

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA DE HEPATOLOGIA

CAROLINE ALCURE PINTO

**ASPECTOS CLÍNICOS E EVOLUTIVOS DOS CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS
INTERNADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO
ESPÍRITO SANTO**

VITÓRIA
2019

CAROLINE ALCURE PINTO

**ASPECTOS CLÍNICOS E EVOLUTIVOS DOS CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS
INTERNADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO
ESPÍRITO SANTO**

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

Orientadora: Prof. Dra Luciana Lofego Gonçalves.

VITÓRIA

2019



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

**ASPECTOS CLÍNICOS E EVOLUTIVOS DOS CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS
INTERNADOS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

CAROLINE ALCURE PINTO

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

Aprovada em 06 de dezembro de 2019.

Luciana Lofego Gonçalves

Profa. Dra. Luciana Lofego Gonçalves
Orientadora

Isabelle Venturini Signorelli

Dra. Isabelle Venturini Signorelli
Membro da banca

Ana Carolina de Mattos Pimentel Oliveira

Dra. Ana Carolina de Mattos Pimentel Oliveira
Membro da banca

Agradeço a Deus pela realização deste sonho. Aos meus pais e irmãos que sempre estiveram ao meu lado em todas as etapas da minha formação, vocês foram fundamentais para mais essa conquista. À minha orientadora pela paciência, compreensão e incentivo. Aos meus professores pelo aprendizado e contribuição no meu crescimento profissional e pessoal. A todos que contribuíram para conclusão deste ciclo de residências.

RESUMO

A cirrose hepática é uma doença crônica, progressiva, que evolui de forma assintomática até o primeiro episódio de descompensação aguda (DA). Insuficiência hepática Aguda sobre Crônica (IHAC), da língua inglesa “Acute-on-Chronic Liver Failure” (ACLF), é caracterizada por DA 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. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento dos pacientes internados na enfermaria de gastroenterologia-hepatologia no período de 6 meses (fevereiro a agosto/2019) com descompensação aguda, avaliar presença de ACLF, classificar os pacientes conforme outros escores utilizados em doença hepática crônica, avaliar o desfecho clínico e a mortalidade desses pacientes. Foram incluídos 58 cirróticos com descompensação aguda. A principal etiologia da cirrose hepática foi alcoólica (56,9%; n=33). Nos observamos que 29,3% dos pacientes apresentavam ACLF na internação ou durante o período de acompanhamento, semelhante ao resultado do estudo CANONIC¹ que foi 30,8%, confirmando alta prevalência de ACLF entre os cirróticos internados. A maioria dos cirróticos desenvolveram ACLF grau 1 (20,6%), a presença de ACLF grau 2 foi menos comum (1,7%), tivemos cirróticos graves que desenvolveram ACLF grau 3 (6,89%). ACLF foi mais frequente em pacientes com lesão renal aguda (71%) (p=0,000). Houve significância entre ACLF e a encefalopatia hepática (p=0,007). Na análise de mortalidade, 35,2% dos pacientes com ACLF faleceram, sendo que 66,6% dos pacientes com ACLF-1 morreram, o que difere do estudo CANONIC¹ em que 23,3% dos pacientes com ACLF morreram. Como esperado, a mortalidade foi associada a presença de ACLF, semelhante ao encontrados em outros estudos, como o CANONIC¹, mostrando a importância de utilizar esse novo escore prognóstico na avaliação dos pacientes internados.

Palavras-chave: Cirrose hepática, Descompensação aguda da cirrose, *Acute-on-chronic liver failure* –ACLF.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a chronic, progressive disease that evolves asymptotically until the first episode of acute decompensation (AD). Insuficiência hepática Aguda sobre Crônica (IHAC), from english "Acute-on-Chronic Liver Failure" (ACLF), is characterized by AD resulting from hepatic failure and one or more extrahepatic organic failures associated to high mortality in period between 28 days and 3 months. The objective of this study was to conduct an survey of patients admitted to the gastroenterology-hepatology ward within 6 months (February to August/2019) with acute decompensation, evaluate the presence of ACLF, classify patients according to other scores used in chronic liver disease, to evaluate the clinical outcome and mortality of these patients. Was included 58 cirrhotic patients with acute descompensation. The main etiology of cirrhosis were alcoholic (56,9%; n=33). We observed that 29,3% patients had ACLF on admission or during the period of accompaniment, similar to the result of the study CANONIC¹ which was 30.8%, confirming a high prevalence of ACLF among hospitalized cirrhotics. The majority of cirrhotics patients developed grade 1 ACLF (20,6%), presence of grade 2 ACLF was less common (1,7%). ACLF was more frequent in patients with acute kidney injury (71%) (p=0,000). There was statistical significance between ACLF and hepatic encephalopathy (p=0,007). In mortality analysis, 35,2% of patients with ACLF died, whereas 66,6% of patients with grade 1 ACLF died, differing from CANONIC¹ study in which 23,3% of patients with ACLF died. As expected, mortality was associated with the presence of ACLF, similar to that found in other studies, such as CANONIC¹. This shows the importance of using this new prognostic score in the evaluation of hospitalized patients.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. CLIF Consortium organ failure score. (CLIFC OF)	14
Tabela 2. Classificação de ACLF conforme estudo CANONIC	14
Tabela 3. Etiologia da cirrose hepática nos cirróticos descompensados	20
Tabela 4. Etiologia, prevalência e mortalidade de cirróticos com ACLF em seis estudos.....	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Relação entre etiologias da cirrose hepática e sexo.....	21
Gráfico 2. Descompensações prévias dos cirróticos internados	21
Gráfico 3. Prevalência de ACLF nos cirróticos internados	23
Gráfico 4. Prevalência dos graus de ACLF dos cirróticos internados	23
Gráfico 5. Prevalência do escore CHILD e idade	24
Gráfico 6. Prevalência do escore MELD e idade.....	24
Gráfico 7. Prevalência de ACLF e idade	25
Gráfico 8. Prevalência descompensação prévia da cirrose e desenvolvimento de ACLF.....	25
Gráfico 9. Prevalência de óbito de acordo com o escore CLIF-C AD.....	27
Gráfico 10. Prevalência de óbito na internação e escore MELD	28
Gráfico 11. Prevalência de óbito e escore CHILD	29

LISTA DE SIGLAS

ACLF	Acute-on-chronic liver failure
CBP	Colangite biliar primária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CLIF-SOFA	Consortium organ failure score - Sequential Organ Failure Assessment
DA	Descompensação aguda
EH	Encefalopatia hepática
EASL-CLIF	Chronic Liver Failure Consortium of the European Association of the Study of the Liver
FiO2	Fração de oxigênio inspirado
HDA	Hemorragia digestiva alta
IHAC	Insuficiência hepática Aguda sobre Crônica
INR	Internacional Normalized Ratio
IR	Insuficiência renal
LRA	Lesão renal aguda
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic SteatoHepatitis
NTA	Necrose tubular aguda
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO2	Pressão parcial de oxigênio arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO2	Saturação de oximetria de pulso

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Justificativa	17
3. Objetivo	18
4. Material e método	19
5. Resultados	20
6. Discussão	30
7. Conclusão	33
Referências bibliográficas	34
Anexo I	36

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é uma doença crônica, progressiva, caracterizada por fibrose, distúrbios graves do fluxo venoso intra-hepático, hipertensão portal e insuficiência hepática.¹

A cirrose 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.²

Ascite é o acúmulo de líquido livre de origem patológica na cavidade abdominal, é a descompensação mais comum da cirrose. No período de 10 anos 70% dos cirróticos desenvolvem ascite, com sobrevida de 50% após 2 anos do seu início. Peritonite bacteriana espontânea (PBE) é definida como infecção bacteriana do líquido ascítico, diagnosticada pela contagem de polimorfonucleares maior que 250/mm³ no líquido ascítico, tendo a cultura negativa em até 60% dos casos.^{3,4}

Encefalopatia hepática (EH) ocorre em 50-70% dos cirróticos. Geralmente desencadeada por um evento precipitante, como infecção, sangramento, anormalidades eletrolíticas, desidratação, constipação e medicamentos; e resulta do aumento do nível sérico de amônia. Podem ocorrer desde alterações brandas na cognição até coma. A pontuação de West-Haven é usada para classificar a gravidade da EH em: grau 0 – mínima ou subclínica, em que há mudanças sutis no trabalho, anormalidades pequenas de percepção visual ou em testes psicométricos; grau 1 – mudanças de personalidade, déficits de atenção, irritabilidade, incoordenação motora e estado de depressão; grau 2 – mudanças do ciclo sono-vigília, letargia, mudanças de humor e comportamento, *asterix* e anormalidades na fala; grau 3 – alteração do nível de consciência (sonolência), confusão, desorientação, nistagmo, amnésia e hiporreflexia; grau 4 – caracterizado por estupor e coma.³

A hemorragia digestiva alta (HDA) varicosa é responsável por 70% de todos os sangramentos do trato gastrointestinal superior em pacientes com hipertensão portal, e é a segunda maior causa de descompensação da cirrose, com alta taxa de mortalidade. Os sangramentos se apresentam como hematêmese e/ou melena.^{3,4}

O risco de infecção bacteriana na cirrose é decorrente de múltiplos fatores, que incluem a disfunção hepática, shunt portossistêmico, disbiose intestinal, aumento de bilirrubina, disfunção imune associada à cirrose e fatores genéticos. Entre 40-50% dos cirróticos admitidos nos hospitais possuem critérios para SEPSE, sendo as infecções mais comuns: PBE, pneumonia e infecção do trato urinário.² Endocardite, peritonite bacteriana secundária, pneumonia e bacteremia têm pior prognóstico. A taxa de mortalidade é independente da presença ou do tipo de evento precipitante. A presença de infecções bacterianas e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) podem acelerar o curso da cirrose, independente do estágio.⁵

O escore Child-Pugh inclui três variáveis contínuas (tempo de protrombina, bilirrubina total e albumina) e duas quantitativas (ascite e encefalopatia hepática). Uma pontuação 1, 2 ou 3 foi atribuída às variáveis, a fim de definir três grupos de pacientes com doenças de gravidade crescente, identificadas pelas letras A, B e C. O grupo A é formado por pacientes com escore (soma de pontos) entre 5 e 6, o B entre 7 e 9 e o C entre 10 e 15. O escore MELD resulta num valor numérico obtido através de uma fórmula logarítmica em que as variáveis são os níveis séricos de creatinina e bilirrubina e o valor do INR (*Internacional Normalized Ratio*). É um sistema de pontuação utilizado para predizer mortalidade em 90 dias (3 meses), em pacientes com doença hepática terminal a partir dos 12 anos de idade. Priorizando pacientes em lista de transplante hepático conforme critérios de gravidade e não tempo de fila a partir de 2006 pela legislação brasileira.⁶

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário do fígado mais comum. Trata-se da quinta causa mais comum de câncer em homens e da oitava mais comum em mulheres. Tendo a cirrose hepática e as hepatites virais, principalmente Hepatite B, como fatores de risco. Os critérios de Milão foram estabelecidos para os doentes com um CHC ≤ 5 cm ou até 3 nódulos ≤ 3 cm, com ausência de trombose tumoral e metástases extrahepáticas. Os critérios de Milão foram criados por Massaferrro em 1996 e relacionava sobrevida de 75% em 4 anos nos pacientes transplantados dentro destes critérios. Em alguns centros de transplantes no Brasil se utilizam os critérios de Milão-Brasil onde os nódulos menores que 2cm não são considerados.^{3,7}

Insuficiência hepática Aguda sobre Crônica (IHAC), da língua inglesa “Acute-on-Chronic Liver Failure” (ACLF) é definida como uma síndrome que ocorre em pacientes cirróticos, com ou sem diagnóstico prévio, caracterizada por

descompensação hepática aguda (DA) 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.⁸

O primeiro e único grande estudo prospectivo até hoje destinado a definir ACLF e seu fenótipo foi o estudo CANONIC¹, desenvolvidos pelos investigadores do EASL-CLIF. Resumidamente, 1.343 pacientes cirróticos internados em 29 hospitais europeus para tratamento de descompensação aguda da cirrose foram incluídos. 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 sendo criado o escore CLIF-OF (Tabela 1).⁹

Os três pilares da ACLF são a definição de falência orgânica, presença de cirrose hepática pré estabelecida e mortalidade 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.¹

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 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).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

Tabela 1. CLIF Consortium organ failure score. EH- encefalopatia hepática; PAM- pressão arterial média; INR – Internationalnormalisedratio; PaO₂ – pressão parcial de oxigênio arterial; FiO₂- fração de oxigênio inespírito; SpO₂ – saturação de oximetria de pulso. A área sombreada na tabela 1 descreve os critérios para o diagnóstico de falência orgânica. (ARROYO e cols, 2016).

A tabela 2 mostra a classificação de ACLF em ausente, grau 1, 2 e 3. O prognóstico piorou em paralelo com grau ACLF, apresentando mortalidade em 28 dias de 22% no grau 1 e de 79% no grau 3.⁹

Tabela 2. Classificação de 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.

Tabela 2. Classificação de ACLF conforme estudo CANONIC Cr – creatinina sérica. (ARROYO e cols, 2016)

ACLF é um processo dinâmico que pode ser desenvolvido, melhorado, resolvido ou piorado durante o período de internação hospitalar. No CANONIC¹, 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%).^{10,11}

A partir do estudo CANONIC¹ 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.¹²

A insuficiência hepática é definida pelo escore CLIF-SOFA como bilirrubina total ≥ 12 mg/dL, que é considerada a principal manifestação da ACLF juntamente com a coagulopatia. A presença de hiperbilirrubinemia está associada a maior risco de infecções, que geram maior resposta inflamatória agravando a hipertensão portal; o que é atribuído a 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.¹³

A coagulação no paciente cirrótico é usualmente anormal por um reequilíbrio de fatores pró e anticoagulantes. Na ACLF o processo inflamatório pode desencadear um "equilíbrio instável" e ser manifestado por qualquer sangramento ou complicações trombóticas. A falência do sistema de coagulação é definida pelo escore CLIF-SOFA como INR $\geq 2,5$ ou contagem de plaquetas $< 20000/\mu\text{L}$.¹³

Encefalopatia hepática (EH) é uma manifestação comum da ACLF, sendo definida pelo escore CLIF-SOFA pelo grau de desenvolvimento da EH pela classificação de West-Haven, onde sem EH gera um ponto, EH grau I e II dois pontos e EH grau III e IV três pontos.¹⁴ Pacientes com ACLF e EH tem alta taxa de mortalidade, frequentemente associada a infecções bacterianas, alcoolismo ou hiponatremia dilucional.¹³ Edema cerebral na ACLF é extremamente raro.²

Falência renal é definida pelo escore CLIF-SOFA como creatinina ≥ 2 mg/dl e utilização de terapia de substituição renal. Síndrome hepatorenal (SHR) é considerada um distúrbio funcional secundária a vasodilatação esplênica, hipotensão arterial, vasoconstrição renal, ativação do sistema simpático e neuro-hormonais.¹⁴

Falência circulatória na ACLF 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 (tais como dopamina, dobutamina, terlipressina, epinefrina e norepinefrina). Na pontuação do CLIF-OF, a PAM maior que 70 mmHg gera um ponto, menor que 70 mmHg dois pontos e a necessidade do uso de vasopressores três pontos.¹³ A falência circulatória é caracterizada pela circulação hiperdinâmica, com vasodilatação esplênica, 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, mas dados que suportam essa hipótese não existem.¹⁴

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 da gasometria arterial: relação PaO_2 (pressão parcial de oxigênio arterial) dividida pela FiO_2 (fração de oxigênio inspirado) ou relação SpO_2 (saturação de oximetria de pulso) dividida pela FiO_2 . Quando PaO_2/FiO_2 é maior que 300 gera 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.¹³

2 JUSTIFICATIVA

É importante conhecer a epidemiologia, desfecho clínico e mortalidade dos pacientes cirróticos, com ou sem Acute-on-chronic liver failure (ACLF), internados na enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Antônio Cassiano de Moraes (HUCAM). O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz podem reduzir a mortalidade desses pacientes. É fundamental que o médico clínico, gastroenterologista e hepatologista conheça o perfil dos cirróticos descompensados internados no hospital de referência do estado em hepatologia; saiba realizar o diagnóstico precoce, estratificar os riscos e iniciar o tratamento para redução da mortalidade desses pacientes.

3 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento dos pacientes internados na enfermaria de gastroenterologia-hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) no período de 6 meses (fevereiro a agosto/2019) com descompensação aguda, avaliar presença de *Acute-on-chronic liver failure* –ACLF, classificar os pacientes em outros escores utilizados em cirróticos, avaliar o desfecho clínico e a mortalidade desses pacientes. Comparar os dados obtidos durante o estudo com a literatura mais recente.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada um estudo prospectivo, tipo série de casos através da avaliação dos pacientes cirróticos internados na enfermaria de Gastroenterologia do HUCAM pelo período de 06 (seis) meses, entre fevereiro e agosto de 2019, totalizando 58 pacientes.

A análise dos resultados foram realizadas no software SPSS, versão 20.

O projeto foi submetido ao comitê de ética do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP e aprovada pela Plataforma Brasil. Os pacientes foram informados do estudo e assinaram um termo de consentimento por escrito.

Critérios de inclusão foram pacientes portadores de cirrose hepática diagnosticados previamente a internação, presença de descompensação aguda da cirrose hepática, maiores de 18 anos e aceitação pelo paciente e/ou responsável em participar do estudo, após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Critérios de exclusão foram paciente com internação eletiva, sem descompensações agudas, gestante e menores de 18 anos.

Concomitantemente procedeu-se a uma revisão bibliográfica do tema. Pesquisando nas bases de dados do PubMed.

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 58 pacientes cirróticos descompensados internados na enfermaria de gastroenterologia, destes pacientes 74,1% eram homens (n=43) e 25,9% mulheres (n=15); 48,3% caucasianos (n=28), 44,8% pardos (n=26), 5,2% pretos (n=3) e 1,7% índio (n=1). A média de idade dos pacientes foi de 60,12 ± 9,5 anos. Em relação a origem, 94,8% eram provenientes do nosso serviço (n= 55) e 5,17% transferidos de outra instituição (n=3).

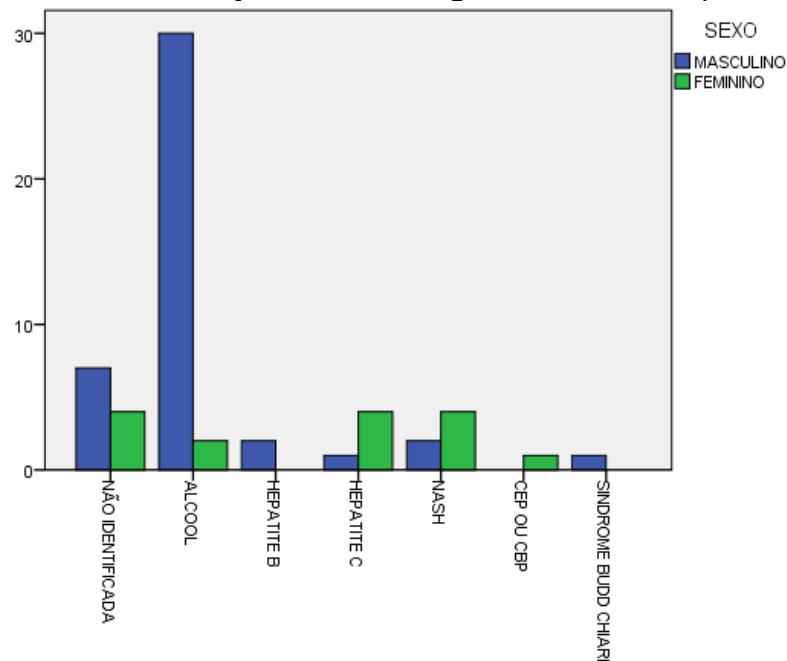
A etiologia da cirrose hepática mais comum foi alcoólica (56,9%; n=33), seguida de criptogênica (17,2%; n=10), NASH (10,3%, n= 6), hepatite C crônica (3,4% n=2), ciolangite biliar primária - CBP (1,7% n=1) e síndrome de Budd Chiari (1,7% n=1). Foi observado que 3 pacientes apresentavam como etiologia da cirrose hepatite crônica C + álcool (5,2%) e 2 pacientes hepatite B + álcool (3,4%).

Tabela 3. Etiologia da cirrose hepática nos cirróticos descompensados

Etiologia	Frequência	Percentual (%)
ÁLCOOL	33	56,9
CBP	1	1,7
CRIPTOGÊNICA	10	17,2
HEPATITE C E ALCOOL	3	5,2
HEPATITE B E ALCOOL	2	3,4
HEPATITE C	2	3,4
NASH	6	10,3
SINDROME BUDD CHIARI	1	1,7
Total	58	100,0

Avaliando a etiologia da cirrose quanto ao sexo, a cirrose por álcool foi mais prevalente no sexo masculino ($p=0,001$). Na nossa casuística 76,7% dos homens (n=33) e 20% das mulheres (n=3) tinham um consumo de álcool maior ou igual a 40g/dia, sendo que 19% dos cirróticos faziam uso de álcool esporádico (<40g/dia) (n=11). Dos alcoolistas 27,6% (n=16) estavam em abstinência e 29,3% (n=17) mantinham ingestão ativa até a internação. Todos os pacientes com cirrose por hepatite B crônica (n=2) tinham ingestão alcoólica igual ou maior que 40 gramas por dia.

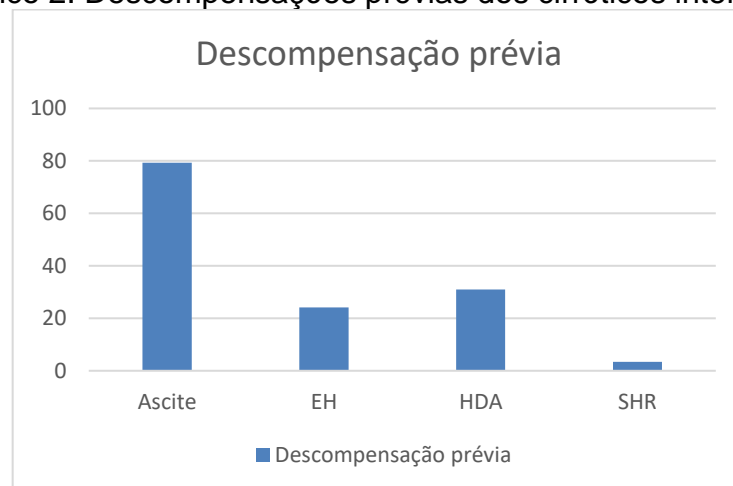
Gráfico 1. Relação entre etiologias da cirrose hepática e sexo.



Em relação ao tabagismo 51,7% eram ex tabagista (n=30) e 6,9% tabagista em atividade (n=4).

Dos cirróticos estudados 84,5% já haviam descompensado previamente (n=49). Desses 58 cirróticos 9 nunca haviam descompensado antes. As descompensações prévias mais frequentes foram: ascite 79,3% (n=46), encefalopatia hepática 24,1% (n=14), hemorragia digestiva alta 31% (n=18) e síndrome hepatorenal 3,4% (n=2). Apenas 12% estavam na fila de transplante hepático (n=7).

Gráfico 2. Descompensações prévias dos cirróticos internados



Na admissão 5 cirróticos possuíam o diagnóstico de carcinoma hepatocelular, sendo 2 dentro dos critérios de Milão e 03 fora de critérios.

O principal motivo de internação foi ascite 43,1% (n=25), seguido de 20,7% EH (n=12), 17,2% HDA (n=10), 8,6% PBE (n=5), 5,2% outras infecções (n=3) e 3,4% hepatite alcoólica (n=2) . Na inclusão do estudo, 81% dos cirróticos apresentavam ascite (n=47) e 19% não tinham ascite no exame físico e/ou no exame de imagem (n=11). Dos pacientes com ascite, 6,9% possuíam ascite leve (n=4), 41,4% moderada (n=24) e 32,8% tensa (n=19). Na avaliação de encefalopatia a inclusão 29,3% apresentavam flapping – EH grau II (n=17), os fatores precipitantes da encefalopatia hepática foram infecção em 6 pacientes (31,5%), hemorragia digestiva alta em 4 pacientes, uso de diuréticos em 3 pacientes, constipação intestinal em 2 pacientes e em 4 pacientes não foi definido fator precipitante. Em 9 pacientes a hemorragia digestiva alta foi a causa da internação, sendo 8 casos de origem era varicosa e apenas 1 caso por doença ulcerosa péptica.

Na admissão hospitalar 8,6% dos cirróticos eram CHILD A (n=5), 48,3% eram CHILD B (n=28) e 43,1% CHILD C (n=25); a média do MELD foi 17,4.

Durante o período de internação 25,9% fizeram lesão renal aguda (LRA) (n=15), 80% pré-renal (n=12) , 13,3% necrose tubular aguda (NTA) (n=2) e 8,3% síndrome hepatorenal (SHR) (n=1).

Entre os 58 cirróticos descompensados 29,3% (n=17) apresentavam ACLF na internação ou desenvolveram durante o período de acompanhamento. O grau máximo de ACLF foi grau 1 em 12 pacientes, grau 2 em 1 paciente e grau 3 em 4 pacientes. As falências orgânicas nos pacientes com ACLF grau 1 foram: falência renal em 91,6% (n=11), falência de coagulação em 16,66% (n=2), falências hepática e cerebral em 8,33% cada (n=1). O paciente que fez ACLF grau 2 apresentou disfunção hepática e de coagulação. Nos pacientes mais graves, ACLF grau 3, as disfunções orgânicas foram: falências renal + cerebral em todos os casos (n=4), falências circulatória + renal + respiratória + cerebral em 3 casos e de falências circulatória + renal + respiratória + cerebral + coagulação em 2 casos.

Gráfico 3. Prevalência de ACLF nos cirróticos internados

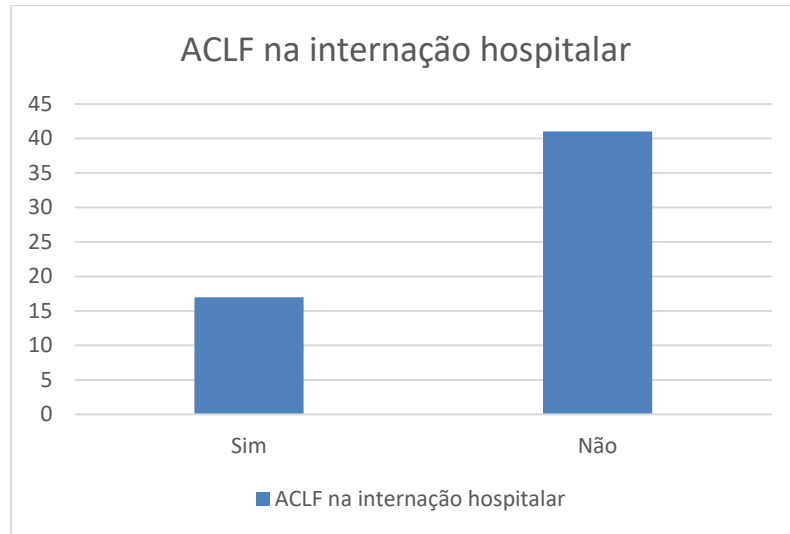
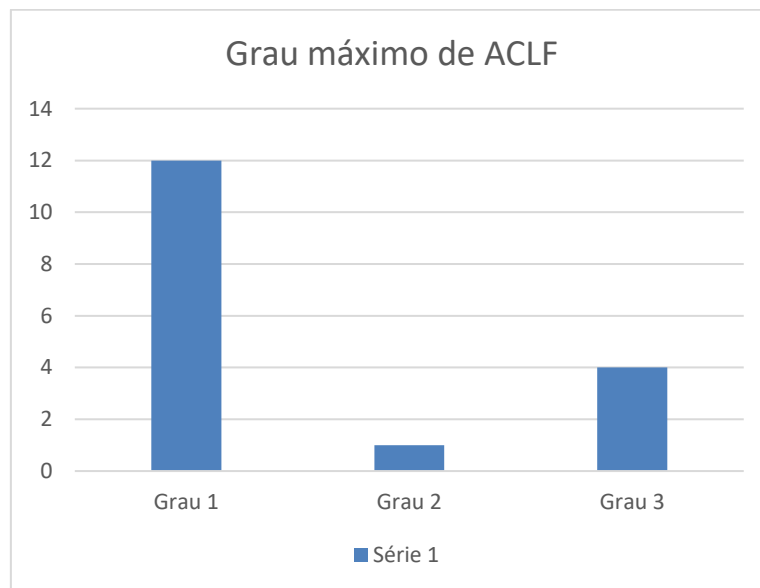


Gráfico 4. Prevalência dos graus de ACLF dos cirróticos internados



Entre os cirróticos internados que desenvolveram ACLF (n=17) os principais fatores precipitantes foram: infecção 70,54% (n=12), uso abusivo do álcool 23,5% (n=4) e hemorragia digestiva 5,88% (n=1). Desses com ACLF por infecção (n=12) 33,3% foi devido PBE (n=4) e 66,6% por infecções de outros sítios (n=8), sendo a mais frequente erisipela de membro inferior.

A presença de ACLF teve correlação significativa para idade menor que 60 anos (p=0,001) e CHILD B e C (p=0,045), enquanto em relação ao MELD não foi significativa (p=0,573).

Gráfico 5. Prevalência do escore CHILD e idade.

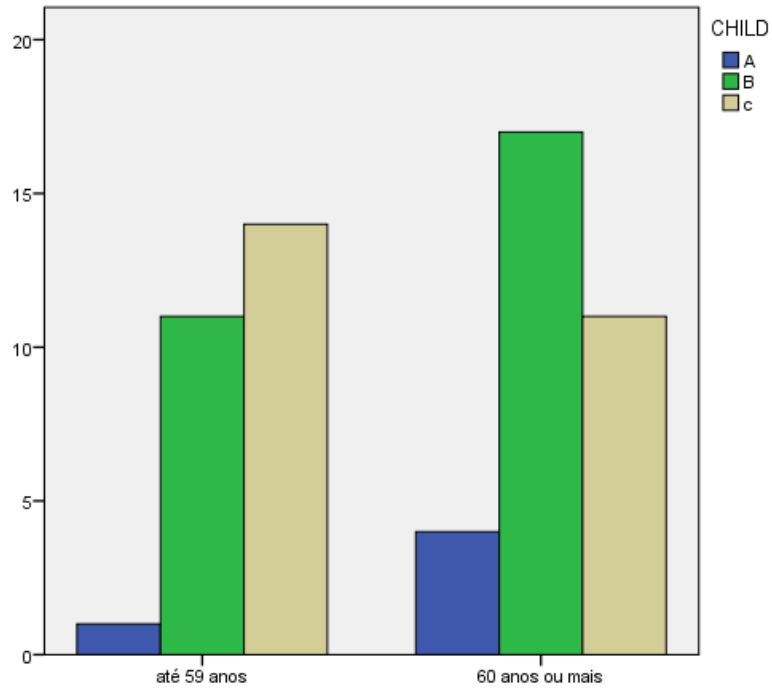


Gráfico 6. Prevalência do escore MELD e idade.

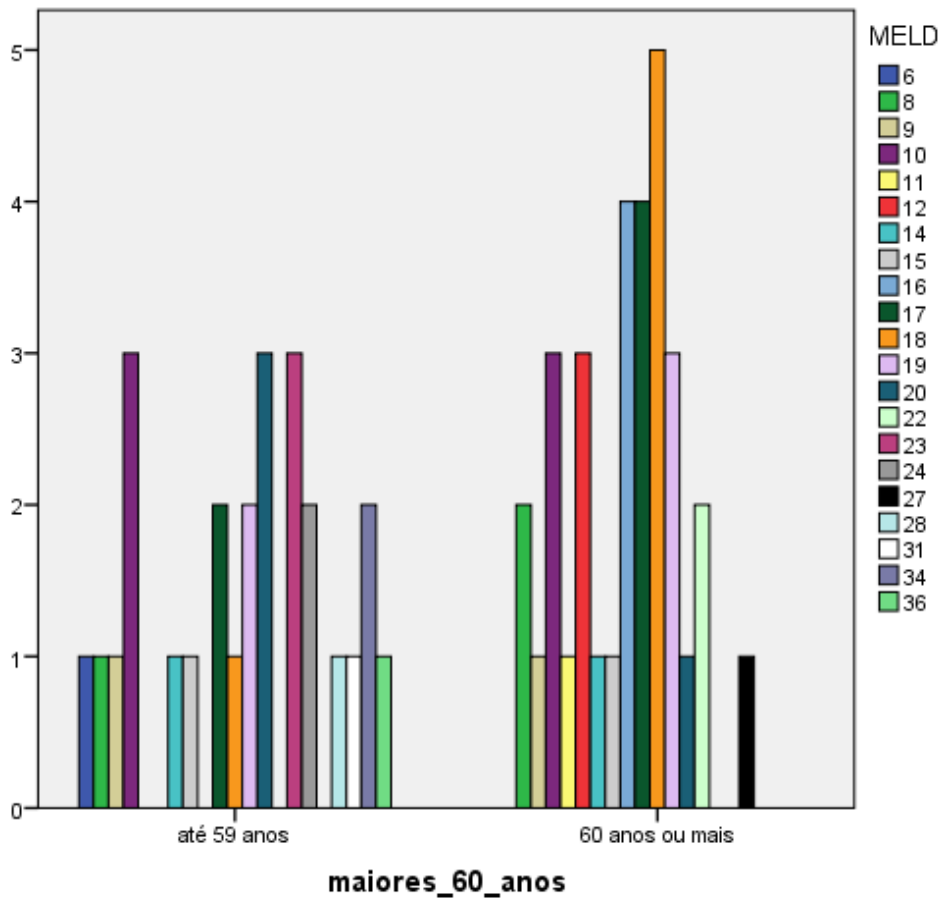
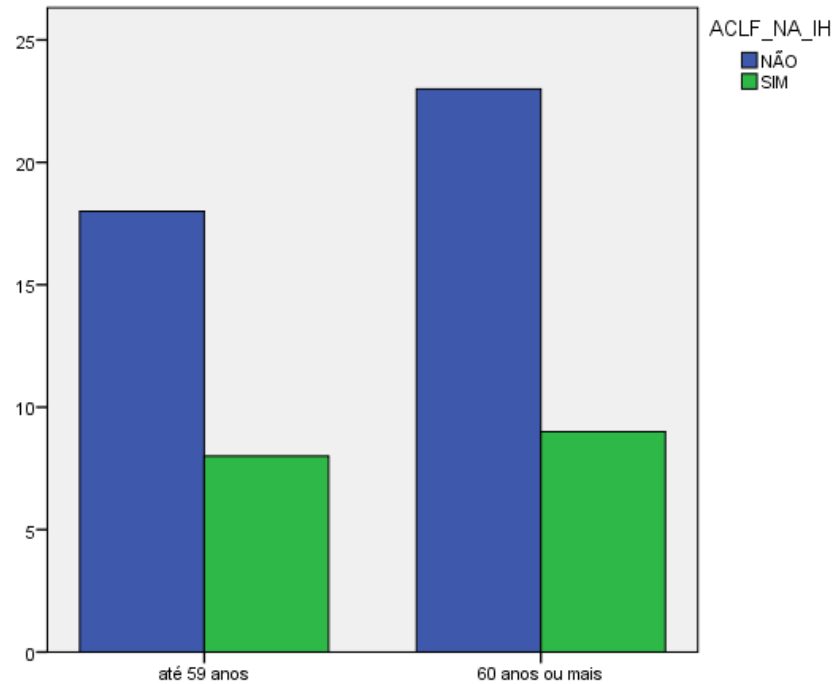
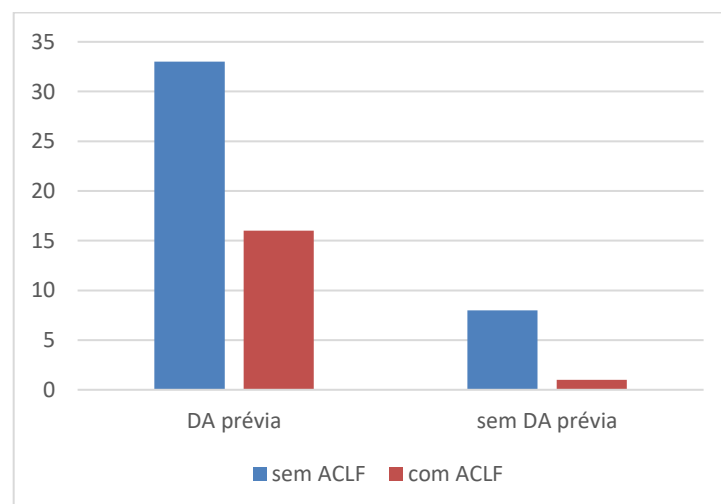


Gráfico 7. Prevalência de ACLF e idade.



Avaliando a presença de descompensações prévias e o desenvolvimento de ACLF, apenas um paciente sem descompensação prévia desenvolveu ACLF, enquanto 16 cirróticos já descompensados previamente desenvolveram ACLF.

Gráficos 8. Prevalência descompensação prévia da cirrose e desenvolvimento de ACLF



O tempo médio de internação em pacientes com ACLF foi de 27 dias \pm 18,5 dias, não houve correlações positivas entre tempo de internação com ACLF ($p=0,269$),

LRA ($p=0,200$) e MELD ($p=0,271$), porém foi significativa em relação ao CHILD ($p=0,009$).

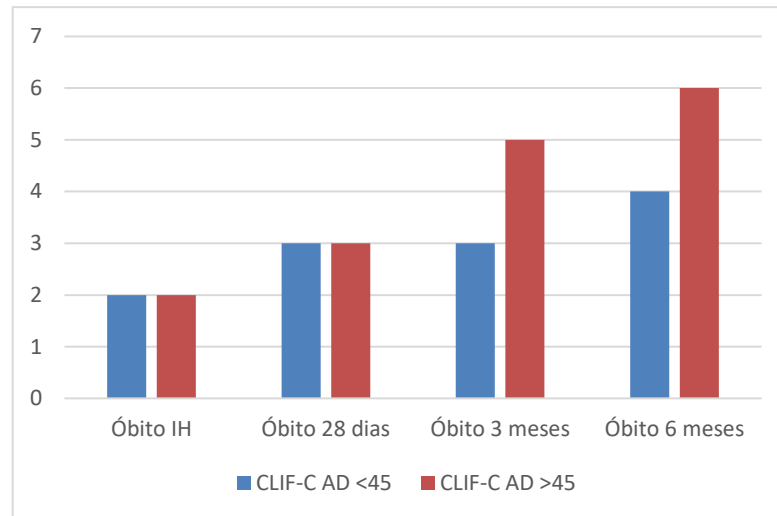
Dos 48 cirróticos internados que apresentavam ascite, 14 desenvolveram ACLF, dos 25 cirróticos com encefalopatia 12 fizeram ACLF, 12 cirróticos apresentaram hemorragia digestiva alta e 4 evoluíram com ACLF, houve significância com desenvolvimento de ACLF e EH ($p=0,007$), mas sem significância entre as demais descompensações ($p=0,615$; $p=0,259$). ACLF foi mais frequente em pacientes com LRA (71%) ($p=0,000$).

Após alta hospitalar, 15/58 (25,9%) cirróticos reinternaram, sendo que 26,6% das reinternações ocorreram nos primeiros 30 dias após a alta ($n=4$). Durante o estudo, 20 pacientes foram a óbito (34,5%), destes 8,6% ($n=5$) morreram na primeira internação, 12,1% ($n=7$) morreram no período de 28 dias de acompanhamento, 10,3% ($n=6$) em 3 meses de acompanhamento e o restante em até 6 meses 8,6% ($n=5$). Avaliando óbito e os escores prognósticos, houve correlação significativa apenas com ACLF ($p=0,003$), não foi significativa com MELD e CHILD ($p=0,062$; $p=0,474$).

Correlacionando grau de ACLF e o tempo de óbito, na internação todos os pacientes com ACLF grau 3 evoluíram pra óbito ($n=4$), enquanto apenas 1 paciente com ACLF grau 1 faleceu. Em 28 dias de acompanhamento a mortalidade dos pacientes com ACLF grau 1 foi 33,3% ($n=4$). Após 3 meses 50% dos cirróticos com ACLF grau 1 haviam evoluído a óbito ($n=6$) e aos 6 meses 66,6% ($n=8$). Quanto maior gravidade do ACLF maior mortalidade durante a internação ($p=0,004$), em 28 dias ($p=0,043$), 3 meses ($p=0,064$) e 6 meses (0,075).

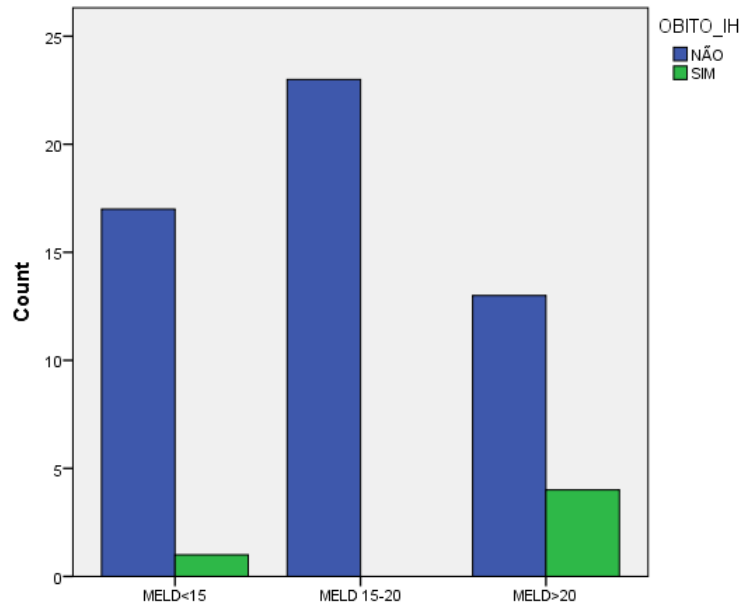
Quando analisamos CLIF-C AD nos pacientes cirróticos sem ACLF ($n=41$), 12,19% apresentavam escore CLIF-C AD <45 ($n=5$) e 87,8% escore maior ou igual a 45 ($n=36$). No período de internação dos 41 pacientes sem ACLF, 2 pacientes com CLIF-C AD <45 e 2 com CLIF-C AD >45 foram à obito; avaliando nos primeiros 28 dias, 3 pacientes com escore <45 e 3 paciente com CLIF-C AD >45 morreram; após 3 meses 3 pacientes com CLIF-C AD <45 e 5 pacientes com CLIF-C AD >45 morreram e no final de 6 meses o total de óbitos foi 4 em pacientes com CLIF-C AD <45 e 6 pacientes com escore maior ou igual a 45.

Gráfico 9. Prevalência de óbito de acordo com o escore CLIF-C AD



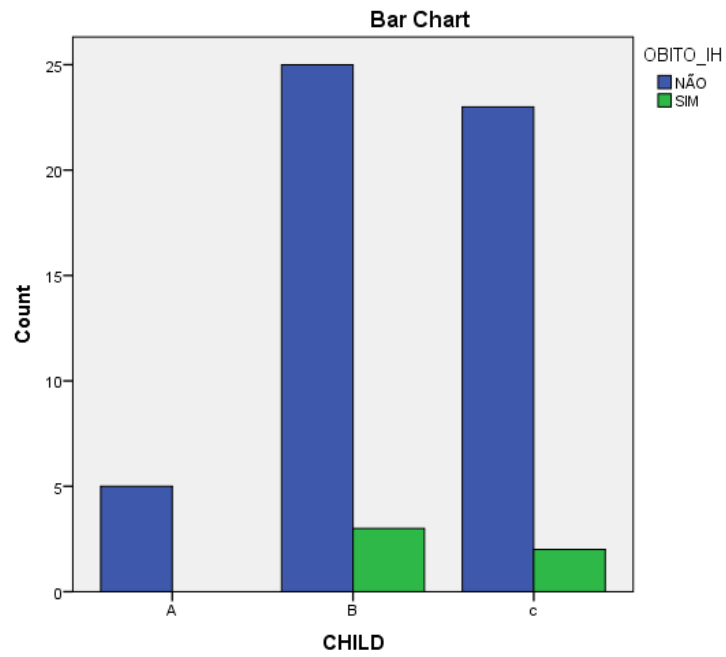
Não houve correlação significativa entre escore do MELD e mortalidade durante a primeira internação ($p=0,020$), na reavaliação em 28 dias ($p=0,018$), em 3 meses ($p=0,049$) e no período de 6 meses ($p=0,085$). Durante a internação hospitalar, 6,89% dos cirróticos com MELD maior que 20 evoluíram a óbito ($n=4$) e apenas 1,72% dos cirróticos com MELD <15 ($n=1$). Em 28 dias a mortalidade em cirróticos com MELD <15 era 1,72%, com MELD entre 15 e 20 era 5,17% ($n=3$) e MELD > 20 era 10,34% ($n=6$). Após 3 meses MELD <15 se mantinha em 1,72%, MELD entre 15 e 20 foi 12,06% ($n=7$) e MELD >20 foi 13,79% ($n=8$). Aos 6 meses de acompanhamento 5,17% dos cirróticos com MELD <15 faleceram, 12,06% com MELD 15-20 e 17,24% com MELD >20.

Gráfico 10. Prevalência de óbito na internação e escore MELD



Avaliando o escore CHILD e tempo de óbito não houve relação significativa entre a gravidade avaliada pelo CHILD e o tempo de óbito na primeira internação ($p=0,589$), em 28 dias ($p=0,691$), em 3 meses ($p=0,138$) e em 6 meses ($p=0,211$). Entre os 4 pacientes CHILD A que foram incluídos no estudo, 1 paciente evoluiu para óbito em 6 meses (1,72%). Durante a primeira internação hospitalar nenhum paciente CHILD A foi a óbito, 3 pacientes CHILD B morreram (5,17%) e 2 CHILD C (3,44%). Em 28 dias de acompanhamento nenhum CHILD A morreu, 10,34% dos cirróticos CHILD B foram à óbito ($n=6$), e 6,84% CHILD C ($n=4$). Após 3 meses nenhum CHILD A faleceu, 7 cirróticos CHILD B (12,06%) morreram e 9 CHILD C (15,5%). No final dos 6 meses, 1 CHILD A faleceu, 8 CHILD B (13,79%) e 12 CHILD C (20,68%).

Gráfico 11. Prevalência de óbito e escore CHILD



5 DISCUSSÃO

A etiologia da cirrose hepática por álcool é mais prevalente na Europa¹ e nos estudos latino-americanos^{14,16}, como em nossa casuística. Na China¹⁷ a principal causa é a hepatite crônica B, como demonstrados na tabela 4.

Observamos no nosso estudo que 29,3% dos pacientes apresentavam ACLF na internação ou no período de acompanhamento, semelhante ao resultado do estudo CANONIC¹ que foi 30,8%, confirmando alta prevalência de ACLF entre os cirróticos internados. Na maioria dos casos, os cirróticos desenvolveram ACLF grau 1, 11% no estudo CANONIC¹ e 20,6% na nossa casuística. A presença de ACLF grau 2 foi menos comum, 8% no estudo CANONIC¹ e 1,7% em nosso hospital. Nosso estudo tivemos muitos cirróticos graves que desenvolveram ACLF grau 3 (6,89%), enquanto no estudo CANONIC¹ foram 3,5% de ACLF grau 3. (Tabela 4).

Tabela 4. Etiologia, prevalência e mortalidade de cirróticos com ACLF em seis estudos.

	Estudo CANONIC Europeu 2013	Estudo CLIF Coreia do Sul 2015	Estudo CANÔNIC China 2018	Estudo COOSH China 2018	3 coortes integradas Latino- americanas* 2016	Estudo HUCAM Brasil 2019
Etiologia da cirrose						
Álcool	51,9%	61,5%	-	-	42,2%	56,9%
Hepatite C	29,1%	7%	-	-	35,8%	8,6%
Hepatite B	5,2%	23%	100%	100%	3,2%	3,44%
Outras	13,7%	5%	-	-	18,7%	31,06%
Prevalência de ACLF	30,9%	18%	33,7%	26,3%	28,8%	29,3%
Mortalidade 28 dias com ACLF	32,8%	35,4%	44%	51,7%	59,8%	35,2%
28 dias sem ACLF	1,9%	1,0%	2,6%	4,5%	9,9%	9,75%
Mortalidade						
ACLF-1	23,3%	-	23,2%	34%	47,7%	66,6%
ACLF-2	31,3%	-	40,3%	53,9%	76,9%	0%
ACLF-3	74,5%	-	60,2%	81,8%	94,4%	100%

Tabela modificada do Projeto de Pesquisa ACLARA. *Dados derivados da integração de 3 coortes prospectivas independentes de Buenos Aires, Florianópolis e Porto Alegre.

No estudo CANONIC¹, em 30% dos pacientes com ACLF o fator desencadeante foi infecção e em 25% foi o uso de álcool, enquanto na nossa casuística 70,5% tiveram infecção como fator precipitante e 23,5% por álcool. No nosso estudo 27,6% dos etilistas estavam em abstinência (n=16) na admissão hospitalar, o que justifica menor percentual de álcool como desencadeante de ACLF. Outro achado interessante foi que o principal fator desencadeante de ACLF no nosso estudo foi infecção, sendo apenas 33,3% PBE, a grande maioria 66,6% foram infecções de outros sítios, principalmente infecção de partes moles, com alta prevalência entre nossos pacientes.

Correlacionando com estudo CANONIC¹, 25% dos cirróticos que desenvolveram ACLF não haviam descompensado previamente, definindo que a ACLF é uma complicação da cirrose precoce. Porém no nosso estudo apenas 1 paciente dos 17 que apresentaram ACLF nunca havia descompensado.

ACLF foi mais frequente em pacientes com lesão renal aguda (71%) (p=0,000). Houve significância também entre ACLF e a encefalopatia hepática (p=0,007), pois a EH grau I e II associada a uma falência isolada, exceto renal, configura ACLF grau I.

Na análise de mortalidade, 35,2% dos pacientes com ACLF faleceram, semelhante a mortalidade do estudo CANONIC¹, e 9,75% dos pacientes sem ACLF, que se assemelha aos estudos latino-americanos^{15,16}. Em relação ao grau de ACLF e mortalidade, 66,6% dos pacientes com ACLF-1 de nosso estudo morreram, o que difere do estudo CANONIC¹ em que 23,3% dos pacientes com ACLF morreram. Tivemos apenas um paciente com ACLF-2 e este paciente não faleceu no período de 6 meses de acompanhamento. Na avaliação de mortalidade em ACLF-3 nossa casuística foi semelhante a coorte latino-americana^{15,16}. A mortalidade associada à ACLF nos estudos latino-americanos^{15,16} é a mais alta relatada até agora.

No nosso estudo tivemos um óbito de paciente CHILD A sem ACLF, que se tratava um cirrótico com carcinoma hepatocelular dentro de critérios de Milão, em fila de transplante hepático, que durante o período de acompanhamento evoluiu com rápida progressão do CHC, piora significativa da função hepática e foi à óbito por HDA varicosa.

Nos pacientes sem ACLF, o escore CLIF-AD permitiu identificar pacientes com baixa mortalidade. No estudo CANONIC¹ pacientes com CLIF-AD menor ou igual a 45 tiveram a taxa de sobrevida 98,2%, sugerindo que esses cirróticos poderiam receber alta hospitalar precoce. Entretanto no nosso estudo 12,9% apresentavam CLIF-C AD

< 45, com alta mortalidade, aproximadamente 80% dos pacientes cirróticos sem ACLF com CLIF-AD<45 faleceram durante os 6 meses de acompanhamento, enquanto 14,63% dos pacientes com CLIF-AD > 45 morreram. Isso pode ser explicado pela pequena amostra de pacientes com CLIF-AD<45 (n=5), precisamos aumentar nossa casuística com novos estudos.

Como esperado a mortalidade foi associada a presença de ACLF, semelhante ao encontrados em outros estudos, como o CANONIC¹. O que mostra a importância de utilizar esse novo escore prognóstico na avaliação dos pacientes internados.

6 CONCLUSÃO

Nosso levantamento avaliou os 58 cirróticos descompensados internados, sendo o álcool a principal etiologia da cirrose, predominante no sexo masculino e em caucasianos. A principal descompensação que motivou a internação hospitalar foi ascite.

Esse estudo mostrou que 28,3% dos cirróticos tiveram ACLF, sendo mais frequente em pacientes com LRA. Na maioria dos casos, os cirróticos desenvolveram ACLF grau 1. A mortalidade dos pacientes com ACLF foi de 35,2% semelhante ao estudo CANONIC¹. Houve alta mortalidade dos cirróticos sem ACLF com CLIF-AD<45, porém nossa amostra foi pequena, precisamos aumentar nossa casuística com novos estudos.

Como esperado a mortalidade foi associada a presença de ACLF, semelhante ao encontrados em outros estudos. Demonstrando a importância dos escores prognósticos na avaliação dos cirróticos, melhorando a qualidade do atendimento a esses pacientes.

No Espírito Santo o HUCAM é a principal referência em hepatologia, temos como limitação a ausência de dados das demais instituições, porém nossos dados são semelhantes a outros hospitais brasileiros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOREAU R, JALAN R, GINES P, PAVESI M, ANGELI P, CORDOBA J, DURAND F, 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.
2. BERNAL W, UM Q, SIMPSON K, WENDON J, UM B. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet*, vol 386, 1576-87, 2015.
3. SLEISENGER & FORDTRAN. **Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado**. Vol 2. 9ª edição. 2014.
4. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2018.
5. ARROYO V, MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*, vol. 62, S131-S143, 2015.
6. COSTA JKL, ASSIS SLM, BRILHANTE V, GUIMARAES APR. Epidemiological profile of cirrhosis of liver patients treated at the Outpatient of Hepatology of Medical Specialties CESUPA Center (CEMEC) in Belem – PA. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig.* 2016; 35 (1): 01-08
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2018.
8. CLARIA J, STAUBER RE, COENRAAD MJ, MOREAU R, JALAN R, ARROYO V, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64:1249-1264.
9. ARROYO, V. BERNARDI, M. 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.
10. GUSTOT T, FERNANDEZ J, GARCIA E, MORANDO F, CARACENI P, ALESSANDRIA C, LALEMAN W, et al. Clinical Course of Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome and Effects on Prognosis. *Hepatology*, vol 62, N1, 2015.
11. MATTOS, A. MATTOS, A. Acute-on-chronic liver failure – old concepts made clearer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:111.

12. JALAN R, PAVESI M, SALIBA F, AMORÓS A, FERNANDEZ J, HOLLAND-FISCHER P, SAWHNEY R, et al. The CLIF Consortium Acute Descompensation Score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2015, vol 62, 831-840.
13. BLASCO-ALGORA S, MASEGOSA-ATAZ J, GUTIÉRREZ-GARCIA ML, ALONSO-LÓPEZ S, FERNÁNDEZ-RODRIGUEZ CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol*, 14; 21(42): 12125-12140, 2015.
14. JALAN R, GINES P, OLSON JC, MOOKERJEE RP, MOREAU R, GARCIA-TSAO G, et al. Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, vol. 57, 1336-1348, 2012.
15. PICON RV, BERTOL FS, TOVO CV, MATTOS AZ. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*, 2017 July 28; 23(28): 5237-5245.
16. SOARES E SILVA PE, FAYAD L, LAZZAROTTO C, RONSONI MF, BAZZO BSC, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver International* ISSN 1478-3223.
17. Projeto de pesquisa: Prevalência, epidemiologia, caracterização e mecanismos da insuficiência hepática aguda sobre crônica (IHAC) na América Latina (da língua inglesa "Acute-on-Chronic Liver Failure", (ACLF). Comparação de dados obtidos em outros estudos regionais (Europa e Asia) (Estudo ACLF-ACLARA). Versão 13.09.2017. Fundação Europeia para o Estudo das Doenças Crônicas do Fígado (EF-CLIF). Consórcio Latino-Americano para o Estudo das Doenças Crônicas do Fígado (ACLF-CLARA Consortium). Consórcio Europeu para o Estudo das Doenças Crônicas do Fígado (EF CLIF Consortium).

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Prevalência, epidemiologia, caracterização e mecanismos da insuficiência hepática aguda sobre crônica (IHAC) na América Latina. Comparação de dados obtidos em outros estudos regionais (Europa e Ásia). Estudo ACLF-ACLARA
Pesquisador principal – Luciana Lofêgo Gonçalves

Introdução

Antes que você possa tomar uma decisão livre e esclarecida para participar deste estudo, você deve entender a natureza desta pesquisa, seus objetivos, seus possíveis riscos, benefícios e desconfortos, além de estar ciente de todos os procedimentos e atividades envolvidos neste estudo. Este processo é conhecido como consentimento livre e esclarecido. Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo clínico.

Desenho do estudo e objetivos:

Essas informações são fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar pacientes como o(a) senhor(a), que apresentam cirrose. Na cirrose existe um risco aumentado do paciente apresentar complicações envolvendo outros órgãos e este estudo quer analisar este aspecto. Atualmente se utilizam as expressões “síndrome de insuficiência hepática aguda sobre crônica” ou “insuficiência hepática crônica agudizada” para estes casos em que a cirrose produz complicações em outros órgãos. Foi recentemente caracterizada em estudos realizados em outras partes do mundo (Europa e Ásia). Entretanto, pouco se conhece sobre essa condição no Brasil. Para a Medicina avançar, precisamos entender com que frequência essa síndrome ocorre, suas causas e o que acontece com o paciente. A comparação de pacientes brasileiros com pacientes de outros países poderá ser de grande valor clínico e ajudar a melhorar a nossa compreensão dos mecanismos que a causam, auxiliando ainda a desenvolver adequadamente novos tratamentos. Se o Sr (a) decidir participar no estudo, o tratamento de sua doença será idêntico ao que teria recebido

se não estivesse participando no estudo. A duração da sua internação no hospital não será afetada por sua participação.

Descrição dos procedimentos que serão realizados especificamente para a pesquisa. Caso decida participar no estudo, realizaremos os seguintes procedimentos:

a) Registraremos de forma totalmente anônima as informações clínicas e os resultados dos exames laboratoriais que fazem parte do seu prontuário e que são habituais para um paciente com esta doença, no início do estudo, oitavo dia da internação e no dia da sua alta hospitalar (ou no vigésimo oitavo dia caso não tenha recebido alta antes). Estes mesmos dados serão coletados novamente caso o sr (a) apresente ou desenvolva a insuficiência hepática aguda sobre crônica aguda. Nesse caso, a coleta ocorrerá no momento do diagnóstico da síndrome, no oitavo e vigésimo oitavo dia após o seu início.

b) Coleta de amostra sangue (30 ml) de uma veia do braço ou por um cateter que eventualmente tenha sido colocado durante seu tratamento e de amostras de urina (15 ml), saliva (2ml) e 20 ml líquido ascítico (líquido acumulado no abdome em casos de cirrose e que sempre são analisados de rotina para determinar se o paciente está com infecção). As amostras serão coletadas nos dias 1, 8 e dia da alta hospitalar ou dia 28 (o que ocorrer primeiro). A finalidade de obtenção dessas amostras será dosar substâncias que mostrem o grau de inflamação ou alteração dos órgãos e pesquisar marcadores genéticos relacionados à doença. Serão realizados estudos genéticos, que poderão envolver um processo chamado sequenciamento completo do genoma. Esse processo poderá revelar informações acerca da sua saúde e de seus familiares.

1- Relação dos procedimentos rotineiros (seriam feitos de qualquer maneira, pois são solicitados pelo seu próprio médico. Não são específicos da pesquisa)

a) Coleta de sangue para realização de exames – coletados de uma veia do braço ou de um cateter (no caso de pacientes que possuam um) ou da artéria do braço, quando indicado.

b) Exames de imagem tais como radiografias, ultrassonografias, tomografias, ressonâncias, endoscopias.

c) Punções do tórax ou abdome para retirada de líquidos acumulados.

2- Descrição dos desconfortos e risco esperados

Em relação aos procedimentos do estudo, os riscos são mínimos, pois envolvem basicamente o registro de informações clínicas e coleta de amostra de sangue, urina, saliva e líquido ascítico. Apesar da obtenção dessas amostras ser necessária para os testes laboratoriais específicos do estudo, a coleta de amostras costuma ser realizada de rotina para realizar os exames laboratoriais que fazem parte do cuidado rotineiro de pacientes com doença do fígado.

Os desconfortos e os riscos de coleta de sangue são mínimos, como pequenos hematomas, manchas roxas e ardência local. Em casos muito raros, a punção poderá acarretar flebite (inflamação da veia) ou infecção local. A coleta de urina ou saliva não apresenta desconfortos. A coleta de amostra de líquido ascítico é um procedimento rotineiro, feito sob anestesia local e indicado pelo médico do paciente. Em raros casos, poderá haver sangramento no local da punção, cujo risco é maior nos pacientes com coagulação do sangue muito alterada. Habitualmente são retirados vários litros em cada punção. Utilizaremos uma pequena amostra desse líquido. Para a maioria dos pacientes,

a coleta desse material será realizada independente da participação do paciente no estudo, pois se trata de procedimento rotineiro. Os demais procedimentos de rotina também possuem risco baixo. As tomografias e ressonâncias podem necessitar do uso de contraste, que em alguns casos pode provocar alergias ou alterações nos rins. A endoscopia poderá ser necessária para controlar sangramentos e necessita de sedação. Os remédios utilizados para sedação durante a endoscopia podem afetar a respiração, embora seja raro e controlável durante o procedimento. Os procedimentos endoscópicos quando necessários sempre são realizados sob sedação. Esse cuidado reduz de forma importante os desconfortos associados ao procedimento. Embora os procedimentos rotineiros possam acarretar riscos mínimos ou mesmo algum grau de constrangimento para o paciente, serão tomadas todas as medidas e cautelas necessárias para evita-los ou reduzi-los. Desta forma, os eventuais danos previsíveis serão evitados.

Benefícios para o participante

O sr (a) não obterá benefício direto para participar no estudo. Entretanto, a análise dos dados obtidos após a conclusão do estudo (com 1.300 pacientes de vários países) poderá resultar em uma melhoria importante do conhecimento sobre essa doença, dos seus mecanismos, prognóstico e tratamento. Talvez, no futuro, pacientes com a mesma doença do (a) sr. (a) ou talvez até mesmo o sr (a) possam se beneficiar desses

novos conhecimentos e de eventuais novas formas de tratamento que sejam descobertas.

Além disto, se conseguirmos entender melhor essa doença, no futuro, poderemos contar com medidas para prevenir as complicações ou para reconhecê-las em uma fase mais inicial, melhorando a eficácia do tratamento.

3- Garantia de contato com os médicos da pesquisa

Em qualquer etapa do estudo, o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O investigador principal é a Profa. Luciana Lofego Gonçalves e o pesquisador executante é a Dra. Izabelle Venturini Signorelli. Ambos podem ser encontrados no seguinte endereço: Unidade do Sistema Digestivo do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), 3º andar, Setor de Endoscopia Digestiva, Avenida Marechal Campos, número 1355, Santos Dumont, Vitória, ES. Telefone: (27) 33357173 e (27) 33357170. Em caso de emergência médica o telefone de contato de plantão (24 horas por dia, 7 dias por semana) é (27) 3335-7174.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Avenida Marechal Campos, número 1355, 3º andar, Santos Dumont, Vitória, ES – telefone (27) 3335-7326; e-mail: cepucam@gmail.com. Horário de atendimento ao público: 07:00 horas as 16:00 horas. O Comitê de Ética em Pesquisa tem como finalidade garantir que a pesquisa se desenvolverá de acordo com as normas éticas e legais, cabendo a ele fiscalizar que todos os procedimentos exigidos por lei serão cumpridos. Deste modo, o Comitê tem um papel importante na monitorização do andamento de uma pesquisa e deverá ser consultado sempre que surgirem dúvidas.

4- É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Sua participação é totalmente voluntária, podendo negar-se a participar ou podendo retirar seu consentimento a qualquer momento, sem necessitar explicar os motivos da sua decisão. Não haverá prejuízo ou nenhuma repercussão para o seu tratamento em caso de retirada do consentimento e o sr (a) continuará a receber o mesmo tratamento oferecido aos demais pacientes atendidos nesta instituição. Se no futuro, o Sr (a) desejar anular seu consentimento, suas amostras de materiais biológicos serão destruídas e os dados associados serão retirados da coleção do estudo ACLARA.

Entretanto, não será possível retirar seus dados de estudos que já tenham sido finalizados ou publicados no momento da solicitação de retirada de consentimento.

5- Direito de confidencialidade – Não será divulgada a identidade de nenhum paciente. Será mantido sigilo, conforme preceitua o código de ética médica. Os dados coletados no estudo serão identificados com um código e somente os médicos do estudo podem relacionar esses dados com o sr (a) e com seu histórico médico. Portanto, sua identidade não será compartilhada com ninguém, exceto nos casos exigidos por lei. Será cumprido, em todas as etapas, o dever de sigilo. Todas as medidas de segurança e proteção de dados pessoais serão tomadas, em conformidade com a legislação vigente. As publicações resultantes não mencionarão em nenhuma hipótese dados pessoais. Assim como o sigilo da sua identidade será garantido, todas as medidas e cautelas necessárias serão tomadas para evitar e proteger contra qualquer tipo de discriminação ou estigmatização social, individual ou coletiva.

6- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas - ao menos dos resultados que já sejam do conhecimento dos pesquisadores na data solicitação.

Fica garantido o direito de ser informado sobre resultados parciais e finais da pesquisa, mediante solicitação do participante. Esclarecemos que nem sempre resultados de pesquisas recebem aprovação ou tem aplicabilidade imediata para o tratamento de novos pacientes e não podem ser considerados de valor clínico para o participante do estudo. Entretanto, caso o Comitê de Ética considere que os resultados são altamente relevantes para o paciente ou sua família, estes serão comunicados aos interessados. Caso queira receber informações sobre resultados da pesquisa, solicitamos que entre em contato com os pesquisadores ou com o Comitê de Ética, nos endereços citados no final deste documento. Informamos que por motivos éticos, caso surja algum resultado ou informação que possa evitar prejuízos à sua saúde ou de seus familiares, comunicaremos à Comissão de Ética para que analise a situação e decida se é conveniente informá-lo ou a seus representantes legais. Informamos que o estudo poderá ser interrompido por decisão dos investigadores, para salvaguardar a segurança do participante da pesquisa. Caso seja necessário interrompe-lo por qualquer motivo, comunicaremos ao Comitê de Ética as razões que levaram à descontinuação do estudo. Fica garantido ao paciente que, em caso de interrupção do estudo, por qualquer que seja o motivo, o seu atendimento e tratamento na instituição será mantido, pelo período de

tempo necessário, uma vez que o estudo é observacional e não interfere no modo como o paciente é tratado na instituição.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional ela será paga pelo orçamento da pesquisa. Fica assegurado ao paciente demandar por indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, conforme as leis do país. O estudo tem caráter observacional (não haverá interferência no tratamento habitual), de modo que não foi contratado nenhum tipo de seguro. A sua participação e a doação de amostras biológicas será gratuita. Não haverá nenhum benefício econômico pessoal direto ou indireto, atual ou futuro, por sua participação, que é voluntária e tem como objetivo ajudar o progresso da ciência. É importante que o (a) sr (a) saiba que não terá direitos comerciais sobre possíveis benefícios ou descobertas que eventualmente surjam nesta pesquisa ou estudos futuros dela decorrentes. Os pesquisadores se comprometem a tratar no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes quaisquer danos à saúde decorrentes direta ou indiretamente da pesquisa, inclusive aqueles surgidos em situações de emergência.

7- Armazenamento de amostras em biorrepositório. Solicitamos a sua autorização para armazenar as amostras congeladas colhidas durante esta pesquisa para eventuais repetições de testes e futuros estudos. Os estudos serão realizados por pesquisadores do consórcio ACLARA em colaboração direta com o Consórcio Europeu para o Estudo da Falência Crônica do Fígado (EF-Clif). Este último presta assessoria ao Consórcio ACLARA e que possui rede de laboratórios fora do Brasil apta a realizar os complexos testes laboratoriais necessários. Futuros projetos de pesquisa somente são realizados se tiverem sido previamente aprovados pelo Comitê de Ética de cada centro participante. Os projetos deverão ser de interesse geral relacionado à cirrose. Garantimos a rastreabilidade das amostras e a confidencialidade das informações, assim como que a pesquisa será realizada de acordo com as normas éticas e legais vigentes. As amostras obtidas serão armazenadas durante o estudo em cada centro de pesquisa, sob responsabilidade direta dos pesquisadores. Posteriormente, na fase final do período de coletas serão enviadas para a cidade de Barcelona, Espanha para a realização dos testes laboratoriais, que são sofisticados e específicos e não estão disponíveis nos hospitais

onde os pacientes foram internados. Na Espanha, ficarão sob a responsabilidade do Dr. Joan Clariá, da Fundação Européia para o Estudo da Falência Crônica do Fígado, cujo endereço é Travessera de Gracia 11 7º, Barcelona, Espanha. Dados para contato: e-mail: joan.claria@efclif.com, telefone- 34-93-2271424. As amostras serão conservadas durante o período do estudo. As amostras excedentes serão guardadas para estudos futuros, relacionados ao tema deste projeto por período máximo de 10 anos, a depender de autorização do Comitê de Ética e não serão destruídas ao final do presente estudo. Em caso de perda ou destruição das amostras, bem como em caso de encerramento do biobanco ou biorrepositório, o participante será informado. Em caso de necessidade de alguma amostra adicional, entraremos em contato com o sr (a) para solicitar novamente sua colaboração.

8- Consentimento para participar. Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Prevalência, epidemiologia, caracterização e mecanismos da insuficiência hepática aguda sobre crônica (IHAC) na América Latina. Comparação de dados obtidos em outros estudos regionais (Europa e Ásia). Estudo ACLF-ACLARA”. Eu discuti com o médico responsável pela pesquisa sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades.

Estou de acordo com a obtenção, armazenamento e a utilização, para finalidades científicas, das informações do meu histórico médico e das amostras de material biológico obtidas neste estudo, com o objetivo de serem realizados estudos e projetos de pesquisa biomédicos relacionados às doenças do fígado. Estes estudos deverão ser realizados por pesquisadores do projeto ACLARA em parceria com pesquisadores do Consórcio Europeu para o Estudo da Falência Crônica do Fígado (EF-CLIF), após terem sido, obrigatoriamente, aprovados pelo Comitê de Ética competente. Deste modo, eu autorizo expressamente:

a) Minha participação no estudo e registro e utilização de dados clínicos obtidos do meu prontuário ou durante entrevista comigo e que passarão a fazer parte da coleção de dados ACLARA. Sim () Não ()

b) A obtenção, processamento, armazenamento e utilização de amostras de sangue, urina, saliva e líquido ascítico, de acordo com as informações contidas neste termo, para este estudo e seu envio para realização de testes laboratoriais no exterior (fora do Brasil). Sim () Não ()

c) A realização de testes genéticos com material genético (DNA) obtido de sangue e/ou saliva para este estudo (genes relacionados à inflamação e imunidade e morte das células e que são importantes para compreender as complicações da cirrose) Sim () Não ()

d) Autorizo a utilização dos dados clínicos, laboratoriais e das amostras de materiais biológicos obtidas para este estudo e para estudos futuros aprovados pelo Comitê de Ética. Fui informado pelos pesquisadores que, de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde número 441, datada de 12 de maio de 2011, que tenho que ser sempre consultado para fins de autorização de uso em novos projetos de pesquisa dos meus dados clínicos, laboratoriais e meus materiais biológicos armazenados, tenho também o direito de me manifestar, necessitando da minha assinatura de novo em consentimento a cada pesquisa. Sim () Não ()

e) Que os médicos pesquisadores entrem em contato comigo ou responsáveis para obter mais informações ou amostras adicionais de materiais biológicos. Sim () Não ()

f) Que os médicos pesquisadores entrem em contato comigo ou com meus familiares ou responsáveis legais para informar resultados do estudo que sejam importantes para minha saúde ou de meus familiares, caso o Comitê de Ética julgue conveniente ou necessário. Fui informado que tenho direito ao acesso integral ao resultado dos testes genéticos que forem realizados, caso eu deseje. Caso se revele alguma informação importante para minha saúde ou de minha família desejo ser contactado pelos pesquisadores. Sim () Não ()

Recebi uma via do termo de consentimento, assinada por mim (ou representante legal) e pelo pesquisador, rubricada em todas as páginas por ambos.

Assinatura do Paciente/ Representante legal Data: / /

Assinatura da Testemunha Data: //

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Somente para o responsável do projeto: Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data: //