

Pedro Eduardo Soares e Silva

**VALIDAÇÃO DO CLIF-SOFA E DA DEFINIÇÃO  
DE *ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE* DO  
CONSÓRCIO EASL-CLIF COMO PREDITORES DE  
MORTALIDADE NA CIRROSE**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Mestrado Profissional  
associado à Residência Médica da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina, para obtenção do título de  
Mestre em Cuidados Intensivos e  
Paliativos.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de  
Lucca Schiavon

Florianópolis  
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Soares e Silva, Pedro Eduardo  
VALIDAÇÃO DO CLIF-SOFA E DA DEFINIÇÃO DE ACUTE-ON-  
CHRONIC LIVER FAILURE DO CONSÓRCIO EASL-CLIF COMO  
PREDITORES DE MORTALIDADE NA CIRROSE / Pedro Eduardo  
Soares e Silva ; orientador, Leonardo de Lucca Schiavon -  
Florianópolis, SC, 2014.  
53 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Cirrose Hepática. 3. Acute-On-  
Chronic Liver Failure . 4. CLIF-SOFA. 5. Preditor de  
Mortalidade. I. Schiavon, Leonardo de Lucca. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

Pedro Eduardo Soares e Silva

**VALIDAÇÃO DO CLIF-SOFA E DA DEFINIÇÃO DE  
*ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE* DO CONSÓRCIO  
EASL-CLIF COMO PREDITORES DE MORTALIDADE NA  
CIRROSE**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica em Cuidados Intensivos e Paliativos da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 26 de agosto de 2014

---

Prof. <sup>a</sup> Rachel Moritz, Dr. <sup>a</sup>  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Leonardo de Lucca Schiavon, Dr.  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. <sup>a</sup> Janaina L. Narciso Schiavon, Dr. <sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. <sup>a</sup> Rosemeri Maurici da Silva, Dr. <sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Fabrício de Souza Neves, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina



## **AGRADECIMENTOS**

Principalmente ao Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, grande incentivador deste estudo, excepcional médico e professor, além de ótimo orientador.

Aos meus professores, Profa. Dra. Janaína Luz Narciso-Schiavon, Profa. Fernanda Gunther Ramos, Profa. Dra. Esther Buzaglo Dantas Corrêa, pela paciência e boa vontade apresentadas durante todo o período de minha residência médica de Gastroenterologia, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Ao colega residente Leonardo Fayad, pelas orientações e ensinamentos prestados.

Aos colegas médicos plantonistas do serviço de emergência do HU-UFSC, por autorizarem o questionamento e a avaliação clínica dos pacientes incluídos, durante suas admissões.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram em participar da pesquisa.

Aos meus pais Edson Pedro da Silva e Marlene Soares e Silva, e a minha esposa Nayane Casas, que sempre me apoiaram durante minha formação.

A instituição Universidade Federal de Santa Catarina, por propiciar esta grande oportunidade de ganho de conhecimento.



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>TABELA 1</b> – Características dos pacientes incluídos e fatores associados com ACLF na admissão.....	26
<b>TABELA 2</b> – Fatores associados com mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.....	28
<b>TABELA 3</b> – Desempenho de diferentes modelos prognósticos em prever a mortalidade em 30 e 90 dias usando o ponto de corte definido por curvas ROC.....	33
<b>FIGURA 1</b> - Sobrevida de pacientes cirróticos em 90 dias de acordo com a presença de ascite e <i>acute-on-chronic liver failure</i> (ACLF) na admissão.....	30
<b>FIGURA 2</b> – Curvas ROC do <i>Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment</i> (CLIF-SOFA), SOFA, <i>Model for End-stage Liver Disease</i> (MELD) e escore Child-Pugh para prever a mortalidade em 30 dias entre pacientes cirróticos.....	32





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACLF</b>	<i>Acute-On-Chronic Liver Failure</i>
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferase
<b>AUROC</b>	Área sob a curva ROC
<b>BPM</b>	Batimentos por Minuto
<b>CLIF</b>	<i>Chronic Liver Failure</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>FC</b>	Frequência Cardíaca
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fração Inspirada de oxigênio
<b>GGT</b>	Gama-glutamil transferase
<b>MELD</b>	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
<b>PAM</b>	Pressão Arterial Média
<b>PBE</b>	Peritonite Bacteriana Espontânea
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>RNI</b>	Relação Normalizada Internacional
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>RVN</b>	Razão de Verossimilhança Negativa
<b>RVP</b>	Razão de Verossimilhança Positiva
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação de Oxigênio Periférica
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>UFSC</b>	Universidade Federal de Santa Catarina
<b>VPN</b>	Valor Preditivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Preditivo Positivo



## SUMÁRIO - ARTIGO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
2.1 PACIENTES	
2.2 PROCEDIMENTOS	
2.3.ESCORE CLIF-SOFA E DEFINIÇÃO DE ACLF	
2.4.ANÁLISE ESTATÍSTICA	
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA	
3.2 PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS COM ACLF NA ADMISSÃO	
3.3 ACLF COMO PREDITOR DE MORTALIDADE	
3.4 DESEMPENHO DO CLIF-SOFA EM PREDIZER A MORTALIDADE EM CURTO PRAZO	
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXO 1 – Escore CLIF-SOFA.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO 2 – Certificado de aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO 3-Instrumento de coleta de dados.....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICE A – Artigo Publicado.....</b>	<b>53</b>

## PÁGINA DE TÍTULO

### **Título do Manuscrito:**

Validação do CLIF-SOFA e da definição de *acute-on-chronic liver failure* do consórcio EASL-CLIF como preditores de mortalidade na cirrose.

### **Autores:**

Pedro Eduardo Soares e Silva<sup>1</sup>, Leonardo Fayad<sup>1</sup>, César Lazzarotto<sup>1</sup>, Marcelo Fernando Ronsoni<sup>1</sup>, Maria Luiza Bazzo<sup>2</sup>, Bruno da Silveira Colombo<sup>1</sup>, Esther Buzaglo Dantas-Correa<sup>1</sup>, Janaína Luz Narciso-Schiavon<sup>1</sup>, Leonardo Lucca Schiavon<sup>1</sup>

### **Afilições:**

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterologia, Universidade Federal de Santa Catarina

<sup>2</sup>Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina

### **Financiamento:**

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

**Número de palavras – resumo:** 298

**Número de palavras – texto principal:** 5.219

## RESUMO

**Introdução:** O conceito de *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) surgiu para identificar os pacientes com falência orgânica e com altas taxas de mortalidade. Entretanto, a ausência de uma definição precisa limita a aplicação clínica e a pesquisa relacionada a esta complicação.

**Objetivos:** Validar a definição de ACLF e o escore CLIF-SOFA recentemente proposto pelo consórcio EASL-CLIF como preditores de mortalidade em pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose.

**Material e Métodos:** Neste estudo de coorte prospectivo, os pacientes foram acompanhados durante sua internação hospitalar e, no caso de alta hospitalar, a avaliação da mortalidade foi realizada por contato telefônico no trigésimo e nonagésimo dias. Todos os pacientes realizaram avaliação laboratorial na admissão hospitalar.

**Resultados:** Entre dezembro de 2010 e novembro de 2013, 192 pacientes cirróticos foram incluídos. Na admissão, 46 pacientes (24%) preencheram os critérios para ACLF (Graus 1, 2 e 3 em 18%, 4% e 2%, respectivamente). A mortalidade em 30 dias foi de 65% no grupo ACLF e de 12% nos demais pacientes ( $P < 0,001$ ). Análise de regressão logística demonstrou que a mortalidade em 30 dias foi independentemente associada com a presença de ascite e ACLF na admissão. A estimativa da probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier no nonagésimo dia foi de 92% em pacientes sem ascite ou ACLF e de apenas 22% nos pacientes com ascite e ACLF. A AUROC do CLIF-SOFA em prever a mortalidade em 30 dias foi de  $0,847 \pm 0,034$ , com sensibilidade de 64%, especificidade de 90% e razão de verossimilhança positiva de 6,61 para valores  $\geq 9$ .

**Conclusões:** Nessa experiência de um único centro, o escore CLIF-SOFA e a definição do consórcio EASL-CLIF de ACLF provaram ser fortes preditores de mortalidade em curto prazo em pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose hepática.

**Palavras Chave:** cirrose hepática; insuficiência de múltiplos órgãos; ascite



## ABSTRACT

**Introduction:** The idea of acute-on-chronic liver failure (ACLF) has emerged to identify those subjects with organ failure and high mortality rates. However, the absence of a precise definition has limited the clinical application and research related to the ACLF concept.

**Objectives:** We sought to validate the ACLF definition and the CLIF-SOFA Score recently proposed by the EASL-CLIF Consortium in a cohort of patients admitted for acute decompensation (AD) of cirrhosis.

**Material and methods:** In this prospective cohort study, Patients were followed during their hospital stay and thirty and 90-day mortality was evaluated by phone call, in case of hospital discharge. All subjects underwent laboratory evaluation at admission.

**Results:** Between December 2010 and November 2013, 192 cirrhotic patients were included. At enrollment, 46 patients (24%) met the criteria for ACLF (Grades 1, 2 and 3 in 18%, 4% and 2%, respectively). The 30-day mortality was 65% in ACLF group and 12% in the remaining subjects ( $P < 0.001$ ). Logistic regression analysis showed that 30-day mortality was independently associated with ascites and ACLF at admission. The Kaplan-Meier survival probability at 90-day was 92% in patients without ascites or ACLF and only 22% for patients with both ascites and ACLF. The AUROC of CLIF-SOFA in predicting 30-day mortality was  $0.847 \pm 0.034$ , with sensitivity of 64%, specificity of 90% and positive likelihood ratio of 6.61 for values  $\geq 9$ .

**Conclusions:** In our single-center experience the CLIF-SOFA and the EASL-CLIF consortium definition of ACLF proved to be strong predictors of short-term mortality in cirrhotic patients admitted for AD.

**Keywords:** liver cirrhosis; acute-on-chronic liver failure; acute decompensation; organ failure





## 1 – INTRODUÇÃO

Cirrose hepática é geralmente caracterizada por uma longa fase compensada, seguida da ocorrência de complicações específicas em aproximadamente 60% dos pacientes após dez anos do diagnóstico (1). Uma vez que o paciente tenha alcançado a fase descompensada, complicações tendem a se acumular, e a sobrevida é significativamente reduzida (2). Descompensações agudas (ex.: ascite, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal) são as causas mais comuns de hospitalização em pacientes com cirrose. Entretanto, é uma entidade heterogênea com diferentes apresentações clínicas e prognóstico variável.

Nos últimos anos, o conceito de *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) foi criado para identificar pacientes cirróticos com deteriorização aguda da função hepática, causada tanto por lesão hepática sobreposta como por fatores precipitantes extra-hepáticos, como, por exemplo, infecção (3). Embora um fator precipitante geralmente esteja presente, ocasionalmente pode não ser reconhecido (3,4). ACLF é também caracterizada pela mortalidade em curto prazo maior que a esperada para cirrose descompensada e para progressão para falência orgânica (3). Ainda que a doença de base seja irreversível, ACLF é considerada um componente reversível da deteriorização aguda da cirrose, com potencial de recuperação ao estado prévio do paciente, antes do evento agudo (3). Embora os aspectos gerais da ACLF sejam vagamente definidos, a ausência de uma definição precisa limitou a aplicação clínica e a pesquisa relacionada ao conceito de ACLF.

Recentemente, o consórcio *European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure* (EASL-CLIF) propôs critérios diagnósticos para ACLF baseados na análise de 1343 pacientes cirróticos admitidos por descompensação aguda da doença (5). A definição de ACLF foi baseada no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) modificado, o *Chronic Liver Failure-SOFA* (CLIF-SOFA), e foi dividida em três graus (ACLF 1 – 3), de acordo com o padrão e com o número de disfunções orgânicas. Usando esta nova classificação, os autores relataram uma prevalência alta de ACLF (22,6% na admissão) e uma forte associação com mortalidade (51,2% no terceiro mês) (5). Embora o estudo CANONIC represente um marco para melhor compreensão e melhor definição de ACLF, ainda existe a necessidade de validar os seus resultados. Além disso, a gravidade e o prognóstico dos episódios de descompensação aguda (e também de ACLF) podem variar entre países e instituições, dependendo de diversos

fatores, incluindo a disponibilidade de equipe especializada, unidades de terapia intensiva e programas de transplante hepático. Desta forma, este estudo busca validar a definição de ACLF e o escore CLIF-SOFA recentemente proposto pelo consórcio EASL-CLIF em uma coorte de pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose.

## **2 - MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 - Pacientes:**

Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes admitidos no departamento de emergência de um hospital terciário brasileiro, devido descompensação aguda de cirrose hepática, no período de fevereiro de 2011 a novembro de 2013. Foram excluídos pacientes nas seguintes situações: hospitalização para procedimentos eletivos, internações não relacionadas com complicações da cirrose hepática, carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão e diagnóstico duvidoso de cirrose. Todos os pacientes foram admitidos inicialmente no departamento de emergência. A decisão de transferir o paciente para a enfermaria ou para a unidade de terapia intensiva (UTI) foi feita a critério do médico que realizou o atendimento, de acordo com a gravidade da descompensação aguda.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido tanto pela histologia (quando disponível) ou pela combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem em pacientes com evidência de hipertensão portal.

O protocolo do estudo obedece aos princípios éticos da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa em humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

### **2.2 - Procedimentos:**

Todos os pacientes admitidos por descompensação aguda (definida como desenvolvimento agudo de encefalopatia hepática, ascite, sangramento gastrointestinal, infecção bacteriana ou a combinação destes) foram incluídos. Os pacientes foram avaliados dentro de 24 horas da admissão por um dos pesquisadores envolvidos no estudo, e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, gênero, etiologia da cirrose, complicações prévias e atuais da cirrose, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca e relação  $SpO_2/FiO_2$ . Todos os pacientes realizaram avaliação laboratorial na admissão, com os seguintes testes: leucócitos totais, contagem de plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Gama-glutamil transferase (GGT), sódio sérico, creatinina, relação normalizada internacional (RNI), albumina, proteína C reativa (PCR), lactato venoso e bilirrubina total.

Alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio de 21 ou mais doses por semana para homens e 14 ou mais doses por semana para mulheres durante as quatro semanas anteriores à admissão (uma dose padrão equivale a 12 g de álcool absoluto) (6). Os pacientes foram acompanhados durante a internação hospitalar e a avaliação da mortalidade no trigésimo e nonagésimo dia foi realizada através de contato telefônico, no caso de alta hospitalar. As taxas de mortalidade em 90 dias não incluíram pacientes que realizaram transplante hepático (pacientes que receberam transplante hepático foram excluídos do acompanhamento).

Indivíduos com suspeita de infecção na admissão hospitalar foram examinados clinicamente para confirmar este diagnóstico e estabelecer a fonte primária da infecção. O diagnóstico da infecção foi feito de acordo com os critérios do *Center for Diseases Control* (7). Peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada quando a contagem de neutrófilos no líquido ascítico foi  $\geq 250/\text{mm}^3$  na ausência de infecção intra-abdominal, independentemente do resultado da cultura (8). Todos os pacientes com PBE receberam ceftriaxone e albumina endovenosa ajustada ao peso, no primeiro e terceiro dia após o diagnóstico. Encefalopatia hepática foi graduada conforme os critérios de West-Haven (9) e, caso presente, um fator precipitante era investigado e lactulose era iniciada, com doses ajustadas conforme a necessidade. Todos os pacientes com sangramento varicoso agudo receberam octreotida endovenosa, um antibiótico (norfloxacina via oral ou ceftriaxone endovenosa) e foram submetidos à terapêutica endoscópica de urgência após estabilização. A suspeita de hepatite alcoólica foi baseada em dados clínicos e laboratoriais. Biópsia hepática não foi realizada sistematicamente neste estudo para diagnóstico de hepatite alcoólica. A severidade da doença hepática foi estimada pelo sistema de classificação Child-Pugh (10) e MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (11) calculados com base nos testes laboratoriais realizados na admissão. O escore SOFA convencional foi calculado usando a relação entre a saturação de oxigênio periférica ( $\text{SpO}_2$ ) e a  $\text{FiO}_2$  ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ), como previamente descrito (12).

### **2.3 – Escore CLIF-SOFA e definição de ACLF:**

O CLIF-SOFA é uma modificação do escore SOFA original e inclui sub-escores variando de 0 a 4 para cada um dos seis componentes

(fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e pulmões), com escores maiores indicando disfunção orgânica mais grave (5). Escores combinados variam de 0 a 24 e fornecem informação sobre a gravidade de um modo geral. Neste estudo, o componente respiratório foi avaliado pela relação  $SpO_2/FiO_2$  (Anexo I).

ACLF foi definido de acordo com a definição do consórcio EASL-CLIF (5):

- Sem ACLF: (1) pacientes sem falência orgânica, ou (2), pacientes com uma única falência orgânica “não renal” que apresentaram um nível de creatinina sérica  $<1,5\text{mg/dL}$  e ausência de encefalopatia hepática, ou (3) pacientes somente com encefalopatia hepática que apresentavam um nível de creatinina sérica  $<1,5\text{mg/dL}$ .

- ACLF grau 1: (1) pacientes somente com falência renal, ou (2) pacientes somente com falência hepática, de coagulação, circulatória ou respiratória que apresentaram nível de creatinina sérico variando de 1,5 a 1,9  $\text{mg/dL}$  e/ou encefalopatia hepática leve a moderada, ou (3) pacientes somente com encefalopatia hepática que apresentaram nível de creatinina variando de 1,5 a 1,9 $\text{mg/dL}$ .

- ACLF grau 2: pacientes com 2 falências orgânicas.

- ACLF grau 3: pacientes com 3 ou mais falências orgânicas.

A definição de falência orgânica foi baseada no escore CLIF-SOFA e realizada de acordo com a publicação original (5).

## 2.4 – Análise Estatística:

A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. As variáveis contínuas foram comparadas por meio dos testes t de Student no caso de distribuição normal ou Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fischer, quando apropriado. Análise de regressão logística múltipla foi utilizada para investigar os fatores independentemente associados com a mortalidade em 30 dias. A curva de sobrevida foi calculada usando o método de Kaplan-Meier e as diferenças de sobrevida entre os grupos foram comparadas usando o teste de log-rank. A performance do CLIF-SOFA, SOFA, MELD e Child-Pugh em prever a mortalidade em 30 e em 90 dias foi analisada pelo cálculo da área sob a curva ROC (*receiver operating characteristics*). Baseado nas curvas ROC, os melhores

pontos de corte foram escolhidos. Comparações das curvas ROC foram realizadas pelo software *MedCalc* versão 12.4 (*MedCalc Software, Mariakerke*, Bélgica) usando a técnica descrita por DeLong *et al.* (13). Todos os testes remanescentes foram realizados pelo software SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Um valor de P menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

### **3 – RESULTADOS**

#### **3.1 - Características da Casuística:**

No período de janeiro de 2011 e novembro de 2013, 277 admissões por descompensações agudas da cirrose hepática foram realizadas. Quando considerada apenas a internação mais recente, um total de 192 indivíduos constituiu a amostra final do estudo.

A tabela 1 exhibe as características dos pacientes incluídos. A média de idade foi de  $53,52 \pm 11,48$  anos, 69% eram caucasianos, com predominância masculina (73%). História prévia de descompensação da cirrose foi observada em 63,0% da amostra e 36,5% dos indivíduos relataram alcoolismo ativo durante o último mês. A causa mais comum de cirrose foi hepatite C (41%) seguida por alcoolismo (36%) e criptogênica (8%).

Na admissão, sangramento gastrointestinal alto foi observado em 53% dos casos, ascite em 49%, encefalopatia hepática em 59% e infecções bacterianas em 26%. A mais comum infecção bacteriana foi peritonite bacteriana espontânea (10%), seguida por pneumonia (5%), infecção do trato urinário (5%) e infecções de pele (2%). Vinte e oito pacientes (15%) foram transferidos a unidade de terapia intensiva durante a internação. Nenhum dos pacientes incluídos realizou transplante hepático dentro de 30 dias e três pacientes realizaram transplante hepático dentro de 90 dias da hospitalização.

#### **3.2 – Prevalência e fatores associados à ACLF na admissão:**

Na admissão, 46 pacientes (24%) preencheram critérios para ACLF. ACLF foi classificada em grau 1 em 34 pacientes (18%), grau 2 em 8 (4%) e grau 3 em 4 indivíduos (2%). Como detalhado na tabela 1, pacientes com ACLF na admissão demonstraram uma prevalência maior de ascite (70% vs. 43%,  $P = 0,001$ ), encefalopatia hepática (85% vs. 51%,  $P < 0,001$ ), infecções bacterianas (50% vs. 19%,  $P < 0,001$ ) e menor prevalência de sangramento gastrointestinal alto (39% vs. 57%,  $P = 0,036$ ). Como esperado, ACLF foi associado com maior mediana de frequência respiratória (20 incursões por minuto vs. 18 incursões por minuto,  $P = 0,013$ ), com maior média de frequência cardíaca ( $88,44 \pm 18,10$  bpm vs.  $81,39 \pm 18,58$  bpm,  $P = 0,026$ ), e menor mediana da relação  $SpO_2/FiO_2$  (450,00 vs. 461,90,  $P = 0,001$ ). Nenhuma diferença foi observada entre aqueles que preencheram critérios e os

remanescentes em relação à etiologia da doença hepática, consumo de álcool (prévio ou atual) e PAM.

Em relação aos valores laboratoriais, os indivíduos com ACLF na admissão exibiram maiores médias de contagem de leucócitos ( $10,28 \times 10^9/L$  vs.  $7,23 \times 10^9/L$ ,  $P < 0,001$ ), maiores níveis de creatinina ( $2,15$  mg/dL vs.  $1,00$  mg/dL,  $P < 0,001$ ), RNI ( $1,55$  vs.  $1,39$ ,  $P = 0,002$ ), PCR ( $39,60$  mg/L vs.  $7,75$  mg/L,  $P < 0,001$ ), lactato venoso ( $2,30$  mmol/L vs.  $1,60$  mmol/L,  $P = 0,006$ ) e bilirrubina total ( $3,40$  mg/dL vs.  $1,50$  mg/dL,  $P < 0,001$ ). Por outro lado, pacientes com ACLF evidenciaram menor nível médio de sódio ( $131,39 \pm 6,22$  mEq/L vs  $136,27 \pm 4,92$  mEq/L,  $P < 0,001$ ) e menor nível médio de albumina ( $2,01 \pm 0,54$  g/dL vs.  $2,47 \pm 0,70$  g/dL,  $P < 0,001$ ), quando comparados aos demais pacientes.

### 3.3 – ACLF como preditor de mortalidade

Mortalidade em 30 e 90 dias foi de 25% e 30%, respectivamente. A mortalidade em 30 dias foi de 65% no grupo com ACLF e 12% nos demais pacientes ( $P < 0,001$ ). Quando avaliados de acordo com a severidade do ACLF, a mortalidade em 30 dias foi de 53%, 100% e 100% nos graus 1, 2 e 3 respectivamente ( $P = 0,001$  para comparação da mortalidade entre ACLF 1 vs. ACLF 2/3). Entre os 17 pacientes sem ACLF que faleceram, um apresentou falência hepática isolada (bilirrubina  $\geq 12,0$  mg/dL) e três apresentaram disfunção cerebral (encefalopatia hepática  $\geq$  III). O restante dos pacientes não preencheram critérios para nenhuma outra falência orgânica na admissão.

Análise bivariada (tabela 2) demonstrou que a mortalidade em 30 dias foi diretamente associada com alcoolismo ativo ( $49\%$  vs.  $32\%$ ,  $P = 0,041$ ), ascite ( $77\%$  vs.  $40\%$ ,  $P < 0,001$ ), encefalopatia hepática graus III ou IV ( $23\%$  vs.  $4\%$ ,  $P < 0,001$ ), infecção bacteriana ( $47\%$  vs.  $19\%$ ,  $P < 0,001$ ), suspeita de hepatite alcoólica ( $17\%$  vs.  $6\%$ ,  $P = 0,036$ ) e a presença de ACLF na admissão ( $64\%$  vs.  $11\%$ ,  $P < 0,001$ ). A mortalidade em 30 dias foi também relacionada com maior média de contagem leucocitária ( $8,06 \times 10^9/L$  vs.  $6,65 \times 10^9/L$ ,  $P < 0,001$ ), creatinina ( $1,80$  mg/dL vs.  $1,00$  mg/dL,  $P < 0,001$ ), RNI ( $1,57$  vs.  $1,38$ ,  $P < 0,001$ ), PCR ( $27,20$  mg/L vs.  $8,40$  mg/L,  $P < 0,001$ ), lactato venoso ( $2,10$  mmol/L vs.  $1,55$  mmol/L,  $P = 0,007$ ), bilirrubina total ( $3,10$  mg/dL vs.  $1,49$  mg/dL,  $P < 0,001$ ) e menor relação  $SpO_2/FiO_2$  ( $442,86$  vs.  $461,90$ ,  $P < 0,001$ ), menores valores médios de sódio ( $133,20 \pm 6,75$  mEq/L vs.  $135,68 \pm 5,15$  mEq/L,  $P = 0,027$ ) e menores níveis médios de albumina ( $2,00 \pm 0,53$  g/dL vs.  $2,47 \pm 0,70$  g/dL,  $P < 0,001$ ).

Análise de regressão logística foi realizada para investigar fatores



independentemente associados com mortalidade em 30 dias, incluindo variáveis com valores de  $P < 0,02$  na análise bivariada (contagem de leucócitos, PCR, creatinina, RNI, albumina, bilirrubina total, relação  $SpO_2/FiO_2$ , ascite, infecção e encefalopatia hepática graus III ou IV). Como a definição de ACLF é baseada em algumas destas variáveis, a variável ACLF não foi inicialmente incluída na análise de regressão. Os parâmetros que foram independentemente associados com mortalidade em 30 dias foram creatinina (OR 5,625, 95% IC 2,732 – 11,585,  $P < 0,001$ ), RNI (OR 7,705, 95% IC 1,922 – 30,898,  $P = 0,004$ ) e relação  $SpO_2/FiO_2$  (OR 0,984, 95% IC 0,973 – 0,995,  $P = 0,004$ ). Como todas estas três variáveis estão incluídas na definição de ACLF, realizamos uma nova análise de regressão incluindo ACLF e os outros parâmetros com valores de  $P$  menores que  $< 0,02$  na análise bivariada, porém excluindo aquelas variáveis que compõem a definição de ACLF (relação  $SpO_2/FiO_2$ , creatinina, RNI, bilirrubina total, encefalopatia hepática graus III ou IV). Portanto, esta análise final compreendeu os seguintes parâmetros: ACLF, albumina, ascite, infecção, contagem de leucócitos e PCR. Nesta análise de regressão, a mortalidade em 30 dias foi independentemente associada com a presença de ascite (OR 3,588, 95% IC 1,486 – 8,662,  $P = 0,004$ ) e ACLF na admissão (OR 11,001, 95% IC 4,701 – 25,745,  $P < 0,001$ ).

A Figura 1 exibe as curvas de Kaplan–Meier para mortalidade durante o período de acompanhamento, de acordo com a presença de ascite e ACLF. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi de 92% em pacientes sem ascite ou ACLF, 69% para aqueles somente com ascite, 50% para aqueles somente com ACLF e 22% para pacientes com ascite e ACLF. Quando comparados aos pacientes sem estas complicações, a sobrevida foi significativamente menor em pacientes com ascite ( $P = 0,001$ , teste de log-rank), ACLF ( $P < 0,001$ ) ou ambos ( $P < 0,001$ ). De forma semelhante, menor sobrevida foi observada para aqueles pacientes somente com ACLF (0,055) ou com ACLF e ascite ( $< 0,001$ ), quando comparados com pacientes com somente ascite. Nenhuma diferença na sobrevida foi observada ao comparar pacientes com somente ACLF e pacientes com ascite e ACLF ( $P = 0,211$ ).

**Tabela 1.** Características dos pacientes incluídos e fatores associados com ACLF na admissão

	<b>Todos (n = 192)</b>	<b>Sem ACLF (n = 146)</b>	<b>ACLF (n = 46)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	53,52 ± 11,48	53,66 ± 11,51	53,07 ± 11,50	0,761
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	140 (73)	104 (71)	36 (78)	0,350
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>				
<b>Álcool</b>	70 (36)	49 (34)	21 (46)	0,137
<b>Hepatite C</b>	78 (41)	61 (42)	17 (37)	0,561
<b>Hepatite B</b>	8 (4)	5 (3)	3 (7)	0,400
<b>Criptogênica</b>	15 (8)	13 (9)	2 (4)	0,529
<b>Outros</b>	21 (11)	18 (12)	3 (7)	0,271
<b>Decompensação prévia, n (%)</b>	121 (63)	90 (62)	31 (67)	0,481
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	70 (37)	51 (35)	19 (41)	0,434
<b>Complicação na admissão, n (%)</b>				
<b>Ascite</b>	94 (49)	62 (43)	32 (70)	0,001
<b>Encefalopatia hepática</b>	113 (59)	74 (51)	39 (85)	<0,001
<b>Sangramento</b>	101 (53)	83 (57)	18 (39)	0,036
<b>Infecção Bacteriana</b>	50 (26)	27 (19)	23 (50)	<0,001
<b>Hepatite Alcoólica Suspeita, n (%)</b>	17 (9)	11 (8)	6 (13)	0,247
<b>Falência Orgânica, n (%)</b>				
<b>Hepática</b>	14 (7)	5 (3)	9 (20)	0,001
<b>Renal</b>	20 (10)	0 (0)	26 (57)	<0,001
<b>Cerebral</b>	17 (9)	7 (5)	10 (22)	0,001

ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; DP = Desvio Padrão; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; GGT = Gama-glutamilttransferase; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; BT = bilirrubina total; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

**Tabela 1.** Características dos pacientes incluídos e fatores associados com ACLF na admissão

	<b>Todos (n = 192)</b>	<b>Sem ACLF (n = 146)</b>	<b>ACLF (n = 46)</b>	<b>P</b>
<b>Falência Orgânica, n (%)</b>				
<b>Coagulação</b>	3 (2)	0 (0)	3 (7)	0,013
<b>Circulação</b>	5 (3)	0 (0)	5 (11)	0,001
<b>Pulmonar</b>	4 (2)	0 (0)	4 (9)	0,003
<b>Dados laboratoriais</b>				
<b>Cont Leucócitos (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	7,23	6,47	10,28	<0,001
<b>Cont Plaquetas (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	89,50	86,50	94,00	0,420
<b>AST (U/L), mediana</b>	70,00	68,00	76,50	0,177
<b>ALT (U/L), mediana</b>	52,00	54,00	47,50	0,493
<b>GGT (U/L), mediana</b>	138,50	138,00	178,00	0,325
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	135,09 ± 5,65	136,27 ±	131,39 ±	<0,001
<b>Creatinina (mg/dL), mediana</b>	1,10	1,00	2,15	<0,001
<b>RNI, mediana</b>	1,41	1,39	1,55	0,002
<b>Albumina (g/dL), média</b>	2,36 ± 0,69	2,47 ± 0,70	2,01 ± 0,54	<0,001
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	10,00	7,75	39,60	<0,001
<b>Lactato (mmol/L), mediana</b>	1,70	1,60	2,30	0,006
<b>B.T. (mg/dL), mediana</b>	2,00	1,50	3,40	<0,001
<b>Escore Child-Pugh, média ± DP</b>	9,06 ± 2,02	8,58 ± 1,86	10,60 ±	<0,001
<b>Escore MELD, média ± DP</b>	16,31±6.50	13,79 ±	24,32 ±	<0,001

ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; DP = Desvio Padrão; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; GGT = Gama-glutamilttransferase; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; BT = bilirrubina total; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

**Tabela 2.** Fatores associados com mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

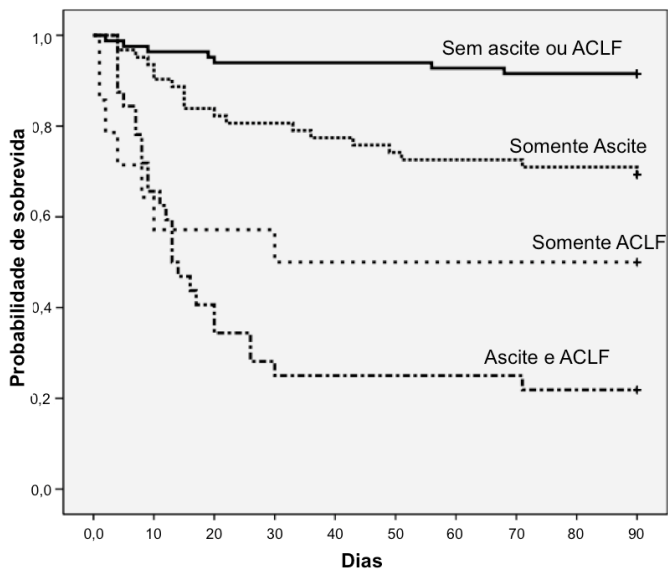
	<b>Sobreviventes (n = 145)</b>	<b>Mortes (n = 47)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	53,56 ± 11,47	53,41 ± 11,63	0,940
<b>Sexo Masculino, n (%)</b>	103 (71)	37 (78)	0,303
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>			
<b>Álcool</b>	49 (34)	21 (45)	0,178
<b>Hepatite C</b>	61 (42)	17 (36)	0,474
<b>Hepatite B</b>	6 (4)	2 (4)	1,000
<b>Criptogênica</b>	14 (10)	1 (2)	0,122
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	88 (61)	33 (70)	0,240
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	47 (32)	23 (49)	0,041
<b>Complicação na admissão, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	58 (40)	36 (77)	<0,001
<b>Encefalopatia hepática</b>	74 (51)	39 (83)	<0,001
<b>Encefalopatia hepática grau ≥ III</b>	6 (4)	11 (23)	<0,001
<b>Sangramento Gastrointestinal</b>	83 (57)	18 (38)	0,024
<b>Infecção Bacteriana</b>	28 (19)	22 (47)	<0,001
<b>Hepatite alcoólica suspeita, n (%)</b>	9 (6)	8 (17)	0,036
<b>Sinais Vitais</b>			
<b>PAM (mmHg), média ± DP</b>	85,50 ± 15,00	80,54 ± 15,17	0,055
<b>Freq Cardíaca (bpm), média ± DP</b>	81,37 ± 19,09	88,53 ± 16,23	0,024
<b>Relação SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, mediana</b>	461,90	442,86	<0,001

DP = Desvio padrão; PAM = pressão arterial média; bpm = batimentos por minuto; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*

**Tabela 2.** Fatores associados com mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

	<b>Sobreviventes (n = 145)</b>	<b>Mortes (n = 47)</b>	<b>P</b>
<b>Dados Laboratoriais</b>			
<b>Cont. leucócitos (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	6,65	8,06	0,008
<b>Cont. plaquetas (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	85,00	94,00	0,587
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	135,68 ± 5,15	133,20 ± 6,75	0,027
<b>Creatinina (mg/dL), mediana</b>	1,00	1,80	<0,001
<b>RNI, mediana</b>	1,38	1,57	<0,001
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,47 ± 0,70	2,00 ± 0,53	<0,001
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	8,40	27,20	0,001
<b>Lactato (mmol/L), mediana</b>	1,55	2,10	0,007
<b>Bilirubina total (mg/dL), mediana</b>	1,49	3,10	<0,001
<b>ACLF, n (%)</b>	16 (11)	30 (64)	<0,001

Cont. = Contagem; DP = Desvio padrão; PAM = pressão arterial média; bpm = batimentos por minuto; RNI = Relação normalizada internacional; PCR = Proteína C reativa; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*



**Fig. 1.** Sobrevida em 90 dias de pacientes cirróticos de acordo com a presença de ascite e *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) na admissão. Comparando-se com pacientes sem estas complicações, a sobrevida foi significativamente menor em pacientes com ascite ( $P = 0.001$ , teste de log-rank), ACLF ( $P < 0.001$ ) ou ambos ( $P < 0.001$ ). Menor sobrevida também foi observada para os pacientes somente com ACLF (0.055) ou com ACLF e ascite ( $<0.001$ ), quando comparados com pacientes que apresentaram somente ascite.

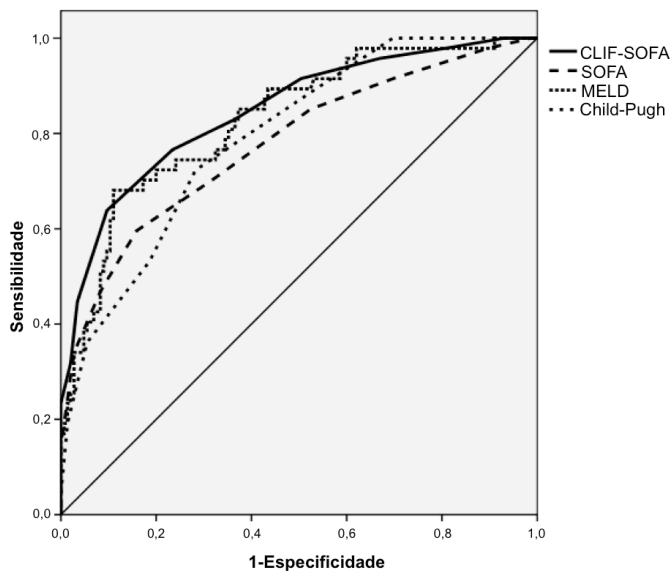
### 3.4 – Desempenho do CLIF-SOFA em prever mortalidade em curto prazo

A mortalidade em 30 dias foi associada a maior CLIF-SOFA ( $9,49 \pm 3,36$  vs.  $5,60 \pm 2,26$ ,  $P < 0,001$ ), SOFA ( $7,62 \pm 3,40$  vs.  $4,70 \pm 1,84$ ,  $P < 0,001$ ), escore MELD ( $22,41 \pm 6,88$  vs.  $14,33 \pm 4,98$ ,  $P < 0,001$ ) e escore Child-Pugh ( $10,72 \pm 3,07$  vs.  $8,57 \pm 1,83$ ,  $P < 0,001$ ). O desempenho dos modelos em prever mortalidade em 30 dias foi avaliado por curvas ROC (Figura 2). A área sob a curva para CLIF-SOFA, MELD e escore Child-Pugh para prever mortalidade em 30 dias foi de  $0,847 \pm 0,034$ ,  $0,777 \pm 0,042$ ,  $0,829 \pm 0,035$  e  $0,793 \pm 0,035$ , respectivamente. Não houve diferenças estatísticas na comparação da

área sob a curva ROC do MELD vs. escore Child-Pugh ( $P = 0,289$ ), MELD vs. SOFA ( $P = 0,210$ ) e MELD vs. CLIF-SOFA ( $P = 0,627$ ), mas uma AUROC significativamente maior foi observada na comparação do CLIF-SOFA vs. SOFA ( $P = 0,007$ ) e vs. o escore Child-Pugh ( $P = 0,044$ ).

Baseando-se na curva ROC, pontos de corte foram escolhidos para prever a mortalidade em 30 dias (tabela 3). O melhor desempenho geral para o CLIF-SOFA foi observado com um ponto de corte de 9. Este valor exibiu sensibilidade e especificidade de 64% e 90%, respectivamente. De forma semelhante, os melhores resultados para o MELD foram observados com um ponto de corte de 20. Este valor exibiu sensibilidade e especificidade de 66% e 89%, respectivamente. Ainda que os números sejam bastante similares entre os dois modelos, o CLIF-SOFA exibiu uma maior razão de verossimilhança positiva quando comparado ao MELD (6,61 vs. 5,89). O escore SOFA convencional com um ponto de corte de 6 demonstrou sensibilidade de 70% e especificidade de 68%, com uma razão de verossimilhança positiva de 2,21. Um desempenho ruim também foi observado para o escore Child-Pugh, com valores  $\geq 10$  (Child-Pugh classe C) demonstrando uma sensibilidade e especificidade de 72%, e uma razão de verossimilhança positiva de 2,56.

Resultados similares foram observados para a mortalidade em 90 dias. As AUROCs para CLIF-SOFA, SOFA, MELD e Child-Pugh foram  $0,847 \pm 0,031$ ,  $0,789 \pm 0,036$ ,  $0,855 \pm 0,030$  e  $0,824 \pm 0,031$ , respectivamente. Área sob a curva significativamente maior foi observada para CLIF-SOFA vs. SOFA ( $P = 0,015$ ) e houve uma tendência para maior AUROC para MELD vs. SOFA ( $P = 0,068$ ). Em geral, o desempenho diagnóstico para os quatro modelos em prever a mortalidade em 90 dias foi similar à observada em prever a mortalidade em 30 dias (Tabela 3).



**Fig. 2.** Curvas ROC do *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment* (CLIF-SOFA), SOFA, *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) e escore Child-Pugh para prever a mortalidade em 30 dias entre pacientes cirróticos. A área sob a curva (AUROC) para CLIF-SOFA, SOFA, MELD e Child-Pugh foi de  $0,847 \pm 0,034$ ;  $0,782 \pm 0,041$ ;  $0,829 \pm 0,035$  e  $0,793 \pm 0,035$  respectivamente.



**Tabela 3.** Desempenho de diferentes modelos prognósticos em prever a mortalidade em 30 e 90 dias usando o ponto de corte definido pelas curvas ROC

<b>Mortalidade em 30 dias</b>							
<b>Modelo Prognóstico</b>	<b>PC</b>	<b>Sens (%)</b>	<b>Espe (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>	<b>RV+</b>	<b>RV-</b>
<b>Clif-SOFA</b>	≥ 9	64	90	68	89	6,61	0,40
<b>SOFA</b>	≥ 6	70	68	42	88	2,21	0,43
<b>MELD score</b>	≥ 20	66	89	66	89	5,89	0,38
<b>Child-Pugh score</b>	≥ 10	72	72	45	89	2,56	0,39
<b>Mortalidade em 90 dias</b>							
<b>Clif-SOFA</b>	≥ 9	59	93	77	84	7,80	0,45
<b>SOFA</b>	≥ 6	69	71	51	84	2,41	0,43
<b>MELD score</b>	≥ 20	64	93	79	85	8,48	0,39
<b>Child-Pugh score</b>	≥ 10	88	53	45	91	1,86	0,23

PC = ponto de corte; Sens = sensibilidade; Espe = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RV + = razão de verossimilhança positiva; RV - = razão de verossimilhança negativa; MELD= *Model for End-Stage Liver Disease*; Clif-SOFA = *Chronic Liver Failure- Sequential Organ Failure Assessment*



## 4 – DISCUSSÃO

Ao longo da última década, diversos estudos foram realizados explorando os aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos da ACLF. Entretanto, estes estudos foram prejudicados pela ausência de uma definição cientificamente adequada de ACLF. Este estudo buscou validar a definição de ACLF proposta pelo consórcio EASL-CLIF, investigando os fatores relacionados à sua presença no momento da hospitalização e explorando sua relação com a sobrevida.

A prevalência de ACLF foi de 24,0% (grau 1 em 17,7%, grau 2 em 4,2% e grau 3 em 2,1%). Estes resultados são similares àqueles relatados no estudo CANONIC, onde a prevalência de ACLF foi de 22,6% com predominância de ACLF grau 1 (11,0%) (5). ACLF na admissão foi associada com inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais usualmente associadas com doença hepática avançada e com pior prognóstico. Estes resultados também são similares aos reportados no estudo original e eram esperados, já que a definição de ACLF do consórcio EASL-CLIF foi baseada em inúmeras daquelas variáveis. Curiosamente, neste estudo o sangramento gastrointestinal foi inversamente relacionado com ACLF na admissão. Este também foi o caso do estudo CANONIC, onde o ACLF foi menos comum em pacientes admitidos por hemorragia gastrointestinal, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística (5). Sangramento varicoso foi associado com maior sobrevida e menores escores de falência orgânica em pacientes cirróticos admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) (14,15). Uma explicação possível é que o sangramento varicoso é geralmente uma condição aguda que leva os pacientes a procurar o atendimento médico de forma imediata, evitando atrasos no tratamento. Além disso, o prognóstico do sangramento varicoso melhorou de forma importante nas últimas décadas, provavelmente como resultado das mudanças no seu manejo, incluindo ressuscitação agressiva, uso de drogas vasoativas e terapia endoscópica precoce (16).

A mortalidade em 30 dias foi de 65,2% no grupo ACLF (52,9%, 100% e 100% nos ACLF graus 1, 2 e 3, respectivamente) e 11,6% nos demais casos. No estudo CANONIC, a mortalidade em 28 dias entre os pacientes com ACLF foi de 33,9%, o que é significativamente menor que a demonstrada neste estudo. Uma possível explicação para isto é que foi optado pela avaliação da internação mais recente, o que provavelmente maximizou a mortalidade em 30 dias. Isto é reforçado pelo fato de que a mortalidade em 90 dias entre os pacientes com ACLF foi de 69,9%, o

que é apenas discretamente maior que os resultados observados para mortalidade em 30 dias. Outra explicação possível seria o atraso em conseguir obter atendimento médico na região estudada, o que poderia resultar em diagnóstico e tratamento tardio das complicações.

A análise de regressão logística demonstrou que a mortalidade em 30 dias foi independentemente associada com maiores níveis de creatinina e RNI, e menor relação  $SpO_2/FiO_2$ . Como estas três variáveis estão incluídas na definição de ACLF, nova análise de regressão incluindo ACLF e os outros parâmetros com valor de P menor que 0,02 foi realizada subsequentemente. Nesta análise, somente as variáveis ACLF e ascite na admissão permaneceram independentemente relacionadas à mortalidade em 30 dias. Estes resultados eram esperados já que a definição de ACLF pelo consórcio EASL-CLIF foi baseada em variáveis classicamente relacionadas ao prognóstico em pacientes cirróticos e não-cirróticos, e foi desenvolvida com critérios bastante rígidos para o diagnóstico de falência orgânica (5). Ascite também é um marcador prognóstico importante na cirrose e no contexto da descompensação aguda é provavelmente um indicador de doença hepática mais avançada (17,18). Em concordância com nossos achados, o estudo CANONIC também demonstrou que ascite na admissão foi um fator de risco para desenvolvimentos posterior de ACLF (5), provavelmente refletindo a relação próxima entre a presença de ascite e o risco de disfunção renal na cirrose (19,20). Neste estudo, a probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier em 90 dias foi de 91,6% para os pacientes sem ascite ACLF na admissão e de somente 21,9% para pacientes com ambas as complicações. Embora nenhuma diferença estatística tenha sido notada em relação à sobrevivência dos pacientes com somente ACLF comparados aos pacientes com ACLF e ascite, a presença de ambas as complicações foi associada com desfecho bastante desfavorável. Nós acreditamos que este dado é de relevância clínica e indica uma possível variável que merece ser mais bem explorada em estudos futuros que investiguem fatores prognósticos em pacientes com descompensação aguda da cirrose e ACLF. Além disso, nossos resultados estão de acordo com os dados do estudo CANONIC, indicando que o ACLF é prevalente e é fortemente relacionada com mortalidade a curto prazo.

Como esperado, a mortalidade em 30 dias foi associada com maiores escores CLIF-SOFA, MELD e Child-Pugh. A AUROC para o CLIF-SOFA em prever a mortalidade em 30 dias foi similar à área observada para o escore MELD, porém significativamente maior que a AUROC dos escores SOFA e Child-Pugh. Embora o estudo CANONIC

não tenha fornecido dados detalhados relacionados ao desempenho do CLIF-SOFA em prever a mortalidade em curto prazo, na seção de métodos os autores afirmaram que o CLIF-SOFA foi tão preciso quanto o escore MELD e mais preciso que o Child-Pugh, com uma AUROC de 0.831, que é muito similar aos resultados aqui apresentados (5). Um trabalho recente objetivou identificar preditores de mortalidade em pacientes cirróticos admitidos na unidade de terapia intensiva, analisando o desempenho de vários escores de prognóstico, incluindo CLIF-SOFA, em um subgrupo de 306 pacientes admitidos entre 2005 e 2012 (21). A AUROC do CLIF-SOFA foi de 0.745 e não foi significativamente maior do que os outros modelos estudados, incluindo os escores MELD, SOFA e Child-Pugh (21). A discrepância entre os resultados do estudo britânico e dos demonstrados aqui é provavelmente relacionada a diferenças metodológicas e pelo fato de que o estudo britânico incluiu somente pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva.

Baseado na curva ROC, valores de CLIF-SOFA  $\geq 9$  exibiram o melhor desempenho em prever mortalidade em 30 dias, com sensibilidade de 64% e especificidade de 90%. Resultados similares foram observados para escores MELD  $\geq 20$  (sensibilidade e especificidade de 66% e 89%, respectivamente). Embora estes resultados não sejam superiores aos observados para o escore MELD, uma maior razão de verossimilhança positiva foi observada para o CLIF-SOFA (6,61 vs. 5,89). Por outro lado, os escores SOFA e o Child-Pugh exibiram desempenhos ruins, com sensibilidade e especificidade de 72% para Child-Pugh classe C, e sensibilidade de 77% e especificidade de 66% para o escore SOFA com um ponto de corte de 6. Além disso, os escores SOFA e Child-Pugh demonstraram razão de verossimilhança positiva de somente 2,27 e 2,56, respectivamente. Resultados similares foram observados para mortalidade em 90 dias. É importante enfatizar que a razão de verossimilhança positiva nos diz o quanto aumenta a probabilidade do evento se o teste é positivo. Nossos resultados indicam que tanto o CLIF-SOFA quanto o MELD possuem bom desempenho e são superiores aos escores SOFA e ao Child-Pugh em prever mortalidade em curto prazo no cenário da descompensação aguda da cirrose.



## **5 – CONCLUSÃO**

É possível concluir que, na nossa experiência de único centro, a definição de ACLF do consórcio EASL-CLIF e o CLIF-SOFA provaram ser fortes preditores de mortalidade em curto prazo nos pacientes cirróticos admitidos por descompensação aguda. A implementação destas novas definições podem melhorar o manejo clínico e facilitar novos estudos com objetivo de identificar estratégias inovadoras no diagnóstico e terapêutica da ACLF.





## REFERÊNCIAS

1. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
3. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-48.
4. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1864-72.
5. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013.
6. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
8. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
9. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
10. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-85.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*

2001;33:464-70.

12. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, et al. Derivation and validation of Spo<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio to impute for Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 2009;37:1317-21.

13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.

14. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:883-93.

15. Austin MJ, Shawcross DL. Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:202-7.

16. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-9.

17. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, et al. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1112-22.

18. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.

19. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-90.

20. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233-43.

21. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, et al. The Royal Free Hospital Score: A Calibrated Prognostic Model for Patients With Cirrhosis Admitted to Intensive Care Unit. Comparison With Current Models and CLIF-SOFA Score. *Am J Gastroenterol* 2014.



## ANEXO 1 – ESCORE CLIF-SOFA

Órgão/sistema	0	1	2	3	4
<b>Fígado</b> (Bilirrubina,mg/dL)	<1,2	≥1,2 até ≤2,0	≥2,0 até <6,0	≥6,0 até < 12,0	≥12,0
<b>Rins</b> (Creatinina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 até < 2,0	≥2,0 até <3,5 ou hemo- diálise	≥3,5 até 5,0 ou hemo- diálise	≥5,0 ou hemo- diálise
<b>Cérebro</b> (Grau de E.H.)	Sem EH	I	II	III	IV
<b>Coagulação (R.N.I.)</b>	<1,1	≥1,1 até <1,25	≥1,25 até < 1,5	≥1,5 até < 2,5	≥2,5 ou plaq. ≤ 20x10 <sup>9</sup> /L
<b>Circulação</b> (P.A.M., em mmHg)	≥ 70	<70	<b>Dopa ≤ 5 ou dobuta ou terli</b>	<b>Dopa &gt; 5 ou E ≤ 0,1 ou NE ≤ 0,1</b>	<b>Dopa &gt; 15 ou E &gt; 0,1 ou NE &gt; 0,1</b>
<b>Pulmões</b> (SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	> 512	> 357 até ≤ 512	> 214 até ≤ 357	<b>&gt; 89 até ≤ 214</b>	≤ 89

Como no escore SOFA, o escore CLIF-SOFA inclui sub-escores variando de 0 a 4 para cada um dos seis componentes (fígado, rins, cérebro, coagulação e pulmões), com escores maiores indicando disfunção orgânica mais severa. Escores agregados de 0 a 24 fornecem informação para gravidade geral. O texto em negrito indica os critérios diagnósticos para disfunções orgânicas. EH, encefalopatia hepática; RNI, relação normalizada internacional; PAM, pressão arterial média; Dopa, dopamina; Dobuta, dobutamina; Terli, terlipressina; E, epinefrina; NE, norepinefrina; SpO<sub>2</sub>, saturação periférica de oxigênio; FiO<sub>2</sub>, fração inspirada de oxigênio.



## ANEXO 2 – Certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pré-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 1822

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pré-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584-GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

PROCESSO: 1822 FR: 402205

TÍTULO: AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

AUTOR: Leonardo de Lacca Schiavon, Esther Buzaglio Dantas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Bazzo, Marcelo Ronsoni, César Lazzarotto

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

\_\_\_\_\_  
Coordenador do CEPSH/UFSC





### ANEXO 3 – Instrumento de coleta de dados.

<b>AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA</b> Ficha admissão
---

Dados identificação:

<b>Número paciente projeto:</b>		<b>Num Emerg:</b>	
Data internação: ____/____/____ hora: _____		Data avaliação: ____/____/____ hora: _____	
Registro:	Nasc: ____/____/____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Raça: <input type="checkbox"/> Br <input type="checkbox"/> Negr <input type="checkbox"/> Pard <input type="checkbox"/> Asia <input type="checkbox"/> Verm
Telefone1: (____) _____ Falar com:		Telefone2: (____) _____ Falar com:	
Profissão:		Estado civil: <input type="checkbox"/> Solt <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Amaziado <input type="checkbox"/> Viúvo	

<b>Causa da cirrose:</b> <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> Álcool <input type="checkbox"/> HAI <input type="checkbox"/> CBP <input type="checkbox"/> CEP <input type="checkbox"/> Hemocr <input type="checkbox"/> NASH <input type="checkbox"/> Criptogênica <input type="checkbox"/> Outra: _____	
Já fez biópsia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Onde _____ Ano _____	<b>Paciente da gastro HU:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Médico _____
<b>Diagnóstico da cirrose (hipertensão portal = varizes esôfago/gástricas ou ascite com GASA <math>\geq</math> 1,1 ou USG Doppler sugestivo):</b> <input type="checkbox"/> Biópsia <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + exame imagem <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + estigmas clínicos <input type="checkbox"/> Hipertensão portal + laboratório <input type="checkbox"/> Outro _____ _____	
<b>Descompensações anteriores:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Encefalopatia	<b>Data primeira descompensação (mês e ano):</b> ____/____

Dados da doença de base:

Antecedentes:

<b>Comorbidades:</b> <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Pneumo: _____ <input type="checkbox"/> Cardio: _____ <input type="checkbox"/> Gastro: _____ <input type="checkbox"/> Nefro: _____ <input type="checkbox"/> Endocrino: _____ <input type="checkbox"/> Reumato: _____ <input type="checkbox"/> Psiquiatria: _____ <input type="checkbox"/> Infecto: _____ <input type="checkbox"/> Outras _____	
<b>Medicações:</b> <input type="checkbox"/> Propranolol ___mg/d <input type="checkbox"/> Espironolactona _____mg/d <input type="checkbox"/> Furosemda ___mg/d <input type="checkbox"/> Lactulose _____mL/d <input type="checkbox"/> <span style="float: right;">Outras: _____</span>	
<b>Cirurgias:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <b>Quais/ano:</b> _____ _____	
<b>Tabagismo:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Anos/maço _____	<b>Etilismo atual:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____g/dia <b>Etilismo prévio:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim _____g/dia Ano início: _____ Ano final: _____
<b>Uso drogas atual:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais (inclusive via)? _____	<b>Uso drogas prévio:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais (inclusive via)? _____

Descompensação atual:

<b>Motivo internação:</b> <input type="checkbox"/> Descompensação da cirrose <input type="checkbox"/> Realização de exame <input type="checkbox"/> Outro _____
<b>Descompensações atuais(marcar mais de uma s/n):</b> <input type="checkbox"/> ascite <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> encefalopatia <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> SHR <input type="checkbox"/> icterícia
<b>Início dos sintomas (que motivaram internação):</b> ____/____/____

Dados do exame físico (exame físico realizado pelo PESQUISADOR)

<b>Peso:</b> ____ ____kg	<b>Altura:</b> ____ ____m	<b>PAS:</b> ____ ____	<b>PAD:</b> ____ ____	<b>FC:</b> ____ ____bpm	<b>FR:</b> ____ irpm	<b>SaO2:</b> ____ ____% <b>FiO2</b> ____ ____%
<b>Temperatura:</b> ____ ____°C	<b>Febre (controles enfermagem):</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Hipotensão (controles enfermagem):</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
<b>Icterícia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Eritema palmar:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Telangiectasias:</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Ginecomastia:</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		

<b>Flapping:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Circulação colateral:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Edema MMII:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
---	---	--

<b>Peso:</b> ___ ___kg	<b>Altura:</b> ___ ___m	<b>PAS:</b> ___ ___	<b>PAD:</b> : ___ ___	<b>FC:</b> ___ ___bpm	<b>FR:</b> ___irp m	<b>SaO2:</b> ___ ___% <b>FiO2:</b> ___ ___%
<b>Temperatura:</b> ___ ___°C	<b>Febre</b> (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Hipotensão</b> (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			
<b>Icterícia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Eritema palmar:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Telangiectasias:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		<b>Ginecomastia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
<b>Flapping:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Circulação colateral:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Edema MMII:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim				

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

<b>Início do aumento volume abdominal:</b> ___/___/___
<b>Gradação:</b> <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Grau 1 (apenas USG) <input type="checkbox"/> Grau 2 (moderada não tensa) <input type="checkbox"/> Grau 3 (ascite importante/tensa)
<b>Paracentese:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dia ___/___/___ Volume: _____

Hemorragia digestiva alta (preencher se paciente com **HDA**)

<b>Início dos sintomas:</b> ___/___/___	<b>Hematêmese:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Melena:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Episódios ant:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<b>Instabilidade hemodinâmica:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Transfusão:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> ___ Unidades Concentrado Hemáceas		
<b>EDA:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Fonte sangramento: <input type="checkbox"/> Varizes esôfago <input type="checkbox"/> Varizes gástricas <input type="checkbox"/> Gastropatia <input type="checkbox"/> Úlcera gástrica <input type="checkbox"/> Úlcera duodenal <input type="checkbox"/> outra _____			
<b>Tratamento endoscópico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> <input type="checkbox"/> Escleroterapia <input type="checkbox"/> Ligadura elástica <input type="checkbox"/> Cianocrilato <input type="checkbox"/> outro _____			

Encefalopatia hepática (preencher para **TODOS**)

<b>Crítérios de West Haven:</b> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<b>Glasgow:</b> AO ___ RV ___ RM ___ Total: _____
---	--

<b>Fator precipitante:</b> <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Infecção sítio _____ <input type="checkbox"/> Constipação <input type="checkbox"/> Distúrbio hidroeletrólítico <input type="checkbox"/> Benzodiazepínicos <input type="checkbox"/> Diuréticos <input type="checkbox"/> Outro _____
---

Infecção (preencher para **TODOS** na admissão)

<b>Infecção presente:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Tipo infecção:</b> <input type="checkbox"/> PBE <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> outro _____
<b>Confirmado com exame laboratorial:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Confirmado com cultura:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Germe _____

Prescrição atual (medicamentos **JÁ INICIADOS** no momento da avaliação)

<b>Octreotide:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____	<b>Antibiótico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Qual _____ Dose _____
<b>Espironolactona:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____	<b>Furosemida:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____
<b>Lactulose:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____	<b>Metronidazol:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____
<b>Neomicina:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dose _____	<b>Total volume (cristalóides/colóides) até o momento:</b> _____ mL
<b>Outras:</b> _____ _____	

## APÊNDICE A – Artigo Publicado

Revista *Liver International*

(Liver Int. 2014 May 20. doi: 10.1111/liv.12597)

Qualis A1 (Medicina I)

Fator de Impacto (ISI-2013): 4,412



Liver International ISSN 1478-3223

### CIRRHOSIS AND LIVER FAILURE

## Single-centre validation of the EASL-CLIF Consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis

Pedro E. Soares e Silva<sup>1</sup>, Leonardo Fayad<sup>1</sup>, César Lazzarotto<sup>1</sup>, Marcelo F. Ronsoni<sup>1</sup>, Maria L. Bazzo<sup>2</sup>, Bruno S. Colombo<sup>1</sup>, Esther B. Dantas-Correa<sup>1</sup>, Janaina L. Narciso-Schiavon<sup>1</sup> and Leonardo L. Schiavon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Gastroenterology, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

<sup>2</sup> Department of Clinical Analysis, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

#### Keywords

acute decompensation – acute-on-chronic liver failure – cirrhosis – organ failure

#### Correspondence

Leonardo de Lucca Schiavon, Rua Durval Pires da Cunha, 210, 88.051-150, Florianópolis, SC, Brazil  
Tel/Fax: (+55 48) 3209 6854  
e-mail: leo-jf@uol.com.br

Received 27 February 2014

Accepted 13 May 2014

DOI: 10.1111/liv.12597

#### Abstract

**Background & Aims:** The idea of acute-on-chronic liver failure (ACLF) has emerged to identify those subjects with organ failure and high mortality rates. However, the absence of a precise definition has limited the clinical application and research related to the ACLF concept. We sought to validate the ACLF definition and the CLIF-SOFA Score recently proposed by the EASL-CLIF Consortium in a cohort of patients admitted for acute decompensation (AD) of cirrhosis. **Methods:** In this prospective cohort study, patients were followed during their hospital stay and thirty and 90-day mortality was evaluated by phone call, in case of hospital discharge. All subjects underwent laboratory evaluation at admission. **Results:** Between December 2010 and November 2013, 192 cirrhotic patients were included. At enrolment, 46 patients (24%) met the criteria for ACLF (Grades 1, 2 and 3 in 18%, 4% and 2% respectively). The 30-day mortality was 65% in ACLF group and 12% in the remaining subjects ( $P < 0.001$ ). Logistic regression