

Carina Gabriela Correa

**PROTEÍNA 3 DE LIGAÇÃO AO FATOR DE CRESCIMENTO  
DO TIPO INSULINA CIRCULANTE COMO BIOMARCADOR  
PROGNÓSTICO NA CIRROSE HEPÁTICA**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon

Florianópolis  
2015



Carina Gabriela Correa

**PROTEÍNA 3 DE LIGAÇÃO AO FATOR DE CRESCIMENTO  
DO TIPO INSULINA CIRCULANTE COMO BIOMARCADOR  
PROGNÓSTICO NA CIRROSE HEPÁTICA**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

**Coordenadora do Mestrado Profissional:  
Prof<sup>ta</sup> Dra. Rachel Duarte Moritz**

**Professor Orientador:  
Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon**

Florianópolis  
2015

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

Correa, Carina Gabriela

Proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina circulante como biomarcador prognóstico na cirrose hepática / Carina Gabriela Correa ; orientador, Leonardo de Lucca Schiavon - Florianópolis, SC, 2015.  
83 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Inclui referências

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Cirrose hepática. 3. Descompensação aguda. 4. Proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina. I. Schiavon, Leonardo de Lucca. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos. III. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADOS INTENSIVOS E  
PALIATIVOS  
MESTRADO PROFISSIONAL

**PROTEÍNA 3 DE LIGAÇÃO AO FATOR DE  
CRESCIMENTO DO TIPO INSULINA CIRCULANTE  
COMO BIOMARCADOR PROGNÓSTICO NA CIRROSE  
HEPÁTICA**

**Carina Gabriela Correa**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE: MESTRE PROFISSIONAL EM  
CUIDADOS INTENSIVOS E PALIATIVOS

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Cuidados Intensivos e Paliativos

Prof. Dra. Rachel Duarte Moritz

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cuidados  
Intensivos e Paliativos

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Leonardo de Lúcca Schiavon (Presidente)

Prof. Dr. Alexandre Hohl (Membro)

Prof. Dra. Simone Van de Sande Lee (Membro)

Prof. Dra. Janaina Luz Narciso Schiavon (Membro)



## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer inicialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, pelo apoio, disponibilidade, sabedoria e ajuda durante a execução deste trabalho.

A todos os professores do Mestrado Profissionalizante, que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

Aos preceptores e amigos do Serviço de Endocrinologia do HU–UFSC, pelo apoio, ensinamentos e incentivo em realizar este trabalho, sendo grandes exemplos de competência.

À Telma Erotides da Silva, pelo auxílio na coleta de dados.

Ao Laboratório de Biologia Molecular e Microbactérias, liderado pelo Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Luiza Bazzo, pela realização das dosagens laboratoriais e armazenamento das amostras de plasma.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram participar da pesquisa.

Aos colegas de residência, Bruno da Silveira Colombo e Giovana Denardin, pela cumplicidade e amizade.

Aos meus familiares, em especial a meus pais e à minha irmã, que sempre me apoiaram em minha formação médica.

Ao meu noivo, Gustavo, pelo carinho e ajuda que foram fundamentais para esta conquista acontecer.





## RESUMO

**Introdução:** A diminuição dos níveis da proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina (IGFBP-3) tem sido relatada em pacientes com cirrose e parece se correlacionar com o grau da disfunção hepática. Entretanto, os dados sobre o seu significado prognóstico ainda são escassos.

**Objetivo:** Investigar o significado prognóstico dos níveis de IGFBP-3 em pacientes com cirrose.

**Métodos:** Estudo prospectivo, que incluiu duas coortes: pacientes com cirrose estável (n = 138), avaliados entre 2012 a 2014 e pacientes hospitalizados por descompensação aguda (n = 189) avaliados entre 2011 a 2013. Os níveis de IGFBP-3 foram medidos por imunoluminescência.

**Resultados:** Os níveis de IGFBP-3 foram menores em pacientes hospitalizados, em comparação aos pacientes ambulatoriais (0,94 mcg/mL vs. 1,69 mcg/mL,  $P < 0,001$ ) e aumentaram após transplante hepático (3,81 mcg/mL vs. 1,33 mcg/mL,  $P = 0,008$ ). Durante o acompanhamento da coorte estável, 17 pacientes morreram e 11 receberam transplante hepático. A análise bivariada mostrou que a evolução para morte ou transplante foi associada com níveis mais baixos de IGFBP-3 (1,44 mcg/mL vs. 1,74 mcg/mL,  $P = 0,027$ ). A probabilidade de sobrevida livre de transplante de Kaplan-Meier foi de 88,6% nos pacientes com  $IGFBP-3 \geq 1,67$  mcg/mL e 72,1% para aqueles com  $IGFBP-3 < 1,67$  mcg/mL ( $P = 0,015$ ). Nos pacientes hospitalizados, a mortalidade em 30 dias foi de 24,3% e, na regressão logística, foi associada de forma independente à creatinina, relação normalizada internacional (RNI), relação saturação de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ( $SpO_2/FiO_2$ ) e níveis de IGFBP-3. A probabilidade de sobrevida livre de transplante em 90 dias foi de 80,4% naqueles com  $IGFBP-3 \geq 0,86$  mcg/mL e 56,1% nos pacientes com  $IGFBP-3 < 0,86$  mcg/mL ( $P < 0,001$ ).

**Conclusões:** Níveis reduzidos de IGFBP-3 estão associados à pior evolução em pacientes com cirrose. Este marcador pode representar uma ferramenta promissora para avaliação prognóstica na prática clínica.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática. Descompensação Aguda. Proteína 3 de Ligação ao Fator de Crescimento do Tipo Insulina.



## ABSTRACT

**Background:** Decreased IGFBP-3 levels have been reported in patients with cirrhosis and seem to correlate with the intensity of hepatic dysfunction. However, data about its prognostic significance is still lacking.

**Aim:** We sought to investigate the prognostic significance of IGFBP-3 in patients with cirrhosis.

**Methods:** Prospective study that included two cohorts: outpatients with stable cirrhosis (n = 138), evaluated between 2012 and 2014 and patients hospitalized for acute decompensation (n = 189), evaluated between 2011 and 2013. IGFBP-3 levels were measured by immunochemiluminescence.

**Results:** IGFBP-3 levels were lower in hospitalized patients as compared to outpatients (0.94 mcg/mL vs. 1.69 mcg/mL,  $P < 0.001$ ) and increased after liver transplantation (3.81 mcg/mL vs. 1.33 mcg/mL,  $P = 0.008$ ). During the follow-up of the stable cohort, 17 patients died and 11 received liver transplantation. Bivariate analysis showed that death or transplant was associated with lower IGFBP-3 levels (1.44 mcg/mL vs. 1.74 mcg/mL,  $P = 0.027$ ). The Kaplan-Meier transplant-free survival probability was 88.6% in patients with IGFBP-3  $\geq 1.67$  mcg/mL and 72.1% for those with IGFBP-3  $< 1.67$  mcg/mL ( $P = 0.015$ ). In the hospitalized cohort, 30-day mortality was 24.3% and was independently associated with creatinine, INR, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and IGFBP-3 levels in the logistic regression. The 90-day transplant-free survival probability was 80.4% in patients with IGFBP-3  $\geq 0.86$  mcg/mL and 56.1% for those with IGFBP-3  $< 0.86$  mcg/mL ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Lower IGFBP-3 levels were associated with worse outcomes in patients with cirrhosis, and might represent a promising prognostic tool that can be incorporated in clinical practice.

**Keywords:** Liver cirrhosis. Acute decompensation. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACLF</b>	Acute-on-Chronic Liver Failure
<b>CLIF-SOFA</b>	Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment
<b>DA</b>	Descompensação Aguda
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EASL-CLIF</b>	European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure
<b>GH</b>	Hormônio de Crescimento
<b>IBP</b>	Inibidor da Bomba de Prótons
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IGF</b>	Fator de Crescimento do Tipo Insulina
<b>IGF-1</b>	Fator de Crescimento do Tipo Insulina – 1
<b>IGFBP</b>	Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento do Tipo Insulina
<b>IGFBP-3</b>	Proteína 3 de Ligação ao Fator de Crescimento do Tipo Insulina
<b>MELD</b>	Model for End-Stage Liver Disease
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PBE</b>	Peritonite Bacteriana Espontânea
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>RNI</b>	Relação Normalizada Internacional
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	Relação Saturação de Oxigênio/Fração inspirada de Oxigênio
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Taxa de sobrevida de Kaplan-Meier em 138 pacientes ambulatoriais com cirrose estratificados de acordo com o nível de IGFBP-3.....	33
Figura 2 - Taxa cumulativa de sobrevida em 90 dias em pacientes hospitalizados com cirrose de acordo com categorias de IGFBP-3, ACLF e Child-Pugh. ....	37
Tabela 1 - Características da Casuística .....	30
Tabela 2 - Fatores associados com a mortalidade ou transplante hepático nos pacientes com cirrose estável .....	32
Tabela 3 - Fatores associados com a mortalidade em 30 dias nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose .....	35





## SUMÁRIO

<b>ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>19</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
2.1 PACIENTES .....	25
2.2 MÉTODOS .....	25
2.3 NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP-3 .....	27
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA .....	29
3.2 IGFBP-3 EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM CIRROSE ESTÁVEL .....	31
3.3 SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DO IGFBP-3 EM PACIENTES INTERNADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE.....	34
3.4 NÍVEIS DE IGFBP-3 APÓS A ALTA HOSPITALAR .....	38
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>47</b>
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PACIENTES AMBULATORIAIS .....	47
APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PACIENTES INTERNADOS.....	57
APÊNDICE C – TCLE .....	65
<b>ANEXOS .....</b>	<b>71</b>
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	71
ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA LIVER INTERNATIONAL .....	73



**ARTIGO CIENTÍFICO**

**TÍTULO: Proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina circulante como biomarcador prognóstico na cirrose hepática**

**Artigo submetido à revista *Liver International* (Official Journal Of The International Association For The Study Of The Liver)**



## **Página de Título**

### **Título:**

Proteína 3 de ligação ao fator de crescimento do tipo insulina circulante como biomarcador prognóstico na cirrose hepática

### **Autores:**

Carina Gabriela Correa<sup>1</sup>, Bruno da Silveira Colombo<sup>1</sup>, Marcelo Fernando Ronsoni<sup>1</sup>, Pedro Eduardo Soares e Silva<sup>1</sup>, Leonardo Fayad<sup>1</sup>, Telma Erotides Silva<sup>1</sup>, Letícia Muraro Wildner<sup>2</sup>, Maria Luiza Bazzo<sup>2</sup>, Esther Buzaglo Dantas-Correa<sup>1</sup>, Janaína Luz Narciso-Schiavon<sup>1</sup>, Leonardo de Lucca Schiavon<sup>1</sup>

### **Afiliações:**

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

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



## 1 INTRODUÇÃO

A cirrose representa um estágio tardio de fibrose hepática progressiva, caracterizada pela distorção da arquitetura e a formação de nódulos de regeneração. Geralmente é considerada irreversível nas suas fases mais avançadas, ponto em que a única opção de tratamento pode ser o transplante hepático<sup>1</sup>. Os pacientes com cirrose são susceptíveis a uma variedade de complicações, tais como hemorragia digestiva, ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia hepática, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e trombose da veia porta<sup>1</sup>. O prognóstico da cirrose é altamente variável, visto que ele é influenciada por diversos fatores, incluindo etiologia, gravidade, presença de complicações e comorbidades associadas. Uma vez que a descompensação ocorre, há um aumento significativo da taxa de mortalidade<sup>2</sup>.

Alterações no eixo GH-IGF (hormônio de crescimento - fatores de crescimento do tipo insulina) observadas como resultado de uma doença hepática têm sido relatadas em pacientes com cirrose<sup>3,4</sup>. O hormônio de crescimento (GH) e o fator de crescimento do tipo insulina I (IGF-I) têm efeitos anabólicos importantes sobre o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos<sup>5</sup>. O GH é um hormônio peptídico, liberado a partir da hipófise anterior, que estimula o crescimento, reprodução e regeneração celular, exercendo efeitos metabólicos no osso, cartilagem, gordura, músculos, coração e sistema imunológico<sup>6-8</sup>. No fígado, a ativação de receptores de GH induz a transcrição do gene de IGF-I e, subsequentemente, a síntese e liberação de IGF-I no plasma<sup>9</sup>. As ações do IGF-I, no entanto, são estritamente controladas pela ligação de proteínas de ligação ao IGF (IGFBP-1 a -6). As IGFBPs transportam os IGFs no soro e regulam a sua atividade e biodisponibilidade<sup>10</sup>. A IGFBP-3 é a principal proteína de ligação do sistema IGF, transportando 80-90% do IGF-I circulante, e tem produção predominantemente hepática, sintetizada nas células de Kupffer, sendo conhecida por formar um complexo ternário de 150 kDa com os IGFs e a subunidade ácido-lábil<sup>7,9</sup>.

Baixas concentrações séricas de IGF-I e IGFBP-3 foram relatadas em pacientes com cirrose em comparação com controles saudáveis, provavelmente refletindo a diminuição da função hepática<sup>11-13</sup>. De fato, alguns estudos relataram que os níveis séricos de IGFBP-3 são anormalmente baixos em pacientes com cirrose e se correlacionam com diversas variáveis associadas à intensidade da disfunção hepática<sup>5,7</sup>. Mesmo que estes estudos indiquem uma aplicabilidade clínica para a avaliação do IGFBP-3 circulante na cirrose, existem poucos dados sobre

o significado prognóstico desse biomarcador nesse contexto. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre os níveis séricos de IGFBP-3 e prognóstico em pacientes ambulatoriais com cirrose estável e em pacientes hospitalizados por descompensação aguda (DA).



## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 PACIENTES

Este estudo prospectivo incluiu duas coortes de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com cirrose hepática seguidos no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou pela combinação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem, em pacientes com evidência de hipertensão portal.

O primeiro grupo foi composto por pacientes com cirrose estável atendidos no ambulatório. Neste caso, os pacientes nas seguintes situações foram excluídos: diagnóstico de carcinoma hepatocelular; terapia com interferon nos últimos 30 dias; recusa ou impossibilidade de o paciente compreender os termos de consentimento informado.

A segunda coorte incluiu pacientes admitidos na emergência devido à DA da cirrose hepática. Para estes pacientes, foram adotados os seguintes critérios de exclusão: internação para procedimentos eletivos, admissões não relacionadas com complicações da cirrose hepática, carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão<sup>14</sup>.

O protocolo do estudo está em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (ANEXO A).

### 2.2 MÉTODOS

Na coorte da cirrose estável, todos os pacientes foram inicialmente avaliados de junho a outubro de 2012. O desenvolvimento de complicações, mortalidade ou transplante hepático foi avaliado por telefonemas periódicos. Os pacientes também foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial anual (2013 e 2014) em visitas pré-definidas. O segundo grupo incluiu indivíduos internados por DA entre janeiro de 2011 e novembro de 2013. DA foi definida pelo desenvolvimento rápido de encefalopatia hepática, ascite volumosa, hemorragia digestiva, infecção bacteriana ou qualquer combinação destes. Os pacientes foram avaliados nas primeiras 24 horas de internação por um dos pesquisadores envolvidos no estudo. Eles foram seguidos durante a internação, e a mortalidade em 30 e 90 dias foi avaliada por telefonema, em caso de alta hospitalar. No caso de mais de uma

internação hospitalar durante o período do estudo, somente a internação mais recente foi considerada. Trinta pacientes que foram avaliados durante a internação, foram submetidos a análises laboratoriais dentro de uma média de 105 dias após a alta hospitalar.

As seguintes variáveis clínicas foram coletadas para todos os pacientes: idade, sexo, etiologia da cirrose, história de descompensação prévia, complicações atuais da cirrose, alcoolismo ativo e uso regular de propranolol e inibidores de bombas de prótons (IBP). Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação laboratorial e os seguintes exames foram realizados para este estudo: leucócitos totais, sódio sérico, creatinina, relação normatizada internacional (RNI), albumina, proteína C reativa (PCR), bilirrubina total e IGFBP-3. Naqueles hospitalizados devido à DA da cirrose, amostras de sangue foram obtidas para o propósito deste estudo, no primeiro e no terceiro dia após a admissão.

Alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio global de 21 ou mais doses por semana para homens e 14 ou mais doses por semana para as mulheres, durante as quatro semanas anteriores à inclusão no estudo (uma dose padrão equivale a 12 g de álcool absoluto)<sup>15</sup>.

Indivíduos com suspeita de infecção bacteriana na admissão hospitalar foram submetidos a exame clínico para confirmar esse diagnóstico e estabelecer a principal fonte primária da infecção. O diagnóstico da infecção foi realizado de acordo com os critérios do Centro de Controle de Doenças<sup>16</sup>. Paracentese diagnóstica foi realizada em todos os pacientes com ascite no momento da internação. Peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada quando a contagem de neutrófilos do líquido ascítico foi  $\geq 250$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> na ausência de fonte intra-abdominal de infecção, independentemente de cultura negativa<sup>17</sup>. 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<sup>18</sup> e, caso presente, um fator precipitante era investigado. Lactulose era iniciada com doses ajustadas conforme a necessidade. Todos os pacientes com sangramento varicoso agudo receberam octreotida endovenosa, um antibiótico (norfloxacino via oral ou ceftriaxone endovenoso) e foram submetidos à terapêutica endoscópica de urgência após estabilização.

A gravidade da doença hepática foi estimada pela classificação de Child-Pugh<sup>19</sup> e pelo *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)<sup>20</sup>, calculados com base em testes de laboratório realizados na admissão. *Acute-on-chronic liver failure* (ACLF) foi definido como proposto pelo Consórcio EASL – CLIF<sup>21</sup>.

### 2.3 NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP-3

Em pacientes com cirrose estável, os níveis de IGFBP-3 foram medidos na avaliação inicial (2012) e na segunda reavaliação (2014). Em indivíduos hospitalizados, os níveis de IGFBP-3 foram medidos em amostras de soro colhidas no primeiro e no terceiro dia após a admissão e armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  até a sua utilização. Os níveis de IGFBP-3 foram mensurados por imunoquimioluminescência (Immulite<sup>®</sup> 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA). A sensibilidade analítica relatada neste ensaio é de 0,50 mcg/mL.

### 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação da distribuição das variáveis quanto à normalidade foi determinada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. A correlação entre as variáveis numéricas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student, no caso de uma distribuição normal, ou pelo teste de Mann-Whitney, nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A análise de regressão logística múltipla (*forward stepwise*) foi utilizada para investigar os fatores associados de forma independente à mortalidade ou transplante hepático durante o período de acompanhamento. Os melhores pontos de corte para prever a mortalidade foram escolhidos com base na curva ROC. A curva de sobrevida foi calculada usando o método de Kaplan-Meier e diferenças entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank. O teste de Wilcoxon foi utilizado para a comparação de IGFBP-3 em dois momentos. Todos os testes foram realizados pelo software SPSS, versão 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.



### 3 RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA

O estudo incluiu 138 pacientes com cirrose estável e 189 indivíduos internados por DA da cirrose. A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes incluídos. Na coorte da cirrose estável, a média de idade foi de  $53,6 \pm 12,5$  anos, 92,8% eram da cor branca e uma predominância do sexo masculino foi observada (70,3%). História prévia de descompensação da cirrose foi observada em 75,4% da amostra e apenas 3,6% dos indivíduos relataram alcoolismo ativo durante o último mês. Uso regular de propranolol e IBP foi relatado por 63,0% e 50,0% dos pacientes, respectivamente. A média do escore MELD foi de  $9,84 \pm 2,28$  e 66,7% dos indivíduos eram classificados como Child-Pugh A.

No grupo hospitalizado por descompensação aguda, a idade média foi de  $53,6 \pm 11,6$  anos, 68,6% eram brancos e 73,0% eram do sexo masculino. Descompensação prévia foi relatada por 63,5% da amostra e o alcoolismo ativo estava presente em 36,0% da amostra. Na admissão, sangramento gastrointestinal foi observado em 52,4% dos casos, ascite em 48,7%, encefalopatia hepática em 59,3%, infecções bacterianas em 26,6% e ACLF em 23,8%. Em pacientes hospitalizados, o uso de propranolol e IBP antes da admissão foi relatado por 40,2% e 23,4% dos pacientes, respectivamente. A média do escore MELD foi de  $16,32 \pm 6,53$  e 39,7% dos indivíduos eram classificados como Child-Pugh C.

Pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose exibiram uma mediana significativamente inferior de IGFBP-3, em comparação com pacientes ambulatoriais (0,94 mcg/mL vs. 1,69 mcg/mL,  $P < 0,001$ ).

Tabela 1 - Características da Casuística

Variável	Cirrose estável (n = 138)	Descompensação Aguda (n = 189)
Idade; anos, média + DP	53,62 ± 12,52	53,58 ± 11,56
Etnia (caucasianos), n (%)	128 (92,8)	129 (68,6)
Sexo Masculino, n (%)	97 (70,3)	138 (73,0)
Etiologia da Cirrose, n (%)		
Álcool	42 (30,4)	68 (36,0)
Hepatite C	50 (36,2)	78 (41,3)
Hepatite B	6 (4,3)	8 (4,2)
Criptogênica	14 (10,1)	15 (7,9)
Outras	26 (18,8)	20 (10,6)
Descompensação Prévia, n (%)	104 (75,4)	120 (63,5)
Alcoolismo Ativo, n (%)	5 (3,6)	68 (36,0)
Propranolol, n (%)	87 (63,0)	74 (40,2)
IBP, n (%)	69 (50,0)	43 (23,4)
Complicações na Avaliação, n (%)		
Ascite	28 (20,3)	92 (48,7)
Encefalopatia Hepática	14 (10,1)	112 (59,3)
Sangramento Gastrointestinal	0	99 (52,4)
Infecção Bacteriana	0	50 (26,6)
ACLF	0	45 (23,8)
Dados Laboratoriais		
Contagem Leucócitos (x 10 <sup>9</sup> ), mediana	4,90	7,20
Sódio (meq/L), mediana	138	135
Creatinina (mg/dL), mediana	0,90	1,10
RNI, mediana	1,20	1,41
Albumina (g/dL), média + DP	3,44 ± 0,46	2,35 ± 0,69
PCR (mg/L), mediana	3,50	10,05
Bilirrubina Total (mg/dL), mediana	1,00	2,10
IGFBP-3 (mcg/mL), mediana	1,69	0,94
Classificação Child-Pugh, n (%)		
A	92 (66,7)	23 (12,2)
B	43 (31,2)	91 (48,1)
C	3 (2,2)	75 (39,7)
MELD score, média + DP	9,84 ± 2,28	16,32 ± 6,53

DP = Desvio Padrão; IBP = Inibidor da Bomba de Prótons; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; RNI = Relação Normalizada Internacional; PCR = Proteína C reativa; IGFBP-3 = Proteína-3 de Ligação do Fator de Crescimento do tipo Insulina; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*.

### 3.2 IGFBP-3 EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM CIRROSE ESTÁVEL

Em pacientes com cirrose estável, os níveis de IGFBP-3 foram correlacionados positivamente com o número de leucócitos totais ( $r = 0,215$ ,  $P = 0,011$ ) e com os níveis de albumina ( $r = 0,579$ ,  $P < 0,001$ ). Observou-se uma correlação negativa entre os níveis de IGFBP-3 e RNI ( $r = -0,412$ ,  $P < 0,001$ ), bilirrubina total ( $r = -0,329$ ,  $P < 0,001$ ), PCR ( $r = -0,265$ ,  $P = 0,002$ ) e MELD ( $r = -0,327$ ,  $P < 0,001$ ). Não foram observadas correlações significativas entre outras variáveis estudadas e IGFBP-3.

Níveis significativamente menores de IGFBP-3 foram observados em pacientes Child-Pugh B/C (1,38 mcg/mL vs. 1,88 mcg/mL,  $P < 0,001$ ); naqueles com descompensação prévia da cirrose (1,58 mcg/mL vs. 2,19 mcg/mL,  $P = 0,012$ ); nos que tiveram hospitalização devido complicações da cirrose (1,57 mcg/mL vs. 1,95 mcg/mL,  $P = 0,052$ ); e quanto à história de ascite (1,53 mcg/mL vs. 1,85 mcg/mL,  $P = 0,024$ ). Sangramento gastrointestinal e encefalopatia hepática, bem como a etiologia da cirrose, não tiveram impacto significativo sobre os níveis de IGFBP-3 ( $P > 0,05$ ).

O período médio de acompanhamento de pacientes com cirrose estável foi de 20 meses. Durante o período do estudo, 17 pacientes morreram e 11 receberam transplante hepático. A análise bivariada mostrou que a progressão para morte ou transplante hepático foi associada à ascite prévia (70,4% vs. 42,3%,  $P = 0,009$ ), a história de hospitalização por complicações da cirrose (88,9% vs. 65,8%,  $P = 0,018$ ) e Child-Pugh B/C (70,4% vs. 24,3%,  $P < 0,001$ ) (Tabela 2). Além disso, aqueles pacientes com resultado desfavorável apresentaram maior mediana da bilirrubina total (1,80 mg/dL vs. 0,90 mg/dL,  $P < 0,001$ ), RNI (1,27 vs. 1,16,  $P < 0,001$ ), PCR (4,51 mg/L vs. 3,50 mg/L,  $P = 0,014$ ), escore MELD ( $11,98 \pm 2,24$  vs.  $9,32 \pm 1,97$ ,  $P < 0,001$ ) menor nível de sódio (136,00 mEq/L vs. 138,00 mEq/L,  $P = 0,022$ ), albumina ( $3,11 \pm 0,39$  g/dL vs.  $3,52 \pm 0,44$  g/dL,  $P < 0,001$ ) e IGFBP-3 (1,44 mcg/mL vs. 1,74 mcg/mL,  $P = 0,027$ ). A análise de regressão logística foi realizada incluindo as seguintes variáveis com  $P < 0,05$  na análise bivariada: ascite prévia, história de hospitalização por complicações da cirrose, albumina, RNI, bilirrubina total, PCR, sódio e IGFBP-3. A análise multivariada mostrou que apenas a albumina (OR 0,183; IC95% 0,053-0,631,  $P = 0,007$ ) e a bilirrubina total (OR 2,482; IC95% 1,358-4,538,  $P = 0,003$ ) foram independentemente associadas à mortalidade ou transplante hepático durante o seguimento. No entanto, no fim do acompanhamento a estimativa da probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 88,6%

para pacientes com IGFBP-3  $\geq 1,67$  mcg/mL e 72,1% para aqueles com IGFBP-3  $< 1,67$  mcg/mL, com a sobrevida significativamente mais curta para aqueles com valores menores de IGFBP-3 (20,24 meses, IC95% 18,32-22,17), em comparação com os demais (23,06 meses, IC95% 21,72-24,40) ( $P = 0,015$ ) (Figura 1).

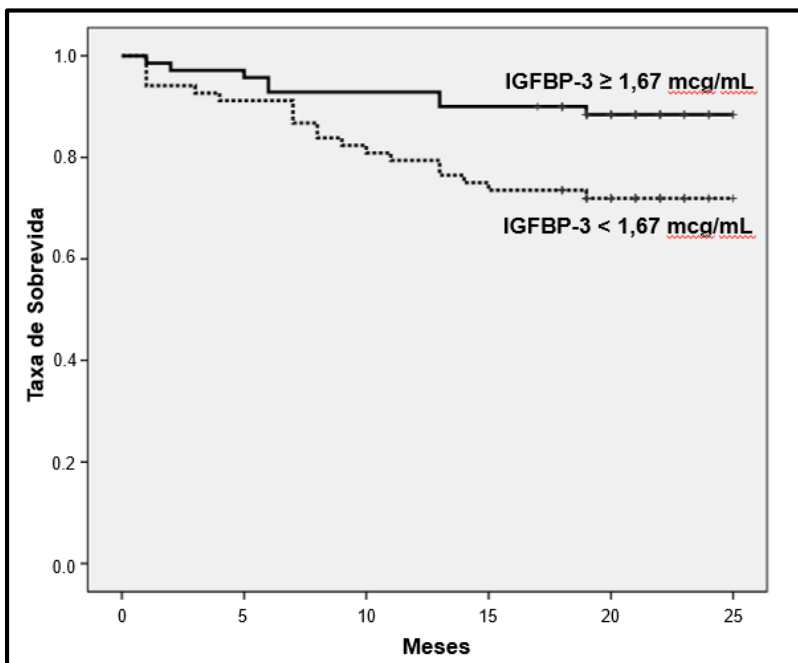
**Tabela 2** - Fatores associados à mortalidade ou transplante hepático nos pacientes com cirrose estável

Variáveis	Sobreviventes (n = 111)	Morte/ Transplante Hepático (n = 27)	P
Idade; anos, média + DP	54,3 ± 12,1	50,6 ± 13,9	0,173
Sexo Masculino, n (%)	79 (71,2)	18 (66,7)	0,646
Etiologia da Cirrose, n (%)			
Alcool	34 (30,6)	8 (29,6)	0,919
Hepatite C	42 (37,8)	8 (29,6)	0,426
Hepatite B	4 (3,6)	2 (7,4)	0,334
Criptogênica	10 (9,0)	4 (14,8)	0,475
Outras	21 (18,9)	5 (18,5)	0,962
Descompensação Prévia, n (%)	73 (65,8)	24 (88,9)	0,018
Alcoolismo Ativo, n (%)	3 (2,7)	2 (7,4)	0,252
Propranolol, n (%)	67 (60,4)	20 (74,1)	0,185
IBP, n (%)	54 (48,6)	15 (55,6)	0,520
Complicações na Avaliação, n (%)			
Ascite	19 (17,1)	9 (33,3)	0,060
Encefalopatia Hepática	8 (7,2)	6 (22,2)	0,032
Ascite Prévia	47 (42,3)	19 (70,4)	0,009
Dados Laboratoriais			
Contagem Leucócitos ( $\times 10^9$ ), mediana	4,93	4,83	0,548
Sódio (meq/L), mediana	138,00	136,00	0,022
Creatinina (mg/dL), mediana	0,9	0,8	0,480
RNI, mediana	1,16	1,27	< 0,001
Albumina (g/dL), média + DP	3,52 ± 0,44	3,11 ± 0,39	< 0,001
PCR (mg/L), mediana	3,5	4,51	0,014
Bilirrubina Total (mg/dL), mediana	0,9	1,8	< 0,001
IGFBP-3 (mcg/mL), mediana	1,74	1,44	0,027
Child-Pugh B/C, n (%)	27 (24,3)	19 (70,4)	< 0,001
MELD score, média + DP	9,32 ± 1,97	11,98 ± 2,24	< 0,001

DP = Desvio Padrão; IBP = Inibidor da Bomba de Prótons; RNI = Relação Normalizada Internacional; PCR = Proteína C reativa; IGFBP-3 = Proteína-3 de Ligação do Fator de Crescimento do tipo Insulina; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*.



**Figura 1** - Taxa de sobrevida livre de transplante de Kaplan-Meier em 138 pacientes ambulatoriais com cirrose estratificados de acordo com o nível de IGFBP-3. A probabilidade de sobrevida após um acompanhamento médio de 20 meses foi de 88,6% para pacientes com  $IGFBP-3 \geq 1,67$  mcg/mL e 72,1% para aqueles com  $IGFBP-3 < 1,67$  mcg/mL ( $P = 0,015$ ).



Cento e nove pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial em 2014, e 12 indivíduos se recusaram a coletar exames de sangue. Entre os que não receberam o transplante hepático, os valores de IGFBP-3 diminuíram significativamente na segunda avaliação (1,67 mcg/mL vs. 1,74 mcg/mL,  $P = 0,013$ ). No entanto, em pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, um aumento significativo no IGFBP-3 foi observado (3,81 mcg/mL vs. 1,33 mcg/mL,  $P = 0,008$ ). Na verdade, os valores de IGFBP-3 aumentaram em nove pacientes e em cinco indivíduos os níveis foram restaurados para valores normais após o transplante.

### 3.3 SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DO IGFBP-3 EM PACIENTES INTERNADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE

Em pacientes hospitalizados, os níveis de IGFBP-3 foram correlacionados positivamente com o sódio ( $r = 0,173$ ,  $P = 0,018$ ) e os níveis de albumina ( $r = 0,422$ ,  $P < 0,001$ ). Observou-se uma correlação negativa entre os níveis de IGFBP-3 e RNI ( $r = -0,437$ ,  $P < 0,001$ ), bilirrubina total ( $r = -0,278$ ,  $P < 0,001$ ), PCR ( $r = -0,365$ ,  $P < 0,001$ ), MELD ( $r = -0,373$ ,  $P < 0,001$ ) e CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*) ( $r = -0,410$ ,  $P < 0,001$ ). Níveis significativamente mais baixos de IGFBP-3 foram observados em pacientes Child-Pugh C (0,73 mcg/mL vs. 1,13 mcg/mL,  $P < 0,001$ ), em pacientes com ascite (0,76 mcg/mL vs. 1,22 mcg/mL,  $P < 0,001$ ), encefalopatia hepática (0,85 mcg/mL vs. 1,12 mcg/mL,  $P = 0,001$ ), ACLF (0,78 mcg/mL vs. 1,02 mcg/mL,  $P = 0,007$ ) e infecção bacteriana na admissão (0,66 mcg/mL vs. 1,11 mcg/mL,  $P < 0,001$ ).

A mortalidade global em 30 dias foi de 24,3%, e foi associada na análise bivariada (Tabela 3) com o alcoolismo ativo (50,0% vs. 31,5%,  $P = 0,023$ ), ascite (76,1% vs. 39,9%,  $P < 0,001$ ), encefalopatia hepática (84,8% vs. 51,0%,  $P < 0,001$ ), infecção bacteriana (48,9% vs. 19,6%,  $P < 0,001$ ), Child-Pugh C (73,9% vs. 28,7%,  $P < 0,001$ ), ACLF na admissão (63,0% vs. 11,2%,  $P < 0,001$ ), menor mediana da relação saturação de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ( $SpO_2/FiO_2$ ) (442,86 vs. 461,90,  $P < 0,001$ ) e maior escore MELD ( $22,44 \pm 6,95$  vs.  $14,35 \pm 5,00$ ,  $P < 0,001$ ). A mortalidade em trinta dias também foi relacionada a maior contagem de leucócitos ( $8,46 \times 10^9/L$  vs.  $6,59 \times 10^9/L$ ,  $P = 0,005$ ), creatinina (1,80 mg/dL vs. 1,00 mg/dL,  $P < 0,001$ ), RNI (1,60 vs. 1,38,  $P < 0,001$ ), PCR (24,80 mg/L vs. 8,40 mg/L,  $P = 0,002$ ), bilirrubina total (3,10 mg/dL vs. 1,51 mg/dL,  $P < 0,001$ ) e menor média de albumina ( $1,98 \pm 0,51$  g/dL vs.  $2,47 \pm 0,70$  g/dL,  $P < 0,001$ ), menor média de sódio (134,00 mEq/L vs. 136,00 mEq/L,  $P = 0,011$ ) e níveis de IGFBP-3 (0,63 mcg/mL vs. 1,05 mcg/mL,  $P < 0,001$ ).

**Tabela 3** - Fatores associados com a mortalidade em 30 dias nos pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose

Variáveis	Sobreviventes (n = 143)	Morte (n = 46)	P
Idade(anos), média ± DP	53,6 ± 11,5	53,4 ± 11,7	0,952
Sexo Masculino, n (%)	101 (70,6)	37 (80,4)	0,192
Etiologia da Cirrose, n (%)			
Álcool	47 (32,9)	21 (49,7)	0,116
Hepatite C	61 (42,7)	17 (37,0)	0,495
Hepatite B	6 (4,2)	2 (4,3)	1,000
Criptogênica	14 (9,8)	1 (2,2)	0,123
Outras	15 (10,5)	5 (10,9)	1,000
Descompensação Prévia, n (%)	88 (61,5)	32 (69,6)	0,325
Alcoolismo Ativo, n (%)	45 (31,5)	23 (50,0)	0,023
Complicação na Admissão, n (%)			
Ascite	57 (39,9)	35 (76,1)	< 0,001
Encefalopatia Hepática	73 (51,0)	39 (84,8)	< 0,001
Sangramento Gastrointestinal	81 (56,6)	18 (39,1)	0,039
Infecção Bacteriana	28 (19,6)	22 (48,9)	< 0,001
ACLF, n (%)	16 (11,2)	29 (63,0)	< 0,001
Dados laboratoriais			
Contagem Leucócitos (x 10 <sup>9</sup> ), mediana	6,59	8,46	0,005
Sódio (meq/L), mediana	136,00	134,00	0,011
Creatinina (mg/dL), mediana	1,00	1,80	< 0,001
RNI, mediana	1,38	1,60	< 0,001
Albumina (g/dL), média ± DP	2,47 ± 0,70	1,98 ± 0,51	< 0,001
PCR (mg/L), mediana	8,40	24,8	0,002
Bilirrubina Total (mg/dL), mediana	1,51	3,10	< 0,001
IGFBP-3 (mcg/mL), mediana	1,05	0,63	< 0,001
Child-Pugh C, n (%)	41 (28,7)	34 (73,9)	< 0,001
MELD score, média ± DP	14,35 ± 5,00	22,44 ± 6,95	< 0,001
Sinais Vitais			
PAM (mmHg), média ± DP	85,11 ± (13,95)	80,33 ± (15,27)	0,053
FC, média ± DP	81,27 ± 19,19	88,66 ± 16,40	0,022
SpO2/FiO2, mediana	461,9	442,86	< 0,001

DP = Desvio Padrão; ACFL = *Acute-on-chronic liver failure*; RNI = Relação Normalizada Internacional; PCR = Proteína C reativa; IGFBP-3 = Proteína-3 de Ligação do Fator de Crescimento do tipo Insulina; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; PAM = Pressão Arterial Média; FC = Frequência Cardíaca; SpO2/FiO2 = Relação Saturação de Oxigênio/Fração Inspirada de Oxigênio.

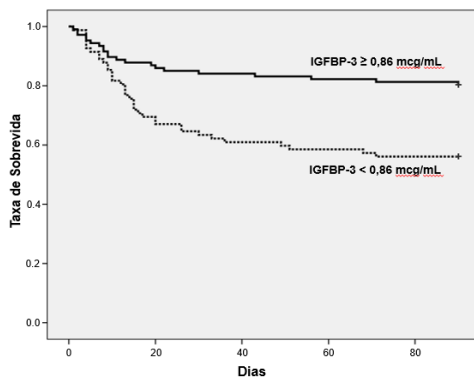
A análise de regressão logística foi realizada, incluindo as seguintes variáveis com  $P < 0,010$  na análise bivariada: ascite, encefalopatia hepática, infecção na admissão, relação  $SpO_2/FiO_2$ , contagem de leucócitos, creatinina, RNI, albumina, PCR, bilirrubina total e IGFBP-3. Nesta análise de regressão, a mortalidade em 30 dias foi independentemente associada à creatinina (OR 5,331; IC 95% 2,563-11,090;  $P < 0,001$ ), RNI (OR 5,830; IC 95% 1,492-22,785;  $P = 0,011$ ), relação  $SpO_2/FiO_2$  (OR 0,985; IC 95% 0,975-0,995;  $P = 0,004$ ) e IGFBP-3 (OR 0,332; IC 95% 0,120-0,915;  $P = 0,033$ ). Cinquenta e quatro pacientes foram a óbito e três indivíduos foram submetidos a transplante hepático durante os 90 dias de seguimento.

A Figura 2 mostra as curvas de Kaplan-Meier para morte ou transplante hepático de acordo com os níveis de IGFBP-3, classificação de Child-Pugh e a presença de ACLF. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi de 80,4% em pacientes com  $IGFBP-3 \geq 0,86$  mcg/mL e 56,1% para aqueles com  $IGFBP-3 < 0,86$  mcg/mL ( $P < 0,001$ ) (Figura 2A). Para prever a mortalidade em 90 dias, o IGFBP-3 em um corte de 0,86 mcg/mL mostrou sensibilidade de 63%, especificidade de 65%, um valor preditivo negativo de 80% e um valor preditivo positivo de apenas 44%.

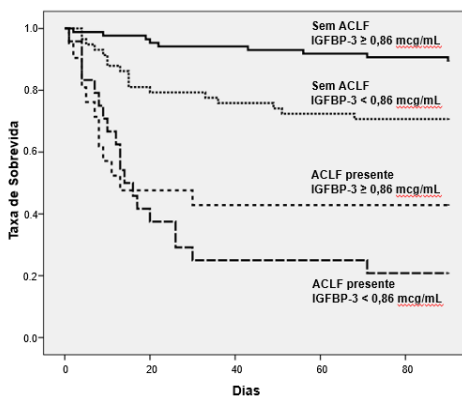
A Figura 2B, exibiu as curvas de Kaplan-Meier para mortalidade durante o período de seguimento de acordo com a presença de ACLF e categorias de IGFBP-3. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi de 89,5% nos pacientes sem ACLF e com  $IGFBP-3 \geq 0,86$  mcg/mL, apenas 70,7% para aqueles com  $IGFBP-3 < 0,86$  mcg/mL, 42,9% para aqueles somente com ACLF e 20,8% para os pacientes com ACLF e  $IGFBP-3 < 0,86$  mcg/mL ( $P < 0,001$ , teste de long-rank).

Do mesmo modo, a sobrevida em 90 dias foi de 90,8% em doentes Child-Pugh A/B e com  $IGFBP-3 \geq 0,86$  mcg/mL, apenas 78,9% para aqueles com  $IGFBP-3 < 0,86$  mcg/mL, 54,8% para os pacientes somente com Child Pugh C e 36,4% para os pacientes Child-Pugh C com  $IGFBP-3 < 0,86$  mcg/mL ( $P < 0,001$ ) (Figura 2C).

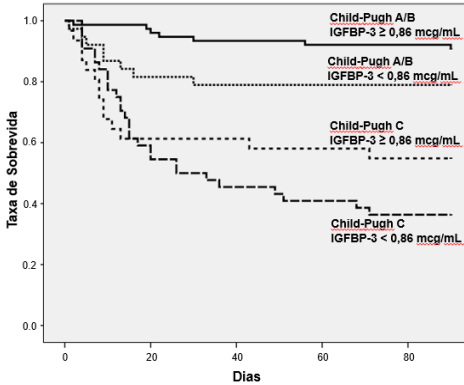
**Figura 2** - Taxa cumulativa de sobrevida em 90 dias em pacientes hospitalizados com cirrose de acordo com categorias de IGFBP-3, ACLF e Child-Pugh. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 80,4% em doentes com  $\text{IGFBP-3} \geq 0,86 \text{ mcg/mL}$  e 56,1% para aqueles com  $\text{IGFBP-3} < 0,86 \text{ mcg/mL}$  ( $P < 0,001$ ) (Figura 2A). A sobrevida em 90 dias foi de 89,5% em pacientes sem ACLF e com  $\text{IGFBP-3} \geq 0,86 \text{ mcg/mL}$ , de 70,7% para aqueles somente com ACLF e com  $\text{IGFBP-3} < 0,86 \text{ mcg/mL}$ , 42,9% para aqueles com apenas ACLF, e 20,8% para os pacientes com ambos ACLF e  $\text{IGFBP-3} < 0,86 \text{ mcg/mL}$  ( $P < 0,001$ , Figura 2B). Da mesma forma, a probabilidade de sobrevida foi de 90,8% nos pacientes Child-Pugh A/B e com  $\text{IGFBP-3} \geq 0,86 \text{ mcg/mL}$ , 78,9% para aqueles somente com  $\text{IGFBP-3} < 0,86 \text{ mcg/mL}$ , 54,8% para os Child-Pugh C apenas, e 36,4% para os pacientes Child-Pugh C com  $\text{IGFBP-3} < 0,86 \text{ mcg/mL}$  ( $P < 0,001$ , Figura 2C).



A



B



C

Níveis de IGFBP-3 de 163 pacientes estavam disponíveis no terceiro dia de internação e mostraram um declínio significativo em comparação com os valores da admissão (0,76 mcg/mL vs. 0,94 mcg/mL,  $P < 0,001$ ). No entanto, nem a magnitude, nem a ocorrência do declínio do IGFBP-3 foi relacionada com a gravidade da cirrose ou mau prognóstico (dados não mostrados). Além disso, no seu melhor ponto de corte para a predição de mortalidade em 90 dias (0,68 mcg/mL), a medida do IGFBP-3 no terceiro dia mostrou um desempenho semelhante aos níveis da admissão, com sensibilidade de 64%, especificidade de 65%, valor preditivo negativo de 83% e valor preditivo positivo de 41%.

### 3.4 NÍVEIS DE IGFBP-3 APÓS A ALTA HOSPITALAR

Trinta pacientes que foram avaliados durante a internação, foram submetidos a análises laboratoriais dentro de uma média de 105 dias após a alta hospitalar, e foram comparados em dois momentos para investigar o impacto da DA nos níveis de IGFBP-3. Em comparação com o paciente internado, níveis significativamente mais elevados de IGFBP-3 foram observados na avaliação ambulatorial (1,51 mcg/mL vs. 1,07 mcg/mL,  $P < 0,001$ ). Da mesma forma, foi observado um aumento nos níveis de IGFBP-3 na avaliação ambulatorial em 24 dos 30 pacientes incluídos nesta análise (80%).

## 4 DISCUSSÃO

Mesmo que o curso da cirrose varie de acordo com vários fatores, existe uma clara necessidade de marcadores prognósticos que permitam manejar os indivíduos frente a diferentes opções terapêuticas<sup>22</sup>. Foi previamente demonstrado que os níveis de IGFBP-3 na cirrose estão relacionados com a gravidade da disfunção hepática, e que este marcador sofre pouca influência de outros fatores não relacionados com a capacidade de síntese hepática. Portanto, o IGFBP-3 parece representar um potencial pouco explorado de um biomarcador prognóstico na cirrose hepática.

No presente estudo, os níveis de IGFBP-3 correlacionaram-se com diversas variáveis, direta ou indiretamente associadas com a intensidade da disfunção hepática, nos pacientes estáveis e descompensados. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores que demonstraram uma associação entre baixos níveis de IGFBP-3 e a gravidade da doença hepática<sup>5,7,10,22-25</sup>. Um recente estudo, incluindo pacientes com DA da cirrose, mostrou que os pacientes com disfunção hepática mais grave apresentaram menores níveis de IGFBP-3 e que os seus níveis não foram influenciados por outros parâmetros, tais como: gênero, etiologia da cirrose e comorbidades<sup>26</sup>. Além disso, no presente estudo, o IGFBP-3 aumentou significativamente após o transplante hepático e também após a alta hospitalar em pacientes hospitalizados. Esses achados reforçam o impacto da síntese hepática sobre os níveis do IGFBP-3, apoiando a sua investigação como um potencial biomarcador para a avaliação da gravidade da doença em portadores de cirrose.

Em pacientes com cirrose estável, morte ou transplante hepático durante o acompanhamento foi associado com níveis menores de IGFBP-3 na análise bivariada. Além disso, a sobrevida em não transplantados foi significativamente menor em indivíduos com IGFBP-3 < 1,67 mcg/mL. Os dados sobre o significado prognóstico do IGFBP-3 na cirrose são escassos. O IGFBP-3 foi avaliado em 354 pacientes com doença hepática alcoólica incluídos em um grande estudo multicêntrico que investigou o efeito do malotilato na sobrevida<sup>27</sup>. O período médio de acompanhamento foi de 569 dias e os baixos níveis de IGFBP-3 foram associados com pior prognóstico, especialmente em um ponto de corte de 1,35 mcg/mL<sup>27</sup>. A diferença entre este ponto de corte e o encontrado no presente estudo, provavelmente reflete questões metodológicas ou disparidades na gravidade da doença entre os grupos. É importante notar que o estudo europeu incluiu pacientes com e sem cirrose, e nenhuma análise detalhada daqueles somente com cirrose foi fornecida<sup>27</sup>. No presente estudo,

IGFBP-3 não foi associado à morte ou transplante hepático na análise de regressão logística na cirrose estável. Isto pode ser explicado pelo número relativamente baixo de eventos nesta coorte. No entanto, estes resultados indicam o potencial do IGFBP-3 como um marcador prognóstico na cirrose estável.

Em pacientes hospitalizados por DA da cirrose, baixos níveis de IGFBP-3 foram associados com a mortalidade em curto prazo em ambas as análises bivariada e multivariada. Não existem dados sobre o valor prognóstico do IGFBP-3 neste cenário. É possível que a supressão do IGFBP-3 reflita a deterioração aguda da função hepática, tal como sugerido pelos seus níveis mais baixos nos cirróticos hospitalizados, em comparação com pacientes ambulatoriais. A probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier em 90 dias foi significativamente inferior nos pacientes com IGFBP-3 < 0,86 mcg/mL, em comparação com os indivíduos restantes (56,1% vs. 80,4%,  $P < 0,001$ ). Este corte é acentuadamente menor do que os limites encontrados por Moller et al.<sup>27</sup> e, no presente estudo, para os cirróticos estáveis, provavelmente refletindo a deterioração grave da função hepática na DA da cirrose.

O significado do IGFBP-3 na DA da cirrose foi avaliado de acordo com dois dos parâmetros prognósticos mais importantes nesta situação: a presença de ACLF e a classificação de Child-Pugh. A definição de ACLF utilizada aqui foi baseada em uma versão modificada do escore SOFA (CLIF-SOFA) e foi primeiramente proposta pelo Consórcio EASL-CLIF em um grande estudo multicêntrico e validada posteriormente<sup>21,28</sup>. Os doentes que apresentaram maior IGFBP-3, sem ACLF, apresentaram bom prognóstico (sobrevivência em 90 dias  $\approx 90\%$ ). No entanto, mesmo na ausência de ACLF, IGFBP-3 reduzido foi associado com pior prognóstico e uma sobrevivência em 90 dias de 70,7%. Do mesmo modo, na presença de ACLF, IGFBP-3 mais elevado foi associado a sobrevivência em 90 dias de 42,9% comparado com 20,8% para aqueles com ACLF e IGFBP-3 baixo. Estes resultados indicam que a combinação de IGFBP-3 e a definição de ACLF fornecem uma estratificação de quatro níveis bem definidos para o prognóstico em curto prazo em pacientes hospitalizado por DA da cirrose. Resultados similares foram observados para a classificação de Child-Pugh, embora com uma estratificação menos clara do que a observada usando ACLF.

Reconhecemos algumas limitações da presente análise. O número relativamente pequeno de eventos na coorte de pacientes estáveis pode ter influenciado os resultados, especialmente em relação à análise de regressão. Na verdade, em relação aos pacientes com cirrose estável, há ainda a necessidade de validação dos resultados em grupos maiores, com



um seguimento mais longo, antes que este biomarcador seja incorporado na prática clínica. Outra limitação que deve ser destacada é a inclusão de uma população bastante heterogênea, em cenários clínicos distintos, para a qual não foram elaboradas diretrizes de tratamento específicas. Portanto, é esperada certa variação na abordagem de casos específicos. No entanto, este problema é comum a quase todos os estudos que investigam biomarcadores em ambientes clínicos. Além disso, os pacientes foram avaliados de acordo com instrumentos de coleta padronizados desenvolvidos especificamente para a finalidade do estudo, e foram seguidos tanto no ambulatório quanto na enfermaria, pela mesma equipe médica, provavelmente, minimizando o impacto da abordagem não padronizada.

É possível concluir que, em pacientes com cirrose os níveis de IGFBP-3 foram relacionados a diversas variáveis associadas com a gravidade da doença hepática e melhoraram significativamente após a alta e após transplante hepático, indicando o impacto de alterações da função hepática em seus níveis. Níveis mais baixos de IGFBP-3 foram associados com pior prognóstico em pacientes ambulatoriais com cirrose estável e naqueles hospitalizados com DA. Estes resultados sugerem que a medida do IGFBP-3 circulante é de relevância prognóstica e pode ser incorporado na prática clínica, a fim de melhorar o cuidado dos pacientes com cirrose hepática.



## REFERÊNCIAS

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
2. Di Martino V, Weil D, Cervoni JP, Thevenot T. New prognostic markers in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2015;7:1244-1250.
3. Bonefeld K, Moller S. Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver Int* 2011;31:911-919.
4. Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:751-758.
5. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2740-2743.
6. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* 2010;205:201-210.
7. Colakoglu O, Taskiran B, Colakoglu G, Kizildag S, Ari Ozcan F, Unsal B. Serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:245-249.
8. Audi L, Fernandez-Cancio M, Camats N, Carrascosa A. Growth hormone deficiency: an update. *Minerva Endocrinol* 2013;38:1-16.
9. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:113-170.

10. Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R. Growth hormone, insulinlike growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 1995;21:680-688.
11. Ferry RJ, Jr., Cerri RW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res* 1999;51:53-67.
12. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999;20:761-787.
13. Moller S, Juul A, Becker U, Flyvbjerg A, Skakkebaek NE, Henriksen JH. Concentrations, release, and disposal of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins (IGFBP), IGF-I, and growth hormone in different vascular beds in patients with cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1148-1157.
14. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
15. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, 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;370:1915-1922.
16. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
17. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
18. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-547.

19. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-885.
20. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
21. 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 decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437, 1437 e1421-1429.
22. Shaarawy M, Fikry MA, Massoud BA, Lotfy S. Insulin-like growth factor binding protein-3: a novel biomarker for the assessment of the synthetic capacity of hepatocytes in liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3316-3319.
23. Scharf JG, Schmitz F, Frystyk J, Skjaerbaek C, Moesus H, Blum WF, Ramadori G, et al. Insulin-like growth factor-I serum concentrations and patterns of insulin-like growth factor binding proteins in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1996;25:689-699.
24. Assy N, Hochberg Z, Amit T, Shen-Orr Z, Enat R, Baruch Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:796-802.
25. Rehem RN, El-Shikh WM. Serum IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 as parameters in the assessment of liver dysfunction in patients with hepatic cirrhosis and in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2011;58:949-954.

26. Ronsoni MF, Lazzarotto C, Fayad L, Silva MC, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, et al. IGF-I and IGFBP-3 serum levels in patients hospitalized for complications of liver cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013;12:456-463.

27. Moller S, Becker U, Juul A, Skakkebaek NE, Christensen E. Prognostic value of insulinlike growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. EMALD group. *Hepatology* 1996;23:1073-1078.

28. Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, Dantas-Correa EB, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516-1523.

## APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS  
PACIENTES AMBULATORIAISINFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA:  
IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAISAvaliadora:  Telma  Carina**Dados de identificação e contato**

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Número do prontuário: \_\_\_\_\_
3. Data da avaliação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
4. Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
5. Telefone residencial: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
6. Telefone celular: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
7. Outro telefone de contato 1: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
8. Nome da pessoa de contato 2: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
9. Outro telefone de contato 2: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
10. Nome da pessoa de contato 2: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**CrITÉRIOS exclusÃO**

11. Incluído no estudo?  (0) Não  (1) Sim
12. Motivo da exclusão:  
 (0) Uso de interferon nos últimos 30 dias  
 (1) Limitação da capacidade de compreensão  
 (2) Recusa

**Características sócias demográficas**

13. Idade: \_\_\_\_\_ anos

**Comorbidades**

*Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:*  
 (complementar com dados do prontuário)

14. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
15. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
16. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
17. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
18. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
19. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
20. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
21. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
22. Colesterol alto	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
23. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
24. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
25. Hipotireoidismo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
26. Osteoporose ou osteopenia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN





<b>Hábitos de vida – Consumo de álcool</b>	
44. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? (0) Não tenho e nunca bebi – pule para a pergunta nº 52 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias – pule para a pergunta nº 48 (2) Ainda bebo – continue abaixo	
<b>Etilismo atual</b>	
45. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos	
46. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas? (0) Menos que uma vez ao mês (1) Uma vez ao mês (2) Duas vezes ao mês (3) Uma vez por semana (4) Duas vezes por semana (5) Três vezes por semana (6) Quatro vezes por semana (7) Cinco vezes por semana (8) Seis vezes por semana (9) Todos os dias (10) NSA (99) IGN	
47. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: ( ) Cerveja; volme em mL _____ ( ) Vinho ou champanhe; volume em mL _____ ( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim etc.); volume em mL _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b>	
<b>Etilismo prévio</b>	
48. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses	
49. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos	
50. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas? (1) Mensalmente ou menos (2) Uma vez ao mês (3) Duas vezes ao mês (4) Uma vez por semana (5) Duas vezes por semana (6) Três vezes por semana (7) Quatro vezes por semana (8) Cinco vezes por semana (9) Seis vezes por semana (10) Todos os dias (11) NSA (99) IGN	
51. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: ( ) Cerveja; volme em mL _____ ( ) Vinho ou champanhe; volume em mL _____ ( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim etc.); volume em mL _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b>	

<b>Infeção atual</b>			
<b>Informações Clínicas – Atualmente o Sr. vem sentindo/apresentando (últimos 7 dias)?</b>			
52. Febre	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
53. Tosse com expectoração (diferente da habitual)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
54. Dor ou ardência para urinar	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
55. Dor de garganta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
56. Inflamação na pele (examinar)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
57. Fez uso de antibiótico nos últimos 7 dias Qual?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN

<b>Dados complementares de prontuário</b>			
<b>Hepatocarcinoma:</b>			
58. Diagnóstico HCC? (0) Não: pule para pergunta 61 (1) Sim			
59. Data do diagnóstico HCC: / /			
60. Dentro critérios de Milão? * 1 lesão até 5 cm ou 3 lesões até 3 cm * sem metástases a distância * sem invasão vascular (trombose portal tumoral)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
<b>Endoscopia digestiva alta:</b>			
61. Data última EDA: / /			
62. Varizes esôfago	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
63. Varizes gástricas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
64. Gastropatia hipertensiva portal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
<b>Hipertensão portal (no caso de ausência de indícios na EDA)</b>			
65. Outros indícios de hipertensão portal em exame de imagem (USG/TC/RM)?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN

<b>Complicações prévias da cirrose hepática</b>			
<b>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo? (complementar com dados do prontuário)</b>			
66. Inchaço nas pernas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
67. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
68. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
69. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
70. Internação por confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
71. Internação por infecção no líquido barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
72. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
73. Data primeira internação (mês/ano): /			
74. Data última internação (dia/mês/ano): ____/____/____			

<b>Reavaliação 2012 – 2014</b>			
<b>(complementar com dados do prontuário)</b>			
<b>Informações Clínicas – Nos últimos dois anos o Sr. (a) apresentou?</b>			
<b>Descompensação hepática:</b>			
75. Inchaço nas pernas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
76. Data primeiro episódio: / (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN

<b>Informações Clínicas – Nos últimos dois anos o Sr. (a) apresentou?</b>			
<b>Descompensação hepática:</b>			
77. Água na barriga (ascite) 78. Data 1: ____/____ (mês/ano) 79. Data2: ____/____ (mês/ano) 80. Data3: ____/____ (mês/ano) 81. Data4: ____/____ (mês/ano) 82. Data5: ____/____ (mês/ano) 83. Data6: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
84. Retirou líquido da barriga (paracentese) 85. Data 1: ____/____ (mês/ano) 86. Data2: ____/____ (mês/ano) 87. Data3: ____/____ (mês/ano) 88. Data4: ____/____ (mês/ano) 89. Data5: ____/____ (mês/ano) 90. Data6: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
91. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva 92. Data 1: ____/____ (mês/ano) 93. Data2: ____/____ (mês/ano) 94. Data3: ____/____ (mês/ano) 95. Data4: ____/____ (mês/ano) 96. Data5: ____/____ (mês/ano) 97. Data6: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
98. Internação por hemorragia digestiva 99. Data 1: ____/____ (mês/ano) 100. Data2: ____/____ (mês/ano) 101. Data3: ____/____ (mês/ano) 102. Data4: ____/____ (mês/ano) 103. Data5: ____/____ (mês/ano) 104. Data6: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
105. Encefalopatia hepática 106. Data 1: ____/____ (mês/ano) 107. Data2: ____/____ (mês/ano) 108. Data3: ____/____ (mês/ano) 109. Data4: ____/____ (mês/ano) 110. Data5: ____/____ (mês/ano) 111. Data6: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
112. Internação por confusão mental (encefalopatia) 113. Data 1: ____/____ (mês/ano) 114. Data2: ____/____ (mês/ano) 115. Data3: ____/____ (mês/ano) 116. Data4: ____/____ (mês/ano) 117. Data5: ____/____ (mês/ano) 118. Data6: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN

<b>Reavaliação 2012 – 2014</b>			
<b>(complementar com dados do prontuário)</b>			
<b>Informações Clínicas – Nos últimos dois anos o Sr. (a) apresentou?</b>			
<b>Descompensação hepática:</b>			
119. Internação por infecção no líquido da barriga(PBE)			
120. Data1: ____/____ (mês/ano)			
121. Data2: ____/____ (mês/ano)			
122. Data3: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
123. Data4: ____/____ (mês/ano)			
124. Data5: ____/____ (mês/ano)			
125. Data6: ____/____ (mês/ano)			
126. Internação por complicações da cirrose			
127. Data1: ____/____ (mês/ano)			
128. Data2: ____/____ (mês/ano)			
129. Data3: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
130. Data4: ____/____ (mês/ano)			
131. Data5: ____/____ (mês/ano)			
132. Data6: ____/____ (mês/ano)			
133. Internação no HU?			
134. Data1: ____/____ (mês/ano)			
135. Data2: ____/____ (mês/ano)			
136. Data3: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
137. Data4: ____/____ (mês/ano)			
138. Data5: ____/____ (mês/ano)			
139. Data6: ____/____ (mês/ano)			
<b>Eventos cardiovasculares:</b>			
140. Infarto do miocárdio			
141. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
142. Angina			
143. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
144. Arritmia			
145. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
146. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)			
147. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
148. Derrame (AVC)			
149. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
150. AIT			
151. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
152. Infarto mesentérico			
153. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
154. Embolia pulmonar			
155. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
156. Trombose venosa profunda			
157. Data 1º episódio: ____/____ (mês/ano)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN

<b>Óbito (complementar com dados do prontuário)</b>			
158. Óbito (0) Não: pule para pergunta 164 (1) Sim			
159. Data do Óbito: ____ / ____ / ____			
160. Causa do óbito: (1) Hemorragia digestiva (2) Infecção (sepse) (3) Síndrome hepatorenal (4) Infarto agudo do miocárdio (5) Derrame (AVC) (6) Não sabe (7) Outra: _____			
161. Internação no HU antes do óbito	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
162. Internação em outro serviço antes do óbito	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
163. Qual: _____			

<b>Transplante (complementar com dados do prontuário)</b>			
164. Transplante (0) Não: pule para pergunta 168 (1) Sim			
165. Data do Transplante: ____ / ____ / ____			
166. Serviço transplante: (1) HU (2) Blumenau (3) Outro: _____			
167. Transplantado por: (1) Gravidade hepatopatia (MELD elevado) (2) Hepatocarcinoma (3) Ascite refratária (4) Encefalopatia crônica (5) Síndrome hepatopulmonar (6) Não sabe (7) Outro critério de exceção: _____			

<b>Dados de antropometria</b>	
168. Peso (kg): _____	
<i>Descontar peso da roupa extra!</i>	
169. Peso seco estimado: _____	
170. IMC (peso seco): _____	kg/m <sup>2</sup>
171. Altura (cm): _____	

<b>Dados complementares de exame físico</b>			
172. Pressão arterial sistólica:			
173. Pressão arterial diastólica:			
174. Frequência cardíaca:			
175. Saturação de oxigênio (paciente de pé):			
176. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++			
177. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
178. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
179. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
180. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN
181. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (0) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (1) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (2) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (4) Grau 4 – coma.			
<b>Avaliação Física</b>			
182. Edema: (0) Ausente (1) Até tornozelo (+) (2) Até joelho (++) (3) Até raiz de coxa (+++) (4) Anasarca (++++)			
183. Ascite: (0) Ausente (1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (2) Grau 2 (moderada não tensa) (3) Grau 3 (ascite importante/tensa)			

<b>Exames Laboratoriais</b>				
184. Data da coleta:     /     /				
<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</i>				
<i>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar &lt;XXX</i>				
<i>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>				
Creatinina		ex_crea	Insulina	
Ureia		ex_ureia	IGF-1	
Hemoglobina		ex_hemogl	IGFBP-3	
Hematócrito		ex_hematocr	PCR	
Leucometria (n)		ex_leucome	PTH	
Formas jovens (n)		ex_formjv	Vitamina D	
Neutrófilos (n)		ex_neutrof	Cálcio total	
Linfócitos (n)		ex_linfoc	Fósforo	
Monócitos (n)		ex_monoc	Col. Total	
Eosinófilos (n)		ex_eosinof	HDL	

<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</i>				
<i>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar &lt;XXX</i>				
<i>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>				
Basófilos (n)		ex_basof	LDL	
Plaquetas		ex_plaque	VLDL	
AST		ex_ast	Triglicerídeos	
ALT		ex_alt	Hb glicada	
Fosf. Alcalina		ex_falcalina	Adiponectina	
Gama-GT		ex_gamagt		
Bili Total		ex_bilitotal		
Bili Direta		ex_bilidireta		
Albumina		ex_albumina		
Alfa-feto		ex_alfafeto		
Ferro		ex_ferro		
Ferritina		ex_ferritina		
Transferrina		ex_transferr		
Ativ.protr.		ex_ativpro		
Tempo protr.		ex_tempopro		
RNI		ex_rni		
Glicemia		ex_glicemia		
Sódio		ex_sodio		
Potássio		ex_potassio		





## APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PACIENTES INTERNADOS

<b>AValiação de Marcadores Prognósticos em Portadores de Cirrose Hepática Descompensada</b> Ficha admissão
---

Dados identificação:

Nome:		Num Emerg:	
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	

Dados da doença de base:

Causa da cirrose: <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 _____	Paciente da gastro HU: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Médico _____
Diagnóstico da cirrose (hipertensão portal = varizes esôfago/gástricas ou ascite com GASA $\geq$ 1,1 ou USG Doppler sugestivo): <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: _____	
Descompensações anteriores: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> HDA <input type="checkbox"/> Encefalopatia	Data primeira descompensação (mês e ano): ___/___

Antecedentes:

Comorbidades: <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: _____	
Medicações: <input type="checkbox"/> Propranolol ___mg/d <input type="checkbox"/> Espironolactona ___mg/d <input type="checkbox"/> Furosemdia ___mg/d <input type="checkbox"/> Lactulose ___mL/d <input type="checkbox"/> Outras: _____	
Cirurgias: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quais/ano: _____	
Tabagismo: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Anos/maço _____	Etilismo atual: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim ___g/dia Etilismo prévio: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim ___g/dia Ano início: ___ Ano final: ___
Uso drogas atual: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais (inclusive via)? _____	
Uso drogas prévio: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> quais (inclusive via)? _____	

Descompensação atual:

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

Dados exame físico (exame físico realizado pelo **PESQUISADOR**)

Peso: _____ kg	Altura: _____ m	PAS: _____	PAD: _____	FC: _____ bpm	FR: _____ irpm	SaO <sub>2</sub> : _____ % FIO <sub>2</sub> _____ %
Temperatura: _____ °C	Febre (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim			Hipotensão (controles enfermagem): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
Icterícia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Eritema palmar: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Telangiectasias: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Ginecomastia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
Flapping: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Circulação colateral: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Edema MMII: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim				

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

Início do aumento volume abdominal: _____ / _____ / _____
Gradação: <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)
Paracetamol: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dia _____ / _____ / _____ Volume: _____

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

Início dos sintomas: _____ / _____ / _____	Hematêmese: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Melena: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Episódios ant: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Instabilidade hemodinâmica: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Transfusão: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> _____ Unidades Concentrado Hemácias		
EDA: <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 _____			
Tratamento endoscópico: <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**)

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

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

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

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

Laboratório (apenas exames **ADMISSÃO**)

SANGUE				
Hb:	Ht:	Leuco:	Formas jovens (n):	Neutr (n) :
Linfócitos (n):	Monócitos (n):	Eosinof (n):	Basof (n):	Plaquetas:
Na:	K:	Ur:	Cr:	TP:
AP:	RNI:	TTPA (seg):	TTPA (rel):	Albumina:
Glicemia:	Insulina:	TSH:	T3:	T4L:
PCR:	Lactato:	AST:	ALT:	GGT:
FA:	BT:	BD:	IGF-I:	IGFBP3:
Procalcitonina:	GST $\alpha$ :	CK18:		

LÍQUIDO ASCÍTICO				
PT:	Alb:	pH:	DHL:	Gli:
ADA:	Citol total:	Hem:	PMN:	Linfo/mono:
URINA				
pH:	Leuco:	Hem:		

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**  
Ficha 48 horas

Dados identificação:

<b>Nome:</b> _____	<b>Num Emerg:</b> _____
<b>Data internação:</b> ____/____/____ hora: _____	<b>Data avaliação:</b> ____/____/____ hora: _____

Dados 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</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>Ictericia:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<b>Flapping:</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>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**)

<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>Furosemdia:</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> _____	

## Laboratório (exames 48 horas)

SANGUE				
Hb:	Ht:	Leuco:	Formas jovens (n):	Neutr (n) :
Linfócitos (n):	Monócitos (n):	Eosinof (n):	Basof (n):	Plaquetas:
Na:	K:	Ur:	Cr:	TP:
AP:	RNI:	TTPA (seg):	TTPA (rel):	Albumina:
Glicemia:	PCR:	Lactato:	AST:	ALT:
GGT:	FA:	BT:	BD:	IGF-I:
IGFBP3:	Procalcitonina:	GST $\alpha$ :	CK18:	
LÍQUIDO ASCÍTICO				
PT:	Alb:	pH:	DHL:	Gli:
ADA:	Citol total:	Hem:	PMN:	Linfo/mono:
URINA				
pH:	Leuco:	Hem:		

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**  
Ficha 7 dias

Dados identificação:

<b>Nome:</b> _____	<b>Num Emerg:</b> _____
<b>Data internação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> _____	<b>Data avaliação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> _____

Dados da internação:

<b>Ainda internado:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Óbito	<b>Se óbito:</b> Data do óbito: _____ Causa do óbito: _____
--	---

**PREENCHER ABAIXO PARA OS PACIENTES QUE AINDA ESTÃO INTERNADOS**

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

<b>Gravuação:</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>Paracetense:</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>Crterios 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**)

<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 _____
<b>Antibiótico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual: _____	

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**  
Ficha 30 dias

Dados identificação:

Nome:		Num Emerg:
Data internação: ____/____/____ hora: _____	Data avaliação: ____/____/____ hora: _____	

Dados da evolução:

Ainda internado: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Óbito	Se óbito: Data do óbito: _____ Causa do óbito: _____
Nova internação após a alta: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim – Motivo: _____ Hospital: _____	

**PREENCHER ABAIXO PARA OS PACIENTES QUE AINDA ESTÃO INTERNADOS**

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

Gradação: <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)
Paracetese: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> Dia ____/____/____ Volume: _____

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

Início dos sintomas: ____/____/____	Hematêmese: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Melena: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Episódios ant: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
Instabilidade hemodinâmica: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Transfusão: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim -> ____ Unidades Concentrado Hemáceas		
EDA: <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 _____			
Tratamento endoscópico: <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**)

Crítérios de West Haven: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	Glasgow: AO ____ RV ____ RM ____ Total: _____
Fator precipitante: <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**)

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

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**  
Ficha 3 meses

Dados identificação:

<b>Nome:</b> _____	<b>Num Emerg:</b> _____
<b>Data internação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> _____	<b>Data avaliação:</b> ____/____/____ <b>hora:</b> _____

Dados da evolução:

<b>Ainda internado:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Óbito	<b>Se óbito:</b> Data do óbito: _____ Causa do óbito: _____
<b>Nova internação após a alta:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim – Motivo: _____ Hospital: _____	

**PREENCHER ABAIXO PARA OS PACIENTES QUE AINDA ESTÃO INTERNADOS**

Ascite (preencher se **ASCITE** presente)

<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**)

<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 _____
<b>Antibiótico:</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Qual: _____	



## APÊNDICE C – TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA: IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS**

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa: **Inflamação e disfunção endotelial em portadores de cirrose hepática: impacto das alterações metabólicas e nutricionais**. Este projeto tem o objetivo de identificar dados da avaliação médica, nutricional ou de exames laboratoriais que possam nos ajudar a identificar os pacientes com doença mais grave e com maior risco de complicações. Os resultados desta pesquisa poderão permitir a criação de ferramentas para a identificação rápida dos pacientes com doença mais grave, permitindo assim um tratamento mais adequado.

Caso você concorde em participar deste estudo, será feita uma avaliação clínica (entrevista e exame físico) após a sua consulta de rotina. Com a finalidade de avaliar o seu estado de nutrição serão feitas as seguintes medidas: peso, altura, índice de massa corporal, circunferência muscular do braço, espessura da dobra cutânea e exame de bioimpedanciometria. Além disso, uma coleta de sangue realizada por punção periférica na veia do antebraço será agendada. Parte do material será destinada aos exames de rotina (que são necessários para avaliação do seu caso durante o acompanhamento) e uma outra porção será armazenada em freezer a  $-80^{\circ}$  C para a posterior dosagem dos exames referentes a este estudo, que são: Adiponectina, vitamina D (25OHD), óxido nítrico, fator de Von Willebrand, e-selectina, p-selectina, IGF-I, IGFBP-3, ativador do plasminogênio tecidual, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e VEGF.

Você receberá todos os meses uma ligação telefônica para avaliar a situação da sua saúde e no sexto mês após o início da pesquisa, será agendada uma nova consulta para avaliação clínica, nutricional e coleta dos mesmos exames citados acima.

Não existem riscos importantes relacionados a tais procedimentos, podendo ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local.

Não há benefício direto para o participante. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores envolvidos são a Dra. Telma Erotides da Silva, a Dra. Mariana Costa Silva e o Dr. Leonardo de Lucca Schiavon que podem ser encontrados no endereço: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário/Campus Universitário – Trindade - Cep 88040-970 - Florianópolis – SC Fone (48) 37219149/37219014; e-mail: [telma.gastro@gmail.com](mailto:telma.gastro@gmail.com) ou [mariana.endocrino@gmail.com](mailto:mariana.endocrino@gmail.com). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Universidade Federal de Santa Catarina; Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis/SC; Tel: (48) 3721-9206.

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

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, assim que os mesmos forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

### **Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Inflamação e disfunção endotelial em portadores de cirrose hepática: impacto das alterações metabólicas e nutricionais”**.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos 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, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Nome do participante	Assinatura	Data
----------------------	------------	------

---

Responsável pelo estudo	Assinatura	Data
-------------------------	------------	------

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa: *Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada*. Este projeto tem o objetivo de identificar dados da avaliação médica ou de exames laboratoriais que possam nos ajudar a identificar os pacientes com doença mais grave. Os resultados desta pesquisa poderão permitir a criação de ferramentas para a identificação rápida dos pacientes com doença mais grave, permitindo assim um tratamento mais adequado.

Caso você concorde em participar deste estudo, será feita uma avaliação clínica (entrevista e exame físico) no primeiro dia da sua internação e 48 horas depois. Além disso, uma coleta de sangue será realizada por punção periférica na veia do antebraço também nestes dois momentos. Parte do material será destinada aos exames de rotina (que são necessários para avaliação do seu caso durante a internação) e uma outra porção será armazenada em freezer a -80° C para a posterior dosagem dos exames referentes a este estudo, que são: Anti-HEV IgG, procalcitonina, GST- $\alpha$ , IGF-I, IGFBP-3, neopítapos da CK-18 e queratina 18 solúvel. Além disso, uma amostra de fezes será coletada para realização da dosagem de calprotectina.

Não existem riscos importantes relacionados a tais procedimentos, podendo ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local.

Não há benefício direto para o participante. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores envolvidos são o Dr. Marcelo Ronsoni, o Dr. Cesar Lazzarotto e o Dr. Leonardo de Lucca Schiavon que podem ser encontrados no endereço: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário/Campus Universitário – Trindade - Cep 88040-970 - Florianópolis – SC Fone (48) 37219149/37219014; e-mail: cesarlazzarotto@ig.com.br ou marceloronsoni@terra.com.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Universidade Federal de Santa Catarina; Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis/SC; Tel: (48) 3721-9206.

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

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, assim que os mesmos forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

**Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada”**.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos 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, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Nome do participante	Assinatura	Data
----------------------	------------	------

ou

---


Responsável legal	Assinatura	Data
-------------------	------------	------

---

Responsável pelo estudo	Assinatura	Data
-------------------------	------------	------

## ANEXOS

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Certificado	Page 1 of 1
	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
	<b>CERTIFICADO</b> Nº 1822
	O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/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, <b>CERTIFICA</b> 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.
	<b>APROVADO</b>
PROCESSO: 1822	FR: 402205
TÍTULO: AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA	
AUTOR: Leonardo de Lucca Schiavon, Esther Biazoglo Dantas Correa, Jansina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Bazzo, Marcelo Ronsoni, César Lazzarotto	
	FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.
	Coordenador do CEPSH/UFSC
<a href="http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/certificado/certificado.php?id_pesquis...">http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/certificado/certificado.php?id_pesquis...</a> 01/03/2011	





## **ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA LIVER INTERNATIONAL**

### Author Guidelines

Updated 23 October 2014 From 2015 Liver International will be published in an online-only format.

### TYPES OF MANUSCRIPTS

Original Manuscripts: Liver International publishes both clinical and experimental research in all areas of normal and abnormal liver function and disease. Purely descriptive research or methodology papers will not be considered for publication. Basic science manuscripts will be considered for publication only if they have translational significance. Manuscript length should not exceed 5,000 words including tables, figures and references. Manuscripts should contain no more than 5 figures or tables. Each figure should have a maximum of 4 panels.

Additional supporting information can be submitted along with the original manuscript. Authors preparing supporting information for publication should carefully read the guidelines at:  
<https://authorservices.wiley.com/bauthor/supinfo.asp>.

#### Abstract:

- The abstract must not exceed 250 words.
- The title must not exceed 130 characters.
- Key points must be organized in a box with 4 bullet points which highlight your paper's originality. Must not exceed 100 words.

The abstract must be organized as follows: - Background & Aims  
- Methods  
- Results  
- Conclusions

Do not use abbreviations, footnotes or references in the abstract. An electronic word count of the abstract must be included. 3-5 key words at the end of the abstract must be provided.

The manuscript must be arranged as follows:

- Title page
- Abstract in the Liver International format
- Key points box
- Introduction
- Materials and methods (or Patients and methods) • Results
- Discussion
- Acknowledgements
- References
- Tables
- Figure legends

As a rule, original manuscripts will be evaluated by two independent reviewers and by the Editors. The Editors reserve the right of early rejection without further external review if the manuscript is judged unlikely to be accepted. Manuscripts requiring extensive revision will be at a disadvantage for publication and will be rejected. Authors shall be responsible for the quality of language and style and are strongly advised against submitting a manuscript which is not written in grammatically correct English. The Editors reserve the right to reject poorly written manuscripts even if their scientific content is qualitatively suitable for publication. Manuscripts are submitted with the understanding that they are original contributions and do not contain data that have been published elsewhere or are under consideration by another journal. Meeting abstracts do not constitute prior publication. Revised manuscripts should be accompanied by a point-by-point reply to the critiques, specifying the changes made in the revised version, which should be highlighted.

Rapid Communications: will be considered for important and timely scientific contributions; authors should explain in their accompanying letter why they wish to submit their paper as a rapid communication. Rapid communications will undergo regular peer-review as original manuscripts but will be granted fast-track processing. Such papers should not exceed 3,000 words, including no more than 2 tables or figures and 20 references. Additional supporting information can be submitted along with the original manuscript. Authors preparing supporting information for publication should carefully read the guidelines at: <https://authorservices.wiley.com/bauthor/suppinfo.asp>.

## MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts, including tables and figures, should be submitted online at: ScholarOne Manuscripts: <http://mc.manuscriptcentral.com/liverint>.

Authors are kindly asked NOT to send their manuscripts by fax or mail to the Editorial Office.

Ithenticate Liver International employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published material. Copyright - If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions [http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-\\_301.html](http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-_301.html)

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

- Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA.
- Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA.

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-\\_301.html](http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-_301.html) and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>. See the OnlineOpen section for more information.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by certain funders [e.g. The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) or the Austrian Science Fund (FWF)] you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying your Funder requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK, Wellcome Trust, FWF authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

- Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-\\_301.html](http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-_301.html) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyrighht--License.html>.

OnlineOpen - OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive.

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyrighht--License.html>. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

## ORGANIZATION OF THE MANUSCRIPT

Submitted manuscripts must be typed double-spaced throughout, preferably using a "standard" font (we prefer Times/Arial 12). Tables and figures must be numbered. For mathematical symbols, Greek letters,

and other special characters, use normal text. The references must be in accordance with Liver International reference style (see References).

Approved nomenclature for gene and protein names and symbols should be used, including appropriate use of italics (all gene symbols and loci should be in italics) and capitalization as it applies for each organism's standard nomenclature format, in text, tables, and figures. Full gene names are generally not in italics and Greek symbols are not used. Proteins should not be italicized.

Improperly prepared manuscripts will not be entered into the peer review process and will be sent back to the author for correction. A letter of submission must be uploaded with all manuscripts. The letter may be used to outline the strengths of the manuscript. All commercial relationships (i.e. consultancies, patent-licensing agreements) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted manuscript must be included in the letter. In case of possible conflicts of interest, the letter must include a detailed description of the nature of the conflict of interest, the full name of the entity with which there is a conflict, as well as address, telephone number, webpage address, a detailed financial disclosure, and any other important, relevant details.

The Title page must contain:

- a. A title of no more than 130 characters.
- b. Names of the Authors including the first names of all the Authors in full.
- c. Names of department(s) and institution(s) where the work was done.
- d. Name, address, telephone and fax numbers, and electronic mail address of the corresponding Author.
- e. Electronic word count for main body of manuscript.
- f. Number of figures and tables.
- g. List of abbreviations in the order of appearance.
- h. Conflict of interest.
- i. Financial support.
- j. Trial registration number, if applicable (see below).

Animal trials – Manuscripts reporting experiments using animals must include a statement giving assurance that all animals received human care and that study protocols comply with the institution's guidelines. Statistical methods used should be outlined.

Human trials – Manuscripts reporting data from research conducted on humans must include a statement of assurance in the methods section of the manuscript reading that: (1) informed consent was obtained from each patient included in the study and (2) the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee.

Randomised controlled trials – Any paper that is a randomised control trial should adhere to the guidelines that can be found at the following web-site: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org). The checklist should be downloaded, completed and uploaded with your submission. The trial registration number must be included on the title page of the manuscript reporting a registered clinical trial. Failure to do so will prevent entry to the peer review process.

Registration of clinical trials – Liver International endorses the policy of the WHO and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) on the registration of clinical trials. Any trial that starts recruiting on or after July 1, 2005 should be registered in a publicly owned, publicly accessible registry and should satisfy a minimal standard dataset. Trials that started recruiting before that date will be considered for publication if registered before September 13, 2005. More detailed information regarding the definition of clinical trial, the minimal registration data set, and the requirements for an acceptable trial registry can be found in *New Engl J Med* 2004, 351:1250-1251 and *New Engl J Med* 2005, 352:2437-2438.

Drugs and chemicals – Drugs and chemicals should be used by generic name. If trademarks are mentioned, the manufacturer's name and city should be given. All funding sources supporting the work, either public or private, especially those from pharmaceutical companies, must be provided.

Genetic Sequence data – In papers reporting a novel DNA or amino sequence, verification that the data have been or will be submitted either to Gen-Bank or EMBL is required. Please provide this verification and the accession number in the covering letter.

References – References must be in accordance with the Liver International reference style. References are ordered as they appear in the text and citation numbers for references are placed between "brackets" ("[ ]") in the text as well as in the reference list.

Authors should be listed surname first, followed by the initials of given names (e.g. Bolognesi M). If there are more than six authors, the names of the first six authors followed by et al. should appear. Titles of all cited articles are required. Titles of articles cited in reference list should be in upright, not italic text; the first word of the title is capitalized, the title written exactly as it appears in the work cited, ending with a full stop. Journal titles are abbreviated according to common usage, followed by Journal years, semicolon (;) before volume and colon (:) before full page range (see examples below).

All articles in the list of references should be cited in the text and, conversely, all references cited in the text must be included in the list. Personal communications and unpublished data should be cited directly in the text by the first Author, without being numbered.

An example of how references should look within the text: HVPG was measured by hepatic vein catheterization using a balloon catheter according to a procedure described elsewhere [14, 15] and used as an index of portal hypertension [16].

An example of how the reference list should look:

[14] Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992;102:973- 979.  
[15] Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39:280-282.

Abbreviations, symbols and nomenclature - should be standardised and in accordance with ELLIS G (ed.). *Units, symbols and abbreviations*. The Royal Society of Medicine, 1 Wimpole Street, London W1 M 8AE, 1975.

Tables – Tables should be provided as Word files (\*.doc), Excel (.xls) or Illustrator (\*.eps) compatible files. TIFF and JPG files are not acceptable for table submission. Tables should contain a maximum of 10 columns. Tables submitted in landscape orientation will not be accepted. Tables should include a title, table legend.

Figures –All graphics submitted to Liver International should be sent at their actual size, which is 100% of their print dimension and in portrait orientation.

Two standard widths are used and figures should fit in one (8.5 x 23.5 cm) or two (17.5 x 23.5 cm) columns (see Figure and Table Guidelines).

Figure files should be provided in high resolution .eps format, minimum 800dpi (for graphs and charts) or .tiff format, minimum 300dpi (for photographs or a combination of images and text). Figures with multiple parts (A, B, C) should be provided as separate files. Panel lettering should be in Arial bold 16 pt, capitalized and no full stop (A) while lettering in figures (axes, conditions) should be in Arial 14 pt, lower case type with the first letter capitalized and no full stop. Do not copy and paste figure files into the manuscript word document.

Figures can be in grayscale or CMYK. All photomicrographs should have a scale on the photograph. Photographs of identifiable patients should be accompanied by written permission to publish from patient(s).

If you no longer have the original data to improve/recreate graphs, charts or combination figures to high resolution, please crop the graph portion in Microsoft PowerPoint and re-type any text in Arial/Times New Roman in minimum 14pts. This will ensure that at least the text is clear. Any lines in the figures must be at least 1.5 or 2pts thick. We will accept the revised .ppt file. For more information on file requirements, please refer to [http://authorservices.wiley.com/prep\\_illust.asp](http://authorservices.wiley.com/prep_illust.asp).

## ENGLISH

Authors may be asked to contact professionals regarding the correction of the English content of manuscripts either before or after acceptance. We recommend the Wiley English Language Editing Services: go to



www.wileyeditingservices.com. The expense will be the responsibility of the Authors.

## REVIEW PROCESS

Authors should be aware that manuscripts will be screened upon submission. Only the manuscripts which fully comply with the 56 submission requirements outlined and in which the level of English is of an acceptable standard will enter the peer review process.

First submission – Once successful submission of a manuscript has taken place, an acknowledgement will be sent by e-mail to the Corresponding Author on the manuscript, with a copy to all named co-authors. All subsequent correspondence will be with the designated Corresponding Author. The reference number of the manuscript should be used by the Authors in all communications with the Editorial Office. All the manuscripts will be reviewed by the Editors and, in some cases, by external expert reviewers. After review, the Corresponding Author will be notified by email of the decision taken by the Editor(s). This email will be accompanied by the comments of the reviewers, where a paper has been sent for external review.

Resubmission of manuscripts – In some cases, Authors will be invited to submit a revised version of the manuscript for further review. This invitation does not imply, in any case, that the revised version will be accepted for publication. In general, revised manuscripts must be received in the Editorial Office within four months of the date of the first decision. Authors should submit the resubmitted manuscript with all changes underlined. The resubmitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the manuscript has been revised according to the comments made by the Editor and the Reviewers. Figures and tables must be uploaded. Please ensure that a separate point by point response to the reviewers is included with the covering letter. Please do not send revised manuscripts to the Editorial Office via e-mail. Revised manuscripts should be uploaded on the ScholarOne website.

## PROOFS

When proofs are ready for checking, the corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following web site: <http://get.adobe.com/reader/>. This will enable the file to be opened, read and corrected on screen. Further instructions will be sent with the proof.

Offprints - A PDF offprint of the online published article will be provided via Author Services. Additional paper offprints may be ordered online at <http://offprint.cosprinters.com/blackwell>.

If you have queries about offprints please email [offprint@cosprinters.com](mailto:offprint@cosprinters.com).

Accepted Articles – 'Accepted Articles' have been accepted for publication and undergone full peer review but have not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance, appear in PDF format only, are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked, and are indexed by PubMed. A completed copyright form is required before a manuscript can be processed as an Accepted Article.

Early View - Liver International is covered by Wiley Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled print issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles mean that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and

tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

**Author material archive policy** - Please note that unless specifically requested, Wiley Blackwell will dispose of all hardcopy or electronic material submitted 2 months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the editorial office or production editor as soon as possible.

**Disclaimer** - The Publisher, the International Association for the Study of the Liver and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher, the International Association for the Study of the Liver and the Editors; neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher, the International Association for the Study of the Liver and the Editors of the products advertised.

**Author Services** - Author Services enables authors to track their article – once it has been accepted – through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit <http://authorservices.wiley.com/> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

**Note to NIH Grantees**

Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted

version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see [www.wiley.com/go/nihmandate](http://www.wiley.com/go/nihmandate).