

Ariane Borgonovo Rayes

**SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA
(SRIS) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR
DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE COM OU SEM
INFECÇÃO BACTERIANA: EMBORA SEMELHANTES,
MUITO DIFERENTES!**

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

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Janaína Luz
Narciso Schiavon

Florianópolis

2017

Rayes, Ariane Borgonovo

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose com ou sem infecção bacteriana: embora semelhantes, muito diferentes! / Ariane Borgonovo Rayes ; orientadora, Janaina Luz Narciso Schiavon, 2017.

67 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Cirrose hepática. 3. SIRS. 4. Infecção bacteriana. I. Schiavon, Janaina Luz Narciso. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos. III. Título.

Ariane Borgonovo Rayes

**SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS) EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO AGUDA DA CIRROSE COM OU SEM INFECÇÃO
BACTERIANA: EMBORA SEMELHANTES, MUITO DIFERENTES!**

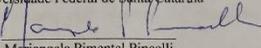
Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de "Mestre", e aprovada em sua forma final pelo Programa de Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 21 de agosto de 2017.

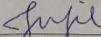
Profª Drª Ana Maria Nunes de Faria Stamm Rachel Moritz
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:


Profª. Drª. Jangina Luz Narciso Schiavon
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina


Mariangela Pimentel Pincelli
Universidade Federal de Santa Catarina


Simone Van de Sande Lee
Universidade Federal de Santa Catarina


Jane da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradecimento inicial à Professora Dra Janaína Luz Narciso Schiavon pela oportunidade de realização deste trabalho e por todo incentivo dispensado durante sua execução; obrigada pelos ensinamentos, transmitidos de forma tão completa e objetiva; obrigada pela paciência e dedicação, pelos conselhos e pelos momentos de descontração.

A cada membro da equipe de Gastroenterologia, em especial Dr Leonardo de Lucca Schiavon, Dra Esther Buzaglo Dantas Correa e Dra Fernanda Ramos Gunther pelos valiosos momentos de aprendizado e apoio constante. A todos os profissionais do serviço que facilitaram no acolhimento dos pacientes envolvidos e colaboraram na coleta de dados deste trabalho.

Às minhas colegas de residência, Dariana Carla Maggi e Débora Tonon, que estiveram sempre presentes nessa trajetória, apoiando e contribuindo para meu crescimento profissional e individual. E a essa linda amizade que surgiu em meio a tanta correria.

A meus pais, Harri Borgonovo e Dione Catarina Borgonovo, e aos meus queridos irmãos, por serem a maior fonte de amor e carinho já existente. Ao meu amado marido Guilherme Rocha Rayes por todo o companheirismo e por nunca me deixar desistir.

RESUMO

Introdução: A imunossupressão própria da cirrose hepática, e a maior propensão a procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos podem contribuir para uma maior prevalência de infecção bacteriana nesses pacientes. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) está presente em 40% a 60% dos indivíduos cirróticos na admissão hospitalar. A ativação do sistema imune, pela presença de infecção ou por outros fatores desencadeantes, leva à produção de grandes quantidades de mediadores inflamatórios, com ação em diferentes órgãos e quadro clínico sistêmico que tem sido observado em inúmeras doenças. No entanto, o impacto da SIRS com ou sem infecção no prognóstico desses indivíduos foi pouco estudado. **Objetivos:** Comparar as características clínicas, laboratoriais e o prognóstico de pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda com ou sem SIRS, relacionada ou não a infecções bacterianas (sepse). **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo que avaliou indivíduos admitidos por cirrose descompensada em dois hospitais terciários de referência para tratamento de doenças hepáticas no Brasil. **Resultados:** Foram incluídos 543 pacientes com MELD de $17,2 \pm 7,0$; 43,0% classificados como Child-Pugh C e ACLF presente em 26,3%. Foram diagnosticados com SIRS 232 pacientes (42,7%) e, entre eles, 145 apresentavam infecção (62,5%) e 87 não apresentavam infecção (37,5%). Foram associados a presença de SIRS o uso de propranolol (OR 0,576; 95% IC 0,390 – 0,851; P = 0,006), HDA (OR 2,883; 95% IC 1,810 – 4,593; P < 0,001), encefalopatia (OR 1,520; 95% IC 1,016 – 2,274; P = 0,042), infecção nas primeiras 48 horas (OR 3,632; 95% IC 2,370 – 5,566; P < 0,001) e MELD elevado (OR 1,035; 95% IC 1,005 – 1,067; P = 0,024). Entre os indivíduos com SIRS, a presença de infecção associou-se a HDA (OR 0,128; 95% IC 0,066 – 0,250; P < 0,001) e baixos níveis de albumina (OR 0,383; 95% IC 0,229 – 0,642; P < 0,001). E infecção nas primeiras 48 horas (OR 0,455; 95% IC 0,213 – 0,973; P = 0,042), baixos níveis de albumina (OR 0,530; 95% IC 0,298 – 0,945; P = 0,031), ascite (OR 0,323; 95% IC 0,151 – 0,691; P = 0,004) e MELD elevado (OR 1,124; 95% IC 1,069 – 1,181; P < 0,001) como associados de forma independente à mortalidade em 90 dias de indivíduos cirróticos com SIRS admitidos por descompensação da doença. **Conclusões:** A SIRS é comum em pacientes cirróticos hospitalizados e apresenta características clínicas, laboratoriais e prognóstico distintos quando relacionada à infecção (sepse). A presença de ascite à admissão, menores níveis de albumina, maiores valores de

MELD e a presença de infecção nos indivíduos com SIRS estão relacionadas a menor sobrevida em 90 dias.

Palavras-chave: Sepses. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Cirrose hepática. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Immune suppression of liver cirrhosis, and a high propensity for invasive diagnostic and therapeutic procedures may contribute to a higher prevalence of bacterial infection in these patients. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is present in 40% to 60% of cirrhotic individuals at hospital admission. Activation of the immune system, by the presence of infection or by other triggering factors, leads to the production of large quantities of inflammatory mediators, with action in different organs and a systemic clinical presentation that has been observed in numerous diseases. However, the impact of SIRS with or without infection on the prognosis of these individuals was poorly studied. **Objectives:** To compare the clinical, laboratory and prognostic characteristics of cirrhotic patients hospitalized for acute decompensation with or without SIRS, whether or not related to bacterial infections (sepsis). **Methods:** Prospective cohort study evaluated individuals admitted for decompensated cirrhosis in two tertiary referral hospitals for the treatment of liver diseases in Brazil. **Results:** 543 patients with MELD of 17.2 ± 7.0 ; 43.0% classified as Child-Pugh C and ACLF present in 26.3%. 232 patients were diagnosed with SIRS (42.7%), and among them, 145 had infection (62.5%) and 87 had no infection (37.5%). The presence of SIRS was associated with the use of propranolol (OR 0.576, 95% CI 0.390 - 0.851, $P = 0.006$), UDB (OR 2.883, 95% CI 1.810 - 4.593, $P < 0.001$), encephalopathy (OR 1.520, 95% CI 1.005 - 2.370, $P < 0.001$) and high MELD score (OR 1.035, 95% CI 1.005 - 1.067, $P = 0.024$). Among individuals with SIRS, the presence of infection was associated with UDB (OR 0.128; 95% CI 0.066 - 0.250; $P < 0.001$) and low albumin (OR 0.333; 95% CI 0.229-0.642; $P < 0.001$). And infection in the first 48 hours (OR 0.455, 95% CI 0.213-0.973, $P = 0.042$), low albumin (OR 0.530, 95% CI 0.298-0.945, $P = 0.031$), ascites (OR 0.333, 95% CI 0.151-0.69, $P = 0.004$) and high MELD score (OR 1.124; 95% CI 1.069-1.181; $P < 0.001$) were independently associated with 90-day mortality in cirrhotic patients with SIRS admitted for disease decompensation. **Conclusions:** SIRS is common in hospitalized cirrhotic patients and presents distinct clinical, laboratory and prognostic features when related to infection (sepsis). The presence of ascites at admission, lower albumin levels, higher MELD levels and the presence of infection in individuals with SIRS are related to lower survival at 90 days.

Keywords: Sepsis. Systemic inflammatory response syndrome. Liver cirrhosis. Prognosis

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a presença de SIRS e infecção.....25
- Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier para a mortalidade de acordo com a presença de SIRS e infecção.....37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica de 543 indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a presença de SIRS.....	26
Tabela 2 - Análise de regressão logística referente à presença de SIRS em indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática.....	28
Tabela 3- Característica de 543 indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a mortalidade em 90 dias	29
Tabela 4- Análise de regressão logística referente à mortalidade em 90 dias em indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática.....	31
Tabela 5 - Característica de 232 indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a presença de infecção.....	32
Tabela 6 - Análise de regressão logística referente à presença de infecção em indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática.....	33
Tabela 7 - Característica de 232 indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a mortalidade em 90 dias.....	34
Tabela 8 - Análise de regressão logística referente à mortalidade em 90 dias em indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLF – *Acute-on-chronic Liver Failure*

DP – Desvio padrão

EASL – *European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure*

EUA – Estados Unidos da América

HAI – Hepatite autoimune

HBV – Hepatite viral B

HCV – Hepatite viral C

HDA – Hemorragia digestiva alta

IC – Intervalo de confiança

IL – Interleucina

ITU - Infecção do trato urinário

MELD – *Model for end-stage liver disease*

OR – *Odds Ratio*

PaCO₂ – Pressão parcial de CO₂ alveolar

PAM- Pressão arterial média

PBE – Peritonite bacteriana espontânea

PCR – Proteína C reativa

RNI – Relação normatizada internacional

SIRS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TAP – Tempo de protrombina

TNF – Fator de necrose tumoral

UTI – Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	MÉTODOS.....	21
2.1	TIPO DE ESTUDO.....	21
2.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	21
2.3	MÉTODO.....	21
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
3	RESULTADOS.....	25
3.1	ANÁLISE DA CASUÍSTICA.....	25
3.2	VARIÁVEIS ASSOCIADAS À PRESENÇA DE SIRS.....	26
3.3	VARIÁVEIS ASSOCIADAS À MORTALIDADE EM 90 DIAS DE PACIENTES CIRRÓTICOS ADMITIDOS POR DESCOMPENSAÇÃO DA DOENÇA.....	28
3.4	VARIÁVEIS ASSOCIADAS À PRESENÇA DE INFECÇÃO ENTRE OS INDIVÍDUOS COM SIRS.....	31
3.5	VARIÁVEIS ASSOCIADAS À MORTALIDADE EM 90 DIAS DE PACIENTES CIRRÓTICOS COM SIRS ADMITIDOS POR DESCOMPENSAÇÃO DA DOENÇA.....	34
4	DISCUSSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS.....	42
	APÊNDICE A – Termo de consentimento esclarecido.....	45
	APÊNDICE B - Instrumento de coleta de dados.....	48
	ANEXO A- Parecer consubstanciado do comitê de ética e pesquisa.....	64

1 INTRODUÇÃO

A cirrose é a evolução final de hepatopatias de diferentes etiologias, caracterizada por regeneração nodular e fibrose hepática¹. Até 40% dos pacientes com cirrose são assintomáticos e podem permanecer assim por mais de uma década, mas deterioração progressiva é inevitável uma vez que surgem as complicações ascite, hemorragia de varizes, encefalopatia, síndrome hepatorenal e infecções. Nesses pacientes, há uma mortalidade de 50% em 5 anos, com 70% destes óbitos diretamente atribuíveis à doença hepática². Em Países do sul da Ásia, Ásia Central e Europa oriental houve aumento na taxa de mortalidade por cirrose ao longo dos anos. Na América Latina a taxa de mortalidade também varia conforme a região. O México apresenta-se como o país com maior número de mortes devido à cirrose hepática, representando 18% das causas de morte entre homens de 40 a 49 anos de idade³. No Brasil, 1,6% dos indivíduos têm a cirrose hepática como causa do óbito⁴. E entre 2001 e 2010, ocorreram 853.571 admissões hospitalares atribuídas à doença hepática. Cirrose, independentemente da etiologia, constitui a principal causa de hospitalização por hepatopatias no Brasil, e corresponde a 35% dessas internações a uma taxa média de 29.800 admissões por ano⁵.

Infecção é um dos problemas clínicos mais importantes em pacientes com cirrose descompensada. Pode estar presente na admissão ou desenvolver-se durante a internação em cerca de metade dos pacientes^{6, 7}. As infecções mais comumente se originam do trato urinário, pneumonia e peritonite bacteriana espontânea, a maioria adquirida na comunidade, causada por bacilos gram-negativos^{6, 7}.

Processos infecciosos, traumáticos ou outros agentes agressores promovem, sob determinadas circunstâncias, a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), caracterizada por ativação maciça do sistema imune, principalmente o inato, levando à produção de grandes quantidades de mediadores inflamatórios, especialmente citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, cujas manifestações clínicas decorrem da ação destes mediadores em diferentes órgãos⁸. Há evidências crescentes de que a SIRS é bastante frequente em pacientes com cirrose avançada e hipertensão portal, e pode se associar a pior prognóstico. Ela está presente em 40% a 60% dos indivíduos cirróticos na admissão^{9,10}. Observou-se que pacientes não infectados com cirrose avançada apresentam aumento da resposta pró-inflamatória, quando comparados a pacientes não cirróticos, devido a um desequilíbrio entre a sinalização pró-inflamatória (aumentada) e anti-inflamatória (inibida) em células imunes^{9,11}, e que essa desordem imune

estaria associada a translocação bacteriana¹² e endotoxemia crônica¹³. Identificar a presença de infecção é fundamental para o início precoce de antibioticoterapia. E a consequência da presença de infecção nos indivíduos cirróticos com SIRS sobre a mortalidade é ainda pouco conhecido. Portanto, esse estudo tem por objetivo avaliar o impacto da presença de SIRS, com e sem infecção, na evolução clínica de indivíduos cirróticos internados por descompensação da doença.

2 MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que avaliou indivíduos admitidos devido à descompensação aguda de cirrose hepática em serviço de emergência de dois hospitais terciários brasileiros (Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago de Florianópolis, SC e Hospital Federal Bonsucesso do Rio de Janeiro, RJ) no período de janeiro de 2011 e outubro de 2015.

2.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos no estudo os pacientes cirróticos que preenchiam critérios para SIRS. Foram excluídos do estudo os pacientes que permaneceram menos de 48 horas internados, pacientes que apresentavam dados laboratoriais insuficientes e pacientes que receberam transplante hepático. As internações repetidas foram excluídas e foi considerada para análise a primeira internação. Todos os pacientes foram inicialmente admitidos na unidade de emergência. A decisão de transferir o paciente para a enfermaria ou unidade de terapia intensiva (UTI) foi feita a critério do médico assistente de acordo com a gravidade do quadro clínico. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou pela combinação de dados clínicos, de imagem e achados laboratoriais em pacientes com evidências de hipertensão portal.

2.3 MÉTODOS

Descompensação hepática aguda foi definida como o desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite volumosa, hemorragia gastrointestinal, infecção bacteriana, ou qualquer combinação destes. Todos os pacientes hospitalizados por descompensação hepática aguda foram avaliados dentro de 24 horas da admissão aos cuidados da equipe especializada e, subsequentemente, em 48 horas da admissão. As seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, história de diabetes, uso de propranolol, etiologia da cirrose: vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV), álcool, hepatite autoimune e outras. Também foi investigada a presença de descompensação na admissão: ascite, hemorragia digestiva alta (HDA), encefalopatia, peritonite bacteriana espontânea e a presença de infecção nas primeiras 48 horas de

internação hospitalar. Foi aferida a pressão arterial e calculada a pressão arterial média.

SIRS foi definida na presença de duas ou mais das seguintes manifestações clínicas: 1) uma temperatura corporal maior que 38°C ou menor 36°C; 2) uma frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; 3) frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto, ou hiperventilação, conforme indicado por uma PaCO₂ menor que 32 mmHg; e 4) leucometria superior a 12.000/mm³, ou inferior a 4.000/mm³, ou a presença de mais de 10% de neutrófilos imaturos⁸. 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/sepsis foi realizado de acordo com os critérios do Centro de Controle de Doenças¹⁴. 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/mm³ na ausência de fonte intra-abdominal de infecção, independentemente de cultura¹⁵.

Alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio global de 252g de álcool absoluto ou mais por semana para homens e 168g ou mais por semana para as mulheres, durante as quatro semanas antes da admissão (uma dose padrão equivale a 12 g de álcool absoluto)¹⁶. Os pacientes foram acompanhados durante a internação, e a mortalidade em noventa dias foi avaliada por telefonema em caso de alta hospitalar. As taxas de mortalidade em 90 dias não incluíram pacientes que realizaram transplante hepático.

Encefalopatia hepática foi graduada conforme os critérios de West-Haven¹⁷ e, caso presente, um fator precipitante era investigado e lactulose era iniciada, com doses ajustadas conforme a necessidade. Todos os pacientes com sangramento varicoso agudo receberam octreotida endovenosa, um antibiótico (norfloxacino via oral ou ceftriaxone endovenoso) e foram submetidos à terapêutica endoscópica de urgência após estabilização, de acordo com o julgamento do médico assistente. A gravidade da doença hepática foi estimada pela classificação de Child-Pugh¹⁸ e pelo Modelo para Doença Hepática Terminal (*Model for End-Stage Liver Disease* - MELD)¹⁹, calculados com base em testes de laboratório realizados na admissão. Insuficiência hepática crônica agudizada (*Acute-on-chronic liver failure* - ACLF) foi definida como proposto pelo Consórcio de Disfunção Hepática Crônica da Associação Europeia para Estudos do Fígado (*European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure* - EASL-CLIF)²⁰.

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação laboratorial na admissão, e os seguintes testes foram realizados para este estudo: sódio, albumina, RNI, bilirrubina total, creatinina, leucometria e proteína C reativa.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de SIRS na admissão e em 48 horas. Os grupos foram comparados quanto às variáveis clínicas e laboratoriais. Os pacientes com SIRS foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de infecção, e os grupos foram comparados quanto às variáveis clínicas e laboratoriais. Todos os pacientes e, posteriormente, os indivíduos com SIRS, foram divididos em dois grupos de acordo com a mortalidade em 90 dias e foram comparados por análise bivariada. Foram realizadas análises de regressão logísticas para identificar os fatores relacionados, de forma independente, às variáveis de interesse. A curva de sobrevida foi calculada por meio do método de Kaplan-Meier e as diferenças de sobrevida entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank.

As variáveis numéricas com distribuição normal foram expressas por média e desvio padrão (DP) e comparadas por meio do teste *t* de *Student*. As variáveis numéricas com distribuição não normal foram expressas por mediana e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. MELD foi avaliado como variável contínua. A normalidade da distribuição de variável foi determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis qualitativas foram representadas por frequência (%) e, para sua análise, foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Foram realizadas análises bivariada e multivariada para identificar as variáveis associadas com SIRS e mortalidade em 90 dias.

Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22.0 (IBM SPSS *statistics*, Chicago, Illinois, EUA). Valores de P inferiores a 0,05 foram considerados de significância estatística.

O protocolo do estudo está em conformidade com os preceitos éticos da declaração de Helsinki e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local sob o número 252.709.

3 RESULTADOS

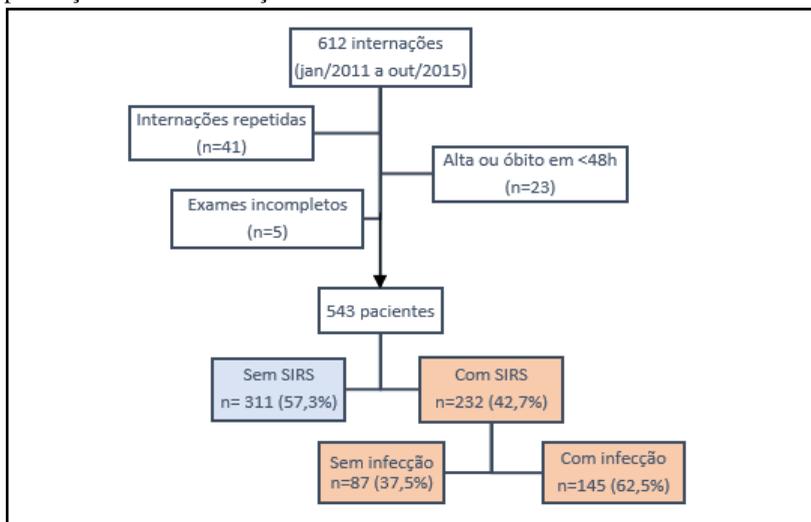
3.1 ANÁLISE DA CASUÍSTICA

Entre janeiro de 2011 e outubro de 2015, foram realizadas 612 admissões por descompensação aguda de cirrose hepática. Quando somente a primeira internação foi considerada, 571 pacientes foram avaliados para inclusão. Vinte e três pacientes que permaneceram no hospital por menos de 48 horas foram excluídos. Outros cinco indivíduos que não possuíam exames laboratoriais foram excluídos. Portanto, 543 pacientes foram elegíveis para o estudo, 287 do estado de Santa Catarina e 256 do estado do Rio de Janeiro.

Os pacientes incluídos apresentaram média de idade de $55,4 \pm 12,7$ anos, eram, em sua maioria, do sexo masculino (64,5%) e se auto intitulavam brancos (64,5%). O MELD médio foi de $17,2 \pm 7,0$, com 43,0% dos pacientes classificados como Child-Pugh C e ACLF presente em 26,3%. As principais etiologias da cirrose foram álcool (47,1%) e vírus da hepatite C (HCV) (40,1%).

Foram diagnosticados com SIRS 232 pacientes (42,7%) e, entre eles, 145 apresentavam infecção (62,5%) e 87 não apresentavam infecção (37,5%) (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a presença de SIRS e infecção.



Fonte: Elaborada pelos autores.

3.2 VARIÁVEIS ASSOCIADAS À PRESENÇA DE SIRS

Quando os indivíduos com SIRS foram comparados àqueles sem SIRS, os pacientes com SIRS apresentaram uma maior proporção de indivíduos com história de etilismo (52,2% vs. 43,4%; $P = 0,043$), HDA na admissão (33,6% vs. 24,8%; $P = 0,024$), encefalopatia na admissão (52,2% vs. 39,7%; $P = 0,004$) e presença de infecção nas primeiras 48 horas (62,5% vs. 36,0%; $P < 0,001$) e menor proporção de indivíduos fazendo uso de propranolol (50,2% vs. 37,3%; $P = 0,003$). Com relação às variáveis laboratoriais, os indivíduos com SIRS apresentaram menores médias de sódio sérico ($134,0 \pm 6,3$ vs. $135,1 \pm 5,4$ mEq/L; $P = 0,032$) e albumina ($2,3 \pm 0,6$ vs. $2,5 \pm 0,6$ mg/dL; $P = 0,029$). Também se observou maiores medianas de RNI (1,5 vs. 1,4; $P = 0,029$), bilirrubinas totais (2,5 vs. 1,9 mg/dL; $P = 0,038$), creatinina (1,2 vs. 1,0 mg/dL; $P = 0,004$), PCR (39,1 vs. 6,3 mg/dL; $P < 0,001$); maiores médias de MELD ($18,5 \pm 7,9$ vs. $16,3 \pm 6,0$; $P < 0,001$); maior proporção de indivíduos com ACLF (33,9% vs. 20,7%; $P = 0,001$) e Child C (50,9% vs. 37,0%; $P = 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Característica de 543 indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a presença de SIRS.

	Todos N= 543 (100,0%)	Sem SIRS N= 311 (57,3%)	Com SIRS N = 232 (42,7%)	P^t
Idade (anos) *	55,4 ± 12,7	56,1 ± 12,3	54,4 ± 13,0	0,133
Sexo masculino (%)	64,5	64,0	65,1	0,791
Diabetes (%)	40,9	44,1	37,4	0,196
Propranolol (%)	44,7	50,2	37,3	0,003
Causas da cirrose				
• HCV (%)	40,1	38,6	42,2	0,390
• HBV (%)	5,4	6,1	4,3	0,362
• Álcool (%)	47,1	43,4	52,2	0,043
• HAI (%)	3,7	4,2	3,0	0,477
• Outras (%)	21,4	20,9	22,0	0,761
Ascite na admissão (%)	60,2	58,8	62,1	0,257
HDA na admissão (%)	28,5	24,8	33,6	0,024

	Todos N= 543 (100,0%)	Sem SIRS N= 311 (57,3%)	Com SIRS N = 232 (42,7%)	P^t
Encefalopatia na admissão (%)	45,0	39,7	52,2	0,004
PBE na admissão (%)	12,4	11,7	13,4	0,550
Infecção nas 1 ^{as} 48h (%)	47,3	36,0	62,5	<0,001
Sódio (mEq/L) *	134,6 ± 5,8	135,1 ± 5,4	134,0 ± 6,28	0,032
Albumina (mg/dL) *	2,4 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,3 ± 0,6	0,029
RNI #	1,5	1,4	1,5	0,029
Bilirrubina total (mg/dL) #	2,1	1,9	2,5	0,038
Creatinina (mg/dL) #	1,1	1,0	1,2	0,004
Leucometria (/mm ³) #	6400	6270,0	6900,0	0,191
Proteína C reativa (mg/dl) # ‡	7,3	6,3	39,1	<0,001
MELD (%)*	17,2 ± 7,0	16,3 ± 6,0	18,5 ± 7,9	<0,001
ACFL (%)	26,3	20,7	33,9	0,001
Child				
• A (%)	7,0	7,3	6,6	0,757
• B (%)	50,0	55,7	42,5	0,003
• C (%)	43,0	37,0	50,9	0,001
PAM (mmHg) *	86,4 ± 15,4	86,8 ± 15,7	86,0 ± 15,0	0,552

*SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; *Média ± desvio padrão; # Mediana; t: teste do qui-quadrado; teste t de Student ou Mann Whitney. HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; HDA: hemorragia digestiva alta; HAI: hepatite autoimune; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RNI: relação normatizada internacional; ‡: PCR disponível em 421 pacientes; MELD: modelo para doença hepática terminal; PAM: pressão arterial média.*

Fonte: Elaborada pelos autores.

Com relação à mortalidade, quando os indivíduos com SIRS foram comparados àqueles sem SIRS, evidenciou-se que entre os pacientes com SIRS houve uma maior proporção de óbito na internação (30,0% vs. 18,9%; $P = 0,004$), óbito em 30 dias (26,3% vs. 15,7%; $P = 0,003$) e óbito em 90 dias (35,3% vs. 27,0; $P = 0,037$).

Quando se comparou as características dos indivíduos com SIRS àqueles sem SIRS nas primeiras 48 horas, não se observou diferenças com relação a idade, sexo, diabetes, HCV, HBV, HAI, ascite, PBE, leucometria e PAM.

Foi realizada análise de regressão logística (*forward conditional*) que incluiu as variáveis com $P < 0,050$: propranolol, HDA, encefalopatia, infecção nas primeiras 48 horas, sódio, albumina baixa, RNI, bilirrubina total, creatinina, MELD, ACLF e Child C. Não foi incluída na análise multivariada a PCR porque só estava disponível para 421 pacientes. Identificou-se propranolol, HDA, encefalopatia, infecção nas primeiras 48 horas e MELD como fatores associados de forma independente à presença de SIRS (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de regressão logística referente à presença de SIRS em indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática.

	OR	IC 95%	P
Betabloqueador	0,576	0,390 – 0,851	0,006
HDA	2,883	1,810 – 4,593	< 0,001
Encefalopatia	1,520	1,016 – 2,274	0,042
Infecção nas primeiras 48h	3,632	2,370 – 5,566	< 0,001
MELD	1,035	1,005 – 1,067	0,024

SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; HDA: hemorragia digestiva alta; MELD: modelo para doença hepática terminal.

Fonte: Elaborada pelos autores.

3.3 VARIÁVEIS ASSOCIADAS À MORTALIDADE EM 90 DIAS DE PACIENTES CIRRÓTICOS ADMITIDOS POR DESCOMPENSAÇÃO DA DOENÇA

Entre os indivíduos incluídos no estudo, 166 (30,6%) faleceram em até 90 dias da hospitalização. Na análise bivariada, mortalidade em 90

dias associou-se a uma menor proporção de indivíduos com HDA na admissão (22,9% vs. 33,9%; $P = 0,022$) e maior proporção de indivíduos com ascite na admissão (81,3% vs. 50,9%; $P < 0,001$), encefalopatia na admissão (59,0% vs. 38,8%; $P < 0,001$), SIRS nas primeiras 48 horas (49,4% vs. 39,8%; $P = 0,037$), infecção nas primeiras 48 horas (40,4% vs. 20,7%; $P < 0,001$), ACLF (52,4% vs. 14,7%; $P < 0,001$), e indivíduos classificados como Child C (69,3% vs. 31,1%; $P < 0,001$). Além disso, pacientes que evoluíram para óbito apresentaram maiores médias de idade ($57,0 \pm 12,2$ vs. $54,7 \pm 12,8$ anos; $P = 0,044$), MELD ($22,4 \pm 7,5$ vs. $14,9 \pm 5,2$; $P < 0,001$), e maiores medianas de RNI (1,7 vs. 1,4; $P < 0,001$), bilirrubina total (3,2 vs. 1,7 mg/dL; $P < 0,001$), creatinina (1,5 vs. 1,0 mg/dL; $P < 0,001$); leucometria (7.470,0 vs. 6.110,0 /mm³; $P < 0,001$), PCR (10,5 vs. 6,0 mg/dL; $P < 0,001$). Entre os indivíduos que evoluíram para óbito também se observaram menores médias de sódio ($132,4 \pm 6,6$ vs. $135,6 \pm 5,1$ mEq/L; $P < 0,001$), albumina ($2,2 \pm 0,6$ vs. $2,5 \pm 0,6$ mg/dL; $P < 0,001$). Quando se comparou as características dos indivíduos que faleceram em até 90 dias da admissão àqueles que sobreviveram, não se observaram diferenças com relação a sexo masculino, diabetes, uso de propranolol, PBE, pneumonia, infecção urinária, gastroenterite, PAM (Tabela 3).

Tabela 3. Característica de 543 indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a mortalidade em 90 dias.

	Sobrevida em 90 dias N= 377 (69,4%)	Óbito em 90 dias N= 166 (30,6%)	P †
Idade (anos) *	54,7 ± 12,8	57,0 ± 12,2	0,044
Sexo masculino (%)	63,4	66,9	0,436
Diabetes (%)	39,9	43,2	0,554
Propranolol (%)	45,9	41,9	0,392
Ascite na admissão (%)	50,9	81,3	<0,001
HDA na admissão (%)	33,9	22,9	0,022
Encefalopatia na admissão (%)	38,8	59,0	<0,001
SIRS nas 1 ^{as} 48h (%)	39,8	49,4	0,037
Infecção nas 1 ^{as} 48h (%)	20,7	40,4	<0,001
PBE (%)	10,9	15,8	0,115
Pneumonia (%)	7,7	13,7	0,063

	Sobrevida em 90 dias N= 377 (69,4%)	Óbito em 90 dias N= 166 (30,6%)	P †
ITU (%)	10,4	14,9	0,211
Infecção de pele (%)	8,9	20,0	0,002
Gastroenterite (%)	1,6	0,8	1,00
Infecção sem sítio aparente(%)	4,2	10,5	0,018
Sódio (mEq/L)*	135,6 ± 5,1	132,4 ± 6,6	<0,001
Albumina (mg/dL)*	2,5 ± 0,6	2,2 ± 0,6	<0,001
RNI#	1,4	1,7	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL)#	1,7	3,2	<0,001
Creatinina (mg/dL)#	1,0	1,5	<0,001
Leucometria (/mm ³)#	6110,0	7470,0	<0,001
Proteína C reativa (mg/dl) # ‡	6,0	10,5	<0,001
MELD*	14,9 ± 5,2	22,4 ± 7,5	<0,001
ACLF(%)	14,7	52,4	<0,001
Child			
A(%)	10,2	0,0	<0,001
B(%)	58,7	30,7	<0,001
C(%)	31,1	69,3	<0,001
PAM (mmHg) *	87,2 ± 14,9	84,6 ± 16,3	0,064

*Média ± desvio padrão; # Mediana; †: teste do qui-quadrado; teste t de Student, teste exato de Fisher ou Mann Whitney. HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; HDA: hemorragia digestiva alta; HAI: hepatite auto-imune; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RNI: relação normalizada internacional; ‡: PCR disponível em 421 pacientes; MELD: modelo para doença hepática terminal; PAM: pressão arterial média.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Foi realizada análise de regressão logística (*forward conditional*) que incluiu as variáveis com $P < 0,050$: ascite, encefalopatia hepática, SIRS, infecção nas primeiras 48 horas, sódio, albumina, RNI, bilirrubinas totais, creatinina, leucometria, MELD, ACLF e Child C. Não foi incluída na análise multivariada a PCR porque só estava disponível para 421 pacientes. Identificou-se infecção nas primeiras 48 horas, ascite e MELD

elevado como fatores associados de forma independente à mortalidade em 90 dias de indivíduos cirróticos admitidos por descompensação da doença (Tabela 4).

Tabela 4. Análise de regressão logística referente à mortalidade em 90 dias em indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática.

	OR	IC 95%	P
Infecção nas primeiras 48h	2,298	1,448 – 3,647	< 0,001
Ascite	2,990	1,775 – 5,037	< 0,001
MELD	1,176	1,131 – 1,223	< 0,001

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; MELD: modelo para doença hepática terminal.

Fonte: Elaborada pelos autores.

3.4 VARIÁVEIS ASSOCIADAS À PRESENÇA DE INFECÇÃO ENTRE OS INDIVÍDUOS COM SIRS

Foram selecionados somente os indivíduos com SIRS. Quando os indivíduos com SIRS e infecção foram comparados àqueles com SIRS sem infecção, os pacientes com infecção apresentaram uma menor proporção de indivíduos com HDA na admissão (19,3% vs. 57,5% P < 0,001). Com relação às variáveis laboratoriais, os indivíduos com infecção apresentaram menores médias de sódio sérico ($132,9 \pm 6,5$ vs. $135,9 \pm 29,2$ mEq/L; P = 0,007). Também se observou maiores médias de MELD ($20,2 \pm 8,2$ vs. $15,6 \pm 6,4$; P < 0,001) e maiores medianas de RNI (1,5 vs. 1,4; P < 0,001), bilirrubinas (3,0 vs. 1,6 mg/dL; P = 0,001), creatinina (1,3 vs. 1,0 mg/dL; P = 0,003), PCR (14,1 vs. 5,6 mg/dL; P = 0,005); e maior proporção de indivíduos com ascite na admissão (73,1% vs. 43,7%; P < 0,001), encefalopatia na admissão (57,2% vs. 43,7%; P = 0,045), presença de ACLF (42,0% vs. 20,7%; P = 0,001) e maior proporção de indivíduos com classificados como Child C (61,3% vs. 33,3%; P < 0,001).

Com relação à mortalidade entre os indivíduos com SIRS nas primeiras 48 horas da admissão, quando os indivíduos com infecção foram comparados àqueles sem infecção, evidenciou-se que entre os pacientes com infecção houve uma maior proporção de óbito na internação (40,4% vs. 10,8%; P < 0,001), óbito em 30 dias (36,7% vs. 9,4%; P < 0,001) e óbito em 90 dias (46,2% vs. 17,2; P < 0,001).

Quando se compararam as características dos indivíduos com SIRS e com infecção àqueles com SIRS sem infecção, não se observaram diferenças com relação à idade, sexo masculino, diabetes, uso de propranolol e PAM (Tabela 5).

Tabela 5. Característica de 232 indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a presença de infecção.

	Todos N= 232 (100%)	SIRS sem infecção N= 87 (37,5%)	SIRS com infecção (sepsse) N= 145 (62,5%)	P^t
Idade (anos) *	54,4 ± 13,0	53,5 ± 11,9	55,0 ± 13,7	0,803
Sexo masculino (%)	65,1	66,7	64,1	0,696
Diabetes (%)	37,4	35,1	39,4	0,563
Propranolol (%)	37,3	38,4	36,6	0,791
Ascite na admissão (%)	62,1	43,7	73,1	<0,001
HDA na admissão (%)	33,6	57,5	19,3	<0,001
Encefalopatia na admissão (%)	52,2	43,7	57,2	0,045
Sódio (mEq/L) *	134,0 ± 6,2	135,9 ± 29,2	132,9 ± 6,5	0,007
Albumina (mg/dL)*	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,2 ± 0,6	<0,001
RNI [#]	1,5	1,4	1,5	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL) [#]	2,5	1,6	3,0	0,001
Creatinina (mg/dL) [#]	1,2	1,0	1,3	0,003
Leucometria (/mm ³) [#]	6900,0	6070,0	8100,0	0,008
Proteína C reativa (mg/dl) [#] [£]	9,9	5,6	14,1	0,005
MELD*	18,5 ± 7,8	15,6 ± 6,4	20,2 ± 8,2	<0,001
ACLF (%)	33,9	20,7	42,0	0,001
Child				<0,001
• A (%)	6,6	11,9	3,5	0,014

	Todos N= 232 (100%)	SIRS sem infecção N= 87 (37,5%)	SIRS com infecção (sepse) N= 145 (62,5%)	P ^t
• B (%)	42,5	54,8	35,2	0,004
• C (%)	50,9	33,3	61,3	<0,001
PAM (mmHg)*	85,3 ± 15,3	87,3 ± 13,9	85,2 ±15,7	0,304

*SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; *Média ± desvio padrão; # Mediana; t: teste do qui-quadrado; teste t de Student ou Mann Whitney. HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; HDA: hemorragia digestiva alta; HAI: hepatite autoimune; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RNI: relação normatizada internacional; ‡: PCR disponível em 421 pacientes; MELD: modelo para doença hepática terminal; PAM: pressão arterial média.*

Fonte: Elaborada pelos autores.

Foi realizada análise de regressão logística (*forward conditional*) que incluiu as variáveis com $P < 0,050$: ascite, HDA, encefalopatia hepática, sódio, albumina, RNI, bilirrubinas totais, creatinina, leucometria, MELD, ACLF e Child C. Não foi incluída na análise multivariada a PCR porque só estava disponível para 175 pacientes. Identificou-se que HDA e maiores níveis de albumina como associados de forma independente à ausência de infecção em indivíduos com SIRS admitidos por descompensação da cirrose hepática (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de regressão logística referente à presença de infecção em indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática.

	OR	IC 95%	P
HDA	0,128	0,066 – 0,250	< 0,001
Albumina	0,383	0,229 – 0,642	< 0,001

SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; HDA: Hemorragia digestiva alta.

Fonte: Elaborada pelos autores.

3.5 VARIÁVEIS ASSOCIADAS À MORTALIDADE EM 90 DIAS DE PACIENTES CIRRÓTICOS COM SIRS ADMITIDOS POR DESCOMPENSAÇÃO DA DOENÇA

Entre os 232 indivíduos que apresentaram SIRS nas primeiras 48 horas da admissão, 82 (35,3%) faleceram em até 90 dias da hospitalização. Na análise bivariada, quando se comparou os indivíduos que faleceram àqueles que sobreviveram, mortalidade em 90 dias associou-se a uma maior proporção de indivíduos com ascite na admissão (80,5% vs. 52,0%; $P < 0,001$), sepse nas primeiras 48 horas (81,7% vs. 52,0%; $P < 0,001$), ACLF (59,8% vs. 19,6%; $P < 0,001$), e indivíduos classificados como Child C (74,4% vs. 37,5%; $P < 0,001$). Além disso, pacientes que evoluíram para óbito apresentaram maiores médias de MELD ($23,2 \pm 8,4$ vs. $15,8 \pm 6,0$; $P < 0,001$), e maiores medianas de RNI (1,6 vs. 1,4; $P < 0,001$), bilirrubina total (3,6 vs. 2,0 mg/dL; $P < 0,001$), creatinina (1,7 vs. 1,0 mg/dL; $P < 0,001$); leucometria (9.030,0 vs. 6.070,0 /mm³; $P = 0,001$), PCR (14,9 vs. 8,5 mg/dL; $P = 0,008$). Entre os indivíduos que evoluíram para óbito também se observou menores médias de sódio ($132,2 \pm 6,5$ vs. $135,1 \pm 5,8$ mEq/L; $P < 0,001$), albumina ($2,1 \pm 0,5$ g/dL vs. $2,5 \pm 0,7$ g/dL; $P < 0,001$). Quando se comparou as características dos indivíduos que faleceram em até 90 dias da admissão àqueles que sobreviveram, não se observou diferenças com relação à idade, sexo masculino, diabetes, uso de propranolol, HDA, encefalopatia e PAM (Tabela 7).

Tabela 7. Característica de 232 indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a mortalidade em 90 dias.

	Sobrevida	Óbito	P [†]
	N= 150	N= 82	
	(64,7%)	(35,3%)	
Idade (anos) *	54,0 ± 13,9	55,2 ± 11,4	0,524
Sexo masculino (%)	64,7	65,9	0,856
Diabetes (%)	36,9	38,3	0,877
Propranolol (%)	38,0	35,9	0,755
Ascite na admissão (%)	52,0	80,5	<0,001
HDA na admissão (%)	36,7	28,0	0,184
Encefalopatia na admissão (%)	48	59,8	0,087

	Sobrevida	Óbito	
	N= 150	N= 82	P ^t
	(64,7%)	(35,3%)	
Sódio (mEq/L) *	135,1 ± 5,8	132,2 ± 6,5	0,001
Albumina (mg/dL) *	2,5 ± 0,7	2,1 ± 0,5	<0,001
RNI [#]	1,4	1,6	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL) [#]	2,0	3,6	<0,001
Creatinina (mg/dL) [#]	1,0	1,7	<0,001
Leucometria (/mm ³) [#]	6070,0	9030,0	0,001
Proteína C reativa (mg/dl) [#] ‡	8,5	14,9	0,008
MELD*	15,8 ± 6,0	23,3 ± 8,4	<0,001
ACLF (%)	19,6	59,8	<0,001
Child			
• A (%)	10,4	0,0	0,002
• B (%)	52,1	25,6	<0,001
• C (%)	37,5	74,4	<0,001
PAM (mmHg)*	85,7 ± 14,5	84,6 ± 16,8	0,625
Sepse*	52,0	81,7	<0,001

*SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; *Média ± desvio padrão; # Mediana; t: teste do qui-quadrado, teste t de Student ou Mann Whitney; HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; HDA: hemorragia digestiva alta; HAI: hepatite auto-imune; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RNI: relação normalizada internacional; ‡ PCR disponível em 175 pacientes; MELD: modelo para doença hepática terminal; PAM: pressão arterial média.*

Fonte: Elaborada pelos autores.

Foi realizada análise de regressão logística (*forward conditional*) que incluiu as variáveis com $P < 0,050$: sepse, ascite, albumina, sódio, RNI, bilirrubinas totais, creatinina, leucometria, MELD, ACLF e Child C. Não foi incluída na análise multivariada a PCR porque só estava disponível para 175 pacientes. Identificou-se sepse nas primeiras 48 horas, baixa albumina, ascite e MELD elevado como associados de forma

independente à mortalidade em 90 dias de indivíduos cirróticos com SIRS admitidos por descompensação da doença (Tabela 8).

Tabela 8. Análise de regressão logística referente à mortalidade em 90 dias em indivíduos com SIRS internados por descompensação aguda de cirrose hepática.

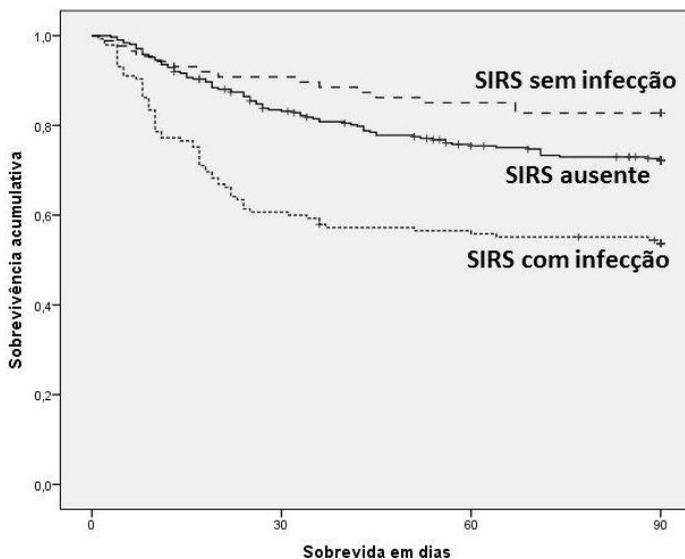
	OR	IC 95%	P
Infecção nas primeiras 48h	2,196	1,028 – 4,691	0,042
Albumina	0,530	0,298 – 0,945	0,031
Ascite	3,091	1,446 – 6,607	0,004
MELD	1,124	1,069 – 1,181	< 0,001

SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; MELD: modelo para doença hepática terminal.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A figura 2 mostra a curva de sobrevida de Kaplan-Meier para os grupos sem SIRS, SIRS sem infecção e sepse. A sobrevida em 90 dias entre os pacientes sem SIRS, com SIRS sem infecção e com sepse foi de 73,0%, 82,8% e 53,8%, respectivamente. Houve uma tendência a maior sobrevida em 90 dias entre os pacientes com SIRS sem infecção quando comparados àqueles sem SIRS ($P = 0,056$). Pacientes com sepse apresentaram sobrevida significativamente menor quando comparados àqueles sem SIRS ($P < 0,001$) ou àqueles com SIRS sem infecção ($P < 0,001$).

Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier para a mortalidade de acordo com a presença de SIRS e Infecção.



Fonte: Elaborada pelos autores.

4 DISCUSSÃO

A SIRS é um fator de mau prognóstico na cirrose²¹. Recentemente, Fischer et al. demonstraram que a intensidade e a significância do desarranjo imunológico varia de acordo com a gravidade da cirrose e contexto clínico: em pacientes com cirrose estável, as concentrações de IL-6, IL-10 e IL-17 foram superiores aos dos controles saudáveis, e foram relacionados a vários parâmetros de gravidade da doença hepática¹¹. Este distúrbio imune possivelmente relaciona-se a endotoxemia crônica, cujos níveis plasmáticos aumentam progressivamente à medida que a função hepática deteriora²². Se a SIRS simplesmente reflete a gravidade da doença hepática ou desempenha um papel ativo no prognóstico de pacientes cirróticos é um assunto controverso²³. Thabut et al. demonstraram que SIRS se associou a mortalidade hospitalar, independente da presença de infecção, em indivíduos cirróticos com disfunção renal¹⁰. Cazzaniga et al. avaliaram o prognóstico intra hospitalar e observaram que a presença de SIRS prevê

o desenvolvimento de complicações relacionadas à hipertensão portal durante a internação; e relaciona-se a mortalidade hospitalar²³. Em nosso estudo HDA nas primeiras 48 horas associou-se à presença de SIRS, com e sem infecção.

A sepse também ocorre como complicação do sangramento digestivo. No entanto, pode causar sangramento e ressangramento das varizes esofágicas em indivíduos cirróticos²⁴. O papel da SIRS na determinação de hemorragia por hipertensão portal tem sido investigado. Dois mecanismos diferentes poderiam ser a causa desse efeito: aumento da pressão portal e um comprometimento da função da coagulação²⁴⁻²⁷. Em pacientes cirróticos com SIRS e infecção há uma diminuição acentuada nos níveis de fatores VII+X, V e protrombina, o que pode ser devido não apenas à gravidade da doença hepática, mas também, ao menos em parte, pelo consumo desses fatores pela via extrínseca da coagulação, e esses achados estão significativamente relacionados à mortalidade intra-hospitalar²⁵. A sepse grave também se associa a níveis sanguíneos diminuídos de proteína C²⁵. As funções plaquetárias são ainda mais prejudicadas pelo aumento dos níveis de prostaciclina, que são induzidos por endotoxina e endotelina via formação de óxido nítrico²⁷. A relação entre endotoxemia e coagulação intravascular na cirrose foi descrita na década de 70²⁶. Como esses fenômenos induzidos pela sepse podem desencadear o sangramento das varizes de esôfago ainda são motivo de especulação²⁴.

A albumina é a proteína plasmática mais abundante e é produzida por hepatócitos. A taxa de produção é dependente de vários fatores, que incluem o fornecimento de aminoácidos, pressão oncótica do plasma, concentrações de citocinas inibitórias (particularmente interleucina-6), e o número de hepatócitos funcionais²⁸. As principais causas de diminuição da albumina incluem perda de proteína (síndrome nefrótica, queimaduras, enteropatia perdedora de proteínas), aumento do *turnover* de albumina (estados catabólicos, glicocorticóides), diminuição da ingestão de proteínas (desnutrição, dietas de proteínas muito baixas) e doença hepática²⁸. A albumina apresenta uma série de propriedades não relacionadas ao seu poder oncótico, incluindo atividades antioxidantes e de limpeza, vinculativas e transporte de muitas substâncias endógenas e exógenas, e regulação da função endotelial e resposta inflamatória^{29, 30}. A hipoalbuminemia é um dos eventos dramáticos mais comuns que caracterizam a resposta metabólica a infecção em humanos. No presente estudo, menores níveis de albumina se associaram de forma independente à presença de infecção em indivíduos com SIRS admitidos por descompensação da cirrose hepática, de forma semelhante ao descrito por

Merli et al³¹. Em estudo experimental, Ruot et al. evidenciou diminuição nos níveis plasmáticos de albumina em fases tardias da infecção, e sugeriu que a síntese hepática da albumina responde a alterações induzidas pela infecção, de acordo com o estágio do processo inflamatório, e que outros mecanismos são responsáveis pela síndrome da hipoalbuminemia, como, talvez, o extravasamento da albumina plasmática para o espaço extravascular durante a fase inicial da infecção³². Sargenti et al. encontraram, de forma semelhante ao descrito no presente estudo, que menores níveis de albumina no diagnóstico da infecção, estão associados a maior mortalidade em indivíduos com cirrose descompensada³³.

A infecção bacteriana é comum em indivíduos cirróticos e tem sido responsável por elevadas taxas de morbimortalidade nesses pacientes. O imunocomprometimento característico dessa doença aumenta a suscetibilidade de desenvolver infecções bacterianas espontâneas, infecções adquiridas no hospital e uma variedade de infecções causadas por patógenos incomuns. Uma vez que a infecção se desenvolve, a resposta excessiva de citocinas pró-inflamatórias sobre uma disfunção hemodinâmica pré-existente em cirrose predispõem ainda mais ao desenvolvimento de complicações graves tais como choque, *acute on chronic liver failure*, disfunção renal na cirrose, e morte³⁴. Na cirrose portanto, uma resposta desregulada de citocinas transforma respostas úteis contra infecções em inflamação excessiva prejudicial³⁴. O óxido nítrico é liberado em pacientes cirróticos com sepse e é importante na disfunção circulatória neste contexto³⁴. Um estado circulatório hiperdinâmico preexistente em pacientes com cirrose avançada predispõe a complicações prejudiciais secundárias a liberação de óxido nítrico que, posteriormente, leva a hipotensão intratável, perfusão tecidual insuficiente, falha em múltiplos órgãos e morte³⁴. No presente estudo, 63% dos pacientes com SIRS apresentavam infecção e a presença de infecção nas primeiras 48 horas esteve associada de forma independente à mortalidade em 90 dias de indivíduos cirróticos com SIRS ou sem SIRS admitidos por descompensação da doença. Adicionalmente, pacientes com infecção apresentaram sobrevida significativamente menor quando comparados àqueles sem SIRS ou àqueles com SIRS sem infecção. A presença de infecção em indivíduos cirróticos já foi definida como associada de forma independente à mortalidade^{31, 34, 35}. Da mesma forma, a presença de SIRS está associada a maior mortalidade nesse grupo de pacientes²³. No entanto, a importância do diagnóstico precoce de infecção em indivíduos com SIRS e sua associação com mortalidade foi pouco estudada. Yang et al. identificaram proteína C reativa, presença de múltiplos sítios de infecção, ACLF e hepatocarcinoma avançado como

preditores de mortalidade em 90 dias; no entanto, os pacientes não foram comparados a um grupo sem SIRS e o estudo foi retrospectivo²¹. Seps e SIRS têm manifestações clínicas comuns, como taquicardia, taquipnéia, febre ou hipotermia e sintomas associados à infecção de um órgão específico. O diagnóstico de seps é obtido na presença de evidência microbiana em um paciente com SIRS. E esse diagnóstico parece ser fundamental em prever a má evolução de pacientes cirróticos, o que ressalta a importância do uso de antibióticos profiláticos em situações clínicas de risco para infecção (como HDA, por exemplo) e o desenvolvimento de exames mais sensíveis e específicos para diagnóstico precoce dessa infecção, que viabilizem a pronta introdução de antibióticos terapêuticos a fim de modificar a evolução desses indivíduos.

Os betabloqueadores são bem estabelecidos na prevenção de hemorragia varicosa em pacientes com cirrose, mas seu uso tem sido associado a maior mortalidade em indivíduos com ascite refratária³⁶. Neste estudo encontramos uma maior proporção de indivíduos em uso de betabloqueadores naqueles indivíduos sem SIRS, o que poderia sugerir que o medicamento protegeria contra SIRS, contudo não evidenciamos associação entre seu uso e a presença de infecção. Reiberger et al. demonstraram que o tratamento com betabloqueadores não seletivos demonstrou melhora na permeabilidade intestinal e reduziu a translocação bacteriana, parcialmente independente dos seus efeitos hemodinâmicos sobre a pressão portal.³⁷ Merli et al. descreveram que o uso de betabloqueador esteve associado a menor risco de infecção em pacientes cirróticos³⁸, mas não ficou claro que esses pacientes em uso de betabloqueador eram os mesmos internados por hemorragia digestiva alta em uso de antibióticos, e esse efeito protetor permanece controverso³⁹. O efeito protetor que os betabloqueadores teriam contra a SIRS evidenciado no presente estudo provavelmente reflete as alterações hemodinâmicas como a bradicardia, que dificultam o diagnóstico de SIRS. E essa dificuldade no diagnóstico da SIRS caracteriza uma limitação deste estudo. Outrossim, devido à circulação hiperdinâmica estes pacientes têm uma frequência cardíaca elevada; na presença de encefalopatia hepática pode haver hiperventilação⁴⁰; a elevação da temperatura corporal e o aumento na contagem de leucócitos podem não ocorrer na presença de infecção por disfunção imune e hiperesplenismo⁴⁰, o que pode dificultar o diagnóstico de SIRS e infecção. No entanto, de forma semelhante à literatura publicada, utilizamos critérios específicos e bem definidos para definição dessas duas entidades clínicas^{8, 14}. Outra possível limitação do estudo seria a avaliação pontual dos pacientes na admissão e nas primeiras 48 horas, mas isso nos permitiu evitar muitos fatores interferentes que

ocorrem durante o seguimento desses pacientes, como infecções adicionais relacionadas à internação hospitalar, que não foi o objetivo do estudo.

A SIRS é comum em pacientes cirróticos hospitalizados e apresenta características clínicas, laboratoriais e prognóstico distintos quando relacionada à infecção (sepse). A presença de ascite à admissão, menores níveis de albumina, maiores valores de MELD e a presença de infecção nos indivíduos com SIRS se relacionaram a menor sobrevida em 90 dias.

REFERÊNCIAS

1. Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12:733-46, vii.
2. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shhraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014;12:145.
4. Goncalves PL, Goncalves CS, Pereira FE. Mortality from liver cirrhosis in Espirito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2014;30:1335-40.
5. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 2014;34:844-9.
6. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-8.
7. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
9. Tazi KA, Quioc JJ, Saada V, et al. Upregulation of TNF-alpha production signaling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis: possible role of Akt and IRAK-M. *J Hepatol* 2006;45:280-9.
10. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872-82.
11. Fischer J, Silva TE, Soares ESPE, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017;91:162-169.
12. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
13. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015;7:425-42.
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.

15. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
16. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
17. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:537-47.
18. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-85.
19. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
20. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37, 1437 e1-9.
21. Yang D, Xie Y, Pan H, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of liver cirrhosis patients with systemic inflammatory response syndrome. *Hepato Res* 2017. No prelo.
22. Chan CC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:942-6.
23. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-82.
24. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002;22:83-96.
25. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-8.
26. Wilkinson SP, Arroyo V, Gazzard BG, et al. Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1974;1:521-4.
27. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-42.
28. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000;46:2027-49.

29. Giannone FA, Domenicali M, Baldassarre M, et al. Ischaemia-modified albumin: a marker of bacterial infection in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:2425-32.
30. Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* 2012;33:209-90.
31. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979-85.
32. Ruot B, Bechereau F, Bayle G, et al. The response of liver albumin synthesis to infection in rats varies with the phase of the inflammatory process. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:107-14.
33. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, et al. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:875-83.
34. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016;8:307-21.
35. Strauss E. The impact of bacterial infections on survival of patients with decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013;13:7-19.
36. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:643-53.
37. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911-21.
38. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:362-9.
39. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL. Benefits of beta-blockers for patients with cirrhosis and infection: do not celebrate too soon! *Liver Int* 2015;35:1777-8.
40. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-725.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

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 armazenadas em freezer a -80° C para a posterior dosagem dos exames referentes a este estudo.

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. Ariane Borgonovo Rayes, a Dra. Janaína Luz Narciso Schiavon 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: arianeborgonovo@yahoo.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 _____

APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

AValiação DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA Ficha de Admissão
--

Dados de identificação e contato				
1. Nome:			id_nome	
2. Número da emergência:			id_emerg	
3. Número do prontuário:			id_pront	
4. Data da internação: ___/___/___ Hora da internação: ___			id_datint	
5. Data da avaliação: ___/___/___ Hora da avaliação: ___			id_dataval	
6. Data de nascimento: ____/____/____			id_datnasc	
7. Telefone residencial: (____)			id_telresid	
8. Telefone celular: (____)			id_telcelular	
9. Outro telefone de contato 1: (____)			id_telcont1	
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)			id_nomecont1	
11. Outro telefone de contato 2: (____)			id_telcont2	
12. Nome da pessoa de contato 2: (____)			id_nomecont2	
13. Paciente da gastro HU	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	id_pctehu
Características sócio-demográficas				
14. Idade: _____ anos			dem_idade	
15. Sexo: (0) Feminino (1) Masculino			demsexo	

16. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador):				dem_corpele
(0) Branca				
(1) Parda				
(2) Negra				
(3) Amarela				
(4) Indígena				
(5) IGN				
Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)				
Complementar com dados do prontuário				
17. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_hbv
18. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_hcv
19. Álcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_alcool
20. Hepatite auto-imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_hai
21. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_cbp
22. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_cep
23. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_hemocr
24. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_nash

25. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_cripto
26. Outra: _____				etiolo_outra
Hepatocarcinoma:				
27. Diagnóstico HCC	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_hcc
Diagnóstico de cirrose hepática (Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA ≥ 1,1 OU exame de imagem sugestivo) Complementar com dados do prontuário				
28. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): (0) Biópsia hepática mostrando cirrose (1) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose (2) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica (3) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose (4) Outro				diagn_crit
29. Especificar outro critério diagnóstico: _____				diagn_outcrit

Comorbidades (incluídos dados para cálculo do CirCom)

Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:

Complementar com dados do prontuário e com acompanhante

30. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_has
31. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_diabetes
32. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hiv
33. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_asma
34. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_dpoc
35. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_iam
36. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_angina
37. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_avc
38. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_icc
39. Insuficiência renal crônica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_irenal
40. Epilepsia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_epilepsia
41. Doença arterial periférica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_dcarterial
42. Uso drogas ilícitas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_drogas
43. Câncer metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_metativo

44. Câncer não-metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_naometativo
45. Câncer hematológico (leucemia, linfoma, etc)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hemato

Medicações				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
<i>O senhor vinha fazendo uso regular de alguma das medicações abaixo?</i>				
46. Propranolol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_prop med_doseprop
47. Espironolactona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_espiro med_dosespiro
48. Furosemida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_furo med_dosefuro
49. Lactulose Dose: _____ ml/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_lact med_doselact
50. Norfloxacin Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_nor med_dosenor
51. Omeprazol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_omep med_doseomep
52. Remédio oral para diabetes. Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_hipogl med_qualhipogl
53. Insulina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
<i>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</i>				
				med_outl

	med_out2
	med_out3
	med_out4
	med_out5

Hábitos de vida – Consumo de álcool	
<p>54. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas?</p> <p>(0) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta nº 56</p> <p>(1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta nº 52</p> <p>(2) Ainda bebo – continue abaixo</p>	et_habito
Etilismo atual	
<p>55. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos</p>	et_duretilatu
<p>56. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas?</p> <p>(0) Menos que uma vez ao mês</p> <p>(1) Uma vez ao mês</p> <p>(2) Duas vezes ao mês</p> <p>(3) Uma vez por semana</p> <p>(4) Duas vezes por semana</p> <p>(5) Três vezes por semana</p> <p>(6) Quatro vezes por semana</p> <p>(7) Cinco vezes por semana</p> <p>(8) Seis vezes por semana</p>	et_frequetilatu

<p>(9) Todos os dias</p> <p>(10) NSA</p> <p>(99) IGN</p>	
<p>57. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)</p> <p>Bebida:</p> <p>() Cerveja; volme em ml _____</p> <p>() Vinho ou champanhe; volume em ml_____</p> <p>() Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml_____</p> <p>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____g/sem</p>	<p>et_dosetilatu</p>
Etilismo prévio	
<p>58. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente?_____meses</p>	<p>et_tempoabst</p>
<p>59. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas?_____anos</p>	<p>et_duretilprev</p>
<p>60. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas?</p> <p>(1) Mensalmente ou menos</p> <p>(2) Uma vez ao mês</p> <p>(3) Duas vezes ao mês</p> <p>(4) Uma vez por semana</p> <p>(5) Duas vezes por semana</p> <p>(6) Três vezes por semana</p> <p>(7) Quatro vezes por semana</p> <p>(8) Cinco vezes por semana</p>	<p>et_freqetilprev</p>

<p>(9) Seis vezes por semana</p> <p>(10) Todos os dias</p> <p>(11) NSA</p> <p>(99) IGN</p>	
<p>61. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)</p> <p>Bebida:</p> <p>() Cerveja; volume em ml _____</p> <p>() Vinho ou champagne; volume em ml _____</p> <p>() Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____</p> <p>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</p>	et_dosetilprev
Hábitos de vida - Tabagismo	
<p>62. O Sr. (a) fuma ou já fumou?</p> <p>(0) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 62</p> <p>(1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 59</p> <p>(2) Ainda fumo – continue abaixo</p>	tab_habito
Tabagismo atual	
<p>63. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar?</p> <p>_____ anos</p>	tab_temptabatu
<p>64. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia? _____ cigarros</p>	tab_cigardiaatu
Tabagismo prévio	
<p>65. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente? _____</p>	tab_tempsemfumo

66. Por quantos anos o Sr. (a) teve o hábito de fumar? _____ anos				tab_durtabprev
67. Quantos cigarros o Sr. (a) usava em média por dia? _____ cigarros				tab_cigardiaprev
Complicações prévias da cirrose hepática				
<i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo?</i>				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
68. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_ascite
69. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_paracent
70. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_hda
71. Confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_encef
72. Infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_pbe
73. Listado para transplante?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_listatx
74. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_interna
75. Data primeira internação (mês/ano): _____/____				prev_dataintern
Sinais vitais				

(primeira anotação do atendimento ou realizado pelo pesquisador na ausência de anotação)				
76. Pressão arterial sistólica:				sv_pasist
77. Pressão arterial diastólica:				sv_padiast
78. Frequência cardíaca:				sv_fcard
79. Frequência respiratória:				sv_fresp
80. Temperatura axilar:				sv_tax
81. Saturação de oxigênio:				sv_sao2
82. FiO ₂ : _____ Ar ambiente = 21% Cateter ou máscara comum (macro) = 4 x fluxo (l/min) + 21 Máscara de Venturi = olhar o que está especificado na máscara				sv_fio2
Exame físico (realizado pelo pesquisador)				
83. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++				ef_icter
84. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_fala
85. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_sono
86. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_desat

87. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_flapping
88. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven):				ef_encef
<p>(0) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada.</p> <p>(1) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado.</p> <p>(2) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade.</p> <p>(3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante.</p> <p>(4) Grau 4 – coma.</p>				
89. Glasgow:				ef_glasgow
90. Edema:				ef_edema
<p>(0) Ausente</p> <p>(1) Até tornozelo (+)</p> <p>(2) Até joelho (++)</p> <p>(3) Até raiz de coxa (+++)</p> <p>(4) Anasarca (++++)</p>				
91. Ascite:				ef_ascite
<p>(0) Ausente</p> <p>(1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário)</p> <p>(2) Grau 2 (moderada não tensa)</p> <p>(3) Grau 3 (ascite importante/tensa)</p>				
Hemorragia digestiva alta (dados adicionais na avaliação de 48 horas)				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				

92.	HDA presente na admissão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_adm
93.	Hematêmese	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_hemat
94.	Melena	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_melena
Infecções presentes na admissão (se já diagnosticadas)					
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão					
95.	PBE	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pbe
96.	Pneumonia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pneum
97.	Infecção trato urinário	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_itu
98.	Infecção pele	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pele
99.	Gastroenterite	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_geca
100.	Infecção sem sítio aparente	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_semsitio
101.	Outro sítio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_outsitio
102.	Especificar outro sítio:				inf_especout
103.	Colhidas culturas?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_cult

Fator precipitante da encefalopatia				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
No caso de paciente sem encefalopatia marcar o (9)				
104. HDA	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_hda
105. Infecção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_infec
106. Constipação	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_constip
107. Benzodiazepínicos	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_bzd
108. Desidratação	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_desidr
109. Distúrbio eletrolítico	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_eletrol
110. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_ira
111. Desconhecido	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_desc
112. Outro fator	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_ira
113. Especificar outro fator precipitante:				encef_outrofat

Medicações já iniciadas no momento da avaliação				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
114. Octreotide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_octr

115. Omeprazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_omep
116. Norfloxacin	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_norfl
117. Ciprofloxacino	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_cipro
118. Ceftriaxone	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_ceftr
119. Lactulose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_lactul
120. Metronidazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_metro
121. Terlipressina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_terlipres
122. Dopamina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_dopa
Dose dopa: _____mcg/kg/min				pres_dosedopa
123. Noradrenalina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_nora
Dose nora: _____mcg/kg/min				pres_dosenora

Exames Laboratoriais				
124. Data da coleta: ____/____/____				data_coleta
<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso</i>				
<i>No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar <XXX</i>				
<i>Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>				
Creatinina		ex_crea	Fosf. Alcalina	ex_falcalina

Uréia		ex_ureia	Gama-GT	ex_gamagt
Hemoglobina		ex_hemogl	Bili Total	ex_bilitotal
Hematócrito		ex_hematocr	Bili Direta	ex_bilidireta
VCM		ex_vcm	Albumina	ex_albumina
HCM		ex_hcm	Alfa-feto	ex_alfafeto
CHCM		ex_chcm	Ativ.protr.	ex_ativpro
RDW		ex_rdw	Tempo protr.	ex_tempopro
MPV		ex_mpv	RNI	ex_rni
Leucometria (n)		ex_leucome	Glicemia	ex_glicemia
Formas jovens (n)		ex_formjv	Sódio	ex_sodio
Neutrófilos (n)		ex_neutrof	Potássio	ex_potassio
Linfócitos (n)		ex_linfoc	TTPA (seg)	ex_ttpaseg
Monócitos (n)		ex_monoc	TTPA (relação)	ex_ttparel
Eosinófilos (n)		ex_eosinof	Lactato	ex_lactato
Basófilos (n)		ex_basof	PCR	ex_pcr
Plaquetas		ex_plaque	Col. Total	ex_coltotal
AST		ex_ast	HDL	ex_colhdl
ALT		ex_alt	Triglicérides	ex_triglicer
Na urina				
Sódio		ex_sodiour	Proteína (em cruzes)	ex_protur

Potássio		ex_potasur	Hemácias (total)		ex_hemur
Creatinina		ex_creatur			

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Pesquisador: Leonardo de Lucca Schiavon

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14853213.6.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 252.709

Data da Relatoria: 22/04/2013

Apresentação do Projeto:

O presente estudo está sendo realizado com pacientes idade entre 18 e 65 anos e diagnóstico de cirrose hepática internados no Hospital Universitário da UFSC devido a complicações da doença no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. O diagnóstico de cirrose hepática será estabelecido por histologia (quando disponível), ou pela combinação de achados de exames de imagem, achados laboratoriais e clínicos. Espera-se a inclusão de 180 indivíduos. Procedimentos: Os pacientes que aceitarem participar da pesquisa serão submetidos a um questionário de avaliação clínica e exame físico convencional nas primeiras 24 horas de internação e 48 horas após. Os exames realizados na admissão e 48 horas após serão anotados e serão armazenadas amostras de soro em freezer a -80° C, coletadas em conjunto com os exames de rotina necessários para a avaliação dos casos (admissão e 48 horas). Os exames referentes especificamente a este estudo serão feitos posteriormente nestas amostras estocadas de soro.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Identificar marcadores prognósticos em pacientes internados por descompensações de cirrose hepática no Hospital Universitário da UFSC.

Específicos: Identificar a prevalência dos vários tipos de complicação da cirrose e as causas de óbito em pacientes internados por descompensações de cirrose hepática;

- Avaliar a mortalidade em sete e trinta dias de pacientes internados por descompensações de cirrose hepática;
- Avaliar o desempenho do MELD, do UKELD e do escore de Child-Pugh dos níveis da calprotectina fecal e dos níveis séricos de procalcitonina, glutatona S-transferase alfa (GST- ζ), da queratina 18 solúvel (M65), dos neoepitopos da citoqueratina-18 (M30) e do modelo MELD modificado para inclusão da M65 como preditores de mortalidade;
- Avaliar o significado das alterações nos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes internados por complicações da cirrose hepática;
- Avaliar a prevalência e o significado de marcadores para a hepatite E.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos aos participantes são considerados mínimos, não havendo risco de morbidade significativa ou óbito relacionados a este estudo. Poderá ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador responsável apresenta emenda com a solicitação de acrescentar as variáveis: óxido nítrico, apelina, endocan, endotoxinas (LAL), dimetilarginina assimétrica, 6-keto-PGF1 alfa, sCD40L, coceptina, pentraxina 3 (PTX-3), fator de Von Willebrand, E-selectina, P-selectina, Ativador do plasminogênio tecidual, lecitina ligadora de manose, peptídeo natriurético amino-terminal tipo pro-C e citocinas relacionadas à resposta inflamatória (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN- ζ , TNF- ζ e VEGF). A solicitação da inclusão das variáveis tem o propósito de estudar aspectos relacionados à resposta inflamatória em diferentes níveis. A avaliação da interação entre mediadores e biomarcadores relacionados ao processo inflamatório pode ampliar não apenas o entendimento do papel da inflamação nas complicações agudas da cirrose, como também permitir a identificação de novos marcadores prognósticos. Além disso, também foram incluídas novas variáveis para avaliação do funcionamento do endotélio. Conforme descrito no projeto original, a disfunção endotelial parece ser um evento fundamental no desenvolvimento das complicações da cirrose hepática. Ainda assim, o estudo in vivo do funcionamento do endotélio representa um grande desafio e nos últimos anos alguns avanços foram alcançados, justificando a ampliação de abordagem solicitada nesta emenda.

Além disso, será necessária prorrogação do período de inclusão de pacientes para ampliação da casuística e início da coleta das novas variáveis descritas acima.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente estudo foi aprovado na reunião do dia 28/02/2011 e a emenda apresentada trás um novo TCLE que foi anexado e está escrito de maneira adequada e nenhuma ressalva ética quanto

ao estudo.

Recomendações:

Nenhuma recomendação é necessária.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pelo exposto somos de parecer favorável ao solicitado na emenda apresentada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 23 de Abril de 2013

Assinador por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

