



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Elayne Cristina de Moraes Rateke

**PARÂMETROS URINÁRIOS DE EXCREÇÃO DE SÓDIO E BIOMARCADORES  
CIRCULANTES DE LESÃO RENAL AGUDA EM PORTADORES DE CIRROSE  
HEPÁTICA HOSPITALIZADOS**

Florianópolis

2020



Elayne Cristina de Morais Rateke

**PARÂMETROS URINÁRIOS DE EXCREÇÃO DE SÓDIO E BIOMARCADORES  
CIRCULANTES DE LESÃO RENAL AGUDA EM PORTADORES DE CIRROSE  
HEPÁTICA HOSPITALIZADOS**

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Leonardo de Lucca Schiavon, Dr.

Florianópolis

2020

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

Rateke, Elayne Cristina de Morais  
PARÂMETROS URINÁRIOS DE EXCREÇÃO DE SÓDIO E  
BIOMARCADORES CIRCULANTES DE LESÃO RENAL AGUDA EM  
PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA HOSPITALIZADOS / Elayne  
Cristina de Morais Rateke ; orientador, Leonardo de Lucca  
Schiavon, 2020.  
133 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Cirrose hepática. 3. Lesão  
Renal Aguda. 4. Parâmetros urinários de excreção de sódio. 5.  
Biomarcadores circulantes NGAL e cistatina C. I. Schiavon,  
Leonardo de Lucca . II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas  
Novo. III. Título.

Elayne Cristina de Moraes Rateke

**Parâmetros Urinários De Excreção De Sódio E Biomarcadores Circulantes De Lesão Renal Aguda Em Portadores De Cirrose Hepática Hospitalizados**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Roberto José de Carvalho Filho, Dr.  
Universidade Federal de São Paulo

Profª. Simone Van de Sande Lee, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Sharbel Weidner Maluf, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Ciências Médicas.

---

Profª. Katia Lin, Dra.  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Leonardo de Lucca Schiavon, Dr.  
Orientador

Florianópolis, 2020.

## AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus pelo dom da vida e por toda a oportunidade de crescimento que Ele me oferece nesta linda caminhada.

Gratidão aos meus amados pais, minhas joias raras. Meu pai, meu amigo, que me incentivou tanto a chegar até aqui, eu só tenho a lhe agradecer e lhe dedicar mais esta conquista. Minha mãe, meu tesouro, minha grande amiga, exemplo de fortaleza, coragem e fé, a você minha eterna gratidão e amor. Apesar de você, mãe, não estar mais presente fisicamente em nosso meio, nossa conexão é constante e sua presença é real em meu viver. Tenho certeza de que, de onde você está, ficará feliz pela conclusão de mais um ciclo importante da minha vida. A vocês, pai e mãe, só tenho a agradecer por tanto! Amor sem fim é o que define nossa relação.

Gratidão ao meu marido, pessoa com quem escolhi partilhar todos os dias da minha vida e dividir meus sonhos e realizações. Obrigada, querido, por todo seu amor, bondade, paciência e compreensão, principalmente nos últimos tempos dedicados à concretização deste trabalho. Obrigada por caminhar comigo lado a lado com tanta leveza e sabedoria. Dedico esta obra a você e à nossa filha amada que, mesmo com pouca idade, soube também entender meus pequenos períodos de ausência para me dedicar à consolidação deste sonho. Essa conquista não é só minha, é nossa! Meus amores, amo vocês incondicionalmente.

Gratidão à minha família e aos meus amigos por todo amor e incentivos a mim destinados. Agradeço aos meus irmãos, cunhadas e sobrinhos pelo carinho que nos envolve. Agradeço aos meus tios, padrinhos e primos pelos laços de afetividade. Agradeço meus sogros por serem tão presentes na minha vida. Vocês são especiais!

Gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, pela oportunidade singular de aprendizado que tive neste período e pela amizade que construímos. Obrigada, professor, por partilhar seus conhecimentos, por confiar este trabalho tão interessante a mim, por sua paciência, dedicação e tranquilidade. Agradeço também aos profissionais do Serviço de Gastroenterologia do HU envolvidos neste estudo. A todos vocês, muito obrigada!

Gratidão especial à minha amiga, Camila Matiollo, que me deu todo o suporte durante a execução deste trabalho, do início ao fim. Cami, obrigada por dividir comigo seus conhecimentos e por toda a sua disponibilidade em ajudar. Você foi essencial na realização deste trabalho!

Gratidão à equipe da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HU. Todos que, de uma forma ou outra, contribuíram para a obtenção dos dados laboratoriais, desde a coleta das amostras até o resultado final. Agradeço às colegas de trabalho Michelle e Emerita, que contribuíram com as dosagens de NGAL e Cistatina C. Agradeço aos meus amigos do Laboratório pelo carinho, incentivo, apoio e compreensão durante este período.

Gratidão aos pacientes e/ou seus familiares que consentiram participar da pesquisa e que contribuíram com a obtenção de informações relevantes e de aplicabilidade na prática clínica.

Gratidão aos professores membros da banca avaliadora deste trabalho, pela disponibilidade e contribuições. Obrigada pela atenção dispensada em cada detalhe.

Gratidão ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, pela qualidade de sua organização e ensino. Sinto-me honrada por ter concluído esta etapa de minha formação junto a este programa e, mais uma vez, nesta universidade.

Gratidão aos professores e colegas que tive o prazer de conhecer e com eles aprender durante todo o meu caminhar acadêmico e pelas amizades que comigo levo. A todos vocês, muito obrigada!

## RESUMO

A disfunção renal é comumente observada em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada e está associada a aumento de morbidade e mortalidade. Investigação de novas ferramentas para a detecção precoce da lesão renal aguda (LRA) é de fundamental importância. Este trabalho tem, por objetivo, estudar parâmetros de excreção de sódio em amostra isolada de urina e concentrações séricas de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) e cistatina C (CysC) em pacientes adultos hospitalizados por descompensação aguda da cirrose. Amostras isoladas de urina foram coletadas nas primeiras 48 horas de internação, ao menos 24 horas após interrupção do uso dos diuréticos, para análises automatizadas de sódio, potássio e creatinina urinária. Concentrações séricas de NGAL de admissão foram dosadas por ELISA e de CysC, avaliadas na admissão e 48 horas após, quantificadas por imunonefelometria. LRA foi definida conforme critérios do Clube Internacional de Ascite. Foram incluídos 225 indivíduos nas análises dos parâmetros de excreção de sódio, com idade média de  $56,95 \pm 10,98$  anos (73% do sexo masculino). Medianas menores de razão sódio/potássio urinário ( $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ ) e fração de excreção de sódio (FENa) foram observados nos pacientes com ascite ( $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ : 0,58 vs. 1,55;  $p < 0,001$ ; FENa: 0,16 vs. 0,49;  $p < 0,001$ ). Progressão para LRA ocorreu em 26,2% dos pacientes e foi associada de forma independente à razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  na análise de regressão logística (OR 0,452; IC 95% 0,242 – 0,847,  $p = 0,013$ ). Em pacientes inicialmente sem LRA, aqueles com  $\text{Na}/\text{K}_{\text{u}} \geq 2$  apresentaram baixo risco progressão para LRA enquanto valores  $< 1$  foram associados a risco elevado. O impacto da razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  em prever mortalidade em 30 dias foi mais pronunciado em indivíduos sem LRA na admissão, com probabilidade de sobrevida em 30 dias de 81% nos pacientes com razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  e 95% naqueles com valores  $\geq 1$  ( $p = 0,005$ ). Nas análises de NGAL foram incluídos 161 pacientes (75,2% do sexo masculino) com média de idade de  $58,49 \pm 11,05$  anos. Níveis mais elevados de NGAL foram associados com ascite, falência hepática crônica agudizada (ACLF) e Child-Pugh C na admissão. As concentrações de NGAL elevaram-se progressivamente de acordo com o estágio da LRA e também foram mais elevadas na síndrome hepatorenal em relação à LRA pré-renal. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias foi de 91% nos pacientes com NGAL  $< 160$  ng/mL e 67% naqueles com valores  $\geq 160$  ng/mL ( $p < 0,001$ ). Foram incluídos 181 pacientes nas análises de CysC: 73,5% do sexo masculino, com idade média  $58,01 \pm 11,26$  anos. Os níveis de CysC elevaram-se progressivamente de acordo com o estágio da LRA de admissão. Em pacientes inicialmente sem LRA, uma elevação de 0,10 mg/L de CysC nas primeiras 48 horas de internação foi associada a maior risco de progressão para LRA e menor probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias. Estes resultados sugerem que a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  em amostra isolada de urina, um parâmetro simples e amplamente disponível, bem como os níveis circulantes de NGAL e CysC representam ferramentas úteis para o acompanhamento do paciente cirrótico hospitalizado por descompensação aguda.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática. Lesão Renal Aguda. Sódio. Urina. Lipocalina-2. Cistatina C.



## ABSTRACT

Renal dysfunction is commonly observed in hospitalized patients with decompensated cirrhosis and is associated with increased morbidity and mortality. Finding new tools for early detection of acute kidney injury (AKI) is of major relevance in this context. The aim of this study was to evaluate the clinical significance of sodium excretion parameters in spot urine sample and serum concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (CysC) in adult patients hospitalized for acute decompensation of cirrhosis. Urine samples were collected within the first 48 hours of hospitalization, at least 24 hours after discontinuation of diuretics, for automated analysis of urinary sodium, potassium and creatinine. Serum concentrations of NGAL at admission were measured by ELISA and CysC was assessed at admission and 48 hours later, by immunonephelometry. AKI was defined according to the criteria of International Club of Ascites. Two hundred and twenty-five patients were included in the analysis of sodium excretion parameters, with mean age of  $56.95 \pm 10.98$  years (73% male). Lower medians of urinary sodium/potassium ratio ( $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ ) and fraction of sodium excretion (FENa) were observed in patients with ascites ( $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ : 0.58 vs. 1.55;  $p < 0.001$ ; FENa: 0.16 vs. 0.49;  $p < 0.001$ ). Progression to AKI occurred in 26.2% of patients and was independently associated with  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  ratio in the logistic regression analysis (OR 0.452; 95% CI 0.242 – 0.847,  $p = 0.013$ ). In patients initially without AKI, those with  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} \geq 2$  had low risk of progression to AKI while values  $< 1$  were associated with high risk. The impact of the  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  ratio in predicting mortality in 30 days was more pronounced in individuals without AKI on admission, with a probability of 30-day survival of 81% in patients with  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  and 95% in those with values  $\geq 1$  ( $p = 0.005$ ). NGAL analysis included 161 patients (75.2% male) with a mean age of  $58.49 \pm 11.05$  years. Higher NGAL levels were associated with ascites, acute-on-chronic liver failure (ACLF) and Child-Pugh C at admission. NGAL concentration progressively increased according to the stage of AKI and patients with hepatorenal syndrome exhibited higher NGAL levels than those with pre-renal AKI. The Kaplan-Meier survival probability at 30 days was 91% in patients with NGAL  $< 160$  ng/mL and 67% in those with  $\geq 160$  ng/mL ( $p < 0.001$ ). A total of 181 patients were included in the CysC analysis: 73.5% male, with a mean age of  $58.01 \pm 11.26$  years. CysC levels increased progressively according to the stage AKI at admission. In patients initially without AKI, an elevation of 0.10 mg/L of CysC within the first 48 hours of hospitalization was associated with a higher risk of AKI progression and a lower probability of Kaplan-Meier survival at 30 days. These data suggest that  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  ratio in an isolated urine sample, a simple a widely available parameter, as well as circulating levels of NGAL and CysC represent useful tools for clinical management of patients hospitalized for acute decompensation of cirrhosis.

**Keywords:** Liver cirrhosis. Acute Kidney Injury. Sodium. Urine. Lipocalin-2. Cystatin C.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia da disfunção renal na cirrose.....	25
Figura 2 - Proposta de abordagem da lesão renal aguda em cirróticos. ....	28
Figura 3 - Fluxograma dos pacientes incluídos nas análises dos parâmetros de excreção de sódio, NGAL e cistatina C.....	42
Figura 4 - Diagrama de caixas da razão $Na/K_{ur}$ e FENa em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições clínicas específicas. ....	54
Figura 5 - Sugestão para aplicação prática da razão $Na/K_{ur}$ para predizer risco de progressão para LRA na internação em pacientes inicialmente sem LRA.....	64
Figura 6 - Sobrevida cumulativa de 30 dias de pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose de acordo com a razão $Na/K_{ur}$ . ....	66
Figura 7 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de NGAL em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições específicas. ....	73
Figura 8 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de NGAL em pacientes com LRA na admissão. ....	76
Figura 9 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de NGAL em pacientes sem reversão ou com reversão parcial ou completa da LRA da admissão.....	77
Figura 10 - Sobrevida cumulativa de 30 dias de pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose de acordo com as concentrações séricas de NGAL.....	82
Figura 11 - Diagrama de dispersão dos valores de creatinina e cistatina C de admissão em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose. ....	86
Figura 12 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de cistatina C em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições específicas. ....	87
Figura 13 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de cistatina C de admissão e de 48 horas após a internação em pacientes com descompensação aguda da cirrose de acordo com o estadiamento da LRA na admissão.....	89
Figura 14 - Curva ROC das concentrações sérias de cistatina C e creatinina, de admissão e de 48 horas após a internação, para a predição de reversão parcial ou completa da LRA.....	90
Figura 15 - Curva ROC das concentrações sérias de cistatina C e creatinina, de admissão e de 48 horas após a internação, para predizer progressão para LRA.....	93
Figura 16 - Elevações de cistatina C e de creatinina nas primeiras 48 horas de internação em pacientes sem LRA na admissão e prognóstico de progressão para LRA durante a internação. ....	94

Figura 17 - Sobrevida cumulativa de 30 dias de pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose, sem LRA na admissão, de acordo com as concentrações séricas de cistatina C de admissão.....	98
Figura 18 - Elevações de cistatina C e de creatinina nas primeiras 48 horas de internação de pacientes sem LRA na admissão e probabilidade de sobrevida em 30 dias.....	99

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escore CLIF-SOFA.....	22
Quadro 2 - Critérios Diagnósticos para ACLF.....	23
Quadro 3 - Definições para diagnóstico de LRA conforme critérios do ICA.....	27
Quadro 4 - Critérios diagnósticos para LRA do tipo SHR (SHR tipo 1) do ICA.....	29
Quadro 5 - Critérios de West Haven para graduação do estado mental.....	43
Quadro 6 - Classificação de Child-Pugh.....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio.....	50
Tabela 2 - Análise de correlação de Spearman entre a razão $Na/K_{ur}$ , variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. ....	52
Tabela 3 - Características dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo.....	56
Tabela 4 - Parâmetros urinários de excreção de sódio e características da LRA na admissão.	59
Tabela 5 - Características dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo. ....	61
Tabela 6 - Parâmetros urinários de excreção de sódio e fenótipo da LRA durante a internação. ....	64
Tabela 7 - Análise da regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises dos parâmetros urinários de excreção de sódio. ....	67
Tabela 8 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises de NGAL. ....	69
Tabela 9 - Análise de correlação de Spearman entre NGAL sérica, variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. ....	71
Tabela 10 - Características dos pacientes incluídos nas análises de NGAL, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo. ....	74
Tabela 11 - Características dos pacientes incluídos nas análises de NGAL , com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo. ....	78
Tabela 12 - Análise da regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises de NGAL.....	80
Tabela 13 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C.	83
Tabela 14 - Análise de correlação de Spearman entre a cistatina C, variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. ....	85
Tabela 15 - Características dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo. ....	88

Tabela 16 - Características dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo. ....	91
Tabela 17 - Análise de regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises de cistatina C. ....	95

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLF *Acute-on-chronic liver failure*

AINHs Anti-inflamatórios não-hormonais

ALP Fosfatase alcalina

ALT Alanina aminotransferase

AST Aspartato aminotransferase

AUROC Área sob a curva característica de operação do receptor

BT Bilirrubina total

CEPSH-UFSC Comitê de ética e pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Santa Catarina

CLIF-SOFA *Chronic-liver failure-SOFA*

Cr Creatinina sérica

Cr<sub>ur</sub> Creatinina urinária

CysC Cistatina C sérica

CysC<sub>adm</sub> Cistatina C sérica de admissão

CysC<sub>48h</sub> Cistatina C sérica de 48 horas após a internação

DHENA Doença hepática esteatótica não-alcoólica

DP Desvio padrão

E Epinefrina

EASL-CLIF *European association for the study of the liver-chronic liver failure*

EH Encefalopatia hepática

EHNA Esteato-hepatite não alcoólica

ELISA *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EV Endovenoso

FA Fosfatase alcalina

FENa Fração de excreção de sódio

FiO<sub>2</sub> Fração de oxigênio inspirado

GGT Gama glutamiltransferase

HDA Hemorragia digestiva alta

HR *Hazard ratio*

HU-UFSC Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

IBPs Inibidores da bomba de prótons

IC Intervalo de confiança  
ICA *International club of ascites*  
IIQ Intervalo interquartil  
IRA Insuficiência renal aguda  
 $K_{ur}$  Potássio urinário  
LRA Lesão renal aguda  
LRA-SHR Lesão renal aguda decorrente da síndrome hepatorenal  
MELD *Model for end-stage liver disease*  
 $Na_{ur}$  Sódio urinário  
 $Na_{u24h}$  Sódio em urina de 24 horas  
 $Na/K_{ur}$  Razão sódio/potássio em amostra isolada de urina  
NE Norepinefrina  
NGAL *Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*  
NTA Necrose tubular aguda  
OMS Organização Mundial de Saúde  
OR *Odds ratio*  
PAM Pressão arterial média  
 $PaO_2$  Pressão parcial de oxigênio arterial  
PCR Proteína C reativa  
RNI Relação normatizada internacional  
SHR Síndrome hepatorenal  
SNS Sistema nervoso simpático  
SOFA *Sequential organ failure assessment*  
 $SpO_2$  Oximetria de pulso  
SRAA Sistema renina angiotensina-aldosterona  
TAP Tempo de ativação de protrombina  
TIPS *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*  
VHB Vírus da hepatite B  
VHC Vírus da hepatite C  
VPN Valor preditivo negativo  
VPP Valor preditivo positivo



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1	ASPECTOS GERAIS DA CIRROSE .....	19
1.1.1	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>19</b>
1.1.2	<b>Fatores etiológicos.....</b>	<b>19</b>
1.1.3	<b>História natural.....</b>	<b>20</b>
1.2	LESÃO RENAL AGUDA NA CIRROSE .....	23
1.2.1	<b>Fisiopatologia da disfunção renal na cirrose.....</b>	<b>23</b>
1.2.2	<b>Fatores precipitantes da disfunção renal na cirrose.....</b>	<b>25</b>
1.2.3	<b>Etiologias da disfunção renal na cirrose.....</b>	<b>26</b>
1.2.4	<b>Importância prognóstica .....</b>	<b>30</b>
1.2.4.1	<i>Desafios no diagnóstico da LRA nos portadores de cirrose e limitações dos métodos atualmente disponíveis .....</i>	<i>31</i>
1.3	NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL .....	32
1.3.1	<b>Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica - NGAL .....</b>	<b>32</b>
1.3.2	<b>Cistatina C.....</b>	<b>34</b>
1.4	RETENÇÃO DE SÓDIO NA CIRROSE E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL.....	35
1.4.1	<b>Fração de excreção de sódio (FENa).....</b>	<b>35</b>
1.4.2	<b>Razão sódio/potássio em amostra isolada de urina (Na/K<sub>ur</sub>).....</b>	<b>36</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
<b>4</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	41
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM .....	41

4.3	PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	42
4.3.1	<b>Protocolo de Avaliação e Seguimento .....</b>	<b>42</b>
4.3.2	<b>Variáveis sociodemográficas e clínicas .....</b>	<b>42</b>
4.3.3	<b>Variáveis laboratoriais .....</b>	<b>43</b>
4.3.3.1	<i>Exames de rotina .....</i>	<i>43</i>
4.3.3.2	<i>Parâmetros urinários .....</i>	<i>43</i>
4.3.3.3	<i>Exames específicos .....</i>	<i>44</i>
4.3.4	<b>Modelos prognósticos .....</b>	<b>44</b>
4.3.5	<b>Diagnóstico da LRA.....</b>	<b>46</b>
4.3.6	<b>Definição do fenótipo e tratamento da LRA .....</b>	<b>46</b>
4.3.7	<b>Análise estatística.....</b>	<b>47</b>
4.3.8	<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>48</b>
5	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
5.1	<b>PARÂMETROS DE EXCREÇÃO DE SÓDIO .....</b>	<b>49</b>
5.1.1	<b>Características dos pacientes incluídos nas análises dos parâmetros de excreção de sódio .....</b>	<b>49</b>
5.1.2	<b>Fatores associados aos parâmetros de excreção de sódio.....</b>	<b>51</b>
5.1.3	<b>Parâmetros de excreção de sódio e a presença de LRA em pacientes com descompensação aguda da cirrose .....</b>	<b>55</b>
5.1.4	<b>Parâmetros de excreção de sódio em pacientes sem LRA na admissão.....</b>	<b>61</b>
5.1.5	<b>Parâmetros de excreção de sódio e prognóstico na cirrose hepática .....</b>	<b>65</b>
5.2	<b>LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA – NGAL ....</b>	<b>69</b>
5.2.1	<b>Características da casuística dos pacientes incluídos nas análises das concentrações séricas de NGAL .....</b>	<b>69</b>
5.2.2	<b>Fatores associados às concentrações séricas de NGAL .....</b>	<b>71</b>
5.2.3	<b>NGAL e a presença de LRA em pacientes com descompensação aguda da cirrose.....</b>	<b>73</b>
5.2.4	<b>Concentrações séricas de NGAL em pacientes sem LRA na admissão .....</b>	<b>77</b>

5.2.5	NGAL e prognóstico na cirrose hepática.....	79
5.3	CISTATINA C SÉRICA .....	83
5.3.1	Características da casuística dos pacientes incluídos nas análises das concentrações séricas de cistatina C .....	83
5.3.2	Fatores associados à cistatina C .....	85
5.3.3	Concentrações séricas de cistatina C e a presença de LRA em pacientes com descompensação aguda da cirrose .....	87
5.3.4	Cistatina C em pacientes sem LRA na admissão .....	91
5.3.5	Cistatina C e prognóstico na cirrose hepática.....	94
6	DISCUSSÃO .....	101
7	CONCLUSÃO.....	109
	REFERÊNCIAS.....	111
	APÊNDICE A .....	121
	ANEXO A.....	131



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ASPECTOS GERAIS DA CIRROSE

### 1.1.1 Epidemiologia

A cirrose hepática, estágio final de múltiplas doenças crônicas do fígado de evolução variável e com potencial fibrogênico, é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo (Mokdad et al., 2014; Tsochatzis et al., 2014). É caracterizada por fibrose hepática difusa, transformação nodular e perda da arquitetura normal do órgão e estima-se que seja responsável por 1,1% das mortes no mundo. De acordo com o *Global Burden of Disease Study*, no ano de 2010, foi a 17ª causa de morte global (Lozano et al., 2012), sendo responsável por, aproximadamente, um milhão de mortes naquele ano (Mokdad et al., 2014) e, em 2013, correspondeu a 13ª causa de mortalidade mundial (G.B.D., 2015).

As taxas de mortalidade entre os países são variáveis e dependentes, principalmente, da prevalência dos fatores de risco para a doença, particularmente do consumo abusivo de álcool e das hepatites virais (Mokdad et al., 2014; Stanaway et al., 2016; Franco et al., 2017). Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que a cirrose hepática está entre as dez principais causas de morte em países de renda média (O.M.S., 2017b) e esta condição é, em grande parte, decorrente do aumento do etilismo e da infecção por hepatite C em algumas regiões do mundo (G.B.D., 2016).

No Brasil, um trabalho realizado mostrou que, as doenças do fígado, entre elas especialmente a cirrose hepática, apresentaram 8º lugar como causa de morte (Nader et al., 2014). O estudo brasileiro de taxa global de doenças, publicado em 2017, apontou que, hepatites crônicas virais e cirrose hepática são responsáveis por uma taxa significativa de doenças no Brasil, afetando principalmente homens e indivíduos em idade produtiva, com a maior contribuição do álcool neste processo (De Carvalho et al., 2017).

### 1.1.2 Fatores etiológicos

As hepatites virais destacam-se entre as principais causas de doenças hepáticas crônicas, e conseqüentemente cirrose, com estimativa mais de 350 milhões de infectados pelo

vírus da hepatite B (VHB) no mundo (Lok e McMahon, 2009) e de 180 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) (Ghany et al., 2009). Recentemente a OMS publicou o Relatório Global das Hepatites Virais, o qual descreveu pela primeira vez, as estimativas globais e regionais sobre hepatites virais, apontando as hepatites B e C como responsáveis por 96% de toda a mortalidade por hepatites (O.M.S., 2017a).

Nos países desenvolvidos, a doença hepática alcoólica é a maior causa de cirrose (Chacko e Reinus, 2016). Nos Estados Unidos da América (EUA), o álcool é responsável por 44% de todas as mortes por doença hepática (Schwartz e Reinus, 2012). Além disso, o consumo de álcool é considerado um fator de risco para a progressão da cirrose em pacientes com hepatite C e de risco de hepatocarcinoma em pacientes com hepatite B ou C (Williams, 2006).

A doença hepática esteatótica não-alcoólica (DHENA) é um importante fator etiológico que vem apresentando aumento progressivo na prevalência nos últimos anos (Tsochatzis e Newsome, 2018). A DHENA está presente em 25% a 30% da população geral e representa a principal causa de encaminhamento para serviços de referência em hepatologia (Tsochatzis e Newsome, 2018). Nos EUA, a DHENA é a segunda principal indicação de transplante hepático e, entre 2004 e 2013, foi observado um aumento de 170% no número de pacientes com este fator etiológico em fila de espera (Wong et al., 2015).

Outras causas mais raras de cirrose incluem hepatite autoimune, doenças metabólicas (hemocromatose hereditária, Doença de Wilson, deficiência de alfa 1-antitripsina), colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, lesão hepática induzida por fármacos (metotrexate, isoniazida, entre outros) e obstrução ao fluxo venoso hepático (Síndrome de Budd-Chiari) (Parise et al., 2010; Sohrabpour et al., 2012).

### **1.1.3 História natural**

Em geral, o curso clínico da cirrose é caracterizado por um longo período de cirrose compensada, seguido pela ocorrência de complicações específicas (descompensações) (D'amico et al., 2006). Dentre as principais complicações que caracteristicamente ocorrem na fase descompensada da cirrose, destacam-se a ascite, o sangramento digestivo secundário à hipertensão portal (varizes gástricas ou de esôfago), encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal e infecções bacterianas (Asrani e Kamath, 2013). Foi demonstrado que após dez anos do diagnóstico da cirrose, a probabilidade de evolução para formas descompensadas é de 60%, sendo a ascite a complicação mais comum (50%) (Gines et al., 1987).

Uma vez ocorrido o primeiro episódio de descompensação, as complicações tendem a se acumular e a expectativa de vida é reduzida de forma significativa, com sobrevida média de dois anos (Lefton et al., 2009). Indivíduos que apresentam sangramento digestivo por varizes de esôfago ou ascite apresentam taxas de mortalidade de 20% em 1 ano. Esses números podem chegar a 57% naqueles pacientes que apresentaram as duas complicações, demonstrando a importância das descompensações da doença no curso clínico dos portadores de cirrose (D'amico et al., 2006).

A transição de cirrose compensada para formas descompensadas da doença pode acontecer de forma lenta e progressiva, como nas situações onde ocorre evolução gradual para aparecimento de edema, ascite ou encefalopatia hepática. Entretanto, são frequentes os episódios de descompensação aguda da cirrose, que são caracterizados pelo rápido desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite ou sangramento gastrointestinal. A descompensação aguda está associada à piora da função hepática em graus variáveis, além de risco elevado de disfunção de outros órgãos (Arroyo et al., 2015). Essa situação clínica específica dos pacientes com descompensação aguda da cirrose relacionada à disfunção de órgãos e alta mortalidade foi denominada insuficiência hepática crônica agudizada ou *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) (Jalan et al., 2014). A definição de ACLF mais utilizada atualmente foi proposta pelo consórcio *European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure* (EASL-CLIF) tendo como base o estudo CANONIC que analisou 1343 pacientes cirróticos admitidos por descompensação aguda (Moreau et al., 2013). Os critérios para falências orgânicas foram baseados em uma modificação do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o *Chronic Liver Failure-SOFA* (CLIF-SOFA) (Quadro 1) (Moreau et al., 2013).

Quadro 1 - Escore CLIF-SOFA.

Órgão/ Sistema	0	1	2	3	4
<b>Fígado</b> (Bilirrubina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <6,0	≥6,0 a <12	≥12,0
<b>Rim</b> (Creatinina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a <2,0	≥2,0 a <3,5	≥3,5 a <5	≥5,0
			ou hemodiálise		
<b>Cérebro</b> (Grau de EH)	Ausente	I	II	III	IV
<b>Coagulação</b> (RNI)	<1,1	≥1,1 a <1,25	≥1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 ou plaquetas ≤20.000/mm <sup>3</sup>
<b>Circulação</b> (PAM, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina ou Terlipressina	Dopamina >5 ou E ≤0,1 ou NE ≤0,1	Dopamina >15 ou E >0,1 ou NE >0,1
<b>Pulmão</b> (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ou SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400 >512	>300 a ≤400 >357 a ≤512	>200 a ≤300 >214 a ≤357	>100 a ≤200 >89 a ≤214	≤100 ≤89

Fonte: Moreau et al. (2013)

Nota: O escore vai de 0 a 24 e fornece informação sobre gravidade geral. A área sombreada indica os critérios para disfunção de órgãos. CLIF-SOFA = *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*; EH = encefalopatia hepática; RNI = relação normatizada internacional; PAM = pressão arterial média; E = epinefrina; NE = norepinefrina; PaO<sub>2</sub> = pressão parcial de oxigênio arterial; FiO<sub>2</sub> = fração de oxigênio inspirado; SpO<sub>2</sub> = oximetria de pulso.

ACLF foi dividida em três graus (ACLF 1 – 3), de acordo com o padrão e com o número de disfunções orgânicas (Quadro 2). Usando esta nova classificação, os autores relataram uma elevada prevalência de ACLF (22,6% na admissão) e forte associação com mortalidade (51,2% no terceiro mês) (Moreau et al., 2013). Dentre as falências orgânicas observadas durante um episódio de ACLF, a que se destaca pela elevada prevalência e importância prognóstica é a falência renal. A disfunção renal é observada em 57% a 69% dos pacientes com ACLF (Moreau et al., 2013; Silva et al., 2015) e está associada a elevadas taxas de mortalidade em três meses (Moreau et al., 2013; Silva et al., 2015; Davenport et al., 2017; Bansho et al., 2018). Desta forma, o diagnóstico precoce da disfunção renal é fundamental para o seu rápido tratamento, prevenindo a evolução para Síndrome Hepatorrenal e óbito.



Quadro 2 - Critérios Diagnósticos para ACLF.

<b>Grau de ACLF</b>	<b>Características</b>
<b>Ausente</b>	(1) Ausência de falência orgânica (2) Uma falência orgânica órgão (exceto rim) com Cr <1,5 mg/dL e sem EH (3) EH isolada com Cr <1,5 mg/dL
<b>Grau 1</b>	(1) Falência renal isolada; ou (2) Falência hepática, coagulação, circulação ou respiratória isoladas com Cr 1,5 a 1,9 mg/dL e/ou EH leve/moderada; ou (3) EH com Cr 1,5 a 1,9 9 mg/dL
<b>Grau 2</b>	Falência de dois órgãos
<b>Grau 3</b>	Falência de três ou mais órgãos

Fonte: Modificado de Yang et al. (2018)

Nota: EH = encefalopatia hepática; Cr = creatinina sérica.

## 1.2 LESÃO RENAL AGUDA NA CIRROSE

O rim apresenta papel central no controle da homeostase, da manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico ao controle do pH fisiológico. Devido aos múltiplos mecanismos neuro-humorais envolvidos na regulação de seu funcionamento, o rim apresenta especial susceptibilidade a envolvimento por doenças sistêmicas, destacando-se, dentre elas, a cirrose hepática.

### 1.2.1 Fisiopatologia da disfunção renal na cirrose

A figura 1 apresenta o processo fisiopatológico da disfunção renal na cirrose. O risco aumentado de lesão renal aguda (LRA) tem relação com as anormalidades hemodinâmicas típicas da cirrose (Francoz et al., 2016). Essas alterações ocorrem após o desenvolvimento da hipertensão portal e colaterais portossistêmicas e consistem basicamente na vasodilatação esplâncnica e sistêmica. A vasodilatação resulta em uma redução do volume arterial efetivo, o que por sua vez estimula os sistemas neuro-humorais, especificamente o sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS) e a liberação não osmótica do hormônio antidiurético. A ativação do SRAA e do SNS resulta em retenção de sódio, aumento do volume intravascular e um estado circulatório hiperdinâmico caracterizado por baixa resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco (Schrier et al., 1988). O aumento na produção do óxido nítrico é considerado a principal causa da vasodilatação na cirrose. Em modelos experimentais de cirrose, o bloqueio do óxido nítrico aumenta pressão

sanguínea sistêmica e a excreção de sódio, diminuindo a ascite enquanto regula negativamente a ativação do SRAA (Lee et al., 1993). Estudos mais recentes indicam que o aumento de fatores angiogênicos parece contribuir significativamente para a vasodilatação (Mejias et al., 2009).

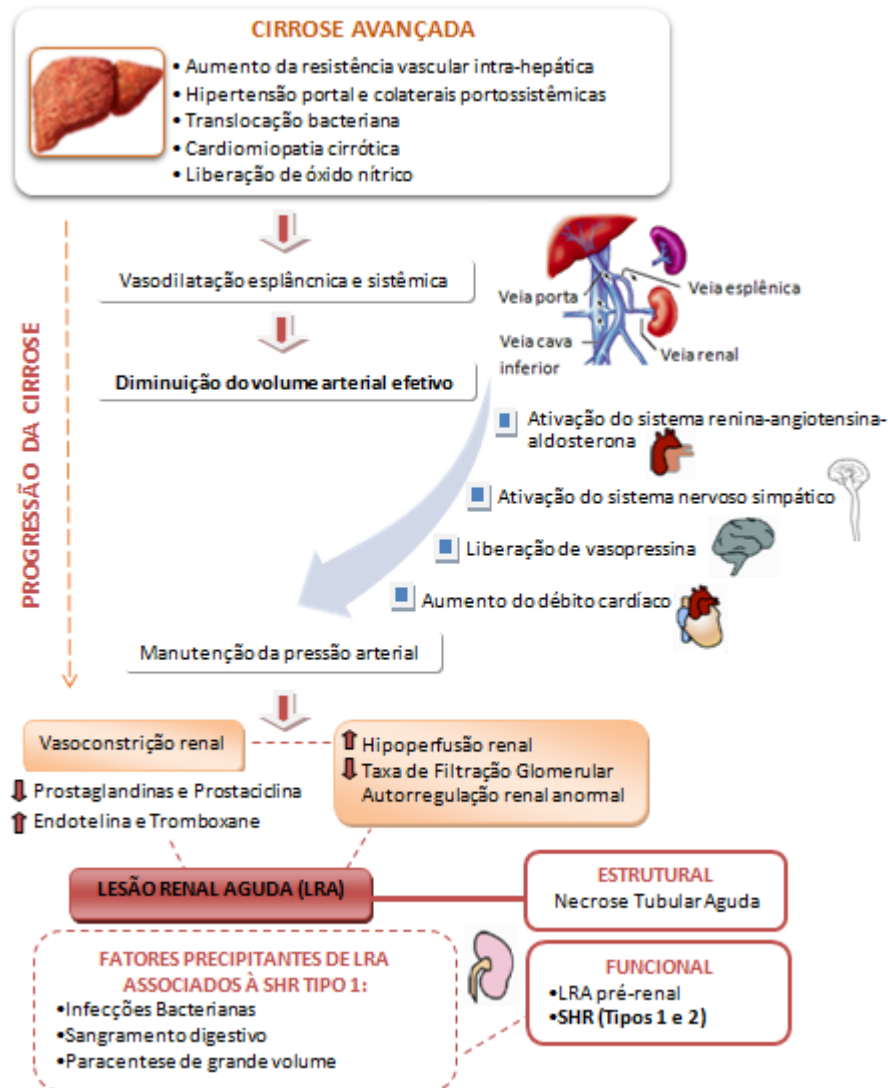
Apesar destes mecanismos compensatórios inicialmente serem capazes de manter uma pressão arterial razoável, à medida que a cirrose progride e a vasodilatação piora, esses mecanismos não conseguem permanecer adequados e os pacientes apresentam reduções no volume sanguíneo efetivo com importante ativação dos sistemas vasoconstritores. Esta ativação leva a vasoconstrição periférica em vários leitos vasculares, de forma mais proeminente nos sistemas renal e nervoso central (Mejias et al., 2009). A predileção pela vasoconstrição renal não pode ser superada pela liberação intrarrenal das substâncias vasodilatadoras usuais, como as prostaglandinas e prostaciclina, devido à diminuição da sua produção na vasculatura renal observada na cirrose avançada. Além disso, a vasoconstrição é ainda mais exacerbada pela liberação local de vasoconstritores como a endotelina e tromboxane (Laffi et al., 1997).

Ainda que a maioria desses pacientes apresente um débito cardíaco elevado, um débito relativamente baixo ( $< 6\text{L/min}$ ) com ausência de resposta à vasodilatação arterial e estressores fisiológicos pode também contribuir para a redução do fluxo sanguíneo renal e foi demonstrado como um forte preditor da síndrome hepatorenal (Nazar et al., 2013).

A vasculatura renal é tipicamente capaz de autorregular a perfusão renal em casos de diminuição do fluxo via “feedback” tubuloglomerular e reflexo de estiramento mioentérico, garantindo um fluxo sanguíneo constante para os rins independentemente de flutuações na pressão sistêmica (Cupples e Braam, 2007). No entanto, quando a pressão arterial média atinge um limiar ao redor de 65 mmHg, mecanismos autorregulatórios são suplantados e o fluxo sanguíneo renal começa a diminuir na proporção da pressão de perfusão renal (Cupples e Braam, 2007). Portanto, para qualquer pressão de perfusão observada, a quantidade de sangue que o rim de fato recebe vai diminuir progressivamente (Sansoe et al., 2005; Stadlbauer et al., 2008). Pacientes com cirrose avançada são, portanto, tanto predispostos à hipoperfusão renal quanto patologicamente preparados para responder a esta hipoperfusão. Como discutido anteriormente, tal diminuição da perfusão pode levar uma diminuição na filtração renal devido simplesmente à redução do fluxo sanguíneo. Além disso, a hipoperfusão predispõe os pacientes com cirrose a lesões renais estruturais quando acompanhadas de um segundo fator agressor, como reduções abruptas no volume intravascular ou exposição a medicações nefrotóxicas (Belcher et al., 2013). Uma vez que a lesão estrutural está

estabelecida em pacientes com cirrose, a recuperação pode ser retardada pela inabilidade para reestabelecer uma adequada perfusão renal, mesmo após a resolução do insulto precipitante (Belcher et al., 2013).

Figura 1 - Fisiopatologia da disfunção renal na cirrose.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: LRA = lesão renal aguda; SHR = síndrome hepatorenal.

### 1.2.2 Fatores precipitantes da disfunção renal na cirrose

Pacientes com cirrose, já predispostos à disfunção renal, também são frequentemente expostos a precipitantes capazes de transformar o que é essencialmente uma leve hipoperfusão renal crônica em uma falência franca da capacidade de filtração glomerular e LRA. O reconhecimento destes fatores é fundamental para prevenção e tratamento da LRA na

cirrose. Entre pacientes hospitalizados, infecções bacterianas, principalmente a peritonite bacteriana espontânea, potencializam a vasodilatação arterial esplâncnica devido à endotoxemia e produção aumentada de citocinas (Albillos et al., 2003). O sangramento digestivo, comumente observado em pacientes com cirrose descompensada, leva a LRA em 26% dos casos devido à hipotensão e diminuição ainda mais acentuada do volume efetivo circulante (Fallatah et al., 2012). Paracenteses de grande volume, onde são removidos mais de 4 a 5 litros de líquido ascítico também podem precipitar LRA pela depleção intravascular e piora da vasodilatação (Ruiz-Del-Arbol et al., 1997).

### **1.2.3 Etiologias da disfunção renal na cirrose**

Tradicionalmente, as causas de LRA na cirrose são divididas em funcionais e estruturais, porém uma abordagem mais apropriada é considerar a existência de espectro contínuo. Pacientes podem e de fato frequentemente apresentam achados consistentes com etiologias tanto estruturais quanto funcionais, e essas condições se sobrepõem. São poucos os pacientes que manifestam puramente doenças funcionais ou estruturais, porém na prática atual, eles são habitualmente divididos nessas duas categorias. Apenas cerca de um terço dos casos de LRA na cirrose são causados por doença renal intrínseca, principalmente necrose tubular aguda (NTA) (Moreau et al., 2002; Russ et al., 2015). Em contraste, a etiologia mais comum de LRA na cirrose é a hipoperfusão renal, que corresponde a 68% dos casos (Belcher et al., 2013). Aproximadamente dois terços desses casos de LRA associados à hipoperfusão apresentam melhora com a expansão de volume e são considerados LRA pré-renal. O terço restante não são responsivas à expansão e recebem o diagnóstico de Síndrome Hepatorrenal (SHR). A SHR é dividida em dois tipos (tipos 1 e 2). A tipo 1, recentemente denominada LRA-SHR, ocorre em pacientes hospitalizados, se desenvolve dentro de 2 semanas e é frequentemente associada à um evento precipitante como infecções bacterianas ou hipovolemia (Angeli et al., 2018). A tipo 2, redefinida como não-LRA-SHR, é mais insidiosa, lentamente progressiva, ocorre principalmente em pacientes ambulatoriais com ascite refratária e pode ser considerada uma forma específica de doença renal crônica da cirrose (Angeli et al., 2018).

No ano de 2015 o Clube Internacional de Ascite (ICA - *International Club of Ascites*) publicou as definições para LRA na cirrose. Nesses critérios, LRA foi definida como uma elevação da creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas ou  $\geq 50\%$  presumivelmente ocorrida nos últimos 7 dias (Angeli et al., 2015). LRA foi ainda classificada em 3 estádios de

acordo com a magnitude da elevação da creatinina: estágio 1 – elevação  $\geq 0,3$  mg/dL ou entre 1,5 e 2 vezes o basal; estágio 2 – elevação entre 2 e 3 vezes o basal; estágio 3 – elevação maior que 3 vezes ou creatinina  $\geq 4$  mg/dL com uma elevação aguda  $\geq 0,3$  mg/dL ou início de diálise (Angeli et al., 2015). As definições e o estadiamento da LRA conforme o consenso do ICA são apresentados no quadro 3.

Quadro 3 - Definições para diagnóstico de LRA conforme critérios do ICA.

<b>Definição de LRA</b>	Elevação da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou $\geq 50\%$ do basal sabidamente ou presumivelmente ocorrida nos últimos 7 dias		
<b>Estadiamento da LRA</b>	<b>Estádio 1:</b> - elevação creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ou - elevação entre 1,5 e 2 vezes o basal <b>Estádio 2:</b> - elevação entre 2 e 3 vezes o basal <b>Estádio 3:</b> - elevação maior que 3 vezes ou - creatinina $\geq 4$ mg/dL com uma elevação aguda $\geq 0,3$ mg/dL ou - início de terapia de substituição renal		
<b>Creatinina basal</b>	Valor obtido nos últimos 3 meses (usar a mais próxima da hospitalização) Em paciente sem valor prévio da creatinina, usar o valor da admissão		
<b>Progressão da LRA</b>	Progressão para um estágio maior e/ou início de terapia de substituição renal		
<b>Regressão da LRA</b>	Regressão para um estágio inferior		
<b>Resposta ao tratamento</b>	<b>Ausente:</b> Sem regressão	<b>Parcial:</b> Regressão de estágio com redução da creatinina para valor ainda $\geq 0,3$ mg/dL	<b>Completa:</b> Retorno da creatinina para um valor até 0,3 mg/dL acima do basal

Fonte: Baseado em Angeli et al. (2015)

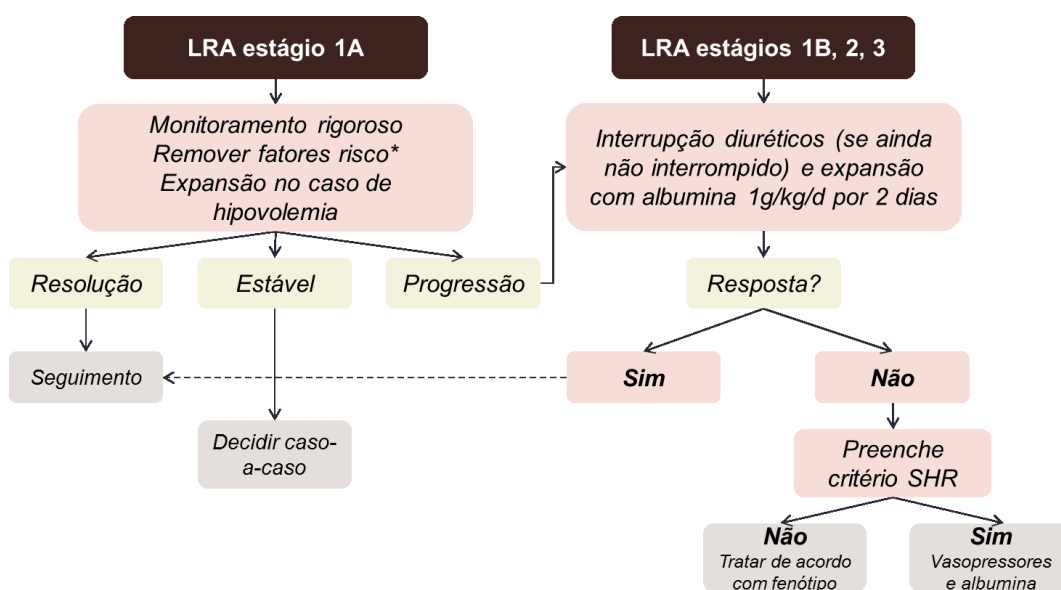
Nota: ICA = *Internacional Club of Ascites*; LRA = lesão renal aguda.

Mais recentemente foi proposta uma subdivisão do estágio 1 de acordo com o valor da creatinina final alcançado após a elevação aguda (Piano et al., 2013; Huelin et al., 2017; Bansho et al., 2018). Caso o paciente preencha critérios para LRA estágio 1, mas a creatinina final seja  $< 1,5$  mg/dL, a LRA é classificada como 1A. Nos casos de creatinina final  $\geq 1,5$  mg/dL, a LRA é classificada como 1B (Piano et al., 2013; Huelin et al., 2017; Bansho et al., 2018). Tal modificação teve como base a observação de que pacientes com LRA e creatinina final acima de 1,5 mg/dL apresentavam pior evolução que aqueles com valores abaixo de 1,5 mg/dL, com maiores taxas de progressão da LRA, menor probabilidade de resolução e maior mortalidade (Huelin et al., 2017).

A conduta inicial na LRA deve ser proposta de acordo com o estágio (Figura 2). Pacientes com LRA estágio 1A devem ser inicialmente manejados por meio do controle dos fatores de risco (interrupção de drogas nefrotóxicas, vasodilatadores, anti-inflamatórios não-

hormonais, diuréticos, e tratamento das infecções) e expansão volêmica (com cristalóides ou albumina) no caso de hipovolemia (Angeli et al., 2015; Angeli et al., 2018). Caso ocorra progressão da LRA estágio 1 ou a LRA seja estágio 1B, 2 ou 3, além das medidas anteriores está recomendada expansão com albumina 1g/kg/dia (máximo de 100g) por 2 dias consecutivos (Angeli et al., 2015; Angeli et al., 2018). Essa conduta tem a finalidade de tratar a LRA pré-renal, que é a forma mais comum de LRA na cirrose, e permitir o diagnóstico diferencial da LRA.

Figura 2 - Proposta de abordagem da lesão renal aguda em cirróticos.



Fonte: Baseado em Angeli et al. (2015). Legenda: LRA = lesão renal aguda; \*interrupção de drogas nefrotóxicas, vasodilatadores, anti-inflamatórios não-hormonais, diuréticos, e tratamento das infecções.

A SHR corresponde a cerca de 15% dos casos de LRA na cirrose e é causada por intensa vasoconstrição renal e conseqüente redução da taxa de filtração glomerular (Davenport et al., 2017). É uma insuficiência renal de caráter funcional, não havendo nenhum biomarcador específico para seu diagnóstico. Desta forma, os critérios diagnósticos para SHR visam avaliar o cenário típico para sua ocorrência e a exclusão de outras causas de LRA (Quadro 4). Ainda que o consenso do ICA não tenha imposto valor mínimo de creatinina para o diagnóstico da SHR, a maioria dos especialistas acredita que o tratamento deva ser reservado para pacientes com LRA estágios 2 ou 3, ou aqueles com estágio 1 com creatinina maior que 1,5 mg/dL (estágio 1B) que preencham critérios para SHR (Angeli et al., 2015). Essas recomendações foram reforçadas nas diretrizes europeias publicadas em 2018 (Angeli et al., 2018).

Quadro 4 - Critérios diagnósticos para LRA do tipo SHR (SHR tipo 1) do ICA.

<b>LRA do tipo SHR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de cirrose e ascite</li> <li>• Diagnóstico de LRA conforme os critérios do ICA</li> <li>• Ausência de resposta após 2 dias consecutivos sem diuréticos e com expansão com albumina 1g/kg de peso (máximo 100 g/d)</li> <li>• Ausência de choque</li> <li>• Ausência de uso atual ou recente de drogas nefrotóxicas (AINHs, aminoglicosídeos, meios de contraste iodado, entre outros)</li> <li>• Ausência de sinais macroscópicos de lesão renal estrutural*, definida como:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ausência de proteinúria (&gt;500 mg/d)</li> <li>✓ Ausência de microhematúria (&gt;50 eritrócitos por campo de grande aumento)</li> <li>✓ Ultrassonografia renal normal</li> </ul> </li> </ul>

Fonte: Baseado em Angeli et al. (2015)

Nota: \*Pacientes que preenchem esses critérios podem ainda apresentar lesões renais estruturais como a necrose tubular aguda. Biomarcadores urinários poderão ser úteis para permitir um diagnóstico diferencial mais acurado entre SHR e necrose tubular aguda. Legenda: LRA = lesão renal aguda; SHR = síndrome hepatorenal; ICA = *International Club of Ascites*; AINHs = anti-inflamatórios não-hormonais.

Embora a SHR possa ocorrer de forma espontânea, fatores precipitantes como infecções bacterianas (particularmente a peritonite bacteriana espontânea) e hepatite alcoólica são frequentemente observados (De Mattos et al., 2016). Outro fator precipitante é a paracentese de grande volume sem reposição de albumina (De Mattos et al., 2016). Medidas preventivas para SHR incluem diagnóstico e tratamento precoce das infecções bacterianas, uso da albumina nos episódios de peritonite bacteriana espontânea e nas paracenteses de grande volume, além de manejo adequado da hepatite alcoólica (De Mattos et al., 2016; Durand et al., 2016).

A terapia médica da SHR se baseia no uso de vasoconstritores associados à albumina. O vasoconstritor mais estudado na SHR é a terlipressina, que é um análogo da vasopressina capaz de melhorar a função circulatória por causar vasoconstrição do território esplâncnico e elevar a pressão arterial (Gines et al., 2010). A dose inicial recomendada é de 1 mg EV a cada 4 horas. Caso não ocorra redução de ao menos 25% nos valores de creatinina em 3 dias, a dose deve ser aumentada progressivamente até o máximo de 2 mg a cada 4 horas (Gines et al., 2010). A albumina deve ser administrada na dose de 1g/kg no primeiro dia e 20 a 40 g/dia subsequentemente. As contraindicações para uso da terlipressina incluem doenças cardiovasculares isquêmicas. Pacientes em tratamento devem ser cuidadosamente

monitorados para as principais complicações que incluem arritmias, eventos isquêmicos (coronarianos, mesentéricos e digitais), além de congestão pulmonar (Angeli et al., 2015). A taxa de resposta com este esquema está entre 40% e 50% e a interrupção por eventos adversos ocorre em cerca de 10% dos casos (Dundar e Yilmazlar, 2015). A recorrência da SHR pode ocorrer e usualmente responde ao mesmo esquema terapêutico.

Outra opção terapêutica é o uso de noradrenalina em combinação com a albumina. Ainda que apresente taxas de resposta semelhantes à terlipressina e esteja amplamente disponível (Nassar Junior et al., 2014), a noradrenalina apresenta como principal desvantagem o fato de necessitar de administração em Unidade de Terapia Intensiva, o que eleva o seu custo e a torna opção menos atrativa na realidade brasileira (Mattos et al., 2016). Associação midodrina/octreotida e albumina é utilizada como terapia alternativa à terlipressina em países onde esta medicação não está disponível e parece apresentar resultados inferiores (Cavallin et al., 2015). O *shunt* portossistêmico transjugular intra-hepático (TIPS) mostrou melhora da função renal em pacientes com SHR tipo 1. No entanto essa estratégia raramente é factível devido às contraindicações ao TIPS comumente observadas entre os pacientes com SHR tipo 1 (Gines et al., 2010).

Pacientes com cirrose e SHR apresentam elevada mortalidade em 90 dias, mesmo que a SHR tenha sido revertida com uso de vasoconstritores associados à albumina (Boyer et al., 2011). Desta forma, o transplante hepático é o tratamento definitivo para esses pacientes e a reversão da SHR pré-transplante parece melhorar o prognóstico no pós-transplante (Restuccia et al., 2004; Boyer et al., 2011), reforçando a importância da abordagem adequada dos pacientes cirróticos com LRA.

#### **1.2.4 Importância prognóstica**

A LRA na cirrose é associada com significativa mortalidade, com estimativas variando entre 53% e 91% (Cardenas et al., 2001; Fang et al., 2008; Bansho et al., 2018) e com risco de morte aumentando progressivamente de acordo com a gravidade da lesão renal (De Carvalho et al., 2012). Além disso, taxas de mortalidade especialmente elevadas são observadas em etiologias específicas de LRA na cirrose. Martin-Llahi e col. avaliaram prospectivamente 562 pacientes com cirrose e LRA e observaram que as taxas de mortalidade em 3 meses variaram significativamente de acordo com a etiologia da LRA. Essas taxas foram de 27% na lesão parenquimatosa renal, 54% na hipovolemia, 69% na LRA relacionada à infecção e 85% na SHR (Martin-Llahi et al., 2011). Desta forma, além de fornecer



importantes informações prognósticas, o estabelecimento da etiologia da LRA em pacientes com cirrose é fundamental para guiar a terapia. Apesar do prognóstico no geral ruim de pacientes com cirrose e LRA, tratamentos orientados para cada uma das etiologias específicas estão disponíveis e apresentam potencial de melhorar a evolução, diminuindo a mortalidade. O estabelecimento de um diagnóstico acurado é fundamental, pois os tratamentos variam significativamente, apresentam custo elevado e significativo potencial de toxicidade. Outro ponto fundamental é a diferenciação entre NTA e SHR, uma vez que essa distinção pode afetar a decisão sobre a opção entre transplante hepático isolado ou combinado rim/fígado (Belcher et al., 2013).

#### *1.2.4.1 Desafios no diagnóstico da LRA nos portadores de cirrose e limitações dos métodos atualmente disponíveis*

A definição de um diagnóstico preciso da causa da LRA em cirróticos pode ser clinicamente difícil. Apesar do achado de uma baixa fração de excreção de sódio (FENa) e sódio urinários serem considerados clássicos indicadores de hipoperfusão renal funcional, estes testes usualmente não permitem a diferenciação entre LRA pré-renal e SHR. A FENa apresenta desempenho especialmente ruim em pacientes com cirrose devido às alterações hemodinâmicas que levam à diminuição do sódio urinário independentemente da presença de LRA ou NTA (Krag et al., 2007). Desta forma, a NTA em pacientes cirróticos pode apresentar FENa abaixo de 1% (Verna et al., 2012). Apesar da análise microscópica da urina buscando a presença de cilindros ser potencialmente útil, não é um método padronizado e pode estar prejudicada na cirrose pela influência da coloração da bile no sedimento (Bagshaw et al., 2006).

Outro problema ainda mais básico na avaliação da função renal de portadores de cirrose é o baixo desempenho da creatinina na estimativa da taxa de filtração glomerular. A creatinina é um marcador endógeno da função renal universalmente utilizado devido à sua simplicidade, baixo custo e grande disponibilidade. Seu uso se baseia no fato de que sua produção permanece estável ao longo do tempo se o peso corporal também permanece estável (Sherman et al., 2003). No entanto, pacientes com cirrose avançada apresentam produção diária de creatinina reduzida em comparação com a população geral em decorrência da insuficiência hepática *per se*, e também pela diminuição da conversão de creatina em creatinina como consequência da desnutrição, comum nos cirróticos (Sherman et al., 2003).

Além disso, problemas técnicos devido à interferência de cromógenos presentes no plasma (especialmente a bilirrubina), também limitam a interpretação dos níveis de creatinina (Cholongitas et al., 2007). Desta forma, novos biomarcadores que permitam uma avaliação mais precisa da função renal e uma distinção mais clara entre os diferentes tipos de lesão aguda na cirrose são necessários.

### 1.3 NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL

Biomarcadores são características objetivamente medidas e avaliadas como indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas. Além de proteínas simples, os avanços na biologia celular e molecular tornaram possível descobrir biomarcadores inovadores (Francoz et al., 2016).

Nos últimos anos, vários biomarcadores com a finalidade de monitorar a integridade tubular e a função renal foram desenvolvidos e testados em diferentes situações clínicas. Entre estes, destacam-se pelo seu desempenho diagnóstico e pelos estudos prévios em portadores de cirrose, a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (*neutrophil-gelatinase-associated lipocalin* - NGAL), marcador de função tubular, e a cistatina C como marcador de função glomerular.

#### 1.3.1 Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica - NGAL

Os marcadores de lesão tubular aguda têm sido os mais amplamente estudados na última década, pois costumam ser liberados de forma precoce em eventos relacionados com a isquemia. No interior do rim, o túbulo proximal está localizado numa área que é especialmente exposta à lesão hipóxica após hipoperfusão. Independente da causa, a hipóxia leva a uma disfunção do túbulo proximal que resulta no aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular na urina (Francoz et al., 2016). Dentre os mais promissores biomarcadores tubulares de lesão tubular na lesão renal aguda está a NGAL.

A NGAL é um membro da família das lipocalinas importantemente expressa em células epiteliais lesadas. Sua descoberta teve como ponto de partida estudos que visavam à identificação de peptídeos e atualmente é um dos mais estudados biomarcadores de lesão renal. Trata-se de um polipéptido de 25-kD produzido por vários órgãos, incluindo rim, pulmão, estômago e cólon, que tem sua expressão aumentada no rim após um insulto

isquêmico, com secreção imediata (dentro de 2 a 3 horas) na urina e sangue (Mishra et al., 2003; Mishra et al., 2004).

Vários estudos avaliaram a utilidade deste peptídeo para prever LRA e uma metanálise demonstrou uma boa capacidade discriminante para os níveis circulantes e urinários de NGAL no diagnóstico de LRA (Haase et al., 2009).

O trabalho de revisão realizado por Francoz et al. (2016) aponta uma série de estudos que tem mostrado que a medida de NGAL tanto na urina quanto no sangue pode ser utilizada para detectar a lesão renal aguda em estágios iniciais em inúmeras situações clínicas, como sepse e choque séptico, exames de imagem com contraste, cirurgia cardíaca, politraumatismo e hipotermia. Além disso, a NGAL pode ser útil na monitorização de algumas doenças renais, tais como rejeição de aloenxerto renal, nefrite lúpica e nefropatia por IgA.

No entanto, poucos estudos avaliaram o desempenho da NGAL em portadores de cirrose. Um trabalho recente que avaliou biomarcadores séricos e urinários preditores de síndrome hepatorenal em pacientes com cirrose avançada identificou que a NGAL foi significativamente associada com o desenvolvimento da SHR (Yap et al., 2017).

A NGAL detecta pacientes com NTA, no entanto, NGAL não auxilia na diferenciação entre azotemia pré-renal e SHR. As concentrações urinárias de NGAL em indivíduos com NTA são muito maiores quando comparados àqueles com outras causas de LRA (Acevedo e Cramp, 2017). Pacientes com SHR apresentaram níveis de NGAL urinária intermediários entre aqueles pacientes com azotemia pré-renal e com lesão renal aguda intrínseca (Verna et al., 2012).

Níveis urinários elevados foram associados a risco de evolução para lesão renal aguda e óbito em cirróticos com infecções bacterianas (Barreto et al., 2014). Um estudo que investigou os níveis séricos de NGAL em 34 pacientes com cirrose demonstrou boa acurácia em prever LRA (Slack et al., 2013).

Todavia, a determinação de NGAL apresenta algumas limitações que são apresentadas no trabalho de revisão de Francoz et al. (2016). Concentrações urinárias aumentam durante a lesão renal aguda, mas também durante outras condições, como inflamação aguda e crônica, bem como na doença renal crônica. O desempenho de NGAL em pacientes cirróticos deve ser também interpretado com cautela por diversas razões. Primeiramente porque estudos recentes mostraram um aumento na síntese hepática de NGAL durante a sepse. Segundo, embora a concentração de NGAL urinária seja maior na NTA quando comparada à SHR e outras causas de LRA, há sobreposição significativa entre os

grupos, que é mais pronunciada com níveis plasmáticos de NGAL. E, por fim, o diagnóstico de LRA baseia-se em critérios clínicos sem um padrão-ouro definitivo, uma vez que a biópsia não pode ser utilizada na maioria dos pacientes com cirrose.

Sendo assim, ainda que a NGAL demonstre ser útil em pacientes com cirrose hepática, particularmente a disfunção renal estrutural, são necessários mais estudos capazes de confirmar esta observação (Firu et al., 2015).

### 1.3.2 Cistatina C

A cistatina C, um peptídeo de 13 kD e membro da família dos inibidores da cisteína protease, é produzida por células nucleadas e livremente filtrada pelos glomérulos. A cistatina C não é reabsorvida ou excretada pelo epitélio tubular e tem sido relacionada a uma estimativa mais precisa da taxa de filtração glomerular do que a depuração da creatinina (Seitz et al., 2013). Por ser eliminada do corpo somente através dos rins, microlesões renais em estágios iniciais podem levar a alterações na concentração sérica de cistatina C.

Euações que combinam a cistatina C e creatinina sérica apresentam maior precisão e acurácia na avaliação da taxa de filtração glomerular especialmente em populações com baixa massa muscular (Inker et al., 2012; Levey et al., 2015).

Estudos em portadores de cirrose demonstraram acurácia superior da cistatina C quando comparada à creatinina para estimativa da taxa de filtração glomerular (Rognant e Lemoine, 2014; Mindikoglu et al., 2018). Além disso, estudos evidenciaram que equações que combinam creatinina sérica e cistatina C podem melhor predizer a taxa de filtração glomerular em comparação a equações baseadas na creatinina sérica, especialmente quando a taxa de filtração glomerular está abaixo de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (De Souza et al., 2014; Mindikoglu et al., 2014). Porém dados a respeito do papel da cistatina C na determinação do prognóstico e risco de evolução para LRA são escassos.

Um trabalho recente que avaliou a capacidade de NGAL e cistatina C plasmáticos de predizer o desenvolvimento da disfunção renal, síndrome hepatorenal, ACLF e mortalidade em 90 dias em 429 pacientes hospitalizados por descompensação da cirrose, identificou que a cistatina C pode predizer a disfunção renal, síndrome hepatorenal e ACLF, e tanto NGAL quanto a cistatina C foram capazes de predizer a mortalidade em 90 dias (Markwardt et al., 2017).

Um estudo atual que acompanhou 531 pacientes cirróticos identificou a cistatina C como um importante marcador de LRA bem como de mortalidade nos mesmos (Maiwall et

al., 2018). Apesar da cistatina C plasmática poder ser um bom marcador de LRA, até o momento existem poucos dados sobre a avaliação seriada de cistatina C em pacientes cirróticos.

#### 1.4 RETENÇÃO DE SÓDIO NA CIRROSE E SUA RELAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL

Como abordado anteriormente, a retenção de sódio na cirrose resulta de ativação dos SRAA e SNS e faz parte da fisiopatologia da ascite da hipoperfusão renal (Leise e Cardenas, 2018). Desta forma, a avaliação da magnitude desta retenção de sódio por meio da avaliação da excreção renal deste íon pode auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de disfunção renal. Classicamente, a natriurese na cirrose tem sido avaliada por meio do estudo do sódio em amostra de urina coletada durante 24 horas ( $\text{Na}_{u24h}$ ) (Runyon e Aasld, 2013). A dosagem de sódio em amostra isolada de urina, apesar de prática, é limitada pelo fato de que a excreção de sódio não é uniforme ao longo do dia. Valores de sódio urinário inferiores a 78 mmol/dia são considerados baixos (Runyon e Aasld, 2013). A dosagem de sódio em urina de 24 horas foi usada por muitos anos no monitoramento de pacientes cirróticos em tratamento de ascite por meio de dieta hipossódica para identificar aqueles que necessitam de diuréticos. Entretanto a coleta de urina de 24 horas é problemática para uso na prática diária, com altas taxas de perda de amostra o que pode influenciar os seus resultados. Além disso, em pacientes hospitalizados com quadros de encefalopatia, frequentemente essa coleta só pode ser realizada por meio de sondagem vesical, aumentando os riscos ao paciente. Desta forma, alternativas que reflitam a natriurese dispensando a coleta de urina de 24 horas são altamente desejáveis nesses pacientes. Entre os parâmetros relacionados à natriurese e avaliados em amostra isolada de urina destacam-se a FENa e a razão sódio/potássio ( $\text{Na}/\text{K}_{ur}$ ).

##### 1.4.1 Fração de excreção de sódio (FENa)

O cálculo da FENa tem sido utilizado há vários anos fora do contexto da cirrose, principalmente com a finalidade de diferenciar LRA por NTA e pré-renal (Espinel, 1976). Em situações normais, o valor da FENa é cerca de 1%, ainda que possa variar de acordo com a ingestão de sódio. Isso se deve ao conceito de que 99% do sódio filtrado é reabsorvido. Em pacientes com LRA, valores de FENa abaixo de 1% sugerem etiologia pré-renal e valores acima de 3% sugerem NTA (Pahwa e Sperati, 2016). Em pacientes com cirrose e ascite, pela

retenção de sódio usualmente intensa presente mesmo naqueles sem LRA, espera-se que esses pontos de corte sejam diferentes. De fato, um estudo demonstrou que o melhor ponto de corte da FENa para diferenciação entre LRA do tipo pré-renal da NTA em cirróticos foi de apenas 0,1% (Belcher et al., 2014). Em outro estudo que incluiu 57 pacientes com cirrose, valores de FENa abaixo de 0,4% foram fortemente associados ao prognóstico (Ohashi et al., 2013). Esses achados sugerem potencial para uso da FENa em pacientes com cirrose, ainda que a maioria dos estudos seja limitada, principalmente em relação ao tamanho amostral.

#### **1.4.2 Razão sódio/potássio em amostra isolada de urina ( $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ )**

A razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  em amostra isolada de urina representa uma opção à coleta de urina de 24 horas. Estudos demonstram que a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  é uma ferramenta apropriada para identificar a excreção urinária de sódio  $< 78$  mEq/dia, apresentando boa correlação com a excreção urinária de sódio no período de 24 horas ( $\text{Na}_{\text{u}24\text{h}}$ ) (Stiehm et al., 2002; Karatapanis et al., 2003; Park et al., 2010). O primeiro estudo latino americano que realizou a análise comparativa da  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  com  $\text{Na}_{\text{u}24\text{h}}$  na avaliação da natriurese de 20 pacientes com cirrose hepática descompensada em ascite concluiu que a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} \leq 1$  é sensível e específico e se correlaciona substancialmente com  $\text{Na}_{\text{u}24\text{h}}$ , o que permite o uso desse teste na avaliação rotineira de pacientes com cirrose descompensada em ascite (Da Silva et al., 2014). Além disso, em um estudo que avaliou 126 pacientes cirróticos com ascite em avaliação pré-transplante, a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  abaixo de 1 também se associou de forma independente à baixa taxa de filtração glomerular e mortalidade (Cholongitas et al., 2013).

## 2 JUSTIFICATIVA

As doenças hepáticas crônicas são importantes causas de morte no mundo. Portadores da cirrose apresentam, de forma geral, um longo período de doença clinicamente estável antes do aparecimento das primeiras complicações (descompensações). No entanto, após o primeiro episódio de descompensação as complicações tendem a se acumular e a sobrevida diminui consideravelmente. Atualmente, o Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) é referência estadual para o tratamento de portadores de cirrose hepática e transplante hepático, com número mensal de atendimentos ambulatoriais gerais acima de 1000 pacientes e mais de 120 internações anuais por complicações da cirrose. Desta forma, um diagnóstico precoce da lesão renal é fundamental para que medidas terapêuticas sejam tomadas, prevenindo a progressão para a Síndrome Hepatorrenal e óbito. Os exames rotineiramente disponíveis para a avaliação da função renal na cirrose apresentam importantes limitações e a investigação de novas ferramentas para a detecção precoce da lesão renal é de fundamental importância neste contexto. A redução de sódio urinário é tipicamente observada na cirrose avançada, especialmente na ascite refratária onde existe elevado risco de progressão para disfunção renal. Entretanto, a coleta de urina de 24 horas é pouco prática e raramente empregada em pacientes hospitalizados por complicações graves. O marcador de lesão renal NGAL e o marcador de função glomerular cistatina C vem sendo estudados com resultados promissores em pacientes não cirróticos, estando atualmente em fase pré-clínica para implantação na prática diária. No entanto, dados a respeito do desempenho destes testes em predizer a lesão renal aguda, a causa da disfunção e a mortalidade em pacientes com cirrose são escassos.





### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar parâmetros urinários de excreção de sódio e os biomarcadores circulantes de lesão renal aguda NGAL e cistatina C em portadores de cirrose hepática hospitalizados.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os fatores associados aos valores dos parâmetros urinários de excreção de sódio (FENa e razão de Na/K<sub>ur</sub>) e as concentrações séricas de NGAL e cistatina C;

- Avaliar o impacto da LRA na admissão bem como do seu fenótipo sobre os parâmetros urinários de excreção de sódio (FENa e razão de Na/K<sub>ur</sub>) e as concentrações séricas de NGAL e cistatina C;

- Estudar os parâmetros urinários de excreção de sódio (FENa e razão de Na/K<sub>ur</sub>) e as concentrações séricas de NGAL e cistatina C como preditores de reversão da LRA da admissão;

- Avaliar os parâmetros urinários de excreção de sódio (FENa e razão de Na/K<sub>ur</sub>) e as concentrações séricas de NGAL e cistatina C como preditores de progressão para LRA durante a hospitalização;

- Estudar o papel prognóstico dos parâmetros urinários de excreção de sódio (FENa e razão de Na/K<sub>ur</sub>) e das concentrações séricas de NGAL e cistatina C.



## 4 MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo.

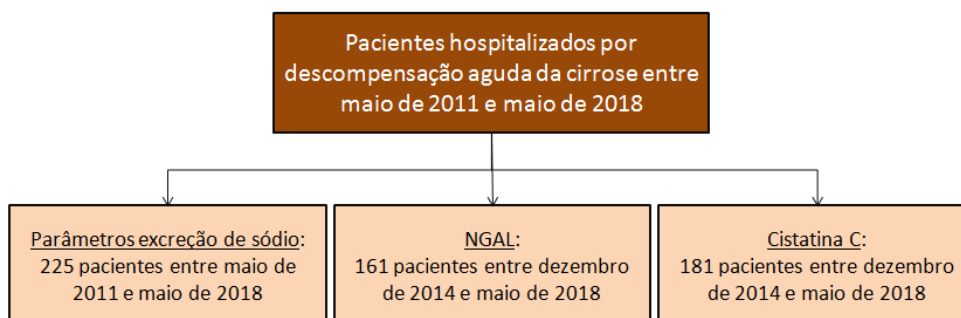
### 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM

O estudo incluiu pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com cirrose hepática, hospitalizados por descompensação aguda da doença no Serviço de Emergência do HU-UFSC entre maio de 2011 e maio de 2018. Os critérios de exclusão foram: (1) internações não relacionadas a complicações da cirrose hepática; (2) permanência no hospital por período inferior a 48 horas; (3) carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão (um tumor até cinco cm ou três tumores até três cm) (Easl-Eortc, 2012); (4) diagnóstico prévio de nefropatia parenquimatosa intrínseca.

O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido por histologia (quando disponível), ou pela combinação de achados clínicos, de exames de imagem e laboratoriais (Moreau et al., 2013). Foram consideradas complicações da doença: ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal, síndrome hepatorrenal e infecções bacterianas.

O tamanho da amostra foi estimado em 100 pacientes, calculado para comparação das médias de NGAL (marcador que retornou o maior tamanho amostral) entre dois grupos (com LRA na admissão *vs.* sem LRA). Foram considerados os seguintes parâmetros: poder do teste 90%; nível de significância 5%; desvio padrão estimado de 98; diferença entre as médias de 45 ng/mL. Desta forma, o plano amostral previa um tamanho mínimo de 50 pacientes em cada situação (com LRA e sem LRA). Em virtude da disponibilidade orçamentária e da logística para coleta e processamento das amostras de urina, a análise dos testes empregados no presente estudo se deu em grupos diferentes de pacientes e em períodos distintos (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma dos pacientes incluídos nas análises dos parâmetros de excreção de sódio, NGAL e cistatina C.



Fonte: Elaborado pela autora. Legenda: NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*.

### 4.3 PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO

#### 4.3.1 Protocolo de Avaliação e Seguimento

Um instrumento de coleta de dados (Apêndice A) foi aplicado nas primeiras 24 horas após a internação por médicos alunos do programa de mestrado profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos envolvidos no projeto. As amostras de soro foram coletadas em conjunto com os exames de rotina e armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Os pacientes foram acompanhados presencialmente – caso ainda permanecessem internados – ou por contatos telefônicos até 30 dias após a hospitalização para avaliação da sobrevida e aparecimento de outras complicações.

#### 4.3.2 Variáveis sociodemográficas e clínicas

As variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas dos pacientes na emergência estão descritas nos instrumentos de coleta (Apêndice A). As seguintes variáveis clínicas foram utilizadas no presente estudo: idade, sexo, etiologia da cirrose, etilismo ativo, medicamentos em uso, pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ), fração de oxigênio inspirado ( $\text{FiO}_2$ ), histórico de descompensações prévias e atuais da cirrose, presença de ascite e encefalopatia.

Etilismo ativo foi considerado qualquer consumo alcoólico nos últimos 30 dias.

A encefalopatia hepática foi diagnosticada e graduada de acordo com os critérios de West Haven (Quadro 5) (Ferenci et al., 2002). Essa escala utiliza parâmetros exclusivamente clínicos.

Quadro 5 - Critérios de West Haven para graduação do estado mental.

<b>Estágio</b>	<b>Características</b>
<b>Grau 0</b>	Nenhuma anormalidade detectada
<b>Grau 1</b>	Falta de atenção leve Euforia ou ansiedade Diminuição do tempo de atenção Desempenho de adição prejudicado
<b>Grau 2</b>	Letargia ou apatia Desorientação leve no tempo e espaço Mudanças súbitas de personalidade Comportamento inadequado Desempenho de subtração prejudicado
<b>Grau 3</b>	Sonolência importante, porém, responsivo aos estímulos verbais Confusão e desorientação importantes
<b>Grau 4</b>	Coma (não responde a estímulos verbais ou nocivos)

Fonte: Adaptado de Ferenci et al. (2002)

### 4.3.3 Variáveis laboratoriais

#### 4.3.3.1 Exames de rotina

Todos os indivíduos foram submetidos à coleta de sangue periférico nas primeiras 24 horas de internação. Os exames laboratoriais de rotina foram realizados pela Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC. Os parâmetros bioquímicos (sódio, potássio, ureia, creatinina, proteína C reativa [PCR], aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT], gama glutamiltransferase [GGT], fosfatase alcalina [ALP] e bilirrubinas totais e frações) foram determinados pelo analisador automático Dimension RxL Max<sup>®</sup> (Siemens); o hemograma pelo analisador hematológico XE-2100<sup>®</sup> (Sysmex); o tempo de atividade de protrombina (TAP) com relação normatizada internacional (RNI) pelo analisador de Coagulação CA-1500<sup>®</sup> (Sysmex). A hemocultura foi realizada no equipamento Bactec<sup>™</sup> (BD) e a identificação das bactérias no Vitek<sup>®</sup>2 (BioMérieux).

#### 4.3.3.2 Parâmetros urinários

Amostras isoladas de urina dos pacientes foram também coletadas nas primeiras 48 horas de internação, ao menos 24 horas após interrupção do uso dos diuréticos, no período de maio de 2011 a maio de 2018. Os exames de sódio urinário ( $\text{Na}_{\text{ur}}$ ), potássio urinário ( $\text{K}_{\text{ur}}$ ) e

creatinina urinária ( $Cr_{ur}$ ) foram realizados pelo analisador automático Dimension RxL Max<sup>®</sup> (Siemens). A razão  $Na/K_{ur}$  foi calculada pela simples divisão do resultado do exame de  $Na_{ur}$  pelo  $K_{ur}$ . A FENa foi calculada por meio da seguinte fórmula 1 (Espinel, 1976):

$$\frac{Na_{urina} \times Cr_{plasma}}{Na_{plasma} \times Cr_{urina}} \times 100\% \quad (1)$$

Na qual:

$Na$ : Sódio (mEq/L)

$Cr$ : Creatinina (mg/dL)

#### 4.3.3.3 Exames específicos

As dosagens de NGAL e cistatina C, obtidas entre dezembro de 2014 e maio de 2018, foram realizadas na Unidade de Análises Clínicas do HU-UFSC, em amostras de soro armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ , descongeladas apenas uma vez no dia da realização dos ensaios.

Para as determinações séricas de NGAL, o método utilizado foi ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) do tipo sanduíche da marca USA R&D Systems<sup>®</sup>. Os testes foram feitos em duplicata, conforme as orientações do fabricante, e a leitura das absorbâncias foi feita em espectrofotômetro no comprimento de onda de 450 nm. Para a análise dos dados, foi utilizado o software online disponível em [www.myassays.com](http://www.myassays.com). Os resultados foram expressos em ng/mL, utilizando-se o valor médio das duas dosagens.

As concentrações séricas de cistatina C foram quantificadas pelo método imunonefelométrico ligado ao látex (REF OQNM). As amostras foram dosadas no equipamento BN<sup>TM</sup> II System<sup>®</sup> - Siemens e os resultados foram expressos em mg/L.

#### 4.3.4 Modelos prognósticos

A gravidade da doença hepática foi avaliada pela classificação de Child-Pugh (Pugh et al., 1973), cuja pontuação é obtida após avaliação do grau de encefalopatia, ascite, bilirrubina, albumina e RNI, conforme o quadro 6. De acordo com a pontuação total recebida, o paciente pode ser alocado em três classes: Child-Pugh A (5-6 pontos), B (7-9 pontos) ou C (10-15 pontos).

Quadro 6 - Classificação de Child-Pugh.

Parâmetros	Pontuação		
	1	2	3
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	<2	2 – 3	>3
<b>Albumina sérica (g/dL)</b>	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
<b>RNI</b>	<1,7	1,71 – 2,20	>2,20
<b>Ascite</b>	Nenhuma	Leve	Intensa
<b>Encefalopatia hepática</b>	Nenhuma	Grau 1 – 2 (ou suprimida com medicação)	Grau 3 – 4 (ou refratária)

Fonte: Pugh et al. (1974)

Nota: RNI = relação normatizada internacional.

O modelo MELD (*Model for end-stage liver disease*) (Wiesner et al., 2003) também foi usado para a avaliação da gravidade da doença hepática. Nesse modelo a gravidade é calculada a partir da seguinte fórmula 2:

$$MELD = 3,78[\ln BIL] + 11,2 [\ln RNI] + 9,57[\ln CREA] + 6,43 \quad (2)$$

Na qual:

*BIL*: Bilirrubina total (mg/dL)

*RNI*: Relação normatizada internacional

*CREA*: Creatinina (mg/dL)

Se os valores individuais são inferiores a 1, eles são considerados como 1. A creatinina sérica é ajustada para 4 mg/dL quando o paciente está em hemodiálise nas últimas 2 semanas ou se a creatinina é superior a 4 mg/dL.

Os critérios para falência orgânica foram definidos tendo como base o escore CLIF-SOFA (Quadro 1), o qual inclui as variáveis bilirrubina, creatinina, encefalopatia hepática, RNI, pressão arterial média e relação  $SaO_2/FiO_2$ . A ACLF foi definida conforme os critérios propostos pelo consórcio EASL-CLIF, no qual os pacientes podem ser classificados em ACLF ausente, grau 1, grau 2 ou grau 3, de acordo com o número de órgãos em falência (Quadro 2) (Moreau et al., 2013).

#### 4.3.5 Diagnóstico da LRA

Os critérios para diagnóstico de LRA foram aqueles definidos pelo Clube Internacional de Ascite que estão representados no quadro 3 (Angeli et al., 2015). LRA foi definida como uma elevação da creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas ou  $\geq 50\%$  do basal sabidamente ou presumivelmente ocorrida nos últimos 7 dias. A LRA foi considerada estágio 1 nos casos de elevações da creatinina abaixo de duas vezes o basal; estágio 2 no caso de elevações entre duas e três vezes o basal; e estágio 3 nos casos com elevação superiores a três vezes, creatinina  $\geq 4$  mg/dL com uma elevação aguda  $\geq 0,3$  mg/dL ou início de terapia de substituição renal. Para efeitos terapêuticos a LRA estágio 1 foi subdividida em dois grupos: 1A – LRA estágio 1 com creatinina  $< 1,5$  mg/dL; 1B – LRA estágio com creatinina final  $\geq 1,5$  mg/dL. Creatinina basal foi definida como o valor mais próximo obtido antes da hospitalização atual (preferencialmente ambulatorial, obtido nos últimos 3 meses). Na ausência de um exame anterior, o valor de admissão foi considerado basal (Quadro 3). A resposta ao tratamento foi considerada completa quando ocorreu retorno da creatinina para um valor até  $0,3$  mg/dL acima do basal; parcial quando ocorreu regressão de estágio da LRA com redução da creatinina para valor ainda  $\geq 0,3$  mg/dL acima do basal; e ausente quando não ocorreu regressão da LRA (Angeli et al., 2015).

#### 4.3.6 Definição do fenótipo e tratamento da LRA

Para estabelecimento do fenótipo da LRA foi realizada revisão dos prontuários por um dos médicos envolvidos na pesquisa. Em caso de dúvida, o prontuário era revisado por um segundo médico, ambos cegos aos resultados da pesquisa. O fenótipo foi definido tendo como base características clínicas, laboratoriais e de resposta ao tratamento. A abordagem inicial do paciente cirrótico com LRA usada no serviço de Gastroenterologia do HU-UFSC está representada na figura 2. Todos os pacientes cirróticos hospitalizados no HU-USFC são submetidos a rastreamento ativo de infecções por meio de exames laboratoriais (hemograma, proteína C reativa, hemoculturas, urocultura, radiografia de tórax e paracentese diagnóstica no caso de ascite). Nos casos de LRA, os pacientes foram rastreados e tratados para as causas mais comuns de hipovolemia e, para os casos de estágio  $\geq 1B$  ou estágio 1A sem resposta às medidas anteriores, foi realizada infusão intravenosa de albumina 1g/kg/dia (máximo de 100 g/dia) por pelo menos dois dias. Pacientes com LRA estágio 1A com necessidade de expansão plasmática também foram tratados com albumina humana na mesma dose. Casos de LRA



com resposta à expansão com albumina foram considerados pré-renal. Na ausência de resposta ao tratamento com albumina, o paciente era avaliado quanto aos critérios para SHR (quadro 4) e caso os preenchesse, era iniciada terapia com terlipressina combinada à albumina. Neste esquema a dose da albumina era de 1g/kg/dia no primeiro dia e depois ajustada para uma manutenção entre 20 e 40g/dia conforme a indicação médico assistente. A terlipressina poderia ser utilizada no esquema de infusão intermitente ou infusão contínua nas doses habituais de acordo com a preferência do médico responsável (Angeli et al., 2018). O diagnóstico de necrose tubular aguda foi feito de acordo com a avaliação clínica, fatores de risco, avaliação do sedimento urinário e evolução do paciente.

#### **4.3.7 Análise estatística**

A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov–Smirnov. As variáveis numéricas foram comparadas por meio dos testes t de Student no caso de distribuição normal ou Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fischer, quando apropriado. Para investigação da correlação entre as variáveis numéricas foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Análise de regressão logística foi utilizada para avaliar os fatores relacionados de forma independente à LRA na admissão e à progressão para LRA durante a internação (método *enter*). Análise de regressão de Cox univariada foi utilizada para investigar a associação das variáveis e a sobrevida livre de transplante. Após isso, foi realizada regressão múltipla de Cox incluindo os marcadores com significância estatística na regressão univariada além de variáveis relevantes, sabidamente associadas à sobrevida em portadores de cirrose. Os melhores pontos de corte para os marcadores predizerem os desfechos em questão foram escolhidos por curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*). A comparação das curvas ROC foi feita por meio do método descrito por Hanley & McNeil (Hanley e Mcneil, 1983), por meio do software MedCalc, versão 19.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). O desempenho das variáveis em predizer os desfechos foi analisado pelo cálculo da área sob a curva ROC e pelo cálculo da acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo. A curva de Kaplan-Meier foi usada para ilustrar a sobrevida com os pacientes divididos em dois estratos de acordo com o ponto de corte dos marcadores de interesse. Os testes foram realizados pelo software SPSS,

versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Valores de  $p$  menores que 0,05 foram considerados significantes.

#### **4.3.8 Aspectos Éticos**

O presente estudo está em conformidade com as resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº196 de 10/10/1996 e nº 466 de 12/12/2012. Os protocolos do presente estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) e encontram-se registrados sob o Parecer nº 1.822 de 28/01/2011 (Anexo A). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PARÂMETROS DE EXCREÇÃO DE SÓDIO

#### 5.1.1 Características dos pacientes incluídos nas análises dos parâmetros de excreção de sódio

Duzentos e vinte e cinco indivíduos foram incluídos nas análises dos parâmetros de excreção de sódio. As características de casuística destes pacientes podem ser observadas na tabela 1. A maioria dos indivíduos do estudo era do sexo masculino (73,0%), com idade média de  $56,95 \pm 10,98$  anos. As causas mais comuns de cirrose foram o uso abusivo do álcool (54%), seguido de infecção pelo VHC (31,9%). A maior parte dos pacientes já havia apresentado descompensação prévia da cirrose (75,2%) e, no momento da avaliação, a maioria deles foi classificada como Child-Pugh B (46,9%) e Child-Pugh C (46,5%), com a pontuação MELD média de  $17,35 \pm 6,34$ . Dentre as complicações identificadas na admissão, a ascite estava presente na maioria dos pacientes (60,2%).

Tabela 1 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio.

(continua)

<b>Variável</b>	<b>Descompensação aguda (n = 225)</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	56,95 ± 10,98
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	163 (73,0)
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>	
<b>Álcool</b>	122 (54,0)
<b>Hepatite C</b>	72 (31,9)
<b>Hepatite B</b>	16 (7,1)
<b>Criptogênica</b>	20 (8,8)
<b>Hepatite autoimune</b>	6 (2,7)
<b>EHNA</b>	21 (9,3)
<b>Outras<sup>2</sup></b>	4 (1,7)
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	49 (21,7)
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	170 (75,2)
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>	
<b>Leucócitos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), mediana (IIQ)</b>	6,46 (4,30 – 9,55)
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	135,32 ± 5,12
<b>Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	1,10 (0,90 – 1,70)
<b>RNI, mediana (IIQ)</b>	1,46 (1,29 – 1,69)
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,49 ± 0,65
<b>PCR (mg/L), mediana (IIQ)</b>	18,35 (7,22 – 48,12)
<b>Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	2,20 (1,10 – 4,00)
<b>Exames laboratoriais (urina)</b>	
<b>Sódio (mEq/L), mediana (IIQ)</b>	38,5 (10,0 – 83,0)
<b>Potássio (mEq/L), mediana (IIQ)</b>	36,4 (24,9 – 75,7)
<b>Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	125,3 (84,1 – 185,0)
<b>Na/K<sub>ur</sub>, mediana (IIQ)</b>	0,95 (0,27 – 2,49)
<b>FENa, mediana (IIQ)</b>	0,22 (0,07 – 0,71)
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	9,28 ± 1,90
<b>Child-Pugh A, n (%)</b>	13 (5,8)
<b>Child-Pugh B, n (%)</b>	106 (46,9)
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	105 (46,5)
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	17,35 ± 6,34
<b>PAM, média ± DP</b>	85,22 ± 16,57
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>	
<b>Ascite</b>	136 (60,2)
<b>Encefalopatia hepática</b>	102 (45,1)

Tabela 1 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio.

Variável	(conclusão) Descompensação aguda (n = 225)
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	65 (28,8)
<b>Infecção bacteriana</b>	103 (45,6)
<b>Falência orgânica, n (%)</b>	
<b>Falência hepática</b>	13 (5,8)
<b>Falência renal</b>	45 (19,9)
<b>Falência cerebral</b>	25 (11,1)
<b>Falência da coagulação</b>	8 (3,5)
<b>Falência circulatória</b>	7 (3,1)
<b>Uso de beta-bloqueadores, n (%)</b>	78 (34,7)
<b>Uso de IBPs, n (%)</b>	83 (36,9)
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	6 (5 – 8)
<b>ACLF, n (%)</b>	65 (28,8)
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>	
<b>Grau 1</b>	53 (23,5)
<b>Grau 2</b>	11 (4,9)
<b>Grau 3</b>	1 (0,4)

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. <sup>2</sup>Outros fatores etiológicos incluíram cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hemocromatose hereditária. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; CLIF-SOFA= *chronic liver failure - sequential organ failure assessment*; DP = desvio padrão; EHNA = esteato-hepatite não alcoólica; FENa = fração de excreção de sódio; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; MELD = *model for end-stage liver disease*; Na/K<sub>ur</sub> = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; PAM = Pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

### 5.1.2 Fatores associados aos parâmetros de excreção de sódio

Nos duzentos e vinte cinco pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, a razão Na/K<sub>ur</sub> correlacionou-se positivamente com FENa ( $r = 0,870$ ;  $p < 0,001$ ) e sódio sérico ( $r = 0,314$ ;  $p < 0,001$ ), e negativamente com creatinina sérica ( $r = -0,179$ ;  $p = 0,008$ ), bilirrubina total ( $r = -0,173$ ;  $p = 0,010$ ), sódio ( $r = -0,169$ ;  $p = 0,034$ ), PCR ( $r = -0,294$ ;  $p < 0,001$ ), CLIF-SOFA ( $r = -0,194$ ;  $p = 0,011$ ), pontuações MELD ( $r = -0,238$ ;  $p < 0,001$ ) e Child-Pugh ( $r = -0,170$ ;  $p = 0,005$ ). A FENa também correlacionou-se positivamente com sódio sérico ( $r = 0,254$ ;  $p < 0,001$ ), e negativamente com a bilirrubina total ( $r = -0,221$ ;  $p = 0,002$ ), RNI ( $r = -0,235$ ;  $p = 0,001$ ), PCR ( $r = -0,224$ ;  $p = 0,002$ ) e pontuação Child-Pugh

( $r = -0,229$ ;  $p = 0,001$ ). Não foram observadas correlações significativas com outras variáveis numéricas estudadas (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise de correlação de Spearman entre a razão Na/K<sub>ur</sub>, variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Variável	Na/K <sub>ur</sub>		FENa	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>FENa</b>	<b>0,870</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	-
<b>Idade</b>	-0,055	0,418	0,067	0,343
<b>Creatinina</b>	<b>-0,179</b>	<b>0,008</b>	0,131	0,061
<b>Leucócitos</b>	-0,027	0,686	0,030	0,665
<b>Plaquetas</b>	0,045	0,501	0,066	0,345
<b>AST</b>	-0,019	0,780	-0,088	0,211
<b>ALT</b>	0,004	0,948	-0,061	0,382
<b>FA</b>	-0,127	0,060	-0,108	0,123
<b>GGT</b>	-0,040	0,551	-0,009	0,902
<b>Bilirrubina total</b>	<b>-0,173</b>	<b>0,010</b>	<b>-0,221</b>	<b>0,002</b>
<b>Albumina</b>	-0,027	0,692	0,010	0,882
<b>RNI</b>	-0,122	0,072	<b>-0,235</b>	<b>0,001</b>
<b>Sódio</b>	<b>0,314</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,254</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PCR</b>	<b>-0,294</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,224</b>	<b>0,002</b>
<b>CLIF-SOFA</b>	<b>-0,194</b>	<b>0,005</b>	-0,115	0,114
<b>PAM</b>	0,103	0,129	-0,012	0,867
<b>Child-Pugh</b>	<b>-0,170</b>	<b>0,011</b>	<b>-0,229</b>	<b>0,001</b>
<b>Pontuação MELD</b>	<b>-0,238</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,135	0,054

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CLIF-SOFA = *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; FA = fosfatase alcalina; FENa = fração de excreção do sódio; GGT = gama glutamil transferase; MELD = *model for end-stage liver disease*; Na/K<sub>ur</sub> = razão de sódio e potássio em amostra isolada de urina; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = razão normalizada internacional.

Não houve diferença significativa na razão Na/K<sub>ur</sub> (0,95 vs. 0,96;  $p = 0,840$ ) e FENa (0,22 vs. 0,22;  $p = 0,859$ ) quando homens foram comparados com mulheres.

A etiologia da cirrose não impactou estatisticamente nos parâmetros de excreção de sódio. Para a razão Na/K<sub>ur</sub>: álcool (1,01 vs. 0,92;  $p = 0,223$ ), VHC (1,32 vs. 0,85;  $p = 0,223$ ), VHB (0,64 vs. 0,99;  $p = 0,528$ ) e criptogênica (1,00 vs. 0,95;  $p = 0,983$ ). Para a FENa: álcool (0,23 vs. 0,19;  $p = 0,418$ ), VHC (0,22 vs. 0,22;  $p = 0,630$ ), VHB (0,23 vs. 0,22;  $p = 0,618$ ) e criptogênica (0,20 vs. 0,22;  $p = 0,577$ ).

Não foram observadas diferenças na razão Na/K<sub>ur</sub> de acordo com o uso prévio de beta-bloqueadores (1,18 vs. 0,94;  $p = 0,778$ ) e inibidores da bomba de prótons (IBPs) (0,77 vs. 1,03;  $p = 0,198$ ). De forma semelhante, a FENa não foi impactada significativamente pelo uso de beta-bloqueadores (0,34 vs. 0,20;  $p = 0,630$ ) e IBPs (0,16 vs. 0,25;  $p = 0,065$ ).

Pacientes em etilismo ativo apresentaram razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  mais elevada (1,32 vs. 0,90;  $p = 0,030$ ) (Figura 4A). Por outro lado, não houve diferença em relação à FENa entre estes pacientes (0,34 vs. 0,21;  $p = 0,060$ ) (Figura 4B). Nenhum dos dois parâmetros de excreção do sódio apresentou associação com o histórico de descompensação prévia ( $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  - 0,95 vs. 1,01;  $p = 0,911$ ; FENa - 0,21 vs. 0,23;  $p = 0,673$ ).

Quando os parâmetros de excreção do sódio foram avaliados de acordo com a presença de complicações específicas, houve uma tendência a menores valores de razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  (0,84 vs. 1,00;  $p = 0,058$ ) e menor FENa (0,16 vs. 0,27;  $p = 0,019$ ) entre aqueles com infecção bacteriana nas primeiras 48 horas. A presença de ascite foi associada a valores significativamente menores dos parâmetros de excreção de sódio (razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  - 0,58 vs. 1,55;  $p < 0,001$ ; FENa - 0,16 vs. 0,49;  $p < 0,001$ ) (Figura 4C – D). Pacientes com hemorragia digestiva alta (HDA) apresentaram parâmetros de excreção de sódio mais elevados que os pacientes que não apresentaram tal complicação (razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  - 1,42 vs. 0,75;  $p = 0,001$ ; FENa - 0,42 vs. 0,16;  $p < 0,001$ ) (Figura 4E – F). A encefalopatia hepática (EH) não se associou aos parâmetros de excreção de sódio (razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  - 0,93 vs. 1,00;  $p = 0,651$ ; FENa - 0,22 vs. 0,21;  $p = 0,930$ ).

Pacientes classificados como Child-Pugh C apresentaram parâmetros de excreção do sódio reduzidos em relação aos classificados como Child-Pugh A/B (razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  - 0,69 vs. 1,26;  $p = 0,020$ ; FENa - 0,17 vs. 0,33;  $p = 0,012$ ) (Figura 4G – H). ACLF se relacionou a menor mediana de razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  (0,56 vs. 1,18;  $p = 0,015$ ), mas não de FENa (0,21 vs. 0,22;  $p = 0,289$ ) (Figura 4I – J).

Figura 4 - Diagrama de caixas da razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições clínicas específicas.

(continua)

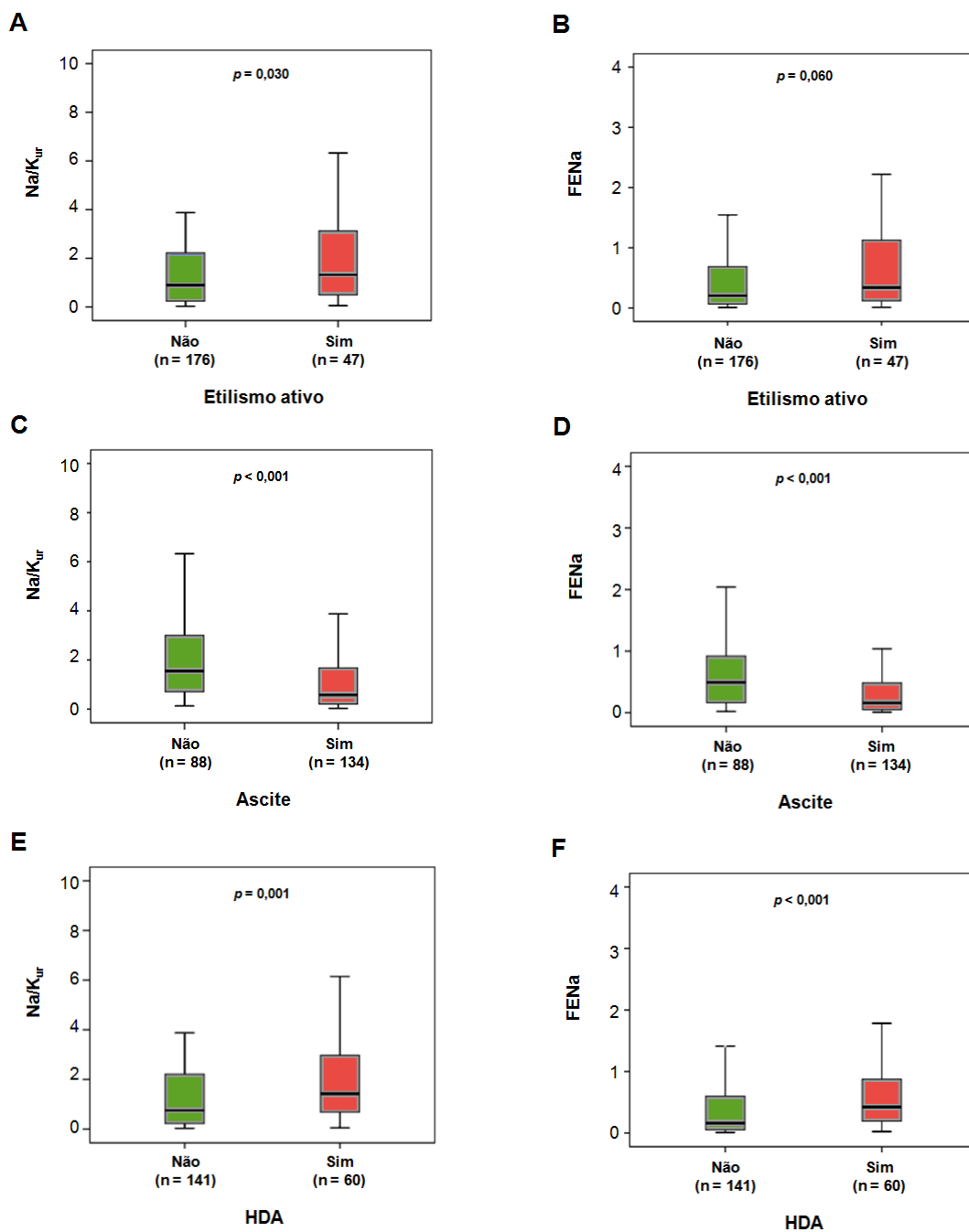
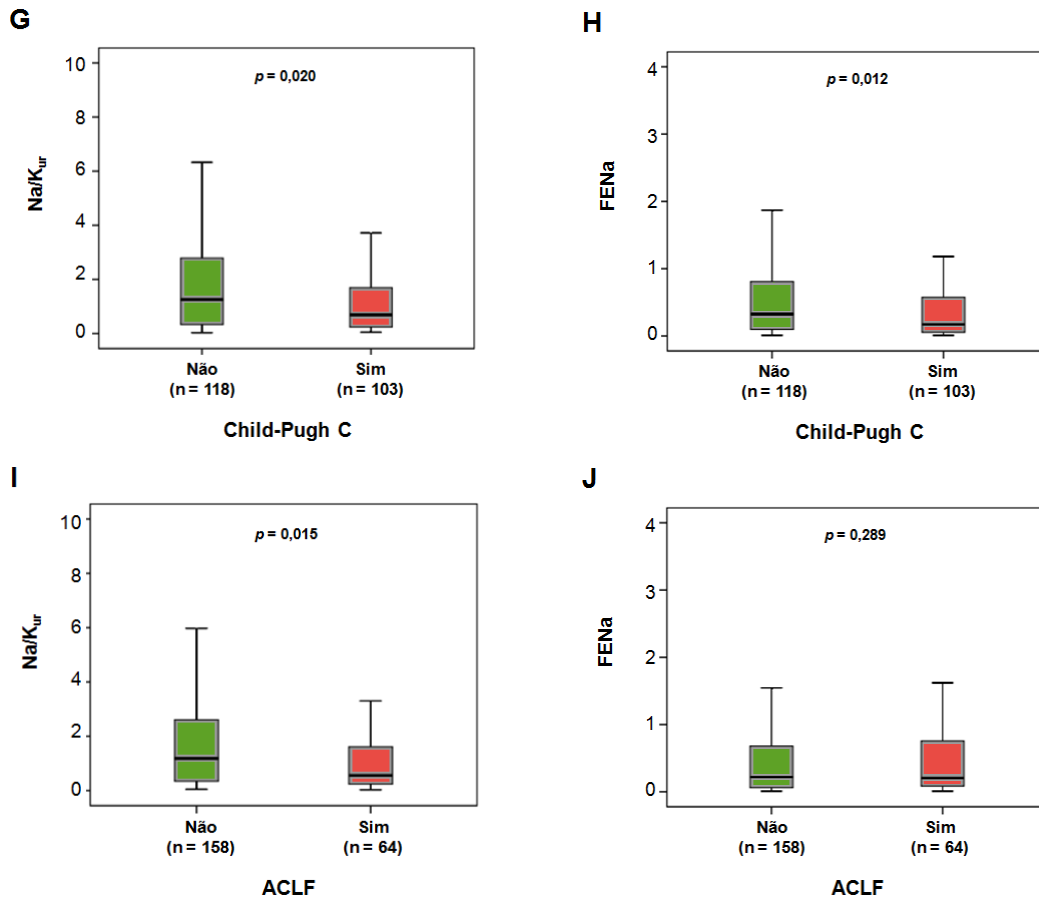




Figura 4 - Diagrama de caixas da razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições clínicas específicas.

(conclusão)



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A linha dentro da caixa indica o valor mediano; a caixa compreende a faixa interquartil de 25% a 75%; e as linhas externas representam os valores mais altos e mais baixos. Apenas a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  apresentou valores aumentados na presença de etilismo ativo (A). Valores maiores para a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa foram observados na presença de HDA (E e F). Valores menores para a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa foram observados na presença de ascite (C e D) e Child-Pugh C (G e H). Apenas a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  apresentou valores reduzidos na condição clínica de ACLF (I). ACLF = *acute-on-chronic liver failure*; FENa = fração de excreção de sódio; HDA = hemorragia digestiva alta;  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina.

### 5.1.3 Parâmetros de excreção de sódio e a presença de LRA em pacientes com descompensação aguda da cirrose

Dos 225 pacientes admitidos por disfunção aguda da cirrose, 74 foram diagnosticados com LRA na admissão (32,9%). A presença de LRA na admissão foi significativamente associada com a descompensação prévia (84,9 vs. 70,9%,  $p = 0,015$ ), maior contagem de leucócitos (7,32 vs.  $5,78 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,001$ ), creatinina sérica (2,10 vs. 0,93 mg/dL,  $p < 0,001$ ), PCR (27,00 vs. 16,60 mg/L,  $p = 0,028$ ), pontuação MELD ( $21,20 \pm 6,75$  vs.  $15,42 \pm 5,18$ ,  $p < 0,001$ ) e CLIF-SOFA (8 vs. 6,  $p < 0,001$ ), presença de ascite (78,4

vs. 51,3%,  $p < 0,001$ ), encefalopatia hepática (56,9 vs. 40,5%,  $p = 0,016$ ) e ACLF (64,9 vs. 10,7%,  $p < 0,001$ ). A presença de LRA na admissão associou-se significativamente com valores reduzidos de sódio urinário (20,0 mEq/L vs. 56,0 mEq/L;  $p < 0,001$ ), potássio urinário (33,2 mEq/L vs. 38,8 mEq/L;  $p = 0,035$ ) e  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  (0,56 vs. 1,31;  $p = 0,003$ ) quando comparado ao grupo de pacientes sem LRA na admissão. Não houve diferença para a FENa em função da presença de LRA na admissão (Tabela 3).

Uma análise de regressão logística para investigar fatores independentemente associados com a LRA na admissão foi realizada incluindo as seguintes covariáveis: descompensação prévia, presença de ascite, encefalopatia hepática, ACLF, leucometria total, PCR, MELD e razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ . Outras variáveis com significância estatística na análise bivariada não foram incluídas na análise de regressão porque já estão incluídas ou intimamente relacionadas à definição de LRA. Nessa análise, LRA foi independentemente associada à presença de descompensação prévia (OR 4,194, IC 95%, 1,512 – 11,632,  $p = 0,006$ ) e ACLF (OR 10,392, IC 95%, 3,741 – 28,873,  $p < 0,001$ ).

Tabela 3 - Características dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo.

(continua)

Variável	Com LRA na admissão (n = 74)	Sem LRA na admissão (n = 151)	<i>p</i>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	57,34 ± 10,81	56,69 ± 11,10	0,680
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	57 (77,0)	108 (71,5)	0,238
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>			
Álcool	44 (51,7)	78 (51,7)	0,168
Hepatite C	20 (27,0)	51 (33,8)	0,192
Hepatite B	2 (2,7)	14 (9,3)	0,060
Criptogênica	3 (4,1)	17 (11,3)	0,057
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	13 (17,6)	36 (23,8)	0,185
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	62 (84,9)	107 (70,9)	0,015
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>			
Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), mediana (IIQ)	7,32 (5,12 – 10,99)	5,78 (4,12 – 8,55)	0,001
Sódio (mEq/L), média ± DP	134,12 ± 6,10	135,95 ± 4,43	0,714
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	2,10 (0,75 – 1,00)	0,93 (0,80 – 1,10)	<0,001
RNI, mediana (IIQ)	1,52 (1,31 – 1,71)	1,46 (1,27 – 1,68)	0,350
Albumina (g/dL), média ± DP	2,54 ± 0,70	2,48 ± 0,63	0,484
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	27,00 (10,10 – 65,10)	16,60 (5,93 – 44,23)	0,028

Tabela 3 - Características dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo. (conclusão)

Variável	Com LRA na admissão (n = 74)	Sem LRA na admissão (n = 151)	p
<b>BT (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	2,10 (0,95 – 4,75)	2,20 (1,10 – 3,92)	0,872
<b>Exames laboratoriais (urina)</b>			
<b>Sódio (mEq/L), mediana (IIQ)</b>	20,0 (9,0 – 48,8)	56,0 (16,0 - 95,0)	<0,001
<b>Potássio (mEq/L), mediana (IIQ)</b>	33,2 (21,2 – 53,2)	38,8 (25,9 – 60,0)	0,035
<b>Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	134,6 (83,1 – 193,0)	121,8 (87,0 – 181,0)	0,522
<b>Na/K<sub>ur</sub>, mediana (IIQ)</b>	0,56 (0,22 – 1,60)	1,31 (0,36 – 2,64)	0,003
<b>FENa, mediana (IIQ)</b>	0,18 (0,07 – 0,76)	0,24 (0,07 – 0,70)	0,959
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	9,56 ± 1,88	9,12 ± 1,92	0,111
<b>Child-Pugh A, n (%)</b>	4 (5,5)	9 (6,0)	0,876
<b>Child-Pugh B, n (%)</b>	31 (42,5)	75 (50,0)	0,180
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	38 (52,1)	66 (44,0)	0,161
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	21,20 ± 6,75	15,42 ± 5,18	<0,001
<b>PAM, média ± DP</b>	81,22 ± 17,08	87,27 ± 16,04	0,011
<b>Complicações na admissão, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	58 (78,4)	77 (51,3)	<0,001
<b>Encefalopatia hepática</b>	41 (56,9)	60 (40,5)	0,016
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	21 (29,2)	45 (30,4)	0,490
<b>Infecção bacteriana</b>	37 (50,0)	65 (43,3)	0,212
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	8,00	6,00	<0,001
<b>ACLF, n (%)</b>	48 (64,9)	16 (10,7)	<0,001
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>			
<b>Grau 1</b>	42 (56,8)	11 (7,3)	<0,001
<b>Grau 2</b>	5 (6,8)	5 (3,3)	0,243
<b>Grau 3</b>	1 (1,4)	0 (0,0)	0,154

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; BT = bilirrubina total; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; DP = desvio padrão; FENa = fração de excreção de sódio; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; Na/K<sub>ur</sub> = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

Os parâmetros urinários foram avaliados de acordo com o fenótipo, estadiamento e reversão da LRA da admissão (Tabela 4). Não foram encontradas diferenças nos parâmetros urinários em função do estadiamento da LRA. O fenótipo da LRA na admissão estava disponível para 66 pacientes (50 com LRA pré-renal, 11 com SHR, 3 com NTA e 2 com

outras causas). Não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa para os parâmetros urinários de excreção de sódio entre os grupos avaliados. Os grupos de pacientes com NTA (n = 3) e com outras causas de LRA (n = 2) não foram inseridos na tabela 4 em função do tamanho amostral. Quanto à reversão da LRA da admissão, não houve diferença entre os grupos de pacientes que apresentaram reversão parcial (n = 9) ou completa (n = 47) da LRA quando comparado ao grupo sem reversão (n = 11), no qual também foram incluídos pacientes que faleceram antes da reversão (n = 6).

Tabela 4 - Parâmetros urinários de excreção de sódio e características da LRA na admissão.

(continua)

Parâmetro	Exames laboratoriais (urina)				
	Sódio (mEq/L) mediana (IIQ)	Potássio (mEq/L) mediana (IIQ)	Creatinina (mg/dL) mediana (IIQ)	Na/K <sub>ur</sub> mediana (IIQ)	FENa mediana (IIQ)
<b>Fenótipo da LRA<sup>1</sup></b>					
<b>Pré-renal (n = 50)</b>	32,0 (9,8 – 63,0)	40,9 (27,6 – 66,3)	158,0 (69,4 – 197,0)	0,57 (0,22 – 1,64)	0,17 (0,05 – 0,93)
<b>SHR (n = 11)</b>	10,0 (9,0 – 19,0)	20,1 (14,8 – 38,9)	136,0 (106,30 – 206,6)	0,43 (0,23 – 0,68)	0,21 (0,11 – 0,35)
<i>p</i>	0,947	0,220	0,741	0,858	0,760
<b>Estadiamento da LRA</b>					
<b>LRA 1 (n = 27)</b>	20,0 (10,0 – 54,0)	39,9 (29,2 – 66,0)	156,0 (103,5 – 187,8)	0,57 (0,22 – 1,16)	0,14 (0,05 – 0,42)
<b>LRA 1A (n = 8)</b>	29,5 (13,5 – 55,5)	42,9 (24,7 – 64,7)	164,9 (65,9 – 191,9)	0,76 (0,20 – 1,83)	0,21 (0,04 – 1,00)
<b>LRA 1B (n = 19)</b>	20,0 (5,0 – 45,0)	39,9 (29,2 – 66,0)	151,5 (103,5 – 189,5)	0,56 (0,22 – 1,15)	0,13 (0,05 – 0,34)
<b>LRA 2 (n = 17)</b>	14,0 (9,0 – 47,0)	38,9 (24,5 – 60,7)	124,0 (72,6 – 207,0)	0,56 (0,16 – 2,79)	0,21 (0,09 – 2,04)
<b>LRA 3 (n= 10)</b>	27,0 (8,0 – 64,3)	29,8 (19,2 – 61,6)	111,2 (76,6 – 198,0)	0,68 (0,41 – 1,32)	0,42 (0,16 – 0,95)
<i>p</i>	0,675	0,740	0,833	0,797	0,076

Tabela 4 - Parâmetros de excreção de sódio e características da LRA na admissão.

(conclusão)

Parâmetro	Exames laboratoriais (urina)				
	Sódio (mEq/L) mediana (IIQ)	Potássio (mEq/L) mediana (IIQ)	Creatinina (mg/dL) mediana (IIQ)	Na/K <sub>ur</sub> mediana (IIQ)	FENa mediana (IIQ)
<b>Reversão da LRA da admissão</b>					
<b>Sem reversão (n = 5)</b>	33,5 (11,8 – 76,3)	28,8 (23,9 – 47,8)	112,0 (41,2 – 187,0)	0,69 (0,18 – 2,55)	0,11 (0,07 – 4,67)
<b>Reversão parcial (n = 9)</b>	6,5 (4,0 – 21,3)	56,1 (18,8 – 479,9)	135,7 (99,6 – 198,0)	0,54 (0,10 – 0,86)	0,28 (0,05 – 0,39)
<b>Reversão completa (n = 47)</b>	22,0 (9,0 – 57,0)	41,9 (27,9 – 65,8)	160,7 (84,6 – 204,5)	0,56 (0,23 – 1,74)	0,16 (0,07 – 0,89)
<b>Óbito antes da reversão (n = 6)</b>	21,0 (9,0 – 29,0)	36,9 (28,8 – 38,7)	116,0 (77,6 – 163,5)	0,58 (0,48 – 1,23)	0,37 (0,20 – 0,82)
<i>p</i>	0,125	0,574	0,716	0,747	0,668
<b>Parcial ou completa (n = 56)</b>	20,0 (9,0 – 55,0)	41,9 (27,3 – 66,5)	156,0 (84,8 – 199,5)	0,56 (0,22 – 1,64)	0,17 (0,07 – 0,74)
<b>Sem reversão (n = 11)</b>	21,0 (9,5 – 41,0)	30,9 (27,8 – 38,8)	116,0 (77,6 – 170,0)	0,59 (0,26 – 1,52)	0,34 (0,11 – 1,18)
<i>p</i>	0,862	0,202	0,255	0,666	0,286

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Disponível para 66 pacientes; 3 casos de necrose tubular aguda e 2 pacientes com outras causas não foram incluídos na tabela. FENa = fração de excreção de sódio; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; Na/K<sub>ur</sub> = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; SHR = síndrome hepatorenal.

### 5.1.4 Parâmetros de excreção de sódio em pacientes sem LRA na admissão

Dos 151 pacientes sem LRA de admissão, dois foram excluídos por falta de informação e 39 (26,2%) desenvolveram a disfunção renal em algum momento da hospitalização, distribuídos entre estágio 1 (16,1%), estágio 2 (8,1%) e estágio 3 (2,0%). As características destes pacientes estão descritas na tabela 5.

Tabela 5 - Características dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo.

(continua)

Variável	LRA durante a internação (n = 39)	Sem LRA durante a internação (n = 110)	<i>p</i>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	57,97 ± 10,18	56,04 ± 11,36	0,355
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	24 (61,5)	82 (74,5)	0,092
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>			
Álcool	14 (35,9)	63 (57,3)	0,017
Hepatite C	15 (38,5)	36 (32,7)	0,323
Hepatite B	4 (10,3)	10 (9,1)	0,830
Criptogênica	6 (15,4)	10 (9,1)	0,275
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	10 (25,6)	26 (23,6)	0,479
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	22 (56,4)	83 (75,5)	0,022
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>			
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ), mediana (IIQ)	5,27 (4,12 – 8,45)	6,15 (4,07 – 8,56)	0,456
Sódio (mEq/L), média ± DP	134,18 ± 4,21	136,48 ± 4,33	0,061
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	1,00 (0,80 – 1,20)	0,90 (0,80 – 1,05)	0,126
RNI, mediana (IIQ)	1,51 (1,33 – 1,84)	1,43 (1,26 – 1,63)	0,090
Albumina (g/dL), média ± DP	2,36 ± 0,60	2,51 ± 0,64	0,414
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	33,10 (15,20 – 73,75)	14,20 (4,38 – 32,20)	0,002
BT (mg/dL), mediana (IIQ)	2,65 (1,40 – 5,33)	2,15 (1,07 – 3,40)	0,106
<b>Exames laboratoriais (urina)</b>			
Sódio (mEq/L), mediana (IIQ)	19,0 (8,0 – 46,0)	72,0 (25,8 – 106,5)	<0,001
Potássio (mEq/L), mediana (IIQ)	39,1 (29,4 – 61,4)	37,8 (24,8 – 59,7)	0,503
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	135,6 (107,1 – 174,6)	115,0 (76,1 – 191,0)	0,362
Na/K <sub>ur</sub> , mediana (IIQ)	0,43 (0,21 – 1,25)	1,65 (0,66 – 2,99)	<0,001
FENa, mediana (IIQ)	0,09 (0,04 – 0,29)	0,37 (0,12 – 0,81)	0,001
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	9,82 ± 1,96	8,85 ± 1,82	0,006

Tabela 5 - Características dos pacientes incluídos nas análises referentes aos parâmetros urinários de excreção de sódio, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo.

(conclusão)

Variável	LRA durante a internação (n = 39)	Sem LRA durante a internação (n = 110)	p
Child-Pugh A, n (%)	1 (2,6)	8 (7,3)	0,284
Child-Pugh B, n (%)	15 (38,5)	59 (54,1)	0,067
Child-Pugh C, n (%)	23 (59,0)	42 (38,5)	0,022
Pontuação MELD, média ± DP	17,19 ± 5,79	14,72 ± 4,76	0,010
PAM, média ± DP	89,37 ± 14,35	86,50 ± 16,69	0,346
<b>Complicações na admissão, n (%)</b>			
Ascite	26 (66,7)	50 (45,9)	0,020
Encefalopatia hepática	19 (50,0)	40 (37,0)	0,114
Sangramento gastrointestinal	8 (21,1)	37 (34,3)	0,093
Infecção bacteriana	24 (61,5)	39 (35,8)	0,005
CLIF-SOFA, mediana (IIQ)	7,00	6,00	0,077
ACLF, n (%)	7 (17,9)	8 (7,3)	0,060
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>			
Grau 1	5 (12,8)	6 (5,5)	0,135
Grau 2	2 (5,1)	2 (1,8)	0,276
Grau 3	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; BT = bilirrubina total; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; DP = desvio padrão; FENa = fração de excreção de sódio; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; Na/K<sub>ur</sub> = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

Na análise bivariada, progressão para LRA durante a internação foi associada à etiologia alcoólica da cirrose, ausência de descompensação prévia, pontuação Child-Pugh e classificação C, presença de ascite, infecção bacteriana, falência hepática e maiores valores de PCR e pontuação MELD. Progressão para LRA também se associou a menores valores de sódio urinário, razão Na/K<sub>ur</sub> e FENa. Curiosamente, a creatinina à admissão não foi um preditor de LRA durante a internação.

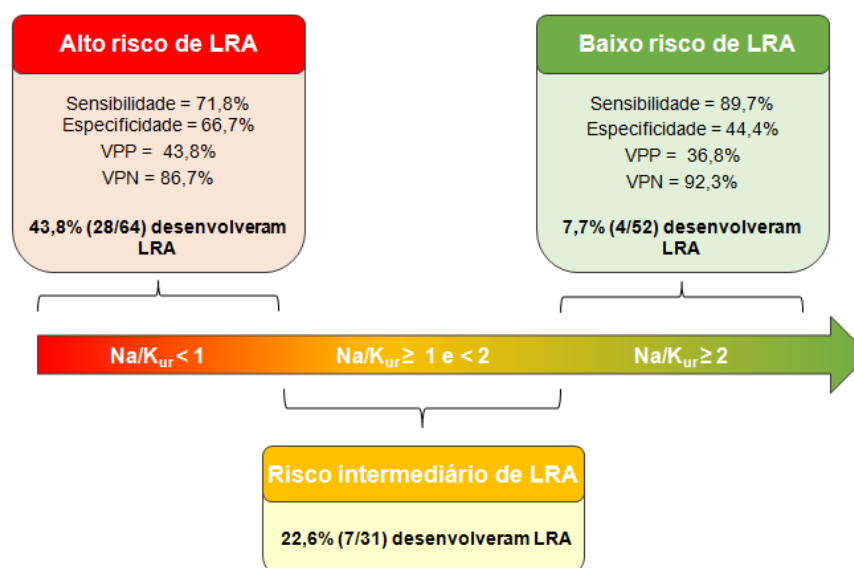
Uma análise de regressão logística para investigar fatores independentemente associados ao desenvolvimento da disfunção renal em algum momento da internação foi realizada incluindo as seguintes covariáveis: MELD, razão Na/K<sub>ur</sub>, FENa, presença de ascite, infecção bacteriana nas primeiras 48 horas de internação e descompensação prévia. Nessa análise, o desenvolvimento de disfunção renal foi inversamente associado à presença de



descompensação prévia (OR 0,302, IC 95% 0,110 – 0,825,  $p = 0,020$ ) e aos valores de razão Na/K<sub>ur</sub> (OR 0,452, IC 95% 0,242 – 0,847,  $p = 0,013$ ).

A área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC) da razão Na/K<sub>ur</sub> para prever o desenvolvimento LRA em 30 dias foi de  $0,735 \pm 0,043$  ( $p < 0,001$ , IC 95% 0,651 – 0,819). Razão Na/K<sub>ur</sub> inferior a 1 apresentou uma sensibilidade de 71,8%, especificidade de 66,7%, valor preditivo positivo de 43,8% e valor preditivo negativo de 86,7% para prever alto risco de progressão de LRA em 30 dias. A razão de verossimilhança positiva foi de 2,154 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,423. Razão Na/K<sub>ur</sub> maior ou igual a 2 apresenta uma sensibilidade de 89,7%, especificidade de 44,4%, valor preditivo positivo de 36,8% e valor preditivo negativo de 92,3% para prever baixo risco de progressão de LRA em 30 dias. A razão de verossimilhança positiva foi de 1,615 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,231. De 52 pacientes com razão Na/K<sub>ur</sub>  $\geq 2$ , apenas 4 (7,7%) evoluíram com LRA durante a internação. Por outro lado, dos 64 pacientes com razão Na/K<sub>ur</sub>  $< 1$  na admissão, 28 (43,8%) progrediram posteriormente para LRA. Trinta e um pacientes apresentavam valores intermediários (entre 1 e 2) e destes, 7 (22,6%) apresentaram LRA. Desta forma foi possível estabelecer três categorias de risco para progressão para LRA na internação de acordo com a razão Na/K<sub>ur</sub> em amostra isolada de urina na admissão (Figura 5).

Figura 5 - Sugestão para aplicação prática da razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  para prever risco de progressão para LRA na internação em pacientes inicialmente sem LRA.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: LRA = lesão renal aguda;  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

Quanto ao fenótipo da LRA durante a internação, esta informação estava disponível apenas para 22 pacientes (56%), distribuídos em 15 (68,2%) pré-renal, 3 (13,6%) NTA e 4 (18,2%) SHR. Não houve diferença estatística entre os grupos avaliados (Tabela 6). A mediana para progressão de LRA em pacientes admitidos sem LRA foi de 10 dias.

Tabela 6 - Parâmetros urinários de excreção de sódio e fenótipo da LRA durante a internação.

Variável, mediana	Pré-renal (n = 15)	NTA (n = 3)	$p^1$	SHR (n = 4)	$p^2$
Sódio urinário (mEq/L)	16,0	32,0	0,250	25,0	0,810
Potássio urinário (mEq/L)	34,2	34,1	0,912	50,9	0,736
Creatinina urinária (mg/dL)	126,0	118,8	1,000	164,1	0,596
$\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$	0,34	0,99	0,301	0,48	0,961
FENa	0,08	0,72	0,091	0,08	0,959

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: FENa = fração de excreção do sódio;  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; NTA = necrose tubular aguda; SHR = síndrome hepatorenal;  $p^1$  = referente comparação entre os grupos pré-renal e NTA;  $p^2$  = comparação entre os grupos pré-renal e SHR.

### 5.1.5 Parâmetros de excreção de sódio e prognóstico na cirrose hepática

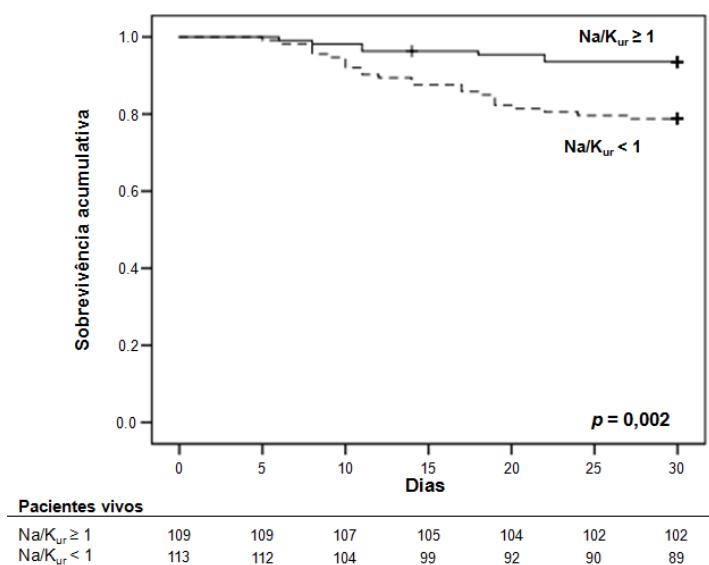
Durante os 30 dias de acompanhamento, 33 pacientes morreram (15%). Uma análise de regressão univariada de Cox foi realizada para investigar os fatores associados à mortalidade neste período (Tabela 7). Nessa análise, a presença de ascite (HR 3,824, IC 95% 1,477 – 9,906;  $p = 0,006$ ), encefalopatia hepática (HR 2,840, IC 95% 1,351 – 5,967;  $p = 0,006$ ), infecção bacteriana dentro de 48 horas (HR 2,499, IC 95% 1,211 – 5,153;  $p = 0,013$ ), contagem de leucócitos (HR 1,094, IC 95% 1,033 – 1,159;  $p = 0,002$ ), sódio sérico (HR 0,938, IC 95% 0,883 – 0,997;  $p = 0,040$ ), creatinina sérica (HR 1,153, IC 95% 1,004 – 1,332;  $p = 0,044$ ), albumina (HR 0,420, IC 95% 0,233 – 0,756;  $p = 0,004$ ), PCR (HR 1,006, IC 95% 1,000 – 1,011;  $p = 0,039$ ), bilirrubina total (HR 1,058, IC 95% 1,026 – 1,092;  $p < 0,001$ ), razão Na/K<sub>ur</sub> (HR 0,550, IC 95% 0,359 – 0,843;  $p = 0,006$ ), ACLF (HR 3,568, IC 95% 1,774 – 7,177;  $p < 0,001$ ), Child-Pugh C (HR 4,387, IC 95% 1,897 – 10,144;  $p = 0,001$ ), pontuação MELD (HR 1,120, IC 95% 1,075 – 1,168;  $p < 0,001$ ) e CLIF-SOFA (HR 1,369, IC 95% 1,196 – 1,567;  $p < 0,001$ ) foram associados com mortalidade em 30 dias.

As seguintes variáveis foram incluídas em uma análise de regressão múltipla de Cox: contagem de leucócitos, sódio sérico, infecção bacteriana em 48 horas, ACLF, Child-Pugh C, MELD e razão Na/K<sub>ur</sub>. As demais variáveis que apresentaram associação na análise univariada já estão incluídas nos modelos prognósticos e não foram avaliadas nessa análise para evitar redundância e manter um número aceitável de eventos por variável. Na análise multivariada, apenas a razão Na/K<sub>ur</sub> (HR = 0,600, IC 95% 0,385 – 0,936,  $p = 0,024$ ) foi independentemente associada à sobrevida em 30 dias.

A AUROC para a razão Na/K<sub>ur</sub> para prever a mortalidade em 30 dias foi de  $0,663 \pm 0,042$  (IC 95% 0,580 – 0,746,  $p = 0,004$ ). A Figura 6 apresenta a curva de Kaplan-Meier para mortalidade de acordo com a razão Na/K<sub>ur</sub> categorizada no ponto de corte escolhido pela análise da curva ROC. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 78,8% em indivíduos com razão Na/K<sub>ur</sub> < 1 e de 93,6% naqueles com valores  $\geq 1$  ( $p = 0,002$ ). Neste ponto de corte, a razão Na/K<sub>ur</sub> mostrou uma sensibilidade de 77,4%, especificidade de 53,1%, valor preditivo positivo de 21,1% e valor preditivo negativo de 93,6% para prever mortalidade dentro de 30 dias. A razão de verossimilhança positiva foi de 1,652 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,425. Quando a razão Na/K<sub>ur</sub> foi avaliada de acordo com a presença de LRA na admissão, não houve associação significativa à sobrevida em pacientes com disfunção renal na avaliação inicial. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi

de 77,6% em pacientes com razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  e 87,5% para pacientes com valor  $\geq 1$  ( $p = 0,342$ ). O impacto da razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  em prever mortalidade em 30 dias foi mais pronunciado em indivíduos sem LRA na admissão, com probabilidade de sobrevida em 30 dias de 81,0% nos pacientes com razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  e 95,3% naqueles com valores  $\geq 1$  ( $p = 0,005$ ).

Figura 6 - Sobrevida cumulativa de 30 dias de pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose de acordo com a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ .



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 78,8% em indivíduos com razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  e de 93,6% naqueles com valores  $\geq 1$  ( $p = 0,002$ , Log-Rank Test).  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina.

Tabela 7 - Análise da regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises dos parâmetros urinários de excreção de sódio.

(continua)

Variável	Sobreviventes (n = 192)	Óbitos (n = 33)	Regressão univariada de Cox	
			HR (IC 95%)	p
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	56,94 ± 11,33	57,03 ± 9,08	1,002 (0,972 – 1,033)	0,896
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	140 (72,9)	24 (72,7)	1,018 (0,473 – 2,191)	0,963
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>				
<b>Álcool</b>	103 (53,6)	19 (57,6)	0,864 (0,433 – 1,723)	0,678
<b>Hepatite C</b>	59 (30,7)	13 (39,4)	0,702 (0,349 – 1,411)	0,321
<b>Hepatite B</b>	11 (5,8)	4 (12,1)	0,496 (0,174 – 1,403)	0,189
<b>Criptogênica</b>	18 (9,4)	2 (6,1)	1,534 (0,367 – 6,409)	0,558
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	45 (23,4)	4 (12,1)	0,461 (0,162 – 1,312)	0,147
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	144 (75,0)	25 (78,1)	0,835 (0,361 – 1,931)	0,674
<b>Uso de IBPs, n (%)</b>	70 (36,6)	12 (36,4)	1,004 (0,494 – 2,041)	0,991
<b>Uso de beta-bloqueadores, n (%)</b>	65 (33,9)	13 (39,4)	0,702 (0,349 – 1,411)	0,321
<b>Complicações na admissão, n (%)</b>				
<b>Ascite</b>	108 (56,5)	28 (84,8)	3,824 (1,477 – 9,906)	0,006
<b>Encefalopatia hepática</b>	79 (42,2)	23 (69,7)	2,840 (1,351 – 5,967)	0,006
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	59 (31,6)	7 (21,2)	0,612 (0,265 – 1,409)	0,248
<b>Infecção bacteriana</b>	81 (42,4)	22 (66,7)	2,499 (1,211 – 5,153)	0,013

Tabela 7 - Análise da regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises dos parâmetros urinários de excreção de sódio.

(conclusão)

Variável	Sobreviventes (n = 192)	Óbitos (n = 33)	Regressão univariada de Cox	
			HR (IC 95%)	p
<b>Exames laboratoriais</b>				
<b>Leucócitos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), mediana (IIQ)</b>	6,38 (4,14 – 8,81)	7,25 (5,32 – 11,07)	1,094 (1,033 – 1,159)	0,002
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	135,59 ± 5,21	133,64 ± 4,97	0,938 (0,883 – 0,997)	0,040
<b>Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	1,00 (0,81 – 1,53)	1,90 (1,00 – 2,85)	1,153 (1,004 – 1,332)	0,044
<b>RNI, mediana (IIQ)</b>	1,42 (1,27 – 1,66)	1,64 (1,50 – 1,87)	1,412 (0,902 – 2,212)	0,132
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,55 ± 0,62	2,19 ± 0,78	0,420 (0,233 – 0,756)	0,004
<b>PCR (mg/L), mediana (IIQ)</b>	17,10 (6,10 – 43,70)	39,10 (14,55 – 63,65)	1,006 (1,000 – 1,011)	0,039
<b>Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	2,00 (1,00 – 3,40)	3,80 (2,30 – 9,40)	1,058 (1,026 – 1,092)	<0,001
<b>Na/K<sub>ur</sub>, mediana (IIQ)</b>	1,12 (0,32 – 2,64)	0,55 (0,25 – 0,99)	0,550 (0,359 – 0,843)	0,006
<b>FENa, mediana (IIQ)</b>	0,24 (0,89 – 0,76)	0,15 (0,06 – 0,40)	0,852 (0,512 – 1,418)	0,538
<b>LRA na admissão, n (%)</b>	59 (30,7)	15 (46,9)	1,888 (0,943 – 3,781)	0,073
<b>ACLF, n (%)</b>	43 (24,1)	19 (57,6)	3,568 (1,774 – 7,177)	<0,001
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	16,32 ± 5,85	23,14 ± 6,01	1,120 (1,075 – 1,168)	<0,001
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	79 (41,4)	25 (78,1)	4,387 (1,897 – 10,144)	0,001
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	6 (4 – 8)	9 (7 – 11)	1,369 (1,196 – 1,567)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL = *acute-on-chronic liver failure*; CLIF-SOFA = *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; FENa = fração de excreção de sódio; HR = *hazard ratio*; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IC = interval de confiança; IIQ = interval interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; Na/K<sub>ur</sub> = razão sódio e potássio em amostra isolada de urina; PCR = *protein C reativa*; RNI = relação normalizada internacional.

## 5.2 LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE NEUTROFÍLICA – NGAL

### 5.2.1 Características da casuística dos pacientes incluídos nas análises das concentrações séricas de NGAL

Cento e sessenta e um pacientes foram incluídos na análise das concentrações séricas de NGAL. As características de casuística destes pacientes podem ser observadas na tabela 8. A média de idade dos pacientes hospitalizados foi de  $58,49 \pm 11,05$  anos e 75,2% eram do sexo masculino. A causa mais comum de cirrose foi o consumo abusivo de álcool (54,7%), seguida de infecção pelo vírus da hepatite C (27,3%). A maioria dos pacientes apresentaram descompensação prévia de cirrose (88,8%) e, no momento da avaliação, foram predominantemente classificados como Child-Pugh B (46,8%) e C (46,3%), com a pontuação MELD média de  $17,60 \pm 6,92$ . Dentre as complicações clínicas presentes na admissão hospitalar, a ascite foi a mais frequente (63,1%).

Tabela 8 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises de NGAL.  
(continua)

Variável	Descompensação aguda
	(n = 161)
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	58,49 ± 11,05
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	121 (75,2)
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>	
Álcool	88 (54,7)
Hepatite C	44 (27,3)
Hepatite B	10 (6,2)
Criptogênica	9 (5,6)
Hepatite autoimune	9 (5,6)
EHNA	16 (9,9)
Outras <sup>2</sup>	8 (4,9)
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	25 (15,5)
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	143 (88,8)
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>	
Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), mediana (IIQ)	6,29 (4,33 – 9,31)
Sódio (mEq/L), média ± DP	136,24 ± 5,53
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	1,10 (0,84 – 1,95)
RNI, mediana (IIQ)	1,44 (1.31 – 1.63)

Tabela 8 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises de NGAL.  
(conclusão)

Variável	Descompensação aguda (n = 161)
Albumina (g/dL), média ± DP	2,61 ± 0,61
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	15,70 (5,80 – 45,60)
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ) (IQR)	2,10 (1,00 – 3,40)
NGAL (ng/mL), mediana (IIQ)	123,80 (79,20– 247,70)
Child-Pugh, média ± DP	9,25 ± 1,94
Child-Pugh A, n (%)	11 (6,9)
Child-Pugh B, n (%)	75 (46,8)
Child-Pugh C, n (%)	74 (46,3)
Pontuação MELD, média ± DP	17,60 ± 6,92
PAM, média ± DP	86,15 ± 15,61
Complicações na avaliação, n (%)	
Ascite	101 (63,1)
Encefalopatia hepática	82 (55,4)
Sangramento gastrointestinal	49 (33,1)
Infecção bacteriana	66 (41,0)
Falência orgânica, n (%)	
Falência hepática	8 (5,0)
Falência renal	40 (24,8)
Falência cerebral	23 (14,3)
Falência da coagulação	10 (6,2)
Falência circulatória	5 (3,1)
Uso de beta-bloqueadores, n (%)	66 (41,0)
Uso de IBPs, n (%)	77 (47,8)
CLIF-SOFA, mediana (IIQ)	7 (5 – 9)
ACLF, n (%)	54 (33,8)
Grau de ACLF, n (%)	
Grau 1	39 (24,4)
Grau 2	8 (5,0)
Grau 3	7 (4,4)

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. <sup>2</sup>Outros fatores etiológicos incluíram cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hemocromatose hereditária. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; DP = desvio padrão; EHNA = esteato-hepatite não alcoólica; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; MELD = *model for end-stage liver disease*; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.



### 5.2.2 Fatores associados às concentrações séricas de NGAL

Nos 161 pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, a concentração sérica de NGAL correlacionou-se positivamente à creatinina ( $r = 0,633$ ;  $p < 0,001$ ), contagem de leucócitos ( $r = 0,432$ ;  $p < 0,001$ ), PCR ( $r = 0,501$ ;  $p < 0,001$ ), CLIF-SOFA ( $r = 0,304$ ;  $p < 0,001$ ), pontuações Child-Pugh ( $r = 0,196$ ;  $p = 0,013$ ) e MELD ( $r = 0,521$ ;  $p < 0,001$ ), e negativamente à albumina ( $r = -0,158$ ;  $p = 0,046$ ), sódio ( $r = -0,169$ ;  $p = 0,034$ ) e pressão arterial média (PAM) ( $r = -0,234$ ;  $p = 0,003$ ). Não foram observadas correlações significativas com outras variáveis numéricas estudadas (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise de correlação de Spearman entre NGAL sérica, variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Variável	NGAL	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
<b>Idade</b>	0,112	0,158
<b>Creatinina</b>	<b>0,633</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Leucócitos</b>	<b>0,432</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST</b>	-0,046	0,563
<b>ALT</b>	-0,125	0,114
<b>FA</b>	-0,012	0,883
<b>GGT</b>	-0,105	0,185
<b>Bilirrubina total</b>	0,014	0,863
<b>Albumina</b>	<b>-0,158</b>	<b>0,046</b>
<b>RNI</b>	0,073	0,364
<b>Sódio</b>	<b>-0,169</b>	<b>0,034</b>
<b>PCR</b>	<b>0,501</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>CLIF-SOFA</b>	<b>0,304</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAM</b>	<b>-0,234</b>	<b>0,003</b>
<b>Child-Pugh</b>	<b>0,196</b>	<b>0,013</b>
<b>Pontuação MELD</b>	<b>0,521</b>	<b>&lt;0,001</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CLIF-SOFA = *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; FA = fosfatase alcalina; GGT = gama glutamil transferase; MELD = *model for end-stage liver disease*; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = razão normalizada internacional.

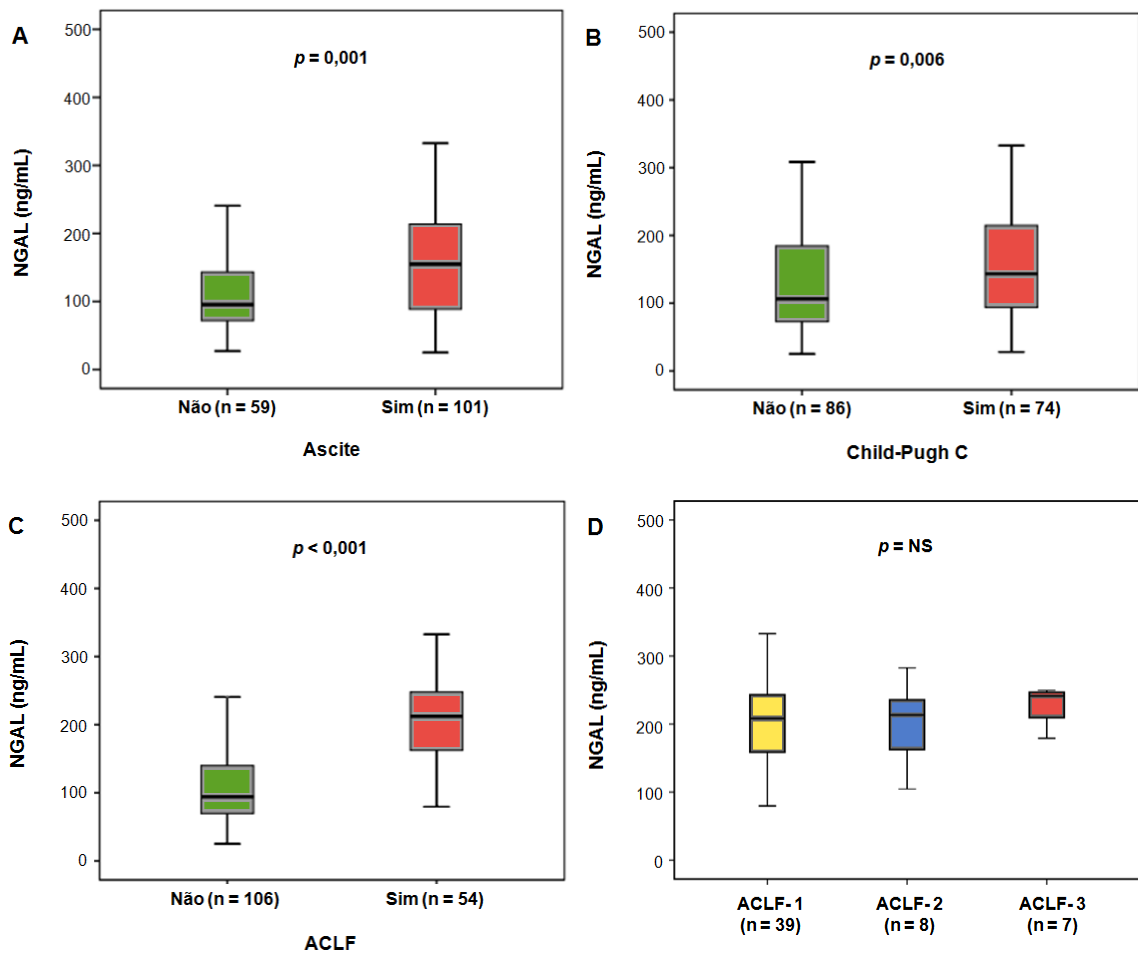
Não houve diferença significativa de acordo com o sexo na concentração sérica de NGAL (129,90 vs. 108,50 ng/mL;  $p = 0,279$ ). De forma semelhante, os níveis de NGAL não foram impactados significativamente pela etiologia da cirrose: álcool (108,95 vs. 141,00 ng/mL;  $p = 0,180$ ), VHC (105,50 vs. 129,90 ng/mL;  $p = 0,419$ ), VHB (122,20 vs. 123,80 ng/mL;  $p = 0,911$ ) e criptogênica (172,10 vs. 120,85 ng/mL;  $p = 0,162$ ).

Não foram observadas diferenças nas concentrações séricas de NGAL de acordo com o uso prévio de beta-bloqueadores (128,95 vs. 117,40 ng/mL;  $p = 0,428$ ) e IBPs (113,10 vs. 139,60 ng/mL;  $p = 0,518$ ), presença de etilismo ativo (93,97 vs. 127,00 ng/mL;  $p = 0,100$ ) e histórico de descompensação prévia (126,00 vs. 108,25 ng/mL;  $p = 0,261$ ).

Quando as concentrações de NGAL foram avaliadas de acordo com a presença de complicações específicas, valores de NGAL apresentaram-se aumentados na presença de ascite (155,00 vs. 95,39 ng/mL;  $p = 0,001$ ) (Figura 7A). Não foram observadas diferenças nas concentrações séricas de NGAL de acordo com a presença de encefalopatia hepática (142,15 vs. 110,45 ng/mL;  $p = 0,169$ ), de infecção bacteriana nas primeiras 48 horas de internação (133,20 vs. 115,45 ng/mL;  $p = 0,123$ ) e de hemorragia digestiva alta (107,50 vs. 139,90 ng/mL;  $p = 0,360$ ).

Pacientes classificados com Child-Pugh C apresentaram concentrações séricas de NGAL superiores àqueles classificados como Child-Pugh A ou B (143,15 vs. 106,45 ng/mL;  $p = 0,006$ ) (Figura 7B). ACLF também se relacionou a maior mediana de concentração sérica de NGAL (212,25 vs. 94,10 ng/mL;  $p < 0,001$ ) (Figura 7C), porém não houve diferença entre os graus de ACLF e os valores medianos de NGAL (ACLF-1: 208,20 ng/mL; ACLF-2: 213,30 ng/mL; ACLF-3: 241,30 ng/mL) (Figura 7D).

Figura 7 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de NGAL em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições específicas.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A linha dentro da caixa indica o valor mediano; a caixa compreende a faixa interquartil de 25% a 75%; e as linhas externas representam os valores mais altos e mais baixos. Valores maiores para NGAL sérico foram observados na presença de ascite (A;  $p = 0,001$ ), Child-Pugh C (B;  $p = 0,006$ ) e ACLF (C;  $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os graus de ACLF e os valores medianos de NGAL (D;  $p = \text{NS}$ ). ACLF= *acute-on-chronic liver failure*; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*. NS = não significante.

### 5.2.3 NGAL e a presença de LRA em pacientes com descompensação aguda da cirrose

A presença de LRA na admissão foi observada em 60 pacientes e associou-se significativamente com valores aumentados de NGAL (211,20 vs. 94,24 ng/mL,  $p < 0,001$ ), contagem de leucócitos (6,90 vs.  $5,37 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,007$ ), creatinina sérica (2,20 vs. 0,90 mg/dL,  $p < 0,001$ ), PCR (27,00 vs. 10,45 mg/L,  $p < 0,001$ ), MELD ( $21,85 \pm 7,16$  vs.  $15,06 \pm 5,38$ ,  $p < 0,001$ ), CLIF-SOFA (8 vs. 6,  $p < 0,001$ ), presença de ascite (78,3 vs. 54,0%,  $p =$

0,002) e ACLF (70,0 vs. 12,0%,  $p < 0,001$ ), quando comparado ao grupo de 101 pacientes sem LRA na admissão (Tabela 10).

Tabela 10 - Características dos pacientes incluídos nas análises de NGAL, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo.

(continua)

Variável	Com LRA na admissão (n = 60)	Sem LRA na admissão (n = 101)	<i>p</i>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	60,73 ± 11,42	57,16 ± 10,65	0,047
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	49 (81,7)	72 (71,3)	0,141
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>			
Álcool	32 (53,3)	56 (55,4)	0,795
Hepatite C	17 (28,3)	27 (26,7)	0,826
Hepatite B	3 (5,0)	7 (6,9)	0,450
Criptogênica	1 (1,7)	8 (7,9)	0,155
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	4 (6,7)	21 (20,8)	0,017
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	57 (95,0)	86 (85,1)	0,055
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>			
Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), mediana (IIQ)	6,90 (5,22 – 10,87)	5,37 (3,84 – 8,55)	0,007
Sódio (mEq/L), média ± DP	135,73 ± 5,91	136,55 ± 5,30	0,371
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	2,20 (1,61 – 2,78)	0,90 (0,80 – 1,10)	<0,001
RNI, mediana (IIQ)	1,43 (1,31 – 1,69)	1,45 (1,29 – 1,59)	0,477
Albumina (g/dL), média ± DP	2,71 ± 0,70	2,55 ± 0,54	0,136
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	27,00 (11,10 – 65,20)	10,45 (4,50 – 23,55)	<0,001
BT (mg/dL), mediana (IIQ)	2,00 (0,90 – 4,00)	2,15 (1,10 – 3,40)	0,782
NGAL (ng/mL), mediana (IIQ)	211,20 (146,22 – 239,50)	94,24 (67,84 – 140,20)	<0,001
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	9,50 ± 1,94	9,10 ± 1,93	0,208
Child-Pugh A, n (%)	3 (5,0)	8 (8,0)	0,538
Child-Pugh B, n (%)	26 (43,3)	49 (49,0)	0,487
Child-Pugh C, n (%)	31 (51,7)	43 (43,0)	0,287
<b>MELD, média ± DP</b>	21,85 ± 7,16	15,06 ± 5,38	<0,001
<b>PAM, média ± DP</b>	84,88 ± 16,68	86,93 ± 14,97	0,427
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>			
Ascite	47 (78,3)	54 (54,0)	0,002
Encefalopatia hepática	35 (63,6)	47 (50,5)	0,121
Sangramento gastrointestinal	13 (23,6)	36 (38,7)	0,060
Infecção bacteriana	26 (43,3)	40 (40,0)	0,678
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	8 (6 – 10)	6 (4 – 7)	<0,001
<b>ACLF, n (%)</b>	42 (70,0)	12 (12,0)	<0,001

Tabela 10 - Características dos pacientes incluídos nas análises de NGAL, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo.

(conclusão)

Variável	Com LRA na admissão (n = 60)	Sem LRA na admissão (n = 101)	<i>p</i>
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>			
<b>Grau 1</b>	33 (55,0)	6 (6,0)	<0,001
<b>Grau 2</b>	4 (6,7)	4 (4,0)	0,474
<b>Grau 3</b>	5 (8,3)	2 (2,0)	0,104

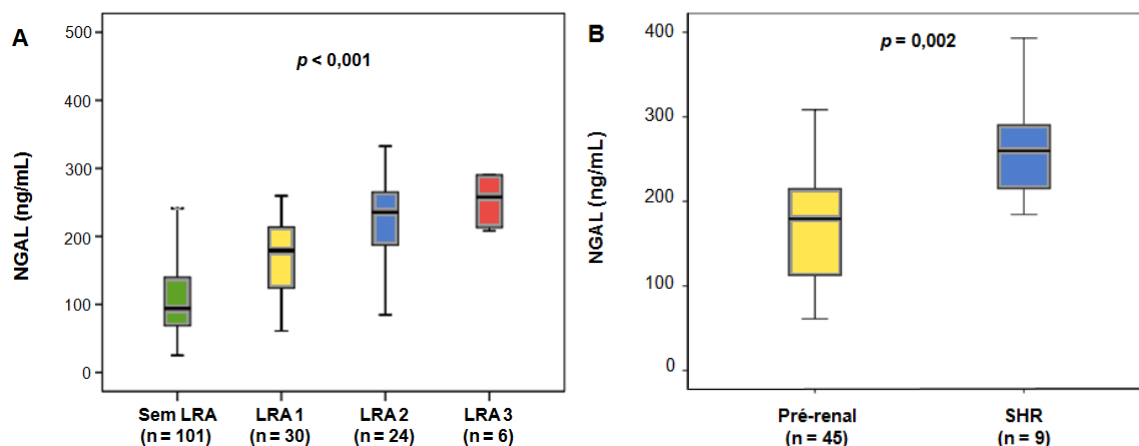
Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; BT = bilirrubina total; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; DP = desvio padrão; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

Uma análise de regressão logística para investigar fatores independentemente associados com a LRA na admissão foi realizada incluindo as seguintes covariáveis: idade, presença de ascite, leucometria total, PCR e NGAL. Outras variáveis com significância estatística na análise bivariada não foram incluídas na análise de regressão porque já estão incluídas ou intimamente relacionadas à definição de LRA. Nesta análise, apenas NGAL foi independentemente associada com a LRA na admissão (OR 1,019, IC 95%, 1,012 – 1,027,  $p < 0,001$ ).

As concentrações de NGAL elevaram-se progressivamente de acordo com o estadiamento da LRA: LRA ausente – 94,24 ng/mL; LRA1 – 179,20 ng/mL; LRA2 – 235,50 ng/mL; LRA3 – 257,85 ng/mL ( $p < 0,001$ ) (Figura 8A). Informações sobre o fenótipo da LRA na admissão estava disponível para 55 pacientes (91,6%). LRA pré-renal foi observada em 45 casos (81,8%), LRA-SHR em 9 (16,4%) e NTA em somente 1 paciente (1,8%). Pacientes com SHR apresentaram níveis de NGAL significativamente mais elevados em comparação com LRA pré-renal (259,70 ng/mL vs. 179,30 ng/mL;  $p = 0,002$ ) (Figura 8B). A AUROC de NGAL para prever SHR foi  $0,837 \pm 0,064$  ( $p = 0,002$ , IC 95% 0,712 – 0,962). NGAL apresentou melhor desempenho para exclusão de SHR, com sensibilidade de 78%, especificidade de 76%, VPP de 39% e um VPN de 94% no ponto de corte de 215,00 ng/mL.

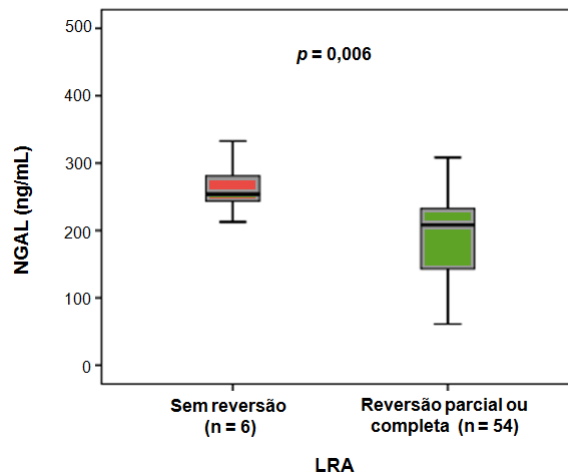
Figura 8 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de NGAL em pacientes com LRA na admissão.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A linha dentro da caixa indica o valor mediano; a caixa compreende a faixa interquartil de 25% a 75%; e as linhas externas representam os valores mais altos e mais baixos. As concentrações séricas de NGAL aumentaram progressivamente de acordo com o aumento do estadiu da LRA na admissão (A;  $p < 0,001$ ). Pacientes com SHR na admissão apresentaram valores séricos de NGAL maiores que os pacientes com LRA pré-renal na admissão (B;  $p = 0,002$ ). LRA = lesão renal aguda; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*; SHR = síndrome hepatorenal.

As concentrações séricas de NGAL foram também avaliadas quanto à reversão da LRA da admissão. Reversão parcial foi observada em quatro pacientes, reversão completa em 50 casos, e sem reversão em seis indivíduos. Concentrações séricas de NGAL foram semelhantes entre os pacientes com reversão parcial e completa da LRA (202,60 vs. 208,95 ng/mL;  $p = 0,937$ ). Níveis menores de NGAL foram associados à reversão parcial ou completa da LRA em comparação à ausência de reversão (208,15 vs. 253,75 ng/mL;  $p = 0,006$ ) (Figura 9). A AUROC de NGAL para prever reversão da LRA foi  $0,829 \pm 0,061$  ( $p = 0,009$ , IC 95% 0,708 – 0,949). NGAL inferior a 242,00 ng/mL apresentou sensibilidade e especificidade de 83%, VPP de 98% e VPN de 36% para prever reversão parcial ou completa da LRA.

Figura 9 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de NGAL em pacientes sem reversão ou com reversão parcial ou completa da LRA da admissão.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A linha dentro da caixa indica o valor mediano; a caixa compreende a faixa interquartil de 25% a 75%; e as linhas externas representam os valores mais altos e mais baixos. As concentrações séricas de NGAL foram maiores em pacientes que evoluíram a óbito antes da reversão quando comparadas aos grupos de pacientes com reversão parcial ou completa da LRA da admissão ( $p = 0,006$ ). LRA = lesão renal aguda; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*.

#### 5.2.4 Concentrações séricas de NGAL em pacientes sem LRA na admissão

Dos 101 pacientes sem LRA na admissão, 22 (21,8%) desenvolveram LRA durante algum momento da internação. A mediana entre a internação e a definição de LRA foi de 8 dias. As características destes pacientes estão descritas na tabela 11.

Tabela 11 - Características dos pacientes incluídos nas análises de NGAL, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo.

Variável	LRA durante a internação (n = 22)	Sem LRA durante a internação (n = 79)	<i>p</i>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	59,50 ± 9,29	56,51 ± 10,97	0,246
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	16 (72,7)	56 (70,9)	0,866
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>			
<b>Álcool</b>	11 (50,0)	45 (57,0)	0,561
<b>Hepatite C</b>	6 (27,3)	21 (26,6)	0,948
<b>Hepatite B</b>	2 (9,1)	5 (6,3)	0,644
<b>Criptogênica</b>	3 (13,6)	5 (6,3)	0,367
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	6 (27,3)	15 (19,0)	0,388
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	17 (77,3)	69 (87,3)	0,308
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>			
<b>Leucócitos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), mediana (IIQ)</b>	5,27 (4,50 – 8,50)	5,47 (3,73 – 8,70)	0,633
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	134,48 ± 5,97	137,10 ± 5,00	0,043
<b>Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	1,09 (0,88 – 1,45)	0,90 (0,80 – 1,00)	0,020
<b>RNI, mediana (IIQ)</b>	1,49 (1,33 – 1,78)	1,43 (1,28 – 1,58)	0,185
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,31 ± 0,57	2,61 ± 0,52	0,026
<b>PCR (mg/L), mediana (IIQ)</b>	19,45 (10,43 – 59,65)	8,26 (4,35 – 19,96)	0,009
<b>BT (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	2,80 (1,20 – 3,95)	2,00 (1,00 – 3,10)	0,151
<b>NGAL (ng/mL), mediana (IIQ)</b>	121,15 (76,08 – 170,70)	83,81 (67,05 – 118,30)	0,054
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	10,05 ± 1,86	8,83 ± 1,88	0,009
<b>Child-Pugh A, n (%)</b>	1 (4,5)	7 (9,0)	0,681
<b>Child-Pugh B, n (%)</b>	6 (27,3)	53 (55,1)	0,021
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	15 (68,2)	28 (35,9)	0,007
<b>MELD, média ± DP</b>	17,48 ± 6,36	14,37 ± 4,90	0,016
<b>PAM, média ± DP</b>	84,22 ± 12,86	87,68 ± 15,49	0,352
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	16 (72,7)	38 (48,7)	0,046
<b>Encefalopatia hepática</b>	12 (60,0)	35 (47,9)	0,339
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	6 (30,0)	30 (41,4)	0,367
<b>Infecção bacteriana</b>	13 (59,1)	27 (34,6)	0,038
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	7 (5 – 9)	6 (4 – 7)	0,114
<b>ACLF, n (%)</b>	7 (31,8)	5 (6,5)	0,004
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>			
<b>Grau 1</b>	4 (18,2)	2 (2,6)	0,020
<b>Grau 2</b>	3 (13,6)	1 (1,3)	0,032
<b>Grau 3</b>	0 (0,0)	2 (2,6)	0,607

Fonte: Elaborada pela autora.



Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; BT = bilirrubina total; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; DP = desvio padrão; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; NGAL = *neutrophil-gelatinase-associated lipocalin*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

Na análise bivariada, a progressão para LRA durante a internação foi associada à classificação Child-Pugh B e C, presença de ascite, infecção bacteriana, ACLF, creatinina mais elevada na admissão, níveis de PCR, albumina mais baixa e maior pontuação MELD. Houve uma tendência de níveis mais elevados de NGAL na admissão em pacientes que evoluíram para LRA durante a internação (121,15 vs. 83,81 ng/mL;  $p = 0,054$ ). No entanto, em uma análise de regressão logística que incluiu NGAL e covariáveis com significância estatística na análise bivariada (creatinina, PCR, Child-Pugh C, ACLF e infecção bacteriana), apenas PCR na admissão foi independentemente associada à progressão para LRA (OR 1,021, IC 95% 1,003 – 1,039,  $p = 0,020$ ).

### 5.2.5 NGAL e prognóstico na cirrose hepática

Durante o seguimento de 30 dias, 30 pacientes foram a óbito (19%). Uma análise de regressão univariada de Cox foi realizada para investigar os fatores associados à mortalidade neste período (Tabela 12). Nessa análise, a presença de ascite (HR 9,295, IC 95% 2,214 – 39,029;  $p = 0,002$ ), encefalopatia hepática (HR 2,696, IC 95% 1,152 – 6,313;  $p = 0,022$ ), contagem de leucócitos (HR 1,167, IC 95% 1,087 – 1,253;  $p < 0,001$ ), sódio sérico (HR 0,935, IC 95% 0,876 – 0,999;  $p = 0,045$ ), creatinina (HR 1,270, IC 95% 1,099 – 1,468;  $p = 0,001$ ), RNI (HR 1,588, IC 95% 1,169 – 2,158;  $p = 0,003$ ), bilirrubina total (HR 1,056, IC 95% 1,016 – 1,098;  $p = 0,006$ ), NGAL (HR 1,006, IC 95% 1,003 – 1,010;  $p < 0,001$ ), LRA (HR 2,478, IC 95% 1,203 – 5,104;  $p = 0,014$ ), ACLF (HR 2,988, IC 95% 1,451 – 6,155;  $p = 0,003$ ), pontuação MELD (HR 1,097, IC 95% 1,062 – 1,133;  $p < 0,001$ ), Child-Pugh C (HR 5,279, IC 95% 2,157 – 12,921;  $p < 0,001$ ), e escore CLIF-SOFA (HR 1,393, IC 95% 1,236 – 1,571;  $p < 0,001$ ), foram associados com mortalidade.

Tabela 12 - Análise da regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises de NGAL.

(continua)

Variável	Sobreviventes (n = 131)	Óbitos (n = 30)	Regressão univariada de Cox	
			HR (IC 95%)	p
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	58,20 ± 11,55	59,77 ± 8,54	1,011 (0,979 – 1,044)	0,517
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	95 (72,5)	26 (86,7)	2,277 (0,795 – 6,524)	0,126
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>				
<b>Álcool</b>	73 (55,7)	15 (50,0)	0,799 (0,391 – 1,635)	0,540
<b>Hepatite C</b>	35 (26,7)	9 (30,0)	1,212 (0,555 – 2,646)	0,630
<b>Hepatite B</b>	8 (6,1)	2 (6,7)	1,093 (0,260 – 4,588)	0,903
<b>Criptogênica</b>	7 (5,3)	2 (6,7)	1,250 (0,298 – 5,248)	0,760
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	22 (16,8)	3 (10,0)	0,579 (0,175 – 1,907)	0,369
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	116 (88,5)	27 (90,0)	1,147 (0,348 – 3,782)	0,821
<b>Uso de beta-bloqueadores, n (%)</b>	56 (43,4)	10 (34,5)	0,709 (0,330 – 1,524)	0,378
<b>Uso de IBPs, n (%)</b>	66 (50,4)	11 (36,7)	0,597 (0,284 – 1,255)	0,174
<b>Complicações na admissão, n (%)</b>				
<b>Ascite</b>	73 (56,2)	28 (93,3)	9,295 (2,214 – 39,029)	0,002
<b>Encefalopatia hepática</b>	60 (50,4)	22 (75,9)	2,696 (1,152 – 6,313)	0,022
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	41 (34,5)	8 (27,6)	0,771 (0,342 – 1,741)	0,532
<b>Infecção bacteriana</b>	49 (37,7)	17 (56,7)	1,696 (0,956 – 4,046)	0,066
<b>Exames laboratoriais</b>				
<b>Leucócitos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), mediana (IIQ)</b>	5,68 (3,97 – 8,74)	8,34 (6,27 – 12,11)	1,167 (1,087 – 1,253)	<0,001
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	136,65 ± 5,13	134,50 ± 6,82	0,935 (0,876 – 0,999)	0,045
<b>Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	1,10 (0,80 – 1,70)	1,40 (1,00 – 3,10)	1,270 (1,099 – 1,468)	0,001
<b>RNI, mediana (IIQ)</b>	1,38 (1,29 – 1,56)	1,67 (1,54 – 1,89)	1,588 (1,169 – 2,158)	0,003

Tabela 12 - Análise da regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias entre pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises de NGAL.

(conclusão)

Variável	Sobreviventes (n = 131)	Óbitos (n = 30)	Regressão univariada de Cox	
			HR (IC 95%)	p
Albumina (g/dL), média ± DP	2,65 ± 0,56	2,43 ± 0,78	0,536 (0,277 – 1,038)	0,065
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	14,90 (5,50 – 39,60)	22,90 (8,85 – 76,53)	1,008 (1,000 – 1,016)	0,053
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)	2,00 (0,90 – 3,10)	3,30 (2,05 – 10,38)	1,056 (1,016 – 1,098)	0,006
NGAL (ng/mL), mediana (IIQ)	109,00 (73,90 – 187,30)	194,50 (120,40 – 248,30)	1,006 (1,003 – 1,010)	<0,001
LRA na admissão, n (%)	43 (32,8)	17 (56,7)	2,478 (1,203 – 5,104)	0,014
ACLF, n (%)	37 (28,5)	17 (56,7)	2,988 (1,451 – 6,155)	0,003
Pontuação MELD, média ± DP	16,17 ± 6,18	23,80 ± 6,61	1,097 (1,062 – 1,133)	<0,001
Child-Pugh C, n (%)	50 (38,5)	24 (80,0)	5,279 (2,157 – 12,921)	<0,001
CLIF-SOFA, mediana (IIQ)	6 (4 – 8)	9 (7 – 11)	1,393 (1,236 – 1,571)	<0,001

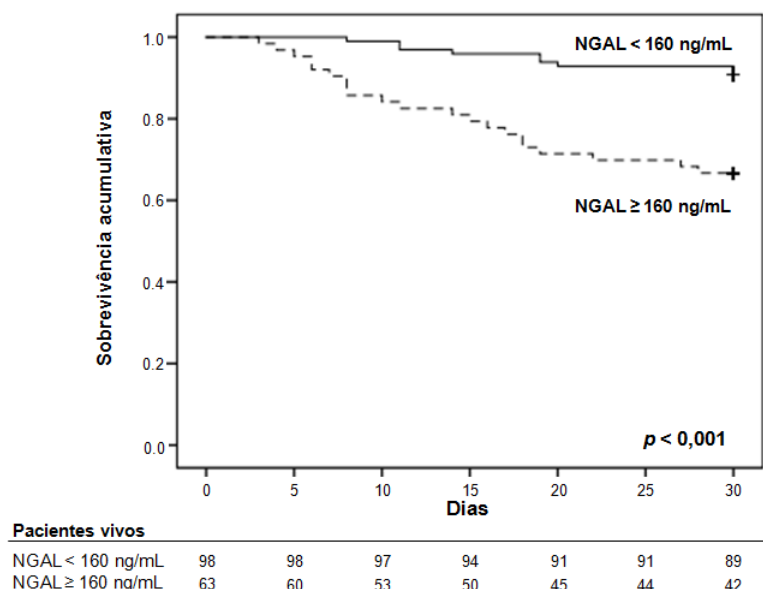
Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL = *acute-on-chronic liver failure*; CLIF-SOFA = *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; HR = *hazard ratio*; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IC = interval de confiança; IIQ = interval interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; NGAL = *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*; PCR = *protein C reativa*; RNI = relação normalizada internacional.

As seguintes variáveis foram incluídas em uma análise de regressão múltipla de Cox: NGAL, Child-Pugh C, ACLF e infecção bacteriana. O escore MELD e outras variáveis já incluídas nos modelos prognósticos não foram avaliados nesta análise para evitar redundância e manter um número aceitável de eventos por variável. Nesta análise, apenas NGAL (HR = 1,005, IC 95% 1,000 - 1,009,  $p = 0,037$ ) e Child-Pugh C (HR = 4,105, IC 95% 1,647 - 10,229,  $p = 0,002$ ) foram independentemente associados à sobrevida em 30 dias.

A área sob a curva ROC da NGAL sérica para prever a mortalidade em 30 dias foi  $0,712 \pm 0,052$  (IC 95% 0,611 – 0,814,  $p < 0,001$ ). A figura 10 apresenta a curva de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com NGAL sérica categorizada no ponto de corte de 160 ng/mL. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias foi de 90,8% nos pacientes com NGAL < 160 ng/mL e 66,7% naqueles com valores  $\geq 160$  ng/mL ( $p < 0,001$ ). Com esse ponto de corte, as concentrações séricas de NGAL mostraram uma sensibilidade de 70%, especificidade de 68%, valor preditivo positivo de 33% e valor preditivo negativo de 91% para prever a mortalidade em 30 dias. A razão de verossimilhança positiva foi de 2,183 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,442.

Figura 10 - Sobrevida cumulativa de 30 dias de pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose de acordo com as concentrações séricas de NGAL.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 90,8% em indivíduos com concentrações de NGAL < 160 ng/mL e de 66,7% naqueles com valores  $\geq 160$  ng/mL ( $p < 0,001$ , Log-Rank Test).

### 5.3 CISTATINA C SÉRICA

#### 5.3.1 Características da casuística dos pacientes incluídos nas análises das concentrações séricas de cistatina C

Cento e oitenta e um pacientes foram incluídos na análise das concentrações séricas de cistatina C (CysC). As características de casuística destes pacientes podem ser observadas na tabela 13. A média de idade dos pacientes hospitalizados foi de  $58,01 \pm 11,26$  anos, sendo 73,5% do sexo masculino. A causa mais comum de cirrose foi o consumo abusivo de álcool (52,5%), seguida de infecção pelo vírus da hepatite C (28,7%). A maioria dos pacientes apresentou descompensação prévia da cirrose (99,4%) e, no momento da avaliação, foram predominantemente classificados como Child-Pugh B (48,9%) e C (44,8%), com a pontuação MELD média de  $17,58 \pm 7,08$ . Dentre as complicações clínicas presentes na admissão hospitalar, a ascite foi a mais frequente (60,2%).

Tabela 13 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C. (continua)

Variável	Descompensação aguda (n = 181)
<b>Idade (anos), média <math>\pm</math> DP</b>	58,01 $\pm$ 11,26
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	133 (73,5)
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>	
Álcool	95 (52,5)
Hepatite C	52 (28,7)
Hepatite B	11 (6,1)
Criptogênica	10 (5,5)
Hepatite autoimune	11 (6,1)
EHNA	17 (9,4)
Outras <sup>2</sup>	4 (1,7)
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	30 (16,6)
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	180 (99,4)
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>	
Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), mediana (IIQ)	6,38 (4,33 – 9,31)
Sódio (mEq/L), média $\pm$ DP	136,12 $\pm$ 5,39
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	1,10 (0,88 – 1,80)
RNI, mediana (IIQ)	1,44 (1,31 – 1,63)

Tabela 13 - Características de casuística dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C.

(conclusão)

Variável	Descompensação aguda
	(n = 181)
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,59 ± 0,59
<b>PCR (mg/L), mediana (IIQ)</b>	17,50 (5,75 – 81,00)
<b>Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	2,10 (1,00 – 3,40)
<b>CysC<sub>adm</sub> (mg/L), mediana (IIQ)</b>	1,33 (1,02 – 2,05)
<b>CyscC<sub>48h</sub> (mg/L), mediana (IIQ)</b>	1,27 (0,98 – 1,91)
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	9,22 ± 1,93
<b>Child-Pugh A, n (%)</b>	11 (6,1)
<b>Child-Pugh B, n (%)</b>	88 (48,9)
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	81 (44,8)
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	17,58 ± 7,08
<b>PAM, média ± DP</b>	86,11 ± 15,79
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>	
<b>Ascite</b>	109 (60,2)
<b>Encefalopatia hepática</b>	93 (51,4)
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	57 (31,5)
<b>Infecção bacteriana</b>	76 (42,0)
<b>Falência orgânica, n (%)</b>	
<b>Falência hepática</b>	10 (5,5)
<b>Falência renal</b>	41 (22,7)
<b>Falência cerebral</b>	25 (13,8)
<b>Falência de coagulação</b>	11 (6,1)
<b>Falência circulatória</b>	5 (2,8)
<b>Uso de beta-bloqueadores, n (%)</b>	75 (41,4)
<b>Uso de IBPs, n (%)</b>	88 (48,6)
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	6 (5 – 9)
<b>ACLF, n (%)</b>	57 (31,5)
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>	
<b>Grau 1</b>	41 (22,7)
<b>Grau 2</b>	8 (4,4)
<b>Grau 3</b>	8 (4,4)

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. <sup>2</sup>Outros fatores etiológicos incluíram cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hemocromatose hereditária. ACLF= *acute-on-chronic liver failure*; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; CysC<sub>adm</sub> = cistatina C de admissão; CysC<sub>48h</sub> = cistatina C de 48 horas após internação; DP = desvio padrão; EHNA = esteato-hepatite não alcoólica; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; MELD = *model for end-stage liver disease*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

### 5.3.2 Fatores associados à cistatina C

Nos cento e oitenta e um pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, a CysC de admissão (CysC<sub>adm</sub>) correlacionou-se positivamente com idade ( $r = 0,197$ ;  $p = 0,008$ ), creatinina sérica ( $r = 0,816$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 11), contagem de leucócitos ( $r = 0,179$ ;  $p = 0,016$ ), PCR ( $r = 0,288$ ;  $p < 0,001$ ), escore CLIF-SOFA ( $r = 0,383$ ;  $p < 0,001$ ) e pontuação MELD ( $r = 0,578$ ;  $p < 0,001$ ), e negativamente com alanina aminotransferase (ALT) ( $r = -0,201$ ;  $p = 0,007$ ) e pressão arterial média (PAM) ( $r = -0,188$ ;  $p = 0,013$ ). Não foram observadas correlações significativas com outras variáveis numéricas estudadas (Tabela 14).

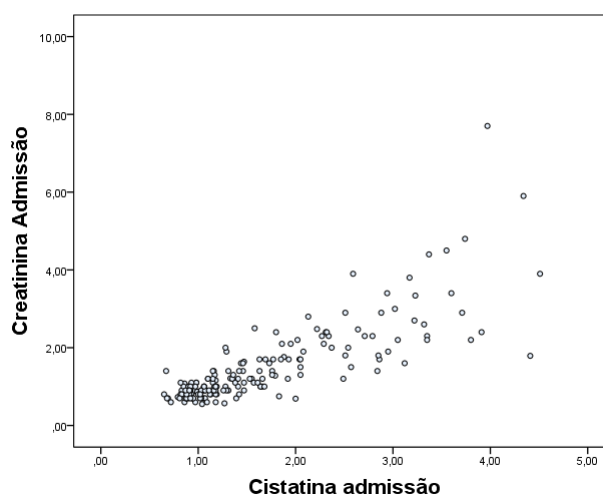
Tabela 14 - Análise de correlação de Spearman entre a cistatina C, variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Variável	Cistatina C	
	<i>r</i>	<i>p</i> -valor
<b>Idade</b>	<b>0,197</b>	<b>0,008</b>
<b>Creatinina</b>	<b>0,816</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Leucócitos</b>	<b>0,179</b>	<b>0,016</b>
AST	-0,099	0,186
ALT	<b>-0,201</b>	<b>0,007</b>
FA	-0,018	0,812
GGT	-0,131	0,079
<b>Bilirrubina total</b>	0,028	0,712
<b>Albumina</b>	0,014	0,853
<b>RNI</b>	0,080	0,288
<b>Sódio</b>	-0,099	0,189
<b>PCR</b>	<b>0,288</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>CLIF-SOFA</b>	<b>0,383</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAM</b>	<b>-0,188</b>	<b>0,013</b>
<b>Pontuação Child-</b>	-0,114	0,129
<b>Pontuação MELD</b>	<b>0,578</b>	<b>&lt;0,001</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: Legenda: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; FA = fosfatase alcalina; FENa = fração de excreção do sódio; GGT = gama glutamil transferase; MELD = *model for end-stage liver disease*; Na/K<sub>ur</sub> = razão urinária de sódio e potássio; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = razão normalizada internacional.

Figura 11 - Diagrama de dispersão dos valores de creatinina e cistatina C de admissão em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: Diagrama de dispersão dos valores de creatinina e cistatina C de admissão em pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda da cirrose ( $r = 0,816$ ;  $p < 0,001$ ).

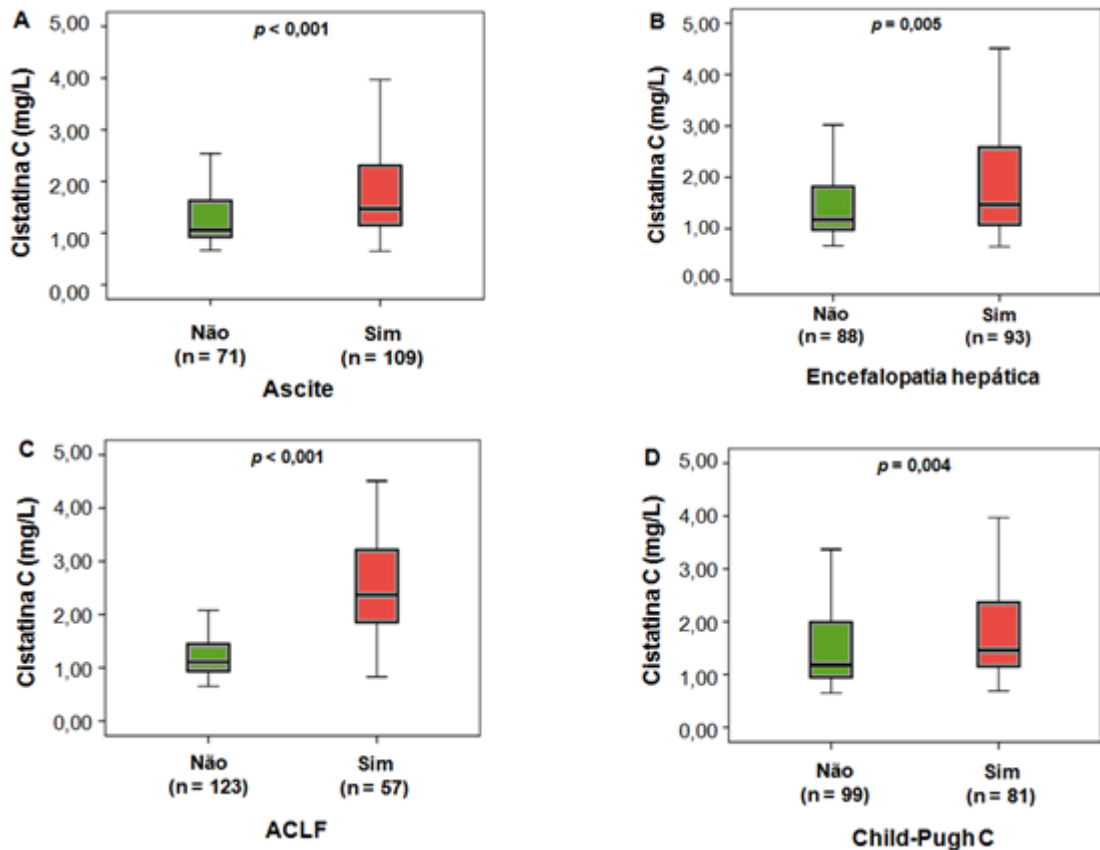
Não houve diferença significativa de acordo com o sexo nas concentrações séricas de  $CysC_{adm}$  (1,41 vs. 1,18 mg/L;  $p = 0,279$ ). A etiologia da cirrose também não impactou estatisticamente nos níveis deste biomarcador: álcool (1,29 vs. 1,40 mg/L;  $p = 0,304$ ), VHC (1,21 vs. 1,36 mg/L;  $p = 0,846$ ), VHB (1,18 vs. 1,36 mg/L;  $p = 0,762$ ) e criptogênica (1,67 vs. 1,30 mg/L;  $p = 0,135$ ).

Não foram observadas diferenças para  $CysC_{adm}$  de acordo com o uso prévio de beta-bloqueadores (1,31 vs. 1,36 mg/L;  $p = 0,949$ ) e inibidores da bomba de prótons (IBPs) (1,28 vs. 1,42 mg/L;  $p = 0,902$ ), bem como na presença de etilismo ativo (1,10 vs. 1,41 mg/L;  $p = 0,051$ ).

Maiores concentrações de  $CysC_{adm}$  foram observadas na presença de ascite (1,47 vs. 1,06 mg/L;  $p < 0,001$ ) (Figura 12A) e encefalopatia hepática (1,47 vs. 1,18 mg/L;  $p = 0,005$ ) (Figura 12B). Por outro lado, a presença de HDA na admissão e infecção nas primeiras 48 horas não influenciaram os níveis de  $CysC_{adm}$  (1,28 vs. 1,41 mg/L;  $p = 0,310$ ; 1,43 vs. 1,26 mg/L;  $p = 0,230$ ; respectivamente). Além disso, valores mais elevados de  $CysC_{adm}$  foram observados em pacientes com ACLF (2,37 vs. 1,11 mg/L;  $p < 0,001$ ) (Figura 12C) e naqueles classificados como Child-Pugh C (1,46 vs. 1,18 mg/L;  $p = 0,004$ ) (Figura 12D).



Figura 12 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de cistatina C em pacientes com descompensação aguda de cirrose de acordo com a presença de condições específicas.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A linha dentro da caixa indica o valor mediano; a caixa compreende a faixa interquartil de 25% a 75%; e as linhas externas representam os valores mais altos e mais baixos. Valores mais elevados de cistatina C sérica foram observados na presença de ascite (A;  $p < 0,001$ ), encefalopatia hepática (B;  $p = 0,005$ ), ACLF (C;  $p < 0,001$ ) e Child-Pugh C (D;  $p = 0,004$ ). ACLF= *acute-on-chronic liver failure*.

### 5.3.3 Concentrações séricas de cistatina C e a presença de LRA em pacientes com descompensação aguda da cirrose

Dos 181 pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose, 67 (47%) foram diagnosticados com LRA na admissão. A presença de LRA na admissão foi significativamente associada com o gênero masculino (82,1 vs. 68,4%,  $p = 0,044$ ), presença de ascite (76,1 vs. 51,3%,  $p = 0,001$ ), ACLF (44,0 vs. 13,0%,  $p < 0,001$ ), maior contagem de leucócitos (7,23 vs.  $5,42 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,004$ ), creatinina sérica (2,10 vs. 0,90 mg/dL,  $p < 0,001$ ), PCR (28,40 vs. 11,30 mg/L,  $p < 0,001$ ),  $\text{CysC}_{\text{adm}}$  (2,31 vs. 1,07 mg/L,  $p < 0,001$ ) e de 48 horas após a internação ( $\text{CysC}_{48\text{h}}$ ) (1,87 vs. 1,04 mg/L,  $p < 0,001$ ), pontuação MELD ( $22,15 \pm 7,49$  vs.  $14,87 \pm 5,23$ ,  $p < 0,001$ ) e CLIF-SOFA (8 vs. 6,  $p < 0,001$ ). (Tabela 15).

Tabela 15 - Características dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C, com ou sem LRA na admissão, e comparações entre os grupos de estudo.

Variável	Com LRA na admissão (n = 67)	Sem LRA na admissão (n = 114)	<i>p</i>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	59,99 ± 11,34	56,84 ± 11,10	0,070
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	55 (82,1)	78 (68,4)	0,044
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>			
Álcool	37 (52,5)	58 (50,9)	0,572
Hepatite C	17 (25,4)	35 (30,7)	0,444
Hepatite B	3 (4,5)	8 (7,0)	0,366
Criptogênica	1 (1,5)	9 (7,9)	0,138
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	9 (13,4)	21 (18,4)	0,384
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	66 (98,5)	114 (100,0%)	0,370
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>			
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ), mediana (IIQ)	7,23 (5,14 – 10,94)	5,42 (3,86 – 8,76)	0,004
Sódio (mEq/L), média ± DP	135,39 ± 5,82	136,55 ± 5,09	0,168
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	2,10 (1,60 – 2,60)	0,90 (0,80 – 1,10)	<0,001
RNI, mediana (IIQ)	1,48 (1,32 – 1,83)	1,44 (1,31 – 1,59)	0,216
Albumina (g/dL), média ± DP	2,69 ± 0,70	2,54 ± 0,52	0,135
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	28,40 (11,82 – 64,02)	11,30 (4,47 – 23,70)	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)	2,10 (0,90 – 4,40)	2,10 (1,10 – 3,30)	0,730
CysC <sub>adm</sub> (mg/L), mediana (IIQ)	2,31 (1,69 – 3,05)	1,07 (0,92 – 1,37)	<0,001
CysC <sub>48h</sub> (mg/L), mediana (IIQ)	1,87 (1,54 – 2,74)	1,04 (0,92 – 1,30)	<0,001
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	9,57 ± 1,96	9,02 ± 1,90	0,065
Child-Pugh A, n (%)	3 (4,5)	8 (7,1)	0,360
Child-Pugh B, n (%)	29 (43,3)	59 (52,2)	0,247
Child-Pugh C, n (%)	35 (52,2)	46 (40,7)	0,133
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	22,15 ± 7,49	14,87 ± 5,23	<0,001
<b>PAM, média ± DP</b>	84,12 ± 16,45	87,30 ± 15,33	0,196
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>			
Ascite	51 (76,1)	58 (51,3)	0,001
Encefalopatia hepática	40 (59,7)	53 (46,5)	0,086
Sangramento gastrointestinal	17 (25,4)	40 (36,0)	0,140
Infecção bacteriana	30 (44,8)	46 (40,7)	0,593
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	8 (6 – 10)	6 (4 – 7)	<0,001
<b>ACLF, n (%)</b>	44 (65,7)	13 (11,5)	<0,001
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>			
Grau 1	34 (77,3)	7 (53,8)	0,099
Grau 2	4 (9,1)	4 (30,8)	0,070
Grau 3	6 (13,6)	2 (15,4)	0,591

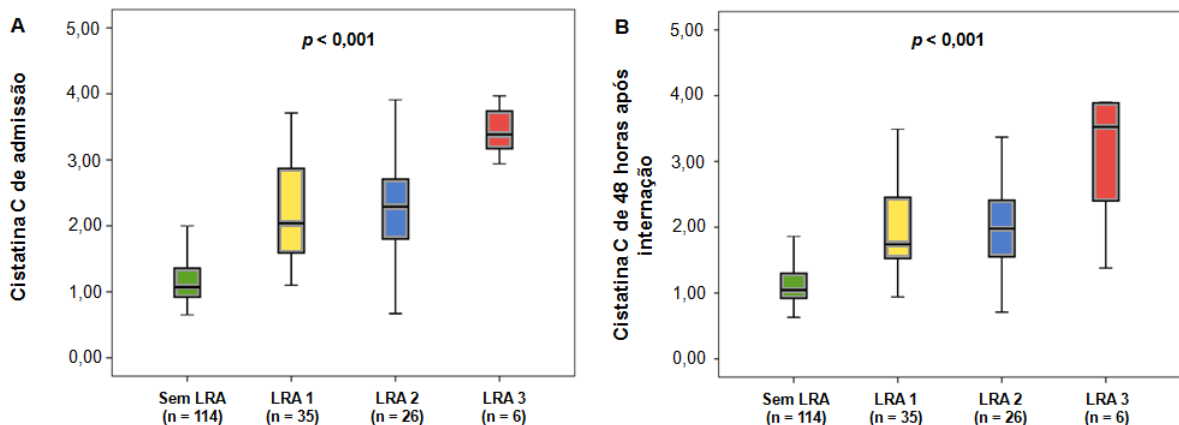
Fonte: Elaborada pela autora.

Nota:<sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; BT = bilirrubina total; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; CysC<sub>adm</sub> = cistatina C de admissão; CysC<sub>48h</sub> = cistatina C de 48 horas após a internação; DP = desvio padrão; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

Os pacientes com LRA na admissão distribuíram-se entre estágio 1 (n = 35), estágio 2 (n = 26) e estágio 3 (n = 6). A causa da LRA na admissão estava disponível para 59 indivíduos (88%): 76% pré-renal, 22% síndrome hepatorenal e 2% necrose tubular aguda. Ao se comparar as concentrações séricas de CysC<sub>adm</sub> em função do fenótipo da LRA, valores medianos maiores foram encontrados entre os pacientes com SHR quando comparados ao grupo de pacientes com LRA pré-renal (3,02 vs. 2,05 mg/L;  $p = 0,022$ ), sendo que pacientes com NTA não foram inseridos na análise em função do baixo número.

Os valores de CysC<sub>adm</sub> elevaram-se progressivamente de acordo com o estágio da LRA: LRA ausente – 1,07 mg/L; LRA 1 – 2,04 mg/L; LRA 2 – 2,29 mg/L; LRA 3 – 3,38 mg/L ( $p < 0,001$ ) (Figura 13A). O mesmo perfil de resultados foi encontrado para CysC<sub>48h</sub>: pacientes com LRA na admissão apresentaram valores maiores deste analito quando comparados ao grupo de pacientes sem LRA (1,87 vs. 1,04 mg/L,  $p < 0,001$ ) e os valores de CysC<sub>48h</sub> aumentaram de forma progressiva conforme o estadiamento da LRA (LRA ausente – 1,04 mg/L; LRA 1 – 1,74 mg/L; LRA 2 – 1,98 mg/L; LRA 3 – 3,52 mg/L ( $p < 0,001$ ) (Figura 13B).

Figura 13 - Diagrama de caixas das concentrações séricas de cistatina C de admissão e de 48 horas após a internação em pacientes com descompensação aguda da cirrose de acordo com o estadiamento da LRA na admissão.



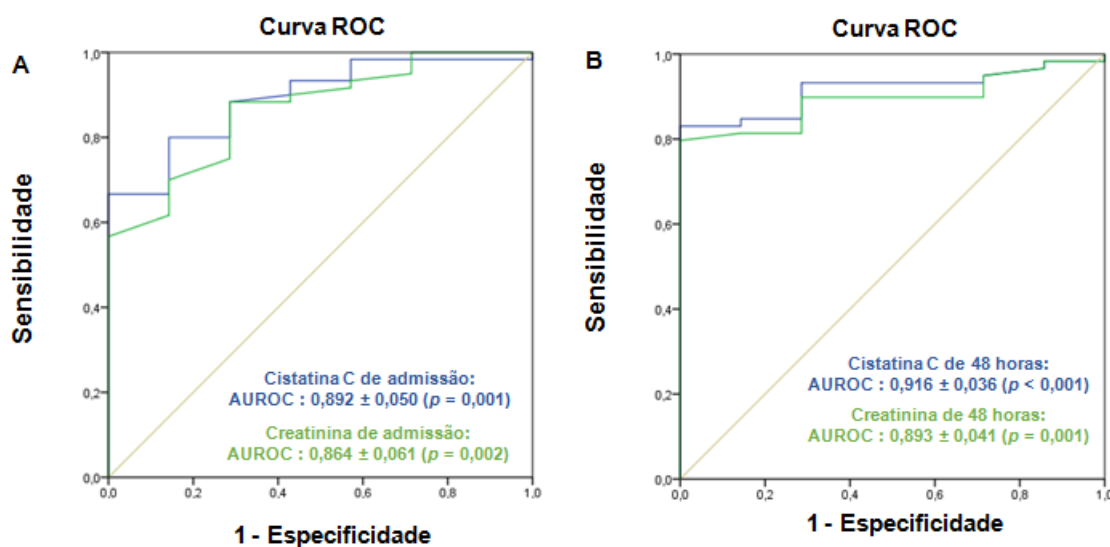
Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A linha dentro da caixa indica o valor mediano; a caixa compreende a faixa interquartil de 25% a 75%; e as linhas externas representam os valores mais altos e mais baixos. Na

admissão, concentrações séricas de cistatina C de admissão (mg/L) elevaram-se progressivamente de acordo com a gravidade da LRA (A;  $p < 0,001$ ), da mesma forma que as concentrações séricas de cistatina C de 48 horas após a internação (mg/L) apresentaram aumento gradual em função do estadiamento da LRA (B;  $p < 0,001$ ).  
LRA = lesão renal aguda.

Além do estadiamento e fenótipo da LRA da admissão, as concentrações séricas de cistatina C foram também avaliadas em relação à reversão da disfunção renal aguda presente no momento da hospitalização. Dos 67 indivíduos com LRA na admissão, 4 evoluíram com reversão parcial, 56 com reversão completa e 7 foram a óbito antes da reversão. Pacientes com reversão parcial ou completa ( $n = 60$ ) apresentaram menores concentrações de  $CysC_{adm}$  quando comparados ao grupo de pacientes sem reversão ( $n = 7$ ) (2,17 vs. 3,60 mg/L,  $p = 0,001$ ).

A cistatina C apresentou áreas sob a curva ROC numericamente superiores em relação à creatinina para prever reversão parcial ou completa da LRA nas dosagens de admissão (Figura 14A) ( $0,892 \pm 0,050$  vs.  $0,864 \pm 0,061$ ) e de 48 horas ( $0,916 \pm 0,036$  vs.  $0,893 \pm 0,041$ ) (Figura 14B). Concentração sérica de  $CysC_{adm}$  de 3 mg/L demonstrou uma sensibilidade de 86%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 33% e valor preditivo negativo de 98% para prever reversão parcial ou completa da LRA da admissão.

Figura 14 - Curva ROC das concentrações séricas de cistatina C e creatinina, de admissão e de 48 horas após a internação, para a predição de reversão parcial ou completa da LRA.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A área sob a curva ROC (AUROC) da cistatina C de admissão (linha azul) foi superior à creatinina de admissão (linha verde) em prever reversão parcial ou completa da LRA da admissão (A). A AUROC da cistatina C de 48 horas após a internação (linha azul) foi numericamente maior que da creatinina de 48 horas após a internação (linha verde) em prever reversão parcial ou completa da LRA da admissão (B). LRA = lesão renal aguda.

### 5.3.4 Cistatina C em pacientes sem LRA na admissão

Dos 114 pacientes sem LRA na admissão, 97 (85%) permaneceram sem a progressão durante a internação e 17 (15%) progrediram para LRA, distribuídos da seguinte forma: LRA 1 = 9 (8%), LRA 2 = 6 (5%), LRA 3 = 2 (2%). O desenvolvimento da LRA em algum momento da hospitalização foi significativamente associado com concentrações séricas de sódio ( $133,75 \pm 6,16$  vs.  $137,02 \pm 4,77$  mEq/L,  $p = 0,017$ ), creatinina ( $1,10$  vs.  $0,90$  mg/dL,  $p = 0,040$ ), PCR ( $26,40$  vs.  $8,60$  mg/L,  $p = 0,003$ ), CysC<sub>adm</sub> ( $1,42$  vs.  $1,05$  mg/L,  $p = 0,003$ ) e CysC<sub>48h</sub> ( $1,45$  vs.  $1,00$  mg/L,  $p < 0,001$ ), pontuação MELD ( $18,59 \pm 6,73$  vs.  $14,21 \pm 4,66$ ,  $p = 0,001$ ), classificação Child-Pugh C ( $70,6$  vs.  $35,4\%$ ,  $p = 0,007$ ) e presença de ACLF na admissão ( $35,3$  vs.  $7,3\%$ ,  $p = 0,004$ ). (Tabela 16).

Tabela 16 - Características dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo.

(continua)

Variável	LRA durante a internação (n = 17)	Sem LRA durante a internação (n = 97)	<i>p</i>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	59,59 ± 10,30	56,36 ± 11,22	0,252
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	11 (64,7)	67 (69,1)	0,721
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>			
Álcool	7 (41,2)	51 (52,6)	0,386
Hepatite C	2 (11,8)	33 (34,0)	0,066
Hepatite B	1 (5,9)	7 (7,2)	0,659
Criptogênica	4 (23,5)	5 (5,2)	0,027
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	4 (23,5)	17 (17,5)	0,383
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	-	-	-
<b>Exames laboratoriais (sangue)</b>			
Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), mediana (IIQ)	6,52 (4,54 – 8,70)	5,34 (3,76 – 8,34)	0,236
Sódio (mEq/L), média ± DP	133,75 ± 6,16	137,02 ± 4,77	0,017
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)	1,10 (0,75 – 1,50)	0,90 (0,80 – 1,00)	0,040
RNI, mediana (IIQ)	1,48 (1,33 – 1,86)	1,44 (1,30 – 1,59)	0,420
Albumina (g/dL), média ± DP	2,35 ± 0,60	2,57 ± 0,50	0,093
PCR (mg/L), mediana (IIQ)	26,40 (12,30 – 60,50)	8,60 (4,30 – 20,00)	0,003
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)	3,15 (1,15 – 5,42)	2,00 (1,05 – 3,00)	0,066
CysC <sub>adm</sub> (mg/L), mediana (IIQ)	1,42 (1,12 – 1,81)	1,05 (0,92 – 1,24)	0,003
CysC <sub>48h</sub> (mg/L), mediana (IIQ)	1,45 (1,23 – 2,01)	1,00 (0,90 – 1,20)	<0,001
<b>Child-Pugh, média ± DP</b>	10,06 ± 1,98	8,83 ± 1,83	0,014

Tabela 16 - Características dos pacientes incluídos nas análises de cistatina C, com ou sem LRA durante a internação, e comparações entre os grupos de estudo.

(conclusão)

Variável	LRA durante a internação (n = 17)	Sem LRA durante a internação (n = 97)	p
<b>Child-Pugh A, n (%)</b>	1 (5,9)	7 (7,3)	0,655
<b>Child-Pugh B, n (%)</b>	4 (23,5)	55 (57,3)	0,010
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	12 (70,6)	34 (35,4)	0,007
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	18,59 ± 6,73	14,21 ± 4,66	0,001
<b>PAM, média ± DP</b>	83,19 ± 12,06	88,00 ± 15,76	0,247
<b>Complicações na avaliação, n (%)</b>			
<b>Ascite</b>	12 (70,6)	46 (47,9)	0,085
<b>Encefalopatia hepática</b>	9 (52,9)	44 (45,4)	0,563
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	5 (29,4)	35 (37,2)	0,536
<b>Infecção bacteriana</b>	10 (58,8)	36 (37,5)	0,099
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	6 (5 – 9)	6 (4 – 7)	0,257
<b>ACLF, n (%)</b>	6 (35,3)	7 (7,3)	0,004
<b>Grau de ACLF, n (%)</b>			
<b>Grau 1</b>	3 (50,0)	4 (51,7)	0,617
<b>Grau 2</b>	3 (50,0)	1 (14,3)	0,217
<b>Grau 3</b>	0 (0,0)	2 (28,6)	0,269

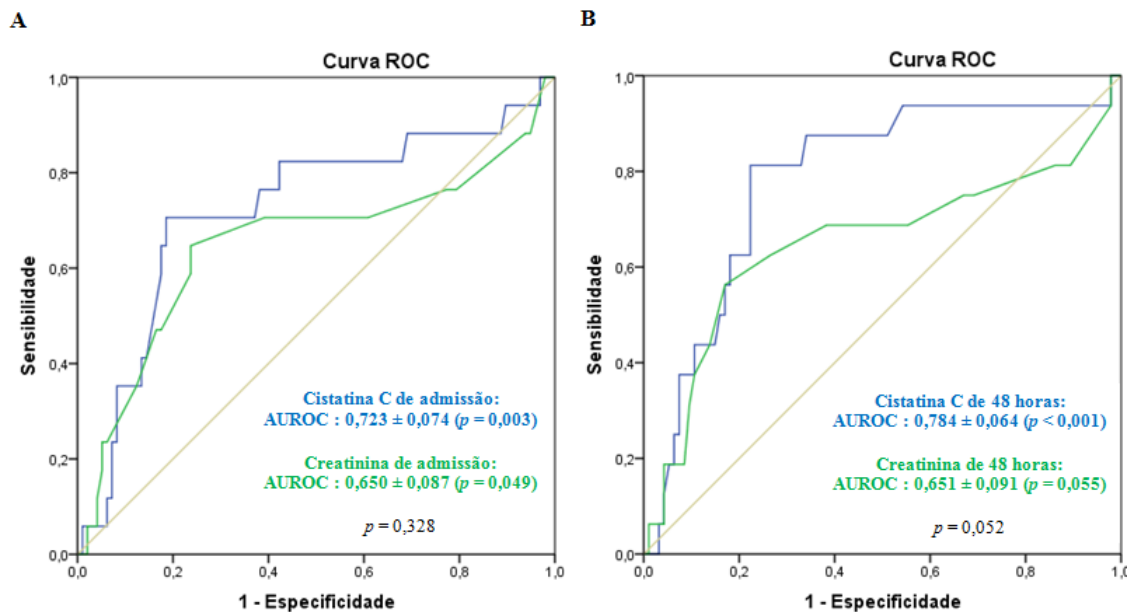
Fonte: Elaborada pela autora.

Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL= *acute-on-chronic liver failure*; BT = bilirrubina total; CLIF-SOFA= *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; CysC<sub>adm</sub> = cistatina C de admissão; CysC<sub>48h</sub> = cistatina C de 48 horas após a internação; DP = desvio padrão; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IIQ = intervalo interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; PAM = pressão arterial média; PCR = proteína C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

Foi realizada análise de regressão logística dos fatores associados à progressão para LRA incluindo as seguintes covariáveis de admissão: creatinina, CysC<sub>adm</sub> e Child-Pugh C. Nesta análise, apenas Child-Pugh C na admissão foi independentemente relacionado à progressão para LRA durante a internação (OR 3,946, IC 95%, 1,255 – 12,405,  $p = 0,019$ ).

A área sob a curva ROC da CysC<sub>adm</sub> foi numericamente superior à da creatinina para prever progressão para LRA em pacientes inicialmente sem a disfunção renal, porém sem diferença estatística ( $0,723 \pm 0,074$  vs.  $0,650 \pm 0,087$ ;  $p = 0,328$ ) (Figura 15A). A CysC<sub>48h</sub> mostrou área sob a curva ROC maior em relação à creatinina de 48 horas para prever LRA ( $0,784 \pm 0,064$  vs.  $0,651 \pm 0,091$ ;  $p = 0,052$ ) (Figura 15B).

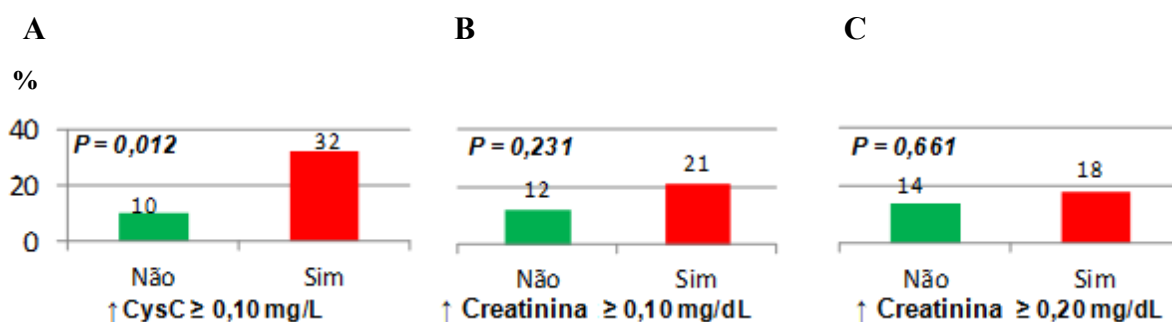
Figura 15 - Curva ROC das concentrações sérias de cistatina C e creatinina, de admissão e de 48 horas após a internação, para prever progressão para LRA.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A área sob a curva ROC (AUROC) da cistatina C de admissão (linha azul) foi numericamente superior à da creatinina de admissão (linha verde) em prever progressão para LRA, porém sem diferença estatística (A;  $p = 0,328$ ). A AUROC da cistatina C de 48 horas após a internação (linha azul) foi maior em relação à creatinina de 48 horas após a internação (linha verde) em prever LRA (B;  $p = 0,052$ ). LRA = lesão renal aguda.

Para estes pacientes sem LRA na admissão, uma elevação de apenas 0,10 mg/L de cistatina C nas primeiras 48 horas de internação foi associada a maior risco de progressão para LRA (32% vs. 10%;  $p = 0,012$ ) (Figura 16A). Elevações sutis de creatinina nas primeiras 48 horas (0,10 ou 0,20 mg/dL) não foram associadas à progressão para LRA ou óbito (Figuras 16B e 16C). Uma nova análise de regressão logística foi realizada incluindo as seguintes covariáveis creatinina de admissão, Child-Pugh C e elevação de CysC  $\geq 0,10$  mg/L nas primeiras 48 horas. Nesta análise, Child-Pugh C (OR 3,787, IC 95%, 1,187 – 12,085,  $p = 0,024$ ) e elevação de CysC  $\geq 0,10$  mg/L (OR 3,466, IC 95%, 1,122 – 10,706,  $p = 0,031$ ) se associaram de forma independente à progressão para LRA.

Figura 16 - Elevações de cistatina C e de creatinina nas primeiras 48 horas de internação em pacientes sem LRA na admissão e prognóstico de progressão para LRA durante a internação.



Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: CysC = cistatina C sérica; LRA = lesão renal aguda; Sim = progressão para LRA durante a internação; Não = não progressão para a LRA durante a internação.

### 5.3.5 Cistatina C e prognóstico na cirrose hepática

Durante o seguimento, 30 pacientes morreram (16,6%). Uma análise de regressão univariada de Cox foi realizada para investigar os fatores associados à mortalidade neste período (Tabela 17). Nessa análise, a presença de descompensação prévia (HR 0,057, IC 95% 0,007 – 0,445;  $p = 0,006$ ), ascite (HR 10,271, IC 95% 2,446 – 43,124;  $p = 0,001$ ), encefalopatia hepática (HR 3,335, IC 95% 1,431 – 7,774;  $p = 0,005$ ), contagem de leucócitos (HR 1,124, IC 95% 1,058 – 1,195;  $p < 0,001$ ), sódio sérico (HR 0,925, IC 95% 0,865 – 0,990;  $p = 0,023$ ), creatinina de admissão (HR 1,303, IC 95% 1,134 – 1,496;  $p < 0,001$ ), creatinina de 48 horas após a internação (HR 1,028, IC 95% 1,008 – 1,047;  $p = 0,005$ ), RNI (HR 1,576, IC 95% 1,140 – 2,179;  $p = 0,006$ ), PCR (HR 1,009, IC 95% 1,001 – 1,017;  $p = 0,032$ ), bilirrubina total (HR 1,056, IC 95% 1,019 – 1,095;  $p = 0,003$ ), CysC<sub>adm</sub> (HR 2,278, IC 95% 1,640 – 3,164;  $p < 0,001$ ), CysC<sub>48h</sub> (HR 2,210, IC 95% 1,737 – 2,812;  $p < 0,001$ ), LRA na admissão (HR 2,488, IC 95% 1,208 – 5,123;  $p = 0,013$ ), ACLF (HR 4,355, IC 95% 2,071 – 9,157;  $p < 0,001$ ), Child-Pugh C (HR 5,499, IC 95% 2,247 – 13,457;  $p < 0,001$ ), pontuação MELD (HR 1,099, IC 95% 1,064 – 1,136;  $p < 0,001$ ) e CLIF-SOFA (HR 1,419, IC 95% 1,263 – 1,593;  $p < 0,001$ ) foram associados com mortalidade em 30 dias.



Tabela 17 - Análise de regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises de cistatina C.

(continua)

Variável	Sobreviventes	Óbitos	Regressão univariada da COX	
	(n = 151)	(n = 30)	HR (IC 95%)	p
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	57,58 ± 11,69	60,17 ± 8,59	1,018 (0,986 – 1,051)	0,278
<b>Gênero masculino, n (%)</b>	108 (71,5)	25 (83,3)	1,883 (0,721 – 4,918)	0,197
<b>Etiologia da cirrose<sup>1</sup>, n (%)</b>				
<b>Álcool</b>	82 (54,3)	13 (43,3)	0,671 (0,326 – 1,381)	0,278
<b>Hepatite C</b>	42 (27,8)	10 (33,3)	1,296 (0,607 – 2,769)	0,503
<b>Hepatite B</b>	9 (6,0)	2 (6,7)	1,116 (0,266 – 4,684)	0,881
<b>Criptogênica</b>	8 (5,3)	2 (6,7)	0,887 (0,406 – 1,935)	0,763
<b>Etilismo ativo, n (%)</b>	28 (18,5)	2 (6,7)	0,344 (0,082 – 1,445)	0,145
<b>IBPs, n (%)</b>	79 (52,3)	9 (30,0)	0,984 (0,710 – 1,362)	0,920
<b>Beta-bloqueadores, n (%)</b>	66 (43,7)	9 (30,0)	0,583 (0,267 – 1,273)	0,176
<b>Descompensação prévia, n (%)</b>	151 (100,0)	29 (96,7)	0,057 (0,007 – 0,445)	0,006
<b>Complicação na admissão, n (%)</b>				
<b>Ascite</b>	81 (54,0)	28 (93,3)	10,271 (2,446 – 43,124)	0,001
<b>Encefalopatia hepática</b>	70 (46,4)	23 (76,7)	3,335 (1,431 – 7,774)	0,005
<b>Sangramento gastrointestinal</b>	47 (31,8)	10 (33,3)	1,088 (0,509 – 2,325)	0,827
<b>Infecção bacteriana</b>	59 (39,3)	17 (56,7)	1,856 (0,901 – 3,821)	0,093
<b>Exames laboratoriais</b>				
<b>Leucócitos (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), mediana (IIQ)</b>	5,73 (4,10 – 8,85)	8,34 (6,10 – 12,12)	1,124 (1,058 – 1,195)	<0,001
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	136,52 ± 5,02	134,13 ± 6,68	0,925 (0,865 – 0,990)	0,023

Tabela 17 - Análise de regressão univariada de Cox de fatores associados à mortalidade em 30 dias em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose incluídos nas análises de cistatina C.

Variável	Sobreviventes (n = 151)	Óbitos (n = 30)	(conclusão)	
			Regressão univariada da COX HR (IC 95%)	p
<b>Creatinina<sub>adm</sub> (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	1,10 (0,80 – 1,70)	1,55 (1,00 – 3,10)	1,303 (1,134 – 1,496)	<0,001
<b>Creatinina<sub>48h</sub> (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	1,00 (0,80 – 1,50)	1,85 (1,10 – 3,30)	1,028 (1,008 – 1,047)	0,005
<b>RNI, mediana (IIQ)</b>	1,39 (1,30 – 1,58)	1,65 (1,54 – 1,86)	1,576 (1,140 – 2,179)	0,006
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,62 ± 0,54	2,46 ± 0,70	0,623 (0,315 – 1,230)	0,173
<b>PCR (mg/L), mediana (IIQ)</b>	15,10 (5,45 – 39,40)	25,35 (9,80 – 76,53)	1,009 (1,001 – 1,017)	0,032
<b>Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IIQ)</b>	2,00 (1,00 – 3,10)	3,30 (2,05 – 10,38)	1,056 (1,019 – 1,095)	0,003
<b>CysC<sub>adm</sub> (mg/L), mediana (IIQ)</b>	1,19 (0,97 – 1,93)	1,86 (1,42 – 3,36)	2,278 (1,640 – 3,164)	<0,001
<b>CysC<sub>48h</sub> (mg/L), mediana (IIQ)</b>	1,17 (0,96 – 1,65)	2,31 (1,54 – 3,21)	2,210 (1,737 – 2,812)	<0,001
<b>LRA na admissão, n (%)</b>	50 (33,1)	17 (56,7)	2,488 (1,208 – 5,123)	0,013
<b>ACLF, n (%)</b>	38 (25,3)	19 (63,3)	4,355 (2,071 – 9,157)	<0,001
<b>Pontuação MELD, média ± DP</b>	16,27 ± 6,27	24,14 ± 7,38	1,099 (1,064 – 1,136)	<0,001
<b>Child-Pugh C, n (%)</b>	57 (38,0)	24 (80,0)	5,499 (2,247 – 13,457)	<0,001
<b>CLIF-SOFA, mediana (IIQ)</b>	6 (4 – 8)	9 (7 – 11)	1,419 (1,263 – 1,593)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

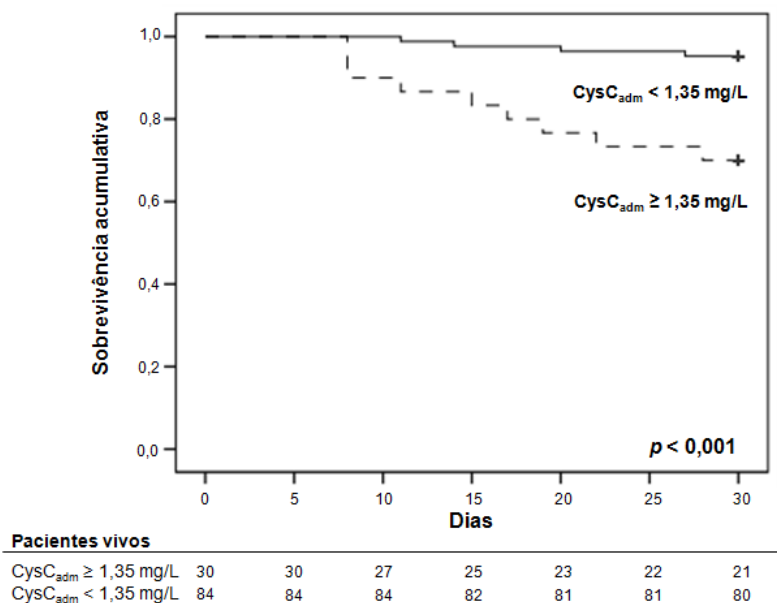
Nota: <sup>1</sup>Mais de um fator etiológico pode estar presente em casos específicos. ACFL = *acute-on-chronic liver failure*; CLIF-SOFA = *chronic liver failure-sequential organ failure assessment*; Creatinina<sub>adm</sub> = creatinina de admissão; Creatinina<sub>48h</sub> = creatinina de 48 horas após a internação; CysC<sub>adm</sub> = cistatina C de admissão; CysC<sub>48h</sub> = cistatina C de 48 horas após a internação; HR = *hazard ratio*; IBPs = inibidores da bomba de prótons; IC = interval de confiança; IIQ = interval interquartil; LRA = lesão renal aguda; MELD = *model for end-stage liver disease*; PCR = protein C reativa; RNI = relação normalizada internacional.

As seguintes variáveis foram incluídas em uma análise de regressão múltipla de Cox:  $CysC_{adm}$ , Child-Pugh C, ACLF e infecção bacteriana. O escore MELD e outras variáveis já incluídas nos modelos prognósticos não foram avaliados nesta análise para evitar redundância e manter um número aceitável de eventos por variável. Nesta análise, apenas  $CysC_{adm}$  (HR = 1,791, IC 95% 1,216 - 2,636,  $p = 0,003$ ) e Child-Pugh C (HR = 3,705, IC 95% 1,471 - 9,332,  $p = 0,005$ ) foram independentemente associados à sobrevida em 30 dias. A mesma análise foi realizada incluindo a creatinina de admissão e as demais covariáveis (Child-Pugh C, ACLF e infecção bacteriana). Nesta análise a creatinina não permaneceu relacionada à mortalidade em 30 dias (HR = 1,091, IC 95% 0,905 - 1,316,  $p = 0,362$ ).

A área sob a curva ROC da  $CysC_{adm}$  foi significativamente superior à creatinina de admissão para prever mortalidade em 30 dias ( $0,752 \pm 0,046$  vs.  $0,681 \pm 0,058$ ;  $p = 0,047$ ). Na avaliação de 48 horas, a área sob a curva da  $CysC_{48h}$  foi numericamente superior à da creatinina, porém sem diferença estatística ( $0,805 \pm 0,044$  vs.  $0,760 \pm 0,053$ ;  $p = 0,196$ ). A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias foi de 87,7% para pacientes com  $CysC_{adm} < 2,1$  mg/L e 68,9% entre aqueles com valores  $\geq 2,1$  mg/L ( $p = 0,002$ ).

Quando avaliados apenas os pacientes sem LRA, a área sob a curva ROC da  $CysC_{adm}$  para prever mortalidade em 30 dias foi numericamente superior à da creatinina, porém sem diferença estatística ( $0,749 \pm 0,069$  vs.  $0,654 \pm 0,088$ ;  $p = 0,223$ ). Entre os pacientes sem LRA, a probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 30 dias foi de 95,2% para pacientes com  $CysC_{adm} < 1,35$  mg/L e 70,0% entre aqueles com valores  $\geq 1,35$  mg/L ( $p < 0,001$ ) (Figura 17).

Figura 17 - Sobrevida cumulativa de 30 dias de pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose, sem LRA na admissão, de acordo com as concentrações séricas de cistatina C de admissão.

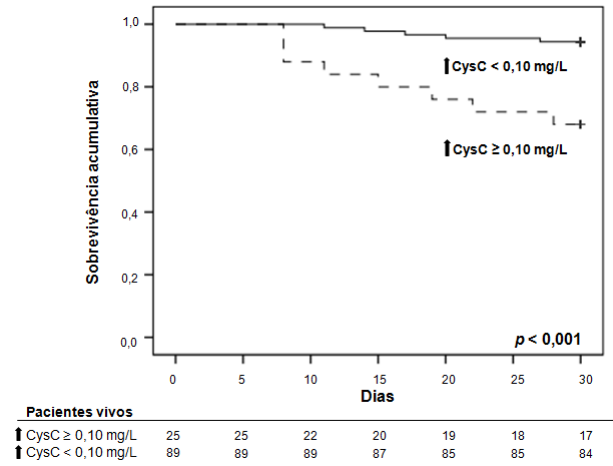


Fonte: Elaborada pela autora. Legenda: A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 95,2% em indivíduos sem LRA na admissão com concentrações séricas de CysC<sub>adm</sub> < 1,35 mg/L e de 70,0% naqueles com valores ≥ 1,35 mg/L ( $p < 0,001$ , Log-Rank Test). CysC<sub>adm</sub> = cistatina C sérica de admissão; LRA = lesão renal aguda.

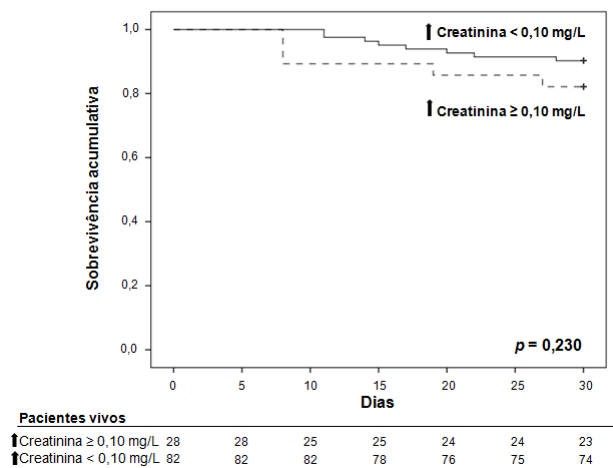
Elevações  $\geq 0,10$  mg/L de CysC nas primeiras 48 horas em pacientes sem LRA na admissão também se associaram à menor sobrevida em 30 dias (68,0% vs. 94,4%;  $p < 0,001$ ) (Figura 18A). Por outro lado, elevações de creatinina  $\geq 0,10$  mg/dL nas primeiras 48 horas não impactaram significativamente a sobrevida em 30 dias (82,1% vs. 90,2%;  $p = 0,230$ ) (Figura 18B). Resultados semelhantes foram observados para elevações de creatinina  $\geq 0,20$  mg/dL (81,8% vs. 88,9%;  $p = 0,468$ ) (Figura 18C).

Figura 18 - Elevações de cistatina C e de creatinina nas primeiras 48 horas de internação de pacientes sem LRA na admissão e probabilidade de sobrevida em 30 dias.

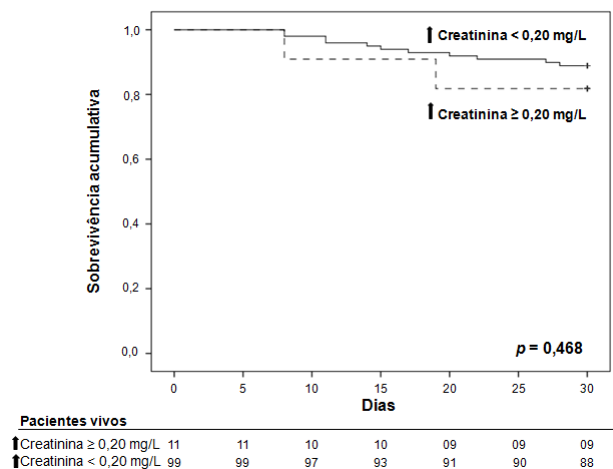
**A**



**B**



**C**



Legenda: A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de: (A) 94,4% em indivíduos com elevações de CysC menores que 0,10 mg/L nas primeiras 48 horas e de 68,0% naqueles que apresentaram aumento de CysC

superior ou igual a 0,10 mg/L nas primeiras 48 horas ( $p < 0,001$ , Log-Rank Test); (B) 90,2% em indivíduos com elevações de creatinina sérica menores que 0,10 mg/L nas primeiras 48 horas e de 82,1% naqueles que apresentaram aumento de creatinina sérica superior ou igual a 0,10 mg/L nas primeiras 48 horas ( $p = 0,230$ , Log-Rank Test); (C) 88,9% em indivíduos com elevações de creatinina sérica menores que 0,20 mg/L nas primeiras 48 horas e de 81,8% naqueles que apresentaram aumento de creatinina sérica superior ou igual a 0,20 mg/L nas primeiras 48 horas ( $p = 0,468$ , Log-Rank Test). CysC = cistatina C sérica.

## 6 DISCUSSÃO

A disfunção renal é comumente observada em pacientes hospitalizados com cirrose descompensada e está associada com o aumento de morbidade e mortalidade. Normalmente, a causa da disfunção renal é multifatorial e, dessa forma, estratégias de manejo específicas são limitadas, pois os mecanismos exatos não foram completamente elucidados. Dentro do espectro da lesão renal aguda (LRA) em pacientes com cirrose, a síndrome hepatorenal (SHR) apresenta pior prognóstico, porque geralmente denota um histórico de hipertensão portal grave e disfunção circulatória acentuada (Amin et al., 2019).

A LRA decorrente da SHR (LRA-SHR) é responsável por aproximadamente 11% da LRA nos cirróticos hospitalizados com ascite refratária e está associada à alta mortalidade (Weil et al., 2017). LRA não SHR incluem: nefropatia por sais biliares, hipovolemia pré-renal causada por sangramento, uso excessivo de diuréticos ou perda excessiva de líquidos, necrose tubular aguda e LRA causada por causas renais intrínsecas como nefrite intersticial aguda (Carvounis et al., 2002).

O tratamento precoce da LRA é crucial para melhora dos desfechos, portanto, a identificação dos pacientes com maior risco de progressão para disfunção renal é fundamental. Biomarcadores têm sido utilizados para identificar a causa da LRA e determinar prognóstico. Em alguns casos, os biomarcadores também podem ser usados para identificar quais pacientes são candidatos a terapias específicas (Amin et al., 2019).

A concentração sérica de creatinina, marcador utilizado atualmente para diagnóstico e estadiamento da LRA, apresenta várias limitações. A creatinina sérica não é determinada somente pela função renal, mas também pela ingestão de proteínas da dieta, massa e atividade muscular e depuração não-renal (Davenport et al., 2013). Além disso, a maioria dos pacientes com cirrose descompensada apresenta ascite e sobrecarga de fluidos, o que afeta na medida acurada da concentração de creatinina sérica (Ostermann e Joannidis, 2016). Níveis elevados de bilirrubina também podem interferir na acurácia da creatinina sérica em amostras plasmáticas por reação cruzada com os reagentes do ensaio que levam a valores reduzidos deste teste (Cobbaert et al., 2009). Dessa forma, encontrar outros biomarcadores capazes de identificar precocemente pacientes com alto risco de LRA durante a hospitalização é de extrema relevância clínica.

No presente estudo, observou-se que a excreção de sódio reduzida, de acordo com a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa, foi associada a achados relacionados à gravidade da doença hepática,

como pontuações MELD e CLIF-SOFA mais altas, classificação Child-Pugh C e infecção bacteriana. Esta relação entre a excreção urinária de sódio e a severidade da doença hepática foi previamente demonstrada tanto em pacientes ambulatoriais quanto em pacientes internados com cirrose (Cholongitas et al., 2012; Iqbal et al., 2018). Cholongitas et al., em um estudo incluindo 172 pacientes hospitalizados com cirrose, observaram que menores níveis de albumina e sódio sérico, bem como maiores valores de MELD, creatinina e classificação de Child-Pugh estavam associados à redução da natriurese medida por coleta de urina de 24 horas (Cholongitas et al., 2012). Esses achados eram esperados, visto que a retenção de sódio é um achado comum de cirrose avançada, intimamente relacionada à fisiopatologia de complicações tardias como a ascite e a hiponatremia dilucional.

Nos pacientes do presente estudo, a ascite foi a complicação mais predominante no momento da admissão hospitalar (60,2%). A principal causa etiológica da cirrose foi o consumo abusivo de álcool (54%), seguido da infecção pelo vírus da hepatite C (31,9%). Pacientes com etilismo ativo apresentaram valores da razão  $Na/K_{ur}$  mais elevada. Quando os parâmetros de excreção do sódio foram avaliados de acordo com a presença de complicações específicas, valores medianos numericamente menores da razão  $Na/K_{ur}$  foram observados entre pacientes com infecção nas primeiras 48 horas, e significativamente menores de FENa. A presença de ascite foi associada a valores significativamente menores dos parâmetros de excreção de sódio. E, pacientes com hemorragia digestiva alta (HDA) apresentaram parâmetros de excreção de sódio mais elevados que os pacientes que não apresentaram tal complicação. Da mesma forma, pacientes classificados com Child-Pugh C apresentaram parâmetros de excreção do sódio reduzidos. No entanto, somente para a razão  $Na/K_{ur}$  houve diferença estatística quando avaliado na presença de ACLF. A relação entre menor excreção de sódio e variáveis relacionadas à gravidade na cirrose é esperada, uma vez que a diminuição da natriurese usualmente acompanha a progressão da doença e o aparecimento de complicações, particularmente a ascite (Leise e Cardenas, 2018).

Lesão renal aguda na admissão foi observada em 33% dos pacientes e foi associada com menor razão  $Na/K_{ur}$ , mas não com FENa. Semelhante aos nossos achados, Cholongitas et al. descobriram que a razão  $Na/K_{ur}$  estava relacionada à taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min nos pacientes no início do estudo medida por  $^{51}Cr$ -EDTA (Cholongitas et al., 2013). Além disso, não foram observadas diferenças nos parâmetros urinários de excreção de sódio ao compararmos pacientes com LRA pré-renal e com SHR. Embora o tamanho da amostra tenha sido limitado para esta análise, esse achado era esperado uma vez que LRA pré-renal e SHR estão relacionadas à hipoperfusão renal funcional e à excreção prejudicada



de sódio. Em pacientes com LRA na admissão, a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa não foram associadas ao estadiamento ou reversão da disfunção renal. Esses achados podem indicar uma incapacidade desses parâmetros em detectar pequenas diferenças em pacientes com natriurese tão reduzida. No entanto, esses resultados devem ser vistos com cautela devido ao tamanho limitado da amostra para esta análise específica.

Dos 149 pacientes sem LRA na admissão, 39 (26,2%) desenvolveram a disfunção renal em algum momento da internação (30 dias). Na análise bivariada, a progressão para LRA durante a internação esteve associada a diversas variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e FENa menores. No entanto, na análise de regressão logística para investigar fatores independentemente associados ao desenvolvimento da disfunção renal em algum momento da internação, apenas a ausência de descompensação prévia e a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  apresentaram associação.

Mesmo sem estudos anteriores abordando especificamente a questão do risco de LRA e histórico de descompensação prévia, dados do estudo CANONIC mostraram que um primeiro episódio de descompensação é frequentemente relacionado à presença de ACLF e pode se relacionar a um prognóstico de curto prazo tão ruim, ou até pior, que casos em que a descompensação é recorrente, provavelmente devido a uma resposta inflamatória mais intensa no primeiro episódio (Moreau et al., 2013).

Em relação à razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$ , ainda que não tenham sido encontrados estudos anteriores sobre este assunto, os resultados obtidos confirmam a hipótese de que a redução da natriurese na cirrose hepática é um preditor de progressão para disfunção renal, e que razão a  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  pode representar uma ferramenta simples, objetiva e prática para a avaliação do risco de progressão. A seleção de dois pontos de corte permitiu identificar três categorias de risco para prever LRA em pacientes hospitalizados com descompensação aguda da cirrose. Pacientes com razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  exibiram o risco mais elevado, com 44% dos indivíduos desenvolvendo LRA e, portanto, podem ser candidatos a estratégias preventivas ou preemptivas. Por outro lado, apenas 8% dos pacientes com valores  $\geq 2$  evoluíram para LRA, sugerindo que esse grupo pode ser candidato a estratégias menos agressivas durante a internação.

Na análise de sobrevida, a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  foi associada de forma independente à mortalidade em 30 dias mesmo após o ajuste de vários preditores prognósticos clássicos na cirrose, como contagem de leucócitos, sódio sérico, infecção em 48 horas, ACLF, Child-Pugh C e MELD. A probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier foi de 78,8% em indivíduos com razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  e de 93,6% naqueles com valores  $\geq 1$ . De forma semelhante, Cholongitas et

al. verificaram que a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}} < 1$  estava associada à pior prognóstico de longo prazo em pacientes com cirrose descompensada avaliados para transplante (Cholongitas et al., 2013). Quando foram avaliados os resultados de acordo com a presença da LRA na admissão, foi identificado que a associação entre a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e o prognóstico foi mais pronunciada nos pacientes inicialmente sem disfunção renal. Esses achados sugerem que a associação entre valores de razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  e a sobrevida pode estar relacionada à sua capacidade de prever a progressão para a LRA.

Outra etapa do estudo buscou investigar os níveis séricos de NGAL em pacientes hospitalizados por complicações da cirrose. NGAL é um dos exames mais investigados entre os novos biomarcadores de lesão renal na cirrose. A NGAL é sintetizada predominantemente no fígado, mas também é expressa pelos túbulos renais após um insulto inflamatório, seja isquêmico, tóxico ou infeccioso. Um estudo prospectivo recentemente publicado demonstrou que NGAL urinária apresentou maior precisão para o diagnóstico diferencial para NTA e outros tipos de LRA (Huelin et al., 2019). No entanto, embora alguns estudos tenham sugerido que NGAL diferencia LRA-SHR, azotemia pré-renal e doença renal intrínseca aguda, a principal limitação é a sobreposição significativa dos valores de NGAL em diferentes tipos de LRA, além da elevação da NGAL urinária em infecções do trato urinário (Belcher et al., 2014). Da mesma forma, outros biomarcadores urinários como interleucina 18, molécula de lesão renal-1, proteína ligadora de ácido graxo hepático e outros não demonstraram separar claramente a LRA-SHR e LRA não SHR (Amin et al., 2019). Em relação à NGAL sérica, estudos apontam associação de NGAL elevada e presença de agudização da doença hepática crônica, como marcador prognóstico na cirrose, bem como preditor de risco para LRA (Slack et al., 2013; Gungor et al., 2014; Ariza et al., 2016). No entanto, até o momento não existem dados do papel da NGAL como preditora de reversão ou progressão para LRA em pacientes cirróticos inicialmente sem a disfunção renal.

Para as análises de NGAL, participaram do estudo 161 pacientes e destes, 60 apresentavam LRA na admissão. A LRA pré-renal foi a causa mais comum de LRA, seguida da SHR. Quando as concentrações de NGAL foram avaliadas de acordo com a presença de condições clínicas específicas, valores medianos significativamente maiores foram observados entre pacientes com ascite, ACLF e Child-Pugh C na admissão. Na análise de regressão logística para investigar os fatores independentemente associados com a LRA na admissão, somente NGAL apresentou associação. De forma semelhante, estudos prévios demonstraram que os níveis circulantes de NGAL estão associados à LRA na cirrose (Slack et al., 2013; Markwardt et al., 2017; Jaques et al., 2019). Esses achados sugerem que a

determinação sérica de NGAL pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico da LRA nestes pacientes.

As concentrações de NGAL elevaram-se progressivamente de acordo com o estadiamento da LRA e, ao se comparar os valores de NGAL com o fenótipo da LRA, casos de SHR apresentaram níveis de NGAL significativamente mais elevados em relação à pré-renal. Jaques et al., em um estudo prospectivo incluindo 105 pacientes, 55 deles com LRA, observaram níveis plasmáticos e urinários de NGAL significativamente mais elevados entre os pacientes com LRA-SHR e com NTA quando comparados aos pacientes com LRA pré-renal (Jaques et al., 2019). Não foram observadas diferenças dos níveis de NGAL entre pacientes com LRA-SHR e NTA (Jaques et al., 2019).

No presente estudo, a reversão parcial ou completa da LRA da admissão foi associada a níveis mais baixos de NGAL. O melhor ponto de corte escolhido com a curva ROC para prever reversão parcial ou completa da LRA de admissão foi de 242 ng/mL. Níveis persistentemente elevados de NGAL urinária foram associados à progressão da LRA em um estudo recente (Huelin et al., 2019). É provável que a associação entre níveis mais elevados de NGAL e pior prognóstico da LRA se deva primariamente à relação entre este biomarcador e a presença de graus variados de dano tubular renal. Pacientes com níveis circulantes mais elevados de NGAL tendem a apresentar fenótipos mais graves para LRA (como SHR e NTA), naturalmente com menor potencial de reversão. Esses resultados sugerem que a NGAL sérica pode representar uma ferramenta prática no acompanhamento de pacientes cirróticos hospitalizados com LRA, identificando precocemente aqueles com menor potencial de reversão e, eventualmente, colaborando na identificação do fenótipo da LRA mesmo no contexto de atendimentos em emergência.

Entre os 101 pacientes sem LRA na admissão, 22 evoluíram para LRA em algum momento da internação. Houve uma tendência de níveis mais elevados de NGAL na admissão em pacientes que progrediram para a LRA durante a internação na análise bivariada, porém sem associação na análise de regressão logística. De forma semelhante aos resultados aqui apresentados, uma subanálise do estudo CANONIC que incluiu 197 pacientes inicialmente sem disfunção renal não identificou associação entre níveis séricos basais de NGAL e progressão para disfunção renal (Markwardt et al., 2017). Entretanto, em um estudo Coreano recente que incluiu 111 pacientes cirróticos hospitalizados sem LRA, valores mais elevados de NGAL urinária foram capazes de prever progressão para LRA com uma AUROC de 0,707 (Jo et al., 2019). Desta forma, é provável que a utilidade dos níveis séricos de NGAL

seja limitada para prever o aparecimento de LRA em pacientes hospitalizados inicialmente sem LRA. Mais dados são necessários para verificar a aplicabilidade clínica da dosagem de NGAL urinária neste contexto.

Os níveis séricos de NGAL da admissão foram relacionados à mortalidade em 30 dias nas análises univariada e multivariada de Cox após ajuste para covariáveis de relevância clínica. A probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier em 30 dias foi de 91% nos pacientes com NGAL < 160 ng/mL e 67% naqueles com valores  $\geq$  160 ng/mL. Um trabalho também avaliando uma subpopulação do estudo CANONIC investigou os níveis séricos e urinários de NGAL em 716 pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda (Ariza et al., 2016). Neste estudo, de forma semelhante ao observado aqui, NGAL plasmática foi associada à ACLF e à pior sobrevivência (Ariza et al., 2016). Da mesma forma, Markwardt et al. demonstraram que NGAL circulante associou-se independentemente à mortalidade em 90 dias em estudo incluindo 429 pacientes hospitalizados por complicações da cirrose (Markwardt et al., 2017). Em conjunto, as evidências sugerem que NGAL sérica apresenta utilidade como marcador prognóstico na descompensação aguda da cirrose.

CysC vem surgindo nos últimos anos como alternativa à creatinina sérica na avaliação da função glomerular, com vários estudos entre portadores de cirrose hepática (Piano et al., 2018). A CysC é secretada por todas as células nucleadas do corpo, passa livremente pelos glomérulos e é removida exclusivamente pelos rins (Stevens et al., 2006). Um estudo observacional recente que incluiu 350 pacientes com cirrose e ascite demonstrou que a CysC sérica foi um preditor independente de mortalidade e SHR quando comparada à creatinina sérica (Seo et al., 2018). No entanto, a CysC está aumentada em condições inflamatórias, e estudos mais antigos observaram um aumento progressivo da CysC em pacientes com Child-Pugh de A a C, e não está claro se o *clearance* não renal de CysC é alterado em pacientes com cirrose avançada. Concentrações séricas de CysC podem variar ao longo do dia e podem ser afetadas pela idade, drogas, comorbidades e outros fatores, incluindo o tabagismo. Os ensaios de CysC têm sido recentemente padronizados, aumentando a confiabilidade das medições. Embora o aumento da CysC seja de valor prognóstico, ainda são necessários estudos nos diferentes cenários clínicos para definir uma eventual superioridade à creatinina em pacientes com cirrose.

Para as análises de CysC participaram do estudo 181 pacientes e destes, 67 apresentavam LRA na admissão. Os níveis de CysC foram mais elevados em pacientes com complicações como ascite, encefalopatia hepática, ACLF e naqueles classificados como Child-Pugh C. Além disso, CysC se correlacionou positivamente com os valores de MELD. A

disfunção renal na cirrose é frequente na doença avançada, que por sua vez é caracterizada pelas complicações mencionadas anteriormente (Bernardi et al., 2015). Além disso, a fórmula do MELD e a definição de ACLF incluem avaliação da função renal por meio da creatinina, marcador que se correlaciona fortemente aos níveis de CysC. Desta forma, a relação entre CysC e as variáveis descritas era esperada e reflete o impacto da doença hepática avançada sobre a função renal.

As concentrações de CysC também se correlacionaram fortemente aos níveis séricos de creatinina e foram mais elevadas nos pacientes com LRA, aumentando progressivamente do acordo com a gravidade da LRA na admissão. Estudos prévios demonstraram que a CysC encontra-se elevada em portadores de cirrose com disfunção renal (Barakat e Khalil, 2011; Markwardt et al., 2017), além de sugerir que a estimativa da taxa de filtração glomerular por meio de fórmulas incluindo a CysC apresentam resultados superiores àquelas que tem como base a creatinina (Poge et al., 2006; De Souza et al., 2014). No presente estudo, valores mais elevados de CysC em pacientes com LRA na admissão foram associados à não reversão da disfunção renal. Este achado pode estar relacionado ao fenótipo da LRA, já que foram observados maiores níveis de CysC entre aqueles com SHR, complicação com pior prognóstico quando comparado à LRA pré-renal (Simonetto et al., 2020). Além disso, a progressão para estágios avançados de LRA na SHR já demonstrou estar associada a menores taxas de reversão e pior prognóstico (Francoz et al., 2019), o que está de acordo com os resultados observados aqui.

Em pacientes inicialmente sem LRA, os níveis de CysC, especialmente avaliados após 48 horas de internação, apresentaram melhores resultados em comparação à creatinina para prever progressão para LRA. Estudos prévios demonstraram que a CysC, tanto no contexto de pacientes em acompanhamento ambulatorial quanto em pacientes hospitalizados, representa marcador mais precoce para prever progressão com disfunção renal (Slack et al., 2013; Maiwall et al., 2018; Jo et al., 2019). Um estudo que incluiu 531 portadores de cirrose sem LRA, hospitalizados e ambulatoriais, demonstrou que os níveis basais de CysC mas não de creatinina foram preditores independentes de progressão para LRA durante o seguimento (Maiwall et al., 2018). De fato, quando comparada à creatinina, a CysC parece ser um marcador mais precoce de diminuição de filtração glomerular, sofrendo menos influência de fatores extrarrenais (Ferguson et al., 2015; Yong et al., 2017).

No presente estudo, uma discreta elevação de apenas 0,10 mg/L da CysC nas primeiras 48 horas de internação foi associada a risco significativamente mais elevado de

progressão para LRA em pacientes sem disfunção renal na admissão. Por outro lado, pequenas variações de creatinina (0,10 ou 0,20 mg/dL) não foram relacionados a risco significativamente aumentado de LRA. Markwardt et al. investigaram os níveis de CysC nas primeiras 48 horas de internação de pacientes com cirrose e sem disfunção renal à admissão (Markwardt et al., 2017). Os autores encontraram associação tanto da CysC de admissão quanto de 48 horas com a progressão para disfunção renal, bem como do delta entre as duas dosagens. Entretanto, os autores relataram ausência de superioridade da CysC de 48 horas em relação à de admissão e nenhuma relação entre o delta das duas dosagens de CysC e progressão para SHR (Markwardt et al., 2017). Fora do contexto da cirrose, medidas seriadas de CysC demonstraram superioridade em relação à creatinina em diferentes cenários clínicos, como síndrome coronariana aguda e implantação de dispositivo de assistência ventricular esquerda (Brankovic et al., 2020; Pinsino et al., 2020). É provável que essa discrepância se deva a características metodológicas dos estudos. Em relação ao estudo de Markwardt et al., a metodologia do presente estudo incluiu uma definição mais atual de LRA e buscou avaliar o delta de CysC como variável categórica, definindo um ponto de corte para buscar a associação com a evolução para LRA. Desta forma, novas investigações são necessárias para definição do papel das medidas seriadas da CysC em pacientes com cirrose.

CysC de admissão, mas não a creatinina, foi associada de forma independente à sobrevida em 30 dias de pacientes com cirrose hospitalizados. Além disso, a AUROC da CysC para prever mortalidade em 30 dias foi significativamente maior do que a da creatinina. Em pacientes sem LRA, elevações  $\geq 0,10$  mg/L da CysC nas primeiras 48 horas foram associadas à menor sobrevida em 30 dias. Mais uma vez, pequenas variações nos níveis de creatinina nas primeiras 48 horas não se relacionaram ao prognóstico. Estudos prévios demonstraram associação entre CysC e prognóstico na cirrose hepática (Markwardt et al., 2017; Kwon et al., 2018; Seo et al., 2018; Kim et al., 2020; Mauro et al., 2020). Em relação às medidas seriadas, Markwardt et al. não encontraram associações entre o delta da CysC de 48 horas e de admissão e o prognóstico (Markwardt et al., 2017). Mais uma vez, é possível que esta diferença resulte de diferenças metodológicas entre os estudos.

## 7 CONCLUSÃO

É possível concluir que, em pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda da cirrose, os parâmetros relacionados à excreção de sódio avaliados em amostra isolada de urina foram associados à maior gravidade da descompensação, mas não à presença ou progressão de LRA na admissão. Entretanto, em pacientes sem LRA na admissão, a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  se relacionou de forma independente à progressão subsequente para LRA e à mortalidade em 30 dias.

Níveis elevados de NGAL à admissão foram fortemente relacionados a parâmetros de gravidade da cirrose, incluindo a presença de ACLF e LRA, especialmente SHR. Maiores níveis de NGAL também se associaram à menor probabilidade de regressão da LRA, porém sem relação com o risco de progressão para LRA em pacientes inicialmente sem disfunção renal. NGAL de admissão também foi um fator prognóstico independente em pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.

Níveis mais elevados de CysC de admissão foram associados à maior gravidade da cirrose, presença de ACLF e LRA na admissão, bem como menores taxas de reversão da LRA. Em pacientes sem LRA na admissão, elevações discretas CysC, mas não de creatinina, nas primeiras 48 horas foram associadas de forma independente à ocorrência de LRA durante a internação. De forma semelhante, a CysC de admissão foi um preditor independente de mortalidade em 30 dias, apresentando resultados superiores aos da creatinina.

Em resumo, os marcadores estudados no presente estudo apresentaram particularidades que permitem indicar sua utilidade de acordo com as características ou momentos da história natural da descompensação aguda da cirrose. Ainda que todos tenham se relacionado à mortalidade em curto prazo, a razão  $\text{Na}/\text{K}_{\text{ur}}$  se mostrou mais útil como marcador de risco de disfunção renal em pacientes inicialmente sem LRA. NGAL apresenta relação com a presença e gravidade da disfunção renal, porém não indica maior risco entre aqueles sem LRA na admissão. Já a CysC demonstrou ser uma boa opção à creatinina, especialmente por meio da determinação de medidas seriadas que demonstraram melhor desempenho prognóstico e capacidade de predizer progressão para LRA em pacientes sem disfunção renal na admissão. Desta forma, parâmetros simples e amplamente disponíveis como o sódio e potássio em amostras isoladas de urina, e exames laboratoriais que atualmente encontram-se em fase pré-clínica, como NGAL e CysC, representam ferramentas promissoras

para avaliação inicial e acompanhamento de pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.



## REFERÊNCIAS

- ACEVEDO, J. G.; CRAMP, M. E. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. **World J Hepatol**, v. 9, n. 6, p. 293-299, fev., 2017.
- ALBILLOS, A. et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. **Hepatology**, v. 37, n. 1, p. 208-217, jan., 2003.
- AMIN, A. A. et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. **Semin Nephrol**, v. 39, n. 1, p. 17-30, jan., 2019.
- ANGELI, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **J Hepatol**, v. 69, n. 2, p. 406-460, ago., 2018.
- ANGELI, P. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. **Gut**, v. 64, n. 4, p. 531-537, abr., 2015.
- ARIZA, X. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. **J Hepatol**, v. 65, n. 1, p. 57-65, jul., 2016.
- ARROYO, V. et al. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. **J Hepatol**, v. 62, n. 1S, p. S131-S143, abr., 2015.
- ASRANI, S. K.; KAMATH, P. S. Natural history of cirrhosis. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 15, n. 2, p. 308, fev., 2013.
- BAGSHAW, S. M.; LANGENBERG, C.; BELLOMO, R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. **Am J Kidney Dis**, v. 48, n. 5, p. 695-705, nov., 2006.
- BANSHO, E. T. O. et al. Prognostic Significance of The New Criteria for Acute Kidney Injury in Cirrhosis. **Ann Hepatol**, v. 17, n. 3, p. 461-469, mai./jun., 2018.
- BARAKAT, M.; KHALIL, M. Serum cystatin C in advanced liver cirrhosis and different stages of the hepatorenal syndrome. **Arab J Gastroenterol**, v. 12, n. 3, p. 131-135, set., 2011.
- BARRETO, R. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. **J Hepatol**, v. 61, n. 1, p. 35-42, jul., 2014.
- BELCHER, J. M.; PARIKH, C. R.; GARCIA-TSAO, G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: perils and promise. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 12, p. 1550-1558, dez., 2013.
- BELCHER, J. M. et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. **Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 622-632, ago., 2014.

BERNARDI, M. et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. **J Hepatol**, v. 63, n. 5, p. 1272-1284, nov., 2015.

BOYER, T. D. et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. **Liver Transpl**, v. 17, n. 11, p. 1328-1332, nov., 2011.

BRANKOVIC, M. et al. Evolution of renal function and predictive value of serial renal assessments among patients with acute coronary syndrome: BIOMArCS study. **Int J Cardiol**, v. 299, p. 12-19, jan., 2020.

CARDENAS, A. et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. **Hepatology**, v. 34, n. 4 Pt 1, p. 671-676, out., 2001.

CARVOUNIS, C. P.; NISAR, S.; GURO-RAZUMAN, S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. **Kidney Int**, v. 62, n. 6, p. 2223-2229, dez., 2002.

CAVALLIN, M. et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. **Hepatology**, v. 62, n. 2, p. 567-574, ago., 2015.

CHACKO, K. R.; REINUS, J. Spectrum of Alcoholic Liver Disease. **Clin Liver Dis**, v. 20, n. 3, p. 419-427, ago., 2016.

CHOLONGITAS, E. et al. Association between ratio of sodium to potassium in random urine samples and renal dysfunction and mortality in patients with decompensated cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 7, p. 862-867, jul., 2013.

CHOLONGITAS, E. et al. Can 24-h urine sodium excretion be replaced by spot urine sodium/potassium in patients with decompensated cirrhosis? **Liver Int**, v. 32, n. 1, p. 172-173, jan., 2012.

CHOLONGITAS, E. et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis - difficulties and alternative measurements. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 26, n. 7, p. 969-978, out., 2007.

COBBAERT, C. M.; BAADENHUIJSEN, H.; WEYKAMP, C. W. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. **Clin Chem**, v. 55, n. 3, p. 549-558, mar., 2009.

CUPPLES, W. A.; BRAAM, B. Assessment of renal autoregulation. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 292, n. 4, p. F1105-1123, abr., 2007.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. **J Hepatol**, v. 44, n. 1, p. 217-231, jan., 2006.

DA SILVA, O. M. et al. Comparative study of spot urine Na/K ratio and 24-hour urine sodium in natriuresis evaluation of cirrhotic patients with ascites. **GE Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, n. 1, p. 15-20, 2014.

- DAVENPORT, A. et al. Can non-invasive measurements aid clinical assessment of volume in patients with cirrhosis? **World J Hepatol**, v. 5, n. 8, p. 433-438, ago., 2013.
- DAVENPORT, A. et al. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? **Kidney Int**, v. 92, n. 5, p. 1058-1070, nov., 2017.
- DE CARVALHO, J. R. et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 3, p. e21-26, mar., 2012.
- DE CARVALHO, J. R. et al. Burden of Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis in Brazil - the Brazilian Global Burden of Disease Study. **Ann Hepatol**, v. 16, n. 6, p. 893-900, nov./dez., 2017.
- DE MATTOS, A. Z.; DE MATTOS, A. A.; MENDEZ-SANCHEZ, N. Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. **Ann Hepatol**, v. 15, n. 4, p. 474-481, jul./ago., 2016.
- DE SOUZA, V. et al. Creatinine- versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. **Hepatology**, v. 59, n. 4, p. 1522-1531, abr., 2014.
- DUNDAR, H. Z.; YILMAZLAR, T. Management of hepatorenal syndrome. **World J Nephrol**, v. 4, n. 2, p. 277-286, mai., 2015.
- DURAND, F. et al. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. **Am J Kidney Dis**, v. 67, n. 2, p. 318-328, fev., 2016.
- EASL-EORTC. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **European journal of cancer**, v. 48, n. 5, p. 599-641, 2012.
- ESPINEL, C. H. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. **JAMA**, v. 236, n. 6, p. 579-581, ago., 1976.
- FALLATAH, H. I. et al. Variceal hemorrhage: Saudi tertiary center experience of clinical presentations, complications and mortality. **World J Hepatol**, v. 4, n. 9, p. 268-273, set., 2012.
- FANG, J. T. et al. Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 23, n. 6, p. 1961-1969, jun., 2008.
- FERENCI, P. et al. Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v. 35, n. 3, p. 716-721, mar., 2002.
- FERGUSON, T. W.; KOMENDA, P.; TANGRI, N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 24, n. 3, p. 295-300, mai., 2015.

FIRU, S. G. et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) - a biomarker of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: Do we have enough proof? **J Med Life**, v. 8, p. 15-20, 2015.

FRANCO, E.; PETTINICCHIO, V.; ZORZOLI, E. The evolution of the burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: still an open challenge to global public health policy. **Hepatobiliary Surg Nutr**, v. 6, n. 4, p. 277-279, ago., 2017.

FRANCOZ, C. et al. Hepatorenal Syndrome. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 5, p. 774-781, mai., 2019.

FRANCOZ, C.; NADIM, M. K.; DURAND, F. Kidney biomarkers in cirrhosis. **J Hepatol**, v. 65, n. 4, p. 809-824, out., 2016.

G.B.D. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117-171, jan., 2015.

G.B.D. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, out., 2016.

GHANY, M. G. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 1335-1374, abr., 2009.

GINES, P. et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **J Hepatol**, v. 53, n. 3, p. 397-417, set., 2010.

GINES, P. et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. **Hepatology**, v. 7, n. 1, p. 122-128, jan./fev., 1987.

GUNGOR, G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. **Liver Int**, v. 34, n. 1, p. 49-57, jan., 2014.

HAASE, M. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 54, n. 6, p. 1012-1024, dez., 2009.

HANLEY, J. A.; MCNEIL, B. J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. **Radiology**, v. 148, n. 3, p. 839-843, set., 1983.

HUELIN, P. et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 15, n. 3, p. 438-445, mar., 2017.

HUELIN, P. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. **Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 319-333, jul., 2019.

INKER, L. A. et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **N Engl J Med**, v. 367, n. 1, p. 20-29, jul., 2012.

IQBAL, J. et al. Correlation Between MELD and UNa/K Ratio in Predicting Renal Dysfunction in Cirrhotic Patients. **J Transl Int Med**, v. 6, n. 4, p. 181-184, dez., 2018.

JALAN, R. et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. **Gastroenterology**, v. 147, n. 1, p. 4-10, jul., 2014.

JAQUES, D. A. et al. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. **Nephrology (Carlton)**, v. 24, n. 2, p. 170-180, fev., 2019.

JO, S. K. et al. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 14508, out., 2019.

KARATAPANIS, S. et al. The role of spot urine Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratio in the management of ascites in cirrhotic patients. **Gut**, v. 52, sup. VI, p. A53, 2003.

KIM, T. H. et al. Prognosis predictability of serum and urine renal markers in patients with decompensated cirrhosis: A multicenter prospective study. **Liver Int**, ago., 2020.

KRAG, A. et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. **Hepatology**, v. 46, n. 6, p. 1863-1871, dez., 2007.

KWON, H. M. et al. Pretransplantation Cystatin C, but not Creatinine, Predicts 30-day Cardiovascular Events and Mortality in Liver Transplant Recipients With Normal Serum Creatinine Levels. **Transplant Proc**, v. 50, n. 4, p. 1094-1099, mai., 2018.

LAFFI, G. et al. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. **Semin Nephrol**, v. 17, n. 6, p. 530-548, nov., 1997.

LEE, F. Y. et al. N omega-nitro-L-arginine administration corrects peripheral vasodilation and systemic capillary hypotension and ameliorates plasma volume expansion and sodium retention in portal hypertensive rats. **Hepatology**, v. 17, n. 1, p. 84-90, jan., 1993.

LEFTON, H. B.; ROSA, A.; COHEN, M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. **Med Clin North Am**, v. 93, n. 4, p. 787-799, jul., 2009.

LEISE, M.; CARDENAS, A. Hyponatremia in Cirrhosis: Implications for Liver Transplantation. **Liver Transpl**, v. 24, n. 11, p. 1612-1621, nov., 2018.

LEVEY, A. S.; BECKER, C.; INKER, L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. **JAMA**, v. 313, n. 8, p. 837-846, fev., 2015.

LOK, A. S.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B: update 2009. **Hepatology**, v. 50, n. 3, p. 661-662, set., 2009.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, dez., 2012.

MAIWALL, R. et al. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: A prospective cohort study. **Liver Int**, v. 38, n. 4, p. 654-664, abr., 2018.

MARKWARDT, D. et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. **Hepatology**, v. 66, n. 4, p. 1232-1241, out., 2017.

MARTIN-LLAHI, M. et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 140, n. 2, p. 488-496, fev., 2011.

MATTOS, A. Z.; MATTOS, A. A.; RIBEIRO, R. A. TERLIPRESSIN VERSUS NORADRENALINE FOR HEPATORENAL SYNDROME. Economic evaluation under the perspective of the Brazilian Public Health System. **Arq Gastroenterol**, v. 53, n. 2, p. 123-126, abr./jun., 2016.

MAURO, E. et al. Cystatin C and Sarcopenia Predict Acute on Chronic Liver Failure Development and Mortality in Patients on the Liver Transplant Waiting List. **Transplantation**, v. 104, n. 7, p. e188-e198, jul., 2020.

MEJIAS, M. et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. **Hepatology**, v. 49, n. 4, p. 1245-1256, abr., 2009.

MINDIKOGLU, A. L. et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. **Hepatology**, v. 59, n. 4, p. 1532-1542, abr., 2014.

MINDIKOGLU, A. L. et al. Cystatin C Is a Gender-Neutral Glomerular Filtration Rate Biomarker in Patients with Cirrhosis. **Dig Dis Sci**, v. 63, n. 3, p. 665-675, mar., 2018.

MISHRA, J. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 10, p. 2534-2543, out., 2003.

MISHRA, J. et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 12, p. 3073-3082, dez., 2004.

MOKDAD, A. A. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **BMC Med**, v. 12, p. 145, set., 2014.

MOREAU, R. et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. **Gastroenterology**, v. 122, n. 4, p. 923-930, abr., 2002.

- MOREAU, R. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 144, n. 7, p. 1426-1437, jun., 2013.
- NADER, L. A.; DE MATTOS, A. A.; BASTOS, G. A. Burden of liver disease in Brazil. **Liver Int**, v. 34, n. 6, p. 844-849, jul., 2014.
- NASSAR JUNIOR, A. P. et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 9, p. e107466, set., 2014.
- NAZAR, A. et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. **J Hepatol**, v. 58, n. 1, p. 51-57, jan., 2013.
- O.M.S. Global hepatitis report. 2017a. Disponível em: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Acesso em: 26 mar. 2020.
- O.M.S. OMS divulga as dez principais causas de morte no mundo. NEWS.MED.BR, 2017b. Disponível em: <http://www.news.med.br/p/saude/222530/oms-divulga-as-dez-principais-causas-de-morte-no-mundo.htm> . Acesso em: 26 mar. 2020.
- OHASHI, N. et al. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. **Hepatol Res**, v. 43, n. 11, p. 1156-1162, nov., 2013.
- OSTERMANN, M.; JOANNIDIS, M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 299, set., 2016.
- PAHWA, A. K.; SPERATI, C. J. Urinary fractional excretion indices in the evaluation of acute kidney injury. **J Hosp Med**, v. 11, n. 1, p. 77-80, jan., 2016.
- PARISE, E. R.; OLIVEIRA, A. C.; CARVALHO, L. Cirrose Hepática. In: MATTOS, A. A. (Ed.). **Tratado de Hepatologia**. Rio de Janeiro: Editora Rúbio, cap. 34, p.429-437, 2010.
- PARK, J. E. et al. Diagnostic usefulness of the random urine Na/K ratio in cirrhotic patients with ascites: a pilot study. **The Korean journal of hepatology**, v. 16, n. 1, p. 66-74, mar., 2010.
- PIANO, S.; BROCCA, A.; ANGELI, P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. **Semin Liver Dis**, v. 38, n. 3, p. 230-241, ago., 2018.
- PIANO, S. et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. **J Hepatol**, v. 59, n. 3, p. 482-489, set., 2013.
- PINSINO, A. et al. Cystatin C- Versus Creatinine-Based Assessment of Renal Function and Prediction of Early Outcomes Among Patients With a Left Ventricular Assist Device. **Circ Heart Fail**, v. 13, n. 1, p. e006326, jan., 2020.

POGE, U. et al. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n. 3, p. 660-664, mar., 2006.

PUGH, R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **The British journal of surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

RESTUCCIA, T. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. **J Hepatol**, v. 40, n. 1, p. 140-146, jan., 2004.

ROGNANT, N.; LEMOINE, S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 10, p. 2533-2541, mar., 2014.

RUIZ-DEL-ARBOL, L. et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 113, n. 2, p. 579-586, ago., 1997.

RUNYON, B. A.; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1651-1653, abr., 2013.

RUSS, K. B.; STEVENS, T. M.; SINGAL, A. K. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. **J Clin Transl Hepatol**, v. 3, n. 3, p. 195-204, set., 2015.

SANSOE, G. et al. Loss of tubuloglomerular feedback in decompensated liver cirrhosis: physiopathological implications. **Dig Dis Sci**, v. 50, n. 5, p. 955-963, mai., 2005.

SCHRIER, R. W. et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. **Hepatology**, v. 8, n. 5, p. 1151-1157, set./out., 1988.

SCHWARTZ, J. M.; REINUS, J. F. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. **Clin Liver Dis**, v. 16, n. 4, p. 659-666, nov., 2012.

SEITZ, S. et al. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. **Swiss Med Wkly**, v. 143, p. w13744, jan., 2013.

SEO, Y. S. et al. Serum cystatin C level: An excellent predictor of mortality in patients with cirrhotic ascites. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 33, n. 4, p. 910-917, abr., 2018.

SHERMAN, D. S.; FISH, D. N.; TEITELBAUM, I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. **Am J Kidney Dis**, v. 41, n. 2, p. 269-278, fev., 2003.

SILVA, P. E. 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**, v. 35, n. 5, p. 1516-1523, mai., 2015.

SIMONETTO, D. A.; GINES, P.; KAMATH, P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. **BMJ**, v. 370, p. m2687, set., 2020.



- SLACK, A. J. et al. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis--an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 37, n. 10, p. 989-997, mai., 2013.
- SOHRABPOUR, A. A.; MOHAMADNEJAD, M.; MALEKZADEH, R. Review article: the reversibility of cirrhosis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 36, n. 9, p. 824-832, nov., 2012.
- STADLBAUER, V. et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 111-119, jan., 2008.
- STANAWAY, J. D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 388, n. 10049, p. 1081-1088, set., 2016.
- STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med**, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, jun., 2006.
- STIEHM, A.; MENDLER, M.; RUNYON, B. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine NA<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: Approximately 90% accuracy as compared to 24-hour urine NA<sup>+</sup> excretion. **Hepatology**, v. 36, p.222A., jan., 2002.
- TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1749-1761, mai., 2014.
- TSOCHATZIS, E. A.; NEWSOME, P. N. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 7, p. 509-517, jul., 2018.
- VERNA, E. C. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. **Dig Dis Sci**, v. 57, n. 9, p. 2362-2370, set., 2012.
- WEIL, D. et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. **Ann Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 33, dez., 2017.
- WIESNER, R. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. **Gastroenterology**, v. 124, n. 1, p. 91-96, jan., 2003.
- WILLIAMS, R. Global challenges in liver disease. **Hepatology**, v. 44, n. 3, p. 521-526, set., 2006.
- WONG, R. J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. **Gastroenterology**, v. 148, n. 3, p. 547-555, mar., 2015.
- YAP, D. Y. et al. Serum and urinary biomarkers that predict hepatorenal syndrome in patients with advanced cirrhosis. **Dig Liver Dis**, v. 49, n. 2, p. 202-206, fev., 2017.

YONG, Z. et al. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. **Sci Rep**, v. 7, p. 41012, jan., 2017.

**APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados**

<b>Dados de identificação e contato</b>				
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 do HU	0) Não	1) Sim	9) IGN	id_pctehu
<b>Características sócio-demográficas</b>				
14. Idade: _____ anos			dem_idade	
15. Sexo: (0) Feminino (1) Masculino			dem_sexo	
16. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador): (0) Branca (1) Parda (2) Negra (3) Amarela (4) Indígena (9) IGN			dem_corpele	
<b>Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)</b>				
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. Autoimune	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	etiол_cripto
26. Outra: _____				etiол_outra
<b>Hepatocarcinoma:</b>				
27. Diagnóstico HCC?	0) Não	1) Sim	9) IGN	etiол_hcc
<b>Diagnóstico de cirrose hepática</b> (Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA $\geq 1,1$ OU exame de imagem sugestivo) Complementar com dados do prontuário				
28. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática: (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
<b>Comorbidades</b> (incluídos dados para cálculo do CirCom) <i>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</i> 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	0) Não	1) Sim	9) IGN	dca_hemato
<b>Medicações</b>				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
<b><i>O senhor vinha fazendo uso regular de alguma das medicações abaixo?</i></b>				
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				med_omep

Dose: _____ mg/d	0) Não	1) Sim	9) IGN	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
<b>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</b>				
				med_out1
				med_out2
				med_out3
				med_out4
				med_out5
				med_out6
<b>Hábitos de vida – Consumo de álcool</b>				
54. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? (0) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta nº 62 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta nº 58 (2) Ainda bebo – continue abaixo				et_habito
<b>Etilismo atual</b>				
55. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos				et_duretilatu
56. 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				et_frequetilatu
57. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)  Bebida:				et_dosetilatu

<input type="checkbox"/> Cerveja; volme em mL _____ <input type="checkbox"/> Vinho ou champanhe; volume em mL _____ <input type="checkbox"/> 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>	
58. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses	et_tempoabst
59. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos	et_duretilprev
60. 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	et_frequetilprev
61. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo). Bebida: <input type="checkbox"/> Cerveja; volme em mL _____ <input type="checkbox"/> Vinho ou champanhe; volume em mL _____ <input type="checkbox"/> Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em mL _____ <b>Quantidade ingerida por semana após conversão  em gramas: _____ g/sem</b>	et_dosetilprev
<b>Hábitos de vida – Tabagismo</b>	
62. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (0) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 68 (1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 65 (2) Ainda fumo – continue abaixo	tab_habito
<b>Tabagismo atual</b>	

63. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar? _____ anos				tab_temptabatu
64. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia? _____ cigarros				tab_cigardiaatu
<b>Tabagismo prévio</b>				
65. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente? _____				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
<b>Complicações prévias da cirrose hepática</b>				
<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
<b>Sinais vitais (primeira anotação do atendimento ou realizado pelo pesquisador na ausência de anotação)</b>				
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 <sub>2</sub> : _____				sv_fio2




Ar ambiente = 21%				
Cateter ou máscara comum (macro) = 4 x fluxo (l/min) + 21				
Máscara de Venturi = olhar o que está especificado na máscara				
<b>Exame físico</b> <b>(realizado pelo pesquisador)</b>				
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): (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.				ef_encef
89. Glasgow:				ef_glasgow
90. Edema: (0) Ausente (1) Até tornozelo (+) (2) Até joelho (++) (3) Até raiz de coxa (+++) (4) Anasarca (++++)				ef_edema
91. Ascite: (0) Ausente (1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica) (2) Grau 2 (moderada não tensa) (3) Grau 3 (ascite importante/tensa)				ef_ascite
<b>Hemorragia digestiva alta</b>				
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				hda_melena

	0) Não	1) Sim	9) IGN	
<b>Infeções presentes na admissão (se já diagnosticadas)</b>				
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
<b>Fator precipitante da encefalopatia</b>				
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
<b>Medicações já iniciadas no momento da avaliação</b>				
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. Norfloxacino	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
<b>Exames Laboratoriais</b>				
124. Data da coleta: ____/____/____				data_coleta
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 (rel)		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	Triglicerídeos		ex_triglicer

## ANEXO A – Certificado de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



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

**CERTIFICADO 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.º 0584 GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPH, considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

**PROCESSO:** 1822      **FR:** 402205

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

**AUTOR:** Leonardo de Lucen Schiavon, Esther Buzaglio Dumas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavone, Maria Lúcia Bazzo, Marcelo Ronsoni, César Lazzarotto

**FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.**

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