

Rui Pereira¹, Luís Bagulho², Filipe Sousa Cardoso¹

Síndrome da doença hepática crônica agudizada - resultados clínicos de uma unidade de terapia intensiva em centro de transplante hepático

Acute-on-chronic liver failure syndrome - clinical results from an intensive care unit in a liver transplant center

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central - Lisboa, Portugal.
2. Unidade de Transplante, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central - Lisboa, Portugal.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar uma coorte de pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada em unidade de terapia intensiva e analisar os fatores de risco da mortalidade global aos 28 dias presentes no dia da admissão e no dia 3.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva de pacientes consecutivamente admitidos à unidade de terapia intensiva entre março de 2013 e dezembro de 2016.

Resultados: Incluímos 71 pacientes com idade mediana de 59 (51 - 64) anos, sendo 81,7% do sexo masculino. Consumo de álcool isoladamente (53,5%) foi a etiologia mais frequente de cirrose, e infecção (53,5%) foi o evento que mais frequentemente precipitou a agudização da insuficiência hepática crônica. No momento da admissão à unidade de terapia intensiva, os escores de severidade foram: APACHE II 21 (16 - 23), CLIF-SOFA 13 (11 - 15), Child-Pugh 12 (10 -13) e MELD 27 (20 - 32). Dentre os indivíduos, 14,1% tiveram escore 1 de insuficiência hepática crônica agudizada, 28,2% pontuaram 2, 64,5% pontuaram 3, e 11,3% se apresentaram sem insuficiência hepática crônica agudizada. Sobre o número de falências de órgãos, 4,2% tiveram um órgão; 42,3%, dois órgãos; 32,4%, três órgãos; 16,9%, quatro órgãos; e 4,2%

cinco órgãos. Foi realizado transplante hepático em 15,5% dos pacientes. A taxa de mortalidade aos 28 dias foi de 56,3%, e a taxa de mortalidade na unidade de terapia intensiva foi de 49,3%. Foram fatores independentes de risco: falências do órgãos quando da admissão à unidade de terapia intensiva ($p = 0,02$; RC 2,1; IC95% 1,2 - 3,9), concentração de lactato em sangue arterial no dia 3 ($p = 0,02$; RC 6,3; IC95% 1,4 - 28,6) e RC internacional no dia 3 ($p = 0,03$; RC 10,2; IC95% 1,3 - 82,8).

Conclusão: Pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada apresentaram elevados níveis de severidade e taxa de mortalidade. O número de falências de órgãos no momento da admissão à unidade de terapia intensiva e o nível de lactato, assim como a razão normalizada internacional no dia 3 de permanência na unidade foram fatores independentes de risco para a mortalidade ao 28º dia. Consideramos que a terapia intensiva é essencial para pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada, e a realização de um transplante hepático em tempo adequado foi vital para os pacientes selecionados.

Descritores: Cirrose; Doença crítica; Falência múltipla dos órgãos; Lactato; Coeficiente internacional normalizado; Resultado do tratamento

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 25 de março de 2019
Aceito em 18 de setembro de 2019

Autor correspondente:

Rui Pereira
Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente 7
Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar
Universitário Lisboa Central
Rua da Beneficência 8, 1050-099 - Lisboa,
Portugal
E-mail: rui.pereira@mail.com

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20200009

INTRODUÇÃO

O doente crítico com cirrose hepática crônica é um desafio para os especialistas em terapia intensiva. Avanços terapêuticos, como diálise de

albumina, troca plasmática de alto volume e transplantes em pacientes cada vez mais graves, trouxeram os pacientes críticos mais próximos do ambiente da terapia intensiva. Entretanto, taxas elevadas de mortalidade e hepatopatia crônica avançada, combinadas com uma doença crítica, representam maior dificuldade para determinar quais pacientes cirróticos obterão melhores benefícios com os cuidados em terapia intensiva.⁽¹⁻⁴⁾

Pacientes com doença hepática crônica, hospitalizados com descompensação aguda, podem desenvolver estado inflamatório com consequente falência aguda do órgão, levando a um quadro de síndrome de insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA).⁽⁵⁻⁷⁾ A síndrome de IHCA, que foi bem caracterizada no estudo multicêntrico CANONIC, representa um grupo grave de pacientes cirróticos com falência aguda de órgão, conforme avaliada com escores da ferramenta *Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment* (CLIF-SOFA).⁽⁶⁾ Tais pacientes apresentam evolução clínica complexa, com elevadas taxas de mortalidade em curto prazo, apesar do suporte aos órgãos vitais.⁽⁸⁻¹⁰⁾ O transplante de fígado (TF) pode ser uma opção para alguns pacientes, embora a seleção dos potenciais candidatos e o momento mais adequado para essa intervenção ainda sejam complexos.^(3,11) Questões éticas referentes à futilidade dos cuidados durante o recebimento de suporte a órgãos vitais na unidade de terapia intensiva (UTI) aumentam a complexidade dos cuidados clínicos destes pacientes.^(4,12-14)

Apresentamos dados epidemiológicos de uma coorte de pacientes com IHCA em um único centro, admitidos à UTI geral em um hospital com um programa regional português de transplante hepático.

O objetivo primário deste estudo foi determinar a taxa de mortalidade por todas as causas no 28º dia após a admissão à UTI, e o objetivo secundário foi analisar os fatores de risco para a mortalidade no 28º dia avaliados na admissão à unidade (dia 0) e 72 horas após a admissão (dia 3).

MÉTODOS

Este trabalho se constituiu da análise retrospectiva de um registro prospectivo com pacientes portadores de IHCA que foram consecutivamente admitidos a uma UTI geral em um centro de referência regional para TF no Hospital Curry Cabral, em Lisboa, Portugal, no período compreendido entre março de 2013 e dezembro de 2016.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade \geq 18 anos, diagnóstico prévio de cirrose, falência aguda de órgão presente ou prevista na admissão à UTI, e primeira

admissão à UTI para a permanência considerada índice; os critérios de exclusão foram os seguintes: insuficiência hepática aguda, cirrose sem falência de órgão durante a permanência na UTI, histórico progresso de TF e admissão à UTI por razões cirúrgicas.

Todos os dados referentes às características dos pacientes foram recuperados a partir de registros clínicos colhidos em base de dados anônima e protegida. Os dados clínicos e as variáveis foram colhidos na admissão à UTI (dia 0) e após 72 horas (dia 3) para análise dos fatores de risco para mortalidade no 28º dia. Avaliaram-se as seguintes variáveis clínicas: idade, sexo, etiologia (álcool, carcinoma hepatocelular - CHC), descompensação prévia e complicações (ascite, trombose de veia porta e CHC) da cirrose, evento precipitante da doença aguda (álcool, infecção, hemorragia e outros), parâmetros laboratoriais gerais inclusive hemograma completo, análises bioquímicas séricas e concentração de lactato no sangue arterial, escores de severidade clínica (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* - APACHE II no dia 0 e os escores CLIF-SOFA, Delta CLIF-SOFA, classificação IHCA, Child-Pugh e *Model for End-Stage Liver Disease* - MELD nos dias 0 e 3) e suporte a órgãos (vasopressores, ventilação mecânica e terapia de substituição renal).

Quanto à falência do órgão, neste estudo utilizamos a definição do escore CLIF-SOFA. O cálculo do Delta CLIF-SOFA utilizou os valores dos escores no dia 3 menos os do dia 0.

A variável “evento precipitante” hemorragia foi transformada em variável dicotomizada, para condução de uma regressão logística multivariada.

Análise estatística

As variáveis contínuas e categóricas foram descritas como medianas (variações interquartis - IQRs) e frequências (percentagens), respectivamente. A análise univariada das associações para riscos referentes à taxa de mortalidade aos 28 dias foi conduzida com utilização do teste de Mann-Whitney e do teste qui-quadrado, conforme apropriado, para as variáveis no dia 0 e no dia 3. A regressão logística *stepwise backward* incluiu as variáveis dia 0 e dia 3 com $p < 0,10$ na análise univariada, e excluiu as variáveis com $p > 0,10$ do modelo final. A análise de sobrevivência utilizou o modelo de Kaplan-Meier. Definiu-se o nível de significância estatística como $p \leq 0,05$. A análise estatística foi conduzida com utilização do programa IBM *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 23 (IBM Corp, North Castle, NY, EUA).

Definições, exposições e desfechos

Definiu-se cirrose como presença de fibrose em ponte observável em biópsia hepática prévia ou um composto de sinais clínicos e achados fornecidos por exames de laboratório, endoscopia e imagem radiológica.⁽⁵⁾ Apesar das amplas diferenças na definição de IHCA no mundo, definimos falência de órgão e IHCA conforme as definições do *Study of Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C)*.⁽⁶⁾

As escalas gerais de UTI e específica para severidade clínica da cirrose consideradas no momento da admissão à UTI e no dia 3 foram as seguintes: CLIF-SOFA e o sistema de gradação de IHCA; Child-Pugh; MELD; e APACHE II.

O CLIF-SOFA é uma adaptação validada do clássico *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, para avaliar a severidade da doença em pacientes com cirrose. Ele compreende a gradação de seis diferentes sistemas de órgãos (cada um variando de zero - menos grave - a 4 - mais grave -, e um total geral que pode variar de zero a 24): cérebro, sistema cardiovascular, pulmões, rins, fígado e coagulação.⁽⁶⁾ Este estudo utilizou as definições de falência de órgãos conforme o CLIF-SOFA.

O sistema de gradação IHCA classifica dos pacientes com IHCA em um de três graus, com base no número de falências de órgãos segundo o CLIF-SOFA: grau 1 se há falência renal (creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL) ou qualquer outra falência de órgão com creatinina sérica entre 1,5 e 1,9mg/dL ou presença de encefalopatia hepática graus I a II (critérios West Haven); grau 2 se houver diagnóstico de duas falências de órgãos; e grau 3 se ocorreu o desenvolvimento de falência de três ou mais órgãos.⁽⁶⁾

O escore Child-Pugh foi originalmente desenvolvido para prever a mortalidade em 6 meses de pacientes com cirrose submetidos à ligadura cirúrgica esofágica em razão de varizes hemorrágicas, porém atualmente é, em geral, utilizado para determinar o risco de mortalidade em 6 meses para todos os pacientes com cirrose complicada. Compreende a avaliação das seguintes características (cada uma delas variando de 1 - menos grave - a 3 - mais grave -, e um total de 5 a 15): razão normalizada internacional (RNI), bilirrubinas, albumina, encefalopatia hepática e ascite.⁽¹⁵⁾

O MELD foi inicialmente desenvolvido para predição da mortalidade em 3 meses de pacientes com cirrose e hipertensão portal submetidos a procedimento de *shunt* transjugular intra-hepático, porém é atualmente amplamente utilizado para avaliação do risco de mortalidade em 3 meses dos pacientes que aguardam na lista de espera para TF. O escore é baseado na avaliação da função do fígado (RNI e bilirrubinas) e renal

(creatinina).⁽¹⁶⁾

O APACHE II foi utilizado amplamente por várias décadas para avaliação da severidade da doença em pacientes gerais na UTI. Este escore se baseia em 12 avaliações fisiológicas rotineiras, idade, condição prévia de saúde (doença crônica e/ou imunodeficiência) e condição cirúrgica, para prever o risco de mortalidade hospitalar (o escore geral varia de zero a 71).⁽¹⁷⁾

O Comitê de Ética da instituição dispensou a necessidade de obtenção da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para este ensaio não intervencional. Todos os procedimentos do estudo seguiram os princípios da Declaração de Helsinque. O relato deste estudo seguiu as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*.

RESULTADOS

Todas as características dos pacientes e suas respectivas taxas de mortalidade univariada ao 28º dia após admissão à UTI e no dia 3 após admissão à UTI são apresentadas em detalhes nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

Foram 71 pacientes com IHCA com mediana de idade de 59 (51 - 64) anos, e 81,7% dos pacientes eram do sexo masculino. Consumo de álcool isoladamente (53,5%) ou combinado com infecção por vírus da hepatite C (11,3%) foram as etiologias mais frequentes da cirrose, e os eventos precipitantes mais comuns da doença aguda foram infecção (53,5%) e hemorragia gastrointestinal (22,5%).

Os escores medianos de severidade clínica quando da admissão à UTI foram: 21 (16 - 23) no APACHE II; 2 (1 - 3) no ACLF; 13 (11 - 15) no CLIF-SOFA; 12 (10 - 13) no Child-Pugh; e 27 (20 - 32) no MELD.

Os escores de severidade da IHCA na admissão à UTI foram: sem IHCA, 11,3%; 14,1% com grau 1; 28,2% com grau 2; e 46,5% com grau 3. A proporção de falência de órgãos no momento da admissão à UTI foi: um para 4,2%; dois para 42,3%; três para 32,4%; quatro para 16,9% e cinco para 4,2%.

A análise do dia 3 excluiu cinco pacientes que faleceram (n = 66); o escore ACLF mediano foi de 2 (1 - 3), o CLIF-SOFA mediano foi de 13 (9 - 17) com delta de CLIF-SOFA de 0 (-2 - 3); o Child-Pugh mediano foi de 12 (10 - 13); e o MELD mediano foi 26 (21 - 35). Os escores de severidade da IHCA no dia 3 foram os seguintes: sem IHCA, 16,7%; 18,2% com grau 1; 27,3% com grau 2; e 37,9% com grau 3. A proporção de falências de órgãos no dia 3 foram: zero para 12,7%; um para 19,7%; dois para 25,4%; três para 18,3%; quatro para 12,7%; cinco para 5,6% e seis para 5,6%.

Tabela 1 - Características dos pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada no momento da admissão à unidade de terapia intensiva (dia 0) e associação univariada com mortalidade no 28º dia

Características	Global (n = 71)	Óbito aos 28 dias (n = 40)	Vivo aos 28 dias (n = 31)	Valor de p	RC	RC IC95%	
						Inferior	Superior
Idade	59 (51 - 64)	60 (50 - 65)	59 (51 - 63)	0,29	1,0	1,0	1,0
Sexo masculino	58 (81,7)	32 (80,0)	26 (83,9)	0,41	1,6	0,5	4,9
Etiologia							
Álcool	38 (53,5)	22 (55,0)	16 (51,6)	0,67	Referência		
Vírus da hepatite C	7 (9,9)	4 (10,0)	3 (9,7)	0,33	1,4	0,7	2,6
Álcool + vírus da hepatite C	8 (11,3)	3 (7,5)	5 (16,1)	0,71	1,3	0,3	6,0
Outra	18 (25,4)	11 (27,5)	7 (22,6)	0,48	0,6	0,1	2,5
Descompensação prévia	61 (85,9)	35 (87,5)	26 (83,9)	1,00	1,0	0,3	3,5
Ascite	64 (90,1)	36 (90,0)	28 (90,3)	0,71	1,3	0,3	6,0
Carcinoma hepatocelular	7 (9,9)	4 (10,0)	3 (9,7)	0,32	1,3	0,8	2,1
Trombose de veia porta	7 (9,9)	5 (12,5)	2 (6,5)	0,45	1,2	0,7	2,0
Evento precipitante							
Álcool	5 (7,0)	2 (5,0)	3 (9,7)	0,17	Referência		
Infecção	38 (53,5)	26 (65,0)	12 (38,7)	0,66	0,7	0,1	4,0
Hemorragia	16 (22,5)	6 (15,0)	10 (32,3)	0,03	2,2	1,1	4,3
Outro	3 (4,2)	2 (5,0)	1 (3,2)	0,32	0,6	0,2	1,7
Desconhecido	9 (12,7)	4 (10,0)	5 (16,1)	0,57	2,0	0,2	22,1
Encefalopatia hepática	3 (1 - 3)	3 (1 - 3)	3 (1 - 3)	0,90	1,0	0,7	1,4
Hemoglobina (g/dL)	9,3 (8,2 - 10,9)	9,6 (8,5 - 10,9)	8,9 (8,0 - 11,0)	0,27	1,0	1,0	1,1
Leucócitos (103/ μ L)	10,3 (5,5 - 15,9)	11,3 (5,0 - 16,3)	10,1 (5,5 - 15,9)	0,27	1,0	1,0	1,0
Plaquetas (103/ μ L)	92 (50 - 134)	86 (43 - 120)	97 (58 - 156)	0,91	1,0	1,0	1,0
Amônia (μ mol/L) (n = 46)	106 (81 - 180)	107 (79 - 192)	100 (77 - 160)	0,43	1,0	1,0	1,0
Razão normalizada internacional	2,0 (1,7 - 2,4)	2,2 (1,8 - 2,7)	1,8 (1,5 - 2,3)	0,09	1,2	1,0	1,5
Bilirrubina (mg/dL)	5,4 (2,4 - 21,1)	9,2 (2,9 - 22,1)	4,0 (1,7 - 13,3)	0,13	1,0	1,0	1,1
Albumina (g/dL)	24,9 (20,7 - 31,4)	23,7 (19,5 - 30,9)	26,4 (21,0 - 31,4)	0,51	1,0	1,0	1,0
Creatinina (mg/dL)	1,50 (0,83 - 2,40)	1,53 (0,90 - 2,55)	1,14 (0,77 - 2,20)	0,49	1,1	0,9	1,3
Sódio (mmol/L)	135 (129 - 140)	134 (125 - 139)	136 (132 - 142)	0,35	1,0	1,0	1,0
Proteína C-reativa (mg/L) (n = 69)	34,3 (18,4 - 62,5)	37,2 (23,6 - 72,0)	20,3 (12,6 - 51,1)	0,04	1,0	1,0	1,0
Lactato (mmol/L) (n = 63)	2,3 (1,5 - 3,6)	2,7 (1,8 - 4,4)	1,9 (1,4 - 2,7)	0,03	1,2	1,0	1,4
Terapia de substituição renal	8 (11,3)	3 (7,5)	5 (16,1)	0,17	1,4	0,9	2,3
Vasopressores	37 (52,1)	23 (57,5)	14 (45,2)	1,00	1,0	0,5	2,0
Ventilação mecânica invasiva	18 (25,4)	12 (30,0)	6 (19,4)	0,68	1,1	0,7	1,9
PaO ₂ /FiO ₂	300 (218 - 382)	283 (157 - 390)	316 (222 - 381)	0,57	1,0	1,0	1,0
CLIF-SOFA	13 (11 - 15)	14 (12 - 16)	11 (9 - 14)	0,10	1,0	1,0	1,1
Child-Pugh	12 (10 - 13)	12 (11 - 13)	11 (9 - 12)	0,17	1,0	1,0	1,1
MELD	27 (20 - 32)	28 (23 - 35)	26 (17 - 31)	0,10	1,0	1,0	1,0
ACLF (grau)*	2 (1 - 3)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0,04	1,7	1,0	2,7
Falências de órgãos*	2 (1 - 3)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0,01	2,0	1,2	3,4
APACHE II	21 (16 - 23)	21 (17 - 25)	20 (16 - 23)	0,14	1,0	1,0	1,0

RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança de 95%; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; CLIF-SOFA - *Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment*; MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*; ACLF - *Acute-on-Chronic Liver Failure*; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. *Definições de falências de órgãos com base no sistema *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*. Resultados expressos por n (%) ou mediana (variação interquartil).

Tabela 2 - Características dos pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada no terceiro dia após a admissão na unidade de terapia intensiva e associação univariada com mortalidade em 28 dias

Características	Global [†] (n = 66)	Óbito aos 28 dias (n = 35)	Vivo aos 28 dias (n = 31)	Valor de p	RC	RC IC95%	
						Inferior	Superior
Encefalopatia hepática	2 (1 - 3)	3 (2 - 4)	2 (1 - 2)	0,03	1,5	1,0	2,1
Hemoglobina (g/dL)	8,5 (7,6 - 10,0)	8,8 (7,7 - 10,0)	8,4 (7,4 - 10)	0,90	1,0	0,8	1,3
Leucócitos (103/ μ L)	11,0 (5,4 - 13,7)	11,9 (7,5 - 17,1)	6,6 (5,0 - 12,7)	0,09	1,0	1,0	1,0
Plaquetas (103/ μ L)	63 (40 - 105)	46 (38,5 - 94)	68 (50 - 110)	0,23	1,0	1,0	1,0
Amônia (μ mol/L) (n = 46)	83 (62 - 107)	74 (57 - 107)	99 (76 - 106)	0,44	1,0	1,0	1,0
Razão normalizada internacional	2,1 (1,6 - 2,8)	2,5 (1,9 - 3,3)	1,7 (1,4 - 2,0)	0,002	3,7	1,6	8,5
Bilirrubina (mg/dL)	6,6 (2,1 - 19,7)	12,4 (3,2 - 21,9)	3,9 (1,4 - 14,3)	0,07	1,0	1,0	1,1
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,8 - 2,3)	1,0 (0,8 - 2,3)	0,9 (0,7 - 1,8)	0,63	1,1	0,7	1,7
Sódio (mmol/L)	137 (133 - 142)	135 (132 - 142)	140 (135 - 143)	0,09	0,9	0,9	1,0
Proteína C-reativa (mg/dL) (n = 64)	49 (28 - 77)	57 (31 - 90)	36 (25 - 63)	0,05	1,0	1,0	1,0
Lactato (mmol/L) (n = 61)	2,0 (1,4 - 3,3)	3,1 (1,8 - 5,3)	1,4 (1,1 - 2,0)	0,002	4,7	1,8	12,6
Terapia de substituição renal	16 (23)	12 (75)	4 (25)	0,10	0,3	0,1	1,2
Vasopressores	37 (52)	26 (70,3)	11 (29,7)	0,02	0,3	0,1	0,8
Ventilação mecânica invasiva	23 (32)	18 (78,3)	5 (21,7)	0,01	0,2	0,1	0,7
PaO ₂ /FiO ₂	263 (201 - 363)	230 (144 - 364)	300 (237 - 360)	0,04	1,0	1,0	1,0
CLIF-SOFA	13 (9 - 17)	15 (11 - 19)	9 (8 - 13)	< 0,001	1,3	1,1	1,5
Child-Pugh	12 (10 - 13)	13 (11 - 13)	10 (9 - 12)	< 0,001	1,7	1,2	2,3
MELD	26 (21 - 35)	31 (25 - 38)	25 (15 - 29)	0,003	1,1	1,0	1,2
ACLF (grau)*	2 (1 - 3)	3 (2 - 3)	1 (0 - 2)	< 0,001	3,4	1,9	6,2
Falência de órgão*	2 (1 - 3)	3 (2 - 4)	1 (1 - 2)	< 0,001	2,6	1,6	4,3
Delta CLIF-SOFA	0 (-2 - 3)	1 (-1 - 5)	-1 (-3 - 1)	0,004	1,3	1,1	1,5

RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança de 95%; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; CLIF-SOFA - *Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment*; MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*; ACLF - *Acute-On-Chronic Liver Failure*; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. * Definições de falências de órgãos com base no sistema *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment*; † cinco pacientes morreram no terceiro dia pós-admissão na unidade de terapia intensiva, de modo que n = 66. Resultados expressos por n (%) ou mediana (variação interquartis).

A taxa de mortalidade no 28º dia após admissão à UTI foi de 56,3%, e a taxa de mortalidade fora da UTI foi de 49,3%. Foi realizado TF em 11 pacientes (15,5%), com taxa de mortalidade no 28º dia de 36,4%. As principais causas de óbito foram sepse (54,7%) e hemorragia (18,9%). As taxas de mortalidade por escore ACLF na admissão à UTI foram 1 para 30,0%, 2 para 45,0% e 3 para 72,7%. As taxas de mortalidade por falências de órgãos na admissão à UTI e no dia 3 são mostradas na figura 1. A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier é apresentada na figura 2.

Análise dos fatores de risco para a taxa de mortalidade aos 28 dias

Dentre as variáveis no momento da admissão à UTI (dia 0), encontrou-se associação significativa com

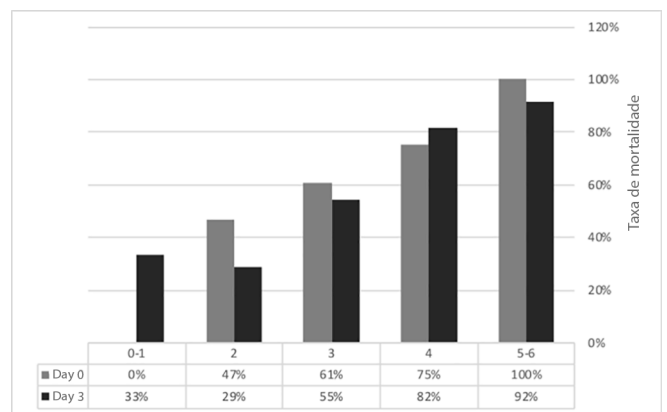


Figura 1 - Número de falências de órgãos em pacientes (N0 = 71, N3 = 66) com insuficiência hepática crônica agudizada e taxa associada de mortalidade no 28º dia.

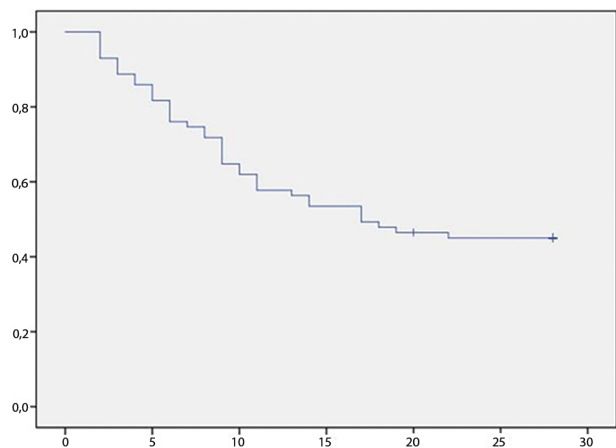


Figura 2 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier aos 28 dias de pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada (N = 71) admitidos à unidade de terapia intensiva.

mortalidade no 28º dia para hemorragia como evento precipitante, RNI, proteína C-reativa, lactato em sangue arterial, escores CLIF-SOFA, MELD, graduação IHCA e número de falências de órgãos (Tabela 1). A ocorrência de hemorragia foi transformada em variável dicotomizada e mostrou-se significativamente associada com mortalidade mais baixa ($p = 0,096$; razão de chance - RC 0,37; intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,12 - 1,2). Incluiu-se hemorragia na análise multivariada. A regressão logística multivariada ($n = 61$) para as variáveis na admissão à UTI encontrou que número de falências de órgãos ($p = 0,02$; OR 2,1; IC95% 1,2 - 3,9) foi o único fator independente de risco para mortalidade no 28º dia.

As associações na análise univariada para variáveis no dia 3 com mortalidade no 28º dia encontraram significância estatística para encefalopatia hepática, RNI, proteína C-reativa, lactato no sangue arterial, terapia de substituição renal, uso de vasopressores, ventilação mecânica invasiva, pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), todos os escores de severidade clínica (CLIF-SOFA, Child-Pugh, MELD, ACLF), número de falências de órgãos e Delta CLIF-SOFA (Tabela 2).

A regressão logística multivariada ($n = 55$) encontrou que a concentração de lactato em sangue arterial no dia 3 ($p = 0,02$; RC 6,3; IC95% 1,4 - 28,6) e RNI ($p = 0,03$; RC 10,2; IC95% 1,3 - 82,8) foram fatores de risco independentes. É interessante que um aumento no valor do Delta CLIF-SOFA ($p = 0,06$; RC 0,5; IC95% 0,2 - 1,0) mostrou forte tendência à associação significativa com aumento da mortalidade, como seria previsível para pacientes com condição clínica em deterioração no dia 3.

Os pacientes submetidos a TF ($n = 11$) dentro dos primeiros 28 dias após admissão à UTI não tiveram taxa de mortalidade significativamente diferente no 28º dia ($p = 0,19$; RC 0,41; IC95% 0,11 - 1,5) nesta coorte de pacientes, embora a taxa de sobrevivência observada, de 63,6%, neste subgrupo de pacientes, tenha sido clinicamente importante.

Nenhum dos sobreviventes tinha CLIF-SOFA maior ou igual a 21, Child-Pugh maior ou igual a 14, MELD maior ou igual a 42, falência de cinco ou mais órgãos ou concentração de lactato no sangue arterial $\geq 3,2$ mmol/L na avaliação do dia 3.

DISCUSSÃO

Nosso estudo analisou por 3 anos os resultados de uma coorte de pacientes com IHCA, admitidos em uma UTI geral em um centro de referência regional para TF. O paciente típico foi o homem de 60 anos de idade com cirrose hepática alcoólica em quadro de choque séptico, falência de múltiplos órgãos e IHCA grau 3 na admissão à UTI.

Quando comparamos nossos resultados com os estudos de referência na literatura,^(6,10) o nosso apresentou pacientes com severidade global maior e taxas mais elevadas de mortalidade.

Weil et al. recentemente conduziram uma grande metanálise de 1.904 pacientes cirróticos, incluindo 369 pacientes com IHCA admitidos à UTI. É interessante notar que a presença de critérios para IHCA pareceu não ter impacto significativo na mortalidade na UTI nesta metanálise, embora os autores admitam limitações para essa observação.⁽¹⁰⁾ Nesse estudo, o paciente típico de cirrose era um homem abaixo dos 60 anos de idade com cirrose relacionada ao alcoolismo, e a razão primária para admissão à UTI foi hemorragia de varizes esofágicas. As proporções de falência de órgãos acima de dois e falência de órgãos acima de quatro foram, respectivamente, de 47,7% e 15,6%, e a taxa geral de mortalidade na UTI foi de 42,4%. Tanto as proporções de falências de órgãos quanto as taxas de mortalidade foram mais baixas do que as de nosso estudo. Um dos achados desse estudo foi que pacientes com sangramento de varizes tiveram mortalidade mais baixa do que os que tiveram infecção com evento precipitante.⁽¹⁰⁾ Não foi este o caso em nosso estudo, no qual infecções foram o mais frequente evento precipitante de IHCA, o que pode ter influenciado no aumento da mortalidade que observamos.

Em estudo seminal, Moreau et al. relataram os desfechos de 415 pacientes com IHCA e apresentaram

definição para esta síndrome.⁽⁶⁾ A IHCA estava presente em 303 pacientes na inclusão no estudo, e, importante, esse estudo incluiu 208 pacientes com IHCA que não receberam terapia intensiva, o que pode ter influenciado nos resultados clínicos. Os eventos precipitantes incluíram infecção bacteriana (32,6%), hemorragia gastrointestinal (13,2%) e causas não identificadas (43,6%). As principais causas de óbito foram falência de múltiplos órgãos sem choque e choque tanto séptico quanto hipovolêmico.⁽⁶⁾ A proporção de IHCA grau 1 foi de 48,8%; grau 2, 36,6%; e grau 3, 15,5%, com taxas de mortalidade, respectivamente, de 23,3%, 31,3% e 74,5%.⁽⁶⁾ Em geral, estes resultados descreveram pacientes menos graves e apresentaram taxas de mortalidade mais baixas que as de nossa coorte.

Ambos estes estudos de referência relataram pacientes menos graves e taxas de mortalidade mais baixas que as de nosso estudo, embora comparações de resultados clínicos devam ser interpretadas com cautela, em razão da grande heterogeneidade dos pacientes com IHCA estudados, inclusive em relação à severidade clínica, a condições clínicas e ao evento precipitante primário. Análises de subgrupos, inclusive dos eventos precipitantes, devem permitir grupos mais homogêneos para futuros estudos. Mais ainda, nossa instituição serve como centro de referência regional para TF, e tratamos de pacientes com IHCA em condições graves, transferidos de outros hospitais, que atendem casos agudos. Esse fato pode ajudar a explicar e entender o maior ônus de severidade e mortalidade que relatamos em nosso estudo.

Em nossa coorte de pacientes, identificamos falência de órgãos na admissão à UTI como único fator independente de risco para mortalidade no 28º dia. Esse achado foi mais explorado por Cardoso et al. em estudo multicêntrico recentemente publicado sobre a predição de mortalidade em pacientes com IHCA na UTI. Nesse estudo, foi utilizado um grupo de treinamento com 240 pacientes para derivar o modelo “LacOF” utilizando falência de órgãos e lactato no sangue arterial na admissão à UTI. Os resultados desse modelo de predição de mortalidade (área sob a curva - ASC 0,85) teve desempenho superior aos escores CLIF-SOFA, CLIF-ACLF, MELD e APACHE II para o grupo de validação de 237 pacientes.⁽¹⁸⁾ Isto salienta a importância clínica de discriminar a extensão exata da falência de múltiplos órgãos (número de falências de órgãos) na admissão, enquanto o escore ACLF não discrimina pacientes com três ou mais falências de órgãos (todos incluídos no grau 3 de IHCA).

Nossa análise no dia 3 revelou que a concentração de lactato no sangue arterial e a RNI foram fatores independentes de risco, ambos atuando como marcadores

substitutos de disfunção hepática persistente e incapacidade de recuperação do insulto que iniciou a descompensação da IHCA. O lactato passa por depuração hepática, e sua concentração aumenta com a falência hepática e em condições de estresse anaeróbico, como na sepse e no choque. Essas condições foram altamente frequentes entre os pacientes de nossa coorte. A concentração de lactato no sangue arterial é amplamente utilizada como marcador substituto da severidade geral da doença crítica, e escores prognósticos para pacientes cirróticos críticos incorporaram esta variável em seus algoritmos de gradação. Estes incluem os algoritmos SOFA-lactato,⁽¹⁹⁾ Child-Pugh + lactato,^(20,21) albumina-bilirrubina-coagulação (ABC) + lactato⁽²²⁾ e Royal Free Hospital (RFH).⁽²³⁾ Mais ainda, o valor da RNI, a proporção do tempo de protrombina, é um biomarcador valioso da função de síntese hepática utilizado especificamente na prática clínica para avaliar o grau de disfunção hepática e coagulopatia; é usado como critério para TF⁽²⁴⁾ e faz parte do escore CLIF-SOFA. Em nosso estudo, tanto a concentração arterial de lactato quanto a RNI se comprovaram clinicamente úteis para avaliação da severidade clínica em pacientes com IHCA, fornecendo uma indicação prognóstica no dia 3 na UTI para tomadas de decisão com relação à terapia vital.

O TF não obteve, em nossa coorte de pacientes com IHCA, uma associação com mortalidade no 28º dia, possivelmente em razão do baixo poder estatístico pelo tamanho da amostra. Contudo, trata-se de medida terapêutica vital para certos pacientes, e cremos que nossos resultados favorecem claramente a decisão de transplantar pacientes bem selecionados. Isto foi demonstrado por Arru et al. em seu trabalho com 73 pacientes com IHCA grau 3 que receberam TF durante a permanência na UTI, com claro benefício de sobrevivência após 1 ano em comparação com os pacientes controle, que não receberam transplante (83,9 versus 7,9%, $p < 0,0001$).⁽³⁾ A alta taxa de sobrevivência observada não diferiu significativamente do observado no grupo controle com pacientes transplantados que tinham escore ACLF baixo. Os autores desse estudo enfatizam que a noção de uma “janela de transplante” para esses pacientes graves poderia beneficiar-se de um processo decisório rápido para transplante após tratamento inicial na UTI, uma vez obtida a estabilização do evento precipitante da IHCA.⁽³⁾

Finalmente, os escores de severidade e seu valor prognóstico durante a primeira semana de permanência na UTI estão bem descritos. É questão debatida se os escores clínicos devem servir como base para determinar a manutenção de cuidados de suporte na terapia intensiva ou sua descontinuação em razão de futilidade, como

sugerido por Gustot et al. (quando houver falência de quatro ou mais órgãos nos dias 3 a 7).^(7,12,13) Em nossa coorte, dois pacientes com falência de quatro órgãos no dia 3 permaneciam vivos no 28º dia após admissão à UTI, e ambos receberam alta hospitalar e foram liberados para voltar a suas casas. Os escores de severidade clínica fornecem base para análise, mas não devem substituir o julgamento clínico.^(9,25,26) Decisões relativas a suporte vital e TF em pacientes críticos são complexas, e devem incluir e respeitar a vontade dos pacientes e suas famílias, e a visão da equipe de profissionais de saúde, para, assim, estabelecer os objetivos e expectativas do tratamento.

As limitações do nosso estudo incluem seu caráter retrospectivo e o tamanho relativamente pequeno da amostra de pacientes, o que impede uma análise mais profunda dos fatores de risco para mortalidade. Mais ainda, a heterogeneidade das condições clínicas dos pacientes com ACLF, dos eventos precipitantes, da severidade clínica e dos relatos de desfechos na literatura impediu uma clara e direta comparação de resultados.

CONCLUSÃO

O paciente típico em nosso estudo foi um homem com 60 anos de idade e cirrose hepática alcoólica, admitido

à unidade de terapia intensiva por choque séptico com falência de múltiplos órgãos e insuficiência hepática crônica agudizada grau 3.

Nossos resultados apresentaram elevados graus de severidade e mortalidade em comparação com a literatura, e, em nosso estudo, o número de falências de órgãos no momento da admissão à unidade de terapia intensiva, a concentração de lactato no sangue arterial e a proporção internacional normalizada no dia 3 foram fatores independentes de risco para mortalidade ao 28º dia.

Consideramos essencial que os pacientes com insuficiência hepática crônica agudizada sejam tratados na unidade de terapia intensiva, e uma decisão clínica em tempo oportuno é vital para a realização de transplante de fígado em pacientes bem selecionados.

Contribuição dos autores:

R Pereira ajudou na coleta de dados, forneceu conteúdo intelectual e rascunhou o manuscrito. L Bagulho ajudou na coleta de dados, forneceu conteúdo intelectual e aprovou o manuscrito final. FS Cardoso ajudou na coleta de dados, realizou a análise estatística e ajudou na redação do manuscrito.

ABSTRACT

Objective: To characterize a cohort of acute-on-chronic liver failure patients in Intensive Care and to analyze the all-cause 28-day mortality risk factors assessed at ICU admission and day 3.

Methods: This was a retrospective cohort study of consecutive patients admitted to the intensive care unit between March 2013 and December 2016.

Results: Seventy-one patients were included. The median age was 59 (51 - 64) years, and 81.7% of patients were male. Alcohol consumption alone (53.5%) was the most frequent etiology of cirrhosis and infection (53.5%) was the most common acute-on-chronic liver failure precipitating event. At intensive care unit admission, the clinical severity scores were APACHE II 21 (16 - 23), CLIF-SOFA 13 (11 - 15), Child-Pugh 12 (10 - 13) and MELD 27 (20 - 32). The acute-on-chronic liver failure scores were no-acute-on-chronic liver failure: 11.3%; one: 14.1%; two: 28.2% and three: 46.5%; and the number of organ failures was

one: 4.2%; two: 42.3%; three: 32.4%; four: 16.9%; and five: 4.2%. Liver transplantation was performed in 15.5% of patients. The twenty-eight-day mortality rate was 56.3%, and the in-ICU mortality rate was 49.3%. Organ failure at intensive care unit admission ($p = 0.02$; OR 2.1; 95%CI 1.2 - 3.9), lactate concentration on day 3 ($p = 0.02$; OR 6.3; 95%CI 1.4 - 28.6) and the international normalized ratio on day 3 ($p = 0.03$; OR 10.2; 95%CI 1.3 - 82.8) were independent risk factors.

Conclusion: Acute-on-chronic liver failure patients presented with high clinical severity and mortality rates. The number of organ failures at intensive care unit admission and the lactate and international normalized ratio on day 3 were independent risk factors for 28-day mortality. We consider intensive care essential for acute-on-chronic liver failure patients and timely liver transplant was vital for selected patients.

Keywords: Cirrhosis; Critical illness; Multiple organ failure; Lactate; International normalized ratio; Treatment outcome

REFERÊNCIAS

1. Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, Strøm T, Toft P, Furrhmann V, et al. Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8964-73.
2. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1079-89.

3. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol.* 2017;67(4):708-15.
4. Berry PA, Thomson SJ, Rahman TM, Ala A. Review article: towards a considered and ethical approach to organ support in critically-ill patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(2):174-82.
5. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(2):165-9.
6. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
7. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Elkrief L, Hopf C, Solís-Munoz P, Saliba F, Zeuzem S, Albillos A, Bente D, Montero-Alvarez JL, Chivas MT, Concepción M, Córdoba J, McCormick A, Stauber R, Vogel W, de Gottardi A, Welzel TM, Domenicali M, Rizzo A, Wendon J, Deulofeu C, Angeli P, Durand F, Pavesi M, Gerbes A, Jalan R, Moreau R, Ginés P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015;62(1):243-52.
8. Levesque E, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol.* 2014;60(3):570-8.
9. Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2108-16.
10. Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, Galbois A, Pan HC, Karvellas CJ, Sauneuf B, Robert R, Fichet J, Piton G, Thevenot T, Capellier G, Di Martino V; METAREACIR Group. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):33.
11. Kok B, Ewasiuk A, Karvellas CJ. Liver transplant in acute-on-chronic liver failure: Evaluating the impact of organ dysfunction. *Liver Int.* 2017;37(5):651-2.
12. McPhail MJ, Auzinger G, Bernal W, Wendon JA. Decisions on futility in patients with cirrhosis and organ failure. *Hepatology.* 2016;64(3):986.
13. Cardoso FS, Pereira R, Alexandrino G, Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2017; 66(1):292-4.
14. Saliba F, Ichaï P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):154-60.
15. Pugh RN, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
16. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
18. Cardoso FS, Abraldes JG, Sy E, Ronco JJ, Bagulho L, McPhail MJ, et al. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* 2019;39(7):1271-80.
19. Sterling SA, Puskarich MA, Jones AE. The effect of liver disease on lactate normalization in severe sepsis and septic shock: a cohort study. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(4):197-202.
20. Campbell J, McPeake J, Shaw M, Puxty A, Forrest E, Soulsby C, et al. Validation and analysis of prognostic scoring systems for critically ill patients with cirrhosis admitted to ICU. *Crit Care.* 2015;19:364.
21. Emerson P, McPeake J, O'Neill A, Gilmour H, Forrest E, Puxty A, et al. The utility of scoring systems in critically ill cirrhotic patients admitted to a general intensive care unit. *J Crit Care.* 2014;29(6):1131.e1-6.
22. Warren A, Soulsby CR, Puxty A, Campbell J, Shaw M, Quasim T, et al. Long-term outcome of patients with liver cirrhosis admitted to a general intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):37.
23. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Agarwal B, et al. The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):554-62. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):616. Banwari, Agarwal [corrected to Agarwal, Banwari]. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):193.
24. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97(2):439-45.
25. Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, Becker RB, Sun X, Knaus WA. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology.* 1996;23(6):1393-401.
26. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8.