

**TAMARA LIANA ZOCHE**

**FATORES ASSOCIADOS À REINTERNAÇÃO PRECOCE DE  
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO  
AGUDA DA CIRROSE**

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

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon  
Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Janaina Luz Narciso Schiavon

Florianópolis  
2018

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

Zocche, Tamara Liana

Fatores associados à reinternação precoce de  
pacientes hospitalizados por descompensação aguda da  
cirrose / Tamara Liana Zocche ; orientador, Prof.  
Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, coorientadora,  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Janaina Luz Narciso Schiavon, 2018.  
55 p.

Dissertação (mestrado profissional) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de  
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em  
Cuidados Intensivos e Paliativos, Florianópolis,  
2018.

Inclui referências.

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Cirrose  
hepática. 3. Infecção. 4. Encefalopatia. 5. Ascite.  
I. Schiavon, Prof. Dr. Leonardo de Lucca . II.  
Schiavon, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Janaina Luz Narciso . III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de  
Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos.  
IV. Título.



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

**“FATORES ASSOCIADOS À REINTERNAÇÃO PRECOCE DE  
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR DESCOMPENSAÇÃO  
AGUDA DA CIRROSE”.**

**Tamara Liana Zocche**

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

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **Cuidados Intensivos e Paliativos**

**Profa. Dra. Ana Maria Nunes de Faria Stamm**

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

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon (Presidente)

Prof. Dr. Fernando Osni Machado (Membro)

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

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre (Membro)



## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus por me permitir chegar até aqui.

Aos meus familiares pelo apoio e paciência durante todo esse período.

Aos meus orientadores, doutor Leonardo de Lucca Schiavon e doutora Janaina Luz Narciso Schiavon por toda orientação técnica, correções e incentivos.

A minha colega, parceira de vida e amiga, doutora Fernanda Cristina de Augustinho pela paciência e incentivo.

E a todos que, direta ou indiretamente, participaram da minha formação, meus sinceros agradecimentos.



## RESUMO

**Introdução:** Os primeiros meses após a hospitalização de pacientes cirróticos são considerados de alto risco para novas complicações. Conhecer os fatores associados à reinternação precoce nesses indivíduos pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas que evitem os riscos e custos relacionados a uma nova hospitalização.

**Objetivos:** Investigar os fatores associados à reinternação precoce de pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose. **Método:** Estudo de coorte prospectivo que incluiu 280 pacientes. Foram considerados os dados da primeira internação de cada paciente durante o período do estudo e eles foram seguidos até o 90º dia por meio de contato telefônico. Reinternações não relacionadas a complicações da cirrose não foram consideradas. O número de complicações da internação inicial foi a soma simples das seguintes complicações, se presentes na primeira internação: ascite, hemorragia digestiva alta secundária a hipertensão portal, encefalopatia e infecções bacterianas. **Resultados:** Entre 2011 e 2016 foram avaliadas 616 hospitalizações por complicações da cirrose das quais 336 foram excluídas, sendo 173 pelos critérios de exclusão e 163 por internações repetidas dos mesmos pacientes. A amostra final foi composta por 280 pacientes após serem excluídas as internações repetidas. A média de idade foi de  $55,68 \pm 11,21$  anos, sendo 71,8% do sexo masculino com MELD médio de  $15,65 \pm 5,64$  e 41,4% Child-Pugh C. Reinternação precoce ocorreu em 91 casos (32,5%) e foi associada na análise bivariada a presença de ascite, maiores valores de bilirrubina total, RNI, MELD e CLIF-SOFA, maior mediana de número de complicações presentes na internação inicial. Na análise de regressão logística as variáveis CLIF-SOFA (OR 1,137, 95% IC 1,003 – 1,289,  $P = 0,045$ ) e número de complicações presentes na internação inicial (OR 1,503, 95% IC 1,074 – 2,105,  $P = 0,018$ ) foram associadas de forma independente à reinternação precoce. As taxas de reinternação precoce foram de 16,8% em pacientes com CLIF-SOFA  $< 8$  e menos de 2 complicações na internação e de 49,2% naqueles com CLIF-SOFA  $\geq 8$  e 2 ou mais complicações na internação inicial. **Conclusões:** Parâmetros simples como o CLIF-SOFA e o número de complicações da cirrose presentes na admissão hospitalar são preditores de reinternação precoce e podem ser utilizados como ferramentas para individualizar o seguimento dos pacientes cirróticos após a alta hospitalar.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática. Infecção. Encefalopatia. Ascite.



## ABSTRACT

**Introduction:** The first months after the hospitalization of cirrhotic patients are considered high risk for new complications. Knowing the factors associated with early readmission in these individuals may contribute to the development of preventive strategies that avoid the risks and costs related to a new hospitalization. **Objectives:** To investigate the factors associated with the early readmission of hospitalized patients due to acute decompensation of cirrhosis. **Method:** Prospective cohort study involving 280 patients. Data from the first hospitalization of each patient were considered during the study period and were followed up to the 90th day by telephone contact. New hospitalizations not related to complications of cirrhosis were not considered. The number of complications of the initial hospitalization was the simple sum of the following complications, if present at the first hospitalization: ascites, upper gastrointestinal bleeding secondary portal hypertension, encephalopathy and bacterial infections. **Results:** Between 2011 and 2016, 616 hospitalizations for complications of cirrhosis were evaluated, in 159 of them the information on readmission in 90 days was not available and 14 hospitalizations by elective procedures were also not considered. The final sample consisted of 280 patients after excluding repeated admissions. The mean age was  $55.68 \pm 11.21$  years, and 71.8% were males with a mean MELD of  $15.65 \pm 5.64$  and 41.4% Child-Pugh C. Early readmission occurred in 91 cases (32.5%). In the bivariate analysis, the presence of ascites, higher total bilirubin, RNI, MELD and CLIF-SOFA were associated with a higher median number of complications present in the initial hospitalization. In the logistic regression analysis, CLIF-SOFA variables (OR 1.137, 95% CI 1.003 - 1.289,  $P = 0.045$ ) and number of complications present in the initial hospitalization (OR 1.503, 95% CI 1.074 - 2.105,  $P = 0.018$ ) independent of early readmission. Early readmission rates were 16.8% in patients with CLIF-SOFA  $<8$  and less than 2 complications at admission and 49.2% in those with CLIF-SOFA  $\geq 8$  and 2 or more complications at the initial hospitalization. **Conclusions:** Simple parameters such as CLIF-SOFA and the number of complications of cirrhosis present at hospital admission are predictors of early readmission and can be used as tools to individualize the follow-up of cirrhotic patients after hospital discharge.

**Keywords:** Liver cirrhosis. Infection. Brain disease. Ascites.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Taxas de internação precoce de acordo com o número de complicações na internação inicial ( $P < 0,001$ )..... 35
- Figura 2** - Taxas de reinternação de acordo com o CLIF-SOFA e o número de complicações na internação inicial ( $p < 0,001$ )..... 35



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos no estudo e análise bivariada dos fatores associados à reinternação precoce.....	34
---	----



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACLF	Insuficiência hepática crônica agudizada ( <i>Acute-on-chronic liver failure</i> )
CLIF- SOFA	<i>Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment</i>
EASL- CLIF	Associação europeia para estudos do fígado - Disfunção hepática crônica ( <i>European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure</i> )
DP	Desvio padrão
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
MELD	Modelo para doença hepática terminal ( <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> )
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína C reativa
RNI	Relação normatizada internacional
UTI	Unidade de Terapia Intensiva



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>31</b>
APÊDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	36
ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	44
ANEXO 2 - NORMAS ADOTADAS NO ARTIGO CIENTÍFICO.....	47



## INTRODUÇÃO

A cirrose é uma doença hepática em estágio terminal que, invariavelmente, leva à morte, a menos que o transplante de fígado seja feito, e as únicas estratégias preventivas são a vigilância do surgimento de varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular[1]. A prevalência da cirrose mundial, estimada em 0 a 3% na França[2], é difícil de avaliar e provavelmente maior do que se sabe, porque os estágios iniciais são assintomáticos e subdiagnosticados. A cirrose é uma causa crescente de morbidade e mortalidade: é a 14<sup>a</sup> causa mais comum de morte em adultos em todo o mundo, e a 4<sup>a</sup> causa de morte na Europa central; o que resulta em cerca de um milhão de mortes por ano em todo o mundo[3].

O desenvolvimento de complicações da cirrose e da hipertensão portal, incluindo hemorragia por varizes, ascite, disfunção renal, icterícia, infecções e encefalopatia hepática caracterizam a cirrose descompensada, que está associada a menor sobrevida e maior risco de hospitalização devido a complicações relacionadas ao fígado [4]. Pacientes com cirrose compensada apresentam menor risco de hospitalização; e os motivos da hospitalização são usualmente comorbidades não hepáticas[5].

Readmissões hospitalares representam um fator limitante para a qualidade de vida e, portanto, um parâmetro chave na avaliação da qualidade do cuidado em pacientes com cirrose[6]. A identificação dos fatores preditores de reinternação hospitalar é fundamental para reduzir as taxas de readmissão e, portanto, melhorar a qualidade do atendimento. A monitorização ambulatorial frequente, pelo especialista, de indivíduos com cirrose, provou ser uma estratégia eficaz em reduzir as readmissões hospitalares[7].

O objetivo do presente estudo foi identificar os fatores associados à reinternação precoce de pacientes portadores de cirrose hepática hospitalizados por descompensação aguda.



## **MÉTODOS**

### **Amostra**

Entre janeiro de 2011 e outubro de 2016 foi realizado um estudo de coorte prospectivo que incluiu, consecutivamente, indivíduos admitidos no serviço de emergência do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, devido à descompensação aguda de cirrose hepática. Os pacientes nas seguintes situações foram excluídos: internação para procedimentos eletivos, admissões não relacionadas a complicações da cirrose hepática, carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão, diagnóstico duvidoso de cirrose hepática e exames incompletos. Todos os pacientes foram inicialmente admitidos na unidade de emergência. A decisão de transferir o paciente para a enfermaria ou na unidade de terapia intensiva (UTI) foi feita a critério do médico assistente de acordo com a gravidade da descompensação aguda. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou pela combinação de dados clínicos, de imagem e achados laboratoriais em pacientes com evidências de hipertensão portal.

### **Métodos**

As reinternações foram analisadas. Descompensação hepática aguda foi definida como o desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite volumosa, hemorragia digestiva alta por varizes, infecção bacteriana, ou qualquer combinação destes. O número de complicações da internação inicial foi a soma simples das seguintes complicações, se presentes na primeira internação: ascite, hemorragia digestiva alta secundária a hipertensão portal, encefalopatia, infecções bacterianas.

Todos os pacientes hospitalizados por descompensação hepática aguda foram avaliados dentro de 24 horas da admissão e, subsequentemente, em cada internação, até o 90º dia após a primeira internação, por um dos pesquisadores envolvidos no estudo, e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, causa da cirrose, diabetes ( autorreferido), etilismo ativo, ascite atual (definida pelo exame físico), sangramento digestivo, infecções bacterianas, encefalopatia, número de complicações (como definido acima).

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

Alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio global de 21 doses ou mais doses por semana para homens e 14 ou mais doses por semana para as mulheres, durante as quatro semanas antes da admissão (uma dose padrão equivale a 12 g de álcool absoluto) [8]. Os pacientes foram acompanhados durante a internação e a reinternação em 90 dias foi avaliada por contato telefônico no caso de hospitalização em outras instituições.

Indivíduos com suspeita de infecção bacteriana na admissão hospitalar foram submetidos a exame clínico para confirmar esse diagnóstico e estabelecer a principal fonte primária da infecção. O diagnóstico da infecção foi realizado de acordo com os critérios do Centro de Controle de Doenças [9]. Paracentese diagnóstica foi realizada em todos os pacientes com ascite no momento da internação. Peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada quando a contagem de neutrófilos do líquido ascítico foi  $\geq 250$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> na ausência de fonte intra-abdominal de infecção, independentemente de cultura negativa [10]. Todos os pacientes com PBE receberam ceftriaxona e albumina endovenosa ajustada ao peso, no primeiro e terceiro dia após o diagnóstico.

Encefalopatia hepática foi graduada conforme os critérios de West-Haven [11] e, caso presente, um fator precipitante era investigado e lactulose era iniciada, com doses ajustadas conforme a necessidade. Todos os pacientes com sangramento varicoso agudo receberam octreotida endovenosa, um antibiótico (norfloxacino via oral ou ceftriaxone endovenoso) e foram submetidos à terapêutica endoscópica de urgência após estabilização. A gravidade da doença hepática foi estimada pela classificação de Child-Pugh [12] e pelo Modelo para Doença Hepática Terminal (*Model for End-Stage LiverDisease* - MELD) [13], calculados com base em testes de laboratório realizados na admissão. Insuficiência hepática crônica agudizada (*Acute-on-chronic liver failure* - ACLF) e o escore de insuficiência hepática crônica e avaliação de falência orgânica sequencial (*Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment* - CLIF-SOFA) foram definidos como proposto pelo Consórcio de Disfunção Hepática Crônica da Associação Europeia para Estudos do Fígado (*European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure* – EASL-CLIF) [14].

## **Análise estatística**

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de reinternação precoce (em 90 dias). Os grupos foram comparados quanto às variáveis clínicas e laboratoriais.

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

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

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



## RESULTADOS

### Análise da casuística

Entre janeiro de 2011 e outubro de 2016, foram realizadas 616 admissões por descompensação aguda de cirrose hepática. Foram excluídos do estudo 336 admissões, 173 por critérios de exclusão e 163 eram internações repetidas dos mesmos pacientes. Portanto, 280 pacientes foram elegíveis para o estudo.

Os pacientes incluídos apresentaram média de idade de  $55,7 \pm 11,2$  anos, eram, em sua maioria, do sexo masculino (71,8%). O MELD médio foi de  $15,7 \pm 5,6$ , com 36,7% dos pacientes classificados como Child-Pugh C e ACLF presente em 19,3%. Etilismo ativo foi relatado por 60,8% dos pacientes. As principais etiologias da cirrose foram álcool (55,0%) e vírus da hepatite C (HCV) (35,7%).

#### **Variáveis associadas à reinternação hospitalar precoce**

Noventa e um pacientes foram reinternados precocemente (32,5%). Quando comparados aos pacientes que não reinternaram em 90 dias, os pacientes com reinternação precoce apresentaram maior mediana de número de complicações (2,0 vs. 1,0;  $p < 0,001$ ), maior proporção de indivíduos com ascite (63,9% vs. 44,1%;  $P = 0,026\%$ ), maior mediana de RNI (1,47 vs. 1,39;  $P = 0,023$ ), de bilirrubinas (2,00 vs. 1,55 mg/dL;  $P = 0,032$ ) e maiores médias de MELD ( $16,8 \pm 5,7$  vs.  $15,1 \pm 5,6$ ;  $P = 0,011$ ) e de CLIF-SOFA ( $6,7 \pm 2,3$  vs.  $5,6 \pm 2,3$ ;  $P = 0,001$ ).

Foi realizada análise de regressão logística (*forward conditional*) que incluiu as variáveis com  $P < 0,050$ : ascite atual, número de complicações, RNI, bilirrubinas, MELD e CLIF-SOFA. Identificou-se CLIF-SOFA (OR 1,137, 95% IC 1,003 – 1,289,  $P = 0,045$ ) e número de complicações na internação inicial (OR 1,503, 95% IC 1,704 – 2,105;  $P = 0,018$ ) como associados de forma independente à reinternação precoce.

As taxas de reinternação precoce de acordo com o número de complicações na internação inicial ( $p < 0,001$ ) são demonstradas na figura 1. As taxas de reinternação de acordo com o CLIF-SOFA e o número de complicações na internação inicial são demonstradas na figura 2.



## DISCUSSÃO

O termo cirrose descompensada é amplamente conhecido e caracteriza-se pela presença de hemorragia digestiva alta por hipertensão portal, ascite, peritonite bacteriana espontânea e outras infecções e síndrome hepatorenal. Essas descompensações são as principais causas de internação nos indivíduos portadores de cirrose[4, 5]. Por outro lado, o termo ACLF foi definido mais recentemente[14], e representa uma entidade distinta no espectro da doença hepática crônica, com uma rápida piora clínica com mau prognóstico em resposta a uma agressão aguda. Piano e colaboradores descreveram a presença de ACLF na primeira internação como um forte preditor de reinternação em 30 dias (OR=2,48; P =0,008), [15]. Subsequentemente, o consórcio CLIF desenvolveu o CLIF-SOFA, escore para avaliar a gravidade da doença e prognóstico na presença de ACLF, que foi validado por nosso grupo como um forte preditor de mortalidade em curto prazo em cirróticos admitidos por descompensação aguda[16]. No presente estudo, demonstramos a importância da avaliação do CLIF-SOFA na primeira admissão por descompensação da cirrose, onde valores mais elevados são associados à reinternação precoce.

No contexto da cirrose hepática fatores associados à reinternação precoce têm sido estudados, e sua identificação é primordial, no sentido em que as readmissões hospitalares são potencialmente prejudiciais para os pacientes e dispendiosas ao sistema de saúde, por duplicar grande parte do atendimento hospitalar prestado anteriormente[5]. É importante salientar que as taxas de readmissão podem ser subestimadas nos estudos, pois eles avaliam habitualmente uma população de centro acadêmico de referência, sendo que os pacientes poderiam ter sido readmitidos em um outro hospital não incluído no estudo[17]. Nos Estados Unidos da América cerca de 20% a 37% dos pacientes com cirrose são readmitidos dentro de um mês após a sua alta hospitalar[15, 18-23] e de 53% em 90 dias[6], taxas essas consideradas como muito elevadas. No presente estudo, a taxa de reinternação foi de 32,5% em 90 dias, inferior à norte-americana. Quando se avalia a readmissão de 30 dias, pretende-se relacionar a readmissão à hospitalização prévia imediata, mas tem a desvantagem de poder subestimar a verdadeira taxa de readmissão. Quando se avalia períodos de tempo mais longos, como readmissão de 90 dias no presente estudo, ela pode ser influenciada por fatores externos à hospitalização anterior, mas possivelmente reflete com maior precisão a real taxa de readmissão. O consórcio norte-americano para o estudo da doença hepática terminal (NACSELD)[24] tem um amplo alcance

geográfico e inclui vários padrões de prática, incluindo hospitais universitários privados, hospitais que atendem diferentes populações, e isso pode justificar a maior taxa de readmissão em 90 dias encontrada por Bajaj e colaboradores[6], quando comparado ao nosso estudo, em centro único.

No presente estudo identificou-se que o número de complicações da cirrose presentes na primeira internação pode prever reinternação. Volk e colaboradores haviam identificado achado semelhante, [18] e outros autores descreveram a relação das complicações da cirrose com reinternação de forma individual, como a presença de encefalopatia hepática [6, 22], ascite[22] e hemorragia por varizes[22]. A relação entre CLIF-SOFA e número de complicações da cirrose e sua implicação na readmissão ainda não havia sido demonstrada. Indivíduos com duas ou mais complicações da cirrose e CLIF-SOFA maior ou igual a 8 tem cerca de 50% de chance de reinternar em 90 dias.

Outros fatores de risco para readmissão hospitalar do cirrótico foram previamente descritos, além dos encontrados em nosso estudo, e deve-se ressaltar que o conceito de ACLF e CLIF-SOFA ainda não haviam sido definidos por ocasião da publicação de alguns dos trabalhos mencionados e, portanto, não foram avaliados. Muitos fatores preditores de reinternação refletem a gravidade da doença hepática como a medida pelo escore MELD[6, 18-20], ACLF, Charlson index[20], escore Elixhauser  $\geq 3$ [22, 23], sódio sérico[18], uso de antibiótico profilático[6], paracentese[22, 23], e estar na lista de transplante[18]. Também foi observada a importância da idade [22, 23], do sexo masculino[19, 20], seguro médico[22, 23], etiologia não alcoólica da cirrose[22, 23], das infecções hospitalares[6] e das comorbidades, como o diabetes[6, 19], o hepatocarcinoma[22, 23], hemodiálise[22], o número de medicamentos em uso[18], o uso de inibidores de bomba de prótons[6] e alta hospitalar contra a recomendação médica[22]. Valores elevados de PCR foram igualmente associados à reinternação precoce, e hipotetizou-se que os pacientes readmitidos apresentavam uma resposta inflamatória intensa à infecção, mas isso não pôde ser demonstrado[15].

Entre as limitações do estudo pode-se citar o fato de incluir pacientes de um único centro de referência em hepatologia, o que poderia limitar a generalização dos resultados; no entanto, um único centro permite a padronização dos resultados de exames laboratoriais e uma equipe mais restrita e homogênea envolvida na coleta de dados e manejo das complicações, e esse estudo consiste em uma coorte com acompanhamento prospectivo.

É possível concluir que parâmetros simples como o CLIF-SOFA e o número de complicações da cirrose presentes na admissão hospitalar são preditores de reinternação precoce e podem ser utilizados como ferramentas para individualizar o seguimento dos pacientes cirróticos após a alta hospitalar e planejar intervenções que possam evitar a reinternação, melhorar a definição prognóstica a fim de proporcionar o manejo adequado e minimizar o custo do tratamento desses indivíduos.



## REFERÊNCIAS

1. Tsochatzis EA, Bosch J and Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749-1761.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593-608.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, 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*. 2012;380:2095-2128.
4. Everhart JE and Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009;136:1134-1144.
5. Chirapongsathorn S, Talwalkar JA and Kamath PS. Readmission in Cirrhosis: a Growing Problem. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14:236-246.
6. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64:200-208.
7. Morando F, Maresio G, Piano S, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol*. 2013;59:257-264.
8. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1915-1922.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-140.
10. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49:2087-2107.
11. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:537-547.

12. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003;52:879-885.
13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-470.
14. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426-1437, 1437 e1421-1429.
15. Piano S, Morando F, Carretta G, et al. Predictors of Early Readmission in Patients With Cirrhosis After the Resolution of Bacterial Infections. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1575-1583.
16. Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35:1516-1523.
17. Chirapongsathorn S and Kamath PS. Hospital Readmissions in Decompensated Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:940.
18. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, et al. Hospital Readmissions Among Patients With Decompensated Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2011;107:247.
19. Berman K, Tandra S, Forssell K, et al. Incidence and Predictors of 30-Day Readmission Among Patients Hospitalized for Advanced Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9:254-259.
20. Morales BP, Planas R, Bartoli R, et al. Early hospital readmission in decompensated cirrhosis: Incidence, impact on mortality, and predictive factors. *Dig Liver Dis*. 2017;49:903-909.
21. Kruger AJ, Durkin C, Mumtaz K, et al. Early Readmission Predicts Increased Mortality in Cirrhosis Patients After *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol*. 2018.
22. Mumtaz K, Issak A, Porter K, et al. Validation of Risk Score in Predicting Early Readmissions in Decompensated Cirrhotic

- patients: A Model Based on the Administrative Database. *Hepatology*. 2018.
23. Sobotka LA, Modi RM, Vijayaraman A, et al. Paracentesis in cirrhotics is associated with increased risk of 30-day readmission. *World J Hepatol*. 2018;10:425-432.
  24. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology*. 2012;56:2328-2335.

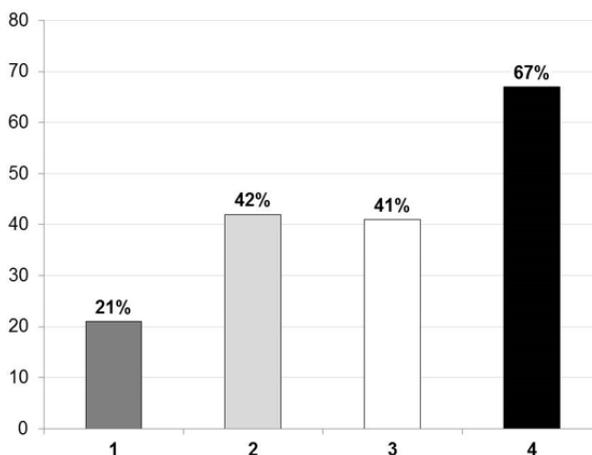
Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos no estudo e análise bivariada dos fatores associados à reinternação precoce

	Total (n=280)	Reinternação precoce ausente (n = 189)	Reinternação precoce presente (n = 91)	P
Idade (anos), média ± DP	55,7 ± 11,2	55,4 ± 11,0	56,3 ± 11,7	0,502
Sexo masculino	71,8%	71,2%	72%	0,898
Etiologia da cirrose				
Álcool	55%	55,5%	47,2%	0,352
HCV	35,7%	36,0%	36,1%	0,991
HBV	5,4%	5,8%	4,4%	0,634
Criptogênia	7,5%	7,4%	7,7%	0,783
Diabetes mellitus	27,0%	25,6%	38,9%	0,097
Etilismo atual	29,8%	31,8%	16,7%	0,065
Ascite atual	47,1%	44,1%	63,9%	0,026
Sangramento digestivo	41,4%	42,4%	36,1%	0,478
Infecções bacterianas	38,9%	37,3%	52,8%	0,076
Encefalopatia	47,9%	45,8%	58,3%	0,159
Nº de complicações, mediana	2,00	1,00	2,00	<b>&lt;0,001</b>
Creatinina (mg/dL), mediana	1,00	1,00	1,10	0,506
Sódio (mEq /L), média ± DP	135,6 ± 5,3	135,7 ± 5,2	135,6 ± 5,6	0,921
RNI, mediana	1,40	1,39	1,47	<b>0,023</b>
Bilirrubina total (mg/dL), mediana	1,70	1,55	2,00	<b>0,032</b>
Albumina (g/dL), média ± DP	2,6 ± 1,9	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,6	0,872
PCR (mg/L), mediana	11,85	9,8	13,2	0,279
MELD, média ± DP	15,7 ± 5,6	15,1 ± 5,6	16,8 ± 5,7	<b>0,011</b>
CLIF-SOFA, média ± DP	5,9 ± 2,3	5,6 ± 2,3	6,7 ± 2,3	<b>0,001</b>
ACLF	19,3%	18,2%	30,6%	0,084
Classificação de Child-Pugh				
Child-A	9,4%	11,2%	5,5%	0,123
Child-B	54,0%	55,1%	55,6%	0,590
Child-C	36,7%	36,3%	36,1%	0,980

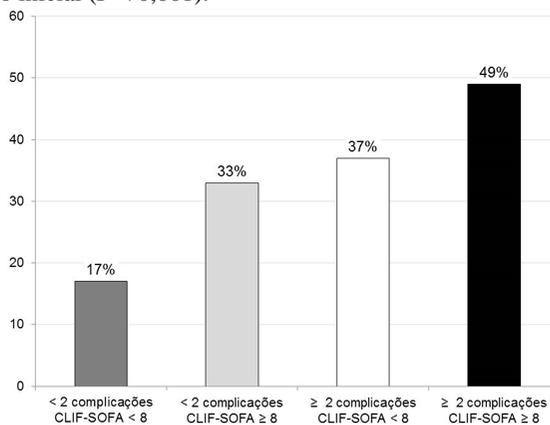
DP = desvio padrão; HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; RNI = razão normalizada internacional; PCR = proteína C reativa; MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; CLIF-SOFA = *Crhonic Liver Failure- Sequential Organ Failure Assessment*.

Fonte: Elaborado pela autora

#Mais de um fator etiológico pode estar presente



**Figura 1.** Taxas de internação precoce de acordo com o número de complicações na internação inicial ( $P < 0,001$ ).



**Figura 2** - Taxas de reinternação de acordo com o CLIF-SOFA e o número de complicações na internação inicial ( $p < 0,001$ ).

## APÊDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

<b>AValiação de Marcadores Prognósticos em Portadores de Cirrose Hepática Descompensada</b>				
Ficha de Admissão				
<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 HU	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	id_pctehu
<b>Características sócio-demográficas</b>				
14. Idade: _____ anos				dem_idade
15. Sexo:				demsexo
(0) Feminino				
(1) Masculino				
16. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador):				dem_corpele
(0) Branca				
(1) Parda				
(2) Negra				
(3) Amarela				
(4) Indígena				
(5) IGN				
<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	etiolo_hbv
18. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_hcv
19. Álcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_alcool
20. Hepatite auto-imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_hai
21. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_cbp
22. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_cep
23. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_hemoc
24. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_nash

25. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_cripto
26. Outra: _____				etiolo_outra
<b>Hepatocarcinoma:</b>				
27. Diagnóstico HCC?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiolo_hcc
<b>Diagnóstico de cirrose hepática</b> <b>(Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA <math>\geq</math> 1,1 OU exame de imagem sugestivo)</b>				
Complementar com dados do prontuário				
28. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): (0) Biópsia hepática mostrando cirrose (1) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose (2) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica (3) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose (4) Outro				diagn_crit
29. Especificar outro critério diagnóstico: _____				diagn_outcrit
<b>Comorbidades</b> (incluídos dados para cálculo do CirCom) <b>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</b> 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_darterial
42. Uso drogas ilícitas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_drogas
43. Câncer metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_metativo
44. Câncer não-metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_naometativo
45. Câncer hematológico (leucemia, linfoma, etc)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hemato
<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 Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_omep med_doseomep
52. Remédio oral para diabetes Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_hipogl med_qualhipogl
53. Insulina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
<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 56 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta nº 52 (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			et_freqetilatu	

(99) IGN		
<p>57. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)</p> <p>Bebida:</p> <p>( ) Cerveja; volme em ml _____</p> <p>( ) Vinho ou champanhe; volume em ml _____</p> <p>( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____</p> <p><b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b></p>		et_dosetilatu
<b>Étilismo 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
<p>60. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas?</p> <p>(1) Mensalmente ou menos</p> <p>(2) Uma vez ao mês</p> <p>(3) Duas vezes ao mês</p> <p>(4) Uma vez por semana</p> <p>(5) Duas vezes por semana</p> <p>(6) Três vezes por semana</p> <p>(7) Quatro vezes por semana</p> <p>(8) Cinco vezes por semana</p> <p>(9) Seis vezes por semana</p> <p>(10) Todos os dias</p> <p>(11) NSA</p> <p>(99) IGN</p>		et_frequetilprev
<p>61. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo)</p> <p>Bebida:</p> <p>( ) Cerveja; volme em ml _____</p> <p>( ) Vinho ou champanhe; volume em ml _____</p> <p>( ) Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____</p> <p><b>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</b></p>		et_dosetilprev
<b>Hábitos de vida – Tabagismo</b>		
<p>62. O Sr. (a) fuma ou já fumou?</p> <p>(0) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 62</p> <p>(1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 59</p> <p>(2) Ainda fumo – continue abaixo</p>		tab_habito
<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</b> <b>(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> : _____ Ar ambiente = 21% Cateter ou máscara comum (macro) = 4 x fluxo (l/min) + 21 Máscara de Venturi = olhar o que está especificado na máscara				sv_fio2

<b>Exame físico (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 – ver último USG prontuário) (2) Grau 2 (moderada não tensa) (3) Grau 3 (ascite importante/tensa)				ef_ascite
<b>Hemorragia digestiva alta (dados adicionais na avaliação de 48 horas)</b> Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
92. HDA presente na admissão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_adm
93. Hematêmese	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_hemat
94. Melena	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_melena
<b>Infecções 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_sensitio
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. Octreotida	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_octr
115. Omeprazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_omep
116. Norfloxacin	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_norfl
117. Ciprofloxacina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_cipro
118. Ceftriaxona	(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

<b><i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar &lt;XXX Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i></b>				
Creatinina	ex_crea	Fosf. Alcalina		ex_falcalina
Uréia	ex_ureia	Gama-GT		ex_gamagt
Hemoglobina	ex_hemogl	Bili Total		ex_bilitotal
Hematócrito	ex_hematocr	Bili Direta		ex_bilidireta
VCM	ex_vcm	Albumina		ex_albumina
HCM	ex_hcm	Alfa-feto		ex_alfafeto
CHCM	ex_chcm	Ativ.protr.		ex_ativpro
RDW	ex_rdw	Tempo protr.		ex_tempopro
MPV	ex_mpv	RNI		ex_rni
Leucometria (n)	ex_leucome	Glicemia		ex_glicemia
Formas jovens (n)	ex_formjv	Sódio		ex_sodio
Neutrófilos (n)	ex_neutrof	Potássio		ex_potassio
Linfócitos (n)	ex_linfoc	TTPA (seg)		ex_ttpaseg
Monócitos (n)	ex_monoc	TTPA (relação)		ex_ttparel
Eosinófilos (n)	ex_eosinof	Lactato		ex_lactato
Basófilos (n)	ex_basof	PCR		ex_pcr
Plaquetas	ex_plaque	Col. Total		ex_coltotal
AST	ex_ast	HDL		ex_colhdl
ALT	ex_alt	Triglicerídeos		ex_triglicer
<b>Na urina</b>				
Sódio	ex_sodiour	Proteína (em cruzeiros)		ex_protur
Potássio	ex_potasur	Hemácias (total)		ex_hemur
Creatinina	ex_creatur			

## ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** Leonardo de Lucca Schiavon

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 14853213.6.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

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

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 252.709

**Data da Relatoria:** 22/04/2013

**Apresentação do Projeto:**

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

**Objetivo da Pesquisa:**

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

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

**Endereço:** Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-900  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

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

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

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

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

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

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima			
Bairro: Trindade		CEP: 88.040-900	
UF: SC	Município: FLORIANÓPOLIS		
Telefone: (48)3721-9206	Fax: (48)3721-9696	E-mail: cep@reitoria.ufsc.br	

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



ao estudo.

**Recomendações:**

Nenhuma recomendação é necessária.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

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

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FLORIANOPOLIS, 23 de Abril de 2013

---

Assinador por:  
Washington Portela de Souza  
(Coordenador)

## ANEXO 2 - NORMAS ADOTADAS NO ARTIGO CIENTÍFICO

### Instructions for Authors

- **Reprint Ordering**
- **Permissions Requests**

### SCOPE

*Journal of Clinical Gastroenterology* is a peer-reviewed journal directed to an audience of clinical practitioners. The Journal publishes original articles, review articles, research reports, case reports, letters, meeting reports, and announcements pertinent to its mission. The goal of the Journal is to publish material in all areas of gastroenterology, hepatology and nutrition that will assist the practitioner in making clinical decisions.

### **Ethical/Legal Considerations**

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or a preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

A conflict of interest disclosure and funding declaration must be included on the title page of the manuscript and in Editorial Manager. Authors with nothing to declare should provide a statement to that effect. **Manuscripts submitted without the required disclosures will be returned to the authors.**

**Declaration of Funding Source: ACKNOWLEDGMENT OF GRANTS OR FINANCIAL SUPPORT MUST BE DECLARED.** Authors of all articles in which the effect of a drug, appliance, or treatment is evaluated must also acknowledge all support from the manufacturer of such drug, appliance, or treatment or its competitor. Authors of review articles, editorials, letters to the editor, and other commentaries must disclose any financial interests that might have an impact on the views expressed in the article, editorial, letter, or commentary. **The Declaration of Funding Source statement will be included in the published article or commentary.**

**Patient anonymity and informed consent:** It is the author's responsibility to ensure that a patient's anonymity be carefully protected

and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated. Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from figures unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript.

**Copyright:** All authors must sign a copy of the Journal's "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer." A copy of the form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an Email with instructions on completing the form upon submission.

### **Conflicts of Interest**

Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:". For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

Each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" ([www.icmje.org/update.html](http://www.icmje.org/update.html)).

**A copy of the form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an Email with instructions on completing the form upon submission.**

### **Open Access**

LWW's hybrid open access option is offered to authors whose articles have been accepted for publication. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure

that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. The article processing charge for *Journal of Clinical Gastroenterology* is \$2,500. The article processing charge for authors funded by the Research Councils UK (RCUK) is \$3,175. The publication fee is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by credit card by the author, funding agency or institution. Payment must be received in full for the article to be published open access.

- ***Authors retain copyright***

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant LWW a license to publish the article and identify itself as the original publisher.

- ***Creative Commons license***

Articles opting for open access will be freely available to read, download and share from the time of publication. Articles are published under the terms of the Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative 3.0 which allows readers to disseminate and reuse the article, as well as share and reuse of the scientific material. It does not permit commercial exploitation or the creation of derivative works without specific permission. To view a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0>.

- ***Compliance with NIH, RCUK, Wellcome Trust and other research funding agency accessibility requirement***

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW identifies to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and transmits the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism. LWW ensures that authors can fully comply with the public access requirements of major funding bodies worldwide. Additionally, all authors who choose the open access option will have their final published article deposited into PubMed

Central.

RCUK and Wellcome funded authors can choose to publish their paper as open access with the payment of an article process charge (gold route), or opt for their accepted manuscript to be deposited (green route) into PMC with an embargo. With both the gold and green open access options, the author will continue to complete the Copyright Transfer Agreement (CTA) as it provides the mechanism for LWW to ensure that the author is fully compliant with the requirements. After completion of the CTA, the author will then sign a License to Publish where they will then own the copyright. Those authors who wish to publish their article via the gold route will be able to publish under the terms of the Attribution 3.0 (CCBY) License. To view of a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>. Those authors who wish to publish their article via the green route will be able to publish under the rights of the Attribution Non-commercial 3.0 (CCBY NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>).

It is the responsibility of the author to inform the Editorial Office and/or LWW that they have RCUK funding. LWW will not be held responsible for retroactive deposits to PMC if the author has not completed the proper forms.

**FAQ for open access**<http://links.lww.com/LWW-ES/A48>

**Permissions:** Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permissions fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Lippincott Williams & Wilkins.

#### MANUSCRIPT SUBMISSION

All manuscripts must be submitted on-line through the new Web site at <https://jcg.edmgr.com>.

**First-time users:** Please click the Register button from the main menu and enter the requested information. On successful registration, you will be sent an e-mail indicating your user name and password. Print a copy of this information for future reference. Note: If you have received an e-mail from us with an assigned user ID and password, or if you are a repeat user, do not register again. Just log in. Once you have an assigned ID and password, re-registration is unnecessary, even if your status changes (that is, author, reviewer, or editor).

Authors: Please click the login button from the menu at the top of the page

and log in to the system as an Author. Submit your manuscript according to the author instructions. You will be able to track the progress of your manuscript through the system. If you experience any problems, please contact the Editorial Assistants, Candace Peabody and Kathy Brody at [jcg@yale.edu](mailto:jcg@yale.edu).

**General format:** Submit manuscripts written in proper English grammar, double spaced, with at least a 1-inch margin on all sides. Please number all pages beginning with the title page.

**Title page:** Include on the title page (a) complete manuscript title; (b) authors' full names, highest academic degrees, and affiliations; (c) name and address for correspondence, including fax number, telephone number, and e-mail address; (d) address for reprints if different from that of corresponding author; and (e) conflict of interest disclosure and declaration of funding sources, including pharmaceutical and industry support, that require acknowledgment.

**Structured abstract and key words:** (For all original articles): Limit the abstract to 250 words. Do not cite references in the abstract. Limit the use of abbreviations and acronyms. Use the following subheads: Goals, Background, Study, Results, and Conclusions. **List 3-5 KEYWORDS.**

**Unstructured abstract and key words:** (For all other articles except letters): Limit the abstract to 250 words. It must be factual and comprehensive. Limit the use of abbreviations and acronyms, and avoid general statements (e.g., "the significance of the results is discussed"). List three to five key words or phrases.

**Text:** Organize the manuscript into four main headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country).

**Abbreviations:** For a list of standard abbreviations, consult the *Council of Biology Editors Style Guide* (available from the Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use unless it is a standard unit of measure.

**References:** The authors are responsible for the accuracy of the references. Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript. Cite the references in text in the order of appearance. Cite unpublished data-such as papers submitted but not yet accepted for publication and personal communications, including e-mail communications-in parentheses in the text. If there are more than three authors, name only the first three authors and then use *et al.* Refer to the *List of Journals Indexed in Index Medicus* for abbreviations of journal

names, or access the list at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>. Sample references are given below:

*Journal article*

1. Rand NS, Dawson JM, Juliao SF, *et al.* In vivo macrophage recruitment by murine intervertebral disc cells. *J Spinal Disord.* 2001;14:339--342.

*Book chapter*

2. Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. *Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:205-256.

*Entire book*

3. Kellman RM, Marentette LJ. *Atlas of Craniomaxillofacial Fixation*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

*Software*

4. *Epi Info* [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

*Online journals*

5. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January 1988;71:22-37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

*Database*

6. CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

*World Wide Web*

7. Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [*JAMA HIV/AIDS Web site*]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 1997.

**Figures:**

**A) Creating Digital Artwork**

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

**B) Digital Artwork Guideline Checklist**

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

- Artwork should be saved as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.

- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

**Remember:**

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.

**Figure legends:** Include legends for all figures. They should be brief and specific, and they should appear on a separate manuscript page after the references. Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used.

**Color figures:** The journal accepts for publication color figures that will enhance an article. Authors who submit color figures will receive an estimate of the cost for color reproduction. If they decide not to pay for color reproduction, they can request that the figures be converted to black and white at no charge.

**Tables:** Create tables using the table creating and editing feature of your word processing software (e.g., Word, WordPerfect). Cite tables consecutively in the text, and number them in that order. Each table should appear on a separate page and should include the table title, appropriate column heads, and explanatory legends (including definitions of any abbreviations used). **Do not embed tables within the body of the manuscript.** They should be self-explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text.

**Case Reports:**

Due to the large number of manuscripts we receive and limited publication space, we will only accept case reports that report or confirm a totally new observation or drug interaction.

**Supplemental Digital Content**

**Supplemental Digital Content (SDC):** Authors may submit SDC via Editorial Manager to LWW journals that enhance their article's text to be

considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

**SDC Call-outs:**

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

**List of Supplemental Digital Content:**

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1. wmv

**SDC File Requirements:**

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

**Style:** Pattern manuscript style after the *American Medical Association Manual of Style* (9th edition), *Stedman's Medical Dictionary* (27th edition) and *Merriam Webster's Collegiate Dictionary* (10th edition) should be used as standard references. Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. Use code numbers only when a generic name is not yet available.

In that case, supply the chemical name and a figure giving the chemical structure of the drug is required. Copyright or trade names of drugs should be capitalized and placed in parentheses after the name of the drug. Names and locations (city and state in USA; city and country outside USA) of manufacturers of drugs, supplies, or equipment cited in a manuscript are required to comply with trademark law and should be provided in parentheses. Units of measure should be expressed in the metric system, and temperatures should be expressed in degrees Celsius. Conventional units should be written as SI units as appropriate.

## **AFTER ACCEPTANCE**

### **Page Proofs and Corrections**

Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents (eg, reprint order form) will be sent to the corresponding author via e-mail. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and printing the files and for faxing the corrected pages to the publisher. It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Authors who are not native English speakers are strongly encouraged to have their manuscript carefully edited by a native English-speaking colleague. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the authors' meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. The publisher reserves the right to deny any changes that do not affect the accuracy of the content. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Electronic proofs must be checked carefully and corrections faxed within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

**Reprints:** Authors will receive a reprint order form and a price list with the page proofs. Reprint requests should be faxed with the corrected proofs, if possible. Reprints are normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: 410.528.4434; E-mail: reprints@lww.com with any questions.