

EMILIA TIEMI OSHIRO BANSHO

**SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DOS
NOVOS CRITÉRIOS PARA DISFUNÇÃO RENAL AGUDA NA
CIRROSE**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2015**

EMILIA TIEMI OSHIRO BANSHO

**SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DOS
NOVOS CRITÉRIOS PARA DISFUNÇÃO RENAL AGUDA
NA CIRROSE**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Santa
Catarina, como requisito para a
obtenção do título de Mestre em
Cuidados Intensivos e Paliativos
Coordenadora do Mestrado
Profissional: Prof^a Dr^a Rachel Moritz
Professora Orientadora: Prof^a. Dr^a.
Janaína Luz Narciso Schiavon

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2015**

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

Bansho, Emilia Tiemi Oshiro

Significado prognóstico dos novos critérios para
disfunção renal aguda na cirrose / Emilia Tiemi Oshiro
Bansho ; orientadora, Prof^a. Dr^a. Janaína Luz Narciso
Schiavon - Florianópolis, SC, 2015.

51 p.

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

Inclui referências

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Insuficiência
Renal. 3. Cirrose Hepática. 4. Prognóstico. I. Schiavon,
Prof^a. Dr^a. Janaína Luz Narciso . II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Cuidados
Intensivos e Paliativos. III. Título.



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

**“SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DOS NOVOS CRITÉRIOS
PARA DISFUNÇÃO RENAL AGUDA NA CIRROSE”.**

Emilia Tiemi Oshiro Bansho

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. Rachel Duarte Moritz

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

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Janaina Luz Narciso Schiavon (Presidente)

Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon (Membro)

Profa. Dra. Esther Buzaglo Dantas Corrêa (Membro)

Prof. Dra. Rosemeri Maurici da Silva (Membro)

Profa. Dra. Fabiana Aldar Fermino (Membro Externo)

AGRADECIMENTOS

Gratidão “é a qualidade de quem é grato”. É o mesmo que “reconhecimento”, “agradecimento”. Uma única palavra, um único significado, grande o suficiente para expressar os sentimentos mais intensos ao concluir essa etapa de minha vida.

Sou extremamente grata:

– a Deus, pelo dom da vida, pela possibilidade de seguir os caminhos que me trouxeram até aqui, escrevendo a minha história de vida e me permitindo dedicá-la a auxiliar meus semelhantes;

– aos meus pais, Nelson e Aparecida. Parece tão pouco dizer obrigada diante de tanto afeto, dedicação, encorajamento, e paciência a fim de que eu pudesse ter as condições necessárias para trilhar com segurança e tranquilidade as estradas que me trouxeram até aqui. Sem vocês o que seria de mim?

– não poderia, de forma alguma, deixar de incluir aqui, também, meus irmãos Elton e Aline;

– aos meus chefes: Dra. Esther, Dra. Fernanda, Dra. Cintia e Dr. Viriato pelo aprendizado, pela troca de experiências, pelo incentivo e orientação, pela compreensão e por apontar a direção certa. O sucesso de um trabalho também passa pela liderança segura, firme e capaz de quem sabe os rumos a indicar;

– às colegas de residência Ariane e Dariana, pela ajuda na coleta de dados.

– à equipe de laboratório, em especial ao funcionário Aurélio, por facilitar com gentileza e atenção o desenvolvimento e execução das minhas atividades no laboratório.

Um agradecimento particular ao casal Janaína e Leonardo que compartilharam com paciência e compreensão muitos momentos de estudo e reflexão, dúvidas, conquistas, conversas, sempre me encorajando, sem permitir que eu perdesse o foco na investigação para a construção de mais esse saber. Trocamos ideias e propusemo-nos a alcançar objetivos. Eles passam agora a fazer parte do meu dia-a-dia.

Cada um com suas particularidades conseguiram me polir, moldar e me transformar, enriquecendo minha mente e minha essência para que eu seja um ser humano e uma medica muito melhor.

Enfim, muitos são os nomes e as pessoas que integram a listagem do meu coração agradecido. Não quero ser injusta, mas citá-los, todo seria impossível. A mente não esquece o que o coração sente com sinceridade...e eu não esquecerei

A todos, minha mais profunda gratidão.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACLF	<i>Acute-on-chronic liver failure</i> (Insuficiência hepática crônica agudizada)
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i> (Rede de disfunção renal aguda)
CLIF-SOFA	<i>Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment</i> (Escore de insuficiência hepática crônica – Avaliação de falência orgânica seqüencial)
Cr	Creatinina
DRA	Disfunção renal aguda
EASL-CLIF	<i>European Association for the Study of the Liver- Chronic Liver Failure</i> (Associação europeia para estudos do fígado - Disfunção hepática crônica)
FC	Frequência cardíaca
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDA	Hemorragia digestiva alta
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i> (Modelo para doença hepática terminal)
PAM	Pressão arterial média
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	Proteína C reativa
RNI	Relação normatizada internacional
TFG	Taxa de filtração glomerular
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO.....	13
PÁGINA DE TÍTULO	13
PÁGINA DE RODAPÉ	13
RESUMO	14
ABSTRACT	15
INTRODUÇÃO	17
MÉTODOS	19
RESULTADOS	23
DISCUSSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	31
APÊNDICE 1 - Instrumento de coleta de dados	39
ANEXO 1 - Parecer Consubstanciado do CEP	49

PÁGINA DE TÍTULO

TÍTULO: Significado prognóstico dos novos critérios para disfunção renal aguda na cirrose

TITLE: *Prognostic significance of the new criteria for acute kidney injury in cirrhosis*

Título corrente: Disfunção renal aguda na cirrose

Running title: *Acute kidney injury in cirrhosis*

AUTORES:

Emilia Tiemi Oshiro Bansho¹, Pedro Eduardo Soares e Silva¹, Bruno da Silveira Colombo¹, Letícia Muraro Wildner², Maria Luiza Bazzo², Esther Buzaglo Dantas-Corrêa¹, Leonardo de Lucca Schiavon¹, Janaína Luz Narciso Schiavon¹

[1] Núcleo de Estudos em Gastroenterologia e Hepatologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

[2] Departamento de Análises Clínicas – Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

PÁGINA DE RODAPÉ

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA:

Janaína Luz Narciso-Schiavon

Depto Clínica Médica/HU Polydoro Ernani de São Thiago/UFSC. Rua Professora Maria Flora Pausewang s/n^o, 3^o andar, Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

Phone: 55 48 3721-9149 **Fax:** 55 48 3721-9014

e-mail: janaina.narciso@uol.com.br

Suporte financeiro: não houve suporte financeiro.

Conflitos de interesse: os autores declaram que não há conflito de interesse.

Reconhecimentos: trabalho apresentado no XXIII Congresso Brasileiro de Hepatologia na forma de tema livre.

RESUMO

Introdução: Recentemente foram propostos novos critérios para disfunção renal aguda (DRA) na cirrose, mas seu significado prognóstico ainda não está esclarecido.

Objetivos: Estudar o significado prognóstico dos novos critérios de DRA em cirróticos hospitalizados por descompensação aguda.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo. DRA foi definida como elevação da creatinina (Cr) $\geq 0,3$ mg/dL em 48h ou $\geq 50\%$ do basal, nos últimos 7d. DRA foi dividida em estádios: 1 (elevação $< 2x$ basal), 2 (elevação $2-3x$) ou 3 (elevação $> 3x$).

Resultados: Incluiu-se 227 pacientes com $53,9 \pm 11,5$ anos e 73% eram homens. DRA foi encontrada em 37% dos pacientes (28% DRA1; 5% DRA2; e 4% DRA3). Na análise de regressão, óbito em 90d ocorreu em 30% e foi relacionado a ascite na admissão e maiores valores de CLIF-SOFA, mas não à DRA. Em nova análise de regressão realizada para avaliar o impacto da Cr final nos pacientes com DRA (DRA ausente ou com Cr final $< 1,5$ mg/dL vs. DRA presente com Cr final $\geq 1,5$ mg/dL), óbito em 90d foi associado a ascite, maior CLIF-SOFA e DRA com Cr final $\geq 1,5$ mg/dL. Quando os pacientes com DRA foram subdivididos de acordo com a Cr final, aqueles que atingiram Cr $\geq 1,5$ mg/dL apresentaram sobrevida inferior aos sem DRA e àqueles com DRA1 e Cr final $< 1,5$ mg/dL.

Conclusões: A DRA precoce foi frequente e esteve associada à mortalidade em 90d apenas quando a Cr final foi $\geq 1,5$ mg/dL. Estes achados indicam a necessidade de abordagens distintas para os pacientes com DRA 1 de acordo com a Cr final.

Palavras-chave: insuficiência renal aguda; cirrose hepática; prognóstico

ABSTRACT

Background: New criteria for characterizing an acute kidney injury (AKI) in cirrhosis have recently been proposed, but their prognostic significance remains unclear.

Objectives: We studied the prognostic significance of the new criteria of AKI in cirrhotic patients hospitalized for acute decompensation.

Methods: We conducted a prospective cohort study in which AKI was defined as a creatinine increase (Cr) of at least 0.3 mg/dL in 48 hours or at least a 50% increase above baseline values over the last 7 days. We divided AKI into stages: 1 (elevation $<2\times$ baseline), 2 (elevation $2-3\times$) or 3 (rising $>3\times$).

Results: We included 227 patients with a mean age of 53.9 ± 11.5 years; 73% of the cohort was male. AKI was found in 37% of patients (28% AKI1, 5% AKI2, and 4% AKI3). Thirty percent of patients died within 90 days; the cause of death was related to ascites at admission and higher rates of chronic liver failure-sequential organ failure assessment (CLIF-SOFA) values, not AKI. We performed new regression analyses to assess the impact of the final Cr in patients with AKI (without AKI or AKI 1 and Cr <1.5 mg/dL vs. AKI present with final Cr ≥ 1.5 mg/dL) who died within 90 days. The death was associated with ascites, higher CLIF-SOFA and AKI with late Cr ≥ 1.5 mg/dL. When patients with AKI were subdivided according to their final Cr, we found a lower rate of survival in individuals who attained Cr ≥ 1.5 mg/dL when compared to those without AKI and final Cr <1.5 mg/dL.

Conclusions: Early AKI was common and was associated with mortality within 90 days only when the patient's final Cr was ≥ 1.5 mg/dL. These findings indicate the need for different approaches for patients with AKI 1 according to the final Cr.

Keywords: acute kidney injury; cirrhosis; prognosis

INTRODUÇÃO

A disfunção renal é uma complicação frequente e desafiadora da cirrose hepática, cujo conceito tem sido amplamente revisado[1]. Vinte anos atrás, os critérios propostos para estabelecer uma redução significativa da taxa de filtração glomerular (TFG) nos indivíduos portadores de cirrose hepática, na época definida como síndrome hepatorenal, eram as seguintes: (1) de creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL; ou (2) depuração da creatinina de 24 horas menor do que 40 mL/minuto, excluindo-se outras causas de insuficiência renal[2]. Recentemente foi criado um sistema de estadiamento pela Rede de Disfunção Renal Aguda (AKIN - *Acute Kidney Injury Network*), baseado em uma infinidade de estudos que mostram que o risco de morte e de terapia de substituição renal aumenta com cada estágio [3, 4]e que a DRA está associada a um maior risco de morte[5]. Definiu-se, portanto, que um pequeno aumento da creatinina sérica (i.e. 0,3 mg/dL ou 50% acima do basal) é suficiente para o diagnóstico de DRA[1].

Apesar do fato de que o conceito de DRA ter sido elaborado especialmente para pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI), o mesmo conceito tem sido empregado para pacientes com cirrose descompensada. Pois, além da síndrome hepatorenal, esse grupo de indivíduos pode desenvolver insuficiência renal por uma variedade de outras causas, particularmente depleção de volume, infecções bacterianas, administração de agentes nefrotóxicos, exacerbação de doenças renais crônicas, ou por uma combinação de fatores[6, 7]. Embora a diretriz de prática clínica para DRA afirma claramente que a etiologia é importante para a terapia, ela não é necessária para o diagnóstico e estadiamento da DRA[1].

Atualmente a DRA é classificada em três fases, de acordo com a magnitude do aumento da creatinina sérica:estadio 1 (elevação de creatinina menor que duas vezes o valor basal), estágio 2 (elevação da creatinina 2 – 3 vezes o valor basal) ou 3 (elevação da creatinina 3 vezes o valor basal)[1].Fagundes *et al.*propuseram uma nova classificação em três grupos de risco: (A) pacientes com estágio AKI 1 com pico de creatinina \leq 1,5 mg/dL; (B) os pacientes com estágio 1 com pico de creatinina $>$ 1,5 mg/dL; e (C) pacientes com estágios 2-3[8].E em 2015 o Clube Internacional de Ascite publicou as novas definições para diagnóstico e manejo da DRA no cirrótico, **não** incluindo o ponto de corte de 1,5 mg/dL no estadio 1[9].

Considerando que o significado prognóstico dos novos critérios diagnósticos de DRA na cirrose hepática ainda não está esclarecido, esse

estudo objetiva descrever as características clínicas de um grupo de indivíduos admitidos por descompensação da cirrose, identificar as características associadas à DRA e à mortalidade em 90 dias e, finalmente, estimar o significado prognóstico dos novos critérios de DRA nessa população.

MÉTODOS

Amostra

Entre janeiro de 2011 e outubro de 2014 foi realizado um estudo de coorte prospectivo que incluiu, consecutivamente, indivíduos admitidos no serviço de emergência de um hospital terciário brasileiro 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 e diagnóstico duvidoso de cirrose hepática. As internações repetidas foram excluídas e foi considerada para análise a última internação. Todos os pacientes foram inicialmente admitidos na unidade de emergência. A decisão de transferir o paciente para a enfermaria ou 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

Descompensação hepática aguda foi definida como o desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite volumosa, hemorragia gastrointestinal, infecção bacteriana, ou qualquer combinação destes. DRA foi definida como elevação da creatinina $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou $\geq 50\%$ do basal, possivelmente ocorrida nos últimos sete dias. DRA foi dividida em estágio 1 (elevação de creatinina < 2 vezes o basal), estágio 2 (elevação 2 – 3 vezes) ou estágio 3 (elevação > 3 vezes)[9]. Todos os pacientes hospitalizados por descompensação hepática aguda foram avaliados dentro de 24 horas da admissão e, subsequentemente, em 48 horas da admissão, por um dos pesquisadores envolvidos no estudo, e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, raça, etiologia da cirrose, complicações atuais da cirrose, classificação da DRA na admissão, infecção nas primeiras 48 horas de internação e uso regular de propranolol.

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

Alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio global de 2,1 litros ou mais doses por semana para homens e 1,4 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)[10]. Os pacientes foram acompanhados durante a internação e a mortalidade em noventa dias foi avaliada por telefonema em caso de alta hospitalar. As taxas de mortalidade em 90 dias não incluíram pacientes que realizaram transplante hepático (pacientes que receberam transplante hepático foram excluídos do acompanhamento).

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[11]. 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 ≥ 250 neutrófilos/mm³ na ausência de fonte intra-abdominal de infecção, independentemente de cultura negativa[12]. 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[13] 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 (quinolona 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[14] e pelo Modelo para Doença Hepática Terminal (*Model for End-Stage Liver Disease - MELD*)[15], 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*)[16].

Análise estatística

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de DRA na admissão. Sendo utilizado para a análise a creatinina basal, coletada nos prontuários ou sistema do laboratório. 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, quando necessário. Foram realizadas análises bivariada e de regressão logística múltipla para identificar as variáveis associadas com DRA e mortalidade em 90 dias.

A curva de sobrevida foi calculada por meio do método de Kaplan-Meier e as diferenças de sobrevida entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank.

Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 22.0 (IBM SPSS *statistics*, Chicago, Ilínois, 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 2014, foram realizadas 336 admissões por descompensação aguda de cirrose hepática. Quando somente as mais recentes foram consideradas, 252 pacientes foram avaliados para inclusão. Vinte e dois pacientes que permaneceram no hospital por menos de 48 horas foram excluídos. Outros três indivíduos que não possuíam exames laboratoriais foram excluídos. Portanto, 227 pacientes foram elegíveis para o estudo.

Os pacientes incluídos apresentaram média de idade de $53,9 \pm 11,5$ anos, eram, em sua maioria, do sexo masculino (72,7%) e se auto intitulavam brancos (72,7%). O MELD médio foi de $16,84 \pm 6,51$, com 41,3% dos pacientes classificados como Child-Pugh C e ACLF presente em 24,7%. Etilismo ativo foi relatado por 60,8% dos pacientes. As principais etiologias da cirrose foram álcool (36,1%) e vírus da hepatite C (HCV) (15,9%), enquanto que 22,9% apresentavam tanto etilismo quanto HCV. Descompensação prévia da cirrose foi relatada por 62,2% dos pacientes.

Variáveis associadas à disfunção renal

Na admissão, DRA foi observada em 37,0% dos pacientes (estádios 1, 2 e 3 em 27,8%, 4,8% e 4,4%, respectivamente). Entre os indivíduos que apresentaram DRA, 85,7% apresentaram insuficiência renal pré-renal e 14,3% síndrome hepatorenal. Quando comparados aos demais, pacientes com DRA apresentaram uma maior proporção de indivíduos com encefalopatia hepática à admissão (64,3% vs. 49,0%; $P = 0,025$), PBE (17,9% vs. 7,7%; $P = 0,020$) e infecção bacteriana (41,0% vs. 26,6%; $P = 0,025$). Com relação às variáveis laboratoriais, os indivíduos com DRA apresentaram menores médias de sódio ($133,2 \pm 6,4$ vs. $136,0 \pm 4,8$ mEq/L; $P < 0,001$). E quando se compararam os marcadores prognósticos, os pacientes com DRA apresentaram maiores médias de MELD ($20,2 \pm 7,3$ vs. $15,0 \pm 5,2$; $P < 0,001$) e CLIF-SOFA ($7,4 \pm 2,7$ vs. $6,2 \pm 2,9$; $P = 0,002$) e maior proporção de indivíduos com ACLF (54,8% vs. 7,0%; $P < 0,001$).

Foi realizada análise de regressão logística (*forward conditional*) que incluiu as variáveis com $P < 0,050$: encefalopatia hepática, infecção na admissão, pressão arterial média (PAM) e sódio. Não foram incluídas na análise multivariada as variáveis intimamente associadas a disfunção renal como creatinina, MELD, CLIF-SOFA e ACLF. Identificou-se PAM (OR 0,965, 95% IC 0,943–0,987; $P = 0,002$) e sódio (OR 0,920, 95%

IC 0,871–0,971; P=0,003) como associados de forma independente à DRA.

Variáveis associadas à mortalidade em 90 dias

Entre os indivíduos incluídos no estudo, 68 (29,9%) faleceram em até 90 dias da hospitalização. Na análise bivariada, mortalidade em 90 dias associou-se a menor proporção de pacientes do sexo masculino (61,8% vs. 77,4%; P = 0,016), e a uma maior proporção de indivíduos com encefalopatia (72,1% vs. 47,2%; P = 0,001), ascite (76,5% vs. 37,1%; P < 0,001), infecções bacterianas (61,8% vs. 21,9%; P < 0,001), Child-Pugh C (70,1% vs. 29,1%; P < 0,001), ACLF (51,5% vs. 13,2%; P < 0,001) e DRA (52,9% vs. 30,2%; P = 0,001). Além disso, pacientes que evoluíram para óbito apresentaram maiores valores de creatinina (1,5 mg/dL vs. 1,0 mg/dL; P < 0,001), RNI (1,6 vs. 1,4; P < 0,001), bilirrubina total (3,4 mg/dL vs. 1,7 mg/dL; P < 0,001), PCR (29,7 mg/L vs. 9,5 mg/L; P = 0,001), lactato (2,0 vs. 1,6 mEq/L; P = 0,014), MELD ($21,9 \pm 6,9$ mg/dL vs. $14,8 \pm 5,0$ mg/dL; P < 0,001) e CLIF-SOFA ($8,1 \pm 3,01$ vs. $5,7 \pm 2,2$; P < 0,001), além de menores níveis de albumina ($2,0 \pm 0,5$ g/dL vs. $2,4 \pm 0,7$ g/dL; P < 0,001) e sódio (134,0 mEq/L vs. 136,0 mEq/L; P = 0,002). Quando se comparou as características dos indivíduos que faleceram em até 90 dias da admissão àqueles que sobreviveram, não se observou diferenças com relação a idade, uso de propranolol, etiologia da cirrose, PBE, contagem de plaquetas e CLIF-SOFA. Observou-se uma tendência a uma menor proporção de indivíduos que evoluíram a óbito apresentaram hemorragia digestiva alta (HDA) do que aqueles que sobreviveram (35,3% vs. 49,4%; P = 0,051).

Análise de regressão logística incluiu as variáveis que apresentaram P < 0,010 na análise bivariada: DRA, ascite, encefalopatia, infecção, frequência cardíaca (FC), sódio, albumina, RNI, Child C, MELD, CLIF-SOFA e ACLF. Observou-se que óbito em 90 dias foi relacionado à ascite na admissão (OR 4,071, 95% IC 1,860–8,907; P < 0,001), e maiores valores de CLIF-SOFA (OR 1,652, 95% IC 1,392–1,961; P < 0,001), mas não à DRA.

Foi realizada nova análise para avaliar o impacto da creatinina final nos pacientes com DRA (DRA ausente ou com creatinina final < 1,5 mg/dL vs. DRA presente com creatinina final $\geq 1,5$ mg/dL). Na análise bivariada, uma maior proporção de pacientes com DRA com creatinina final $\geq 1,5$ mg/dL evoluíram para óbito em 90 dias quando comparados àqueles sem DRA ou que apresentaram DRA com menores valores de creatinina final (58,8% vs. 21,6%; P < 0,001).

Foi realizada também nova análise de regressão incluindo DRA com Cr final $\geq 1,5$ mg/dL e as demais variáveis com valor de P inferiores a 0,10. Óbito em 90 dias foi associado de forma independente à presença de ascite (OR 3,768, 95% IC 1,694–8,379; P=0,001), maior CLIF-SOFA (OR 1,568, 95% IC 1,319–1,864; P<0,001) e DRA com creatinina final $\geq 1,5$ mg/dL (OR 2,602, 95% IC 1,133–5,974; P=0,024).

Quando se comparou a probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias entre os pacientes sem DRA e os demais (Figura 1), não se observou diferença entre os indivíduos sem DRA e aqueles com DRA estadio 1 (77,6% vs. 68,3%; P = 0,147). Outrossim, observou-se maior probabilidade de sobrevida entre os pacientes sem DRA quando comparados àqueles com DRA estadio 2 (77,6% vs. 36,4%; P < 0,001) e estadio 3 (77,6% vs. 10,0%; P < 0,001). Os indivíduos com DRA foram comparados de acordo com o estadio (grau de disfunção) e se observou diferença na sobrevida entre os indivíduos estadio 1 e 2 (68,3% vs. 36,4%; P = 0,022), mas não entre os estadios 2 e 3 (36,4% vs. 10,0%; P = 0,124).

Quando os pacientes sem DRA foram comparados aos com DRA estadio 1 e creatinina final menor que 1,5 mg/dL, não se observou diferença na sobrevida em 90 dias (76,6% vs. 81,8%; P = 0,669). Por outro lado, os indivíduos sem DRA apresentaram sobrevida significativamente maior do que aqueles com DRA estadio 1 e creatinina final maior que 1,5 mg/dL (77,6% vs. 53,3%; P = 0,006). Essa diferença também pôde ser observada quando se dividiu os pacientes pelo valor final da creatinina: aqueles pacientes com DRA e creatinina final menor que 1,5 mg/dL apresentaram maior sobrevida do que aqueles com DRA estadio 1 e creatinina final maior que 1,5 mg/dL (81,8% vs. 53,3%; P = 0,025) (Figura 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou uma amostra de indivíduos cirróticos comparável àquelas descritas em outros estudos, onde a frequência do sexo masculina é relatada em 62% a 76% dos casos[17-20], e a média de idade varia entre 48 e 57 anos[17, 19, 20]. Quanto à gravidade da doença, de forma semelhante ao descrito no presente estudo, os indivíduos cirróticos possuem média de MELD que varia entre 15,0 e 16,8[17-20].

A creatina é sintetizada no fígado antes de ser armazenada nos músculos, onde é fosforilada como creatinina. A produção de creatinina varia pouco de dia para dia. Este composto é livremente filtrado pelo rim, mas também pode ser secretado pelo túbulo proximal. A relação entre creatinina secretada pelo túbulo e a quantidade de creatinina filtrada pelos glomérulos aumenta quando a TFG diminui. O valor da creatinina sérica é influenciado não somente pela massa muscular e ingestão de proteínas, mas também pela idade, gênero e etnia[21]. Em pacientes cirróticos, a creatinina sérica pode superestimar a função renal por vários motivos, como disfunção hepática pode resultar na diminuição da síntese da creatinina, e desnutrição proteico-calórica e perda de massa muscular, que são comuns durante a cirrose[21, 22]. Nesse sentido, o novo escore diagnóstico de DRA não leva mais em consideração somente um valor fixo de creatinina, comum a todos os pacientes, mas a variação da creatinina em um mesmo indivíduo[9].

De acordo com recomendações do consenso do Clube Internacional de Ascite, a DRA [9], foi encontrada em 37% dos nossos pacientes. As duas principais causas de DRA foram insuficiência pré-renal e síndrome hepatorenal, como descrito na literatura[21]. Sua prevalência é de 33% a 60% entre os indivíduos com cirrose descompensada, e varia de acordo com os critérios diagnósticos utilizados[23-26], e com a causa da descompensação[25]. A DRA ocorre em 11% dos pacientes com HDA, em 34% dos indivíduos com PBE, em 27% com infecções bacterianas não PBE e em 40% a 49% dos cirróticos de criticamente doentes com necessidade de terapia intensiva[27, 28].

Observamos que DRA correlacionou-se de forma independente com menores valores de PAM e sódio. Similarmente, Wong *et al.* observaram menores valores de PAM (81 ± 16 vs. 85 ± 15 mmHg; $P = 0,04$) e de sódio (131 ± 7 vs. 134 ± 6 mmol/L; $P = 0,02$) entre os indivíduos que desenvolveram DRA quando comparados àqueles sem disfunção renal[29]. Ruiz-Del-Arbol *et al.* não encontraram associação entre sódio

sérico e disfunção renal, mas descreveram redução significativa na PAM entre os indivíduos com insuficiência renal, sugerindo que a intensidade das alterações hemodinâmicas contribui para o agravamento da disfunção renal[30]. Nesse sentido, manter o volume circulante efetivo é uma estratégia para prevenir e tratar a disfunção renal.

Identificar características clínicas das primeiras 48 horas da internação que possam prever a mortalidade em 90 dias é uma tática muito útil no manejo do paciente cirrótico, pois permite intervenções precoces que podem influenciar no prognóstico. Em nosso estudo ascite, CLIF-SOFA e DRA se associaram de forma independente à mortalidade em 90 dias.

O escore de CLIF-SOFA foi recentemente proposto pelo consórcio EASL-CLIF[16] e validado pelo nosso grupo[31]. Moreau *et al.* descreveram 51,2% de mortalidade em 90 dias para pacientes com ACLF, e que valores elevados de CLIF-SOFA se associaram de forma independente à mortalidade[16], achados estes muito semelhantes aos descritos no presente estudo. A ascite é reconhecidamente um preditor de disfunção renal[32], e sua associação com mortalidade foi claramente descrita por Silva *et al.*, onde a probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier em 90 dias foi muito maior (91,6%) para cirróticos sem ascite e ACLF na admissão e de apenas 21,9% para os pacientes com ambas as complicações[31].

Wong *et al.* avaliaram 337 pacientes com cirrose e infecção, de forma prospectiva e observaram que uma maior proporção de pacientes com DRA evoluiu para óbito em 30 dias (34% vs. 7%)[26]. Belcher *et al.* avaliaram 192 cirróticos com disfunção renal e observaram que a progressão da DRA foi associada a mortalidade (OR = 3,8; 95% IC = 1,3-11,1). Uma questão relevante é se em incrementos de creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL, mas inferior a 1,5 mg/dL (DRA 1A), estão associados a uma mortalidade mais elevada em comparação com a creatinina sérica não modificada ou incrementos de creatinina no soro $< 0,3$ mg/dL[33]. O ponto de corte no valor da creatinina sérica de 1,5 mg/dL era utilizado na definição tradicional de Síndrome Hepatorrenal[2]. Dividir o estágio 1 do AKI em dois grupos (1A: $Cr \leq 1,5$ mg/dL, e 1B: $> 1,5$ mg/dL) é uma abordagem fisiopatológica, pois combina a redução dinâmica da TFG, fornecida pelo aumento da creatinina no soro, associada a uma redução profunda na TFG, fornecida pela definição clássica[8]. Em nosso estudo, quando os pacientes sem DRA foram comparados aos com DRA estágio 1 e creatinina final menor que 1,5 mg/dL, não se observou diferença na sobrevida em 90 dias. Fagundes *et al.* avaliaram 375 pacientes admitidos por cirrose

descompensada e também observaram probabilidades semelhantes de sobrevida entre os pacientes sem DRA e àqueles com DRA e creatinina $\leq 1,5$ mg/dL (88% vs. 84%, respectivamente; $P = 0,52$)[8]. Piano *et al.* avaliaram 233 pacientes com ascite e observaram que pacientes com DRA1 e creatinina sérica $< 1,5$ mg/dL apresentaram uma menor mortalidade ($P = 0,03$), e uma menor taxa de progressão ($P = 0,01$), e uma melhor taxa de melhora ($P = 0,025$) que os pacientes com DRA1 e creatinina $\geq 1,5$ mg/dL[34]. Em nosso estudo, os indivíduos sem DRA apresentaram sobrevida significativamente maior do que aqueles com DRA estadio 1 e creatinina final maior que 1,5 mg/dL (77,6% vs. 53,3%; $P = 0,006$). Essa diferença também pôde ser observada quando se dividiu os pacientes pelo valor final da creatinina: aqueles pacientes com DRA e creatinina final menor que 1,5 mg/dL apresentaram maior sobrevida do que aqueles com DRA estadio 1 e creatinina final maior que 1,5 mg/dL (81,8% vs. 53,3%; $P = 0,025$), de forma semelhante ao descrito por Piano *et al.*[34]. Bucsecs *et al.* avaliaram uma coorte retrospectiva onde todos os indivíduos eram cirróticos descompensados em ascite e a disfunção renal mostrou-se um importante preditor de mortalidade em 30 dias, mesmo em pacientes com AKI 1 e creatinina com valores $< 1,5$ [24]. Em nosso estudo, a variável DRA só foi associada de forma independente à mortalidade quando se utilizou o ponto de corte de 1,5 mg/dL.

A DRA precoce foi frequente nos cirróticos hospitalizados por descompensação aguda e é possível concluir que , esteve associada à mortalidade em 90dias apenas quando a creatinina final foi $\geq 1,5$ mg/dL. Estes achados indicam a necessidade de abordagens distintas para os pacientes com DRA 1 de acordo com a creatinina final.

REFERÊNCIAS

1. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120:c179-c184.
2. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, *et al*. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-176.
3. Ali T, Khan I, Simpson W, *et al*. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1292-1298.
4. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, *et al*. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35:1692-1702.
5. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, *et al*. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:961-973.
6. Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, *et al*. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140:488-496 e484.
7. Montoliu S, Balleste B, Planas R, *et al*. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:616-622; quiz e680.
8. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, *et al*. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59:474-481.
9. Angeli P, Gines P, Wong F, *et al*. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968-974.
10. 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.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, *et al*. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-140.

12. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49:2087-2107.
13. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:537-547.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, *et al*. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015;62:831-840.
18. Koo JK, Kim JH, Choi YJ, *et al*. Predictive value of Refit Model for End-Stage Liver Disease, Refit Model for End-Stage Liver Disease-Na, and pre-existing scoring system for 3-month mortality in Korean patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1209-1216.
19. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, *et al*. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;140:1952-1960.
20. Hsu CY, Lin HC, Huang YH, *et al*. Comparison of the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELDNa for outcome prediction in patients with acute decompensated hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42:137-142.
21. Francoz C, Glotz D, Moreau R, *et al*. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52:605-613.
22. Barcelos STA, Dantas-Corrêa EB, Alencar MLA, *et al*. Características clínicas y de laboratorio en pacientes cirróticos asociada con desnutrición moderada o severa. *Revista chilena de nutrición*. 2014;41:139-148.

23. Maiwall R, Chandel SS, Wani Z, *et al.* SIRS at Admission Is a Predictor of AKI Development and Mortality in Hospitalized Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2015.
24. Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, *et al.* Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: A retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1657-1665.
25. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, *et al.* Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2013;57:753-762.
26. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, *et al.* New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology.* 2013;145:1280-1288 e1281.
27. Cardenas A, Gines P, Uriz J, *et al.* Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001;34:671-676.
28. Carvalho GC, Regis Cde A, Kalil JR, *et al.* Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol.* 2012;11:90-95.
29. Wong F. Definition and Diagnosis of Acute Kidney Injury in Cirrhosis. *Dig Dis.* 2015;33:539-547.
30. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, *et al.* Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38:1210-1218.
31. 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.
32. Gines P and Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1279-1290.
33. Arroyo V. Acute kidney injury (AKI) in cirrhosis: should we change current definition and diagnostic criteria of renal failure in cirrhosis? *J Hepatol.* 2013;59:415-417.
34. Piano S, Rosi S, Maresio G, *et al.* Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2013;59:482-489.

Tabela 1. Características de 227 indivíduos internados por descompensação aguda de cirrose hepática, de acordo com a presença de disfunção renal aguda[†] na admissão.

	All (n = 227)	Sem disfunção renal (n = 159)	Disfunção renal aguda [†] (n = 68)	P
Idade (anos) *	53,9±11,5 (54,0)	53,1±12,1 (53,5)	55,2± 10,5 (55,0)	0,199 ^t
Sexo masculino (%)	72,7	75,5	67,9	0,211 ^q
Propranolol (%)	34,1	34,0	34,1	1,000 ^q
Etiologia da Cirrose				
• HCV (%)	38,8	38,5	39,3	0,902 ^q
• HBV (%)	4,0	4,2	3,6	1,000 ^f
• Álcool (%)	60,8	61,5	59,5	0,764 ^q
• Criptogênica(%)	8,4	9,1	7,1	0,609 ^q
Ascite na admissão (%)	48,9	44,1	57,1	0,057 ^q
HDA (%)	46,7	51,0	39,3	0,086 ^q
Encefalopatia na admissão (%)	54,6	49,0	64,3	0,025 ^q
PBE (%)	11,5	7,7	17,9	0,020 ^q
Infecção (%)	31,9	26,6	41,0	0,025 ^q
PAM*	83,5 ± 14,9 (83,3)	86,3 ± 15,5 (83,3)	78,6 ± 12,6 (76,7)	< 0,001 ^t
FC*	81,7 ± 17,4 (80,0)	80,6 ± 17,1 (79,0)	83,6 ± 17,9 (82,0)	0,421 ^m
Sódio (mEq/L)*	135,0 ± 5,6 (135,5)	136,0±4,8 (136,0)	133,2±6,4 (134,0)	<0,001 ^t
Albumina (mg/dL)*	2,3 ± 0,7 (2,3)	2,3 ± 0,7 (2,3)	2,2 ± 0,6 (2,2)	0,308 ^t
RNI*	1,5 ± 0,3 (1,4)	1,5 ± 0,3 (1,4)	1,6 ± 0,4 (1,5)	0,054 ^m
Bilirrubina total (mg/dL)*	3,9 ± 5,6 (2,2)	3,5 ± 4,2 (2,2)	4,6± 7,4 (2,2)	0,663 ^m
Plaquetas/mm ³ *	104.070,5 ± 70837,2 (82000,0)	99720,3 ± 63900,3 (81000,0)	111476,2 ± 21174,7 (93000,0)	0,483 ^m
Proteína C reativa (mg/dL)*	40,5 ± 60,1 (14,1)	32,6±49,6 (10,0)	54,2±73,1 (23,4)	0,082 ^m
Classificação de Child-Pugh				
• A (%)	10,2	11,3	8,4	0,498 ^q
• B (%)	48,4	52,1	42,2	0,150 ^q
• C (%)	41,3	36,6	49,4	0,060 ^q

MELD*	16,8 ± 6,5 (15,4)	15,0±5,2 (14,2)	20,2± 7,3 (19,3)	<0,001 [†]
CLIF-SOFA *	6,7 ± 2,9 (6,0)	6,2±2,9 (6,0)	7,4±2,7 (8,0)	0,002 [†]
ACLF (%)	24,7	7,0	54,8	<0,001 [‡]

[†]Acute Kidney Injury (AKI) 1, 2 ou 3; [‡]: teste do qui-quadrado; [†]: teste exato de Fisher; [†]: teste *t* de Student; ^m: Mann Whitney; *Média ± desvio padrão (mediana); HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; HDA: hemorragia digestiva alta; PBE: peritonite bacteriana espontânea; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; RNI: relação normatizada internacional; MELD: modelo para doença hepática terminal; CLIF-SOFA : “Chronic Liver Failure Consortium -Sequential Organ Failure Assessment”; ACLF: “Acute on Chronic Liver Failure”.

Tabela 2. Fatores associados a evolução para óbito na descompensação aguda de cirrose hepática.

	Sobrevida (n = 159)	Mortalidade em 90 dias (n = 68)	P*
Idade (anos) *	54,1± 11,0 (54,5)	53,4±12,7 (52,5)	0,189
Sexo masculino, (%)	77,4	61,8	0,016
Propranolol (%)	36,5	28,1	0,234
Causa da cirrose			
• HCV (%)	39,0	38,2	0,914
• HBV (%)	3,8	4,4	1,000
• Álcool (%)	62,3	57,4	0,488
• Criptogênica (%)	6,6	1,8	0,376
Disfunção renal na admissão	30,2	52,9	0,001
• Estadio 1 (%)	27,0	29,4	0,715
• Estadio 2 (%)	2,5	10,3	0,019
• Estadio 3 (%)	0,4	4,0	<0,001
Ascite na admissão (%)	37,1	76,5	<0,001
HDA (%)	49,4	35,3	0,051
Encefalopatia (%)	47,2	72,1	0,001
PBE (%)	11,3	11,8	0,923
Infecção nas primeiras 48 horas (%)	21,9	61,8	<0,001
PAM*	84,2 ± 14,7 (83,3)	81,8 ± 15,4 (80,0)	<0,001
FC*	79,6 ± 17,6 (78,0)	86,7 ± 16,1 (87,0)	0,007
Creatinina (mg/dL)*	1,2 ± 0,8 (1,0)	1,9± 1,5(1,5)	<0,001
Sódio (mEq/L)*	135,7±5,1 (136,0)	133,4± 6,2 (134,0)	0,002
Albumina (mg/dL)*	2,4 ± 0,7 (2,4)	2,0 ± 0,5 (1,9)	<0,001

RNI*	1,5±0,3 (1,4)	1,7± 0,4 (1,6)	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL)*	2,7±3,5 (1,7)	6.6±8.0 (3.4)	<0,001
Plaquetas/mm ³ *	107.905,7 ± 111.825,7 (82.000,00)	111.911,8 ± 87.298,4 (87.000)	0,255
Lactato (mEq/L)*	1,9 ±1,5 (1,6)	3,8 ±8,9 (2,0)	0,014
Proteína C reativa (mg/dL)*	31,8±49,4(9,5)	60,3± 76,0(29,7)	0,001
Classificação Child-Pugh			
• A (%)	14,6	0,0	0,001
• B (%)	56,3	29,9	<0,001
• C (%)	29,1	70,1	<0,001
MELD*	14,8± 5,0 (13,9)	21,9±6,9 (21,1)	0,001
CLIF-SOFA *	5,7±2,2 (6,0)	8,9±3,0 (9,0)	<0,001
ACLF*	13,2	51,5	<0,001

‡: teste do qui-quadrado, teste exato de Fisher; teste *t* de Student; Mann Whitney; *Média ± desvio padrão (mediana); HCV: vírus da hepatite C; HBV: vírus da hepatite B; HDA: hemorragia digestiva alta; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RNI: relação normatizada internacional; MELD: modelo para doença hepática terminal; CLIF-SOFA: “*Chronic Liver Failure Consortium - Sequential Organ Failure Assessment*”; ALCF: “*Acute on Chronic Liver Failure*”.

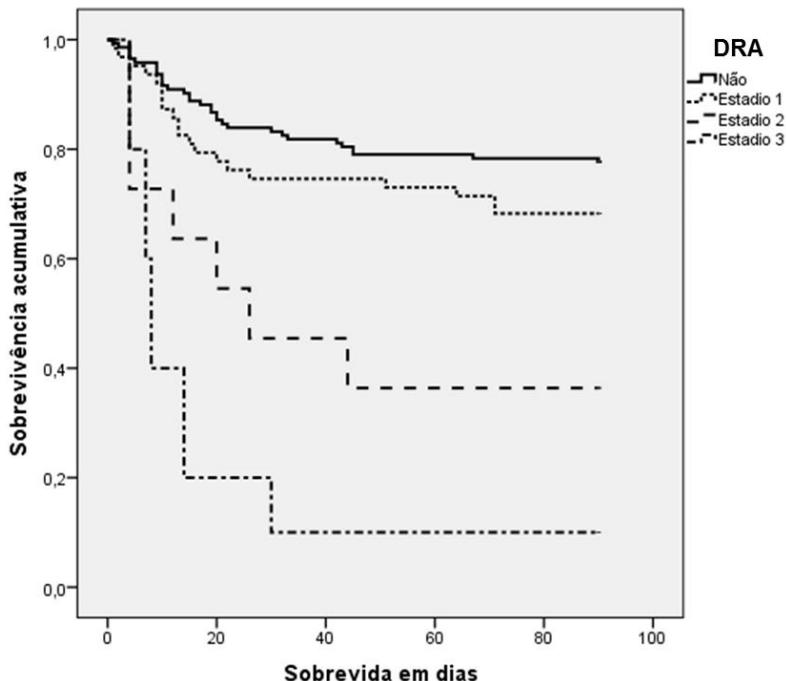


Figura 1. Taxa cumulativa de sobrevivência em 90 dias de pacientes cirróticos de acordo com os estágios de disfunção renal aguda (DRA). A sobrevivência foi significativamente menor nos pacientes com DRA estádios 2 e 3, em comparação com aqueles sem DRA ($P < 0,001$, teste de *long-rank*). Quando comparados de acordo com o estágio da DRA, os indivíduos com DRA estágio 1 apresentaram maior sobrevivência entre os indivíduos estágio 2 ($P = 0,022$), mas não se observou diferença entre os estádios 2 e 3.

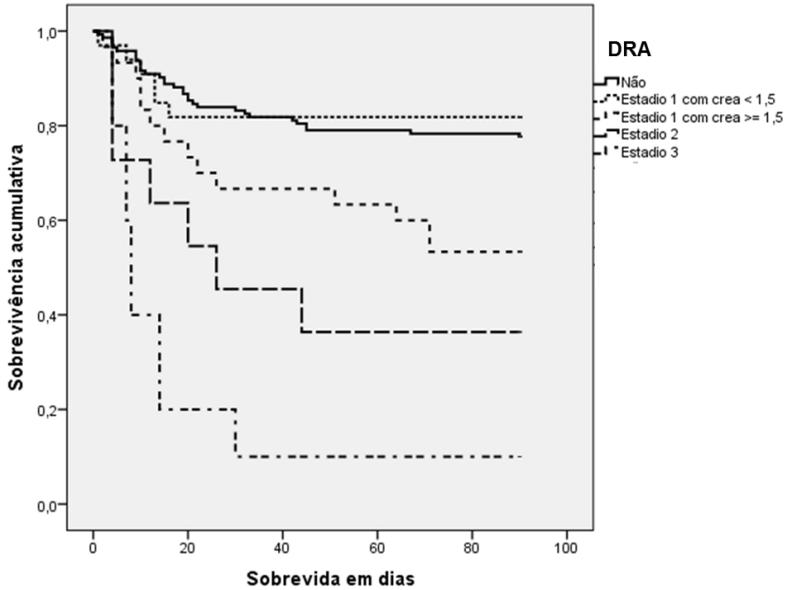


Figura 2. Taxa cumulativa de sobrevida em 90 dias de pacientes cirróticos de acordo com os estádios de disfunção renal aguda (DRA). A sobrevida foi significativamente menor nos pacientes com DRA estadio 1 e creatinina final maior que 1,5 mg/dL, em comparação com aqueles sem DRA ($P = 0,006$, teste de *long-rank*). Essa diferença também pôde ser observada quando se dividiu os pacientes com DRA estadio 1 pelo valor final da creatinina: maior ou menor que 1,5 mg/dL ($P = 0,025$).

APÊNDICE 1 - Instrumento de coleta de dados

AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Ficha de Admissão

Dados de identificação e contato				
1. Nome:		id_nome		
2. Número da emergência:		id_emerg		
3. Número do prontuário:		id_pront		
4. Data da internação: ____/____/____ Hora da internação:_____		id_datint		
5. Data da avaliação: ____/____/____ Hora da avaliação:_____		id_dataval		
6. Data de nascimento: ____/____/____		id_datnasc		
7. Telefone residencial: (____)		id_telresid		
8. Telefone celular: (____)		id_telcelular		
9. Outro telefone de contato 1: (____)		id_telcont1		
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)		id_nomecont1		
11. Outro telefone de contato 2: (____)		id_telcont2		
12. Nome da pessoa de contato 2: (____)		id_nomecont2		
13. Paciente da gastro HU	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	id_pctehu
Características sócio-demográficas				
14. Idade: _____ anos		dem_idade		
15. Sexo: Feminino Masculino		demsexo		
16. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador): Branca Parda Negra Amarela Indígena IGN		dem_corpele		
Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente) Complementar com dados do prontuário				
17. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	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	etiол_cep
23. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_hemocr
24. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_nash
25. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_cripto
26. Outra: _____				etiол_outra
Hepatocarcinoma:				
27. Diagnóstico HCC?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	etiол_hcc
Diagnóstico de cirrose hepática (Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA \geq 1,1 OU exame de imagem sugestivo) Complementar com dados do prontuário				
28. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): Biópsia hepática mostrando cirrose Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose Outro				diagn_crit
29. Especificar outro critério diagnóstico: _____				diagn_outcrit
Comorbidades (incluídos dados para cálculo do CirCom) <i>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</i> Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
30. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_has
31. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_diabetes
32. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hiv
33. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_asma
34. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_dpoc
35. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_iam
36. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_angina
37. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_avc
38. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_icc
39. Insuficiência renal crônica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_irenal
40. Epilepsia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_epilepsia
41. Doença arterial periférica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_dcarterial
42. Uso drogas ilícitas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_drogas

43. Câncer metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_metativo
44. Câncer não-metastático ativo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_naometativo
45. Câncer hematológico (leucemia, linfoma, etc)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dca_hemato
Medicações				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
<i>O senhor vinha fazendo uso regular de alguma das medicações abaixo?</i>				
46. Propranolol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_prop med_doseprop
47. Espironolactona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_espiro med_dosespiro
48. Furosemida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_furo med_dosefuro
49. Lactulose Dose: _____ ml/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_lact med_doselact
50. Norfloxacin Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_nor med_dosenor
51. Omeprazol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_omep med_doseomep
52. Remédio oral para diabetes Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	med_hipogl med_qualhipogl
53. Insulina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
<i>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</i>				
				med_out1
				med_out2
				med_out3
				med_out4
				med_out5
				med_out6
Hábitos de vida – Consumo de álcool				
54. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta n° 56 Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta n° 52 Ainda bebo – continue abaixo				et_habito
Etilismo atual				
55. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos				et_duretilatu

<p>56. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas?</p> <p>0) Menos que uma vez ao mês 1) Uma vez ao mês 2) Duas vezes ao mês 3) Uma vez por semana 4) Duas vezes por semana 5) Três vezes por semana 6) Quatro vezes por semana 7) Cinco vezes por semana 8) Seis vezes por semana 9) Todos os dias 10) NSA 99) IGN</p>	et_frequetilatu
<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 _____ () Vinho ou champanhe; volume em ml _____ () Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____</p> <p>Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem</p>	et_dosetilatu
Etilismo prévio	
<p>58. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses</p>	et_tempoabst
<p>59. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos</p>	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 2) Uma vez ao mês 3) Duas vezes ao mês 4) Uma vez por semana 5) Duas vezes por semana 6) Três vezes por semana 7) Quatro vezes por semana 8) Cinco vezes por semana 9) Seis vezes por semana 10) Todos os dias 11) NSA (99) IGN</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</p>	et_dosetilprev

abaixo)				
Bebida:				
<input type="checkbox"/> Cerveja; volme em ml _____ <input type="checkbox"/> Vinho ou champanhe; volume em ml _____ <input type="checkbox"/> Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____				
Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem				
Hábitos de vida - Tabagismo				
62. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (0) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 62 (1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 59 (2) Ainda fumo – continue abaixo		tab_habito		
Tabagismo atual				
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		
Tabagismo prévio				
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		
Complicações prévias da cirrose hepática				
<i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo?</i>				
Complementar com dados do prontuário e com acompanhante				
68. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_ascite
69. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_paracent
70. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_hda
71. Confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_encef
72. Infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_pbe

73. Listado para transplante?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_listatx
74. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	prev_interna
75. Data primeira internação (mês/ano): _____/____/____				prev_datainte rn
Sinais vitais (primeira anotação do atendimento ou realizado pelo pesquisador na ausência de anotação)				
76. Pressão arterial sistólica:				sv_pasist
77. Pressão arterial diastólica:				sv_padiast
78. Frequência cardíaca:				sv_fcard
79. Frequência respiratória:				sv_fresp
80. Temperatura axilar:				sv_tax
81. Saturação de oxigênio:				sv_sao2
82. FiO ₂ : _____ Ar ambiente = 21% Cateter ou máscara comum (macro) = 4 x fluxo (l/min) + 21 Máscara de Venturi = olhar o que está especificado na máscara				sv_fio2
Exame físico (realizado pelo pesquisador)				
83. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++				ef_icter
84. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_fala
85. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_sono
86. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_desat
87. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ef_flapping
88. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (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				ef_encef

personalidade. (3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (4) Grau 4 – coma.				
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
Hemorragia digestiva alta (dados adicionais na avaliação de 48 horas)				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
92. HDA presente na admissão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_adm
93. Hematêmese	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_hemat
94. Melena	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_melena
Infecções presentes na admissão (se já diagnosticadas)				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
95. PBE	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pbe
96. Pneumonia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pneum
97. Infecção trato urinário	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_itu
98. Infecção pele	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_pele
99. Gastroenterite	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_geca
100. Infecção sem sítio aparente	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_semsitio
101. Outro sítio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_outsitio
102. Especificar outro sítio:				inf_especout

103. Colhidas culturas?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	inf_cult
Fator precipitante da encefalopatia				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
No caso de paciente sem encefalopatia marcar o (9)				
104. HDA	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_hda
105. Infecção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_infec
106. Constipação	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_constip
107. Benzodiazepínicos	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_bzd
108. Desidratação	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_desidr
109. Distúrbio eletrolítico	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_eletrol
110. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_ira
111. Desconhecido	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_desc
112. Outro fator	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_ira
113. Especificar outro fator precipitante:				encef_outrofa t
Medicações já iniciadas no momento da avaliação				
Complementar com dados do prontuário e ficha de admissão				
114. Octreotide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_octr
115. Omeprazol	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_omep
116. Norfloxacino	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_norfl
117. Ciprofloxacino	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_cipro
118. Ceftriaxone	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_cefr
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_dosedop a
123. Noradrenalina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pres_nora
Dose nora: _____mcg/kg/min				pres_dosenor a
Exames Laboratoriais				

124. Data da coleta: ____/____/____			data_coleta	
<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar <XXX Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>				
Creatinina		ex_crea	Fosf. Alcalina	ex_falcalina
Uréia		ex_ureia	Gama-GT	ex_gamagt
Hemoglobina		ex_hemogl	Bili Total	ex_bilitotal
Hematócrito		ex_hematoc r	Bili Direta	ex_bilidireta
VCM		ex_vcm	Albumina	ex_albumina
HCM		ex_hcm	Alfa-feto	ex_alfafeto
CHCM		ex_chcm	Ativ.protr.	ex_ativpro
RDW		ex_rdw	Tempo protr.	ex_tempopro
MPV		ex_mpv	RNI	ex_rni
Leucometria (n)		ex_leucome	Glicemia	ex_glicemia
Formas jovens (n)		ex_formjv	Sódio	ex_sodio
Neutrófilos (n)		ex_neutrof	Potássio	ex_potassio
Linfócitos (n)		ex_linfoc	TTPA (seg)	ex_ttpaseg
Monócitos (n)		ex_monoc	TTPA (relação)	ex_ttparel
Eosinófilos (n)		ex_eosinof	Lactato	ex_lactato
Basófilos (n)		ex_basof	PCR	ex_pcr
Plaquetas		ex_plaque	Col. Total	ex_coltotal
AST		ex_ast	HDL	ex_colhdl
ALT		ex_alt	Triglicérides	ex_triglicer
Na urina				
Sódio		ex_sodiour	Proteína (em cruzes)	ex_protrur
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- ζ), da queratina 18 solúvel (M65), dos neopítopos da citoqueratina-18 (M30) e do modelo MELD modificado para inclusão da M65 como preditores de mortalidade; - Avaliar o significado das alterações nos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes internados por complicações da cirrose hepática;
- Avaliar a prevalência e o significado de marcadores para a hepatite E.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

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	

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)