

**Fernanda Cristina de Augustinho**

**APLICABILIDADE DOS CRITÉRIOS *SEPSIS-3* e *qSOFA* EM  
PACIENTES COM CIRROSE HOSPITALIZADOS POR  
INFECÇÃO BACTERIANA**

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

Florianópolis  
2018

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

Augustinho, Fernanda Cristina de  
Aplicabilidade dos critérios SEPSIS-3 e qSofa em  
pacientes com cirrose hospitalizados por infecção  
bacteriana / Fernanda Cristina de Augustinho ;  
orientador, Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon,  
2018.

58 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. Prognóstico . I. Schiavon,  
Prof. Dr. Leonardo de Lucca . II. Universidade  
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação  
em Cuidados Intensivos e Paliativos. III. Título.



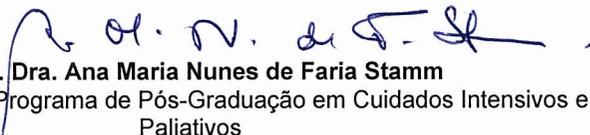
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADOS INTENSIVOS E  
PALIATIVOS  
MESTRADO PROFISSIONAL

**APLICABILIDADE DOS CRITÉRIOS *SEPSIS-3* e *qSOFA* EM PACIENTES  
COM CIRROSE HOSPITALIZADOS POR INFECÇÃO BACTERIANA**

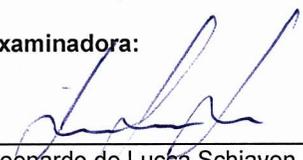
Fernanda Cristina de Augustinho

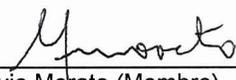
ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO  
DO TÍTULO DE: **MESTRE PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS  
E PALIATIVOS.**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **Cuidados Intensivos e Paliativos**  
Florianópolis, 12 de novembro de 2018

  
**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 (Orientador)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Edelton Flavio Morato (Membro)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra Simone van de Sande Lee (Membro)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fernando Osni Machado (Membro)



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais José Walmir e Claudia e aos meus irmãos Jonathan e Jefferson por todo o apoio, carinho e confiança que sempre depositaram em mim e por nunca medirem esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

Ao meu grande amigo e companheiro, Giovani Salvaro, por ser um dos meus maiores incentivadores, mesmo nas horas mais difíceis e turbulentas.

A Deus, que guia os meus passos, ilumina meus caminhos e sem o qual nada disso seria possível.

Ao meu orientador, Doutor Leonardo de Lucca Schiavon, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho. À equipe de Gastroenterologia do Hospital Universitário e a todos os envolvidos na coleta e análise dos dados necessários para o desenvolvimento deste trabalho. Em especial a minha colega de residência, de mestrado e parceira de todas as horas, Tamara L Zocce.

A todos os pacientes e seus familiares que aceitaram participar da pesquisa.

À Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade de realizar este projeto.



“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância”.

(John F. Kennedy)



## RESUMO

**Introdução:** Um algoritmo que inclui os critérios de *Sepsis-3* e qSOFA foi recentemente proposto como alternativa aos critérios SIRS convencionais para prever a gravidade da infecção na cirrose. No entanto, sua aplicabilidade entre pacientes sem um SOFA basal disponível para a definição de *Sepsis-3* é desconhecida. **Objetivos:** investigar a aplicabilidade e o valor prognóstico dos critérios do qSOFA e *Sepsis-3* em portadores de cirrose hospitalizados por infecção, com SOFA pré-hospitalização não disponível. **Métodos:** Neste estudo de coorte prospectivo, 164 pacientes foram acompanhados por até 30 dias. A coleta de dados, incluindo os modelos prognósticos, foi realizada na admissão e no terceiro dia. **Resultados:** Todos os indivíduos infectados preencheram os critérios *Sepsis-3* (SOFA de admissão  $\geq 2$ ) e, portanto, critérios *Sepsis-3* na admissão não foram incluídos em uma análise subsequente. O qSOFA de admissão foi um preditor independente de sobrevida (HR = 2,271, P = 0,015). Entre os pacientes inicialmente classificados como de alto risco pelo qSOFA (20%), o CLIF-SOFA foi o único preditor prognóstico (HR = 1,400, P = 0,012). Entre os pacientes classificados inicialmente como baixo risco por qSOFA, o qSOFA no dia 3 (HR = 2,998, P = 0,004), IHCA (HR = 3,287, P = 0,002) e escore *Child-Pugh* (HR = 1,287, P = 0,019), mas não o *Sepsis-3* (HR = 2,028, P = 0,053), foram preditores de sobrevida. No entanto, o prognóstico foi melhor previsto pelo qSOFA no terceiro dia, com probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier de 88% em indivíduos com qSOFA  $<2$  e 24% entre aqueles com qSOFA  $\geq 2$ . **Conclusão:** O critério *Sepsis-3* é muito limitado para os pacientes cirróticos recém-admitidos com infecção na ausência de SOFA pré-hospitalização. O qSOFA foi independentemente relacionado com a sobrevivência e parece ser uma ferramenta valiosa para determinar a gravidade da infecção e para seguir os pacientes inicialmente classificados como de baixo risco.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática. Infecção. Prognóstico



## ABSTRACT

**Background:** An algorithm including the Sepsis-3 criteria and qSOFA was recently proposed as alternative to conventional SIRS criteria to predict severity of infection in cirrhosis. However, its applicability among patients without a baseline SOFA available for Sepsis-3 definition is unknown. **Aims:** We sought to investigate the applicability and prognostic value of qSOFA and Sepsis-3 criteria in patients recently hospitalized for acute decompensation of cirrhosis and infection, without pre-hospitalization SOFA. **Methods:** In this prospective cohort study, 164 patients were followed up to 30 days. Data collection, including the prognostic models, was performed at admission and at day-3. **Results:** All infected individuals fulfilled Sepsis-3 criteria (admission SOFA  $\geq 2$ ) and, therefore, admission Sepsis-3 was not included in further analysis. Admission qSOFA was an independent predictor of survival (HR = 2.271, P = 0.015). For patients initially classified as high risk by qSOFA (20%), CLIF-SOFA was the only prognostic predictor (HR = 1.400, P = 0.012). Among patients initially classified as low risk by qSOFA, day-3 qSOFA (HR = 2.998, P = 0.004), ACLF (HR = 3.287, P = 0.002) and Child-Pugh score (HR = 1.287, P = 0.019), but not Sepsis-3 (HR = 2.028, P = 0.053), were predictors of survival. However, prognosis was better predicted by qSOFA at day 3, with 30-day Kaplan-Meier survival probability of 88% in subjects with qSOFA < 2 and 24% among those with qSOFA  $\geq 2$ . **Conclusion:** Sepsis-3 criteria are very limited in infected patients with cirrhosis in the absence of baseline SOFA. qSOFA was independently related to survival and appears to be a valuable tool for determining severity of infection and to follow patients initially classified as low risk.

**Keywords:** Liver Cirrhosis. Infection. Prognosis



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1A - Sobrevida cumulativa em 30 dias de pacientes cirróticos e infectados de acordo com os critérios qSOFA no primeiro dia.....	33
Figura 1B - Sobrevida cumulativa em 30 dias de pacientes cirróticos e infectados com qSOFA $\geq 2$ na admissão, de acordo com os critérios CLIF-SOFA .....	34
Figura 1C - Sobrevida cumulativa em 30 dias entre os pacientes cirróticos e infectados, inicialmente classificados como baixo risco pelo qSOFA estratificados de acordo com qSOFA do terceiro dia. ....	36
Figura 1D - Sobrevida cumulativa em 30 dias entre os pacientes cirróticos e infectados, inicialmente classificados como baixo risco pelo qSOFA estratificados de acordo com os critérios <i>Sepsis-3</i> calculados no terceiro dia. ....	36
Figura 2 - Algoritmo sugerido para definir a gravidade da infecção em pacientes recentemente internados por descompensação aguda de cirrose e sem um escore SOFA basal. ....	37



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos e fatores associados à infecção no momento da inclusão .....	28
Tabela 2 - Comparação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais entre os pacientes infectados de acordo com a sobrevida em 30 dias ...	31



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUROC	Área sob a curva ROC
CLIF-SOFA	<i>Crhonic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment</i>
DA	Descompensação Aguda
DP	Desvio padrão
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EASL-CLIF	<i>European Association for the Study of the Liver-Crhonic Liver Failure</i>
EH	Encefalopatia Hepática
FiO2	Fração de oxigênio inspirado
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IACS	Infecção associada a cuidados em saúde
IAC	Infecção adquirida na comunidade
IC	Intervalo de confiança
IHCA	Insuficiência hepática crônica agudizada
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
PAM	Pressão Arterial Média
PaO2	Pressão arterial parcial de oxigênio
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
PCR	Proteína C Reativa
qSOFA	<i>Quick SOFA</i>
RNI	Relação Normalizada Internacional
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SpO2	Saturação periférica da oxihemoglobina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
<b>2. MÉTODOS</b> .....	<b>23</b>
2.1 PACIENTES .....	23
2.2 MÉTODOS .....	23
2.3 DEFINIÇÕES .....	24
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	25
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO BACTERIANA .....	27
3.2 FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES COM CIRROSE E INFECÇÃO BACTERIANA.....	30
3.3 ABORDAGEM SUGERIDA PARA PACIENTES COM CIRROSE E INFECÇÃO BACTERIANA SEM UM SOFA BASAL.....	37
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>43</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>47</b>
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO .....	48
<b>ANEXOS</b> .....	<b>51</b>
ANEXO A – ALGORITMO PARA A APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS SEPSIS-3 PROPOSTO NAS DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA PARA ESTUDO DO FÍGADO (EASL) PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA.....	52
ANEXO B – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA .....	53
ANEXO C – CRITÉRIOS DE WEST HAVEN.....	54
ANEXO D - ESCORE CLIF-SOFA .....	55
ANEXO E – INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA .....	56
ANEXO F – ESCORE SOFA .....	57
ANEXO G – CRITÉRIOS QUICK SOFA (QSOFA).....	58



## INTRODUÇÃO

Além das características clássicas relacionadas à insuficiência hepática e à hipertensão portal, a cirrose hepática também está associada a distúrbios extra-hepáticos de múltiplos sistemas orgânicos, incluindo desequilíbrio imunológico (1, 2). A disfunção imune associada à cirrose (DIAC) é caracterizada por imunodeficiência e inflamação sistêmica devido à ativação persistente e inapropriada de células imunes (2). A DIAC é mais pronunciada na cirrose descompensada, em que a mudança do fenótipo predominantemente “pró-inflamatório” para predominantemente “imunodeficiente” ocorre como resultado de mecanismos distintos, incluindo perda da vigilância imunológica pelo fígado e diminuição da função das células imunes (2,3). Como consequência dessas anormalidades imunológicas, os pacientes com cirrose são suscetíveis a infecções durante o curso da doença (4). As infecções bacterianas ocorrem em 24% a 40% dos pacientes hospitalizados com cirrose e estão associadas a um aumento do risco de progressão com disfunção orgânica e insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA) (5, 6). Mais importante ainda, as infecções estão associadas a um aumento de quase quatro vezes na mortalidade dos cirróticos, com taxas de 31,5% em 1 mês e 66,2% em 12 meses (7). Portanto, a identificação precoce de pacientes com infecção bacteriana e alto risco de complicações e mortalidade é crucial para um manejo efetivo, especialmente quando se trata de cirróticos no serviço de emergência.

A sepse, uma síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzidas por infecções, é um importante problema de saúde pública e está associada a um mau prognóstico em pacientes com cirrose (7,8). Por muitos anos, os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) foram usados para definir a sepse (9). No entanto, em pacientes com cirrose, vários fatores podem prejudicar os parâmetros da SIRS, incluindo taquipnéia induzida por encefalopatia, leucopenia relacionada a hiperesplenismo ou bradicardia por beta-bloqueadores (10). Recentemente, novas definições de sepse na população geral foram propostas pela Força Tarefa de Definições de Sepse. Nos novos critérios, sepse seria definida como um aumento na pontuação do escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) de dois pontos ou mais caracterizando os critérios *Sepsis-3* (11). Além disso, uma nova ferramenta denominada *quick SOFA* (qSOFA) foi proposta como critério de beira de leito para identificar pacientes adultos com suspeita de infecção que provavelmente apresentarão resultados insatisfatórios (11). Este critério inclui a atividade neurológica alterada, pressão arterial

sistólica de 100 mmHg ou menos e frequência respiratória de 22 / min ou mais (11). Recentemente, os critérios de qSOFA e *Sepsis-3* foram validados em pacientes cirróticos com infecções bacterianas, exibindo melhor desempenho do que os critérios SIRS na predição da mortalidade hospitalar (12). Um algoritmo para a aplicação dos critérios *Sepsis-3* foi proposto e incluído nas diretrizes da Associação Européia para Estudo do Fígado (EASL) para o tratamento de pacientes com cirrose descompensada (Anexo A) [13]. Neste algoritmo, assume-se que o escore SOFA é igual a 0 se um valor basal não estiver disponível, portanto, neste caso, todos os pacientes com  $SOFA \geq 2$  na avaliação preencherão os critérios *Sepsis-3* (12). No entanto, vários fatores na cirrose hepática, não necessariamente relacionados à gravidade da infecção, podem aumentar o escore SOFA, particularmente a baixa contagem de plaquetas e os altos níveis de bilirrubina. Consequentemente, o algoritmo proposto pode não ser a abordagem ideal para pacientes internados em serviços de emergência, onde não é esperado que um SOFA basal esteja disponível e o escore SOFA de admissão provavelmente estará aumentado na grande maioria dos pacientes.

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a aplicabilidade e valor prognóstico dos critérios de qSOFA e *Sepsis-3* em pacientes recentemente internados por descompensação aguda de cirrose no serviço de emergência.

## 2. MÉTODOS

### 2.1 PACIENTES

Trata-se de um estudo de coorte que incluiu consecutivamente pacientes admitidos no Serviço de Emergência de um hospital terciário brasileiro devido à descompensação aguda (DA) de cirrose hepática entre janeiro de 2011 e novembro de 2016. Excluíram-se pacientes nas seguintes situações: (1) internação eletiva para procedimentos; (2) internações não relacionadas a complicações da cirrose hepática; (3) carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão; (4) malignidade extra-hepática; (5) doença extra-hepática grave; (6) uso de drogas imunossupressoras. Todos os pacientes foram internados inicialmente na unidade de emergência. A decisão de transferir o paciente para a enfermaria ou para a unidade de terapia intensiva (UTI) foi tomada a critério do médico assistente, de acordo com a gravidade da DA. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou pela combinação de achados clínicos, de imagem e laboratoriais em pacientes com evidência de hipertensão portal.

O protocolo do estudo atende aos princípios éticos da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Anexo B). Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de pacientes ou de seus substitutos legais antes da sua avaliação (Apêndice A).

### 2.2 MÉTODOS

Todos os pacientes admitidos por descompensação aguda, definida como rápido desenvolvimento de encefalopatia hepática, ascite volumosa, sangramento gastrointestinal, infecção bacteriana ou qualquer combinação destes, foram selecionados. Os pacientes foram avaliados no primeiro e terceiro dia de internação por um dos pesquisadores envolvidos no estudo, e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, etiologia da cirrose, complicações prévias e atuais da cirrose, pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca e relação de saturação arterial periférica de oxigênio sobre a fração inspirada de oxigênio ( $SpO_2/FiO_2$ ). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial na admissão, sendo realizados os seguintes exames: leucócitos totais, contagem de plaquetas, sódio sérico, creatinina, razão normalizada internacional (RNI), albumina, proteína C reativa (PCR) e bilirrubina total. O alcoolismo ativo foi definido como um consumo médio geral de

21 ou mais doses por semana para homens e 14 ou mais doses por semana para mulheres durante as quatro semanas anteriores à admissão (uma dose padrão é igual a 12 g de álcool absoluto) (14). Os pacientes foram acompanhados durante o período de internação e a mortalidade em 30 dias foi avaliada por meio de ligação telefônica, em caso de alta hospitalar. Todos os pacientes internados por descompensação aguda de cirrose em nossa instituição são rastreados ativamente para infecções bacterianas. Amostras de sangue e urina são rotineiramente coletadas e outros exames laboratoriais são realizados de acordo com a indicação clínica. Paracentese diagnóstica foi realizada em todos os pacientes com ascite na admissão. A peritonite bacteriana espontânea (PBE) foi diagnosticada quando a contagem de neutrófilos no líquido ascítico era  $\geq 250$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> na ausência de fonte intra-abdominal de infecção, independentemente da cultura negativa (13). As infecções bacterianas foram classificadas como infecções adquiridas na comunidade (IAC) ou infecções associadas a cuidados em saúde (IACS), conforme descrito anteriormente (15). A encefalopatia hepática foi classificada de acordo com os critérios de *West-Haven* (16) (Anexo C) e, quando presente, um evento precipitante foi ativamente investigado e a lactulose foi iniciada e a dose ajustada conforme a necessidade. Todos os indivíduos com sangramento varicoso agudo receberam octreotida intravenoso, um antibiótico (norfloxacina oral ou ceftriaxona intravenosa) e foram submetidos à endoscopia terapêutica de urgência após a estabilização. A gravidade da doença hepática foi estimada pelo sistema de classificação de Child-Pugh (17) e pelo MELD modelo para doença hepática terminal - *Model for End-Stage Liver Disease* (18).

O tratamento de infecções foi iniciado no momento do diagnóstico ou empiricamente em caso de suspeita de infecção sem uma fonte identificada. A escolha do antibiótico foi determinada pelo tipo de infecção (IAC ou IACS), sítio, gravidade e resultados das culturas. Durante o período do estudo, nossa instituição seguiu uma abordagem semelhante à proposta pelas Diretrizes de Práticas Clínicas da EASL em 2014 (19).

### 2.3 DEFINIÇÕES

A insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA) e o CLIF-SOFA foram definidos como proposto pelo Consórcio EASL-CLIF, como ferramentas para predição de mortalidade em pacientes cirróticos descompensados (6) (Anexos D e E). O escore SOFA convencional foi calculado usando a relação SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, como descrito anteriormente (20)

(Anexo F). SIRS foi definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: temperatura corporal  $<36^{\circ}\text{C}$  ou  $>38^{\circ}\text{C}$ , frequência cardíaca  $>90$  batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória  $>20$  irpm, glóbulos brancos (GB)  $<4.000/\mu\text{L}$  ou  $>12.000/\mu\text{L}$ , ou neutrófilos imaturos  $>10\%$  [9]. O escore qSOFA inclui as seguintes variáveis: pressão arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg; frequência respiratória  $\geq 22$  irpm e estado mental alterado (11). Para o cálculo do qSOFA, um ponto é atribuído para cada um dos seus componentes, se presente, e um escore  $\geq 2$  é considerado um qSOFA de alto risco. O estado mental alterado foi definido como uma escala de coma de Glasgow inferior a 15 (11) (Anexo G). Os critérios *Sepsis-3* foram definidos como uma alteração aguda no escore SOFA total  $\geq 2$  pontos consequentes à infecção (11). No presente estudo, o critério *Sepsis-3* foi aplicado apenas no terceiro dia de internação, utilizando o SOFA no primeiro dia como valor de referência. Todos os escores foram calculados no primeiro e terceiro dias de internação.

## 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade da distribuição das variáveis foi determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student no caso de distribuição normal ou teste de Mann-Whitney nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Análises de regressão de Cox univariada e multivariada foram usadas para investigar a associação entre as variáveis e sobrevida. O desempenho dos modelos em prever a mortalidade em 30 dias foi analisado calculando a área sob as curvas ROC (AUROC). Curvas de Kaplan-Meier foram usadas para ilustrar a sobrevivência de acordo com dois estratos. Todos os testes foram realizados pelo software SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.



### 3. RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO BACTERIANA

Um total de 393 indivíduos foi avaliado para inclusão entre janeiro de 2011 e novembro de 2016 e onze foram excluídos devido à falta de dados, assim, 382 indivíduos compuseram a amostra final do estudo. A Tabela 1 exhibe as características dos pacientes incluídos. A idade média foi de  $54,90 \pm 11,30$  anos, 73% eram do sexo masculino e 33% dos indivíduos relataram alcoolismo ativo no último mês. A etiologia mais comum da cirrose foi abuso de álcool (37%) seguido de hepatite C isolada (17%) e com abuso concomitante de álcool (17%). Na admissão, hemorragia digestiva alta foi observada em 41% dos casos, ascite em 52% e encefalopatia hepática em 48%. Infecções bacterianas estavam presentes em 43% (164 pacientes) e foram classificadas em IAC em 135 indivíduos (82%) e IACS em 29 (18%) pacientes. A infecção bacteriana mais comum foi a peritonite bacteriana espontânea (28%) seguida de infecção do trato urinário (24%), pneumonia (19%), infecções de pele (15%), gastroenterite (5%) e infecções sem foco identificado (13%). Tipos menos comuns de infecção, incluindo bacterascite, otite, abscesso dentário e bacteremia primária foram responsáveis por 9% dos casos. A Tabela 1 exhibe as características dos pacientes de acordo com a presença de infecção. Como esperado, a infecção na admissão esteve diretamente associada à presença de ascite, encefalopatia hepática e IHCA. Os pacientes com infecção eram mais velhos e apresentavam maiores contagens de leucócitos, creatinina, RNI, PCR, bilirrubina total, Child-Pugh, MELD, SOFA e CLIF-SOFA. Por outro lado, quando comparados com aqueles sem infecção, os indivíduos infectados apresentaram menor proporção de internação por sangramento gastrointestinal, menores níveis de sódio e albumina. Escore qSOFA de alto risco ( $\geq 2$ ) foi observado em 10% dos pacientes não infectados e em 20% dos infectados ( $P = 0,006$ ). Nenhum dos pacientes apresentou escore SOFA igual à zero, e apenas três pacientes apresentaram escore SOFA de um. Todos os indivíduos infectados tinham um SOFA  $\geq 2$  na admissão e uma pontuação igual a dois foi observada em 10 pacientes (6%), deixando 94% dos casos com SOFA  $\geq 3$ .

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos e fatores associados à infecção no momento da inclusão

	<b>Total (n=382)</b>	<b>Ausência de infecção (n = 218)</b>	<b>Presença de infecção (n = 164)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	54,90 ± 11,30	53,83 ± 11,04	56,31 ± 11,51	0,034
<b>Gênero Masculino, n (%)</b>	278 (73)	154 (71)	124 (76)	0,280
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>				
<b>Álcool</b>	140 (37)	76 (35)	64 (39)	0,403
<b>Hepatite C</b>	65 (17)	36 (17)	29 (18)	0,763
<b>Hepatite C + álcool</b>	65 (17)	36 (17)	29 (18)	0,400
<b>Hepatite B</b>	15 (4)	4 (2)	11 (7)	0,015
<b>Outros</b>	97 (25)	66 (30)	31 (20)	0,011
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	127 (33)	74 (34)	53 (32)	0,738
<b>Complicações na admissão, n (%)</b>				
<b>Ascite</b>	200 (52)	93 (43)	107 (65)	<0,001
<b>Encefalopatia Hepática</b>	185 (48)	91 (42)	94 (57)	0,003
<b>Sangramento Gastrointestinal</b>	155 (41)	118 (54)	37 (23)	<0,001
<b>Dados laboratoriais</b>				
<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	6,96	6,59	7,30	0,027
<b>Sódio (mEq / L), média ± DP</b>	135,42 ± 5,14	135,93 ± 4,80	134,73 ± 5,51	0,025
<b>Creatinina (mg / dL), mediana</b>	1,10	1,00	1,20	<0,001
<b>RNI, mediana</b>	1,45	1,39	1,54	<0,001
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,36 ± 0,64	2,50 ± 0,64	2,18 ± 0,61	<0,001
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	14,35	7,18	37,30	<0,001
<b>Bilirrubina total(mg/dL), mediana</b>	2,10	1,70	2,70	<0,001
<b>IHCA, n (%)</b>	96 (25)	37 (17)	59 (36)	<0,001
<b>Grau da IHCA , n (%)</b>				
<b>Grau 1</b>	74 (19)	29 (13)	45 (27)	
<b>Grau 2</b>	14 (4)	5 (2)	9 (6)	
<b>Grau 3</b>	8 (2)	3 (1)	5 (3)	

<b>Escore Child-Pugh ,média ± DP</b>	9,16 ± 1,90	8,62 ± 1,85	9,88 ± 1,73	<0,001
<b>Escore MELD, média ± DP</b>	17,00 ± 6,66	15,27 ± 5,91	19,21 ± 6,95	<0,001
<b>SOFA, mediana</b>	5,00	4,00	6,00	<0,001
<b>Crítérios de SIRS, n (%)</b>	104 (27)	54 (25)	50 (31)	0,246
<b>CLIF-SOFA, mediana</b>	6,00	5,00	7,00	<0,001
	<b>Total (n=382)</b>	<b>Ausência de infecção (n = 218)</b>	<b>Presença de infecção (n = 164)</b>	<b>P</b>
<b>qSOFA ≥ 2, n (%)</b>	55 (14)	22 (10)	33 (20)	0,006

DP = desvio padrão; RNI = razão normalizada internacional; PCR = proteína C reativa; IHCA = insuficiência hepática crônica agudizada; MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; SIRS = Síndrome da resposta inflamatória sistêmica; CLIF-SOFA = *Crhonic Liver Failure- Sequential Organ Failure Assessment*; qSOFA = *quick Sequential Organ Failure Assessment*

Fonte: Elaborado pela autora

### 3.2 FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES COM CIRROSE E INFECÇÃO BACTERIANA

Durante os primeiros 30 dias, entre os indivíduos com infecção, 45 pacientes (27%) morreram e nenhum paciente foi submetido a transplante hepático. A Tabela 2 mostra a comparação entre sobreviventes e não sobreviventes. A mortalidade em 30 dias entre os pacientes infectados foi associada a níveis mais baixos de albumina e maior contagem de leucócitos, creatinina, PCR e bilirrubina total. Como esperado, os escores prognósticos Child-Pugh, MELD, SOFA e CLIF-SOFA foram maiores entre os não sobreviventes.

Os não sobreviventes apresentaram também maior proporção de pacientes com IHCA (60% vs. 27%, HR = 3,384, P <0,001), qSOFA de alto risco (40% vs. 13%, HR = 3,620, P <0,001) e critérios SIRS (44% vs. 25%, HR = 2,091, P = 0,014) do que os sobreviventes.

Tabela 2 - Comparação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais entre os pacientes infectados de acordo com a sobrevivência em 30 dias

	<b>Sobreviventes (n = 119)</b>	<b>Não-sobreviventes (n = 45)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos), média ± DP</b>	56,92 ± 11,39	54,73 ± 11,80	0,987 (0,963–1,011)	0,287
<b>Gênero Masculino, n (%)</b>	91 (77)	33 (73)	0,866 (0,477–1,677)	0,670
<b>Etiologia da cirrose, n (%)</b>				
<b>Alcool</b>	44 (37)	20 (44)	1,319 (0,732–2,374)	0,356
<b>Hepatite C</b>	20 (17)	9 (20)	1,174 (0,565–2,437)	0,668
<b>Hepatite C + álcool</b>	22 (19)	7 (17)	0,855 (0,382–1,915)	0,703
<b>Hepatite B</b>	9 (8)	2 (4)	0,597 (0,145–2,463)	0,475
<b>Alcoolismo ativo, n (%)</b>	38 (32)	15 (33)	1,119 (0,602–2,080)	0,723
<b>Beta-bloqueadores, n (%)</b>	40 (34)	13 (30)	0,872 (0,455–1,673)	0,681
<b>IACS, n (%)</b>	18 (15)	11 (24)	1,497 (0,758–2,956)	0,245
<b>Complicações na admissão, n (%)</b>				
<b>Ascite, n(%)</b>	72 (61)	35 (78)	1,963 (0,972–3,964)	0,060
<b>Encefalopatia Hepática, n (%)</b>	65 (55)	29 (64)	1,504 (0,817–2,770)	0,190
<b>Sangramento Gastrointestinal, n(%)</b>	23 (19)	14 (31)	1,839 (0,978–3,458)	0,059
<b>Dados Laboratoriais</b>				
<b>Contagem de leucócitos (x10<sup>9</sup>), mediana</b>	4,80	10,12	1,069 (1,034–1,102)	<0,001
<b>Sódio (mEq/L), média ± DP</b>	135,05 ± 5,17	133,77 ± 6,28	0,958 (0,908–1,010)	0,111
<b>Creatinina (mg/dL), mediana</b>	1,10	1,90	1,764 (1,484–2,099)	<0,001
<b>RNI, mediana</b>	1,51	1,65	1,734 (0,930–3,233)	0,083
<b>Albumina (g/dL), média ± DP</b>	2,31 ± 0,58	1,83 ± 0,53	0,257 (0,142–0,465)	<0,001
	<b>Sobreviventes (n = 119)</b>	<b>Não-sobreviventes (n = 45)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
<b>PCR (mg/L), mediana</b>	32,40	47,00	1,004 (1,001–1,008)	0,021
<b>Bilirrubina total (mg/dL), mediana</b>	2,50	3,10	1,043 (1,010–1,078)	0,011
<b>IHCA, n (%)</b>	32 (27)	27 (60)	3,384 (1,861–6,154)	<0,001

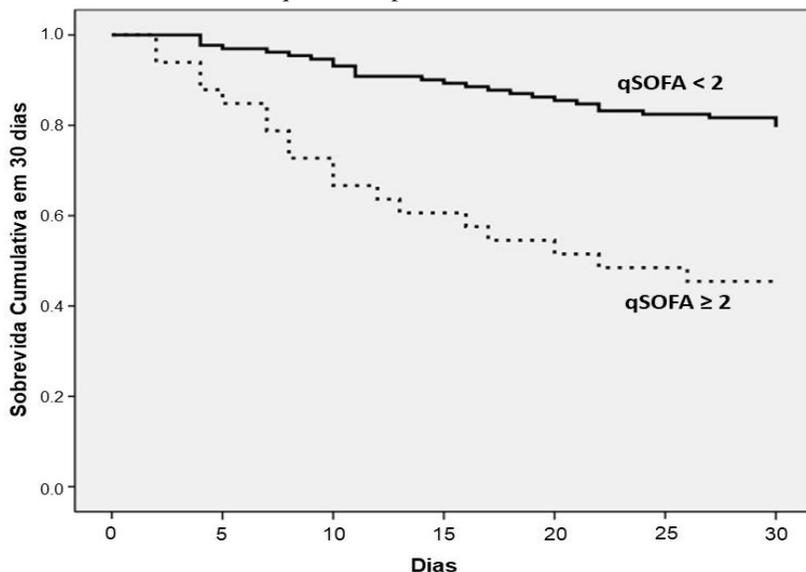
<b>Escore Child-Pugh, média ± DP</b>	9,62 ± 1,77	10,59 ± 1,39	1,333 (1,118–1,590)	0,001
<b>Escore MELD, média ± DP</b>	17,69 ± 6,21	23,21 ± 7,29	1,091 (1,054–1,130)	<0,001
<b>SOFA, mediana</b>	5,00	7,00	1,350 (1,228–1,484)	<0,001
<b>Crítérios SIRS, n (%)</b>	30 (25)	20 (44)	2,091 (1,161–3,765)	0,014
<b>CLIF-SOFA, mediana</b>	7,00	9,00	1,315 (1,203–1,437)	<0,001
<b>qSOFA ≥ 2, n (%)</b>	15 (13)	18 (40)	3,620 (1,989–6,588)	<0,001

HR = *Hazard Ratio*; IC = Intervalo de confiança; DP = desvio padrão; RNI = razão normalizada internacional; PCR = proteína C reativa; IHCA = insuficiência hepática crônica agudizada; MELD = *Model for end-stage liver disease*; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; SIRS = *Systemic Inflammatory Response Syndrome*; CLIF-SOFA = *Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment*; qSOFA = *quick Sequential Organ Failure Assessment*.

Fonte: Elaborada pela autora

As seguintes variáveis foram incluídas em uma análise de regressão multivariada de Cox: IHCA, pontuação Child-Pugh, critérios SIRS, qSOFA juntamente com os escores SOFA ou CLIF-SOFA (incluídos separadamente). Escore MELD e outras variáveis já presentes nos modelos (contagem de leucócitos, creatinina, albumina e bilirrubina total) não foram incluídas para evitar colinearidade para e manter um número aceitável de eventos por variável. Na análise incluindo o escore SOFA, qSOFA (HR = 2,007, IC 95% 1,006 - 4,004, P = 0,048) e SOFA (HR = 1,224, IC 95% 1,065 - 1,406, P = 0,004) foram independentemente relacionados com a sobrevida em 30 dias. Na análise incluindo CLIF-SOFA, também qSOFA (HR = 2,271, IC 95% 1,171 - 4,404, P = 0,015) e CLIF-SOFA (HR = 1,234, IC 95% 1,064 - 1,432, P = 0,006) foram preditores de sobrevida. Do ponto de vista prático, ao aplicar qSOFA na admissão, a probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier de 30 dias para pacientes classificados como de baixo risco foi de 79% e para aqueles classificados como de alto risco foi de 45% (Figura 1A) (P <0,001).

Figura 1A - Sobrevida cumulativa em 30 dias de pacientes cirróticos e infectados de acordo com os critérios qSOFA no primeiro dia.

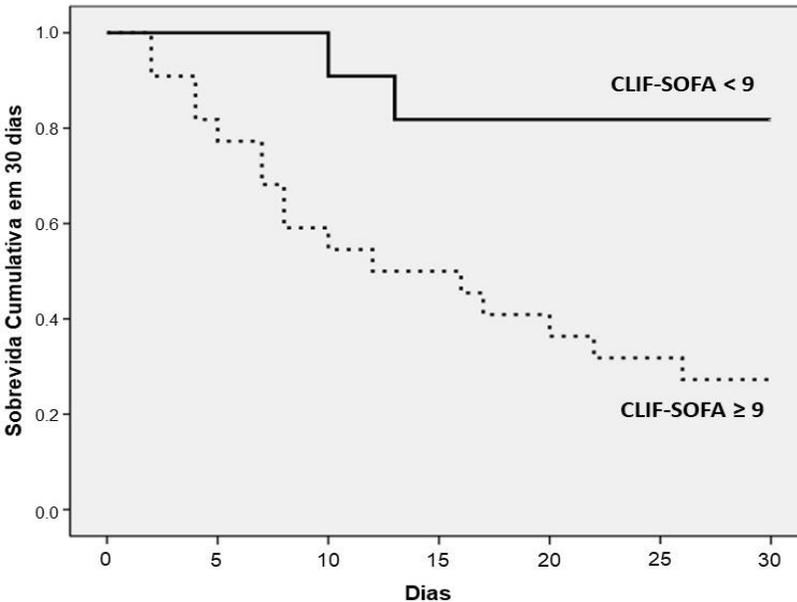


Fonte: elaborado pela autora

Uma análise subsequente foi realizada a fim de melhor estratificar a gravidade entre os pacientes inicialmente classificados como de alto risco pelo qSOFA. As mesmas covariáveis avaliadas previamente foram

incluídas nesta análise, restrita a pacientes com qSOFA  $\geq 2$  na admissão. Quando o SOFA foi incluído na análise, nenhuma variável foi independentemente relacionada à sobrevida. No entanto, na análise incluindo CLIF-SOFA, esse escore foi o único preditor prognóstico (HR = 1,400, IC 95% 1,078 - 1,819, P = 0,012). Além disso, o AUROC para CLIF-SOFA foi numericamente maior que o SOFA para prever a sobrevida em 30 dias (0,765, IC 95% 0,600 – 0,929 vs. 0,657, IC 95% 0,471 – 0,844). Entre os pacientes inicialmente classificados como de alto risco por qSOFA, a probabilidade de sobrevivência de 30 dias de Kaplan-Meier foi de 82% em indivíduos com CLIF-SOFA  $< 9$  e 27% entre aqueles com valores  $\geq 9$  (Figura 1B) (P = 0,005).

Figura 1B - Sobrevida cumulativa em 30 dias de pacientes cirróticos e infectados com qSOFA  $\geq 2$  na admissão, de acordo com os critérios CLIF-SOFA

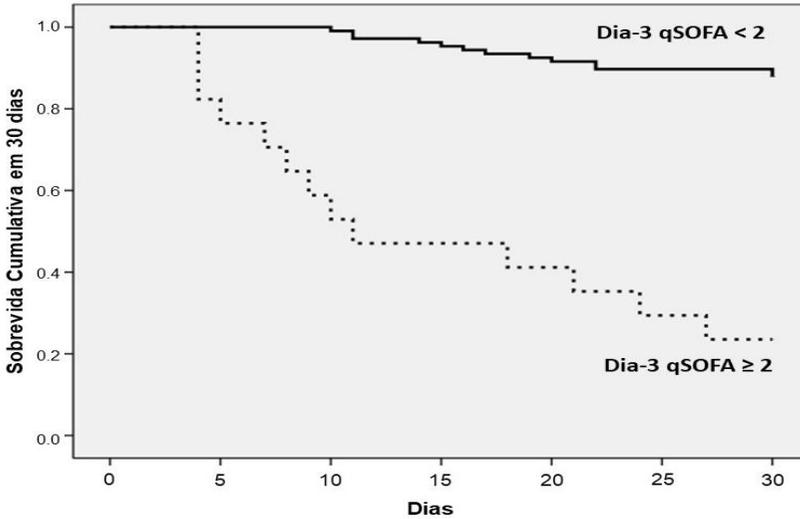


Fonte: elaborado pela autora

Uma abordagem semelhante foi utilizada para identificar potenciais marcadores prognósticos em pacientes classificados como de baixo risco pelo qSOFA na admissão. Nenhum dos pacientes com qSOFA inicial  $< 2$  faleceu nos dois primeiros dias de internação. Na análise de regressão multivariada de Cox incluindo variáveis na admissão, escore SOFA (HR = 1.209, IC 95% 1.005 - 1.453, P = 0.044), mas não CLIF-SOFA (HR = 1.102, IC 95% 0.897 - 1.353, P = 0.356) foi um preditor

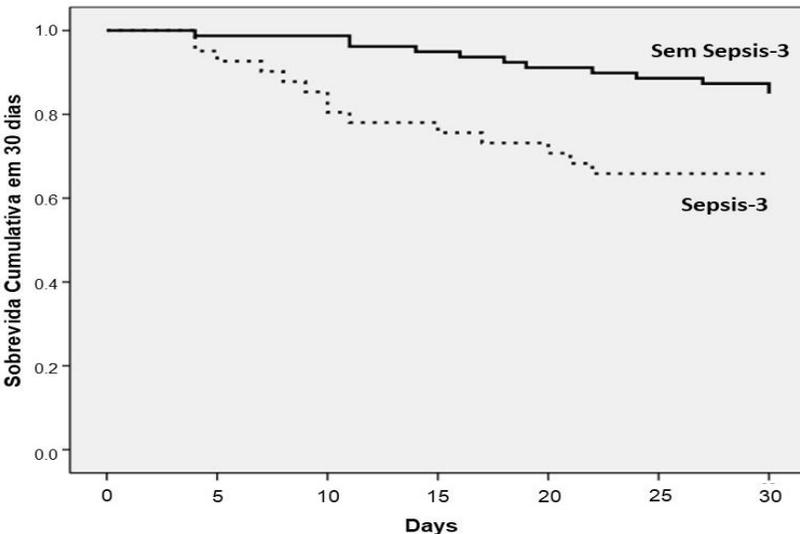
independente de mortalidade. No entanto, tanto o SOFA quanto o CLIF-SOFA apresentaram baixa acurácia prognóstica, com AUROCs de 0,679 (IC 95% 0,563 - 0,796) e 0,641 (IC 95% 0,523 - 0,758) para predizer a mortalidade em 30 dias, respectivamente. Portanto, uma nova análise de regressão multivariada de Cox foi realizada para pacientes classificados na admissão como de baixo risco por qSOFA. Nesta análise, os seguintes parâmetros avaliados após 48 horas (no dia 3) foram incluídos: IHCA, pontuação Child-Pugh, critérios SIRS, qSOFA juntamente com critérios *Sepsis-3*, SOFA ou CLIF-SOFA (incluídos separadamente). Como os critérios *Sepsis-3* são diretamente baseados no escore SOFA, eles não foram incluído na mesma análise com SOFA e CLIF-SOFA (que também é baseado no escore SOFA). Quando o SOFA foi incluído na análise multivariada, apenas qSOFA (HR = 9,548, IC 95% 3,563 – 25,584, P < 0,001) e classificação de Child-Pugh (HR = 1,739, IC 95% 1,237 – 2,446, P = 0,001) foram preditores de sobrevida. As mesmas variáveis, mas também IHCA, permaneceram associadas à sobrevida em 30 dias quando o CLIF-SOFA foi incluído na análise (qSOFA - HR = 10,715, IC 95% 3,969 – 28,925, P < 0,001; Child-Pugh - HR = 1,931, IC 95% 1,291 – 2,886, P = 0,001 e IHCA - HR = 3,648, IC 95% 1,217 – 10,930, P = 0,021). Quando os critérios *Sepsis-3* foram incluídos na análise multivariada, qSOFA (HR = 8,571, IC 95% 3,283 - 22,378, P < 0,001), IHCA (HR = 2,761, IC 95% 1,058 – 7,206, P = 0,038) e Escore de Child-Pugh (HR = 1,715, IC 95% 1,260 – 2,335, P = 0,001), mas não *Sepsis-3* (HR = 1,908, IC 95% 0,782 – 4,459, P = 0,156), foram preditores de sobrevida. A AUROC para qSOFA no terceiro dia para predizer mortalidade em 30 dias entre pacientes inicialmente classificados como de baixo risco foi de 0,820 (IC 95% 0,717 - 0,923). Entre os pacientes inicialmente classificados como de baixo risco no primeiro dia pelo qSOFA, a probabilidade de sobrevivência de 30 dias de Kaplan-Meier foi de 87% em indivíduos sem IHCA e 48% entre aqueles com IHCA (P < 0,001). Melhores resultados foram obtidos com o qSOFA no terceiro dia, com probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier de 30 dias de 88% em indivíduos com qSOFA < 2 e apenas 24% entre aqueles com qSOFA ≥ 2 (Figura 1C) (P < 0,001). Como sugerido pela análise multivariada, o critério *Sepsis-3* foi inferior ao qSOFA como preditor prognóstico no 3º dia, com probabilidade de sobrevida de 85% em indivíduos que não cumprem os critérios de *Sepsis-3* e 66% entre aqueles que o cumprem (Figura 1D) (P < 0,001).

Figura 1C - Sobrevida cumulativa em 30 dias entre os pacientes cirróticos e infectados, inicialmente classificados como baixo risco pelo qSOFA estratificados de acordo com qSOFA do terceiro dia.



Fonte: elaborado pela autora

Figura 1D - Sobrevida cumulativa em 30 dias entre os pacientes cirróticos e infectados, inicialmente classificados como baixo risco pelo qSOFA estratificados de acordo com os critérios *Sepsis-3* calculados no terceiro dia.

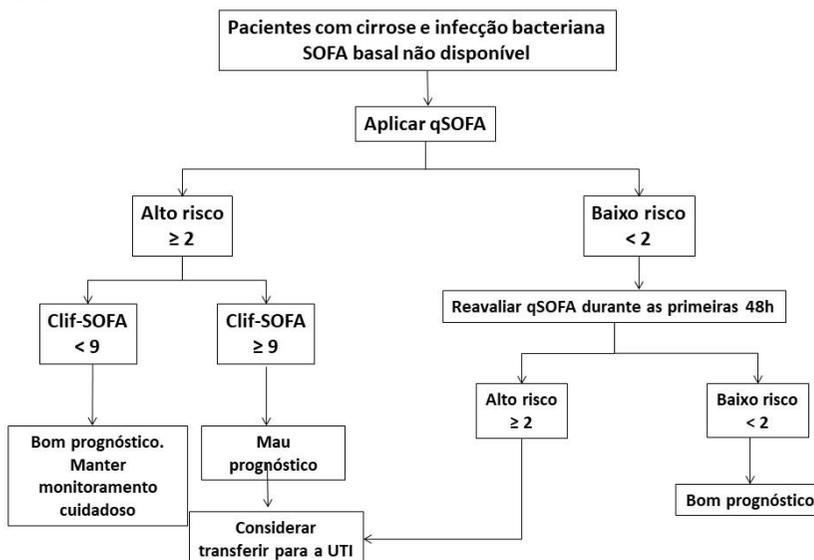


Fonte: elaborado pela autora

### 3.3 ABORDAGEM SUGERIDA PARA PACIENTES COM CIRROSE E INFECÇÃO BACTERIANA SEM UM SOFA BASAL

Com base nos dados acima, uma modificação no algoritmo da EASL, especificamente para pacientes sem um SOFA basal disponível, foi proposta (Figura 2). O primeiro passo é calcular o qSOFA na admissão. Para os pacientes classificados como de alto risco (escore  $\geq 2$ ), a probabilidade de sobrevida foi intermediária (~ 45%) e, portanto, pode ser melhor avaliada pelo cálculo do escore CLIF-SOFA para melhor estratificação. Aqueles com escore CLIF-SOFA  $< 9$  têm sobrevida relativamente boa em 30 dias (~ 82%) e, se estáveis, podem ser tratados fora da UTI. Por outro lado, espera-se que os pacientes com CLIF-SOFA  $\geq 9$  apresentem desfecho desfavorável (sobrevida ~ 27%) e sejam mais bem manejados na UTI. No caso de qSOFA na admissão  $< 2$ , os pacientes devem ser avaliados novamente com qSOFA nas primeiras 48 horas. Se até o terceiro dia a pontuação for  $< 2$ , espera-se um bom resultado (sobrevida ~ 88%). No entanto, no caso de um qSOFA  $\geq 2$  no terceiro dia, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados para admissão na UTI devido a um prognóstico ruim esperado (~ 24% de sobrevivência)

Figura 2 - Algoritmo sugerido para definir a gravidade da infecção em pacientes recentemente internados por descompensação aguda de cirrose e sem um escore SOFA basal.



Fonte: elaborado pela autora



## 4. DISCUSSÃO

Definir a gravidade da infecção na cirrose hepática é crucial para identificar pacientes que necessitam de uma abordagem mais agressiva e admissão na UTI. Por muitos anos, os critérios SIRS foram adotados na população em geral e também em pacientes com cirrose para definir sepse e orientar ações clínicas em caso de infecções. No entanto, os critérios SIRS são fracos preditores de gravidade da infecção, são comuns em pacientes não infectados e frequentemente estão ausentes em indivíduos com infecções graves, especialmente cirróticos (12, 21, 22). Por esse motivo, a sepse foi recentemente redefinida, levando em conta a relevância da disfunção orgânica causada pela resposta desregulada do hospedeiro à infecção (11). A Força-Tarefa de Definições de Sepse recomendou que a disfunção de órgão pudesse ser reconhecida como um aumento  $\geq 2$  pontos no escore SOFA e que o escore SOFA basal deveria ser considerado zero, a menos que se soubesse que o paciente tivesse disfunção de órgão preexistente (aguda ou crônica) antes do início da infecção (11). Essa abordagem foi sustentada pelas diretrizes da EASL, embora a grande maioria dos pacientes com cirrose deva ter escores SOFA basais maiores que zero e escores SOFA na hospitalização maiores que dois. De fato, no presente estudo, nenhum dos pacientes infectados com cirrose exibiram escore SOFA menor que 2 e, portanto, nenhum de nossos pacientes seria classificado como “bom prognóstico” pelo algoritmo EASL. Além disso, no manuscrito original que propôs o algoritmo, 94% dos pacientes sem um SOFA basal preenchiam os critérios da *Sepsis-3* (12). Isso indica que, na grande maioria dos casos, o algoritmo EASL dependerá apenas do escore qSOFA para definir a gravidade da infecção nos pacientes sem um SOFA basal. Com essa abordagem, 80% dos nossos pacientes cairiam na “zona cinzenta”, onde a gravidade da infecção não poderia ser determinada. Portanto, parece que a incorporação dos critérios de *Sepsis-3* no algoritmo para pacientes sem SOFA basal é de pouca utilidade prática, uma vez que adicionará complexidade sem aumentar a capacidade prognóstica. Além disso, um refinamento adicional da categoria considerada de “baixo risco” é necessário para a aplicação clínica do qSOFA, já que a maioria dos pacientes se enquadra nesse grupo.

O qSOFA foi introduzido como uma ferramenta de triagem para identificar pacientes com suspeita de infecção com alto risco de má evolução (11). No presente estudo, qSOFA de “alto risco” na admissão foi um preditor independente de mortalidade em 30 dias. Dado que todos os pacientes infectados com cirrose apresentaram escore SOFA  $\geq 2$ , os critérios de *Sepsis-3* não foram aplicáveis na admissão. No estudo italiano

que originalmente propôs o algoritmo incluído nas diretrizes da EASL, o qSOFA também foi independentemente relacionado à mortalidade, juntamente com os critérios *Sepsis-3*, escore CLIF-C AD e PCR (12). No entanto, os critérios *Sepsis-3* exibiram uma capacidade de discriminação apenas ligeiramente melhor do que a do qSOFA, tanto na mortalidade hospitalar como na de 28 dias (12). Esses resultados sugerem que, no cenário de um paciente internado em unidade de emergência onde o SOFA basal provavelmente não estará disponível, o cálculo do qSOFA é uma boa alternativa com a vantagem de ser simples, rápido e independente de qualquer teste laboratorial. Embora relacionados ao prognóstico na análise univariada, os critérios da SIRS não foram preditores independentes de mortalidade no presente estudo. Resultados semelhantes foram observados na coorte italiana, reforçando as limitações dos critérios de SIRS e destacando a relevância da disfunção orgânica na definição da gravidade da infecção na cirrose (12).

Ao avaliar os fatores relacionados à mortalidade entre os pacientes inicialmente classificados como “alto risco” pelo qSOFA de admissão, o CLIF-SOFA foi o único preditor independente. Usando o melhor ponto de corte de CLIF-SOFA, a probabilidade de sobrevivência de 30 dias foi de 82% em indivíduos com valores  $< 9$  e apenas 27% entre aqueles com resultados  $\geq 9$ . No algoritmo EASL, para aqueles sem SOFA basal, um qSOFA positivo é considerado suficiente para definir pacientes com alto risco de má evolução (13). Com base em nossos dados, essa é uma abordagem razoável, já que os pacientes classificados como qSOFA de “alto risco” tiveram 55% de mortalidade em 30 dias. No entanto, o prognóstico foi melhor definido pela adição de um passo adicional no algoritmo, e isso poderia ser muito útil no cenário de unidades de emergência, onde as questões sobre a transferência de pacientes para centros especializados ou UTI são de grande relevância.

A maioria dos nossos pacientes foi inicialmente classificada como “baixo risco” pelo qSOFA, apesar de sua mortalidade em 30 dias não ser desprezível. Uma análise multivariada para investigar preditores de mortalidade entre pacientes inicialmente classificados como “baixo risco”, incluindo os escores prognósticos calculados no primeiro dia, mostrou que apenas o SOFA estava independentemente associado à mortalidade. No entanto, a capacidade prognóstica do SOFA calculada no primeiro dia foi muito limitada (AUROC 0,679). No algoritmo EASL, a situação de pacientes sem um SOFA basal que apresentou um escore  $\text{SOFA} \geq 2$  (critério *Sepsis-3*) e um qSOFA de “baixo risco” na admissão é considerada indeterminada e monitoramento SOFA e qSOFA é empiricamente recomendado (12,13). Por essa razão, decidimos

investigar os parâmetros avaliados no terceiro dia, incluindo os critérios *Sepsis-3*, considerando o SOFA do primeiro dia como basal. Embora esta análise mostrasse que IHCA e qSOFA estavam independentemente relacionados com mortalidade, o prognóstico foi melhor previsto por qSOFA no dia 3, com probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier de 88% nos casos de qSOFA < 2 e apenas 24% entre aqueles com qSOFA  $\geq 2$ . Curiosamente, os critérios *Sepsis-3* exibiram um desempenho ruim para prever a sobrevida em 30 dias. Embora o intervalo de 48 horas possa ser considerado muito longo para a aplicação dos critérios *Sepsis-3* nesse cenário, esses resultados também podem destacar o desempenho do qSOFA como um escore prognóstico. Os três parâmetros incluídos no cálculo de qSOFA indicam disfunção orgânica relevante, em contraste com algumas das variáveis incluídas no escore SOFA que podem ter baixo significado prognóstico em pacientes com cirrose e infecção.

Com base nesses dados, foram propostas modificações no algoritmo EASL especificamente para o caso do escore SOFA basal ausente (Figura 2). Nesses pacientes, supor que o escore SOFA basal é igual a zero para aplicar os critérios *Sepsis-3* é de pouca ajuda e só aumenta a complexidade. Portanto, o qSOFA pode ser usado inicialmente como o único critério e, se indicar “alto risco”, o CLIF-SOFA pode ser usado para um maior refinamento do prognóstico e para individualizar a atenção ao paciente. No caso de qSOFA de “baixo risco”, de forma similar ao algoritmo original, é sugerido o seguimento desses pacientes. Embora o protocolo deste estudo tenha sido pré-definido para a avaliação no terceiro dia, é razoável aconselhar um acompanhamento mais próximo, especialmente nos primeiros três dias de internação. Com base nos dados aqui apresentados, o qSOFA é o escore recomendado para seguir esses pacientes, uma vez que os critérios *Sepsis-3* calculados no terceiro dia apresentaram baixo desempenho prognóstico.

É possível concluir que, nesta coorte de pacientes com cirrose hospitalizados por infecções bacterianas, o qSOFA foi independentemente relacionado à sobrevida e parece ser uma ferramenta valiosa para determinar a gravidade da infecção. Na ausência de um SOFA basal, os critérios de *Sepsis-3* são preenchidos pela grande maioria dos pacientes na admissão e, portanto, parecem ter pouco potencial como marcador prognóstico. Pacientes inicialmente classificados como “baixo risco” são um grupo heterogêneo e um acompanhamento rigoroso com qSOFA é aconselhado, especialmente durante os primeiros dias de internação.



## REFERENCIAS

- [1] Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World journal of gastroenterology*;2014;20:15499-15517.
- [2] Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *Journal of hepatology* 2014;61:1385-1396.
- [3] Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nature immunology* 2013;14:996-1006.
- [4] Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver international* : 2018; 38:126-133.
- [5] O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67:2367-2374
- [6] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, 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
- [7] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.
- [8] Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003;124:1016-1020.
- [9] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
- [10] Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of hepatology* 2012;56:S1-12.

- [11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801-810.
- [12] Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut* 2018;67(10):1892-1899
- [13] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology* 2018;xxx:xxx-xxx
- [14] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello 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.
- [15] Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine* 2002;137:791-797.
- [16] Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;31:537-547.
- [17] Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-885.
- [18] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
- [19] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of hepatology* 2014;60:1310-1324.

- [20] Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of Spo<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio to impute for Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Critical care medicine* 2009;37:1317-1321.
- [21] Churpek MM, Zadavec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;192:958-964.
- [22] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2015;372:1629-1638.



## APÊNDICES

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### AVALIAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa: Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada. Este projeto tem o objetivo de identificar dados da avaliação médica ou de exames laboratoriais que possam nos ajudar a identificar os pacientes com doença mais grave. Os resultados desta pesquisa poderão permitir a criação de ferramentas para a identificação rápida dos pacientes com doença mais grave, permitindo assim um tratamento mais adequado. Caso você concorde em participar deste estudo, será feita uma avaliação clínica (entrevista e exame físico) no primeiro dia da sua internação e 48 horas depois. Além disso, uma coleta de sangue será realizada por punção periférica na veia do antebraço também nestes dois momentos. Parte do material será destinada aos exames de rotina (que são necessários para avaliação do seu caso durante a internação) e uma outra porção será armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  para a posterior dosagem dos exames referentes a este estudo, que são: Anti-HEV IgG, procalcitonina, GST- $\alpha$ , neoepítomos da CK-18 e queratina 18 solúvel. Além disso, uma amostra de fezes será coletada para realização da dosagem de calprotectina. Não existem riscos importantes relacionados a tais procedimentos, podendo ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local. Não há benefício direto para o participante. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores envolvidos são o Dr. Marcelo Ronsoni, o Dr. Cesar Lazzarotto e o Dr. Leonardo de Lucca Schiavon que podem ser encontrados no endereço: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário/Campus Universitário – Trindade - Cep 88040-970 - Florianópolis – SC Fone (48) 37219149/37219014; e-mail: cesarlazzarotto@ig.com.br ou marceloronsoni@terra.com.br. Se você tiver alguma consideração ou

50 dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Universidade Federal de Santa Catarina; PróReitoria de Pesquisa e Extensão - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis/SC; Tel: (48) 3721-9206. É garantida a liberdade da retirada

de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, assim que os mesmos forem de conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação de marcadores prognósticos em portadores de cirrose hepática descompensada”. Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Nome do participante

Assinatura

Data \_\_\_\_\_

ou

---

Responsável legal

Assinatura

Data \_\_\_\_\_

---

Responsável pelo estudo

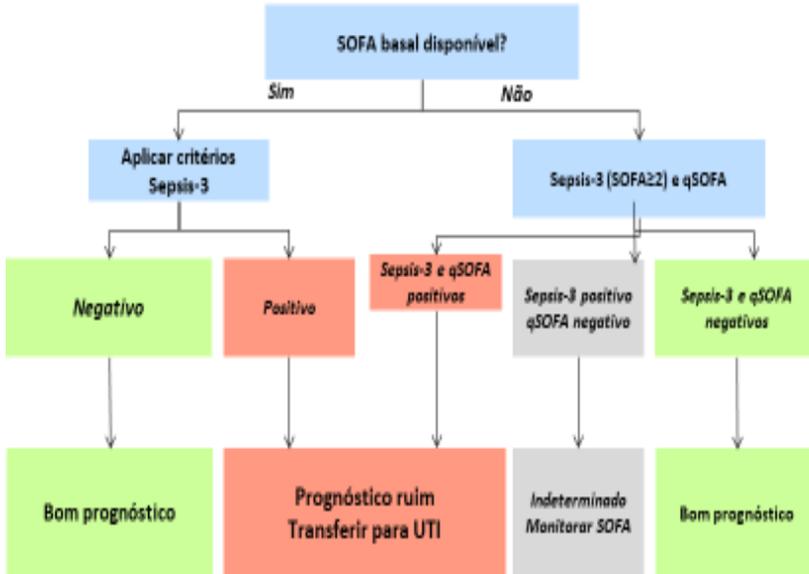
Assinatura

Data \_\_\_\_\_



## **ANEXOS**

ANEXO A – ALGORITMO PARA A APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS SEPSIS-3 PROPOSTO NAS DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO EUROPÉIA PARA ESTUDO DO FÍGADO (EASL) PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA



Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut* 2018;67(10):1892-1899

# ANEXO B – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA



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

**CERTIFICADO** Nº 1822

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instruído pela PORTARIA N.º 584/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

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

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

**AUTOR:** Leonardo de Lucca Schiavon, Esther Buzaglio Dantas Correa, Janaina Luz Narciso Schiavon, Maria Luiza Bazzo, Marcelo Romoni, César Lazzarotto

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

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

## ANEXO C – CRITÉRIOS DE WEST HAVEN

Grau I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”, hálito hepático
Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping
Grau III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, flapping presente
Grau IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor

GED gastroenterol. endosc. dig.2011

## ANEXO D - ESCORE CLIF-SOFA

Órgão/sistema	0	1	2	3	4
<b>Fígado</b> (bilirrubina)	<1,2	≥1,2 a ≤2,0	≥2,0 a ≤6,0	≥6,0 a ≤12,0	≥12,0
<b>Rim</b> (creatinina)	<1,2	≥1,2 a ≤2,0	≥2,0 a ≤3,5	≥3,5 a ≤5,0	≥5,0 ou diálise
<b>Cérebro</b> (EH)	Ausente	I	II	III	IV
<b>Coagulação</b> (RNI)	<1,1	≥1,1 a <1,25	≥1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 ou Pla ≤20 mil
<b>Circulação</b> (PAM)	≥70	<70	Dopa ≤5 ou dobuta ou terli	Dopa >5 ou Epi ≤0,1 ou Nepi ≤0,1	Dopa >15 ou Epi >0,1 ou Nepi >0,1
<b>Respiratório</b> (SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>512	>357 a ≤512	>214 a ≤357	>89 a ≤214	≤89

Fonte: 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

## ANEXO E – INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA

*IHCA – Insuficiência Hepática Crônica Agudizada***Ausente**

- (1) Ausência falência órgãos
- (2) Um órgão (não-rim) com Cr < 1,5 e sem encefalopatia
- (3) Encefalopatia apenas (com Cr < 1,5)

**Grau 1**

- (1) Falência renal isolada
- (2) Falência hepática, coagulação, circulação, respiração com Cr 1,5 e 1,9 e/ou EH leve/moderada; (3) EH III/IV com Cr 1,5 e 1,9

**Grau 2**

- (1) Falência de 2 órgãos

**Grau 3**

- (1) Falência de 3 ou mais órgãos

Gastroenterology. 2013 Jun;144(7):1426-37

## ANEXO F – ESCORE SOFA

Órgão/sistema	0	1	2	3	4
<b>Fígado</b> (bilirrubina)	<1,2	≥1,2 a ≤1,9	≥2,0 a ≤5,9	≥6,0 a ≤11,9	≥12,0
<b>Rim</b> (creatinina/ débito urinário)	<1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 3,4	3,5 a 4,9 / 500ml <	≥5,0 ou diálise/ < 200ml
<b>Cérebro</b> Glasgow	>14	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Coagulação</b> (Plaquetas 103/mm3)	>150	<150 >100	<100 > 50	<50 > 20	< 20
<b>Circulação</b> (PAM)	≥70	<70	Dopa ≤5 ou dobuta ou terli	Dopa >5 ou Epi ≤0,1 ou Nepi ≤0,1	Dopa >15 ou Epi >0,1 ou Nepi >0,1
<b>Respiratório</b> (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) (SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67

Fonte: Singer M and cols. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*, JAMA. 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

## ANEXO G – CRITÉRIOS QUICK SOFA (QSOFA)

<b>Frequencia respiratória &gt; 22ipm</b>	1 ponto
<b>Estado mental alterado</b>	1 ponto
<b>Pressão arterial sistólica &lt; 100mmHg</b>	1 ponto

Fonte: Singer M and cols. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*, JAMA. 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287