



MANEJO DA ACLF

O QUE O INTENSIVISTA DEVE SABER?

Leonardo de Lucca Schiavon

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA - GASTROENTEROLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA



HEPATO 2019
XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA



Conflitos de interesse

Nenhum conflito interesse relacionado à esta atividade

Consultoria/educação médica

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

Gilead Sciences, Inc

AbbVie Inc

Bristol-Myers Squibb

Ferring Pharmaceuticals

Serviço público

Professor Adjunto de Gastroenterologia – UFSC

Médico do Serviço de Gastroenterologia – HU-UFSC

Caso clínico

- Masculino, 45 anos
 - ✓ Cirrose hepática alcoólica
 - ✓ 1ª internação fevereiro 2019 por hepatite alcoólica grave
 - ✓ Listado para transplante em 19/08/2019 (purgatório da DHA!)
 - ✓ Internação atual:
 - Aumento volume abdominal e sonolência
 - Encefalopatia grau 3
 - PBE por *S. aureus* (MRSA) - **Sepse**
 - Child C (11 pontos), MELD 22

Exames	
BT	1,7
BD	1,1
Creatinina	2,3 (basal 1,0)
RNI	1,6
Albumina	2,3
PCR	62

Caso clínico

- Manejo inicial:
 - ✓ Piperacilina/tazobactam → Linezolida
 - ✓ Expansão com albumina → Terlipressina (SHR)
- Evolução:
 - ✓ Melhora EH
 - ✓ Resposta adequada PBE
 - ✓ Resolução SHR com recaída → Terlipressina
 - ✓ Novo episódio infeccioso sítio 1º indeterminado → meropenem

ACLF

O que é ACLF?

Como o paciente com cirrose progride para ACLF?

Como definir disfunção orgânica na cirrose?

Como manejar?

O QUE É ACLF?

Acute-on-chronic liver failure

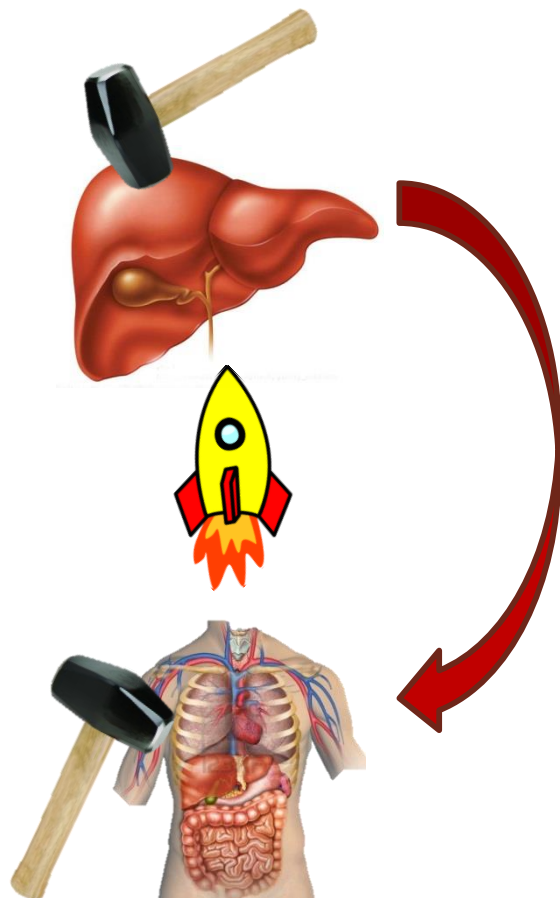
Conceitos

Exemplo 1

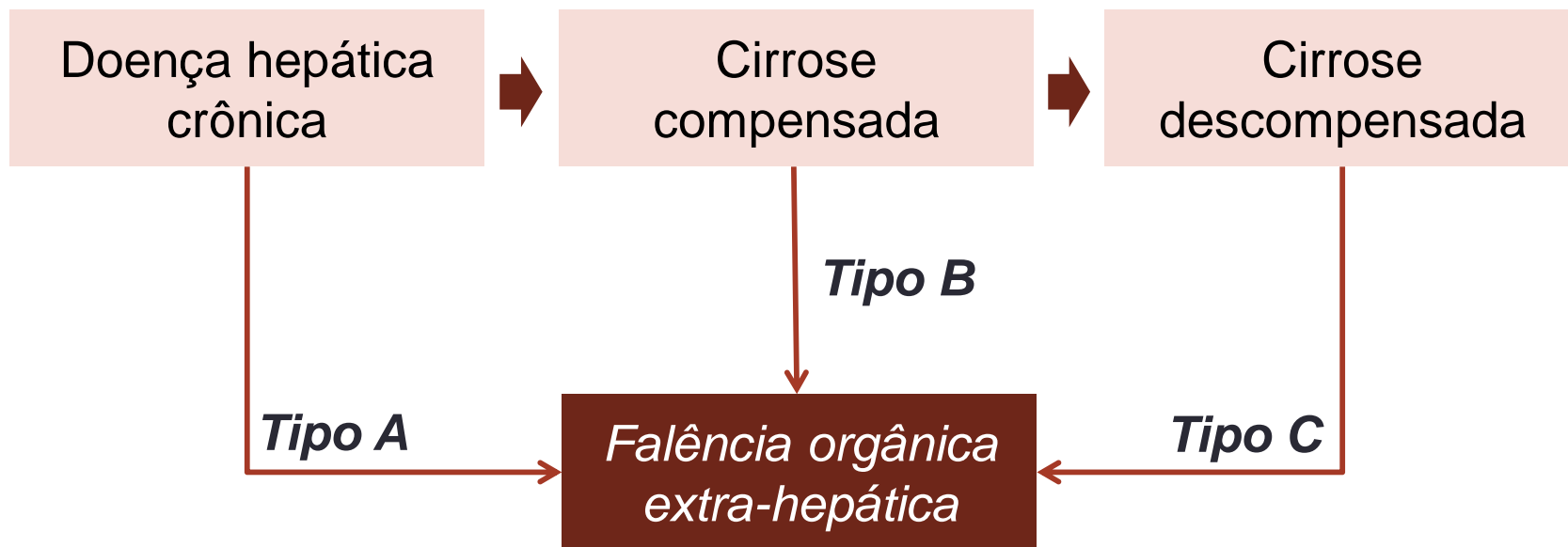
Paciente portador de hepatite B crônica
com agudização da doença após
imunossupressão

Exemplo 2

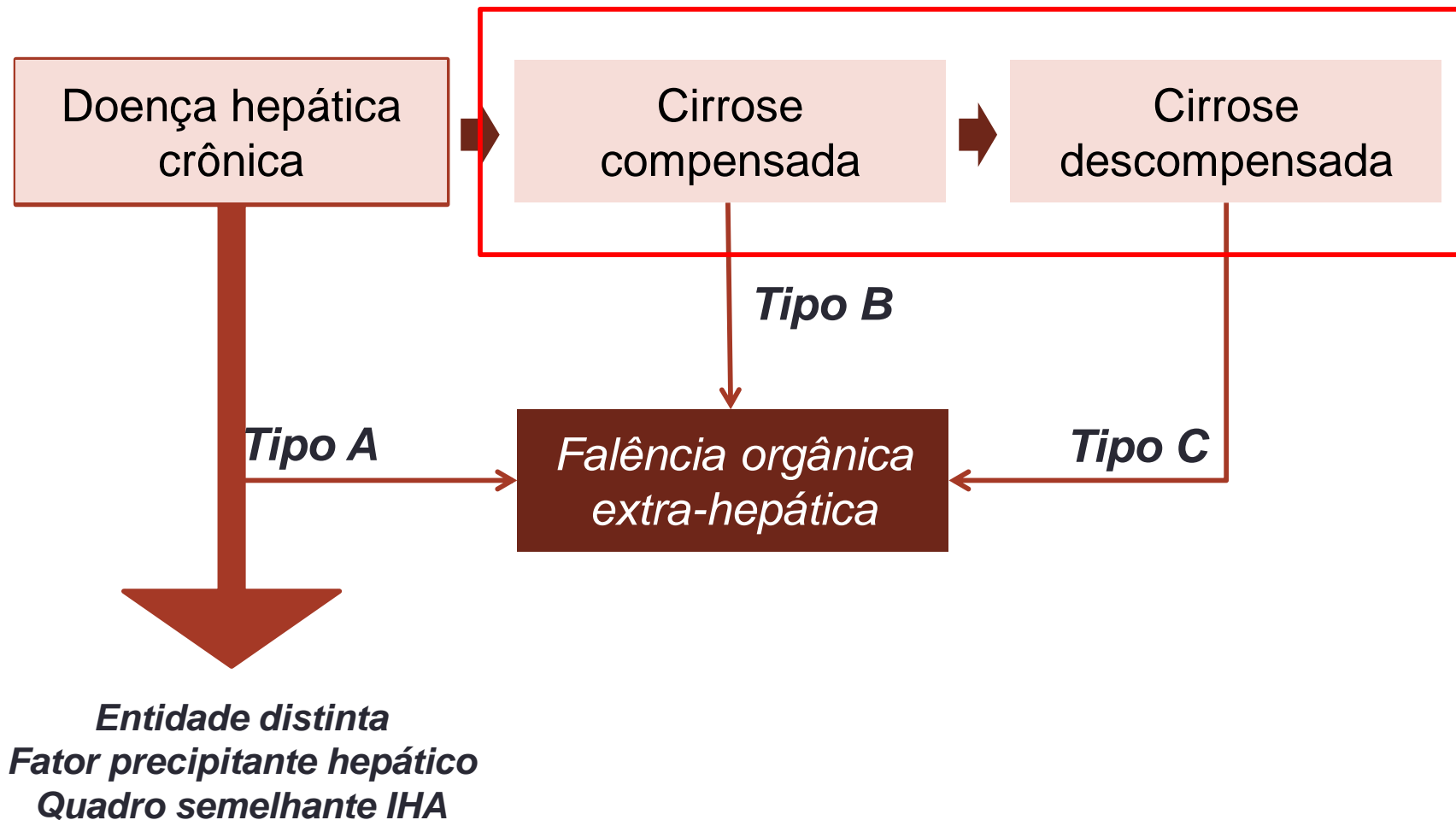
Cirrótico hospitalizado por PBE evoluindo
com disfunção de órgãos



Proposta de patogênese unificada



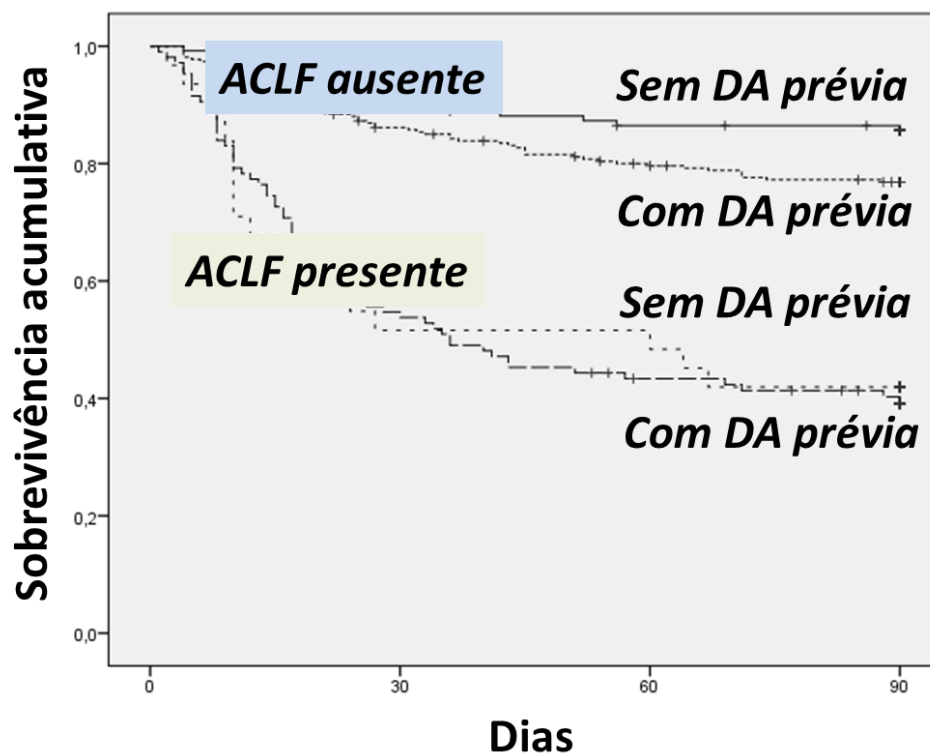
Proposta de patogênese unificada



Primeiro episódio de descompensação

Impacto da DA prévia na sobrevida em 90 dias de acordo com a presença de ACLF

n = 537*

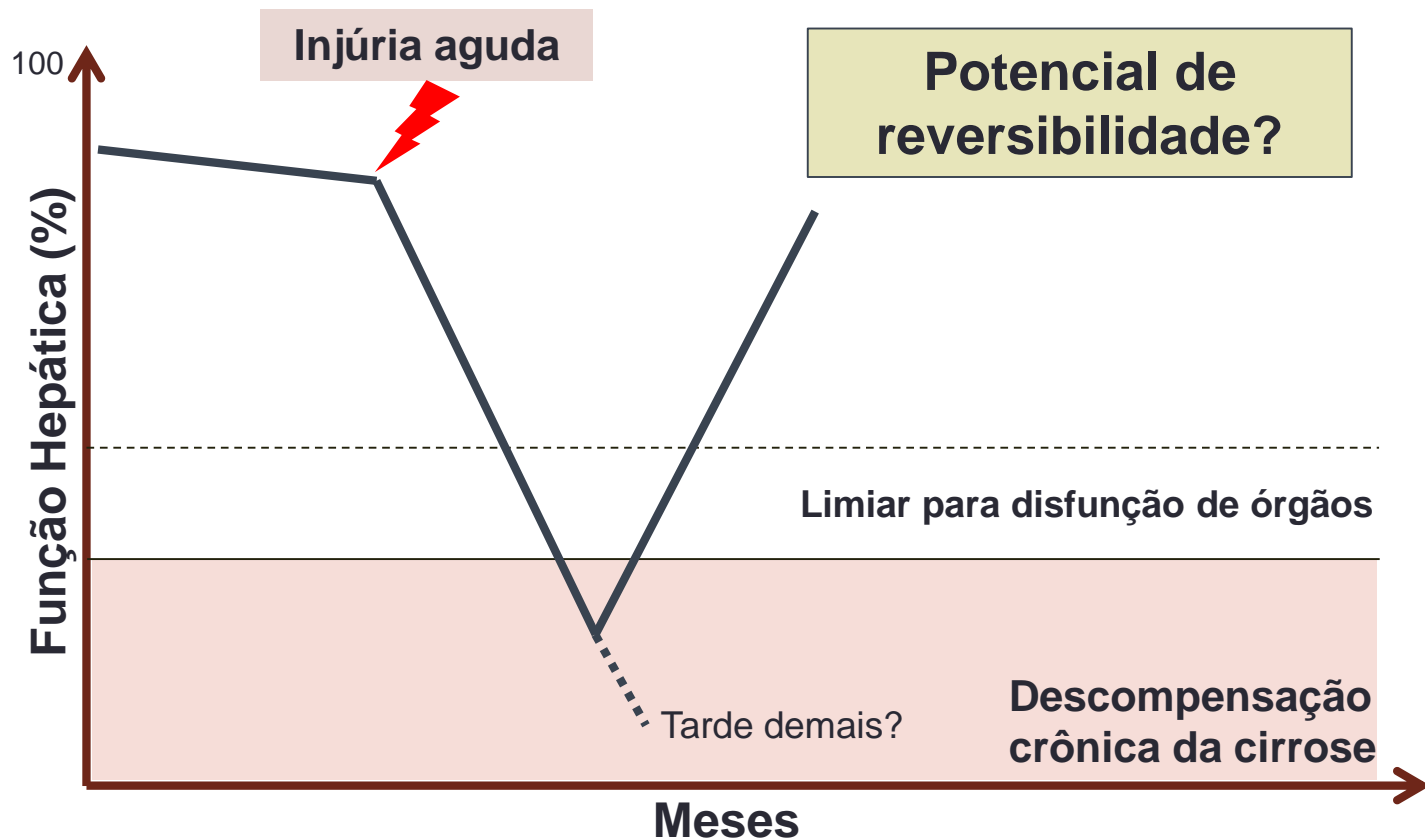


$P = 0,043$

$P = 0,817$

COMO O PACIENTE COM CIRROSE
PROGRIDE PARA ACLF?

Progressão para ACLF

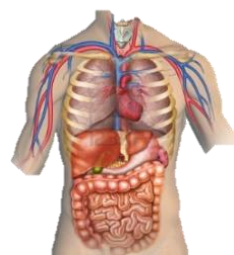


Acute-on-chronic liver failure

Fatores precipitantes

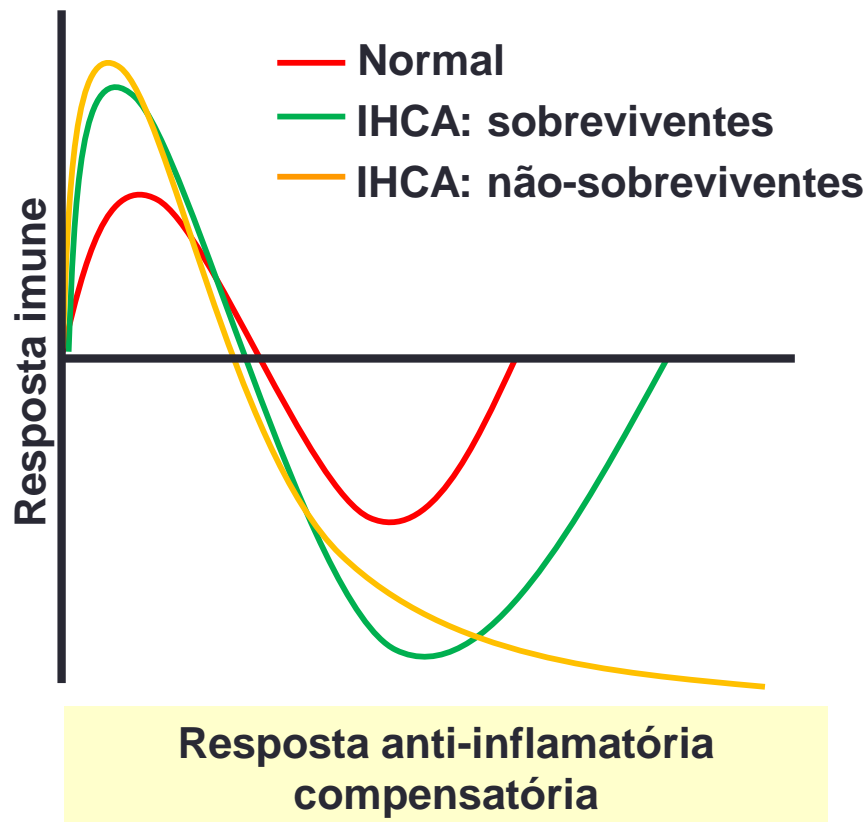


- Hepatite alcoólica
- DILI
- Hepatite viral sobreposta
- Trombose portal
- Hepatite isquêmica



- Sangramentos
- Traumas
- Cirurgias
- Infecções

CANONIC = 33%
HU-UFSC = 50%

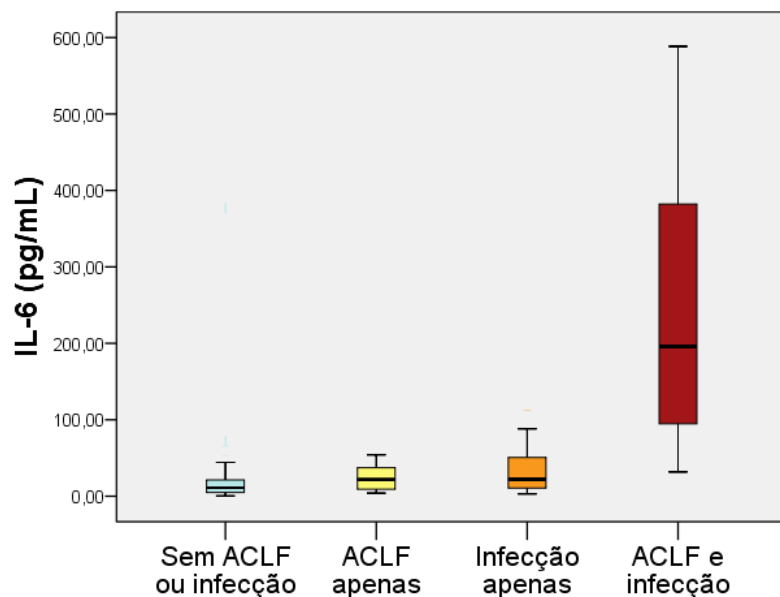


Acute-on-chronic liver failure

Fatores precipitantes

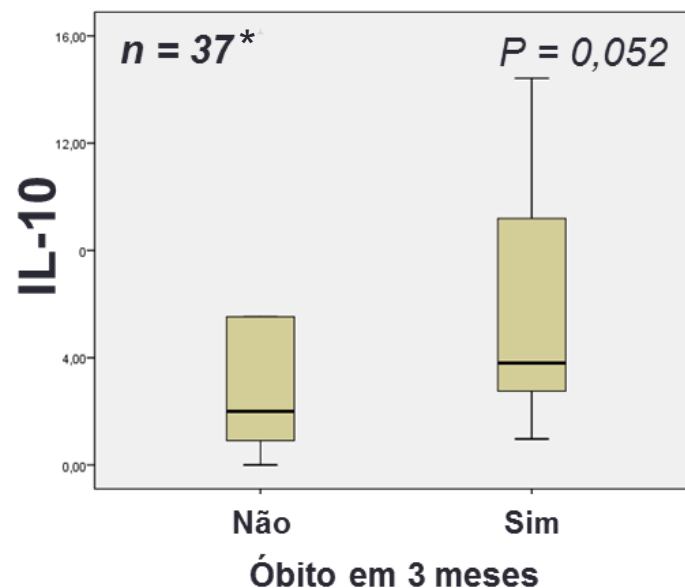
Fase inicial:

Resposta inata excessiva
("tempestade citocinas")



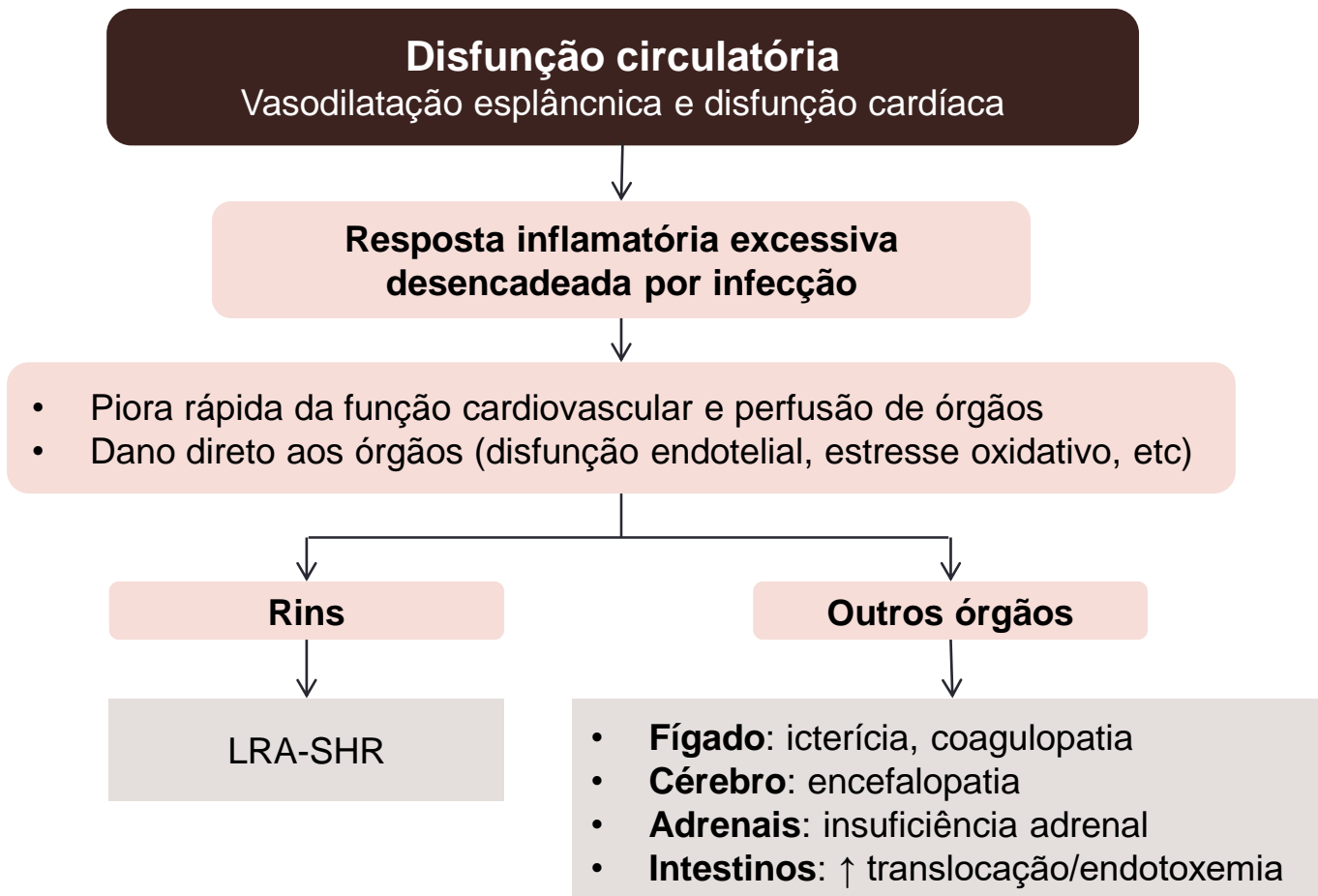
Fase tardia:

Estado anti-inflamatório
("imunossupressão 2ª")



Acute-on-chronic liver failure

Fisiopatologia



COMO DEFINIR DISFUNÇÃO ORGÂNICA
NA CIRROSE?

NACSELD

North American consortium for the study of end-stage liver disease

- Consórcio norte-americano

- ✓ 18 centros
- ✓ Inclusão prospectiva **cirróticos infectados**
- ✓ Validado posteriormente cirróticos não infectados

ACLF = 2 ou mais

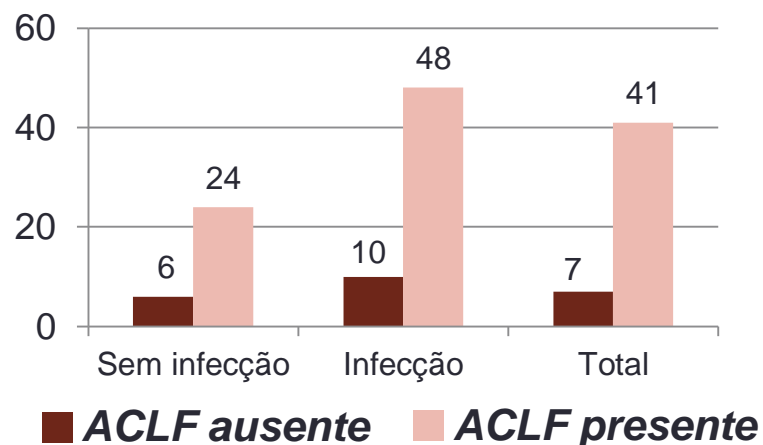
Cerebral
encefalopatia graus III/IV

Circulatória
PAM < 60 mmHg ou ↓ > 40 mmHg

Respiratória
necessidade de VM

Renal
necessidade de diálise

Mortalidade em 30 dias de acordo com a presença de ACLF



EASL-CLIF

Chronic Liver Failure Consortium

• Estudo CANONIC

- ✓ Prospectivo multicêntrico (29 centros de 12 países)
- ✓ 1343 cirróticos admitidos por descompensação aguda
- ✓ Definição de ACLF baseada no SOFA modificado (CLIF-SOFA)

CLIF-OF Score

Órgão/sistema	1	2	3
Fígado (bilirrubina)	<6	≥6,0 a ≤12,0	≥12,0
Rim (creatinina)	<2	≥2,0 a ≤3,5	≥ 3,5 ou diálise
Cérebro (EH)	Ausente	I ou II	III ou IV
Coagulação (RNI)	<2	≥2 a <2,5	≥2,5
Circulação (PAM)	≥70	<70	Vasopressores
Respiratório (SaO ₂ /FiO ₂)	>357	>214 a ≤357	≤214

EASL-CLIF

Definição de ACLF

Mortalidade
90-dias

Ausente

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

14,0%

<http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>

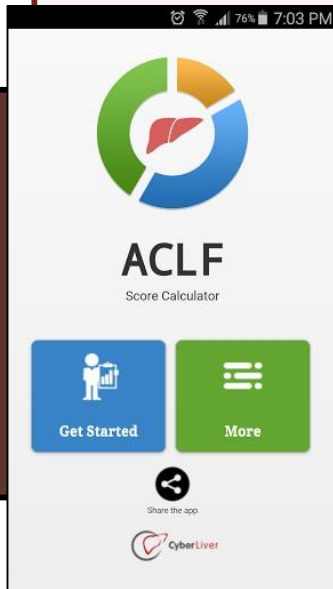
(1) Falência de 2 órgãos

32,8%

Grau 3

(1) Falência de 3 ou mais órgãos

79,1%

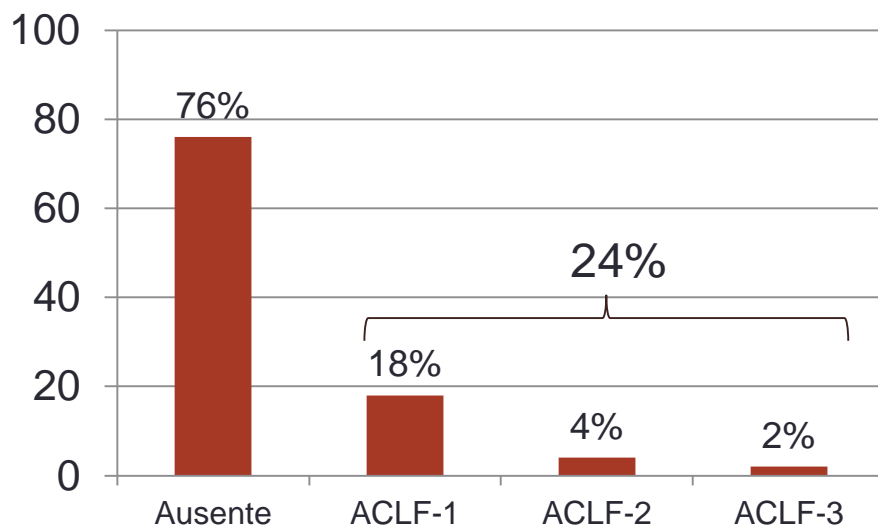


EASL-CLIF

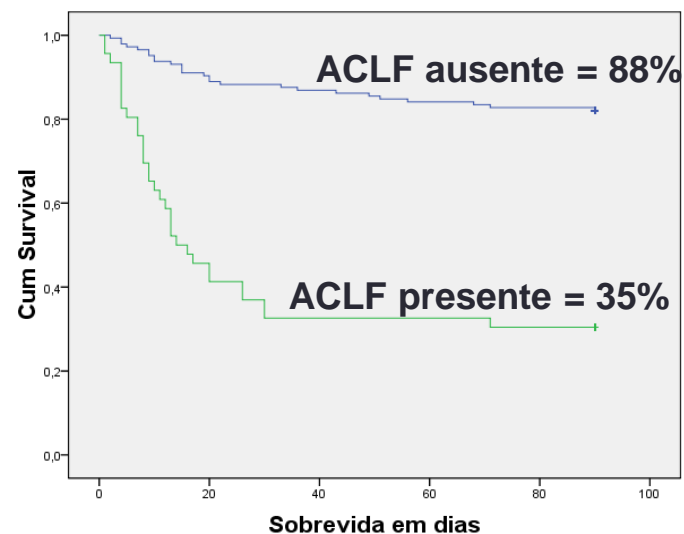
Experiência HU-UFSC

- Estudo prospectivo
- Período: 2011 – 2013
- Internação por descompensações agudas na emergência
- N = 192

ACLF na admissão (%)



Impacto prognóstico

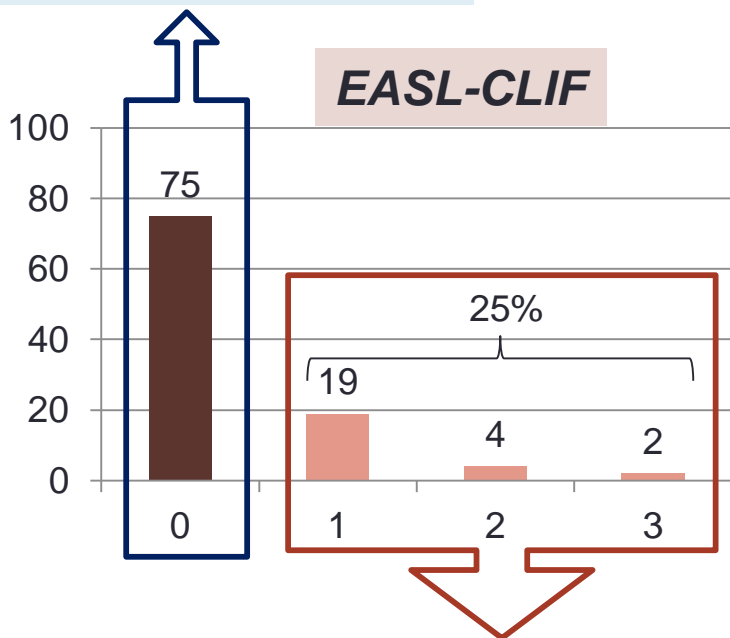


EASL-CLIF vs. NACSELD

Dados HU-UFSC (n = 227)*

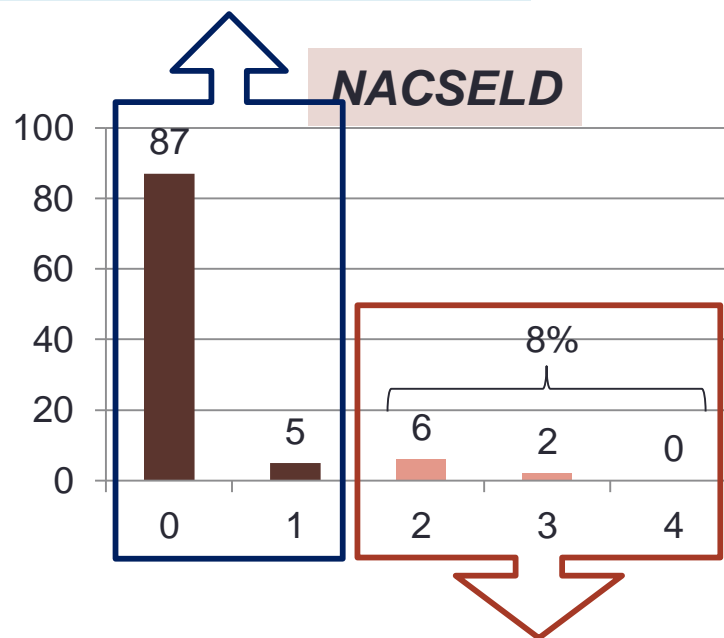
Pacientes avaliados nos primeiros 2 dias de internação

16% mortalidade 30 dias



59% mortalidade 30 dias

24% mortalidade 30 dias



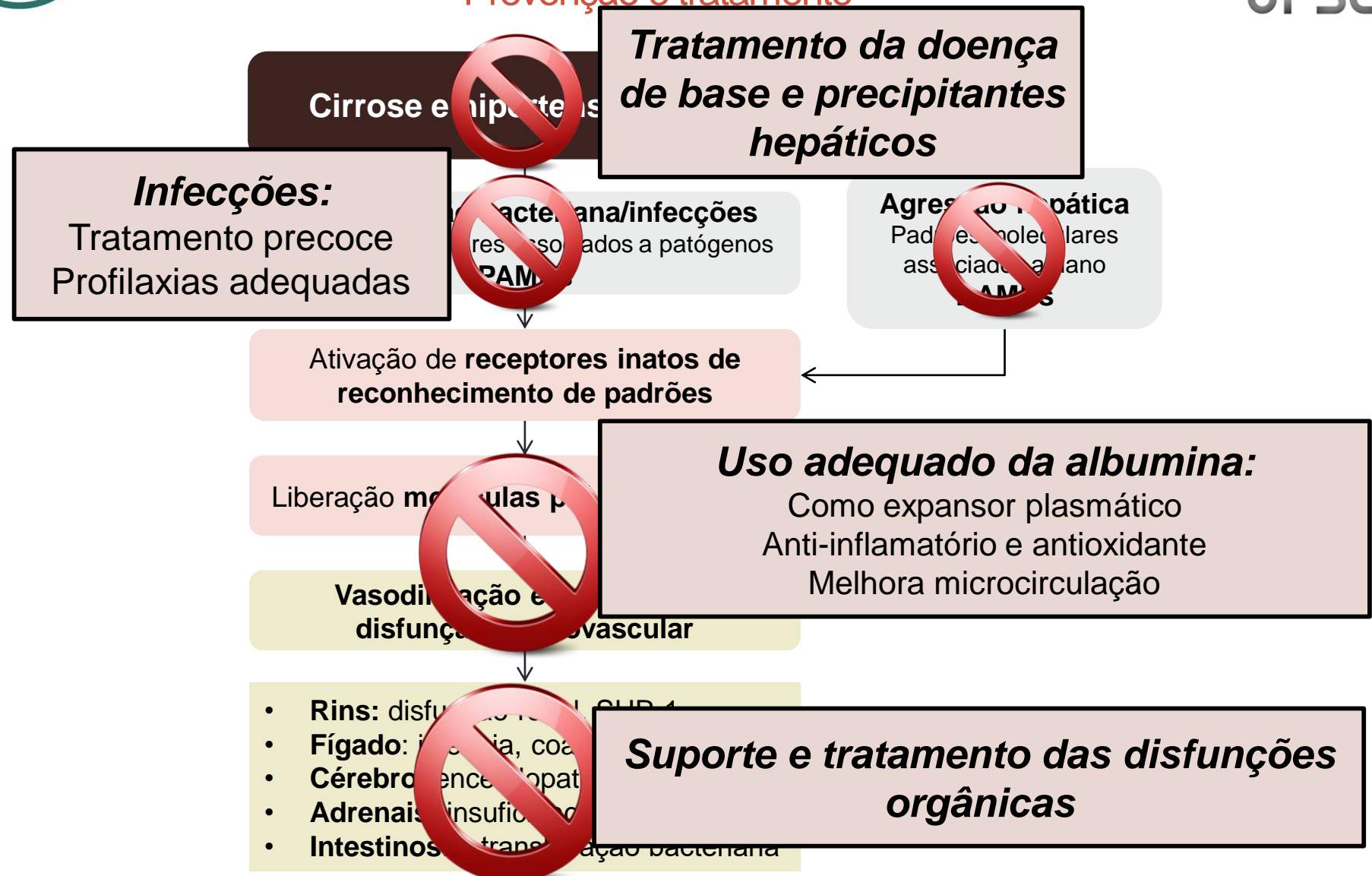
58% mortalidade 30 dias

**Dados não publicados*

MANEJO DA ACLF

Acute-on-chronic liver failure

Prevenção e tratamento



Acute-on-chronic liver failure

Sistemas de suporte hepático

Sistemas suporte artificiais

Estudo

Ash et al.
1994

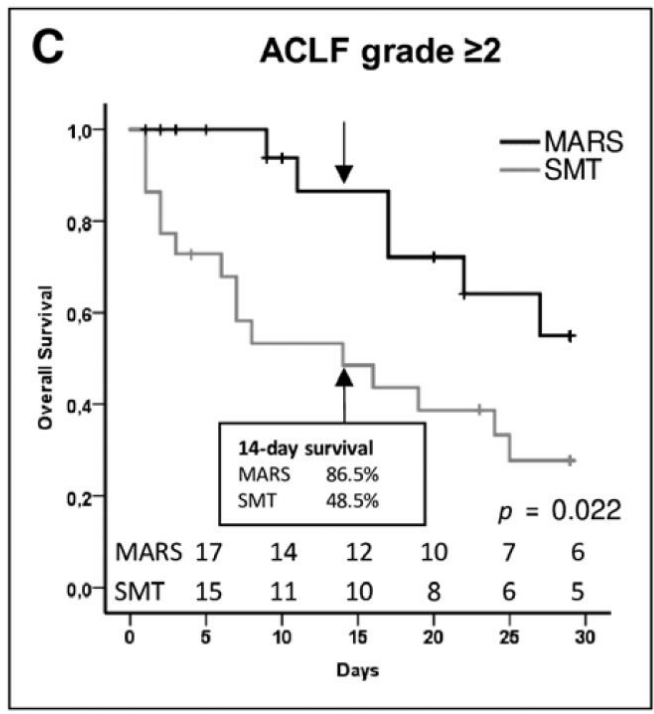
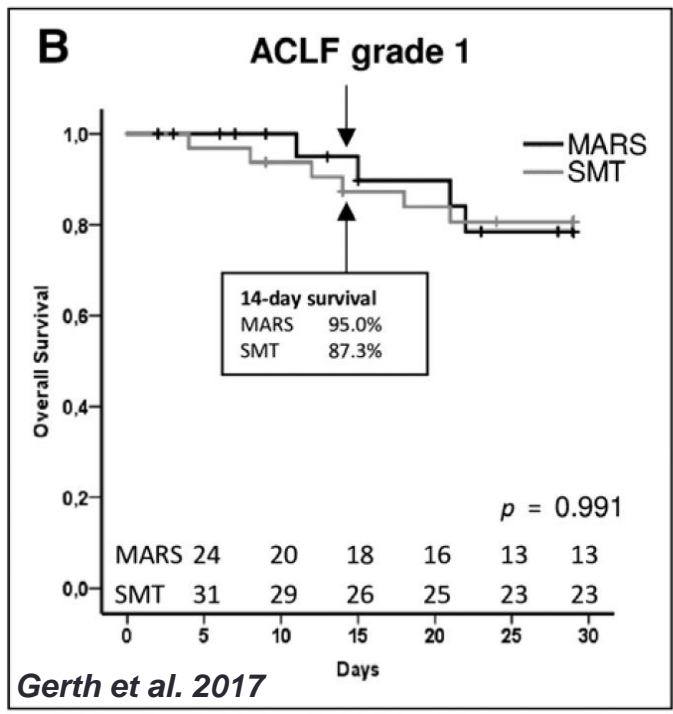
Sem et al.
2004

Laleman et al.
2006

Banares et al.
2013

Kribben et al.
2012

Gerth et al.
2017



a

ARS

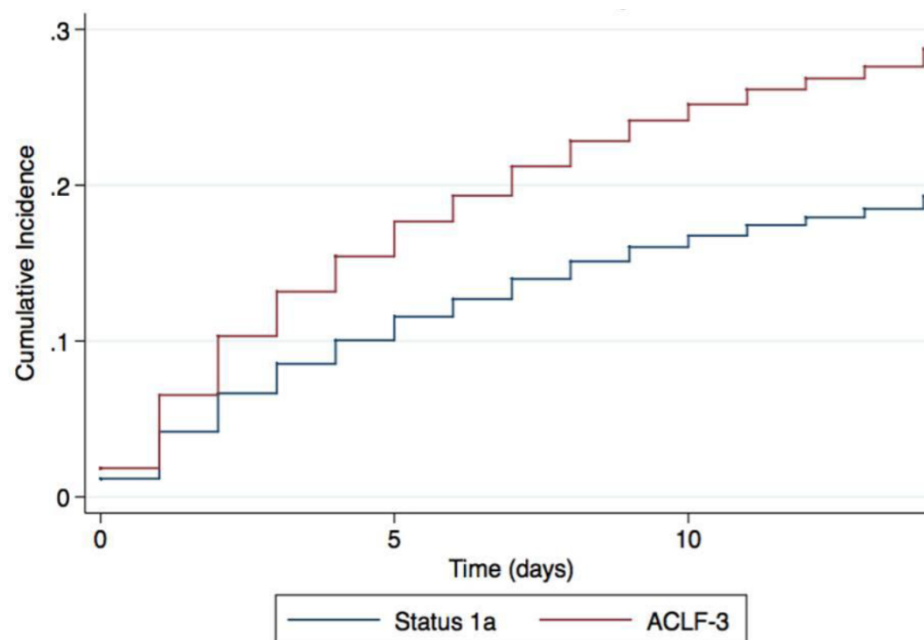
Global
MELD > 30

F-2

Acute-on-chronic liver failure

Transplante hepático

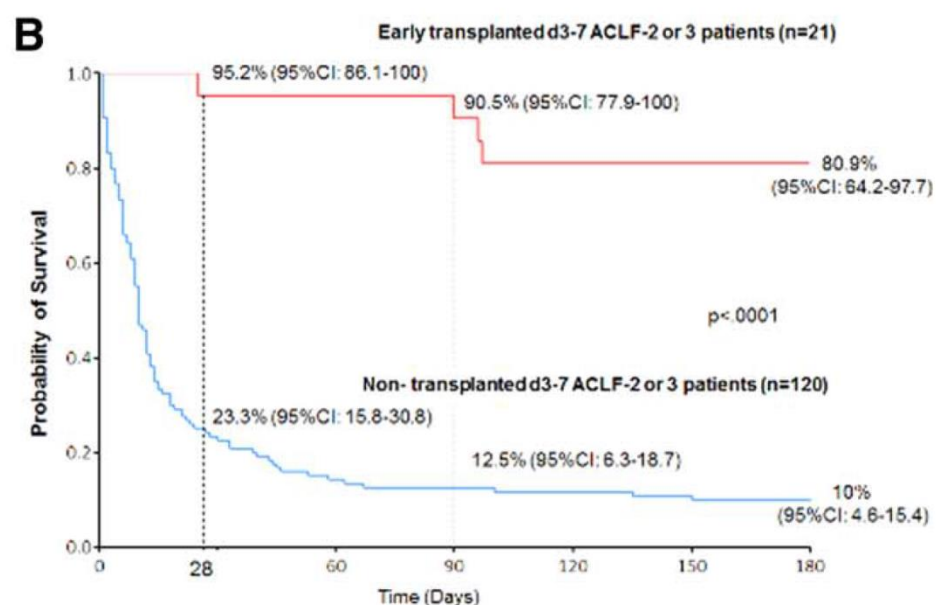
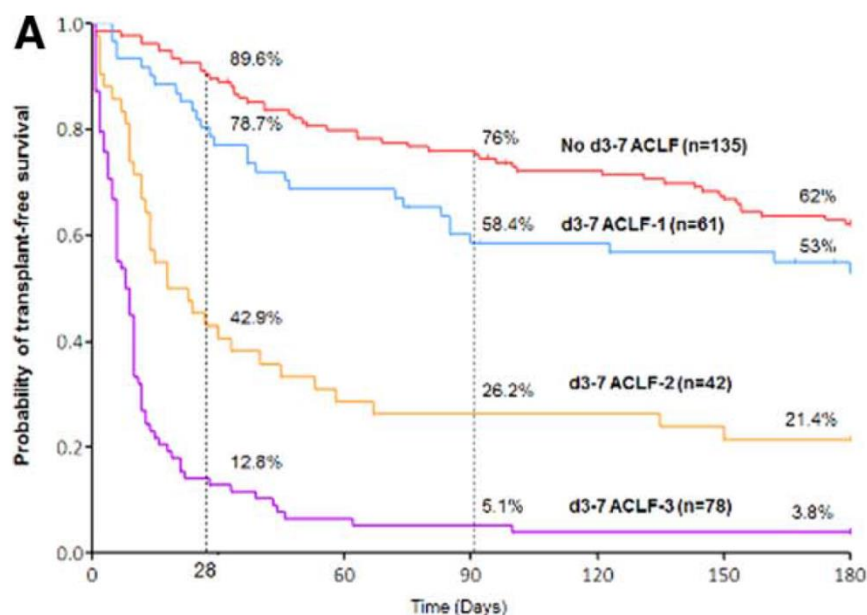
- Único tratamento definitivo
- ACLF-3:
 - ✓ Estudo base UNOS Hepatology. 2019 Jul;70(1):334-345
 - ✓ Maior mortalidade em 14 dias para ACLF-3 que *Status 1a*



Acute-on-chronic liver failure

Transplante hepático

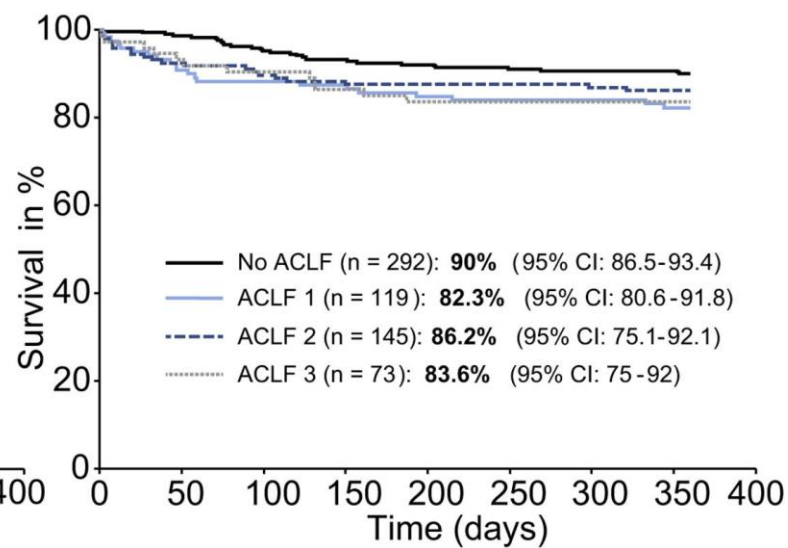
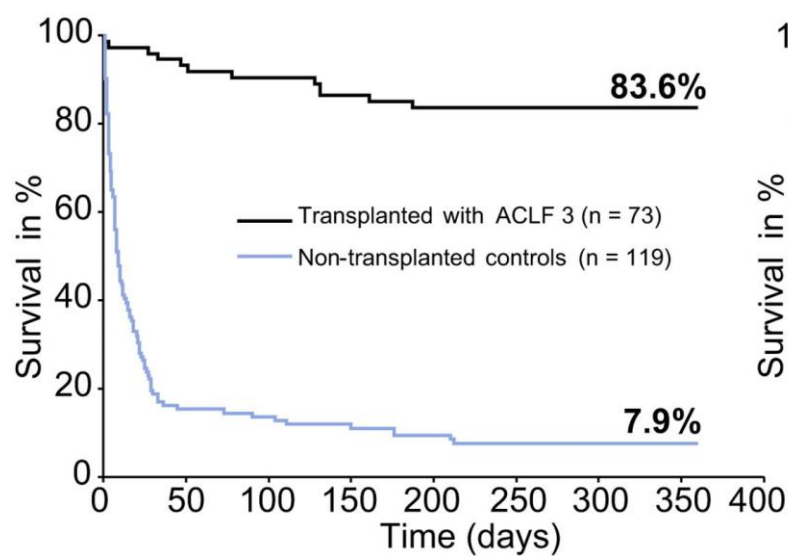
Análise dados CANONIC: excelente sobrevida no transplante precoce (até 28 dias) no caso de ACLF-2 ou -3



Acute-on-chronic liver failure

Transplante hepático

Estudo multicêntrico francês
Caso-controle (inclusão retrospectiva)
73 pacientes ACLF-3 comparados controles pareados
Transplante após estabilização (mediana 9 dias da admissão)



Acute-on-chronic liver failure

Transplante hepático

Base de dados UNOS (2005 – 2016)
ACLF-3 em 5355 pacientes

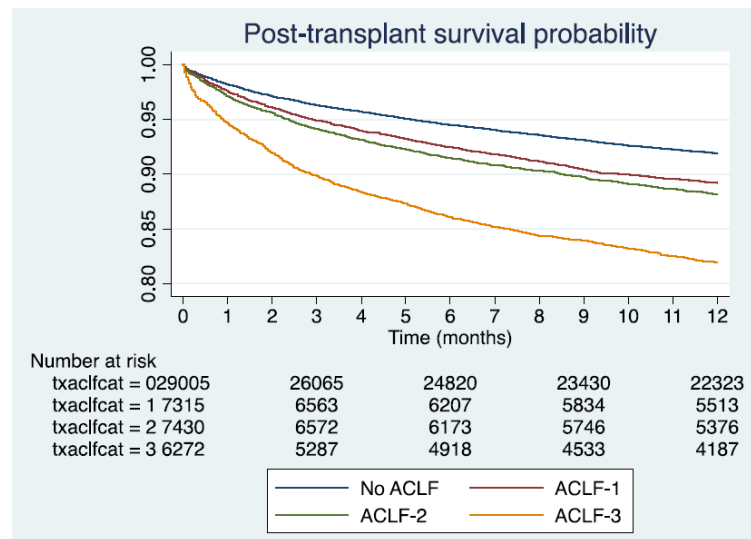
- ACLF-3:
 - ✓ Maior mortalidade e probabilidade de remoção lista
 - ✓ Menor sobrevida pós-transplante (85% em 1 ano)
 - ✓ Menor mortalidade se tx até 30 dias após inclusão em lista
 - ✓ Fatores pior evolução:
 - Ventilação mecânica Tx
 - Fígado marginal

Quando o TX é fútil na ACLF?

Bajaj

Sexta - 04/10 - 16:40h

Auditório 3

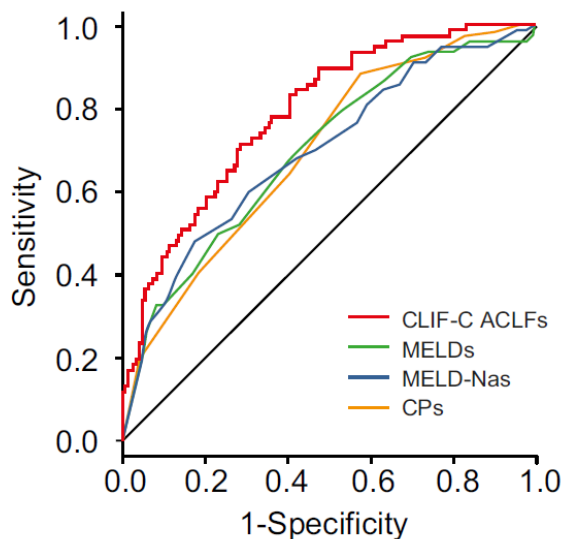


Modelos prognósticos ACLF

CLIF-C ACLFs

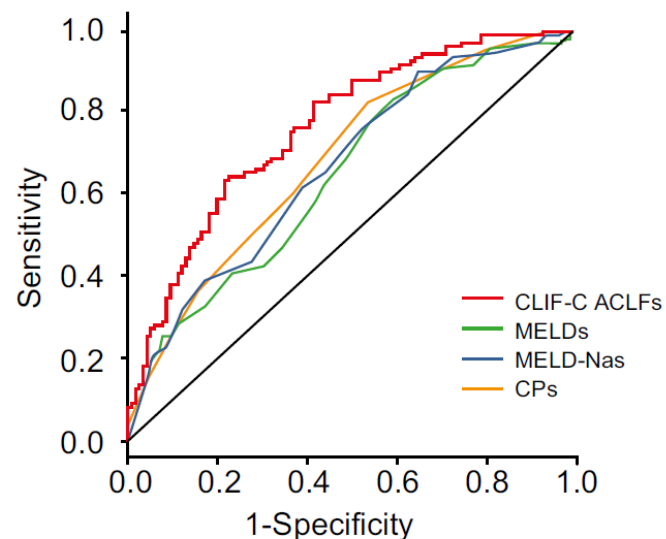
CLIF-C
CLIF-OFs
Idade
Leucócitos

Mortalidade 28 dias



	AUROC (95% CI)	p value vs. CLIF-C ACLF
CLIF-C ACLFs	0.79 (0.73-0.85)	
MELDs	0.70 (0.62-0.77)	0.0089
MELD-Nas	0.70 (0.62-0.77)	0.0097
CPs	0.70 (0.63-0.77)	0.0075

Mortalidade 90 dias



	AUROC (95% CI)	p value vs. CLIF-C ACLF
CLIF-C ACLFs	0.76 (0.70-0.83)	
MELDs	0.65 (0.58-0.72)	0.0014
MELD-Nas	0.67 (0.60-0.74)	0.0082
CPs	0.69 (0.62-0.75)	0.0301

Sugestão de abordagem

Admissão

**Portador de cirrose preenche critérios
ACLF**

Iniciar tratamento das falências orgânicas
Avaliar indicação UTI
Iniciar avaliação para transplante

Entre dia 3-7

Cálculo do CLIF-C ACLFs

**Paciente não-candidato TX
e
≥ 4 falências orgânicas e CLIF-C ACLFs > 64**

Não

Continuar tratamento
*Avaliar para
transplante*

Sim

Considerar medidas
de suporte e cuidados
paliativos

CONCLUSÃO DO CASO CLÍNICO

Caso clínico

- Masculino, 45 anos
- Listado para transplante em 19/08/2019 (purgatório da DHA!)
- Internação atual:
 - ✓ ACLF-2
 - ✓ Fator precipitante: infecção (PBE MRSA)
 - ✓ SHR recorrente
 - ✓ Infecções recorrentes

Órgão/sistema	1	2	3
Fígado (bilirrubina)	<6	≥6,0 a ≤12,0	≥12,0
Rim (creatinina)	<2	≥2,0 a ≤3,5	≥ 3,5 ou diálise
Cérebro (EH)	Ausente	I ou II	III ou IV
Coagulação (RNI)	<2	≥2 a <2,5	≥2,5
Circulação (PAM)	≥70	<70	Vasopressores
Respiratório (SaO ₂ /FiO ₂)	>357	>214 a ≤357	≤214

Caso clínico

Probability of dying

DATA		SCORES	
Age	45 years		
White-cell count	14 10^9 cells/L		
		CLIF-C ACLF Score	48
		Probability of dying at 1 month	22 %
		Probability of dying at 3 month	39 %
		Probability of dying at 6 month	44 %
		Probability of dying at 12 month	53 %
Reset		Compute	

- Paciente transplantado dia 20/09 em uso de terlipressina e meropenem



Acute-on-chronic liver failure

Conclusões



- ACLF:
 - ✓ Entidade clínica caracterizada por falências orgânicas
 - ✓ Necessária padronização nos conceitos
- Definição EASL-CLIF:
 - ✓ Importante critério prognóstico
 - ✓ Relevância da disfunção órgãos na cirrose
 - ✓ Investigação de biomarcadores e opções terapêuticas
- Manejo da ACLF:
 - ✓ Identificação e controle precoce fatores precipitantes
 - ✓ Avaliar prognóstico
 - ✓ Transplante hepático

Equipe Médica:

Ana Cláudia Bierhals Viegas
Cíntia Zimmermann Meirelles
Carla Zanelatto Neves
Esther Dantas Correa
Fernanda Gunther Ramos
Horacio Joaquin Perez
Janaína Luz Narciso Schiavon
Leonardo de Lucca Schiavon
Luiz Augusto Lacombe
Telma Erotides Silva
Viriato João Leal Cunha
Vivian Menegassi
Janaina Sant Ana Fonseca

Residentes Gastroenterologia

Livia Machado Scridelli
Pedro Henrique Teles Prado
Helder Emmanuel Leite Alves
Otávio Marcos da Silva

Residentes Hepatologia

Janaina Sant Ana Fonseca
Sabine Fiorenza Canova

Alunos mestrado :

Luiz Augusto Lacombe

Alunos Doutorado:

Elayne Cristina de Moraes Rateke
Camila Mاتيollo