

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**RESULTADOS DO TRANSPLANTE DE FÍGADO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME  
“ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE”**

Jane Cronst

Porto Alegre, 20 de agosto de 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**RESULTADOS DO TRANSPLANTE DE FÍGADO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME  
“ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE”**

Jane Cronst

Orientador: Prof. Dr. Márcio Fernandes Chedid

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção do título de Mestre no  
Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Cronst, Jane  
RESULTADOS DO TRANSPLANTE DE FÍGADO NO TRATAMENTO  
DA SÍNDROME "ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE" / Jane  
Cronst. -- 2022.  
113 f.  
Orientador: Marcio Fernandes Chedid.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Acute-on-Chronic-Liver-Failure. 2. Transplante  
Hepático. 3. Insuficiência Hepática. 4. Fígado. I.  
Chedid, Marcio Fernandes, orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico a todos que buscam conhecimento, que buscam desenvolver-se em seu labor. Dedico àqueles que querem ajudar ao próximo e evitar atritos desnecessários ou mesquinhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Prof. Marcio Fernandes Chedid, e em especial ao (brilhante) aluno de Iniciação Científica, Lucas Prediger.

Agradeço à minha família por tudo.

Agradeço a todos que participaram diretamente na elaboração do trabalho e àqueles que ofereceram incentivo de qualquer tipo.

## SUMÁRIO

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Lista de abreviaturas.....        | 7  |
| Introdução.....                   | 9  |
| Artigo de Revisão.....            | 11 |
| Referências da Revisão.....       | 45 |
| Objetivos.....                    | 49 |
| Artigo Original em Português..... | 51 |
| Artigo Original em Inglês.....    | 84 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACLF**: *Acute-on-Chronic Liver Failure*
- **ALBI**: escore Albumina/Bilirrubina séricas
- **BT**: Bilirrubina Total (sérica)
- **CHC**: Carcionoma Hepatocelular
- **CLIF C ACLF**: *Acute-on-Chronic Liver Failure Score Consortium for Organ Failure*
- **CLIF OF**: *Liver Failure Score Consortium for Organ Failure*
- **DVA**: Droga Vasoativa
- **EASL-CLIF**: European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure
- **CANONIC**: *European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium* (estudo observacional que definiu os critérios diagnósticos da ACLF)
- **FO**: Falência de Órgãos
- **HCPA**: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- **IHCA**: Insuficiência Hepática Crônica Agudizada
- **HBV**: *Hepatitis B-vírus*
- **HCV**: *Hepatitis C-vírus*

- **INR:** *International Normalized Ratio*
  
- **MELD:** *Model for End-stage Liver Disease*
  
- **MELD Na:** *Model for End-stage Liver Disease (including sodium)*
  
- **PBE:** Peritonite Bacteriana Espontânea
  
- **Pré-TH:** Pré-Transplante Hepático
  
- **Pós-TH:** Pós-Transplante Hepático
  
- **TH:** Transplante Hepático



## INTRODUÇÃO

ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) é uma síndrome caracterizada pela descompensação aguda da cirrose associada a falência de órgãos, com alta mortalidade a curto prazo. Nos últimos anos, diversas descobertas e estudos sobre as características dessa doença têm definido novos rumos à indicação do transplante hepático, com uma tendência crescente a sua indicação, dada a melhora nos desfechos demonstrados.

Diversas sociedades em diferentes continentes buscaram estabelecer a definição para a síndrome, baseando-se em aspectos como falência de órgãos (FO) e fatores precipitantes da doença. Dados da literatura apontam que entre 24% a 40% dos pacientes admitidos em hospitais por descompensação da cirrose hepática apresentam ACLF.<sup>3</sup> Geralmente, a síndrome apresenta um fator precipitante, na maioria das vezes infecção bacteriana, seguido por alcoolismo ativo e reativação aguda de HBV.<sup>(2)</sup> No entanto, a causa não é identificada em 40 a 50% das vezes.<sup>2,3</sup>

No Ocidente, a maioria dos pacientes que evoluem para ACLF apresentam cirrose secundária ao uso de álcool ou por vírus da hepatite C (hepatitis C virus-HCV) como causa da hepatopatia. Na literatura médica, a mortalidade em 28 dias da ACLF variou de 15 a 80%, dependendo do grau da doença.<sup>4</sup> Mesmo nos pacientes que se recuperam de ACLF sem o transplante, a mortalidade estimada para os próximos 6 meses é estimada entre 40 e 60%.<sup>5</sup> A crescente experiência com pacientes em ACLF transplantado tem permitido uma melhora progressiva nos seus desfechos, bem como guiado a decisão quanto a indicação do procedimento, inclusive em qual momento e

para qual paciente, questão até então desafiadora. Por isso, o transplante hepático tem sido proposto como tratamento definitivo para pacientes com ACLF.

**ARTIGO DE REVISÃO****Acute-on-Chronic Liver Failure: do Diagnóstico ao Transplante Hepático**

## Acute-on-Chronic Liver Failure: do Diagnóstico ao Transplante Hepático

**Mensagem Central:** Pacientes aguardando transplante hepático em ACLF (*Acute on Chronic Liver Failure*) apresentam características distintas daquelas apresentadas por pacientes não-ACLF. O grau de ACLF também impacta no desfecho com ou sem o transplante, havendo divergências na literatura principalmente ao que tange o prognóstico pós transplante dos pacientes em ACLF-3, com uma tendência cada vez maior na indicação do transplante mesmo para estes pacientes.

**Perspectiva:** Esse artigo de revisão aborda diferentes aspectos dos pacientes em ACLF, abrangendo os conceitos da síndrome adotados por diferentes instituições, o tratamento das complicações e o resumo do conhecimento acerca dos desfechos com ou sem transplante dos portadores da síndrome.

### RESUMO

**Racional:** Pacientes em ACLF (*Acute on Chronic Liver Failure*) apresentam características distintas daquelas apresentadas por pacientes hepatopatas não-ACLF. O grau de ACLF impacta no desfecho com ou sem o transplante, havendo divergências na literatura principalmente ao que tange o prognóstico pós transplante. **Objetivo:** Revisar os diferentes aspectos dos pacientes em ACLF, abrangendo os conceitos da síndrome adotados por diferentes instituições, o tratamento das complicações e

descrever o conhecimento acerca dos desfechos com ou sem transplante dos portadores da síndrome reportados na literatura. **Métodos:** Foram incluídos 22 artigos encontrados na busca de bases de dados do PubMed, Medline e Scielo com os descritores "ACLF definitions" e "Liver transplantation ACLF". Os conceitos e dados apontados nos textos selecionados foram comparados e utilizados como base para redigir este artigo. **Resultados:** Existem algumas diferenças na definição da síndrome, variando especialmente entre os países do Ocidente e o Oriente. Pacientes aguardando transplante hepático em ACLF apresentam características distintas daquelas apresentadas por pacientes não-ACLF. O grau de ACLF também impacta no desfecho com ou sem o transplante, havendo divergências na literatura principalmente ao que tange o prognóstico pós transplante dos pacientes em ACLF-3, com uma tendência cada vez maior na indicação do transplante mesmo para estes pacientes. **Conclusões:** Os desfechos variam entre pacientes com ACLF de acordo com o grau da doença. O transplante hepático tem sido mais frequentemente indicado em ACLF-3, sendo o tempo de espera impacto sobre os resultados. São necessários mais estudos para definir quais subgrupos de pacientes beneficiam-se mais do transplante hepático.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Insuficiência hepática crônica agudizada, cuidados críticos, tomada de decisões, falência hepática, transplante de fígado, sobrevida.

## **INTRODUÇÃO**

ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*) é uma condição caracterizada pela descompensação aguda da cirrose associada a falência de órgãos, com alta mortalidade a curto prazo.<sup>1,2</sup> Diversas sociedades em diferentes continentes buscaram estabelecer a definição para a síndrome, baseando-se em aspectos como falência de órgãos (FO) e fatores precipitantes da doença.

Dados da literatura apontam que entre 24% a 40% dos pacientes cirróticos admitidos nos Hospitais apresentam ACLF.<sup>3</sup> Geralmente a síndrome apresenta um fator precipitante, na maioria das vezes infecção bacteriana, seguido por alcoolismo ativo e reativação aguda de HBV.<sup>2</sup> No entanto, a causa não é identificada em 40 a 50% das vezes.<sup>2,3</sup> No Ocidente, a maioria dos pacientes que evoluem para ACLF apresentam cirrose secundária ao uso de álcool ou por vírus da hepatite C (HCV) como causa da hepatopatia. A sua mortalidade foi descrita como em 33% pelo estudo CANONIC, mas encontrada na literatura como entre 15 a 80% em 28 dias, dependendo do grau da doença.<sup>4</sup> Mesmo nos pacientes que se recuperam de ACLF sem o transplante, a mortalidade estimada para os próximos 6 meses é estimada entre 40 e 60%.<sup>5</sup>

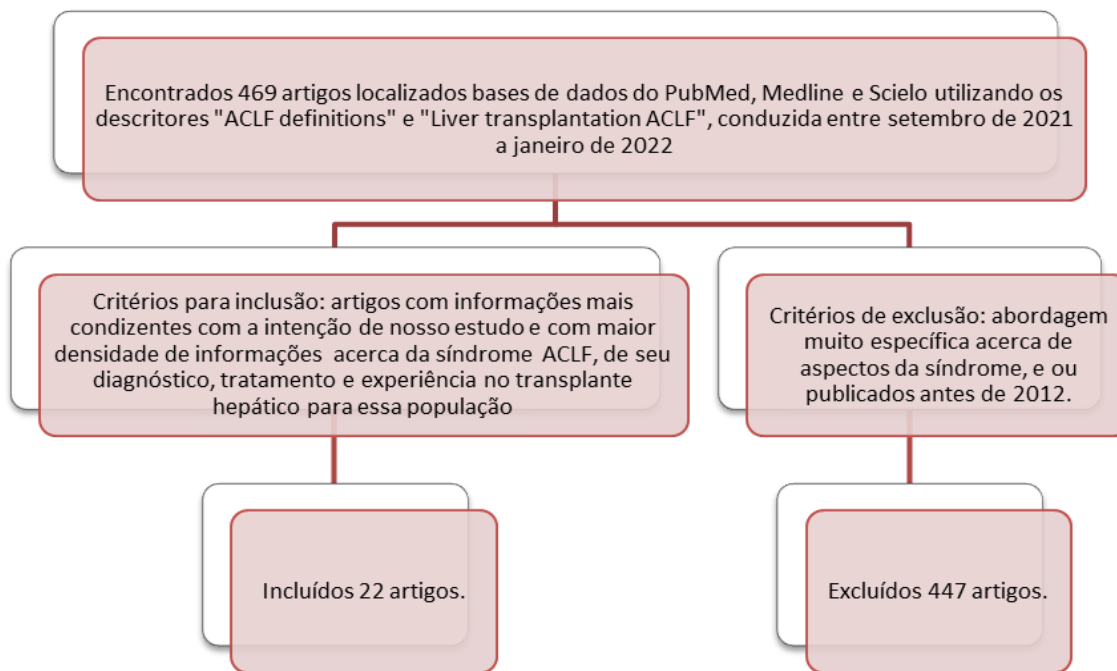
Esse artigo aborda diferentes aspectos dos pacientes em ACLF, abrangendo os conceitos da síndrome adotados por diferentes instituições, o tratamento das complicações e o resumo do conhecimento acerca dos desfechos com ou sem transplante dos portadores da síndrome.

## **MÉTODO**

## **Estratégia de Pesquisa**

Conduzimos um estudo de revisão, não sistemática, que objetivou revisar os diferentes aspectos dos pacientes em ACLF. A pesquisa pelos artigos foi feita através das bases de dados do PubMed, Medline e Scielo utilizando os descritores "*ACLF definitions*" e "*Liver transplantation ACLF*", conduzida entre setembro de 2021 a janeiro de 2022. A busca apresentou 469 artigos. Dentre esses, foram selecionados 22 artigos cujo resumo e título apresentavam as informações mais objetivamente condizentes com a intenção de nosso estudo e com maior densidade de informações que permitissem a revisão dos aspectos da síndrome dos pacientes em ACLF, de seu diagnóstico, tratamento e experiência no transplante hepático para essa população.

Foram excluídos artigos publicados antes de 2012. Todos os artigos incluídos foram publicados em inglês. Os conceitos e dados apontados nos textos selecionados foram comparados e utilizados como base para redigir este artigo.



**Figura 1:** Fluxograma da metodologia de pesquisa dos artigos incluídos neste estudo.

## RESULTADOS

### Definições para ACLF

Existem mais de 10 definições para ACLF. A primeira definição foi proposta pela **Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)**. Após consenso de experts, foram propostos critérios positivos e negativos para o diagnóstico da síndrome, atualizados em 2014 e 2019 após análise de dados coletados respectivamente de 1.402 e 3.300 pacientes.<sup>6</sup> De acordo com essa definição, para firmar o diagnóstico de ACLF, deveria estar presente a doença hepática crônica prévia (com ou sem cirrose, excluindo-se esteatose), com evento precipitante a causar insuficiência hepática aguda



(exclusivamente nesta classificação, sempre uma causa intrahepática). Como critério de exclusão, presença de episódio de ascite prévia ou presença de fator extra-hepático desencadeando a descompensação, tal como infecção bacteriana<sup>6,7</sup>. Assim, a falência hepática é o cerne dessa definição, podendo estar associada à encefalopatia hepática e disfunção ou falência de outros órgãos como consequência, porém estes não são critérios envolvidos na definição em si. Ainda de acordo com esta classificação, falência hepática aguda é definida por icterícia (nível sérico de Bilirrubina Total maior ou igual a 5 mg/dl) e coagulopatia (INR maior igual a 1,5 ou atividade da protrombina menor que 40%) associados a um quadro evolutivo de 4 semanas de ascite e/ou encefalopatia hepática<sup>6</sup>.

A definição de ACLF proposta pela APASL não se mostrou adequada para a população ocidental, na qual a maioria dos pacientes hepatopatas apresentam descompensação ligada à infecção bacteriana (principalmente peritonite bacteriana espontânea-PBE) ou alcoolismo ativo.

Com a finalidade de definir o conceito de ACLS, avaliar a prevalência e melhorar a acurácia dos critérios prognósticos da síndrome, em 2009, o ***European Association for the Study of the Liver-chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium*** conduziu um grande estudo observacional em diversos centros europeus – o estudo CANONIC- que incluiu 1.343 pacientes internados com cirrose descompensada em 12 países europeus.<sup>7</sup> De acordo com os achados deste estudo, o diagnóstico de ACLF foi definido pela presença de descompensação aguda (DA) da cirrose associada com de falência de um ou mais órgãos pela sua presença, número e tipos de órgãos acometidos- e alta mortalidade a curto prazo ( $\geq 15\%$  em 28 dias).<sup>3,6</sup> De acordo com a definição

estabelecida pelo EAS, pacientes com descompensação prévia da cirrose também podem ser caracterizados como com ACLF. A gravidade da doença foi classificada em grau 1, grau 2 e grau 3, dependendo do número de órgãos acometidos, com os desfechos de mortalidade bastante diferentes.<sup>3,7</sup>

O EASL-CLIF acabou mostrando a definição que melhor prediz o prognóstico dos pacientes com ACLF.<sup>7</sup> Amplamente utilizado na avaliação de pacientes críticos, o escore SOFA (que inclui avaliação da função hepática, renal, cerebral, coagulação, circulação e respiratória) foi adaptado para contemplar características relevantes aos pacientes cirróticos, recebendo o nome de CLIF-SOFA e posteriormente simplificado pelo CLIF *Consortium Organ Failure score* (CLIF-C OF), sendo o escore específico para predizer o prognóstico de pacientes em ACLF.<sup>3</sup> Esse escore avalia 6 sistemas: fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e respiração.

Derivado do CLIF-C OF, foi desenvolvido o escore CLIF-C ACLF, também buscando estimar com maior acurácia a mortalidade dos pacientes em ACLF em 28 dias. CLIF-C ACLF foi apontado como tendo capacidade de prever a mortalidade com acurácia de até 25% mais que os modelos referidos, principalmente quando aplicado para pacientes em ACLF-3. Estudos já validaram sua superioridade nesse sentido quando comparados aos modelos de MELD, MELD-Na e Child-Pugh. Incluiu a contagem de glóbulos brancos e idade do paciente, mostrando-se um ótimo preditor de mortalidade. Classifica os pacientes em uma escala linear de 0 a 100, sendo maior a gravidade conforme aumenta a pontuação. A análise dos desfechos de pacientes com valores de CLIF-C ACLF maiores de 64 levou ao questionamento sobre a futilidade da indicação do transplante nesses pacientes, uma vez que com 65 pontos, a taxa de

mortalidade foi apontada como maior de 80% em 28 dias.<sup>5,8</sup> Também análises derivadas do estudo CANONIC apontaram que pacientes em ACLF com falência de mais de 4 órgãos ou CLIF-C ACLF maior ou igual a 64 entre os dias 3 e 7 do diagnóstico de ACLF, apresentaram taxa de mortalidade de 100% em 28 dias.

Outro estudo de Correlius também demonstrou que com pontuação maior ou igual a 55 as taxas de mortalidade em 28 dias são de 80% e, com maior ou igual a 70 pontos, 100%, tornando fútil o suporte intensivo ou listagem para TH.<sup>8</sup> No estudo Canonic, a maioria dos pacientes apresentavam cirrose em decorrência de álcool e HCV e os principais eventos desencadeantes de ACLF observados foram a hepatite por álcool e infecção bacteriana e/ou hemorragia gastrointestinal.<sup>6</sup>

Na América, a definição de ACLF dada pela **North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease (NACSELD)** foi proposta na publicação de seu estudo observacional, que incluiu 507 pacientes com cirrose internados em 18 Hospitais dos EUA e Canadá, cujos dados foram coletados prospectivamente.<sup>6</sup> Semelhante à definição da EASL, também considerou pacientes com ou sem episódios de descompensação prévia. A principal causa de precipitação de ACLF encontrada foi infecciosa (extrahepática). Caracteriza-se pela falência de 2 a 4 sistemas, pois exclui causas hepáticas e de coagulação (considera 04 sistemas: rins, cérebro, circulatório e respiratório).

Existe ainda uma definição para ACLF exclusiva para pacientes com hepatite B, com ou sem cirrose, desenvolvida pelo **Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH)**, publicada em um estudo prospectivo, observacional, que incluiu 1.322 pacientes com cirrose ou falência hepática decorrente de HBV, admitidos em 13

Hospitais da China. Esses pacientes apresentavam doença hepática crônica com ou sem cirrose, com descompensação aguda.<sup>6</sup> As principais causas de descompensação observadas nesses pacientes foram reativação de HBV e ou infecção (bacteriana). Também avalia 6 sistemas ou órgãos para sua definição: fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e respiratório.<sup>6</sup>

Os conceitos sobre a síndrome ACLF têm sido constantemente revisados. A identificação de ACLF mostra que eventos precipitantes da descompensação da cirrose associados à falência orgânica se faz responsável por grande parte de óbitos e internações de hepatopatas. Interessante observar que ACLF ocorre em pacientes com cirrose presente, ou na ausência da mesma, mas com doença hepática subjacente.<sup>3</sup>

## **Graus de ACLF**

### **APASL**

A gravidade proposta pela definição da APASL foi dada de acordo com o escore de AARC (APASL ACLF *Research Consortium*, que realizou sua atualização em 2014), pelo qual a classificação é dada pela pontuação de acordo com nível sérico de bilirrubinas, encefalopatia hepática, INR, níveis séricos de lactato e creatinina.

**Tabela 1: Escore AARC**

| Pontos | Bilirrubina Total (mg/dl) | Grau de encefalopatia | INR     | Lactato (mmol/dl) | Creatinina (mg/dl) |
|--------|---------------------------|-----------------------|---------|-------------------|--------------------|
| 1      | <15                       | 0                     | <1,8    | <1,5              | <0,7               |
| 2      | 15-25                     | I-II                  | 1,8-2,5 | 1,5-2,5           | 0,7-1,5            |
| 3      | >25                       | III-IV                | >2,5    | >2,5              | >1,5               |

INR - *international normalized ratio*

### **Grau AARC-ACLF de acordo com os escores acima:**

**ACLF-1:** soma de 5-7 pontos

**ACLF- 2:** soma de 8-10 pontos

**ACLF- 3:** soma de 11- 15 pontos

### **EASL-CLIF**

Os critérios de classificação propostos pela EASL-CLIF também classificam o paciente em ACLF nos graus 1, 2 e 3, mas dependendo do número de órgãos acometidos, com os desfechos de mortalidade bastante diferentes.<sup>3,7</sup>

**ACLF- 1:** contempla 03 subgrupos:

- pacientes somente com falência renal;

- pacientes com falência de somente um dos sistemas: hepática, coagulação, circulação ou pulmonar, associado ao aumento do nível sérico de creatinina de 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl, ou encefalopatia hepática grau I ou II, ou ambos
- pacientes com falência neurológica com nível sérico de creatinina de 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl

**ACLF- 2:** pacientes com falência de 02 órgãos (ou sistemas)

**ACLF- 3:** pacientes com falência de 03 ou mais órgãos (ou sistemas)

## **NACSELD**

Pela definição de ACLF dada pela *North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease* (NACSELD), os pacientes também são classificados de acordo com o número de sistemas acometidos: falência de 2, 3 ou 4 órgãos ou sistemas. São definidores da falência:

- Renal: necessidade de diálise ou outra forma de substituição renal;
- Cérebro: encefalopatia hepática graus III ou IV (*West Haven Criteria*)
- Circulação: Pressão arterial média (PAM) < 60mmHg ou redução de 40mmHg da pressão sistólica do basal, apesar do adequado aporte de fluidos e manejo do débito cardíaco
- Respiratório: necessidade de ventilação mecânica

## COSSH

A definição para ACLF exclusiva para pacientes com hepatite B desenvolvida pelo *Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B* (COSSH) utiliza o escore CLIF- C OF para estabelecer falência orgânica e assemelha-se à classificação da EASL, também classificando os pacientes em 3 graus de acordo com a gravidade:

**ACLF-1:** subdividida em:

- paciente unicamente com falência renal;
- paciente unicamente com falência renal associado ao INR > que 1,5 ou mais, ou à creatinina sérica de 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl, ou à encefalopatia grau I ou II, ou a qualquer combinação destas alterações;
- paciente com falência de um único sistema, seja ele de coagulação, respiratório, circulatório associado à Creatinina sérica entre 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl ou à encefalopatia hepática de grau I ou II, ou ambos.
- paciente com falência cerebral associado à nível sérico de creatinina de 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl.

**ACLF- 2:** inclui pacientes com falência de 2 órgãos os sistemas.

**ACLF- 3:** inclui pacientes com falência de 03 ou mais órgãos ou sistemas.<sup>6</sup>

Mais recentemente, foi proposto um escore pela NACSELD (*North American Consortium for Study of End-Stage Liver Disease*) para predizer sobrevida em 30 dias

nos pacientes em ACLF (NACSELD-ACLF). Pela NACSELD, o diagnóstico de ACLF é feito pela falência de 2 ou mais órgãos extra-hepáticos. Em estudo de 2018, avaliou a capacidade de prever mortalidade dos pacientes em ACLF em 30 dias, em diversos centros da América do Norte, contemplando 2.675 pacientes. Esse escore leva em conta a idade do paciente, valor de MELD, contagem de glóbulos brancos, albumina sérica na admissão e a presença de infecção. Foi observado que o principal preditor de mortalidade foi presença de infecção ativa, independentemente do valor de MELD, contagem de glóbulos brancos e valor de albumina na admissão. (NACSELD- ACLF.Pdf, n.d.). Porém, em estudo conduzido na Europa, o escore NACSELD-ACLF mostrou subestimar o diagnóstico de pacientes em ACLF quando comparado ao EASL- CLIF.<sup>2</sup>

A *World Gastroenterology Organisation* (WGO) propõe uma classificação baseada na doença hepática subjacente dos pacientes com ACLS.<sup>3</sup>

Tipo A ACLF: pacientes com doença hepática subjacente, sem cirrose

Tipo B ACLF: paciente com cirrose prévia compensada

Tipo C ACLF: paciente com cirrose prévia descompensada

Essa classificação não é contemplada na definição de ACLF adotada pela *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL), na qual o principal critério negativo para o diagnóstico é a presença de episódio de ascite prévia.

Paradoxalmente, pacientes do grupo C, ou seja, que já apresentaram descompensação prévia da cirrose, apresentam desfechos melhores quando com



ACLS. Ainda não se sabe exatamente o mecanismo, mas parece estar relacionado à adaptação ao estado hiperinflamatório da doença.<sup>3</sup>

### **Cirrose Descompensada x ACLF**

Cirrose é uma doença hepática crônica e progressiva, caracterizada pela substituição do parênquima hepático por fibrose, com destruição da arquitetura e do parênquima, como resultado final de doenças hepáticas crônicas de diversas etiologias. A doença cursa sem sintomas evidentes nos primeiros 10 anos de sua evolução, período conhecido como cirrose compensada. Após, as alterações do fluxo sanguíneo e metabolismo hepático levam ao acúmulo de ascite, período chamado cirrose descompensada, associado a sobrevida de 3 a 5 anos.<sup>7</sup> Esta fase também é caracterizada pelo surgimento da coagulopatia, encefalopatia, infecções recorrentes e hemorragia digestiva, requerendo hospitalização.<sup>9</sup>

Sabe-se que, quando tratada a causa, é possível se reverter o estado de cirrose descompensada para compensada, com melhora do status do doente. Sendo assim, é indicado que na cirrose por álcool o paciente pare de beber, e que no paciente com HBV ou HCV o paciente tenha o vírus tratado,<sup>7</sup> impedindo assim o processo de necrose contínua e desestruturação da arquitetura do parênquima hepático, que aumenta resistência ao fluxo venoso e, conseqüentemente, a hipertensão porta.

A diferenciação entre cirrose descompensada e ACLF é a presença de falência orgânica, e não apenas disfunção-associada.<sup>7</sup> Enquanto no ACLF observamos intenso processo inflamatório sistêmico e falência de órgãos com alta mortalidade em 28 dias,

na descompensação aguda da cirrose, o estado inflamatório é moderado e é baixa a mortalidade em 28 dias (2% segundo o estudo CANONIC).

O estudo PREDICT, conduzido em 2017 pela EASL, visou identificar os fatores arrolados na descompensação aguda da cirrose que predizem o aparecimento do ACLF após o acompanhamento de 1071 pacientes admitidos com descompensação aguda de cirrose em 48 hospitais da Europa. Destes pacientes, 218 desenvolveram ACLF em 90 dias. Entre as características mais marcantes deste grupo, observou-se a presença de disfunção de órgãos e inflamação sistêmica grave, com diversos episódios de infecção bacteriana e progressão para a síndrome ACLF, intimamente ligada a esses episódios, com instalação em curto período de tempo.<sup>9</sup> Pacientes que evoluem com ACLF apresentam maior prevalência de disfunção ou falência hepática, encefalopatia, disfunção renal e ascite. Apesar da identificação desses fatores, o estudo não desenvolveu ferramenta ou escala que pudesse prever melhor a progressão para ACLF que o CLIF-C-AD e MELD-Na.<sup>9</sup>

Embora contraditório, alguns estudos revisados no nosso trabalho descrevem que até 40% dos pacientes que evoluem com ACLF não apresentam um fator precipitante identificado. No continente asiático, a reativação de HBV em infecção crônica, infecção por hepatite A e E, hepatite alcoólica aguda e infecção bacteriana aguda são gatilhos mais descritos como precipitantes de ACFL. No Ocidente, as causas mais apontadas são infecções bacterianas e alcoolismo ativo.<sup>7</sup>

A sepse é a maior complicação da cirrose e a mais frequente causa da precipitação de ACLF, sendo reconhecida em 30% dos casos.<sup>7</sup> Decorre de múltiplas deficiências imunológicas e frequentemente é causa de morte ou de saída da lista de

transplante.<sup>1,2</sup> O aumento da permeabilidade das paredes do intestino predispõe à peritonite bacteriana espontânea (PBE), um dos principais causadores da sepse.

A fisiopatologia do paciente com ACLF tem restrita correlação com um estado de inflamação, observando-se elevação nos níveis de interleucinas e fatores de inflamação (em especial IL6, IL1 $\beta$ , IL8 e PCR) e leucocitose desses pacientes, mesmo quando não se identifica um foco de infecção ativa. Quanto pior a disfunção de órgãos, mais elevados estes marcadores, normalmente, evidenciando uma piora no estado de inflamação.<sup>2,7</sup> A elevação desses elementos provoca dano tissular colateral e contribui à falência de órgãos. O papel de moléculas expressas por microrganismos conhecidas como PAMPs e DAMPs (respectivamente *pathogen-associated molecular patterns* e *damage-associated molecular patterns*) está bem descrito na ativação do estado de inflamação sistêmica. PAMPs são reconhecidas pelos receptores celulares PRRs (*pattern-recognition receptors*) do sistema imune inato, produzindo uma cascata de sinalização intracelular que precipita a síntese de fatores pró-inflamatórios. Altos níveis séricos de PAMPs são observados por exemplo em casos de translocação bacteriana que ocorre na luz intestinal como consequência do aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, supercrescimento bacteriano e piora do sistema imunológico observado nos pacientes cirróticos.<sup>6</sup>

Conforme já mencionado, o estado inflamatório no ACLS ocorre mesmo na ausência de infecção, e está ligado à presença da liberação de DAMPs pela morte ou dano de células relacionadas aos PRRs. Estão descritas diversas formas de injúria hepática que levam à liberação de DAMPs, tais como hepatite por álcool e dano hepático por isquemia-reperusão.<sup>6</sup>

O estado de inflamação sistêmica culmina na hipoperfusão tissular, grande parte causada pelo aumento da liberação de óxido nítrico (ON), cuja síntese também é estimulada pelas PAMPS. Pelo aumento no ON, temos a vasodilatação esplâncnica e como resposta, a hipoperfusão renal que culmina em IRA ou síndrome hepatorenal.<sup>1,6</sup>

Dano tissular decorrente à leucocitose e infiltração das células de defesa nos capilares, geram um ciclo de lesão celular, surgimento de microtrombos e apoptose, bem como liberação de DAMPs e progressão da inflamação<sup>6</sup>

Arrolado na falência de órgãos, a disfunção mitocondrial também foi observada nos pacientes em ACLF, observando-se a deficiência na produção de ATP e fosforilação oxidativa<sup>6</sup>.

## **TRATAMENTO**

### **Manejo do Paciente em ACLF**

O tratamento do paciente com ACLF visa a pronta identificação da causa (quando identificada) e o manejo das falências que acompanham a síndrome. A mais comum das disfunções observadas é a renal, seguida pela coagulopatia e encefalopatia. Cuidados em UTI são fundamentais, observando a necessidade de transferência destes pacientes para centros especializados que oferecem transplante hepático.

A condição do paciente em ACLF é bastante dinâmica, podendo ser observada rápida melhora ou piora. Os primeiros 3 a 7 dias de evolução costumam apresentar

melhor correlação com o prognóstico do que a gravidade apresentada no início do quadro.<sup>6</sup> De acordo com o estudo CANONIC, pacientes em ACLF 3 após 3 a 7 dias do diagnóstico apresentam o pior prognóstico, o que está diretamente ligado ao número de órgãos em falência.<sup>6</sup>

Pacientes com ACLF devem ser internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). São pacientes imunodeficientes, susceptíveis às infecções que quando instaladas, apresentam potencial gravidade. Já na admissão, 37% dos pacientes já apresentam alguma infecção e 46% dos demais pacientes irão evoluir com infecção nas 4 semanas subsequentes.<sup>6</sup> Os escores de MELD e Child-Pugh podem não refletir adequadamente o estado de disfunção orgânica do paciente.

### **Combate à infecção e tratamento de sepse**

É indicada instituição de terapia microbiana de amplo espectro, com busca ativa a possíveis focos de infecção. Por serem pacientes extremamente imunossuprimidos, sarcopênicos, manipulados e invadidos, pacientes em ACLF são extremamente susceptíveis a infecções fúngicas.<sup>1</sup> Deve-se considerar terapia antifúngica também, principalmente quando não há melhora após 48h da terapia antimicrobiana.<sup>1</sup>

### **Manejo da Insuficiência Renal**

Sabe-se que pacientes com ACLF pré-transplante com IRA (Insuficiência Renal Aguda) são predispostos a pior sobrevida pós-transplante e aumento das taxas de doença renal crônica.<sup>1</sup> A infusão de albumina parece ser efeito protetor nos estágios de falência renal I e II e na síndrome hepatorenal (SHR). Ainda na SHR, o uso de vasopressores como norepinefrina e terlipressina são a ferramenta mais importante no

combate à doença.<sup>6</sup> Hemodiálise deve ser utilizada sempre que necessário, mas preconiza-se evitar a instituição precoce.<sup>6</sup> A UNOS (*United Network for Organ Sharing* - Estados Unidos) orienta o transplante simultâneo de rins e fígados para os pacientes com ACLF e taxa de filtração glomerular <25 ml/min ou que necessitam diálise por 6 ou mais semanas.<sup>6</sup>

### **Proteção do Sistema Respiratório**

A intubação oro-traqueal é indicada aos pacientes com rebaixamento do sensório (Glasgow menor ou igual a 8) e encefalopatia grau IV como proteção da via aérea. É importante utilizar estratégias de proteção ventilatória. Posição prona é aconselhável sempre que possível. Drenagem de ascite através de paracentese em caso de abdome tenso que restrinja a expansão torácica também está geralmente indicada. São associadas diretamente à hepatopatia: hipertensão portopulmonar, síndrome hepatopulmonar, hidrotórax. No entanto, os pacientes em ACLF podem desenvolver quaisquer das complicações pulmonares presentes em outros pacientes críticos.<sup>1</sup>

### **Controle Hemodinâmico**

Para compensar a Hipertensão Porta e Vasodilatação esplâncnica, o paciente em ACLF permanece em estado hiperdinâmico. Somado a isso, o aumento da circulação de neuormônios em decorrência da diminuição do volume sanguíneo circulante promove a retenção de sódio e água. A disfunção cardíaca, observada em até 50% dos pacientes em ACLF, pode prejudicar a função circulatória, afetando a capacidade do paciente de tolerar o TH.<sup>1</sup> Aconselha-se: manter as medidas de pressão arterial média >65mmHG; considerar uso de albumina 5% para ressuscitação

volêmica, especialmente em casos de PBE, IRA e drenagem de ascite volumosa durante paracentese; preferir noradrenalina como vasopressor, seguido de epinefrina e vasopressina; uso de hidrocortisona endovenosa em caso de choque refratário (norepinefrina > 0,5 mg/kg.min).<sup>6</sup>

### **Controle da Coagulação**

É aconselhada a reposição de fibrinogênio e plaquetas em pacientes com deficiência severa (respectivamente <1 g/l e <20.000 x 10<sup>9</sup>/l) a serem submetidos a procedimentos invasivos. Deve ser realizada profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes sem coagulopatia severa.<sup>6</sup>

### **Sistema Nervoso Central**

É orientado manejo tradicional da encefalopatia, com enemas e lactulose. Evitar benzodiazepínicos e sedação profunda. Casos refratários e com dosagem de amônia sérica normais, devem ser submetidos a eletroencefalograma e exame de imagem do crânio<sup>1,6</sup> para exclusão de outras causas.

No geral, 38% dos pacientes em ACLF com encefalopatia respondem ao corticoide, embora quando de etiologia alcoólica observa-se pior resposta ao seu uso. No entanto, para os respondedores, deve ser utilizado, pesados os riscos de infecções bacterianas.<sup>6</sup>

Enquanto na lista de espera, candidatos em ACLF não dispõem ainda de terapias de substituição da função hepática com eficiência comprovada. Alguns estudos têm buscado avaliar a eficácia do uso de *Extracorporeal Liver Support (ECLS)*,

porém sem mostrar aumento de sobrevida. Esta terapia substituiria três funções hepáticas: desintoxicar, estimular a regeneração hepática e prevenir injúria hepática progressiva. Alguns sistemas têm sido estudados, entre eles, o *Molecular Absorbent Recirculating System* (MARS), Prometheus e células tronco, até o momento, toso sem alterar as taxas de mortalidade.<sup>5</sup> Dois estudos multicêntricos europeus avaliaram o benefício de terapia extracorpórea em ACLF e observaram ausência de impacto na sobrevida, apesar de melhorar a encefalopatia. Mais recentemente, tem-se discutido a possibilidade de troca de plasma para remoção de toxinas e mediadores inflamatórios, com uso de albumina, como ponte até o transplante, até o momento, sem resultados conclusivos apontando benefícios.<sup>6</sup>

### **Transplante no ACLF:**

A experiência e o conhecimento do TH para o paciente em ACLF tem aumentado em todo mundo. A principal questão a ser explorada atualmente aborda a identificação do melhor momento para o transplante, o qual tem sido chamado de “*golden window*”, quando o paciente estaria na situação clínica mais oportuna para o procedimento. Junto à identificação do melhor momento para o procedimento, a identificação do paciente com indicação ao procedimento também compõe a questão. Nem todos os pacientes em ACLF terão real benefício com o transplante, pois sabe-se que alguns apresentam prognóstico extremamente pobre mesmo se levados ao TH. Assim, discriminar esses pacientes torna-se fundamental, dada a escassez na oferta de enxertos.

Pacientes em grau I de ACLF apresentam pouca diferença no prognóstico do resultado do transplante quando comparados aos pacientes sem ACLF submetidos ao



transplante hepático, havendo consenso entre todas as sociedades na indicação do TH nesse estágio da doença. No entanto, pacientes em grau III, apresentam mortalidade pós-TH em taxas substancialmente mais significativas.<sup>6</sup> Enquanto as taxas de sobrevivência após o transplante dos pacientes em ACLF-1 e ACLF-2 são descritas como entre 82 a 90% após o primeiro ano, nos casos de falência de 03 ou mais órgãos (ACLF-3), observa-se um comprometimento extremo do paciente, no qual as taxas de sobrevivência ou resposta ao LT podem se aproximar de a 80% de mortalidade, e em determinados casos de extrema gravidade, o ato do TH pode ser considerado um tratamento fútil.

Tanto a UNOS (*United Network for Organ Sharing*) quanto associações europeias conseguiram evidenciar melhora nos desfechos com a indicação de TH para pacientes em ACLF-3.<sup>5</sup> Em geral, considera-se que pacientes em ACLF grau I ou II, desde que não apresentem infecção fora de controle, encontram-se dentro da “*Golden Window*”, momento que pode encerrar-se ao chegar no estágio III da doença, mesmo quando esses pacientes apresentam escore de MELD-Na baixo.<sup>1,10</sup>

Seguindo a tendência da maioria dos grupos e estudos de hoje, de acordo com o estudo CANONIC, mesmo pacientes com falência de mais de 3 órgãos ou CLIF-C ACLF>64, bem como os pacientes críticos que mostraram melhora do seu grau de ACLF a curto prazo devem ser indicados para o transplante, uma vez que têm um pobre prognóstico caso não transplantados, com achados de relativas baixas taxas de complicação pós-TF.<sup>8</sup>

Os desfechos em mortalidade para pacientes em ACLF-3 apresentam variação na literatura. A sobrevivência pós-TH para esses pacientes é por vezes descrita como

baixa após o primeiro ano do transplante: alguns centros apontam de 50 a 80% de sobrevida em 1 ano.<sup>11</sup> Já, em um estudo de Vinay que comportou 3636 pacientes transplantados em ACLF, foi demonstrado benefício importante na sobrevida em um ano para pacientes em ACLF-3 que conseguiram passar para ACLF-2 submetidos a TH, especialmente quando que com pacientes abaixo de 60 anos, para os quais a taxa de sobrevida foi estimada em 88% em 1 ano. Este mesmo estudo foi o primeiro a apontar que a recuperação da falência circulatória, respiratória e neurológica apresentaram o principal impacto na melhora da sobrevida em 1 ano dos pacientes em ACLF-3 transplantados.<sup>11</sup> Ainda neste estudo, foi demonstrado que pacientes com mais de 60 anos apresentaram taxa de sobrevida abaixo de 75% em 1 ano, mas que quando esses mesmos pacientes com mais de 60 anos conseguiram melhorar sua condição para ACLF-2, passaram a ter taxa de 82,7% em 1 ano.<sup>11</sup>

Ainda dados de uma metanálise apontaram diferença significativa entre a sobrevida de pacientes ACLF transplantados com não transplantados: respectivamente 85,3% x 28,2% em um ano.<sup>12</sup> O preditor mais importante na sobrevida dos pacientes em ACLF foi claramente apontado como sendo o grau de ACLF: quanto maior o número de órgãos em falência, pior o desfecho, sendo a falência ventilatória o principal preditor negativo apontado nesse estudo.<sup>12</sup> Esta metanálise também apontou que o atraso no transplante, a idade do receptor, a qualidade do enxerto e necessidade de ventilação mecânica antes do transplante foram associados a piores resultados. Também constatou que o tempo de internação hospitalar e na unidade de UTI, bem como o consumo de insumos hospitalares, foram maiores nos pacientes em ACLF transplantados quando comparados aos sem ACLF transplantados.<sup>12</sup>

Outra consideração importante é de que os pacientes em ACLF com perda de função renal nem sempre a recuperam, com um estudo mostrando uma perda média permanente da TFG de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mais que os pacientes não ACLF após 1 ano de TH. Mostrou ainda que a perda da função ocasionada por necrose tubular aguda seria potencializada pelos fatores pró-inflamatórios do estado de ACLF e que a não recuperação da função renal após 3 meses do TH parece ser o maior preditor da perda a longo prazo.<sup>13</sup>

A sobrevida a longo prazo (5 anos) após o TH em pacientes com ACLF foi apontada como de 67,7% para pacientes em ACLF-3, e de 75 a 79% em pacientes com ACLF 1 ou 2, sendo que a principal causa de morte dos pacientes em ACLF foi relacionada às infecções. Para pacientes não ACLF, infecções e malignidade foram as principais causas. Para elegibilidade dos pacientes ao transplante, a literatura sugere que se aceite um mínimo de sobrevida estimada em 50% para 5 anos.<sup>14</sup> Mesmo para pacientes em ACLF-3, o estudo indicou uma sobrevida em 5 anos de 67,7%, falando a favor da indicação do procedimento também para esses pacientes.

A utilização dos valores da escala de MELD (e MELD Na) para prioridade do paciente em lista associam-se a pacientes extremamente críticos, possivelmente já fora da janela ideal para o transplante. Se faz necessário refletir sobre uma nova classificação em vistas de priorizar pacientes em ACLF para aproveitar o momento mais oportuno para o transplante, evitando a progressão do quadro, quando por vezes o paciente torna-se muito grave para o procedimento.

O escore MELD-Na (*model for end-stage liver disease-sodium*), inicialmente sem avaliação do nível de sódio (MELD), foi proposto em 2000 para avaliação do

prognóstico dos pacientes submetidos a shunt intra-hepático portossistêmico transjugular. EM 2002 foi amplamente adotado para ordenar a lista de pacientes em espera para TH. O escore MELD apresentou o benefício de que uma vez que avalia características bioquímicas, não pode ser facilmente manipulado ou dependente da aferição do avaliador como era com o modelo Child-Pugh, cujos parâmetros como ascite e encefalopatia não apresentava precisão na sua mensuração.

Como crítica ao modelo MELD ou MELD-Na para ordenar a fila de espera pelo enxerto, a pontuação de alguns pacientes através deste modelo pode não refletir a gravidade de pacientes em ACLF, como no caso dos encefalopatas, sarcopênicos, pacientes com ascite refratária, com colangite esclerosante primária, síndrome hepatopulmonar e CHC (apesar de que os casos de CHC são beneficiados por modificações na pontuação). Pode-se afirmar que pacientes com ACLF apresentam características distintas e que nem sempre apresentam pontuação compatível com seu status de gravidade. Também não são contempladas importantes funções como sistema circulatório, respiratório, idade e contagem de glóbulos brancos, importantes fatores que impactam no prognóstico do ACLF.<sup>5</sup> Além disso, um estudo de coorte conduzido nos EUA também observou que o escore MELD-Na não foi capaz de predizer o risco de óbito em 90 dias dos pacientes em ACLF,<sup>15</sup> sendo que apenas uma pequena parte destes pacientes conseguiu pontuar o suficiente para receber uma oferta de órgão, apesar da alta taxa de mortalidade, ficando em desvantagem na lista de espera. Essa incapacidade do escore MELD-Na em avaliar os pacientes em ACLF ficou mais evidente entre os pacientes com ACLF-1 do que naqueles com ACLF-2 ou ACLF-3, sendo que apenas uma minoria dos pacientes conseguiu pontuar o suficiente

para receber uma oferta de fígado. Mesmo assim, para todos os pacientes em ACLF, a pontuação MELD-Na foi o principal fator na consideração do TH para os pacientes, sendo que muitos deles não chegam a pontuar o suficiente para ter essa possibilidade terapêutica contemplada.<sup>15</sup>

Na coorte desse estudo, apesar de que a média de pontuação dos pacientes em ACLF tenha sido maior do que os de não ACLF (26 x 15 respectivamente), as taxas de óbito em 90 dias foram de 21% para os pacientes em não ACLF e de 40% para os pacientes em ACLF, ficando subestimadas pelo MELD-Na nestes últimos. Trinta e cinco por cento dos pacientes em ACLF que foram a TH apresentavam média de pontuação MELD-Na maior do que a média de pontos dos pacientes não ACLF (porém quando pacientes em ACLF apresentaram MELD-Na > ou igual a 35, essa proporção caiu para 9,1%, uma vez que os pacientes foram beneficiados pelo Share-35, resolução que prioriza pacientes em tal pontuação). Ainda, do total de pacientes em ACLF estudados, somente 5% foram considerados para transplante hepático e menos de 1% chegaram a ser listados.<sup>15</sup>

Como citado acima, mortalidade dos pacientes com ACL III na lista de espera para transplante é maior, mesmo entre os pacientes com menor MELD-Na. A literatura sugere que pacientes em ACLF-3 podem apresentar mortalidade semelhante aos pacientes em falência hepática aguda.<sup>15</sup> Para estes pacientes, transplante hepático realizado num intervalo de tempo menor do que 30 dias após inclusão na lista, foi associado a menor mortalidade, com taxas de sobrevida descritas em até 80% em 1 ano. Um estudo de Sundaram et al. de 2019 apontou que a mortalidade na lista de espera para o transplante é maior para os pacientes com ACLF- 2 ou ACLF-3 com

MELD <25 do que para os pacientes sem ACLF e com MELD > ou igual a 35.<sup>10</sup> Cabe lembrar aqui que o estado de inflamação sistêmica, não é contemplado pelo escore MELD (ou MELD-NA), apesar de como já mencionado, especialmente o aumento das citocinas circulantes, correlaciona-se fortemente com a evolução desfavorável no ACLF.<sup>15</sup> Nesse mesmo artigo, o principal fator associado à mortalidade pós-TH ou retirada de lista dos pacientes em ACLF-3 foi a necessidade de ventilação mecânica, e o uso de fígado marginal (DRI > ou igual a 1,7), que também diminuíram a sobrevida após o primeiro ano do transplante. A análise dos pacientes do com ACLF-2 associou falência neurológica e renal à retirada de lista ou óbito na espera e na mortalidade no primeiro ano após o transplante, neste caso, também com utilização de ventilação mecânica.<sup>15</sup>

Considerando essas incertezas, um interessante estudo conduzido com pacientes registrados na UNOS em 2021<sup>16</sup> tentou desenvolver uma cadeia de Markov para maximizar a sobrevida de pacientes em ACLF listados nos primeiros 7 dias. Para tanto, dividiu 5851 pacientes em 6 grupos (menores ou maiores de 60 anos, número de órgãos em falência (3 x 4-6), falência hepática ou extra-hepática), considerou tempo de espera em lista e comparou desfecho de sobrevida em 1 ano destes grupos quanto ao recebimento precoce do órgão e qualidade do enxerto (DRI < ou igual a 1,7 como ótimo ou DRI > ou igual a 1,7 como fígado marginal). Para decisão do melhor momento a aceitar a oferta do enxerto, foi considerado o risco de óbito sem o transplante, sobrevida pós-TH, incerteza da qualidade de enxertos oferecidos posteriormente. O estudo encontrou que para todos os pacientes, considerando os 7 primeiros dias na lista de espera, a precocidade no transplante foi o principal fator a impactar

positivamente na sobrevida, especialmente para pacientes com > igual de 60 anos e naqueles com 4-6 órgãos em falência (nestes em qualquer idade). Também pelos resultados do estudo, ainda que com um enxerto marginal, o atraso no transplante torna piores as chances de sobrevida do paciente em ACLF-3, dado o alto risco de mortalidade dia após dia na lista de espera. Este estudo ainda sugere que esperar para a melhora da falência de um sistema para realizar o transplante seja pouco benéfico, uma vez que as probabilidades de recuperação são baixas nesses pacientes.<sup>15</sup>

A mortalidade dos pacientes em ACLF na lista de espera varia bastante entre países do mundo, mesmo dentro do mesmo continente. Um estudo em 20 centros de TH da Europa apontou mortalidade de 7,6% na Espanha contra 28% nos Países Baixos, por exemplo.<sup>17</sup> Os principais fatores apontados como relacionados ao aumento da mortalidade após o transplante foram o nível sérico de lactato >4mmol/L, necessidade de terapia de substituição renal e infecção por germes multirresistentes enquanto condições na lista de espera. A presença de infecção por germe multirresistente também foi associada às condições mais graves antes do transplante, geralmente em pacientes em ACLF-3, em TSR (terapia de substituição renal) ou em unidades de tratamento intensivo.<sup>17</sup>

Esse mesmo estudo mostrou outras diferenças importantes sobre a prática do transplante para pacientes com ACLF, com diferenças importantes nas taxas de pacientes em ACLF que acabam sendo levados para transplante, possivelmente ligadas a diferença de acesso ao TH ao longo das regiões, mas que a taxa sobrevida dos pacientes em ACLF levados ao transplante após 1 ano, foram superiores a 80%, e que 25% dos pacientes faleceram na lista de espera. Os autores chamam a atenção

para a necessidade de se equiparar a oferta de órgãos para os pacientes em ACLF-2 e 3 com outros parâmetros que não somente a pontuação MELD. Também foi apontado que a diferença na proporção de pacientes em ACLF que são levados ao TH não se explica somente pela oferta de órgãos, uma vez que alguns países com menos ofertas conseguiram levar mais pacientes ao procedimento. Parece haver maior associação com a percepção das equipes sobre os desfechos do TH nos pacientes ACLF e na forma como esses pacientes competem na lista de espera pela oferta com outros pacientes. No estudo, as médias de dias na fila de espera para o TH dos pacientes em ACLF foram respectivamente de 20, 8 e 5 dias para os pacientes em ACLF Grau 1, 2 e 3, e o óbito dos pacientes que não foram a TH ocorreu em média no sétimo dia, o que permitiu ao autor afirmar que nesses pacientes mais graves, possivelmente o óbito tenha sido relacionado à ausência do transplante.<sup>17</sup> Em vistas de melhores desfechos, deve-se considerar na alocação do órgão destinado ao paciente ACLF: idade do paciente doador, tempo de isquemia fria e a logística do transplante.

Heise publicou um artigo em 2018<sup>18</sup> sugerindo um algoritmo para tomada de decisão no tratamento de pacientes em ACLF, segundo o qual, uma reavaliação diária entre os dias 3- 7 da evolução do quadro guiarão a decisão de transplantar ou não o paciente: se o paciente apresentar mortalidade estimada pelo CLIF-C maior que 80%, provavelmente a listagem ao TH pode não ser uma escolha razoável.

Um relatório da UNOS mostrou que, especificamente nos pacientes de ACLF Grau III, a sobrevida pós-TH quando o procedimento ocorreu em até 30 dias do diagnóstico foi de 82%, e quando ocorreu após, de 79%. Por outro lado, outros estudos têm mostrado que a recuperação ou melhora da função de um órgão antes do TH



também melhora os desfechos de sobrevida, um deles avaliando pacientes após 1 ano de TH, evidenciou que os pacientes que passaram de ACLF-3 para ACLF-2 antes do procedimento tiveram taxa de sobrevida de 88%, enquanto que os que permaneceram em ACLF-3 no transplante, tiveram taxas de 82%.<sup>5</sup> Infelizmente, no estudo acima, menos de 25% dos pacientes listados em ACLF-3 conseguiram passar para ACLF-2.

Revisando a literatura, percebe-se uma tendência cada vez maior da opinião favorável ao TH para pacientes em ACLF-3. No entanto, a discrepância entre resultados de desfecho de sobrevida em 1 ano nesses pacientes nos aponta a necessidade de maior conhecimento para identificar quais pacientes realmente serão beneficiados pelo procedimento e quais apresentam um prognóstico pobre, e que apesar do transplante, invariavelmente evoluem para óbito. Visando a identificação dos pacientes em ACLF-3 com benefício em TH, um estudo conduzido na Europa propôs o escore TAM (*Transplantation for Acif-3 Model*), uma ferramenta passível de aplicação na beira do leito. Desenvolvido pela análise de desfechos de pacientes já transplantados o TAM considera os principais fatores prognósticos identificados no estudo *Liver Transplantation for Critically Ill Cirrhotic Patients*<sup>19</sup> na mortalidade em 1 ano pós TH em pacientes ACLF-3: idade do receptor  $\geq 53$  anos, nível sérico de lactato  $\geq 4$  mm/L, ventilação mecânica com  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mm Hg e contagem de leucócitos  $\leq 10$  G/L. A presença de 3 ou 4 fatores negativos falaria contra a indicação do TH, uma vez que os desfechos de sobrevida encontrados na população do estudo foram de 9,1% em 1 ano. Em contrapartida, pacientes com 0-1 fator de risco, tiveram sobrevida de 84,5% após 1 ano do TH.<sup>19</sup>

Em um estudo conduzido recentemente na França<sup>20</sup> foram identificados os seguintes preditores de mortalidade pós-TH em 90 dias: idade, diagnóstico no momento da listagem (*end-stage liver disease* ou hepatocarcinoma), infecção no mês precedente ao transplante, presença de ACLF no momento do transplante e gênero do doador (piores resultados com doador do sexo feminino). Pacientes em ACLF se mostraram com 5,78 vezes mais chances de evoluir para óbito em 90 dias pós- TH, sendo a condição de maior impacto. Os melhores resultados se mostraram nos pacientes em falência hepática aguda. Idade maior ou igual a 57,2 anos foi associada a pior desfecho.<sup>20</sup>

Avaliando as características que se associaram a realização do TH, um estudo apontou que o valor de MELD-Na e do nível sérico de lactato foram os fatores preditivos considerados para a realização do procedimento, sendo que níveis séricos altos do lactato se associaram a não realização do transplante, refletindo a gravidade dos pacientes.<sup>21</sup> Este mesmo estudo apontou que a incidência de complicações, custos e permanência de UTI, bem como necessidade de reintervenções, IOT e TRR foram mais frequentes entre os pacientes em ACLF-3 do que os em ACLF-1 e ACLF-2.

Levando em conta a necessidade de um escore mais adequado para guiar a alocação de órgãos para pacientes em ACLF, está sendo conduzido um projeto piloto no Reino Unido e mais recentemente na Espanha e Argentina (o estudo CHANCE) no qual pacientes em ACLF-2 e ACLF-3 são listados para transplante separadamente, e as ofertas de órgãos são priorizadas a eles. O projeto é uma colaboração entre a *European Foundation for Chronic Liver Failure (EFCLF)*, *European Liver and Intestinal*

*Transplant Association (ELITA) e a International Liver Transplantation Society (ILTS)*, sendo uma tendência que o projeto passe a ser adotado em outros países.

### **Possíveis Contraindicações ao TH em ACLF**

Devido à escassez de oferta de órgãos, pode-se considerar o TH quando a qualidade de vida do paciente se torna pior após o transplante, dado o consenso de que a sobrevida esperada após TH deva ser de ao menos 50% em 5 anos.<sup>5</sup>

No estudo de Trebicka<sup>5</sup> ainda foi colocado o questionamento sobre a contraindicação de TH no alcoolismo ativo, uma vez que o principal fator associado ao desencadeamento do ACLF no ocidente é o alcoolismo. Muitos países consideram a necessidade de abstinência de álcool por 6 meses para indicação de TH, no entanto, em pacientes selecionados, foram citadas taxas de melhora na sobrevida de 77 a 97% destes pacientes, sendo que apenas 10-13% desses pacientes retornaram ao alcoolismo para níveis prejudiciais após serem transplantados, mesmo sem a abstinência prévia desejada previamente ao procedimento.<sup>5</sup>

Sepse, fungemia ou infecção bacteriana representam contraindicação ao TH, uma vez que o próprio procedimento cirúrgico e a imunossupressão induzida, pioram a condição, mas uma vez controladas, deve ser realizada a indicação de TH. É exceção à contraindicação na vigência de infecções a presença de colangite na colangite esclerosante primária.<sup>5</sup>

Infecção por HIV não tratada também contraindica o transplante, bem como alguns casos de falência respiratória, principalmente se  $PaO_2/FiO_2$  for menor que 150. Doença maligna também contraindica o transplante, e podem ser consideradas contraindicações após detalhada avaliação a presença de cardiomiopatia, hipertensão pulmonar grave, desnutrição grave.

## **CONCLUSÕES**

Pacientes em ACLF apresentam características distintas dos demais hepatopatas. As definições da Síndrome variam principalmente entre países do Ocidente e Oriente e divergem quanto ao fator precipitante. Os desfechos com ou sem transplante hepático variam entre pacientes com ACLF de acordo com o grau de classificação da doença. O acréscimo do conhecimento e da experiência na condução dos casos têm levado a uma tendência cada vez maior na concordância em se indicar o transplante, mesmo para pacientes em ACLF-3, com necessidade de um sistema de priorização em lista que antecipe a chance de uma oferta precoce e conseqüentemente, de melhores desfechos. Ainda assim, sabe-se que em alguns casos extremamente graves, com falência de múltiplos órgãos, nem mesmo o transplante hepático é capaz de reverter o desfecho para óbito. Espera-se que futuros estudos consigam atingir uma definição mais clara sobre quais pacientes apresentam real benefício ao receberem um órgão.

## Referências

---

1. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver Transplantation in Acute-on-chronic Liver Failure. *Transplantation*. 2021;105(7):1471–81.
2. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. Vol. 62, *Journal of Hepatology*. 2015. p. S131–43.
3. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2: 16041.
4. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014;61: 1038–1047.
5. Trebicka, J., Sundaram, V., Moreau, R., Jalan, R. and Arroyo, V. Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure: Science or Fiction?. *Liver Transpl*. 2020;26:906-915. <https://doi.org/10.1002/lt.25788>.
6. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Reports*. 2021;3(1).
7. ACLF in cirrhosis.pdf.
8. Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, Sheikh M, Agarwal B, Jalan R, et al. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care

support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Critical Care*. 2018; Vol. 22

9. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73: 842–854.

10. Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, et al. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2019;156: 1381–1391.e3.

11. Sundaram V, Kogachi S, Wong R, Karvellas C, Fortune B, Mahmud N. et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *Journal of Hepatology*. 2020; Vol. 72; 481–488.

12. Abdallah M, Waleed M, Bell M, Nelson M, Wong R, Sundaram V. et al. Systematic review with meta-analysis: liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2020; 52: 222–232.

13. Yazawa M, Maliakkal B, Nair S, Podila PSB, Agbim UA, Karri S, et al. Longitudinal Renal Function in Liver Transplant Recipients With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2020. p. e00185. doi:10.14309/ctg.000000000000185

14. Sundaram V, Mahmud N, Perricone G, Katarey D, Wong RJ, Karvellas CJ, et al. Longterm Outcomes of Patients Undergoing Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transpl*. 2020;26: 1594–1602.

15. Hernaez R, Liu Y, Kramer JR, Rana A, El-Serag HB, Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2020;73: 1425–1433.
16. Zhang S, Suen S-C, Gong CL, Pham J, Trebicka J, Duvoux C, et al. Early transplantation maximizes survival in severe acute-on-chronic liver failure: Results of a Markov decision process model. *JHEP Reports.* 2021. p. 100367. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100367
17. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, Bernal W, Conti S, Cortesi PA, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol.* 2021;75: 610–622.
18. Heise M, Weiler N, Iken S, Welker M-W, Zeuzem S, Bechstein WO, et al. Liver Transplantation in Acute-on-Chronic Liver Failure: Considerations for a Systematic Approach to Decision Making. *Visceral Medicine.* 2018. pp. 291–294. doi:10.1159/000492137
19. Artzner T, Legeai C, Antoine C, Jasseron C, Michard B, Faitot F, et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: results from the French transplant registry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 101817.
20. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès J-P, Landais P, Feray C, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int.* 2017;37: 684–693.
21. Goussous N, Xie W, Zhang T, Malik S, Alvarez-Casas J, Gray SH, et al. Acute

on Chronic Liver Failure: Factors Associated With Transplantation. *Transplant Direct*. 2021;7: e788.

22. Jalan R, Arroyo V. Organ allocation for patients with acute-on-chronic liver failure: Time to look beyond MELD-sodium? *Journal of Hepatology*. 2020. pp. 1316–1318. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.030



## **OBJETIVOS**

Analisar os resultados do transplante de fígado como tratamento para os pacientes com ACLF, identificando os fatores prognósticos de mortalidade de pacientes com ACLF submetidos à transplante de fígado.

**ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**

**TRANSPLANTE DE FÍGADO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME “ACUTE-ON-  
CHRONIC LIVER FAILURE”: RESULTADOS E FATORES PROGNÓSTICOS**

## ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

### TRANSPLANTE DE FÍGADO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE”: RESULTADOS E FATORES PROGNÓSTICOS

(1) Unidade de Cirurgia Hepatobiliar e Transplante de Fígado, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Sexto Andar, Sala 600, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil.

(2) Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

#### **Abstract**

**Racional:** O transplante hepático é o único tratamento capaz de prover sobrevida a longo prazo para a maioria dos pacientes em ACLF (*Acute-on-chronic-liver-disease*). Embora diversos estudos identifiquem fatores prognósticos para pacientes em ACLF, há escassez de dados na literatura acerca de fatores prognósticos pós-transplante hepático (pós-TH) nessa população. **Objetivo:** Avaliar a mortalidade pós-TH em uma coorte de pacientes em ACLF após 01 ano e 90 dias, avaliando fatores prognósticos ligados aos desfechos. **Métodos:** Foram avaliados 25 pacientes adultos em ACLF submetidos a TH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período compreendido

entre janeiro de 2005 e abril de 2021. Variáveis como valores de CLIF-C ACLF e Grau de ACLF foram comparadas com os desfechos. **Resultados:** A sobrevida dos pacientes em ACLF (n=25) pós-TH em 90 dias, 1, 3, 5 e 7 anos foi respectivamente de 76%, 74,9%, 56,2%, 51,5% e 51,5% vs. 86,1%, 79,6%, 72,8% e 66,6% e 61,1% para pacientes submetidos a TH por outras indicações (n = 344;  $p = 0,495$ ). Não houve diferença estatística para mortalidade em 01 ano e 90 dias entre os graus de ACLF-1, ACLF-2 e ACLF-3 submetidos a TH, bem como quando comparados a pacientes não ACLF. A pontuação CLIF-C ACLF tampouco foi relacionada aos desfechos de óbito. Nenhuma das outras variáveis estudadas demonstrou ser preditor independente de mortalidade na regressão de Cox para os desfechos mortalidade 90 dias, 01 ano e mortalidade em todo seguimento. **Conclusão:** O TH conferiu sobrevida a longo prazo para a maioria dos pacientes transplantados, semelhante ao que ocorre aos pacientes transplantados por outras indicações. Nenhuma das variáveis estudadas demonstrou ser fator prognóstico associado aos desfechos de sobrevida pós-TH em pacientes com ACLF. Estudos adicionais fazem-se necessários para uma maior compreensão dos fatores prognósticos de sobrevida pós-TH em pacientes com ACLF.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Transplante Hepático; Acute-on-chronic liver disease; Fatores prognósticos; Sobrevida; CLIF-C ACLF; Hepatologia

**ABREVIACES:**

- **ACLF:** *Acute-on-Chronic Liver Failure*
- **ALBI:** escore Albumina/Bilirrubina séricas
- **BT:** Bilirrubina Total (sérica)
- **CHC:** Carcionama Hepatocelular
- **CLIF OF:** *Liver Failure Score Consortium for Organ Failure* (escore preditor de mortalidade para pacientes em ACLF calculado a partir da falência de 06 órgãos: coagulação, fígado, cérebro, pulmonar, renal e circulatório)
- **CLIF C ACLF:** *Acute-on-Chronic Liver Failure Score Consortium for Organ Failure* (escore preditor de mortalidade em pacientes ACLF oriundo do CLIF OF e acrescentando idade e contagem de glóbulos brancos no seu cáculo)
- **DVA:** Droga Vasoativa
- **EASL-CLIF:** European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure
- **CANONIC:** *European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium* (estudo observacional que definiu os critérios diagnósticos da ACLF)
- **FO:** Falência de rgos
- **HCPA:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- **IHCA:** Insuficiência Hepática Crônica Agudizada

- **HBV:** *Hepatitis B-vírus*
  
- **HCV:** *Hepatitis C-vírus*
  
- **INR:** *International Normalized Ratio*
  
- **MELD:** *Model for End-stage Liver Disease*
  
- **MELD Na:** *Model for End-stage Liver Disease (including sodium)*
  
- **PBE:** Peritonite Bacteriana Espontânea
  
- **Pré-TH:** Pré-Transplante Hepático
  
- **Pós-TH:** Pós-Transplante Hepático
  
- **TH:** Transplante Hepático
  
- **VM:** Ventilação Mecânica

## INTRODUÇÃO

ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*) é uma síndrome caracterizada pela descompensação aguda da cirrose associada a falência de órgãos, com alta mortalidade a curto prazo.<sup>1,2</sup> Diversas sociedades em diferentes continentes buscaram estabelecer a definição para a síndrome, baseando-se em aspectos como falência de órgãos e fatores precipitantes da doença. Dentre essas definições, a estabelecidas pelo Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C), demonstrou melhor sensibilidade e desempenho na predição de mortalidade, com resultados validados no Brasil, sendo a definição adotada no presente estudo.<sup>13, 14</sup>

Dados da literatura apontam que entre 24% a 40% dos pacientes com hepatopatia crônica admitidos nos Hospitais apresentam ACLF.<sup>3</sup> Geralmente a síndrome apresenta um fator precipitante, na maioria das vezes infecção bacteriana, seguido por alcoolismo ativo e reativação aguda de HBV.<sup>2</sup> No entanto, a causa não é identificada em 40 a 50% das vezes.<sup>2,3</sup> No Ocidente, a maioria dos pacientes que evoluem para ACLF apresentam hepatopatia crônica secundária ao uso de álcool ou por vírus da hepatite C (HCV) como causa. A letalidade da ACLF foi descrita como em 33% pelo estudo CANONIC, mas encontrada na literatura como entre 15 a 80% em 28 dias, dependendo do grau da doença.<sup>4</sup> Mesmo nos pacientes que se recuperam de ACLF sem o transplante, a mortalidade estimada para os próximos 6 meses é estimada entre 40 e 60%.<sup>5</sup>

O TH geralmente é o tratamento indicado para ACLF, já que pode curar a síndrome e também a hepatopatia subjacente. O objetivo deste estudo foi analisar os resultados do transplante de fígado como tratamento para os pacientes com ACLF,

comparando a sobrevida pós-TH dos pacientes ACLF com a sobrevida pós-TH dos demais pacientes transplantados no mesmo período em 90 dias e 01 ano. Os fatores preditores de mortalidade de pacientes com ACLF submetidos ao transplante também foram identificados e analisados.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu todos os pacientes adultos (com idade maior ou igual a 18 anos) submetidos a TH para tratamento de ACLF no HCPA entre o período de 01 de janeiro de 2005 a 30 de abril de 2021. Foram excluídos os retransplantes hepáticos e também os pacientes submetidos a TH combinado com transplante de outros órgãos (ex. transplantes conjugados de fígado e rim) e também os pacientes submetidos a transplantes intervivos. O estudo foi aprovado e desenvolvido de acordo com as normas éticas do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação -GPPG HCPA).

Todos os transplantes foram realizados pela técnica Piggyback. A imunossupressão foi baseada em tacrolimus, micofenolato e esteróides. Indução com basiliximabe foi fornecido a pacientes com insuficiência renal. Ultrassonografia Doppler Abdominal foi realizada periodicamente em todos os casos para detectar complicações hepáticas e vasculares. A alimentação oral foi iniciada precocemente na unidade de terapia intensiva após a extubação. Plasma fresco congelado, crioprecipitado e



plaquetas foram administradas conforme necessário sob orientação tromboelastográfica.

O desfecho primário foi óbito no primeiro ano de seguimento. Os desfechos secundários foram óbito em qualquer momento do acompanhamento pós-TH e óbito durante os primeiros 90 dias pós-TH. Os pacientes foram seguidos até sua morte ou ao final do período de estudo. Não houve perdas de seguimento durante o período do estudo.

As seguintes variáveis pré-TH foram avaliadas: idade, gênero, Modelo para Estágio Final Doença hepática (MELD-Na (Model for End-stage Liver Disease), causa da cirrose como vírus de hepatite C, albumina sérica, bilirrubina total sérica, Índice Normalizado Internacional (INR), sódio sérico, creatinina sérica, escore albumina-bilirrubina (ALBI) e grau ALBI, necessidade de diálise, necessidade de droga vasoativa, graus de encefalopatia, grau de classificação da ACLF e número de órgãos ou sistemas em falência. Os valores laboratoriais pré-TH foram medidos durante as 48 h anteriores ao TH. Com relação ao escore ALBI, sua pontuação foi obtida pela seguinte fórmula:  $(\log_{10} \text{bilirrubina } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albumina } [\text{g/L}] \times -0,085)$ . Baseado pelo escore ALBI, os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com os valores de corte previamente definidos resultando em três graus: ALBI grau 1 ( $\leq -2,60$ ), grau 2 ( $-2,60$  a  $\leq -1,39$ ) e grau 3 ( $> -1,39$ ).

Os pacientes tiveram o diagnóstico de ACLF de acordo com os critérios propostos pelo CLIF-C: pacientes com falência renal unicamente (Creatinina sérica  $\geq 2\text{mg/dL}$ ); pacientes com única falência hepática, ou da coagulação, ou circulatória, ou respiratória com creatinina sérica entre 1,5 a 1,9 mg/dL e ou encefalopatia leve a

moderada; pacientes com somente falência cerebral com creatinina sérica entre 1,5 e 1,9 mg/dL; pacientes com duas ou mais falências de órgãos.

As definições dos graus de ACLF seguiram os critérios definidos pelo estudo CANONIC: sem ACLF (ausência de FO ou falência não renal exclusiva sem disfunção renal e cerebral); ACLF-1 (falência renal única ou FO extrarrenal com associação a disfunção renal e ou cerebral); ACLF- 2 (dos órgãos ou sistemas em falência); ACLF- 3 (três ou mais falências de qualquer combinação).

Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado. O teste de normalidade das variáveis contínuas foi estimado através do método de Shapiro Wilk. Variáveis com contínuas com distribuição paramétrica foram comparadas analisadas através do T teste. Variáveis contínuas com distribuição não-paramétricas foram comparadas através do teste Mann-Whitney (teste U).

Visando a identificação de preditores do desfecho principal (óbito em qualquer momento do seguimento) e também os preditores dos dois desfechos secundários (óbito durante o primeiro ano de seguimento e óbito nos primeiros 90 dias pós-TH). Foram realizadas análises univariáveis feita através da regressão proporcional de Cox. Com o objetivo de identificar fatores de risco independentes associados com os desfechos (tanto o desfecho primário quanto os desfechos secundários), variáveis cujo valor de  $p$  revelou-se menor que 0,1 foram testadas através de análise multivariável pelo modelo de regressão proporcional de Cox, sendo consideradas estatisticamente significativas se  $p < 0.05$ . Para todas as outras análises, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo. Para a comparação entre os pacientes com ACLF - 3 vs. os demais pacientes.

Foram realizadas duas análises de sobrevida dos pacientes submetidos a TH no período do estudo: a primeira análise foi do grupo de pacientes com ACLF submetidos a TH, e a segunda análise incluiu os demais pacientes submetidos a TH por outras indicações no período do estudo. A sobrevida desses dois grupos de pacientes transplantados (grupo ACLF vs. sem ACLF) foi estimada através do método de Kaplan-Meier, e a comparação da sobrevida entre os dois grupos foi realizada através dos testes de Breslow e Log-Rank. Para as análises de sobrevida foi considerado estatisticamente significativo o valor de  $p < 0.05$ . As análises foram realizadas pelo programa SPSS 18.0 para Windows.

## Resultados

Foram incluídos 25 pacientes submetidos a TH em ACLF (tabela 1). Dos pacientes analisados nesse estudo, 11 (44%) eram do sexo masculino, e 14 pacientes (56%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de 52.9 anos ( $\pm 10.29$  anos).

Onze pacientes apresentaram grau de ACLF-1 (44%), 3 pacientes grau ACLF-2 (12%) e 11 pacientes grau ACLF-3 (44%). Exceto por um paciente, todos apresentavam ascite na admissão. A principal causa de cirrose foi infecção por HCV, totalizando 16 casos (64%). A mediana do escore MELD calculado foi 32 ( $\pm 13$ ) [IQR<sub>p 25-75</sub> = 27- 40]. A mediana do escore MELD-Na calculado foi 32 ( $\pm 13$ ) [IQR<sub>p 25-75</sub> = 29- 40]. Nenhum paciente foi classificado como Child Pugh A, vinte e dois pacientes apresentaram escore Child-Pugh C (88%) e três pacientes apresentaram escore Child-Pugh B (12%).

**Tabela 1a.** Dados com variáveis demográficas numéricas dos 25 pacientes do estudo.

| <b>VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS NUMÉRICAS DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-PARAMÉTRICA</b> |                 |  |   |
|---|-----------------|--|---|
|   | Total=25 (100%) | Média ± Desvio Padrão  | Hazard Ratio [IC 95%]<br>Mediana + IQR    |
| <b>Idade</b>  |                 | 52.9 (±10.29)  |   |
| <b>MELD</b>   |                 |  | 32 (±13)                                  |
| <b>MELD Na</b>  |                 |  | 32 (±13)                                  |
| <b>Albumina</b>   |                 |  | 2,8 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2,45-3,5]   |
| <b>Sódio</b>  |                 |  | 139,36 [±4]                               |
| <b>INR</b>  |                 |  | 2,5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1,82-3,035] |
| <b>Bilirrubina Total (BT)</b>   |                 |  | 5,6 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2-23,8]     |
| <b>Fator V (1ºPO)</b>   |                 |  | 66 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 35-311,25]   |
| <b>VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS NUMÉRICAS DE DISTRIBUIÇÃO PARAMÉTRICA</b>     |                 |  |   |
|   | Total=25 (100%) | SIM  | NÃO                                       |
| <b>Gênero Masculino</b>   |                 | 11 (44%)   |   |
| <b>Número de órgãos/sistemas em falência</b>                            |                 | 1 órgão = 11 pacientes<br>2 órgãos = 2 pacientes<br>≥3 órgãos = 12 pacientes   |   |
| <b>Grau de Encefalopatia</b>  |                 | Grau I = 10 (40%)<br>Grau II = 05 (20%)<br>Grau III = 05 (20%)<br>Grau IV = 02 (08%)<br>Sem encefalopatia = 03 (12%) |   |
| <b>Child Pugh</b>   |                 | A - 0 (0%)<br>B - 03 (12%)<br>C - 22 (88%)   |   |
| <b>Grau ACLF</b>  |                 | Grau 1 – 11 (44%)<br>Grau 2 – 03 (12%)<br>Grau 3 – 11 (44%)  |   |
| <b>Ventilação Mecânica Pré-TH</b>                                       |                 | 6 (24%)  |   |
| <b>Fator Desencadeante da ACLF, PBE</b>                                 |                 | 11 (44%)   |   |
| <b>Presença de Ascite</b>   |                 | 24 (96%)   |   |
| <b>Etiologia HCV</b>  |                 | 17 (68%)   |   |
| <b>ALBI</b>   |                 | Grau I = 3 pacientes<br>Grau II = 5 pacientes<br>Grau III = 17 pacientes   |   |
| <b>Sepse Pré-TH</b>   |                 | 10 (40%)   |   |
| <b>Diálise</b>  |                 | 14 (56%)   |   |
| <b>DVA</b>  |                 | 9 (36%)  |   |

O principal fator desencadeante da síndrome ACLF foi PBE (isolada ou com outros fatores associados) que ocorreu em 11 pacientes (44%) (Tabela 2). As causas desencadeantes dos demais pacientes foram: infecção do trato urinário como fator único (02 pacientes, 8%), gastroenterite (01 paciente, 4%), hemorragia digestiva alta na concomitância de infecção do trato urinário e infecção pulmonar (01 paciente, 4%),

sepse de cateter venoso central (01 paciente, 4%) pancreatite aguda biliar (01 paciente, 4%), hepatite medicamentosa (01 paciente, 4%), erisipela (01 paciente, 4%) e Covid (01 paciente, 4%). Cinco pacientes (20%) não tiveram fator desencadeante de ACLF identificado.

**Tabela 1b.** Fatores precipitantes de ACLF nos 25 pacientes do estudo:

|   |          |
|---|----------|
| <b>PBE</b>  | 11 (44%) |
| <b>ITU como único fator</b>                       | 02 (08%) |
| <b>Gastroenterite</b>                             | 01 (04%) |
| <b>HDA concomitante a ITU e infecção pulmonar</b> | 01 (04%) |
| <b>Sepse por infecção de cateter</b>              | 01 (04%) |
| <b>Pancreatite aguda biliar</b>                   | 01 (04%) |
| <b>Medicamentosa</b>                              | 01 (04%) |
| <b>Erisipela</b>                                  | 01 (04%) |
| <b>Covid</b>                                      | 01 (04%) |
| <b>Não identificado</b>                           | 05 (20%) |

Dez pacientes (40%) apresentaram sepse no momento da admissão hospitalar. Vinte e dois pacientes apresentaram encefalopatia hepática (88%). Seis pacientes necessitaram de suporte ventilatório antes do TH (25%). Nove pacientes receberam noradrenalina por instabilidade hemodinâmica (36%). Quatorze pacientes necessitaram hemodiálise por lesão renal aguda antes do TH (56%). Dezesete pacientes (68%) foram classificados como escore ALBI 3, cinco pacientes (20%), escore ALBI 2, e os três pacientes (12%) remanescentes, escore ALBI 1.

A mediana dos valores de BT foi 5,6mg/dL [IQR<sub>p 25-75</sub> = 2-23,8]. A mediana dos valores de albumina foi de 2,8g/dL [IQR<sub>p 25-75</sub> = 2,45-3,5]. A mediana dos valores de

creatinina foi de 1,9mg/dL [IQR<sub>p 25-75</sub> = 1,28-3,25]. A mediana dos valores de INR foi de 2,5 [IQR<sub>p 25-75</sub> = 1,82-3,035]. A média dos valores de sódio foi de 139,36mEq/L ( $\pm 4$ ).

A mediana dos valores de Fator V no primeiro dia pós-TH foi de 66 [IQR<sub>p 25-75</sub> = 35-311,25]. Cinco pacientes evoluíram para óbito durante a internação (20%). Dezenove pacientes (76%) alcançaram 90 dias de sobrevida. Dezesesseis pacientes alcançaram 1 ano (64%) de sobrevida.

Dezenove pacientes apresentaram insuficiência renal (76%), 11 pacientes tiveram falência do sistema de coagulação (44%), 11 pacientes tiveram falência do sistema circulatório (44%), 10 pacientes apresentaram insuficiência hepática (40%), 08 pacientes tiveram falência do cerebral (32%) e 02 tiveram falência do sistema ventilatório (8%).

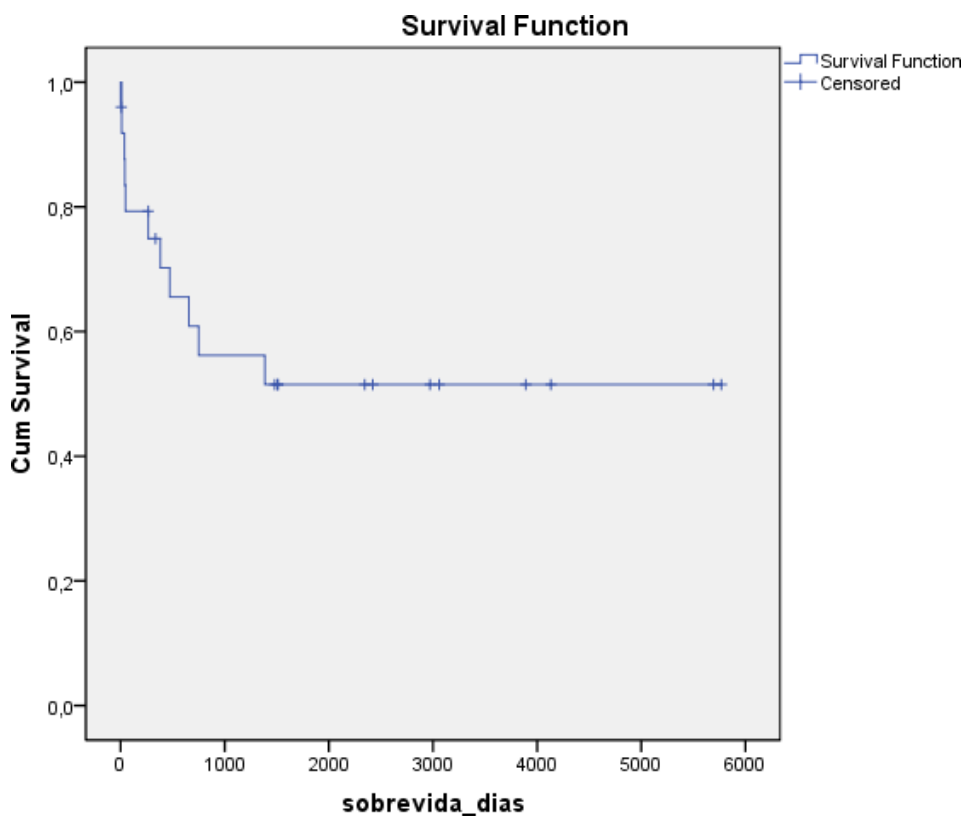
**Tabela 2.** Frequência de acometimento por falências orgânicas presentes nos 25 pacientes do estudo.

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| <b>Falência Renal</b>        | 19 (76%) |
| <b>Falência Circulatória</b> | 11 (44%) |
| <b>Falência Coagulatória</b> | 11 (44%) |
| <b>Falência Hepática</b>     | 10 (40%) |
| <b>Falência Cerebral</b>     | 08 (32%) |
| <b>Falência Ventilatória</b> | 02 (08%) |

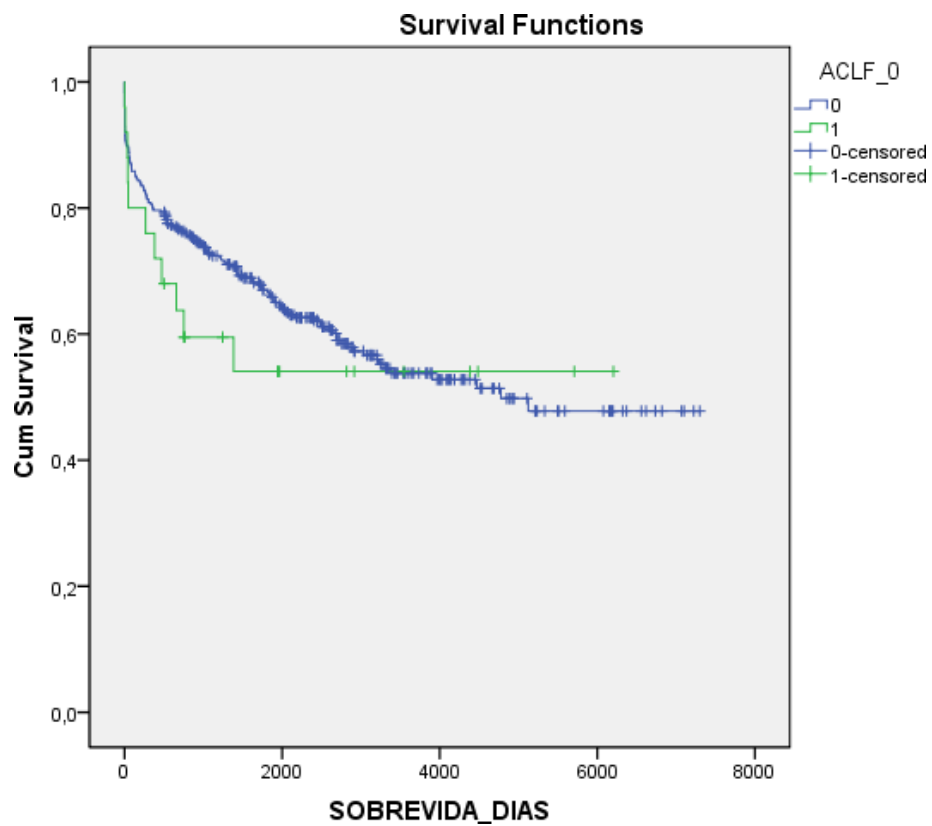
Foi realizada uma comparação da sobrevida dos 25 pacientes submetidos a TH por ACLF vs. 344 pacientes que foram a TH por outras indicações. Para os 25 pacientes transplantados para tratamento de ACLF, a sobrevida em 90 dias, 1, 3, 5 e 7 anos foi respectivamente de 76%, 74,9%, 56,2%, 51,5% e 51,5% *versus* 86,1%, 79,6%,

72,8% e 66,6% e 61,1% para pacientes submetidos a TH por outras indicações (n = 344) ( $p = 0,495$ ) (Figuras 1 e 2).

**Figura 1.** A sobrevida pós-TH para 25 pacientes consecutivos submetidos a TH para o tratamento de ACLF.



**Figura 2.** A sobrevida pós-TH para 25 pacientes consecutivos submetidos a TH para o tratamento de ACLF vs. 344 pacientes submetidos a TH no mesmo período (pacientes submetidos a TH de outubro de 2001 a junho de 2021) ( $p = 0,495$ ).



A média de dias de internação pré-TH foi de 22 dias ( $\pm 2,9$ ). A mediana de dias de internação pós-TH foi de 33 dias [ $IQR_{p_{25-75}} = 21-45,5$ ] (Tabela 1).

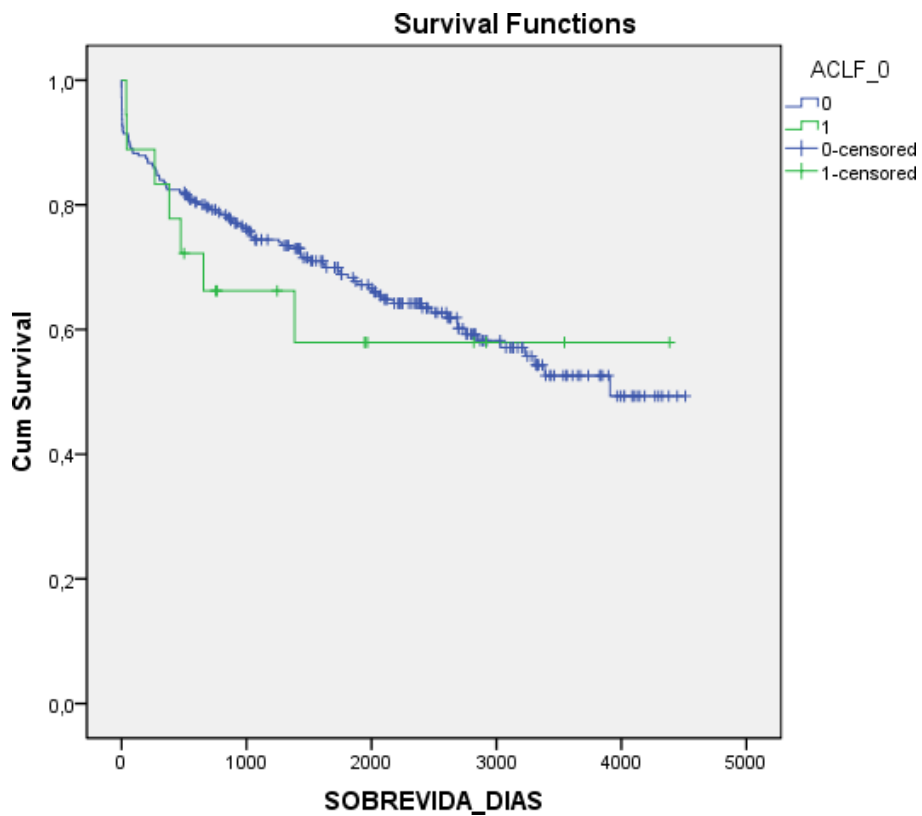


**Tabela 3.** Dias de internação pré-TH, pós-TH e tempo de sobrevida dos 25 pacientes do estudo.

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>Dias de internação pré-TH, média <math>\pm</math>DP</b>       | 22 ( $\pm$ 2,9)                       |
| <b>Dias de internação pósTH, mediana [IQR<sub>p 25-75</sub>]</b> | 33 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 21-45,5] |

Uma análise adicional avaliou os pacientes transplantados a partir de 2010 (n=274), Para os pacientes transplantados para tratamento de ACLF (n=18), a sobrevida em 90 dias, 1, 3, 5 e 7 anos foi respectivamente de 88,9%, 77,8%, 66,2%, 57,9% e 57,9% vs. 88,7%, 82,4%, 74,4% e 68,3% e 62,7% ( $p=0,643$ ) (Figura 3).

**Figura 3.** A sobrevida pós-TH para 25 pacientes consecutivos submetidos a TH para o tratamento de ACLF vs. 344 pacientes submetidos a TH no mesmo período (pacientes submetidos a TH de Janeiro de 2010 a Junho de 2021) ( $p = 0,489$ ).



Foi realizada análise univariável pelo método de regressão de Cox com desfecho mortalidade geral (mortalidade em todo o seguimento-Tabela 4). De acordo com essas análises, nenhuma das variáveis estudadas esteve associada ao desfecho. Por isso, não foi realizada análise multivariável.

**Tabela 4.** Análise univariável dos fatores associados à mortalidade em todo o seguimento dos 25 pacientes (método de regressão de Cox).

|   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|---|------------------------------|----------------|
| <b>Idade</b>                              | 0,660 [0,201 - 2,164]        | 0,493          |
| <b>Gênero Masculino</b>                   | 0,979 [0,264 - 3,661]        | 0,979          |
| <b>MELD</b>                               | 1,029 [0,933 - 1,136]        | 0,565          |
| <b>MELD Na</b>                            | 1,034 [0,931 - 1,159]        | 0,528          |
| <b>Etiologia HCV</b>                      | 0,657 [0,191 - 2,257]        | 0,504          |
| <b>Bilirrubina Total (BT)</b>             | 1,004 [0,974 - 1,029]        | 0,761          |
| <b>INR</b>                                | 0,987 [0,924 - 1,056]        | 0,711          |
| <b>Sódio</b>                              | 1,078 [0,924 - 1,056]        | 0,339          |
| <b>Creatinina</b>                         | 0,885 [0,974 - 1,029]        | 0,579          |
| <b>Escore Albumina-Bilirrubina (ALBI)</b> | 3,062 [0,658 - 14,242]       | 0,154          |
| <b>Nível Sérico de Albumina</b>           | 0,849 [0,405 - 1,778]        | 0,664          |
| <b>Sepse Pré-TH</b>                       | 0,993 [0,302 - 3,270]        | 0,991          |
| <b>Diálise Pré-TH</b>                     | 0,431 [0,130 - 1,428]        | 0,164          |
| <b>Ventilação Mecânica Pré-TH</b>         | 1,331 [0,352 - 5,038]        | 0,673          |
| <b>Uso de Droga Vasoativa Pré- TH</b>     | 0,686 [0,181 - 2,595]        | 0,579          |
| <b>PBE como Fator Desencadeante</b>       | 0,526 [0,153 - 1,802]        | 0,308          |
| <b>N de órgãos/sistemas em falência</b>   | 1,154 [0,790 - 1,688]        | 0,459          |
| <b>CLIF-OF</b>                            | 1,010 [0,831 - 1,228]        | 0,917          |
| <b>Escore CLIF- C ACLF</b>                | 1,012 [0,949 - 1,080]        | 0,711          |
| <b>ACLF-3</b>                             | 1,015 [0,308 - 3,375]        | 0,981          |

Foi realizada análise univariável pelo método de regressão de Cox com desfecho mortalidade em 1 ano (Tabela 5a). De acordo com essas análises, a albumina sérica, [(HR = 0,889, IC95% = 0,560-1,413 ( $p = 0,836$ ))] e a bilirrubina total [(HR = 1,013, IC95% = 1,001 - 1,025 ( $p = 0,027$ ))] e também o INR [(HR = 1,009, IC95% = 1,002 - 1,016 ( $p = 0,012$ ))] foram as três variáveis estatisticamente relacionadas a esse desfecho.

**Tabela 5a.** Análise univariável dos fatores associados à mortalidade em 01 ano pós-TH para os pacientes do estudo (método de regressão de Cox).

|   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|---|------------------------------|----------------|
| <b>Idade</b>                              | 1,005 [0,938-1,078]          | 0,880          |
| <b>Gênero Masculino</b>                   | 0,982 [0,264-3,661]          | 0,979          |
| <b>MELD</b>                               | 0,968 [0,879-1,067]          | 0,513          |
| <b>MELD Na</b>                            | 0,965 [0,875-1,065]          | 0,484          |
| <b>Etiologia HCV</b>                      | 0,513 [0,137-1,923]          | 0,322          |
| <b>Bilirrubina Total (BT)</b>             | 1,013 [1,001-1,025]          | 0,027          |
| <b>INR</b>                                | 1,009 [1,002-1,016]          | 0,012          |
| <b>Sódio</b>                              | 1,063 [0,899-1,256]          | 0,474          |
| <b>Escore Albumina-Bilirrubina (ALBI)</b> | 4,683 [0,585-37,499]         | 0,146          |
| <b>Albumina sérica</b>                    | 1,131 [1,003-1,276]          | 0,045          |
| <b>Sepse Pré-TH</b>                       | 0,392 [0,081-1,889]          | 0,243          |
| <b>Diálise Pré-TH</b>                     | 0,381 [0,079-1,272]          | 0,105          |
| <b>Ventilação Mecânica Pré-TH</b>         | 1,095 [0,227-5,284]          | 0,910          |
| <b>Uso de Droga Vasoativa Pré- TH</b>     | 1,025 [0,256-4,102]          | 0,972          |
| <b>PBE como Fator Desencadeante</b>       | 0,517 [0,129-2,073]          | 0,351          |
| <b>N de órgãos/sistemas em falência</b>   | 1,021 [0,663 – 1,573]        | 0,924          |
| <b>CLIF OF</b>                            | 1,042 [0,849-1,278]          | 0,696          |
| <b>Escore CLIF – C ACLF</b>               | 1,013 [0,946-1,085]          | 0,709          |
| <b>ACLF-3</b>                             | 0,692 [0,173 – 2,771]        | 0,603          |

Foi realizada uma análise multivariável pelo método de regressão de Cox com desfecho mortalidade em 1 ano (Tabela 5b). De acordo com essa análise, nenhuma das variáveis estudadas esteve associada ao desfecho.

**Tabela 5b.** Análise multivariada dos fatores associados à mortalidade do estudo em 01 ano nos 25 pacientes do estudo (método de regressão de Cox).

|                               | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>INR</b>                    | 1,007 [0,997-1,018]          | 0,180          |
| <b>Albumina sérica</b>        | 0,889 [0,560-1,413]          | 0,619          |
| <b>Bilirrubina Total (BT)</b> | 1,015 [0,969-1,064]          | 0,525          |

Foi realizada uma comparação entre os pacientes que sobreviveram 1 ano ou mais vs. os pacientes que faleceram no primeiro ano de seguimento (tempo em dias-Tabela 6). Para as variáveis não-paramétricas, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney; para a comparação das variáveis paramétricas, foi utilizado o teste T. Para as comparações das variáveis categóricas, foram utilizados os teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. De acordo com essa análise, nenhuma das duas variáveis estudadas esteve associada ao desfecho.

\* **Tabela 6.** Análise comparativa entre pacientes vivos e em óbito para 01 ano:

| <b>VARIÁVEIS COM DISTRIBUIÇÃO NÃO PARAMÉTRICA PELO TESTE DE MANN-WHITNEY</b>      |  |   |   |                |
|---|--|---|---|----------------|
|   | <b>Total (N=25)</b>                      | <b>Vivos (N=19; 76%)</b>                  | <b>Óbito (N=6; 24%)<br/>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|   | <b>Mediana</b>                           | <b>Mediana</b>                            | <b>Mediana</b>                                    |                |
| <b>MELD</b>   | 32 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 27-40]      | 32 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 29-40]       | 30 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 27-37]               | 0,389          |
| <b>MELD Na</b>  | 32 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 29-40]      | 33 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 29,5-40]     | 30 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 28-37]               | 0,340          |
| <b>Albumina</b>   | 2,8 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2,5-3,3]   | 2,85 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2,55-3,65] | 2,8 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2,4-2,8]            | 0,255          |
| <b>INR</b>  | 2,5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1,82-3,04] | 2,48 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1,68-2,95] | 2,75 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2,31-4,34]         | 0,308          |
| <b>Bilirrubina Total</b>  | 5,6 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2-23,8]    | 4,5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1,95-24,3]  | 14 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1,75-27,15]          | 0,630          |
| <b>Número FO</b>  | 2 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1-3]         | 2,5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1-3]        | 1 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1-4]                  | 0,571          |
| <b>CLIF OF</b>  | 12 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 9-14]       | 12 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 9-14]        | 10 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 9-13]                | 0,884          |
| <b>VARIÁVEIS COM DISTRIBUIÇÃO PARAMÉTRICAS (MÉDIA-IC), COMPARAÇÃO POR TESTE T</b> |  |   |   |                |
| <b>Masculino</b>  | N=11 (44%)                               | -   | -   | >99%           |
| <b>Idade</b>  | 52,92 (±10,29)                           | 52,75 (±6,8)                              | 53,2 (±15,04)                                     | 0,931          |
| <b>Fator V</b>  | 41,47 (±23,24)                           | 41,59 (±24,75)                            | 41,2 (±21,43)                                     | 0,974          |
| <b>CLIF – C ACLF</b>  | 51 (±10,6)                               | 51 (±9,09)                                | 51,56 (±13,9)                                     | 0,930          |
| <b>Sódio</b>  | 139,36 (±4)                              | 138,94 (±4,25)                            | 140,11 (±3,62)                                    | >0,493         |
| <b>VARIÁVEIS CATEGÓRICAS, COMPARAÇÃO PELO TESTE DE QUI QUADRADO</b>               |  |   |   |                |
| <b>Etiologia HCV</b>  | Total=25 (100%)                          | N=17 (68%)                                |   | 0,394          |
| <b>ALBI Grau III</b>  | Total=25 (100%)                          | N=17 (68%)                                |   | 0,182          |
| <b>Sepse Pré-TH</b>   | Total=25 (100%)                          | N=10 (40%)                                |   | 0,174          |
| <b>Diálise</b>  | Total=25 (100%)                          | N=14 (56%)                                |   | 0,087          |
| <b>VM Pré-TH</b>  | Total=25 (100%)                          | N=6 (24%)                                 |   | >0,99          |
| <b>DVA</b>  | Total=25 (100%)                          | N=9 (36%)                                 |   | >0,89          |
| <b>PBE</b>  | Total=25 (100%)                          | N=11 (44%)                                |   | >0,42          |
| <b>ACLF-3</b>   | Total=25 (100%)                          | N=11 (44%)                                |   | 0,677          |

Foi realizada uma análise univariável pelo método de regressão de Cox com desfecho mortalidade em 90 dias (Tabela 7a). De acordo com essa análise, albumina [HR = 1,139, IC95% = 1,010 - 1,284, ( $p = 0,034$ )] e bilirrubina total [HR = 1,013, IC95% = 1,002 - 1,025, ( $p = 0,027$ )] estiveram associadas ao desfecho.

**Tabela 7a.** Análise univariável dos fatores associados à mortalidade em 90 dias pós- TH em 90 dias de sobrevivida (método de regressão de Cox):

|   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|---|------------------------------|----------------|
| <b>Idade</b>                              | 1,045 [0,957 - 1,140]        | 0,327          |
| <b>Gênero Masculino</b>                   | 0,72 [0,146 - 3,578]         | 0,690          |
| <b>MELD</b>                               | 1,011 [0,894 - 1,144]        | 0,859          |
| <b>MELD Na</b>                            | 1,012 [0,889 - 1,152]        | 0,854          |
| <b>Etiologia HCV</b>                      | 0,489 [0,099 - 2,423]        | 0,381          |
| <b>Bilirrubina Total (BT)</b>             | 1,013 [1,002 - 1,025]        | 0,027          |
| <b>INR</b>                                | 1,007 [0,999 - 1,015]        | 0,105          |
| <b>Sódio</b>                              | 1,108 [0,895 - 1,372]        | 0,346          |
| <b>Escore Albumina-Bilirrubina (ALBI)</b> | 2,547 [0,297 - 21,817]       | 0,394          |
| <b>Nível Sérico de Albumina</b>           | 1,139 [1,010 - 1,284]        | 0,034          |
| <b>Sepse Pré-TH</b>                       | 0,682 [0,124 - 3,734]        | 0,659          |
| <b>Diálise Pré-TH</b>                     | 0,349 [0,064 - 1,906]        | 0,224          |
| <b>Ventilação Mecânica Pré-TH</b>         | 1,940 [0,354 - 10,616]       | 0,445          |
| <b>Uso de Droga Vasoativa Pré- TH</b>     | 1,986 [0,400 - 9,849]        | 0,401          |
| <b>PBE como Fator Desencadeante</b>       | 0,243 [0,028 - 2,084]        | 0,122          |
| <b>N de órgãos/sistemas em falência</b>   | 1,302 [0,822 - 2,062]        | 0,261          |
| <b>CLIF OF</b>                            | 1,167 [0,891 - 1,529]        | 0,263          |
| <b>Escore CLIF- C ACLF</b>                | 1,053 [0,974 - 1,138]        | 0,197          |
| <b>ACLF-3</b>                             | 1,386 [0,280 - 6,869]        | 0,690          |

Foi realizada uma análise multivariável pelo método de regressão de Cox com desfecho mortalidade em 90 dias (Tabela 7b). De acordo com essa análise, nenhuma das duas variáveis estudadas esteve associada ao desfecho.

**Tabela 7b.** Análise multivariada dos fatores associados à mortalidade nos 90 dias pós- TH para os pacientes do estudo (método de regressão de Cox).

|                               | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Albumina sérica</b>        | 0,942 [0,535-1,658]          | 0,836          |
| <b>Bilirrubina Total (BT)</b> | 1,019 [0,964-1,077]          | 0,504          |

Foi realizada comparação entre os pacientes que sobreviveram 90 ou mais dias *versus* os pacientes que faleceram nos primeiros 90 dias (Tabela 8). Para as

variáveis não-paramétricas, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney; para a comparação das variáveis paramétricas, foi utilizado o teste T. Para as comparações das variáveis categóricas, foram utilizados os teste do Qui-quadrado ou o exato de Fisher. De acordo com essa análise, nenhuma das duas variáveis estudadas esteve associada ao desfecho.

**Tabela 8.** Análise comparativa entre pacientes que foram a óbito nos primeiros 90 dias pós-TH (N=6) vs. pacientes que sobreviveram a 90 dias pós-TH (N=19).

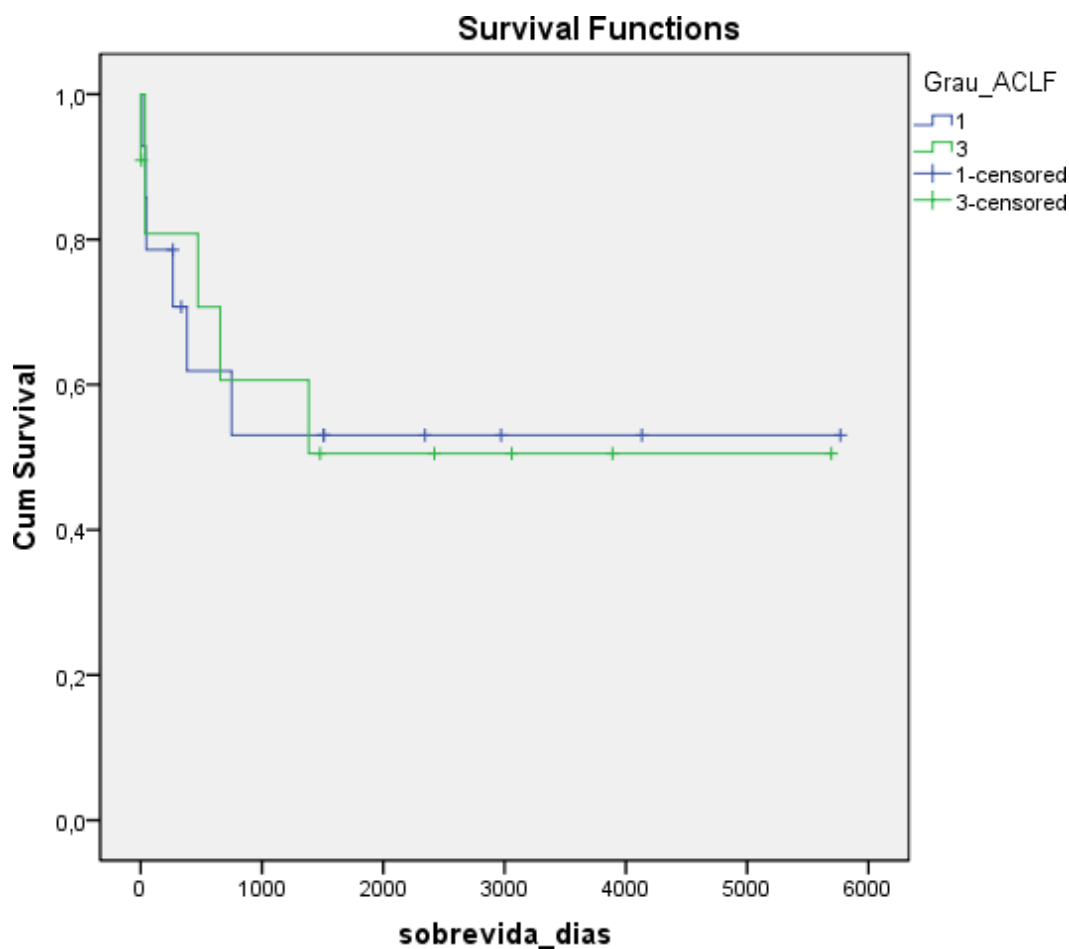
| <b>VARIÁVEIS COM DISTRIBUIÇÃO NÃO PARAMÉTRICA, COMPARAÇÃO PELO TESTE U DE MANN-WHITNEY</b> |  |                              |   |                |
|--|--|------------------------------|---|----------------|
|  | <b>Todos os Pacientes<br/>(N=25, 100%)</b> | <b>Vivos<br/>(N=19; 76%)</b> | <b>Óbito (N=6; 24%)<br/>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>Valor-p</b> |
|  |  | <b>Mediana</b>               | <b>Mediana</b>                                    |                |
| <b>MEI D</b>   | 32 IIQR = 27 - 40                          | 32 IIQR = 27,6 - 38,5        | 31 IIQR = 27 - 40                                 | 0,923          |



\* Comparação pelo Teste Exato de Fisher

Foi realizada uma análise de sobrevida pós-TH dos 25 pacientes que apresentaram ACLF estratificado pelo grau de ACLF (Figura 4). Para os pacientes transplantados para tratamento de ACLF-1 e ACLF-2 somados (n=14), a sobrevida em 90 dias, 1, 3, 5 e 7 anos foi respectivamente de 78,6%, 70,7%, 53%, 53% e 53% vs. 80,8%, 80,8%, 60,6% e 50,5% e 50,5% para os pacientes Grau 3 ( $p=0,981$ ) (Figura 3).

**Figura 4.** A sobrevida pós-TXH para 25 pacientes consecutivos submetidos a TH para o tratamento de ACLF Estratificada por Graus (Graus 1 e 2 como grupo único vs. Grau 3) ( $p = 0,981$ ).



## Discussão

Para pacientes em ACLF-3, as porcentagens de mortalidade é descrita como em 33% em 28 dias e 51% em 90 dias (Jalan, Saliba J Hepatol 2014; estudo CANONIC), podendo chegar a 90% em 28 dias para pacientes não transplantados,<sup>18</sup>. Está bem estabelecido pela literatura que o TH é o único tratamento que pode prover sobrevida para a maioria dos pacientes em ACLF,<sup>1</sup> com diversos estudos demonstrando que a sobrevida a curto e longo prazo é superior para pacientes transplantados quando comparados aos não transplantados.<sup>2,4,6,15</sup> A partir de dados da UNOS, um estudo

apontou que a probabilidade de sobreviver enquanto em lista de espera por mais de 30 dias sem TH para pacientes em ACLF-3 foi menor do que 10% vs. 90% para pacientes sem ACLF.<sup>19</sup> Portanto, dentre pacientes listados para TH, aqueles em ACLF morreram nove vezes mais que os sem ACLF.

O presente estudo analisou os resultados de 25 pacientes cirróticos submetidos a TH em ACLF em um único centro. Foi observada sobrevida de 79,3% em 90 dias, 74,3% em 01 ano, 56,2% em 03 anos e 51,5% em 05 e 07 anos, resultado comparável aos dados encontrados na literatura.<sup>3,4,5</sup> Ainda, não foi encontrada diferença estatística entre a sobrevida geral dos 25 pacientes submetidos a TH versus os 344 pacientes submetidos a TH sem ACLF no mesmo centro. Um estudo recente analisou os desfechos de 116.582 pacientes listados para TH nos EUA. Esse estudo encontrou que a diferença de sobrevida após 01 ano de TH entre os pacientes sem ACLF vs. pacientes com 05 ou 06 falências de órgãos (ACLF-3) foi de apenas 9%.<sup>19</sup> No presente estudo, a diferença de sobrevida em pacientes transplantados por ACLF foi de cerca de 4,7% em 01 ano, 16,6% em 03 anos, 15,1% em 05 anos e 9,6% em 07 anos.

Estudos avaliando fatores prognósticos de sobrevida após-TH em pacientes com ACLF ainda são escassos. No presente estudo, após a análise univariada e multivariada de diversos preditores de mortalidade, não foi identificada nenhuma variável relacionada a sobrevida ou mortalidade global em 90 dias e 01 ano após-TH na coorte observada. Nos poucos estudos que avaliaram os fatores prognósticos do TH para ACLF, o preditor mais importante de sobrevida é o grau de ACLF (quanto maior o número de falências orgânicas, piores os desfechos).<sup>19</sup> Essa diferença é ainda mais evidente quando comparados pacientes em ACLF-1 ou ACLF-2 como grupo único vs.

ACLF-3,<sup>9-10</sup> haja vista que esse último grupo envolve pacientes com três ou mais disfunções orgânicas (falências orgânicas múltiplas). No presente estudo, não foi encontrada diferença estatística na sobrevida pós-TH entre os três graus de ACLF. Alguns estudos recentes não encontraram diferença de mortalidade pós-TH entre pacientes com diferentes graus de ACLF, porém apontaram maior período de internação hospitalar e complicações no pós-TH de pacientes com ACLF-3.<sup>2,6</sup> A alocação de órgãos deveria ser feita de modo a permitir que pacientes mais críticos que poderiam se beneficiar do transplante pudessem concorrer de forma melhor pareada com os pacientes sem ACLF.

Há escores para prever mortalidade em pacientes em insuficiência hepática, alguns específicos ao ACLF. Em 2014, Jalan e cols. compararam a acurácia dos escores MELD, MELD-Na, Child-Pugh e CLIF-C ACLF na previsão da mortalidade de pacientes com a síndrome que não foram transplantados. Dentre esses escores, o CLIF-C ACLF apresentou uma maior acurácia (74,4% para prever mortalidade em 28 dias vs. 0,645% para o escore MELD, 0,648% para o escore MELD-Na e 0,653% para o Child-Pugh). No entanto, não há escores específicos para prever mortalidade pós-TH em pacientes com ACLF. Para prever mortalidade pós-TH para a população geral de pacientes submetidos a TH, o escore MELD não possui alta acurácia. Um estudo recente avaliando 301 pacientes submetidos a TH na instituição dos autores (Bernardi et al Dig Dis Sci, 2019), o escore ALBI no pré-TH foi um preditor de mortalidade pós-TH, estando associada a um aumento de 83,6% na mortalidade geral. No entanto, o escore ALBI não foi associado a um aumento de mortalidade nos 25 pacientes com ACLF incluídos no presente estudo.

Pontuações do escore CLIF-C ACLF acima de 64 estão associadas a desfechos de tão alta mortalidade a ponto de serem apontados como inaceitáveis para indicação de transplante hepático por alguns autores, considerando a realização do procedimento e da instituição de medidas intensivas como fúteis nesses pacientes.<sup>9,18</sup> No entanto, o CLIF-C ACLF não foi um fator de mau prognóstico nas análises desta série. Mais do que isso, no presente estudo, os três pacientes que apresentaram pontuação superior a 64 (com 65, 70 e 78) pelo escore CLIF-C ACLF sobreviveram ao primeiro ano pós- TH, sendo que um deles está vivo após 12 anos do transplante. Todos esses três pacientes apresentaram melhora clínica, com recuperação de suas falências orgânicas antes de serem transplantados. A definição do momento exato a se conduzir o transplante, especialmente para os casos tais como esses de ACLF-3 é extremamente difícil. Acredita-se que seria necessária uma melhora clínica para esses pacientes antes que para eles fosse considerada a listagem para TH. Esse período de melhora clínica que ocorre em alguns pacientes com ACLF-3 é conhecido como *“golden window”*, aqui denominada janela terapêutica. A associação da janela terapêutica pré- TH com melhores resultados no pós-TH foi demonstrada recentemente por Sundaram e cols. Esses autores avaliaram os fatores prognósticos de mortalidade em um ano após-TH para pacientes em ACLF. Esses autores identificaram uma associação entre regressão do grau de ACLF-3 para ACLF-2 ou ACLF-1 com uma redução significativa da mortalidade em 1 ano.<sup>9</sup>

Quanto ao fator precipitante de ACLF, PBE foi relacionada à precipitação do ACLF em 11 pacientes (44%), seguida por infecções bacteriana de outros sítios, concordando com os dados da literatura ocidental, os quais incluem sepse e

pneumonia após PBE.<sup>9,11</sup> Por outro lado, nenhum dos pacientes apresentou a ingestão alcoólica como fator precipitante, descrita na literatura também como uma das causas frequentes de descompensação.<sup>9</sup> Somente 02 pacientes (8%) tiveram fator precipitante identificado como causa não infecciosa (apontados como causa medicamentosa e pancreatite aguda biliar). Cinco pacientes não tiveram fator desencadeante identificado (20%), sendo este número menor do que o descrito na literatura, de acordo com o qual, até 40% das vezes a causa pode não ser identificada.<sup>11,12</sup> Também já foi descrito que o número de eventos precipitantes da ACLF é mais importante do que o tipo de descompensação como fator prognóstico.<sup>9</sup> No presente estudo, três pacientes (12%) tiveram mais de um fator precipitante identificado, dos quais, dois não sobreviveram ao primeiro ano após-TH.

Para todos os pacientes deste estudo, a disfunção mais comum observada foi a renal, presente em 19 pacientes (76%), seguida pela falência do sistema de coagulação e da falência hepática [(ambos com 11 pacientes (44%)]. Quando observado em relação aos graus de ACLF, a falência renal também foi a mais frequente para os pacientes em ACLF-1 e ACLF- 2. Na literatura médica, as falências de órgãos ou sistemas mais comuns acometendo pacientes com ACLF são, em ordem: renal (56% dos pacientes), fígado (44%), coagulação (28%), cérebro (24%), circulação (17%) e respiratória (9%).<sup>8,16</sup> Nos pacientes em ACLF-3, todos os sistemas aparecem em alta prevalência.<sup>8,16</sup>

Uma das limitações do presente estudo foi o tamanho da amostra, que por ser modesto, poderia aumentar as chances de ocorrência de erro tipo II. Em outras palavras, pode ser que ampliando-se o número de pacientes da coorte, algumas das

variáveis que não foram significativas na análise univariada poderiam tornarem-se significativas para os desfechos óbito pós-TH em ACLF. Outra dificuldade encontrada na realização deste trabalho foi que, sendo este um estudo retrospectivo oriundo da revisão de prontuários, nem sempre os registros contemplaram o termo ACLF, dificultando a identificação dos pacientes em vigência da síndrome para sua inclusão e possivelmente subestimando o número de casos ocorridos no período do estudo.

Podemos concluir que o TH confere sobrevida a longo prazo para a maioria dos pacientes transplantados por ACLF, mesmo para aqueles com falência de 05 ou 06 órgãos, desde que seja respeitada a janela terapêutica. Embora nenhuma das variáveis analisadas nesse estudo tenha demonstrado ser fator prognóstico associado a sobrevida pós-TH em pacientes com ACLF, acreditamos que estudos adicionais trarão maior compreensão acerca desses fatores, continuando o aprimoramento na assistência e permitindo melhores desfechos de sobrevida para essa população.

## REFERÊNCIAS

1. Goussous, N., Xie, W., Zhang, T., Malik, S., Alvarez-Casas, J., Gray, S. H., Barth, R. N., Thuluvath, P. J., & LaMattina, J. C. (2021). Acute on Chronic Liver Failure: Factors Associated With Transplantation. *Transplantation direct*, 7(12), e788. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001245>
2. Artru, F., Louvet, A., Ruiz, I., Levesque, E., Labreuche, J., Ursic-Bedoya, J., Lassailly, G., Dharancy, S., Boleslawski, E., Lebuffe, G., Kipnis, E., Ichai, P., Coilly, A.,

De Martin, E., Antonini, T. M., Vibert, E., Jaber, S., Herrero, A., Samuel, D., Duhamel, A., ... Saliba, F. (2017). Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *Journal of hepatology*, 67(4), 708–715. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.009>

3. Moon D-B, Lee S-G, Kang W-H, Song G-W, Jung D-H, Park G-C, et al. Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-On-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients. *Am J Transpl* (2017) 17(7):1833–42. doi:10.1111/ajt.14198

4. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic Liver Failure: Excellent Outcomes after Liver Transplantation but High Mortality on the Wait List. *Liver Transpl* (2013) 19(8):879–86. doi:10.1002/lt.23678

5. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès JP, Landais P, Feray C, et al. Impact of Acute-on-chronic Liver Failure on 90-Day Mortality Following a First Liver Transplantation. *Liver Int* (2017) 37(5):684–93. doi:10.1111/liv.13355

6. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver Transplantation in the Most Severely Ill Cirrhotic Patients: A Multicenter Study in Acute-On-Chronic Liver Failure Grade 3. *J Hepatol* (2017) 67(4): 708–15. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.009

7. Feng, S., Goodrich, N. P., Bragg-Gresham, J. L., Dykstra, D. M., Punch, J. D., DeRoy, M. A., Greenstein, S. M., & Merion, R. M. (2006). Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the*



American Society of Transplant Surgeons, 6(4), 783–790. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>)

8. Zaccherini, G., Weiss, E., & Moreau, R. (2020). Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 3(1), 100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>

9. Schulz MS, Gu W, Schnitzbauer AA, Trebicka J. Liver Transplantation as a Cornerstone Treatment for Acute-On-Chronic Liver Failure. *Transpl Int*. 2022 Mar 17;35:10108. doi: 10.3389/ti.2022.10108. PMID: 35572467; PMCID: PMC9099355.

10. Sundaram, V., Jalan, R., Wu, T., Volk, M. L., Asrani, S. K., Klein, A. S., & Wong, R. J. (2019). Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 156(5), 1381–1391.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.00711>. Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 66(3), 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>

12. Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., Ginès, P., & EASL-CLIF Consortium CANONIC Study (2015). Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*, 62(1 Suppl), S131–S143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>

13. Leão GS, Lunardi FL, Picon RV, Tovo CV, de Mattos AA, de Mattos ÂZ. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol*. 2019 Mar-Apr;18(2):373-378. doi: 10.1016/j.aohep.2019.01.001. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31053547.

14. Picon RV, Bertol FS, Tovo CV, de Mattos ÂZ. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 28;23(28):5237-5245. doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5237. PMID: 28811718; PMCID: PMC5537190.
15. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1047- 1056. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.007. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30071241.
16. Perricone G, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Syndrome That Has Reclassified Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019 Dec 20;14(5):171-175. doi: 10.1002/cld.857. PMID: 31879558; PMCID: PMC6924966.
17. Sarin SK, Choudhury A. Management of acute-on-chronic liver failure: an algorithmic approach. *Hepatol Int.* 2018 Sep;12(5):402-416. doi: 10.1007/s12072-018- 9887-5. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30116993.
18. Sundaram V, Patel S, Shetty K, Lindenmeyer CC, Rahimi RS, Flocco G, Al-Attar A, Karvellas CJ, Challa S, Maddur H, Jou JH, Kriss M, Stein LL, Xiao AH, Vyhmeister RH, Green EW, Campbell B, Cranford W, Mahmud N, Fortune BE; Multi-Organ Dysfunction and Evaluation for Liver Transplantation (MODEL) Consortium. Risk Factors for Posttransplantation Mortality in Recipients With Grade 3 Acute-on-Chronic Liver Failure: Analysis of a North American Consortium. *Liver Transpl.* 2022 Jun;28(6):1078-1089. doi: 10.1002/lt.26408. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35020260; PMCID: PMC9117404.

19. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1047- 1056. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.007. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30071241

**ORIGINAL ARTICLE**

**LIVER TRANSPLANTATION ON TREATMENT OF “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” SYNDROME: RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS**

## ABSTRACT

**Background:** Liver transplantation (LT) is the only treatment that can provide long-term survival for most patients in ACLF. Although several studies identify prognostic factors for patients in ACLF, there is scarce literature data about prognostic factors after LT in this population. **Objective:** To evaluate post-LT mortality in a cohort of patients in ACLF at 1 year and 90 days, evaluating prognostic factors linked to outcomes. **Methods:** Twenty-five adult patients in ACLF undergoing LT at Hospital de Clínicas de Porto Alegre were evaluated between January 2005 and April 2021. Variables such as CLIF- C ACLF values and ACLF grades were compared with the outcomes. **Results:** The ACLF patients' survival (n=25) post-LT at 90 days, 1, 3, 5 and 7 years was respectively 76%, 74.9%, 56.2%, 51.5% and 51.5% versus 86.1%, 79.6%, 72.8%, 66.6% and 61.1% for patients undergoing LT for other indications (n=344; p=0.495). There was no statistical difference for mortality at 01 year and 90 days between the ACLF-1, ACLF-2, and ACLF-3 undergoing LT, as well as when compared to non-ACLF patients. The CLIF-C ACLF score was also not related to death outcomes. None of the other studied variables proved to be an independent predictor of mortality in the Cox regression for 90 days, 01 year, or entire follow-up outcomes. **Conclusion:** LT conferred long-term survival to most transplant patients, similar to what happens with patients undergoing LT for other indications. None of the studied variables proved to be a prognostic factor associated with post-LT survival outcomes for patients with ACLF. Additional studies are needed to clarify the prognostic factors of post-LT survival in patients with ACLF.

**KEY-WORDS:** Liver Transplant; Acute-on-chronic liver disease; Prognostic factors; Survival; CLIF-C ACLF; Hepatology



## ORIGINAL ARTICLE

### LIVER TRANSPLANTATION ON TREATMENT OF “ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE” SYNDROME: RESULTS AND PROGNOSTIC FACTORS

(1) Unit of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Medical School of UFRGS, Sixth Floor, Room 600, Ramiro Barcelos Street N° 2350, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil.

(2) Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Medical School of UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

#### INTRODUCTION

ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*) is a syndrome defined by acute decompensation associated with organ failures and elevated short-term mortality.<sup>1,2</sup> Several societies from different continents sought to establish a definition of the syndrome, based on aspects like organ failure and disease precipitating factors. Among these definitions, the one established by Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) showed better sensibility and performance on mortality prediction, with results validated in Brazil, becoming the definition adopted in the present study.

Data shows that evolution to ACLF occurs in 24-40% of hospitalized patients.<sup>3</sup> Generally the syndrome shows one precipitating event, bacterial infection is the most frequent, followed by active alcohol intake and acute reactivation of hepatitis B.<sup>2</sup> Meantime, for 40-50% of the patients no precipitating event is identified.<sup>2,3</sup> In the

occident, most patients that evolve to ACLF have chronic liver disease secondary to alcohol intake or hepatitis C (HCV) as a cause.

The 28-days mortality of ACLF was described as 33% by the prospective CANONIC study, but was found in literature as 15-80%, depending on the disease degree.<sup>4</sup> Even in patients that recover from ACLF without a liver transplant, the estimated mortality for the next 6 months is around 40 to 60%.<sup>5</sup>

LT generally is the first choice for ACLF, since it can treat the syndrome and also the liver disease. This study aim to analyse the results of liver transplantation as a treatment for patients with ACLF. The survival of ACLF patients was also compared to other recipients in the same period. Predictors of mortality in patients with ACLF undergoing LT were also identified and analysed.

## **PATIENTS AND METHODS**

A retrospective cohort study, which includes all adult patients (18 years old or older) submitted to LT for ACLF at HCPA between January 1, 2005, and April 30, 2021. Liver retransplants and combined transplants were excluded (liver and kidney combined transplant, for example), as also recipients of living donors transplants. The study was approved and developed by the rules of the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. (Research Group and Postgraduate – GPPG)

All LT were realized by the Piggyback technique. The immunosuppression was tacrolimus, mycophenolate, and steroids based. Basiliximab induction were provided to kidney injury recipients. Abdominal ultrasonography with color Doppler was periodically performed in all cases to detect hepatic and vascular complications. Oral feeding was



early started after extubation in the intensive care unit. Fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets were administered as needed under thromboelastographic guidance.

The primary outcome was death, which occurred at any time during post-LT follow-up. The secondary outcome was death during the first 90 days post-LT. The patients were followed until death or to the end of the study.

The following pre-LT variables were evaluated: age, gender, Model for End-stage Liver Disease (MELD-Na), cirrhosis caused by hepatitis C virus, serum albumin, serum total bilirubin, international normalized ratio (INR), serum sodium, serum creatinine, albumin-bilirubin score (ALBI) and ALBI grade, need for dialysis, need for vasoactive drug, encephalopathy degree, ACLF grade, and organs or systems failure. Pre-LT laboratory values were measured \_ 48 hours previous to LT. Regarding to ALBI score, the values were calculated using the following equation:  $(\log_{10} \text{bilirubin } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albumin } [\text{g/L}] \times -0,085)$ . Based on ALBI score, patients were classified on three groups according to previously defined cutoff values, resulting in three grades: ALBI grade 1 ( $\leq -2.60$ ), grade 2 ( $-2.60$  to  $\leq -1.39$ ) and grade 3 ( $> -1.39$ ).

ACLF diagnoses followed the criteria of CLIF-C:

- (1) Single renal failure (Serum Creatinine  $\geq 2$ mg/dL);
- (2) Single liver, or coagulation, or circulatory, or respiratory failure with serum creatinine between 1.5 to 1.9 mg/dL and/or mild to moderate encephalopathy;
- (3) Cerebral dysfunction with serum creatinine between 1.5 to 1.9 mg/dL;
- (4) Two or more organ failure;

The ACLF classification follows the CANONIC study criteria:

1. No ACLF: no organ failure (OF) or a single nonrenal OF without renal dysfunction and cerebral dysfunction
2. ACLF grade 1 (ACLF-1): single renal failure and single nonrenal OF that is associated with renal dysfunction and/or cerebral dysfunction
3. ACLF grade 2 (ACLF-2): two OFs of any combination
4. ACLF grade 3 (ACLF-3): three or more OFs of any combination

Categorical variables were compared using the chi-square test. Normality test of continuous variables was estimated through the Shapiro-Wilk method. Continuous variables were analysed with Mann-Whitney (U test) or T-test.

Aiming at identifying predictors for main (death at any time during follow-up) and secondary (death on the first 90 days post-LT) outcomes, univariate analyses using Cox proportional regression were performed. In order to identify independent risk factors associated with both primary and secondary outcomes, variables whose p-value turned out to be less than 0.1 were tested through multivariate analysis using the Cox proportional regression model, being considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

Survival was analysed using Kaplan-Meier method, and survival comparison was performed using log-rank test. For all analyses, p values  $< 0.05$  was considered as statistically significant. The analyses were performed using the SPSS 18.0 program for Windows.

## RESULTS

Twenty-five patients undergoing LT in ACLF were included (Table 1). At the present study, 11 (44%) patients were male and 14 female (56%). The mean age was

52.9 years old ( $\pm 10.29$  years). Nine patients presented ACLF -1 (36%), 8 patients ACLF-2 (32%) and 8 patients with ACLF-3 (32%). All patients had ascites on admission, except for one. The main cirrhosis cause was HCV infection, a total of 16 cases (64%). The median MELD score calculated was ( $\pm 13$ ) [IQR<sub>p 25-75</sub> = 27- 40]. The median MELD- Na score calculated was ( $\pm 13$ ) [IQR<sub>p 25-75</sub> = 29- 40]. No patient was classified as Child Pugh A, 22 patients as Child Pugh C (88%) and three patients had a Child Pugh B score (12%). The main precipitating factor of ACLF syndrome was SBP (spontaneous bacterial peritonitis), occurring in 11 patients (44%). Other patients triggering causes were: gastroenteritis (01 patient, 4%), upper gastrointestinal bleeding concomitant with urinary tract infection and pulmonary infection (01 patient, 4%), urinary tract infection only (02 patients, 8%), central venous cateter sepsis (01 patient, 4%), drug-induced hepatitis due to losartan (01 patient, 4%) and COVID-19 (01 patient, 4%). Five patients (20%) had no identified ACLF triggering factor.

Ten patients (40%) presented sepsis at the hospital admission. Twenty-two patients had hepatic encephalopathy (88%). Six patients required ventilatory support before LT (24%). Nine patients received norepinephrine for hemodynamic instability (36%). Fourteen patients (56%) required hemodialysis for acute kidney injury before LT. Eleven patients had blood coagulation system failure (44%). Nineteen patients had renal dysfunction or renal failure (76%); Eight patients had brain dysfunction (32%); 2 patients had respiratory failure (8%); Ten patients had liver failure (40%); and eleven patients had circulatory failure (44%). Seventeen patients (68%) were classified as ALBI score 3, five patients (20%) as ALBI score 2 and the remaining three patients (12%) were classified as ALBI score 1.

The median of TB values was 5.6 mg/dL [IQR<sub>p 25-75</sub> = 2-23.8]. The median of albumin values was 2.8 g/dL [IQR<sub>p 25-75</sub> = 2.45-3.5]. The median of creatinine values was 1.9mg/dL [IQR<sub>p 25-75</sub> = 1.28-3.25]. The median of INR values was 2.5 [IQR<sub>p 25-75</sub> = 1.82- 3.03]. The mean of sodium values was 139.36 mEq/L ( $\pm 4$  mEq/L).

The mean of V factor on first post-LT day was 66 [IQR<sub>p 25-75</sub> = 35-311.25]. Five patients evolve to death during \_ hospitalization (20%). Nineteen patients (76%) reached 90 days of survival. Sixteen patients reached one year of survival (64%).

**Table 1a.** Numerical demographic variables for 25 patients in the study.

| <b>NUMERICAL DEMOGRAPHIC VARIABLES FOR NON-PARAMETRIC DISTRIBUTION</b> |                        |   |   |
|--|------------------------|---|---|
|  |                        |   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b>              |
|  | <b>Total=25 (100%)</b> | <b>Mean ± Standard Deviation</b>  | <b>Median + IQR</b>                       |
| <b>Age</b>   | -                      | 52.9 (±10.29)   | -   |
| <b>MELD</b>  | -                      | -   | 32 (±13)                                  |
| <b>MELD Na</b>   | -                      | -   | 32 (±13)                                  |
| <b>Albumin</b>   | -                      | -   | 2.8 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2,45-3.5]   |
| <b>Sodium</b>  | -                      | -   | 139.36 [±4]                               |
| <b>INR</b>   | -                      | -   | 2.5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1.82-3.035] |
| <b>Total bilirubin (TB)</b>  | -                      | -   | 5.6 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2-23.8]     |
| <b>V Factor (1°PO)</b>   | -                      | -   | 66 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 35-311.25]   |
| <b>NUMERICAL DEMOGRAPHIC VARIABLES FOR PARAMETRIC DISTRIBUTION</b>     |                        |   |   |
|  | <b>Total=25 (100%)</b> | <b>SIM</b>  | <b>NÃO</b>                                |
| <b>Male Gender</b>   |                        | 11 (44%)  |   |
| <b>Number of failing organs/systems</b>                                |                        | 1 organ = 11 patients<br>2 organs = 2 patients<br>≥3 organs = 12 patients   |   |
| <b>Encephalopathy score</b>  |                        | Grade I = 10 (40%)<br>Grade II = 05 (20%)<br>Grade III = 05 (20%)<br>Grade IV = 02 (08%)<br>No encephalopathy= 03 (12%) |   |
| <b>Child-Pugh</b>  |                        | A - 0 (0%)<br>B - 03 (12%)<br>C - 22 (88%)  |   |
| <b>ACLF grade</b>  |                        | Grade 1 – 09 (36%)<br>Grade 2 – 08 (32%)<br>Grade 3 – 08 (32%)  |   |
| <b>Mechanical Ventilation pre-LT</b>                                   |                        | 6 (24%)   |   |
| <b>ACLF triggering factor, SBP</b>                                     |                        | 11 (44%)  |   |
| <b>Ascites</b>   |                        | 24 (96%)  |   |
| <b>HCV Etiology</b>  |                        | 17 (68%)  |   |
| <b>ALBI</b>  |                        | Grade I = 3 patients<br>Grade II= 5 patients<br>Grade III = 17 patients   |   |
| <b>Pre-LT sepsis</b>   |                        | 10 (40%)  |   |
| <b>Dialysis</b>  |                        | 14 (56%)  |   |
| <b>Vasoactive drugs</b>  |                        | 9 (36%)   |   |

Nineteen patients had renal injury or renal failure (76%), 11 patients had blood coagulation system failure (44%), 11 patients had circulatory system failure (44%), 10

patients presented liver failure (40%), 08 patients had brain failure (32%) and 2 had respiratory system failure (8%).

**Table 1b.** Frequency of organ failure in 25 patients.

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| <b>Renal Failure</b>             | 19 (76%) |
| <b>Liver Failure</b>             | 10 (40%) |
| <b>Circulatory Failure</b>       | 11 (44%) |
| <b>Blood Coagulation Failure</b> | 11 (44%) |
| <b>Brain Failure</b>             | 8 (32%)  |
| <b>Respiratory Failure</b>       | 2 (8%)   |

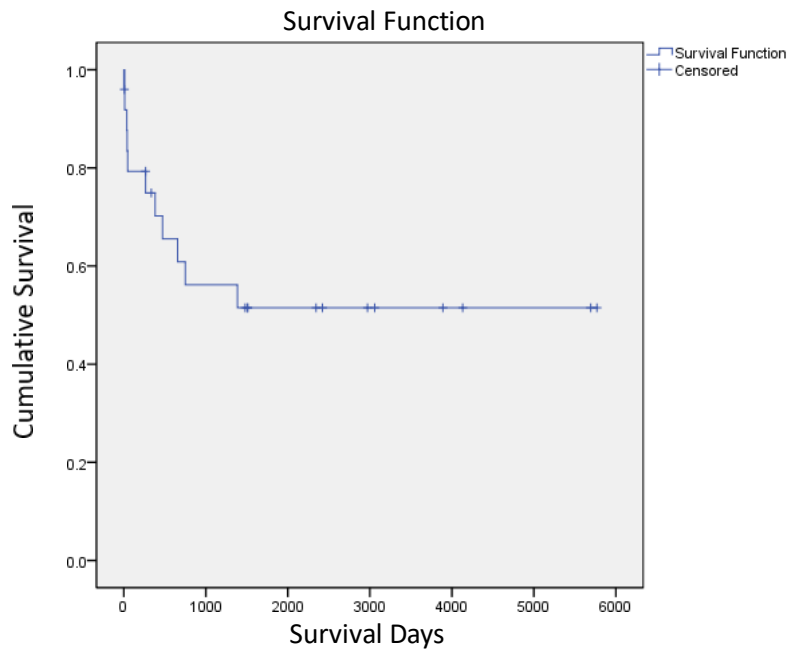
Pre-LT hospitalization mean was 22 days ( $\pm 2.9$ ). The median post-LT hospital stay was 33 days [IQR<sub>p 25-75</sub> = 21-45.5].

A survival comparison was performed for 25 patients undergoing LT by ACLF vs. 344 patients who underwent LT for other indications. The first group 90-days, 1,3,5 and 7 years-survival were respectively 76%, 74.9%, 56.2%, 51.5% and 51.5% *versus* 86.1%, 79.6%, 72.8% 66.6% and 61.1% for the second group (n = 344) (Log-rank test, p=0.495) (Breslow test p = 0.281) (Table 2 and figures 1 and 2).

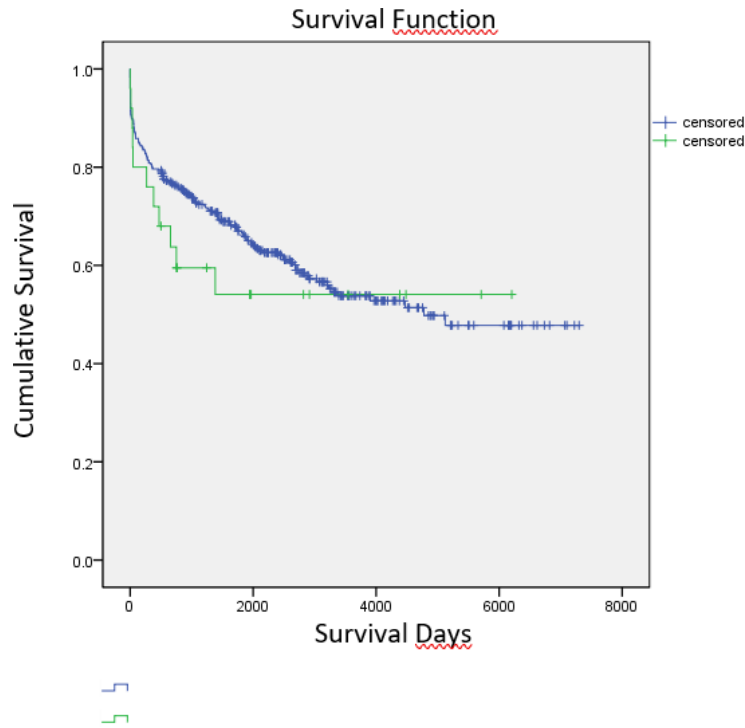
**Table 2.** Pre and post-LT survival time and hospitalization length for 25 patients.

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| <b>Pre-LT hospitalization days, mean <math>\pm</math> SD</b>        | 22 ( $\pm 2.9$ )                      |
| <b>Post-LT hospitalization days, median [IQR<sub>p 25-75</sub>]</b> | 33 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 21-45.5] |
| <b>Post-LT survival 90 days</b>                                     | 76%                                   |
| <b>Post-LT survival 01 year</b>                                     | 74.9%                                 |
| <b>Post-LT survival 03 years</b>                                    | 56.2%                                 |

**Figure 1. Survival for 25 post-LT patients in ACLF**

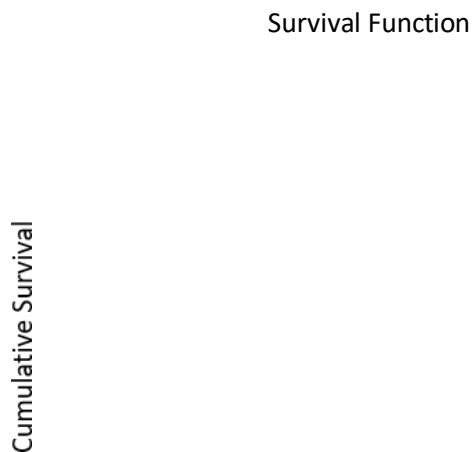


**Figure 2. Post-LT survival for 25 consecutive ACLF patients vs. 344 LT patients for other indications in the same period (patients undergoing LT from October 2001 to June 2021) ( $p = 0.495$ , Log-rank).**

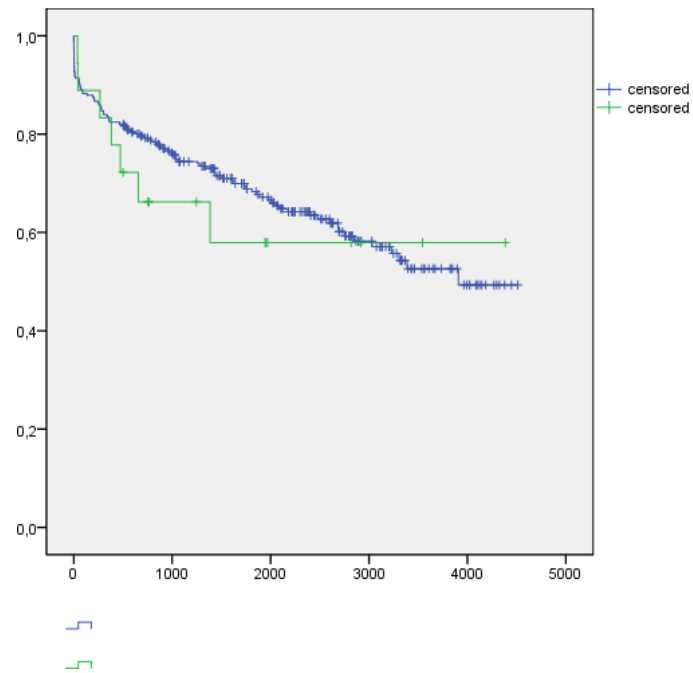


An additional analysis evaluated post-LT patients submitted to LT after 2010 ( $n = 274$ ). For ACLF patients, ( $n = 18$ ), the 90-days, 1, 3, 5 and 7-years survival was respectively 88.9%, 77.8%, 66.2%, 57.9% and 57.9% vs. 88.7%, 82.4%, 74.4%, 68.3% and 62.7% for patients undergoing LT for other indications (log-rank test,  $p = 0.643$ ) (Breslow test  $p = 0.489$ ) (Figure 3).

**Figure 3.** Post-LT survival for 18 patients undergoing LT for ACLF vs. 258 patients undergoing LT for other indications (from January 2010 to June 2021) ( $p = 0.495$ , log-rank).







An univariate analysis by the Cox regression method with overall mortality outcome were performed (follow-up mortality – Table 4). According to the analysis, none of the studied variables was associated with the outcome. Therefore, no multivariate analysis was performed.

**Table 4.** Univariate analysis for mortality-associated factors in 25 patients (Cox regression method).

|   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>p-Value</b> |
|---|------------------------------|----------------|
| <b>Age</b>                              | 0.660 [0.201 – 2.164]        | 0.493          |
| <b>Male gender</b>                      | 0.979 [0.264 – 3.661]        | 0.979          |
| <b>MELD</b>                             | 1.029 [0.933 – 1.136]        | 0.565          |
| <b>MELD Na</b>                          | 1.034 [0.931 – 1.159]        | 0.528          |
| <b>HCV Etiology</b>                     | 0.657 [0.191 – 2.257]        | 0.504          |
| <b>Total bilirubin (TB)</b>             | 1.004 [0.974 – 1.029]        | 0.761          |
| <b>INR</b>                              | 0.987 [0.924 – 1.056]        | 0.711          |
| <b>Sodium</b>                           | 1.078 [0.924 – 1.056]        | 0.339          |
| <b>Creatinine</b>                       | 0.885 [0.974 – 1.029]        | 0.579          |
| <b>Albumin-bilirubin score (ALBI)</b>   | 3.062 [0.658 – 14.242]       | 0.154          |
| <b>Serum albumin level</b>              | 0.849 [0.405 – 1.778]        | 0.664          |
| <b>Pre-LT sepsis</b>                    | 0.993 [0.302 – 3.270]        | 0.991          |
| <b>Pre-LT dialysis</b>                  | 0.431 [0.130 – 1.428]        | 0.164          |
| <b>Pre-LT Mechanical Ventilation</b>    | 1.331 [0.352 – 5.038]        | 0.673          |
| <b>Pre-LT Vasoactive drug use</b>       | 0.686 [0.181 – 2.595]        | 0.579          |
| <b>SBP as a triggering factor</b>       | 0.526 [0.153 – 1.802]        | 0.308          |
| <b>Number of failing organs/systems</b> | 1.154 [0.790 – 1.688]        | 0.459          |
| <b>CLIF-OF</b>                          | 1.010 [0.831 – 1.228]        | 0.917          |
| <b>CLIF- C ACLF score</b>               | 1.012 [0.949 – 1.080]        | 0.711          |

Univariate Analysis was performed using the Cox Regression method with 1-year mortality outcome (Table 5a). According to these analyses, serum albumin [(HR = 0.889, IC95% = 0.560-1.413 ( p= 0.836)], total bilirubin [(HR = 1.013, IC95% = 1.001 – 1.025 (p = 0.027)] and also INR [(HR = 1.009, IC95% = 1.002 – 1.016 (p = 0.012)] were statistically related to this outcome.

**Table 5a.** Univariate analysis of 1-year post-LT mortality associated factors (Cox regression method).

|   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>p-Value</b> |
|---|------------------------------|----------------|
| <b>Age</b>                              | 1.005 [0.938-1.078]          | 0.880          |
| <b>Male gender</b>                      | 0.982 [0.264-3.661]          | 0.979          |
| <b>MELD</b>                             | 0.968 [0.879-1.067]          | 0.513          |
| <b>MELD Na</b>                          | 0.965 [0.875-1.065]          | 0.484          |
| <b>HCV etiology</b>                     | 0.513 [0.137-1.923]          | 0.322          |
| <b>Total Bilirubin (TB)</b>             | <b>1.013 [1.001-1.025]</b>   | <b>0.027</b>   |
| <b>INR</b>                              | <b>1.009 [1.002-1.016]</b>   | <b>0.012</b>   |
| <b>Sodium</b>                           | 1.063 [0.899-1.256]          | 0.474          |
| <b>Albumin-bilirubin score (ALBI)</b>   | 4.683 [0.585-37.499]         | 0.146          |
| <b>Serum Albumin</b>                    | <b>1.131 [1.003-1.276]</b>   | <b>0.045</b>   |
| <b>Pre-LT sepsis</b>                    | 0.392 [0.081-1.889]          | 0.243          |
| <b>Pre-LT dialysis</b>                  | 0.381 [0.079-1,272]          | 0.105          |
| <b>Pre-LT Mechanical Ventilation</b>    | 1.095 [0.227-5,284]          | 0.910          |
| <b>Pre-LT vasoactive drug use</b>       | 1.025 [0.256-4,102]          | 0.972          |
| <b>SBP as a triggering factor</b>       | 0.517 [0.129-2,073]          | 0.351          |
| <b>Number of failing organs/systems</b> | 1.154 [0.790 - 1,688]        | 0.459          |
| <b>CLIF OF</b>                          | 1.042 [0.849-1,278]          | 0.696          |
| <b>CLIF – C ACLF score</b>              | 1.013 [0.946-1,085]          | 0.709          |

A multivariate analysis was performed by the Cox regression method with 1-year mortality outcome (Table 5b). According to the analysis, no variables associated with the outcome were identified.

**Table 5b.** Multivariate analysis of 1-year mortality-associated factors in 25 patients (Cox regression method).

|                        | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>p-Value</b> |
|------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>INR</b>             | 1.007 [0.997-1.018]          | 0.180          |
| <b>Serum Albumin</b>   | 0.889 [0.560-1.413]          | 0.619          |
| <b>Total Bilirubin</b> | 1.015 [0.969-1.064]          | 0.525          |

A comparison between patients that survive 1 year or more and patients that died in the first year of follow-up was performed (time in days – Table 6). For the non-parametric variables, the Mann-Whitney U test was realized; in order to compare the categorical variables the T-test was performed. The chi-square or Fisher's exact test were used for categorical variables comparison. According to this analysis, neither of the two studied variables was associated with the outcome.

**Table 6.** Comparative analysis between living and dying patients for 01 year:

| <b>*NON-PARAMETRIC DISTRIBUTION VARIABLES BY MANNWHITNEY TEST</b>          |  |   |   |                |
|--|--|---|---|----------------|
| <b>Fisher's Exact Test comparison</b>                                      |  |   |   |                |
|  | <b>Total (N=25)</b>                      | <b>Alive (N=19; 76%)</b>                  | <b>Death (N=6; 24%)</b>                   | <b>p-value</b> |
|  |  |   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b>              |                |
|  | <b>Median</b>                            | <b>Median</b>                             | <b>Median</b>                             |                |
| <b>MELD</b>  | 32 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 27-40]      | 32 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 29-40]       | 30 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 27-37]       | 0.389          |
| <b>MELD Na</b>   | 32 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 29-40]      | 33 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 29.5-40]     | 30 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 28-37]       | 0.340          |
| <b>Albumin</b>   | 2.8 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2.5-3.3]   | 2.85 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2.55-3.65] | 2.8 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2.4-2.8]    | 0.255          |
| <b>INR</b>   | 2.5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1.82-3.04] | 2.48 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1.68-2.95] | 2.75 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2.31-4.34] | 0.308          |
| <b>Total bilirubin (TB)</b>  | 5.6 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 2-23.8]    | 4.5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1.95-24.3]  | 14 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1.75-27.15]  | 0.630          |
| <b>FO number</b>   | 2 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1-3]         | 2.5 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1-3]        | 1 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 1-4]          | 0.571          |
| <b>CLIF OF</b>   | 12 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 9-14]       | 12 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 9-14]        | 10 [IQR <sub>p 25-75</sub> = 9-13]        | 0.884          |
| <b>VARIABLES WITH PARAMETRIC DISTRIBUTION (MEAN-CI), T TEST COMPARISON</b> |  |   |   |                |
| <b>Male gender</b>   | N=11 (44%)                               | -   | -   | >99%           |
| <b>Age</b>   | 52.92 (±10.29)                           | 52.75 (±6.8)                              | 53.2 (±15.04)                             | 0.931          |
| <b>V factor</b>  | 41.47 (±23.24)                           | 41.59 (±24.75)                            | 41.2 (±21.43)                             | 0.974          |
| <b>CLIF – C ACLF</b>   | 51 (±10.6)                               | 51 (±9.09)                                | 51.56 (±13.9)                             | 0.930          |
| <b>Sodium</b>  | 139.36 (±4)                              | 138.94 (±4.25)                            | 140.11 (±3.62)                            | >0.493         |
| <b>CATEGORICAL VARIABLES, COMPARISON BY CHI-SQUARE TEST</b>                |  |   |   |                |
| <b>HCV Etiology</b>  | Total=25 (100%)                          | N=17 (68%)                                |   | 0.394          |
| <b>ALBI Grade III</b>  | Total=25 (100%)                          | N=17 (68%)                                |   | 0.182          |
| <b>Pre-LT sepsis</b>   | Total=25 (100%)                          | N=10 (40%)                                |   | 0.174          |
| <b>Dialysis</b>  | Total=25 (100%)                          | N=14 (56%)                                |   | 0.087          |
| <b>Pre-LT Mechanical Ventilation</b>                                       | Total=25 (100%)                          | N=6 (24%)                                 |   | >0.99          |
| <b>Vasoactive drugs</b>  | Total=25 (100%)                          | N=9 (36%)                                 |   | >0.89          |
| <b>SBP</b>   | Total=25 (100%)                          | N=11 (44%)                                |   | >0.42          |

A univariate analysis was performed using the Cox regression method with 90-day mortality outcome (Table 7a). According to this analysis, albumin [HR = 1.139, IC95% = 1.010 – 1.284, (p = 0.034)] and total bilirubin [HR = 1.013, IC95% = 1.002 – 1.025, (p = 0.027)] were associated with the result.

**Table 7a.** Univariate analysis for mortality-associated factors in 90 days post-LT and 90 days survival time (Cox regression method):

|   | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>p-Value</b> |
|---|------------------------------|----------------|
| <b>Age</b>                              | 1.045 [0.957 – 1.140]        | 0.327          |
| <b>Male gender</b>                      | 0.72 [0.146 – 3.578]         | 0.690          |
| <b>MELD</b>                             | 1.011 [0.894 – 1.144]        | 0.859          |
| <b>MELD Na</b>                          | 1.012 [0.889 – 1.152]        | 0.854          |
| <b>HCV Etiology</b>                     | 0.489 [0.099 – 2.423]        | 0.381          |
| <b>Total Bilirubin</b>                  | 1.013 [1.002 – 1.025]        | 0.027          |
| <b>INR</b>                              | 1.007 [0.999 – 1.015]        | 0.105          |
| <b>Sodium</b>                           | 1.108 [0.895 – 1.372]        | 0.346          |
| <b>Albumin-bilirubin score (ALBI)</b>   | 2.547 [0.297 – 21.817]       | 0.394          |
| <b>Serum Albumin level</b>              | 1.139 [1.010 – 1.284]        | 0.034          |
| <b>Pre-LT sepsis</b>                    | 0.682 [0.124 – 3.734]        | 0.659          |
| <b>Pre-LT dialysis</b>                  | 0.349 [0.064 – 1.906]        | 0.224          |
| <b>Pre-LT Mechanical Ventilation</b>    | 1.940 [0.354 – 10.616]       | 0.445          |
| <b>Pre-LT vasoactive drug use</b>       | 1.986 [0.400 – 9.849]        | 0.401          |
| <b>SBP as a Triggering Factor</b>       | 0.243 [0.028 – 2.084]        | 0.122          |
| <b>Number of failing organs/systems</b> | 1.302 [0.822 – 2.062]        | 0.261          |
| <b>CLIF OF</b>                          | 1.167 [0.891 – 1.529]        | 0.263          |
| <b>CLIF- C ACLF score</b>               | 1.053 [0.974 – 1.138]        | 0.197          |

A multivariate analysis by the Cox regression method was realized with the 90 days mortality outcome (Table 7b). According to this analysis, none of the two studied variables were associated with the outcome.

**Table 7b.** Multivariate analysis of associated factors with 90 days post-LT mortality (Cox regression method).

|                             | <b>Hazard Ratio [IC 95%]</b> | <b>p-Value</b> |
|-----------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Serum albumin</b>        | 0.942 [0.535-1.658]          | 0.836          |
| <b>Total bilirubin (TB)</b> | 1.019 [0.964-1.077]          | 0.504          |

A comparison between patients who survived 90 or more days versus patients who died within the first 90 days was performed (Table 8). For non-parametric variables, the Mann-Whitney U test was used; T-test was performed for the comparison of parametric variables. For comparison of categorical variables, the chi-square test or Fisher's exact test was used. According to this analysis, neither of the two variables studied was associated with the outcome.

**Table 8.** Comparative analysis between ACLF patients who died in the first 90 days post-LT (N=6) vs. patients who survived 90 days post-LT (N=19).

| <b>VARIABLES WITH NON-PARAMETRIC DISTRIBUTION, COMPARISON BY MANN-WHITNEY U TEST</b> |                                  |                          |                                     |                |
|--|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------|
|  | <b>All patients (N=25, 100%)</b> | <b>Alive (N=19; 76%)</b> | <b>Death (N=6; 24%) HR [IC 95%]</b> | <b>p-Value</b> |
|  |                                  | <b>Median</b>            | <b>Median</b>                       |                |
|  |                                  |                          |                                     |                |

\* Comparison by Fisher's Exact Test

## DISCUSSION

For ACLF-3 cases, the mortality percentages reach 90% in 28 days for non-transplanted patients.<sup>18</sup> In ACLF a high mortality is expected, reaching 33% in 28 days and 51% in 90 days (Jalan, Saliba J Hepatol 2014; estudo CANONIC). It is clear in literature that LT is the only treatment capable of providing survival for most patients in ACLF (1). Several studies have shown that short and long-term survival in LT patients is superior when compared to non-transplanted patients.<sup>2,4,6,15</sup> Based on data from UNOS, a study found that the probability of surviving while on a waiting list for more than 30 days without LT for patients with ACLF-3 was less than 10% vs. 90% for patients without ACLF.<sup>19</sup> Therefore, among LT listed patients, those with ACLF died nine times more than those without ACLF.

The present study analyzed 25 cirrhotic patients undergoing LT in ACLF at a single center. Survival rates of 79.3% at 90 days, 74.3% at 01 year, 56.2% at 03 years and 51.5% at 05 and 07 years were observed, a comparable result was found in literature.<sup>3,4,5</sup> There is no statistical difference between the overall survival of 25 patients undergoing LT versus 344 LT patients without ACLF at the same center. A recent study analyzed the outcomes of 116,582 patients listed for LT in the US. This study found that survival difference after 01 year of LT between patients without ACLF versus patients with 05 or 06 organ failures (ACLF-3) was only 9%.<sup>19</sup> At the present study, the survival difference in transplanted patients by ACLF was about 4.7% at 01 year, 16.6% at 03 years, 15.1% at 05 years and 9.6% at 07 years.



Studies evaluating prognostic factors of survival after LT in patients with ACLF are still scarce. At this cohort study, after univariate and multivariate analysis of several mortality predictors, no variables related to overall survival or mortality at 90 days and 01 year after LT were identified. In the few studies that evaluated prognostic factors of LT for ACLF, the most important survival predictor is ACLF grade (greater the number of organ failures, worse the outcomes).<sup>19</sup> This difference is even more evident when comparing patients in ACLF-1 or 2 as a single group versus ACLF-3,<sup>9,10</sup> given that this last group involves patients with three or more organ dysfunctions (multiple organ failures). At the present study, statistical difference at post-LT survival among the three grades of ACLF was not found.<sup>9</sup> Some recent studies have not found a difference in post-LT mortality between patients with different grades of ACLF, however they have pointed to a longer hospitalization and post-LT complications in patients with ACLF grade-3.<sup>2,6</sup> The organ allocation should be done in a way that allows critical patients who could benefit from transplantation to compete in a matched way with patients without ACLF.

Specific scores that can predict mortality in patients with liver failure are used, some specific to ACLF. In 2014, Jalan et al. compared MELD, MELD-Na, Child-Pugh and CLIF-C ACLF scores accuracy at predicting mortality in non-transplanted patients with the syndrome. Among these scores, CLIF-C ACLF showed the highest accuracy (74.4% for predicting 28-day mortality vs. 0.645% for the MELD score, 0.648% for MELD-Na score and 0.653% for Child-Pugh score). However, there are no specific scores to predict post-LT mortality in patients with ACLF. To predict post-LT mortality for general population of patients undergoing LT, MELD score could better accurate.

A recent pioneering study evaluating 301 patients undergoing LT at the authors' institution (Bernardi et al Dig Dis Sci, 2019), the ALBI score pre-LT was a mortality predictor post-LT, being associated with an increase of 83.6% in overall mortality. However, the ALBI score was not associated with an increase of mortality in the 25 ACLF patients included in the present study.

CLIF-C ACLF scores above 64 are associated with such high mortality outcomes as to be considered unacceptable for liver transplantation by some authors, considering the procedure and the institution of intensive measures as futile in these patients.<sup>9,18</sup> However, CLIF-C ACLF was not a poor prognostic factor in the analyzes of this series. Furthermore, in the present study, three patients who scored above 64 (with 65, 70 and 78) by the CLIF ACLF score survived the first year after LT, and one of them is alive after 12 years of transplant. All three of these patients showed clinical improvement, with recovery from their organ failures before being transplanted. The exact moment to carry out the transplant, specially for cases as those of ACLF-3 with extreme severity, is extremely difficult. It is believed that clinical improvement would be required for these patients before they could be considered for LT listing. This period of clinical improvement for some patients with ACLF-3 is called "golden window".

The association of the pre-LT golden window with better post-LT results was recently demonstrated by Sundaram et al. These authors evaluated the prognostic factors of mortality at one year after LT for patients in ACLF. These authors identified an association between regression from ACLF grade III to ACLF II or I with significant mortality reduction in 01 year.<sup>9</sup>

As for the precipitating factor of ACLF, SBP was related to ACLF precipitation in 11 patients (44%), followed by bacterial infections from other sites, in agreement with Western literature data, which include sepsis and pneumonia after SBP.<sup>9,11</sup> On the other hand, none of the patients presented alcohol intake as a precipitating factor, described in the literature as a decompensation frequent causes.<sup>9</sup> Only 02 patients (8%) had a precipitating factor identified as a non-infectious cause (indicated as drug cause and acute biliary pancreatitis). Five patients had no identified triggering factor (20%), this number being lower than that described in literature, according to which, up to 40% of the time, the cause may not be identified.<sup>11,12</sup> It has also been described that the number of ACLF precipitating events is more important than the type of decompensation as a prognostic factor.<sup>9</sup> In the present study, three patients (12%) had more than one precipitating factor identified, of which two did not survive the first year after LT.

For all patients in the study, the most common dysfunction was renal injury, present in 19 patients (76%), followed by failure of blood coagulation system and liver failure [(both with 11 patients (44%)]. When observed in relation to ACLF grades, renal failure was also the most frequent for patients in ACLF grades 1 and 2. On medical literature, the organ/systems most common failures affecting ACLF patients are, in order: renal (56% of patients), liver (44%), coagulation (28%), brain (24%), circulation (17%) and respiratory (9%).<sup>8,16</sup> In ACLF-3 patients, all systems appear to be highly prevalent.

One limitation of the present study was the sample size. This increases the chances of a type II error occurring. In other words, it may be that by increasing the number of ACLF cases, some of the variables that were not significant in the univariate

analysis could become significant for post-LT death outcomes in ACLF.

Another difficulty in carrying out this work was that, as this was a retrospective study arising from the medical records review, the records did not always include ACLF term, making it difficult to identify patients with the syndrome for inclusion, probably underestimating the number of cases that occurred during the study period.

LT promotes long-term survival for most ACLF transplanted patients, even for those with 05 or 06 organ failure, as long as the golden window be respected. Although none of the analyzed variables in this study have been shown to be a prognostic factor associated with post-LT survival in patients with ACLF, we believe that additional studies will bring greater understanding of these factors, continuing to improve care and allowing better survival outcomes for this population.

## REFERENCES

1. Goussous, N., Xie, W., Zhang, T., Malik, S., Alvarez-Casas, J., Gray, S. H., Barth, R. N., Thuluvath, P. J., & LaMattina, J. C. (2021). Acute on Chronic Liver Failure: Factors Associated With Transplantation. *Transplantation direct*, 7(12), e788. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001245>
2. Artru, F., Louvet, A., Ruiz, I., Levesque, E., Labreuche, J., Ursic-Bedoya, J., Lassailly, G., Dharancy, S., Boleslawski, E., Lebuffe, G., Kipnis, E., Ichai, P., Coilly, A., De Martin, E., Antonini, T. M., Vibert, E., Jaber, S., Herrero, A., Samuel, D., Duhamel, A., ... Saliba, F. (2017). Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A

multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *Journal of hepatology*, 67(4), 708–715. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.009>

3. Moon D-B, Lee S-G, Kang W-H, Song G-W, Jung D-H, Park G-C, et al. Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-On-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients. *Am J Transpl* (2017) 17(7):1833–42. doi:10.1111/ajt.14198

4. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic Liver Failure: Excellent Outcomes after Liver Transplantation but High Mortality on the Wait List. *Liver Transpl* (2013) 19(8):879–86. doi:10.1002/lt.23678

5. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès JP, Landais P, Feray C, et al. Impact of Acute-on-chronic Liver Failure on 90-Day Mortality Following a First Liver Transplantation. *Liver Int* (2017) 37(5):684–93. doi:10.1111/liv.13355

6. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver Transplantation in the Most Severely Ill Cirrhotic Patients: A Multicenter Study in Acute-On-Chronic Liver Failure Grade 3. *J Hepatol* (2017) 67(4): 708–15. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.009

7. Feng, S., Goodrich, N. P., Bragg-Gresham, J. L., Dykstra, D. M., Punch, J. D., DebRoy, M. A., Greenstein, S. M., & Merion, R. M. (2006). Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 6(4), 783–790. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>)

8. Zaccherini, G., Weiss, E., & Moreau, R. (2020). Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 3(1), 100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
9. Schulz MS, Gu W, Schnitzbauer AA, Trebicka J. Liver Transplantation as a Cornerstone Treatment for Acute-On-Chronic Liver Failure. *Transpl Int*. 2022 Mar 17;35:10108. doi: 10.3389/ti.2022.10108. PMID: 35572467; PMCID: PMC9099355.
10. Sundaram, V., Jalan, R., Wu, T., Volk, M. L., Asrani, S. K., Klein, A. S., & Wong, R. J. (2019). Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 156(5), 1381–1391.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.00711>. Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 66(3), 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>
12. Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., Ginès, P., & EASL-CLIF Consortium CANONIC Study (2015). Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*, 62(1 Suppl), S131–S143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>
13. Leão GS, Lunardi FL, Picon RV, Tovo CV, de Mattos AA, de Mattos ÂZ. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol*. 2019 Mar-Apr;18(2):373-378. doi: 10.1016/j.aohep.2019.01.001. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31053547.
14. Picon RV, Bertol FS, Tovo CV, de Mattos ÂZ. Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian

cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2017 Jul 28;23(28):5237-5245. doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5237. PMID: 28811718; PMCID: PMC5537190.

15. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1047- 1056. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.007. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30071241.

16. Perricone G, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Syndrome That Has Reclassified Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019 Dec 20;14(5):171-175. doi: 10.1002/cld.857. PMID: 31879558; PMCID: PMC6924966.

17. Sarin SK, Choudhury A. Management of acute-on-chronic liver failure: an algorithmic approach. *Hepatol Int.* 2018 Sep;12(5):402-416. doi: 10.1007/s12072-018- 9887-5. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30116993.

18. Sundaram V, Patel S, Shetty K, Lindenmeyer CC, Rahimi RS, Flocco G, Al-Attar A, Karvellas CJ, Challa S, Maddur H, Jou JH, Kriss M, Stein LL, Xiao AH, Vyhmeister RH, Green EW, Campbell B, Cranford W, Mahmud N, Fortune BE; Multi-Organ Dysfunction and Evaluation for Liver Transplantation (MODEL) Consortium. Risk Factors for Posttransplantation Mortality in Recipients With Grade 3 Acute-on-Chronic Liver Failure: Analysis of a North American Consortium. *Liver Transpl.* 2022 Jun;28(6):1078-1089. doi: 10.1002/lt.26408. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35020260; PMCID: PMC9117404.

19. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol.* 2018 Nov;69(5):1047- 1056. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.007. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30071241.

