

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

Jane Cronst¹ , Marcelo de Abreu Pinto¹, Lucas Prediger¹ ,
Rafaela Kathrine Silva¹ , Soraia Arruda¹ , Marcio Fernandes Chedid¹ 

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul  – Porto Alegre (RS), Brasil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.460_pt

Autora correspondente:
janecronst@gmail.com

Editora de Seção
Ilka de Fátima S F Boin

Recebido
Fev. 6, 2022

Aprovado
Abr. 14, 2022

Conflito de interesse
Nada a declarar.

Como Citar
Cronst J, Pinto MA, Prediger L, Silva RK, Arruda S, Chedid MF. *Acute-on-Chronic Liver Failure: Diagnóstico ao Transplante Hepático*. BJT. BJT. 2022.25(03):e0422. https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.460_pt

eISSN
2764-1589



Resumo: **Introdução:** Pacientes em *acute on chronic liver failure* (ACLF) 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 no que tange ao prognóstico pós-transplante. **Objetivos:** Revisar os diferentes aspectos dos pacientes em ACLF, abrangendo os conceitos da síndrome adotados por diversas 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 PubMed, Medline e Biblioteca Eletrônica Científica Online (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 os do 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 no que tange ao prognóstico pós-transplante dos pacientes em ACLF 3, com tendência cada vez maior na indicação do transplante mesmo para esses pacientes. **Conclusões:** Os desfechos variam entre pacientes em ACLF de acordo com o grau da doença. O transplante hepático tem sido mais frequentemente indicado em ACLF 3, tendo o tempo de espera impactado os resultados. São necessários mais estudos para definir quais subgrupos de pacientes se beneficiam mais do transplante hepático.

Descritores: Insuficiência Hepática Crônica Agudizada; Cuidados Críticos; Tomada de Decisões; Falência Hepática; Transplante de Fígado; Sobrevida.

INTRODUÇÃO

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) é uma condição caracterizada pela descompensação aguda da cirrose associada à falência de órgãos, com alta mortalidade a curto prazo.^{1,2} 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.

Dados da literatura apontam que entre 24 e 40% dos pacientes cirróticos admitidos nos hospitais apresentam ACLF.³ Geralmente, a síndrome tem fator precipitante, na maioria das vezes infecção bacteriana, seguido por alcoolismo ativo e reativação aguda de hepatite B,² no entanto a causa não é identificada em 40 a 50% das vezes.^{2,3} No Ocidente, a maioria dos pacientes que evoluem para ACLF apresenta cirrose secundária ao uso de álcool ou por vírus da hepatite C como causa da hepatopatia. A sua mortalidade foi descrita em 33% pelo estudo Canonic, mas encontrada na literatura como entre 15 e 80% em 28 dias, dependendo do grau da doença.⁴

Mesmo nos pacientes que se recuperam de ACLF sem o transplante, a mortalidade estimada para os próximos seis meses é estimada entre 40 e 60%.⁵

Este 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 dos artigos foi feita pelas bases de dados PubMed, Medline e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) utilizando os descritores “ACLF definitions” e “Liver transplantation ACLF”, conduzida entre setembro de 2021 e janeiro de 2022. A busca abrangeu 469 artigos. Entre eles, foram selecionados 22 cujos resumo e título apresentavam as informações mais objetivamente condizentes com a intenção de nosso estudo e mais densas que permitissem a revisão dos aspectos da síndrome dos pacientes em ACLF, de seu diagnóstico, tratamento e experiência no transplante hepático para essa população.

Excluíram-se 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).

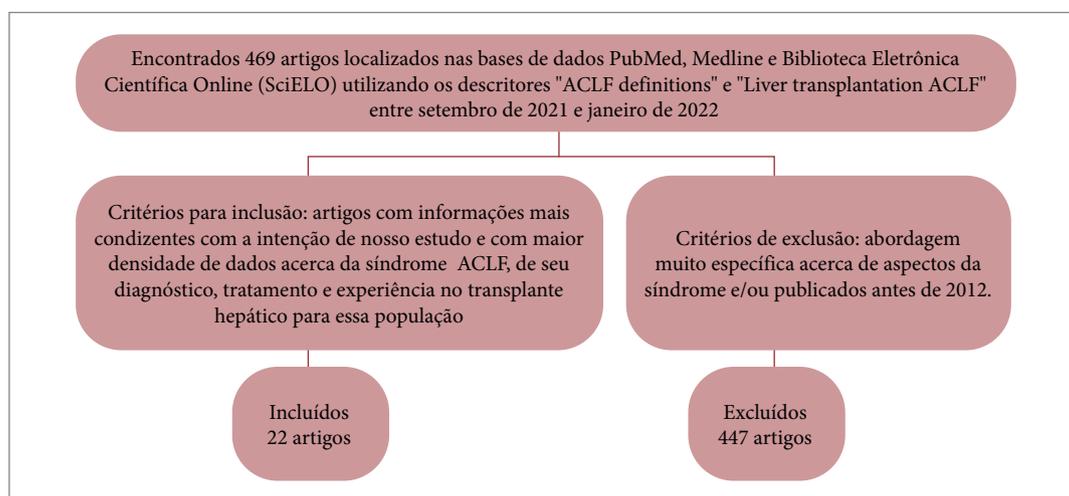


Figura 1. Fluxograma da metodologia de pesquisa dos artigos incluídos neste estudo.

RESULTADOS

Definições para ACLF

Existem mais de 10 definições para ACLF. A primeira delas 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.⁶ 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 nessa classificação, sempre uma causa intra-hepática). Como critério de exclusão, presença de episódio de ascite prévia ou de fator extra-hepático desencadeando a descompensação, tal como infecção bacteriana.^{6,7} 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 esses não são critérios envolvidos na definição em si. Ainda de acordo com essa classificação, falência hepática aguda é definida por icterícia (nível sérico de bilirrubina total maior ou igual a 5 mg/dL) e coagulopatia (*international normalized ratio* – INR – maior ou igual a 1,5 ou atividade da protrombina menor que 40%) associadas a quadro evolutivo de quatro semanas de ascite e/ou encefalopatia hepática.⁶

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

Com as finalidades 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 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.⁷ De acordo com os achados desse estudo, o diagnóstico de ACLF foi definido pela presença de descompensação aguda da cirrose associada com falência de um ou mais órgãos – pela sua presença, número e tipos de órgão acometidos – e alta mortalidade a curto prazo ($\geq 15\%$ em 28 dias).^{3,6} Conforme a definição estabelecida, pacientes com descompensação prévia da cirrose também podem ser caracterizados como em ACLF. A gravidade da doença foi classificada em graus 1, 2 e 3, dependendo do número de órgãos acometidos, com os desfechos de mortalidade bastante diferentes.^{3,7}

O EASL-CLIF acabou mostrando a definição que melhor prediz o prognóstico dos pacientes em ACLF.⁷ 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 para CLIF Consortium Organ Failure score (CLIF-C OF), sendo o escore específico para prever o prognóstico de pacientes em ACLF.³ Esse escore avalia seis 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 grau 3. Estudos já validaram sua superioridade nesse sentido quando comparados a *model for end-stage liver disease* (MELD), MELD-Na e Child-Pugh. O CLIF-C ACLF 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.^{5,8} Análises derivadas do estudo Canonic também apontaram que pacientes em ACLF com falência de mais de quatro 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.

Um estudo de Correlius 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, são de 100%, tornando fútil o suporte intensivo ou a listagem para TH.⁸ No estudo Canonic, a maioria dos pacientes apresentava cirrose em decorrência de álcool e do vírus da hepatite C, e os principais eventos desencadeantes de ACLF observados foram a hepatite por álcool e infecção bacteriana e/ou hemorragia gastrointestinal.⁶

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 Estados Unidos e Canadá, cujos dados foram coletados de modo prospectivo.⁶ Semelhantemente à definição da EASL, também considerou pacientes com ou sem episódios de descompensação prévia. A principal causa de precipitação de ACLF encontrada foi infecciosa (extra-hepática). Caracteriza-se pela falência de dois a quatro sistemas, pois exclui causas hepáticas e de coagulação (considera quatro 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 e observacional que incluiu 1.322 pacientes com cirrose ou falência hepática decorrente do vírus da hepatite B, admitidos em 13 hospitais da China. Esses pacientes apresentavam doença hepática crônica com ou sem cirrose, com descompensação aguda.⁶ As principais causas de descompensação observadas neles foram reativação do vírus da hepatite B e/ou infecção (bacteriana). Também avalia seis sistemas ou órgãos para sua definição: fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e respiratório.⁶

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 são responsáveis por grande parte de óbitos e internações de hepatopatas. Interessante observar que ACLF ocorre em pacientes com cirrose presente, ou na ausência desta, mas com doença hepática subjacente.³

Graus de ACLF

APASL

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

Tabela 1. Escore APASL Acute-on-Chronic Liver Failure Research Consortium (AARC)*.

Pontos	Bilirrubina total (mg/dL)	Grau de encefalopatia	International normalized ratio	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

*Grau AARC-ACLF de acordo com os escores apontados: grau 1: soma de 5-7 pontos; grau 2: soma de 8-10 pontos; grau 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.^{3,7} O ACLF grau 1 contempla três subgrupos:

- pacientes somente com falência renal;
- pacientes com falência de somente um dos sistemas – hepático, coagulação, circulação ou pulmonar – associada ao aumento do nível sérico de creatinina de 1,5 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 a 1,9 mg/dL;

O ACLF grau 2 abrange pacientes com falência de dois órgãos (ou sistemas), e o ACLF grau 3, pacientes com falência de três ou mais órgãos (ou sistemas).

NACSELD

Pela definição de ACLF dada pela NACSELD, os pacientes também são classificados de acordo com o número de sistemas acometidos: falência de dois, três ou quatro órgãos ou sistemas.

São definidores de falência:

- renal: necessidade de diálise ou outra forma de substituição renal;
- cérebro: encefalopatia hepática grau III ou IV (West Haven Criteria);
- circulação: pressão arterial média < 60 mmHg ou redução de 40 mmHg 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 COSSH utiliza o escore CLIF-C OF para estabelecer falência de órgãos e se assemelha à classificação da EASL, também classificando os pacientes em três graus, de acordo com a gravidade:

ACLF grau 1 é subdividida em:

- paciente unicamente com falência renal;
- paciente unicamente com falência renal associada ao INR > 1,5 ou mais, ou à creatinina sérica de 1,5 a 1,9 mg/dL, ou à encefalopatia grau I ou II, ou a qualquer combinação dessas alterações;
- paciente com falência de um único sistema – de coagulação, respiratório, circulatório – associada à creatinina sérica entre 1,5 e 1,9 mg/dL ou à encefalopatia hepática de grau I ou II, ou ambos;
- paciente com falência cerebral associada a nível sérico de creatinina de 1,5 a 1,9 mg/dL.

ACLF grau 2 inclui pacientes com falência de dois órgãos os sistemas, e ACLF grau 3, aqueles com falência de três ou mais.⁶

Mais recentemente, foi proposto um escore pela NACSELD para prever sobrevida em 30 dias nos pacientes em ACLF. Pela NACSELD, o diagnóstico de ACLF é feito pela falência de dois ou mais órgãos extra-hepáticos. Em estudo de 2018, avaliou-se 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 idade do paciente, valor de MELD, contagem de glóbulos brancos, albumina sérica na admissão e presença de infecção. Observou-se que o principal preditor de mortalidade foi a presença de infecção ativa, independentemente do valor de MELD, contagem de glóbulos brancos e valor de albumina na admissão. Porém, em estudo conduzido na Europa, o escore NACSELD-ACLF mostrou subestimar o diagnóstico de pacientes em ACLF quando comparado ao EASL-CLIF.^{2,22}

A World Gastroenterology Organization (WGO) propõe uma classificação baseada na doença hepática subjacente dos pacientes com ACLS:³

- tipo A ACLF: pacientes com doença hepática subjacente, sem cirrose;
- tipo B ACLF: pacientes com cirrose prévia compensada;
- tipo C ACLF: pacientes com cirrose prévia descompensada.

Essa classificação não é contemplada na definição de ACLF adotada pela 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 tiveram descompensação prévia da cirrose, apresentam desfechos melhores quando com ACLS. Ainda não se sabe o mecanismo, mas parece estar relacionado à adaptação ao estado hiperinflamatório da doença.³

Cirrose descompensada × 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. Depois disso, as alterações do fluxo sanguíneo e metabolismo hepático levam ao acúmulo de ascite, período chamado de cirrose descompensada,

associado à sobrevida de três a cinco anos.⁷ Essa fase também é caracterizada pelo surgimento de coagulopatia, encefalopatia, infecções recorrentes e hemorragia digestiva, requerendo hospitalização.⁹

Sabe-se que, quando tratada a causa, é possível 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, entre aqueles com o vírus da hepatite B ou da hepatite C, tenha o vírus tratado,⁷ impedindo assim o processo de necrose contínua e desestruturação da arquitetura do parênquima hepático, que aumenta a resistência ao fluxo venoso e, conseqüentemente, a hipertensão portal.

A diferenciação entre cirrose descompensada e ACLF é a presença de falência de órgãos – e não apenas disfunção associada.⁷ 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 1.071 pacientes admitidos com descompensação aguda de cirrose em 48 hospitais da Europa. Desses pacientes, 218 desenvolveram ACLF em 90 dias. Entre as características mais marcantes do grupo, observaram-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.⁹ Pacientes que evoluem em 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.⁹

Embora contraditórios, alguns estudos revisados no nosso trabalho descrevem que até 40% dos pacientes que evoluem em ACLF não apresentam um fator precipitante identificado. No continente asiático, reativação do vírus da hepatite B em infecção crônica, infecção por hepatites A e E, hepatite alcoólica aguda e infecção bacteriana aguda são gatilhos mais descritos como precipitantes de ACLF. No Ocidente, as causas mais apontadas são infecções bacterianas e alcoolismo ativo.⁷

A sepse é a maior complicação da cirrose e a causa mais comum da precipitação de ACLF, sendo reconhecida em 30% dos casos.⁷ Decorre de múltiplas deficiências imunológicas e frequentemente é causa de morte ou de saída da lista de transplante.¹² O aumento da permeabilidade das paredes do intestino predispõe a peritonite bacteriana espontânea, um dos principais causadores da sepse.

A fisiopatologia do paciente em ACLF tem restrita correlação com um estado de inflamação, observando-se elevação nos níveis de interleucinas e fatores de inflamação (de maneira especial, IL-6, IL-1 β , IL-8 e reação em cadeia da polimerase – PCR) e leucitose desses pacientes, mesmo quando não se identifica um foco de infecção ativa. Quanto pior a disfunção de órgãos, mais elevados esses marcadores, normalmente evidenciando piora no estado de inflamação.^{2,7} A elevação desses elementos provoca dano tissular colateral e contribui com a falência de órgãos. O papel de moléculas expressas por microrganismos conhecidas como *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) e *damage-associated molecular patterns* (DAMP) está bem descrito na ativação do estado de inflamação sistêmica. PAMPs são reconhecidas pelos receptores celulares *pattern-recognition receptors* (PRR) 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, do supercrescimento bacteriano e da piora do sistema imunológico verificados nos pacientes cirróticos.⁶

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

O estado de inflamação sistêmica culmina na hipoperfusão tissular, grande parte causada pelo aumento da liberação de óxido nítrico, cuja síntese também é estimulada pelas PAMPs. Pelo aumento do óxido nítrico, temos a vasodilatação esplâncica e, como resposta, a hipoperfusão renal, que culmina em insuficiência renal aguda ou síndrome hepatorenal.¹⁶

Dano tissular decorrente à leucitose e infiltração das células de defesa nos capilares gera um ciclo de lesão celular, surgimento de microtrombos e apoptose, bem como liberação de DAMPs e progressão da inflamação.⁶

Arrolada na falência de órgãos, a disfunção mitocondrial também foi observada nos pacientes em ACLF, observando-se a deficiência na produção de adenosina trifosfato e fosforilação oxidativa.⁶

Tratamento

Manejo do paciente em ACLF

O tratamento do paciente em ACLF visa à pronta identificação da causa (quando identificada) e ao manejo da falência de órgãos que acompanha a síndrome. A mais comum das disfunções observadas é a renal, seguida da coagulopatia e encefalopatia. Cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI) são fundamentais, observando-se a necessidade de transferência desses pacientes para centros especializados que oferecem transplante hepático.

A condição do paciente em ACLF é bastante dinâmica, podendo ser constatada rápida melhora ou piora. Os primeiros três a sete dias de evolução costumam apresentar melhor correlação com o prognóstico do que a gravidade exibida no início do quadro.⁶ De acordo com o estudo Canonic, pacientes em ACLF 3 após três a sete dias do diagnóstico têm o pior prognóstico, o que está diretamente ligado ao número de falência de órgãos.⁶

Pacientes em ACLF devem ser internados em UTI. São imunodeficientes e suscetíveis às infecções, que, quando instaladas, apresentam potencial gravidade. Já na admissão, 37% dos pacientes apresentam alguma infecção e 46% dos demais evoluem com infecção nas quatro semanas subsequentes.⁶ Os escores de MELD e Child-Pugh podem não refletir adequadamente o estado de disfunção orgânica do paciente.²²

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 imunossupressos, sarcopênicos, manipulados e invadidos, pacientes em ACLF são bastante suscetíveis a infecções fúngicas.¹ Deve-se considerar terapia antifúngica também, sobretudo quando não há melhora após 48 horas da terapia antimicrobiana.¹

Manejo da insuficiência renal

Sabe-se que pacientes em ACLF pré-transplante com insuficiência renal aguda são predispostos a pior sobrevida pós-transplante e aumento das taxas de doença renal crônica.¹ A infusão de albumina parece ser efeito protetor nos estágios de falência renal I e II e na síndrome hepatorenal (SHR). Ainda na SHR, vasopressores como norepinefrina e terlipressina são a ferramenta mais importante no combate à doença.⁶ Hemodiálise deve ser utilizada sempre que necessário, mas preconiza-se evitar a instituição precoce.⁶ A United Network for Organ Sharing (Unos), dos Estados Unidos, orienta o transplante simultâneo de rins e fígados para os pacientes em ACLF e taxa de filtração glomerular < 25 mL/min ou que precisam de diálise por seis ou mais semanas.⁶

Proteção do sistema respiratório

A intubação orotraqueal é indicada aos pacientes com rebaixamento do sensório (Glasgow menor ou igual a 8) e encefalopatia grau IV como proteção da via aérea. Faz-se importante utilizar estratégias de proteção ventilatória. Posição prona é aconselhável sempre que possível. Drenagem de ascite por meio 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. Os pacientes em ACLF, no entanto, podem desenvolver quaisquer das complicações pulmonares presentes em outros pacientes críticos.¹

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 neurormônios 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.¹ Aconselha-se: manter as medidas de pressão arterial média > 65 mmHg; considerar o uso de albumina 5% para ressuscitação volêmica, especialmente em casos de peritonite bacteriana espontânea, IRA e drenagem de ascite volumosa durante paracentese; preferir noradrenalina como vasopressor, seguida de epinefrina e vasopressina; usar hidrocortisona endovenosa em caso de choque refratário (norepinefrina > 0,5 mg/kg.min).⁶

Controle da coagulação

É aconselhada a reposição de fibrinogênio e plaquetas em pacientes com deficiência severa (respectivamente, < 1 g/L e < 20.000 × 10⁹/L) a serem submetidos a procedimentos invasivos. Deve ser realizada profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes sem coagulopatia severa.⁶

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^{1,6} para exclusão de outras causas.

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

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*, porém sem mostrar aumento de sobrevida. Essa terapia substituiria três funções hepáticas: desintoxicar, estimular a regeneração hepática e prevenir injúria hepática progressiva. Alguns sistemas têm sido estudados, entre eles o *molecular adsorbent recirculating system* (MARS), Prometheus e células-tronco, até o momento todos sem alterar as taxas de mortalidade.⁵

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 o uso de albumina como ponte até o transplante, mas, até o momento, sem resultados conclusivos apontando benefícios.⁶

Transplante no ACLF

A experiência e o conhecimento do TH para o paciente em ACLF têm aumentado em todo o 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. Com a 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 se sabe que alguns apresentam prognóstico extremamente pobre mesmo se levados ao TH. Assim, discriminar esses pacientes torna-se fundamental, dada a escassez da oferta de enxertos.

Pacientes em grau I de ACLF apresentam pouca diferença no prognóstico do resultado do transplante quando comparados aos 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 3 apresentam mortalidade pós-TH em taxas substancialmente mais significativas.⁶ Enquanto as taxas de sobrevida após o transplante dos pacientes em ACLF graus 1 e 2 são descritas como de 82 a 90% após o primeiro ano, nos casos de falência de três ou mais órgãos (ACLF 3), observa-se comprometimento extremo do paciente, no qual as taxas de sobrevida ou resposta ao TH podem se aproximar de até 80% de mortalidade, e em determinados casos de extrema gravidade o ato do TH pode ser considerado tratamento fútil.

Tanto a Unos quanto associações europeias conseguiram evidenciar melhora nos desfechos com a indicação de TH para pacientes em ACLF 3.⁵ Em geral, considera-se que pacientes em ACLF grau 1 ou 2, desde que não apresentem infecção fora de controle, se encontram na *golden window*, momento que pode encerrar-se ao chegar ao estágio 3 da doença, mesmo quando esses pacientes apresentam escore de MELD-Na baixo.^{1,10}

Seguindo a tendência da maioria dos grupos e estudos de hoje, de acordo com o estudo Canonic, mesmo pacientes com falência de mais de três órgãos ou CLIF-C ACLF > 64, bem como 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-TH.⁸

Os desfechos em mortalidade para pacientes em ACLF 3 apresentam variação na literatura. A sobrevida 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 um ano.¹¹ Já em um estudo de Vinay que comportou 3.636 pacientes transplantados em ACLF, foi demonstrado benefício importante na sobrevida em um ano para pacientes em ACLF grau 3 que conseguiram passar para ACLF grau 2 submetidos a TH, especialmente em casos de pacientes abaixo de 60 anos, para os quais a taxa de sobrevida foi estimada em 88% em um ano. Esse mesmo estudo foi o primeiro a apontar que a recuperação da falência circulatória, respiratória e neurológica teve o principal impacto na melhora da sobrevida em um ano dos pacientes em ACLF 3 transplantados.¹¹ Ainda, ele demonstrou que pacientes com mais de 60 anos apresentaram taxa de sobrevida abaixo de 75% em um 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 um ano.¹¹

Dados de uma metanálise indicaram diferença significativa entre a sobrevida de pacientes ACLF transplantados e não transplantados: respectivamente, 85,3% × 28,2% em um ano.¹² O preditor mais importante na sobrevida dos pacientes em ACLF foi claramente apontado como o grau de ACLF: quanto maior o número de falência de órgãos, pior o desfecho, sendo a falência ventilatória o principal preditor negativo apontado nesse estudo.¹² Essa metanálise também revelou que o atraso no transplante, a idade do receptor, a qualidade do enxerto e a necessidade de ventilação mecânica antes do transplante foram associados a piores resultados. Constatou ainda que o tempo de internação hospitalar e na UTI, bem como o consumo de insumos hospitalares, foi maior nos pacientes em ACLF transplantados quando comparados aos sem ACLF transplantados.¹²

Outra consideração importante é a de que os pacientes em ACLF com perda de função renal nem sempre a recuperam, com um estudo mostrando perda média permanente da taxa de filtração glomerular de 10 mL/min/1,73 m² mais que os pacientes não ACLF após um ano de TH. Demonstrou 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 três meses do TH parece ser o maior preditor da perda a longo prazo.¹³

A sobrevida a longo prazo (cinco anos) após o TH em pacientes em ACLF foi apontada como de 67,7% para pacientes em ACLF 3 e de 75 a 79% em pacientes em ACLF 1 ou 2, e a causa de morte mais recorrente 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 cinco anos.¹⁴ Mesmo para pacientes em ACLF 3, o estudo indicou sobrevida em cinco 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 se associa a pacientes bastante críticos, possivelmente já fora da janela ideal para o transplante. Faz-se 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 se torna muito grave para o procedimento.

O escore MELD-Na, 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 apresentavam 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 por esse modelo pode não refletir a gravidade de pacientes em ACLF, como no caso dos encefalopatas, sarcopênicos, aqueles com ascite refratária, com colangite esclerosante primária, síndrome hepatopulmonar e carcinoma hepatocelular (CHC) (apesar de os casos de CHC serem beneficiados por modificações na pontuação). Pode-se afirmar que pacientes em ACLF apresentam características distintas e que nem sempre exibem pontuação compatível com seu *status* de gravidade. Tampouco são contempladas importantes funções, como sistema circulatório, respiratório, idade e contagem de glóbulos brancos, fatores relevantes que impactam no prognóstico do ACLF.⁵

Além disso, um estudo de coorte conduzido nos Estados Unidos também observou que o escore MELD-Na não foi capaz de prever o risco de óbito em 90 dias dos pacientes em ACLF,¹⁵ e apenas uma pequena parte desses 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 de avaliar os pacientes em ACLF ficou mais evidente entre os pacientes com grau I do que aqueles com grau 2 ou 3; 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. Muitos deles não chegam a pontuar o suficiente para ter essa possibilidade terapêutica contemplada.¹⁵

Na coorte desse estudo, apesar de a média de pontuação dos pacientes em ACLF ter sido maior do que a dos não ACLF (26 × 15, respectivamente), as taxas de óbito em 90 dias foram de 21% para os pacientes 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% foi considerado para transplante hepático e menos de 1% chegou a ser listado.¹⁵

Como citado, a mortalidade dos pacientes em ACLF 3 na lista de espera para transplante é maior, mesmo entre aqueles com menor MELD-Na. A literatura sugere que pacientes em ACLF 3 podem apresentar mortalidade semelhante à dos pacientes em falência hepática aguda.¹⁵ Para estes, transplante hepático realizado num intervalo de tempo menor do que 30 dias após inclusão na lista foi associado à menor mortalidade, com taxas de sobrevida descritas em até 80% em um 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 em ACLF grau 2 ou 3 com MELD < 25 do que para os sem ACLF e com MELD > ou igual a 35.¹⁰ 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 se correlacionar fortemente com a evolução desfavorável no ACLF.¹⁵

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, além do uso de fígado marginal (*donor risk index* – DRI > ou igual a 1,7), que também diminuiu a sobrevida após o primeiro ano do transplante. A análise dos pacientes em ACLF 2 associou falência neurológica e renal à retirada de lista ou óbito na espera e na mortalidade no primeiro ano após o transplante, nesse caso também com utilização de ventilação mecânica.¹⁵

Pensando nessas incertezas, um interessante estudo conduzido com pacientes registrados na Unos em 2021¹⁶ tentou desenvolver uma cadeia de Markov para maximizar a sobrevida de pacientes em ACLF listados nos primeiros sete dias. Para tanto, dividiu 5.851 pacientes em seis grupos (menores ou maiores de 60 anos, número de órgãos em falência – 3 × 4-6 –, falência hepática ou extra-hepática), considerou tempo de espera em lista e comparou desfecho de sobrevida em um ano quanto ao recebimento precoce do órgão e à qualidade do enxerto (DRI < ou igual a 1,7 = ótimo; ou DRI > ou igual a 1,7 = fígado marginal). Para decisão do melhor momento a aceitar a oferta do enxerto, foram levados em conta risco de óbito sem o transplante, sobrevida pós-TH e incerteza da qualidade de enxertos oferecidos posteriormente. O estudo encontrou que para todos os pacientes, considerando os sete primeiros dias na lista de espera, a precocidade no transplante foi o principal fator a impactar positivamente na sobrevida, de maneira especial para pacientes com > igual de 60 anos e naqueles com 4-6 falência de órgãos (entre estes, em qualquer idade). Também pelos resultados do estudo, ainda que com 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. Esse 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.¹⁵

A mortalidade dos pacientes em ACLF na lista de espera varia bastante entre países do mundo, mesmo no 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.¹⁷

Os principais fatores apontados como relacionados ao aumento da mortalidade após o transplante foram nível sérico de lactato > 4 mmol/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 terapia de substituição renal ou em UTI.¹⁷

Esse mesmo estudo mostrou outras divergências importantes sobre a prática do transplante para pacientes em ACLF, com diferenças significativas nas taxas de pacientes em ACLF que acabam sendo levados para transplante, possivelmente ligadas à diferença de acesso ao TH ao longo das regiões, mas que a taxa de sobrevida dos pacientes em ACLF levados ao transplante após um ano foi superior 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 entre a percepção das equipes sobre os desfechos do TH nos pacientes ACLF e a forma como esses pacientes competem na lista de espera pela oferta com outros pacientes. No estudo, a média de dias na fila de espera para o TH dos pacientes em ACLF foi, respectivamente, de 20, oito e cinco dias para os pacientes em ACLF graus 1, 2 e 3, e o óbito dos pacientes que não foram a TH ocorreu em média no sétimo dia, o que permitiu aos autores afirmar que nesses pacientes mais graves, possivelmente o óbito tenha se relacionado à ausência do transplante.¹⁷ Em vistas de melhores desfechos, devem-se considerar na alocação do órgão destinado ao paciente em ACLF: idade do paciente doador, tempo de isquemia fria e logística do transplante.

Heise *et al.*¹⁸ publicaram um artigo em 2018 sugerindo um algoritmo para a tomada de decisão no tratamento de pacientes em ACLF, segundo o qual uma reavaliação diária entre os dias 3 e 7 da evolução do quadro guiaria 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 3, a sobrevida pós-TH quando o procedimento ocorreu em até 30 dias do diagnóstico foi de 82% e, quando se deu depois disso, de 79%. Por outro lado, 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 um 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 os que permaneceram em ACLF 3 no transplante tiveram taxas de 82%.⁵ Infelizmente, no estudo, 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 um ano nesses pacientes aponta a necessidade de maior conhecimento para identificar quais pacientes de fato serão beneficiados pelo procedimento e quais apresentam um prognóstico pobre e que, apesar do transplante, invariavelmente evoluirão para óbito.

Visando à identificação dos pacientes em ACLF 3 com benefício em TH, um estudo conduzido na Europa propôs o score Transplantation for ACLF-3 Model (TAM), 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 Patients¹⁹ na mortalidade em um ano pós-TH em pacientes ACLF 3: idade do receptor ≥ 53 anos, nível sérico de lactato ≥ 4 mm/L, ventilação mecânica com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg e contagem de leucócitos ≤ 10 G/L. A presença de três ou quatro fatores negativos falaria contra a indicação do TH, uma vez que o desfecho de sobrevida encontrado na população do estudo foi de 9,1% em um ano. Em contrapartida, pacientes com 0-1 fator de risco tiveram sobrevida de 84,5% após um ano do TH.¹⁹

Em um estudo conduzido recentemente na França²⁰ 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 doadores 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 mostraram-se nos pacientes em falência hepática aguda. Idade maior ou igual a 57,2 anos foi associada a pior desfecho.²⁰

Avaliando as características que se associaram à realização do TH, um estudo apontou que os valores de MELD-Na e do nível sérico de lactato foram os fatores preditivos considerados para o procedimento. Níveis séricos altos do lactato associaram-se à não realização do transplante, refletindo a gravidade dos pacientes.²¹ Esse mesmo estudo apontou que a incidência de complicações, custos e permanência de UTI, bem como necessidade de reintervenções, intubação orotraqueal (IOT) e TSR-terapia de substituição renal (TSR), foram mais frequentes entre os pacientes em ACLF 3 do que entre os em ACLF 1 e 2.

Levando-se em conta a necessidade de um score 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 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), a European Liver and Intestinal Transplant Association (ELITA) e a International Liver Transplantation Society (ILTS), sendo tendência que o projeto passe a ser adotado em outros países.

Possíveis contraindicações ao LT em ACLF

Por causa da 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 LT deve ser de ao menos 50% em cinco anos.⁵

No estudo de Trebicka *et al.*,⁵ 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 seis meses para indicação de TH, no entanto, em pacientes selecionados, foram citadas taxas de melhora na sobrevida de 77 a 97% desses pacientes, e apenas 10-13% desses pacientes retornaram ao alcoolismo para níveis prejudiciais após serem transplantados, mesmo sem a abstinência prévia desejada previamente ao procedimento.⁵

Sepses, fungemia ou infecção bacteriana representam contraindicação ao TH, já que o próprio procedimento cirúrgico e a imunossupressão induzida pioram a condição, mas, uma vez controladas, deve ser indicado o TH. É exceção à contraindicação na vigência de infecções a presença de colangite na colangite esclerosante primária.⁵

Infecção por vírus da imunodeficiência humana não tratada também contraindica o transplante, bem como alguns casos de falência respiratória, principalmente se PaO₂/FiO₂ for menor que 150. Doença maligna também contraindica o transplante, e podem ser consideradas contraindicações após detalhada avaliação presença de cardiomiopatia, hipertensão pulmonar grave e desnutrição grave.

CONCLUSÕES

Pacientes em ACLF apresentam características distintas dos demais hepatopatas. As definições da síndrome variam principalmente entre países do Ocidente e do Oriente e divergem quanto ao fator precipitante. Os desfechos com ou sem transplante hepático variam entre pacientes em 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 de indicar-se 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, por conseguinte, 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.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuição científica e intelectual ao estudo: Cronst J, Chedid MF; **Concepção e delineamento do artigo:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Produção técnica:** Cronst J, Chedid MF, Prediger L, Silva RK, Arruda S; **Análise e interpretação dos dados:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Análise estatística:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Redação do manuscrito:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA; **Revisão:** Chedid MF; **Aprovação do artigo final:** Cronst J, Chedid MF, Pinto MA.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica

REFERÊNCIAS

1. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver Transplantation in acute-on-chronic liver failure. *Transplantation*. 2021;105(7):1471-81. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003550>

2. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol.* 2015;62(1 Supl.):S131-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>
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. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>
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(5):1038-47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>
5. Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure: science or fiction? *Liver Transpl.* 2020;26(7):906-15. <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 Rep.* 2020;3(1):100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
7. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature.* 2016;2:16041. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.41>
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. *Cri Care.* 2018;22(1):254. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2156-0>
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(4):842-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
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(5):1381-91.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.007>
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. *J Hepatol.* 2020;72(3):481-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.013>
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(2):222-32. <https://doi.org/10.1111/apt.15793>
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. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(6):e00185. <https://doi.org/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(12):1594-602. <https://doi.org/10.1002/lt.25831>
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(6):1425-33. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.005>
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 Rep.* 2021;3(6):100367. <https://doi.org/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(3):610-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.030>
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. *Visc Med.* 2018;34:291-4. <https://doi.org/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.* 2022;46(6):101817. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.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(5):684-93. <https://doi.org/10.1111/liv.13355>
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(12):e788. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001245>
22. Jalan R, Arroyo V. Organ allocation for patients with acute-on-chronic liver failure: Time to look beyond MELD-sodium? *J Hepatol.* 2020;73(6):1316-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.030>