



REVISTA *Hepato Brasil*

ESPECIAL ARTIGOS CIENTÍFICOS

**Compilação
dos artigos
científicos
publicados na
Hepato Brasil
em 2016 e 2017**

Índice

Editorial <i>Edna Strauss e Edmundo Pessoa de Almeida Lopes</i>	5
Quais critérios utilizar para associar Ribavirina aos DAAS na Hepatite Crônica C? <i>Carlos Eduardo Brandão Mello</i>	7
Qual o Papel dos Probióticos no Tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica? <i>Helma Pinchemel Cotrim</i>	9
Conceito, diagnóstico e medidas terapêuticas gerais para a hepatite alcoólica na atualidade <i>Roberto de Carvalho Filho</i>	11
Conceito da “Acute on Chronic Liver Failure” <i>Leonardo de Lucca Schiavon</i>	13
Cuidados para evitar as variantes associadas à resistência no tratamento da Hepatite C com antivirais de ação direta <i>Hugo Cheinquer</i>	16
Podemos iniciar ou manter prescrição de propranolol em ascite refratária? <i>Paulo L Bittencourt</i>	18
O que fazer frente a um nódulo hepático <i>Fábio Marinho do Rêgo Barros</i>	21
Como fazer o diagnóstico diferencial entre Esteatose e Esteatohepatite não alcoólicas <i>João Galizzi Filho</i>	23
Como tratar a hepatite alcoólica na atualidade <i>Roberto de Carvalho Filho</i>	25
Encefalopatia hepática mínima: devemos pesquisá-la em consultório? <i>Mario Reis Alvares-da-Silva</i>	28
Quando pedir e como interpretar a quantificação do AgHBs? <i>Thor Dantas</i>	30
Encefalopatia hepática mínima: devemos pesquisá-la em consultório? <i>Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira</i>	32
Análise crítica do tratamento da Esteato Hepatite Não-Alcoólica <i>Daniel Ferraz de Campos Mazo</i>	34
Marcadores não invasivos na avaliação de hipertensão portal e na detecção de varizes gastroesofágicas <i>Ana Cláudia de Oliveira</i>	36
Hepatite B: relevância dos níveis de carga viral na estratégia de tratamento <i>Mário Guimarães Pessoa e Daniel Ferraz de Campos Mazo</i>	40
A biópsia hepática no carcinoma hepatocelular. Devemos realizar? <i>Angelo Alves de Mattos</i>	44

Cirrose: níveis de creatinina para conceituar insuficiência renal aguda <i>Carlos Terra e Eduardo Sica</i>	46
Doença de Wilson: vantagens do tratamento específico precoce <i>João Galizzi Filho</i>	49
Fibroscan na Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica do Fígado: quando indicar e como interpretar resultados <i>Mônica S. Valverde B. Viana</i>	51
Hepatite E <i>Raymundo Paraná e Maria Isabel Schinoni</i>	53
Ascite Refratária: medidas terapêuticas <i>Wanda Regina Caly</i>	55
Descompensação hepática durante tratamento com DAAs*: o que fazer? <i>Roberto de Carvalho Filho</i>	58
Score MELD e suas exceções <i>Rita de Cássia Martins Alves da Silva</i>	61
Alterações da coagulação na cirrose: como valorizar o tempo de protrombina/INR <i>Alberto Queiroz Farias e Caroline Marcondes Ferreira</i>	63



Editorial



Edna Strauss
*Secretária Geral da
Sociedade Brasileira de
Hepatologia (2016-2017)*



**Edmundo Pessoa de
Almeida Lopes**
*Presidente da Sociedade
Brasileira de Hepatologia
(2016-2017)*

Amigos da SBH,

Durante o biênio 2016 -2017 nossa Revista Hepato Brasil publicou 24 artigos científicos em seus 8 fascículos trimestrais, com média de 3 artigos por Revista. Como já realizado anteriormente, ao terminar a gestão decidimos “brindar” os membros da SBH com um Fascículo Especial contendo todos os artigos científicos publicados ao longo desse período.

A intenção desses artigos foi “pincelar” assuntos relevantes e variados de Hepatologia, apresentados por eminentes hepatologistas do nosso quadro associativo, reconhecidos como excelentes didatas e formadores de opinião, provenientes tanto da região sudeste como sul, norte e nordeste. Além de Revisões sumarizadas e Condutas em consultório, também Discussão de casos e Medidas terapêuticas foram abordadas de forma amena e sucinta, trazendo informações relevantes e preciosas.

Colocamos em destaque, para exemplificar, os artigos sobre a definição conceitual da “Acute on Chronic Liver failure”, os esclarecimentos sobre Marcadores não-invasivos de Hipertensão Portal e a relevância da carga viral no seguimento da Hepatite B. Desde a Hepatite E, passando por encefalopatia mínima, propranolol na hipertensão portal e tratamento da ascite refratária, vamos para as exceções ao MELD na indicação de transplante hepático. Os agentes mais frequentes de doença hepática, como vírus da Hepatite C, vírus da Hepatite B, alcoolismo e esteato-hepatite não alcoólica também foram contemplados com importantes artigos de atualidade.

Considerando a imensa gama de interesses nos diferentes assuntos do fígado, estamos absolutamente seguros que o leitor motivado encontrará informações relevantes, que lhe serão úteis na prática diária. Boa leitura!

Abraços a todos !

Quais critérios utilizar para associar Ribavirina aos DAAS na Hepatite Crônica C?



Carlos Eduardo Brandão Mello
Professor Titular do Departamento de Medicina Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro Universidade do Rio de Janeiro. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

A ribavirina, análogo de guanosina, desde o início dos anos 90 vem tradicionalmente sendo empregada e associada ao tratamento da hepatite C, combinado ao interferon convencional ou o interferon peguilado, aumentando as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) quando comparadas com a monoterapia com o interferon.

Com a chegada dos novos DAAs, inibidores de protease de primeira geração, Boceprevir e Telaprevir, sua utilização tornou-se mandatória, aumentando, infelizmente, os potenciais efeitos colaterais como anemia e prurido. Desde a introdução dos DAAs de segunda onda como o Simeprevir e a combinação dos inibidores das regiões NS5a e NS5b (Daclatasvir e Sofosbuvir), com elevadas taxas de RVS, ainda pairou algumas dúvidas sobre a real necessidade da combinação com a ribavirina.

Assim é que no estudo Cosmos, de fase II, que avaliou a combinação de Sofosbuvir e Simeprevir, dois braços foram avaliados com ou sem a adição da ribavirina, por 12 ou 24 semanas. Em todos os quatro braços do estudo não se percebeu qualquer benefício da adição da ribavirina, mesmo na coorte 2 com pacientes com fibrose mais avançada F3/F4. Desta forma todos os demais estudos de fase III, que avaliaram a associação de Sofosbuvir e Simeprevir (Optimist I e II), inclusive este último com a inclusão de cirróticos, sequer houve a combinação da ribavirina. Esta conduta foi respeitada nos estudos de vida real americana Target e Trio, em que a maioria dos médicos americanos prescreveram Sofosbuvir e Simeprevir, sem o acréscimo da Ribavirina em mais de 53% dos casos.

Quanto a combinação de Sofosbuvir e Daclatasvir avaliado no estudo 040 (fase II), mais uma

vez a adição ou não de ribavirina foi analisada tanto para pacientes genótipo 1, virgens de tratamento quanto para os falhados com a terapia tripla de peg-interferon, ribavirina e inibidores de protease de 1ª geração, por período de 12 ou 24 semanas. Mais uma vez o acréscimo de ribavirina não fez a diferença, mas é importante chamar a atenção de que neste estudo não foram incluídos pacientes com cirrose (F4). Tal conclusão, entretanto, não impediu a decisão de acrescentar ribavirina ao esquema de sofosbuvir e daclatasvir para todos os pacientes do estudo ALLY1, em que se incluíram pacientes com cirrose hepática avançada e pós-transplantados de fígado, tratados por 12 semanas, com altas taxas de RVS12 de 90% a 97%.

Os estudos de vida real europeus demonstraram que para os pacientes com cirrose hepática avançada, a adição da ribavirina ao esquema de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas era acompanhada de taxas mais elevadas de RVS12 (100%) do que naqueles sem uso de ribavirina (76%). Outra estratégia avaliada foi a extensão do tratamento por 24 semanas, com ou sem ribavirina, com taxas de RVS12 de 98% vs 94%, mas aumentando os custos do tratamento.

Dessa forma, a recomendação nos pacientes HCV genótipo 1, cirróticos compensados seria o emprego de ribavirina, por 12 semanas associados aos novos DAAs, principalmente nos pacientes com histórico de falha terapêutica prévia e nos respondedores nulos. Naqueles com cirrose hepática descompensada a indicação é do emprego de sofosbuvir + daclatasvir por 24 semanas, sempre que possível com ribavirina.

Na hepatite crônica C, genótipo 3, mais uma vez foi demonstrada a importância da adição da ribavirina ao esquema de 2 DAAs (sofosbuvir + daclatasvir), principalmente nos pacientes difíceis de tratar, como os cirróticos, nulos de resposta, por período superior a 12 semanas.

Os resultados do estudo ALLY3 Plus e aqueles de vida real britânico e francês, recentemente apresentados no AASLD 2015, confirmaram que para os pacientes com cirrose hepática e, inclusive, naqueles com doença descompensada Child-Pugh B ou C, a extensão do tratamento para 24 semanas e a adição da Ribavirina foram acompanhadas de melhores taxas de RVS12 (88%) versus 76% naqueles tratados por 12 semanas.

Em conclusão, a Ribavirina ainda permanece como uma droga envolta em denso mistério. Até hoje pouco se conhece sobre os mecanismos de ação da mesma. Alguns autores atribuem a ribavirina propriedades anti-inflamatórias, imunomo-

duladoras e até inibidoras do desenvolvimento de cepas variantes (RAVs). Entretanto, seu emprego e adição aos novos DAAs parece ser ainda importante, mormente nos doentes com cirrose hepática, falhados aos tratamentos prévios com peg-interferon e ribavirina ou terapia tripla com os inibidores de protease de primeira geração, podendo, dessa forma, encurtar o tratamento para 12 semanas nos cirróticos compensados, genótipo 1.

Nos cirróticos descompensados genótipo 1 ou naqueles infectados pelo genótipo 3 a melhor opção parece ser a extensão do tratamento com sofosbuvir e daclatasvir para 24 semanas, sendo desejável, caso o paciente tolere, a adição de ribavirina.

Qual o Papel dos Probióticos no Tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcolólica?



Helma Pinchemel Cotrim

*BitiUtMaximus cus a vøndae sam dio.
Nequiat estiunda quis et aut pariorum
nes andem. Explant eaqui comnis
voluptibus ratur? Tem acerum cus si
od modita doluptatem dolores*

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) cresce em interesse a cada dia pela elevada frequência em todo o mundo. É considerada a mais prevalente doença do fígado da atualidade; tem um amplo espectro, que inclui esteatose, esteatoepatite (NASH), cirrose e carcinoma hepatocelular; tem um elevado potencial evolutivo; obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia são seus principais fatores de risco; se associa com a síndrome metabólica e a complicações cardiovasculares.

No desenvolvimento da DHGNA tem participação o background genético e fatores ambientais, que predisõem à resistência à insulina (RI), hiperinsulinemia, distúrbio do metabolismo lipídico, acúmulo de lipídios nos hepatócitos e estresse oxidativo. Essa cadeia de fatores estimula o processo necro-inflamatório, disfunção mitocondrial e fibrose.

Mais recentemente vem sido discutida a participação da microbiota intestinal (MCI) na patogênese da DHGNA. Essa tem um papel relevante na regulação da homeostase e deposição de gordura celular contribuindo para o desenvolvimento de obesidade e de condições metabólicas associadas. Consiste em milhares de micro-organismos que habitam e tem uma relação simbiótica com o hospedeiro. A MCI pode ser influenciada por fatores como idade, dieta, obesidade, antibióticos, infecções entre outros.

O papel do eixo intestino-fígado na patogênese da DHGNA também é considerado relevante. Alterações na MCI como supercrescimento bacteriano e aumento da permeabilidade intestinal têm sido

relatadas em pacientes com DHGNA e essas se associam à gravidade da DHGNA.

Observou-se também em pacientes com DHGNA uma maior produção de álcool pela MCI e consequente alcoolemia endógena. Essa pode induzir a um aumento do estresse oxidativo, alterações necro-inflamatórias no fígado, esteatose e esteatoepatite. Tem sido sugerido também por vários estudos que essa produção do etanol endógeno pode estimular a maior síntese de lipossacárides (LPS) pelas bactérias intestinais e assim promover uma maior liberação de citocinas pro-inflamatórias como a TNF- α e IL-6. Além disso, a influência da MCI no desenvolvimento de resistência à insulina e da DHGNA vem sendo motivo de discussões.

O tratamento da DHGNA envolve mudanças no estilo de vida através da adoção de medidas comportamentais; controle dos fatores de risco associados e tratamento farmacológico. Embora não haja, até o momento, medicamentos específicos registrados para essa doença, sensibilizadores de insulina e antioxidantes têm se mostrado de utilidade no tratamento da esteatoepatite (NASH). No entanto, há perspectivas para um futuro próximo, pois são muitos os estudos em andamento.

Considerando-se o papel da microbiota intestinal na patogênese da DHGNA, os probióticos têm sido objetivo de vários ensaios terapêuticos realizados nos últimos anos.

Segundo a OMS (2001) probióticos são micro-organismos vivos, que quando consumidos em quantidades adequadas podem conferir benefícios à saúde. Os principais constituintes da microbiota intestinal humana são os Lactobacilos e as Bifidobactérias. Esses são também os componentes dos principais probióticos utilizados nos ensaios clínicos realizados para o tratamento da DHGNA.

São diversos estudos sobre a utilização de probióticos na terapêutica da DHGNA^{1,2,3,4,5}. Uma revisão sistemática realizada recente⁶, inicialmente identificou 305 estudos clínicos e experimentais. Foram selecionados aqueles publicados na língua inglesa e excluídos os estudos experimentais. Assim, oito ensaios clínicos e uma meta-análise foram analisados. Parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos foram avaliados antes e após o uso de probióticos. Lactobacilos e as Bifidobactérias estavam presentes nas principais formulações de probióticos utilizados e a algumas foram acrescentados frutose, oligossacarídeos, vitaminas (B6, B2, B9, B12, D3, C, K) e minerais (zinco e ferro). O tempo de tratamento nesses ensaios variou de 8 a 24 semanas de tratamento.

A avaliação dos resultados mostrou redução dos níveis de aminotransferases e GGT, redução dos marcadores de estresse oxidativo (monodialdeído e 4-hidroxinonenal) e de citocinas (TNF- α , IL 6, IL 8) em pacientes com DHGNA. Melhora da resistência à insulina (HOMA-IR) também foi observada em alguns estudos. Não foram observadas alterações no IMC ou circunferência abdominal quando esses parâmetros foram avaliados. A esteatose hepática, avaliada pela ressonância magnética em um dos estudos manteve-se ou foi de maior grau. A avaliação histológica dos pacientes com DHGNA, utiliza-

da apenas em um dos estudos e realizada antes e após 24 semanas de tratamento com probióticos, mostrou melhora da esteatose e índice de atividade (NAS) na NASH. A meta-análise incluída na revisão sugeriu que os probióticos podem reduzir os níveis de aminotransferases, colesterol, TNF- α , e melhorar a resistência à insulina⁷.

No entanto, os ensaios clínicos utilizando probióticos para o tratamento da DHGNA, até o momento, apresentam limitações relevantes. Entre essas, o pequeno número de pacientes incluídos em cada um deles; tempo curto de observação e seguimento; diferenças e variedades de formulações terapêuticas; ausência de avaliação histológica após o tratamento; falta de avaliação sobre a influência da dieta e atividade física nos resultados.

Em conclusão, não temos ainda resposta definitiva para o papel dos probióticos na DHGNA/NASH. Estudos controlados que contemplem as limitações dos ensaios anteriores são necessários. No entanto, considerando-se o papel da microbiota intestinal na fisiopatologia da DHGNA, a boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais dos probióticos, esses parecem ter boas perspectivas e poderão colaborar com a terapêutica desta doença do fígado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loguercio C, De Simone T, Federico A et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144-2146.
2. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 540-543.
3. Solga SF, Buckley G, Clark JM et al. The effect of a probiotic on hepatic steatosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1117-1119.
4. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 740-743.
5. Aller R, De Luis DA, Izaola O et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1090-1095.
6. Ferolla MS, Armiliato JNA, Couto CA, Ferrari TCA. Probiotics as a complementary therapeutic approach in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015 March 27; 7(3): 559-565.
7. Ma YY, Li L, Yu CH et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6911-6918.

Conceito, diagnóstico e medidas terapêuticas gerais para a hepatite alcoólica na atualidade



Roberto de Carvalho Filho
*BitiUtMaximus cus a vendae sam dio.
Nequiat estiunda quis et aut pariorum
nes andem. Explant eaqui connis
voluptibus ratur? Tem acerum cus si
od modita doluptatem dolores*

1. Introdução

A hepatite alcoólica (HA) constitui uma síndrome clínico-laboratorial caracterizada por desenvolvimento recente de icterícia e elevações moderadas de aminotransferases, em indivíduo com história de uso abusivo de bebidas alcoólicas. Embora seja classicamente inserida como forma intermediária no espectro de gravidade da doença hepática alcoólica (entre a esteatose e a cirrose alcoólica), a própria HA se apresenta de maneira espectral, variando desde casos leves até formas graves, com alta mortalidade. Ainda que a apresentação clínica possa ser abrupta, o termo “HA aguda” não é adequado, já que a condição representa a exacerbação de uma hepatopatia tóxica crônica, tipicamente subjacente por vários anos. De fato, mais de 50% dos casos de HA exibem cirrose coexistente à biópsia hepática. Enquanto a real incidência da HA em nosso meio permanece desconhecida, estudos prévios identificaram prevalência de critérios histológicos de HA em 10 a 35% dos pacientes etilistas hospitalizados.

2. Diagnóstico

Além da presença de icterícia, pacientes com HA tipicamente apresentam astenia e hepatomegalia dolorosa. Febre (com ou sem infecção ativa), perda ponderal e desnutrição são também comumente encontrados. Pacientes com quadros mais graves podem apresentar indícios de descompensação, tais como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia varicosa e graus variados de disfunção renal; estes indivíduos comumente evoluem com infecções bacterianas e síndrome hepatorenal tipo 1, com impacto negativo sobre a evolução.

Laboratorialmente, elevações de AST entre 2 e 8 vezes o limite superior da normalidade, relação AST/ALT superior a 2, bilirrubinemia total superior a 3 mg/dL, hipoalbuminemia e alargamento da relação normatizada internacional (RNI) são achados típicos. Leucocitose e neutrofilia são comuns, mesmo na ausência de processo infeccioso.

A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico e também para fins prognósticos; entretanto, a ocorrência frequente de coagulopatia e/ou ascite demanda a via transjugular, o que limita sobremaneira a disponibilidade do procedimento. Por outro lado, o diagnóstico de HA baseado unicamente em parâmetros não invasivos resulta em erro em 10 a 50% dos casos. Recentemente, um grupo de especialistas propôs um conjunto de critérios para normatizar o diagnóstico e o desenho de ensaios clínicos; estes critérios são descritos na Tabela 1:

3. Medidas gerais de Tratamento

Após a identificação de critérios suficientes para o diagnóstico de HA, hidratação e suporte nutricional adequados devem ser iniciados. Recomenda-se instituir aporte calórico de 35 a 40 kcal/kg/dia e ingestão protéica de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, por via oral ou por sonda nasoentérica. Em paralelo, propeidêutica complementar deve ser providenciada, com pesquisa de distúrbios hidroeletrólíticos (desidratação, hipocalemia e hipomagnesemia são frequentes), sorologias para hepatites virais (A, B e C), ultrassonografia abdominal com Doppler (para excluir obstruções biliares, doenças vasculares ou carcinoma hepatocelular) e rastreamento de infecções (particularmente, infecção urinária, pneumonia ou peritonite bacteriana espontânea).

Complicações da cirrose devem ser manejadas conforme o padrão de conduta habitual (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia, lesão renal aguda, etc.). Atenção particular deve ser dada ao diagnóstico diferencial e manejo específico de alterações neu-

ropsiquiátricas, as quais podem estar associadas a diversas condições, tais como encefalopatia hepática, síndrome de abstinência alcoólica, síndrome de Wernicke-Korsakoff, infecções no sistema nervoso central ou hematoma subdural crônico.

A indução e a manutenção da abstinência são fundamentais para o prognóstico de portadores de HA. Naltrexone, acamprosato, topiramato e baclofeno são as principais opções farmacológicas, sendo que apenas o baclofeno teve sua eficácia

e segurança avaliadas em portadores de doença hepática avançada. Além disso, suporte psicoterápico e assistência social devem ser instituídos precocemente, com o objetivo de manter a abstinência após a alta hospitalar.

Medidas terapêuticas específicas para a HA estão indicadas para as formas graves da doença, com alta mortalidade precoce, as quais podem ser identificadas com a utilização de certos escores prognósticos, descritos na Tabela 2.

Tabela 1 – Proposta de critérios diagnósticos para a hepatite alcoólica.

1. Icterícia (bilirrubinemia > 3 mg/dL) de início recente (em até 8 semanas de evolução);
2. Consumo etílico abusivo e recente, definido como:
2.1. Ingestão > 40 g/d para mulheres ou > 60 g/d para homens, por pelo menos seis meses; e
2.2. Duração de abstinência inferior a 2 meses, antes da identificação da icterícia.
3. AST > 50 UI/L, com razão AST/ALT > 1,5 e níveis absolutos < 400 UI/L;
4. Biópsia hepática é necessária apenas na presença de possíveis fatores de confusão:
4.1. Abuso etílico incerto;
4.2. Testes hepáticos atípicos; e/ou
4.3. Índícios de outras hepatopatias: lesão hepática induzida por xenobióticos, hepatopatia isquêmica ou hepatites virais crônicas.

Tabela 2 – Escores prognósticos para a hepatite alcoólica.

Escore	Cálculo	Indica mau prognóstico se
Função discriminante de Maddrey	$FDM = 4,6 \times (TP_{paciente} - TP_{controle}) + BT$	≥ 32
MELD	$MELD = 3,8 \times \log_e(BT) + 11,2 \times \log_e(RNI) + 9,6 \times \log_e(Cr) + 6,4$	≥ 21
Glasgow Alcoholic Hepatitis Score	pontos	1 2 3
	Idade (anos)	< 50 ≥ 50 -
	Leucometria ($\times 10^3/mm^3$)	< 15 ≥ 15 -
	Ureia (mg/dL)	< 14 ≥ 14 -
	Razão de TP	< 1,5 1,5 a 2,0 > 2,0
	BT (mg/dL)	< 7,3 7,3 a 14,6 > 14,6
	GAHS = somatória dos pontos nos 5 parâmetros	≥ 9
ABIC	$ABIC = (Idade \times 0,1) + (BT \times 0,08) + (Cr \times 0,3) + (RNI \times 0,8)$	≥ 9
Escore de Lille	$Lille = 3,19 - 0,101 \times Idade + 0,147 \times ALB + 0,0165 \times (BTD0 - BTD7) - 0,206 \times LRA$ (0 se ausente; 1 se presente) $- 0,0065 \times BTD0 - 0,0096 \times TP$	$\geq 0,56$

FDM, função discriminante de Maddrey. TP, tempo de protrombina. BT, bilirrubinemia total. RNI, relação normatizada internacional. Cr, creatinina sérica. ALB, albumina sérica. BTD0, bilirrubinemia total no dia de início da corticoterapia. BTD7, bilirrubinemia total no sétimo dia de corticoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360(26): 2758-2769.
2. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):399-420.
3. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-328.

Conceito da “Acute on Chronic Liver Failure”



Leonardo de Lucca Schiavon
Residência Médica e Doutorado em Gastroenterologia pela UNIFESP/ EPM. Hepatologista pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. Professor Adjunto de Gastroenterologia da Universidade Federal de Santa Catarina

A cirrose hepática é uma crescente causa de morbidade e mortalidade, resultando em cerca de um milhão de mortes anualmente em todo o mundo¹. A história natural da cirrose é normalmente caracterizada por um estágio compensado, de duração variável, seguida por uma fase descompensada caracterizada pelo aparecimento de complicações específicas da cirrose como ascite, encefalopatia hepática e sangramento secundário à hipertensão portal. Nos últimos anos, o conceito de acute-on-chronic liver failure (ACLF) foi cunhado para identificar pacientes cirróticos com deterioração aguda da função hepática, causada tanto por lesão hepática sobreposta como por fatores precipitantes extra-hepáticos, como, por exemplo, infecção². Embora um fator precipitante geralmente esteja presente, ocasionalmente pode não ser reconhecido^{2,3}. ACLF é também caracterizada pela mortalidade em curto prazo maior que a esperada para cirrose descompensada e pela progressão para falência orgânica². Ainda que a doença de base possa ser irreversível, ACLF é considerada um componente reversível da deterioração aguda da cirrose, com potencial de recuperação ao estado prévio do paciente, antes do evento agudo².

Embora os aspectos gerais da ACLF estivessem vagamente definidos, a ausência de uma definição precisa limitou a aplicação clínica e as atividades de pesquisa relacionada ao conceito de ACLF nos últimos anos. Neste sentido, mais recentemente, os consórcios NACSELD (North American consortium for the study of end-stage liver disease) e EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium) propuseram definições de ACLF baseadas em estudos que incluíram um número signifi-

cativo de portadores de cirrose hospitalizados^{4,5}. A definição proposta pelo consórcio NACSELD foi fundamentada em um estudo que incluiu 507 pacientes cirróticos hospitalizados com infecção⁴. Foram utilizados critérios clássicos para definição de falências orgânicas: 1) Falência cerebral – encefalopatia graus III ou IV; 2) Falência circulatória – PAM < 60 mmHg ou redução superior a 40 mmHg na PA sistólica basal; 3) Falência respiratória – necessidade de ventilação mecânica; 4) Falência renal – necessidade de diálise⁴. ACLF foi definida como a presença de duas ou mais dessas falências. Neste estudo, ACLF foi relacionada de forma independente à mortalidade e óbito em 30 dias ocorreu em 49% dos pacientes com esta complicação⁴. As principais vantagens da definição norte-americana são a simplicidade, reprodutibilidade e a utilização de critérios consagrados de falências orgânicas. No entanto, o emprego de critérios tão rigorosos torna essa definição mais restritiva, limitando sua utilização a pacientes mais graves e com quadros mais avançados. Além disso, a inclusão apenas de pacientes infectados no estudo original limita a generalização dos resultados para cirróticos não infectados. A definição proposta pelo consórcio EASL-CLIF foi baseada no estudo CANONIC que incluiu 1343 portadores de cirrose hospitalizados por descompensação aguda da doença em 29 centros especializados em hepatologia⁵. Uma versão modificada do escore SOFA, denominada CLIF-SOFA (quadro 1) foi proposta e as definições das falências orgânicas foram baseadas neste novo escore (quadro 2). Com base nesses critérios os pacientes poderiam ser classificados como ACLF ausente e graus 1, 2 ou 3, com taxas de mortalidade em 90 dias de 14%, 41%, 52% e 79%, respectivamente⁵. A principal crítica à definição europeia é a escolha mais empírica dos critérios de falências orgânicas. Sua aplicabilidade também pode ser reduzida pelo fato de ser uma definição complexa, ainda que exista calculadora online disponível para acesso pelo Website do consórcio EASL-CLIF (<http://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). Uma importante vantagem da definição europeia é a sua

abrangência, já que foi baseada em critérios menos rígidos para definição de falências orgânicas quando comparada à definição norte-americana. Além disso, a definição de ACLF proposta pelo consórcio EASL-CLIF foi recentemente validada em nosso meio em um estudo prospectivo que incluiu 192 pacientes hospitalizados em unidade de emergência por descompensação aguda da cirrose⁶. Neste estudo, ACLF estava presente na admissão em 24% dos pacientes e a mortalidade em 30 dias foi de 65% nos pacientes com a complicação⁶. É possível concluir que ACLF é

uma complicação da cirrose caracterizada por disfunção de órgãos e elevada mortalidade no curto prazo. As definições norte-americana e europeia são importantes ferramentas prognósticas, ainda que a última pareça ser mais vantajosa por usar critérios menos restritivos para definição de falências orgânicas e ter sido validada. Espera-se que nos próximos anos novos estudos consigam caracterizar melhor os mecanismos fisiopatológicos e refinar as características clínicas da ACLF, permitindo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas.

Quadro 1. Escore CLIF-SOFA

Órgão/sistema	0	1	2	3	4
Fígado (bilirrubina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a ≤2,0	≥2,0 a ≤6,0	≥6,0 a ≤12,0	≥12,0
Rim (creatinina, mg/dL)	<1,2	≥1,2 a ≤2,0	≥2,0 a ≤3,5	≥3,5 a ≤5,0	≥5,0 ou diálise
Cérebro (Grau de EH)	Ausente	I	II	III	IV
Coagulação (RNI)	<1,1	≥1,1 a <1,25	≥1,25 a <1,5	≥1,5 a <2,5	≥2,5 ou Pla ≤20 mil
Circulação (PAM, mmHg)	≥70	<70	Dopamina ≤5 ou dobutamina ou terlipressina	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0,1 ou Noraepinefrina ≤0,1	Dopa >15 ou Epi >0,1 ou Nepi >0,1
Respiratório (PaO ₂ /FiO ₂ ou SaO ₂ /FiO ₂)	>400 >512	>300 a ≤400 >357 a ≤512	>200 a ≤300 >214 a ≤357	>100 a ≤200 >89 a ≤214	≤100 ≤89

Adaptado de Moreau et al. (5)

Nota = A área em vermelho indica as definições para falências orgânicas. Doses das drogas vasoativas em µg/Kg/min.

EH = encefalopatia hepática; RNI = relação normalizada internacional; PAM = pressão arterial média; PaO₂ = pressão parcial de oxigênio arterial; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; SaO₂ = saturação de oxigênio por oximetria de pulso

Quadro 2. Definição de ACLF conforme proposto pelo consórcio EASL-CLIF

	Critério
ACLF Ausente	Qualquer das seguintes situações: (1) Ausência falência órgãos (2) Falência de um órgão (não-rim) com Cr < 1,5 mg/dL e sem encefalopatia (3) Falência cerebral isolada (com Cr < 1,5 mg/dL)
ACLF grau 1	Qualquer das seguintes situações: (1) Falência renal isolada (2) Falência hepática, coagulação, circulação ou respiratória com Cr 1,5 mg/dL e 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia leve/moderada; (3) Falência cerebral com Cr 1,5 mg/dL e 1,9 mg/dL
ACLF grau 2	Falência de 2 órgãos
ACLF grau 3	Falência de 3 ou mais órgãos

Adaptado de Moreau et al⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
2. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, Arroyo V, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-1348.
3. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1864-1872.
4. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, Fallon MB, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250-256.
5. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437, 1437 e1421-1429.
6. Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, Dantas-Correa EB, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516-1523.

Cuidados para evitar as variantes associadas à resistência no tratamento da Hepatite C com antivirais de ação direta



Hugo Cheinquer
Professor Titular de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil

De modo geral, mais de 90% dos pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) alcançam resposta virológica sustentada (RVS) quando tratados com os novos antivirais de ação direta (DAAs)^{1,2}. Falhas terapêuticas podem ocorrer devido a presença de populações virais com variantes (modernamente chamadas substituições) associadas à resistência (RAVs), as quais ocasionam menor sensibilidade a ação de algum dos DAAs, especialmente em pacientes com outros fatores preditivos de má resposta, tais como: cirrose, genótipo 1a ou 3 e/ou Child B/C^{1,2}. As RAVs decorrem da alta taxa de replicação do HCV e falta de mecanismos de correção em sua polimerase, permitindo assim o surgimento de cópias do vírus com substituições em alguns aminoácidos^{1,2}. Dentre as RAVs mais importantes, destacam-se as da região NS5A (complexo de replicação), NS3 (protease) e NS5B (polimerase). Importante salientar que as RAVs, dependendo do número e do tipo, podem levar a falha do tratamento antiviral, tornando-se a cepa dominante^{1,2}. Com a suspensão do tratamento, as RAVs da região NS3 costumam voltar ao estado wild-type em poucos meses, enquanto que as da região NS5A tendem a permanecer por tempo indeterminado^{1,2}. Tanto a detecção de RAVs quanto a possibilidade de tentar resgate em pacientes com falhas aos DAAs ainda não estão disponíveis na rede pública no Brasil. Por isso, é crucial evitarmos ao máximo a falha terapêutica, selecionando com cuidado o esquema de tratamento que melhor se adapte as características dos pacientes.

Como evitar a falha com o esquema Sofosbuvir/Simeprevir (SOF/SMV):

Pacientes cirróticos com genótipo 1a tratados por 12 semanas com SOF/SMV apresentam menor chance de RVS com a RAV Q80K da região NS3, quando comparados aos que não tem essa mutação (74% vs 92%, respectivamente)³. Porém, este polimorfismo tem baixa prevalência em nosso meio e sua detecção pré-tratamento não seria custo-efetiva no Brasil⁴. A opção de adicionar RBV para prevenir a falha terapêutica com SOF/SMV não parece aumentar a RVS, mesmo nos pacientes cirróticos com genótipo 1a⁵. Por outro lado, a opção de prolongar o tratamento com SOF/SMV para 24 semanas em cirróticos, prevista nos guias dos Estados Unidos e Europa, não está indicada no protocolo brasileiro. Portanto, a melhor forma evitar a falha do tratamento com SOF/SMV por 12 semanas nos pacientes cirróticos, segundo o estudo OPTMIST-2, seria restringir seu uso aos que tem melhor reserva hepática, representados por albumina $\geq 4\text{g/dl}$, plaquetas ≥ 90.000 e/ou elastografia hepática $< 20\text{kPa}$ ⁵.

Como evitar a falha com o esquema Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DCV):

Pacientes cirróticos com genótipo 1a ou 3 e RAVs da região NS5A, principalmente Y93H e L31M, apresentam menor chance de RVS^{1,2}. Porém, devido a alta eficácia deste tratamento, não se recomenda testar rotineiramente RAVs basais de NS5A nos pacientes virgens de DAAs candidatos a SOF/DCV. No entanto, existe a indicação de adicionar a RBV em pacientes cirróticos Child A com genótipo 1 e 3 tratados com este esquema por 12 semanas^{6,7}. Dados de vida real sugerem que 24 semanas de tratamento com SOF/DCV, com ou sem RBV, teria maior chance de RVS nos pacientes cirróticos avançados com genótipo 1 e 3⁸. Apesar do estudo

BOSON mostrar percentual de RVS ao redor de 90% com SOF + interferon peguilado + RBV por 12 semanas em cirróticos Child A e genótipo 3, seu uso na prática clínica fica restrito aos poucos pacientes que ainda toleram usar medicamentos injetáveis com efeitos colaterais⁹.

Como evitar a falha com o esquema Veroprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir (Esquema 3D da AbbVie):

O esquema conhecido como 3D da AbbVie já está aprovado no Brasil para uso na rede privada e aguarda a entrada no protocolo brasileiro. Para

pacientes genótipo 1b, mesmo com cirrose, apresenta RVS próxima a 100% com 12 semanas sem RBV¹⁰. Por outro lado, pacientes com genótipo 1a tratados com este esquema, mesmo na ausência de cirrose, tendem a apresentar menor RVS por efeito das RAVs basais de NS5A. Nestes pacientes, ao invés de testar para RAVs basais de NS5A, recomenda-se adicionar RBV em todos os que tenham genótipo 1a e aumentar a duração do tratamento para 24 semanas nos cirróticos com este genótipo que possuam pelo menos um dos seguintes fatores preditivos negativos: nulos a PEG/RBV, plaquetas <100.000 e/ou albumina <3,5mg/dl^{11,12}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 Apr 11. [Epub ahead of print].
2. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016; 64: 486-504.
3. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2015 Dec 24. [Epub ahead of print].
4. Lisboa-Neto G, Noble CF, Pinho JR, et al. Resistance mutations are rare among protease inhibitor treatment-naïve hepatitis C genotype-1 patients with or without HIV coinfection. *Antivir Ther*. 2015; 20: 281-7.
5. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, et al. Kuo A, Reddy KR, Lim JK, Morelli G, Darling JM, Feld JJ, Brown RS, Frazier LM, Stewart TG, Fried MW, Nelson DR, Jacobson IM; HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016; 150: 419-29.
6. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016 May; 63: 1493-505.
7. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016; 63: 1430-41.
8. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease: Results of a European Compassionate Use Programme. *The International Liver Congress (EASL), Barcelona, Spain 13-17 April 2016*.
9. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015; 149: 1462-70.
10. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016; 64: 301-7.
11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1973-82.
12. Forns X, Poordad F, Pedrosa M, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopenia and hypoalbuminaemia. *Liver Int*. 2015; 35: 2358-62.

Podemos iniciar ou manter prescrição de propranolol em ascite refratária?



Paulo L Bittencourt
Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Bahia

No consenso de BAVENO V, foi recomendado emprego de propranolol para profilaxia primária e secundária de sangramento até o máximo da dose tolerada ou até frequência cardíaca de 50-55 bpm, com aumento gradativo não excedendo posologia de 320 mg/dia. Razões para redução de dose ou interrupção do tratamento sugeridas foram: desenvolvimento de bradicardia, bloqueio cardíaco, pressão arterial sistólica (PAS) < 85mmHg, sinais clínicos de asma e insuficiência cardíaca, fenômeno de Raynaud, diabetes instável com episódios de hipoglicemia e claudicação intermitente. Agravamento da função hepática, ocorrência de encefalopatia hepática, trombose de veia porta ou CHC não foram consideradas razões para interrupção de BBNS¹.

Subsequentemente, vários estudos clínicos (RCT) demonstraram efeito deletério dos BBNS em pacientes com cirrose avançada, com maior frequência de disfunção circulatória pós-paracentese² e maior mortalidade³ na ascite refratária (AR); e maior mortalidade e frequência de síndrome hepatorenal (SHR) na peritonite bacteriana espontânea (PBE)⁴.

Estes dados levaram alguns autores a sugerir a existência de janela terapêutica para uso de BBNS. A janela estaria aberta na cirrose com o surgimento de VE (gradiente de pressão de veia hepática[GPVH] > 10 mmHg) e sangramento varicoso (GPVH > 12 mmHg), uma vez que os BBNS reduzem progressão do tamanho das varizes e frequência de sangramento varicoso

agudo ou recorrente, com impacto significativo na sobrevida dos pacientes tratados. Por outro lado, a janela se fecharia com a progressão para cirrose avançada, caracterizada por AR, disfunção circulatória com hipotensão, redução do débito cardíaco e SHR associada ou não a PBE (GPVH > 16 mmHg).

Esta hipótese, no entanto, foi confrontada pelos resultados de vários RCT que, historicamente, não mostraram impacto deletério do uso de BBNS em pacientes com ascite (n>15) e AR (n=3)^{5,6,7} (Robbins et al. 2014, Kimer et al. 2015, Bossen et al. 2016). Benefício mesmo em portadores de AR com uso destas drogas também foi evidenciado⁸. No Consenso de Baveno VI⁹ foi apresentada meta-análise de cinco destes RCT demonstrando impacto adverso do uso de BBNS em pacientes com ascite refratária na presença de 1) hipotensão caracterizada por pressão arterial sistêmica (PAS) < 90 mmHg, hiponatremia < 130 mEq/L e lesão renal aguda pelos critérios ICA-AKI. Foi então recomendado emprego dos BBNS com cautela e sob rigorosa monitoração clínica e laboratorial em pacientes com ascite refratária, sendo indicada sua suspensão na presença de algum dos eventos acima descritos, podendo os BBNS serem posteriormente reintroduzidos após sua reversão cuidadosamente de forma gradativa.

Na prática clínica deve-se individualizar a conduta de iniciar ou manter BBNS de acordo com as características clínicas, laboratoriais e psicossociais do paciente supostamente com Ascite Refratária .

É importante ressaltar que no conceito de ascite refratária são incluídos grupos heterogêneos de pacientes com ascite resistente e intratável com

diuréticos. Neste último grupo estão pacientes (com diferentes espectros de gravidade) com efeitos adversos associados à terapêutica diurética, incluindo 1) encefalopatia na ausência de outro fator precipitante; 2) insuficiência renal: duplicação dos valores de creatinina para valores superiores a 2 mg/dl; 3) hiponatremia com redução níveis de sódio inferiores a 125 mEq/L; 4) hipo ou hipercalemia, a despeito das medidas de controle. Nunca é demais lembrar também que muitos pacientes (ainda menos graves) que tem supostamente ascite refratária apresentam de fato ascite de difícil controle por baixa aderência (habitualmente não referida) à dieta hipossódica

Temos até o momento, como melhor alternativa disponível aos BBNS na ascite refratária, a LEVE; uma vez que o carvedilol (mesmo na profilaxia primária) tem potencial ainda maior que os BBNS de agravar a disfunção circulatória do cirrótico.

No consultório, favoreço o uso de LEVE para profilaxia primária ou secundária em detrimento dos BBNS para os pacientes com ascite refratária que apresentem hipotensão e/ou hiponatremia e/ou presença ou antecedentes de AKI (todos eventos muito frequentes em pacientes com ascite refratária diurético-resistente ou SHR tipo 2. Outra variável importante para a escolha é a impossibilidade

de monitorização clínica e laboratorial ao menos mensal (frequente em pacientes provenientes de outros centros urbanos ou zona rural). Possibilidade de realização periódica (entre 15-30 dias) de LEVE até a erradicação das VE é também de suma importância na indicação de profilaxia, lembrando que escleroterapia está proscrita, particularmente na profilaxia primária, pelo aumento de mortalidade associada ao procedimento neste contexto¹⁰.

Por outro lado, deve-se valorizar o uso de BBNS em pacientes com ascite refratária sem acesso adequado a LEVE ou que apresentem AR com PAS normal a alta, sódio normal ou pouco alterado e níveis de creatinina normais. É certo que a maioria destes pacientes deva de fato apresentar ascite de difícil controle por transgressão de dieta (facilmente detectada pelos valores de sódio urinário), ou menos frequentemente ascite refratária diurético-resistente pela ocorrência de encefalopatia ou hiper(hipo)calemia. Caso introduza BBNS, sugiro fortemente reavaliação clínica e laboratorial com 7-15 dias e subseqüentemente ao menos a cada 30 dias. No entanto, antes de refletir sobre BBNS ou LEVE recomenda-se sempre avaliar elegibilidade para inclusão deste paciente em lista de transplante de fígado, uma vez que sobrevida média estimada do portador de Ascite Refratária é de cerca de seis meses apenas.

Efeitos positivos e negativos dos Beta Bloqueadores não seletivos			
Efeitos positivos		Efeitos negativos	
Redução	# Pressão Portal	Diminuição	do Débito Cardíaco
	# Risco de Sangramento varicoso		de Perfusão Renal
	# Translocação Bacteriana	Aumento	do risco de SHR.
	# Desenvolvimento de PBE		da disfunção circulatória e risco de SHR na AR
<i>PBE = Peritonite Bacteriana Espontânea</i> <i>SHR = Síndrome Hepatorrenal</i> <i>AR = Ascite refratária</i>			

Uso de Beta Bloqueadores não seletivos na Hipertensão Portal do Cirrótico		
Indicações	Contra-indicações	Redução de dose ou suspensão
1) Profilaxia Primária de Sangramento A) Em varizes esofágicas de médio ou grosso calibre B) Em varizes de fino calibre como sinais vermelhos ou Cirrose Child C	<ul style="list-style-type: none"> • Bradcardia < 50-55 bpm • Bloqueio cardíaco • Bronco-espasmo presente ou passado • Insuficiência Cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose avançada com ascite refratária • Disfunção circulatória com hipotensão PAS < 90 mmHg
2) Profilaxia secundária ou prevenção de ressangramento - sempre em associação com LEVE	<ul style="list-style-type: none"> • Fenômeno de Raynaud • Diabetes instável com hipoglicemia • Caudicação intermitente 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia Na < 130 mmHg • Lesão Renal Aguda
<i>LEVE = Ligadura de Varizes Esofágicas</i> <i>PAS = Pressão Arterial Sistólica</i>		

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Franchis R; Baveno V Faculty. *Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension.* J Hepatol. 2010;53:762-8.
2. Serste T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. *Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a crossover study.* J Hepatol 2011;55:794-799.
3. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. *Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites.* HEPATOLOGY 2010;52:1017-1022.
4. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. *Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.* Gastroenterology 2014;146:1680-1690.
5. Robins A, Bowden A, Watson W, Smith F, Gelson W, Griffiths W. *Beta-blockers in cirrhosis patients with refractory ascites.* HEPATOLOGY 2014;59:2054-2055
6. Kimer N, Feineis M, Moller S, Bendtsen F. *Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature.* Scand J Gastroenterol 2014:1-9.
7. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. *Nonselective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients.* Hepatology. 2016;63:1968-76
8. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. *Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation.* Gut 2015;64:1111-1119
9. de Franchis R; Baveno VI Faculty. *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension.* J Hepatol. 201;63:743-52.
10. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA; Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. *Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology.* Arq Gastroenterol. 2010;47:202-16

O que fazer frente a um nódulo hepático



Fábio Marinho do Rêgo Barros
Hepatologista. Hospital Português de Beneficência em Pernambuco e Hospital das Clínicas - UFPE

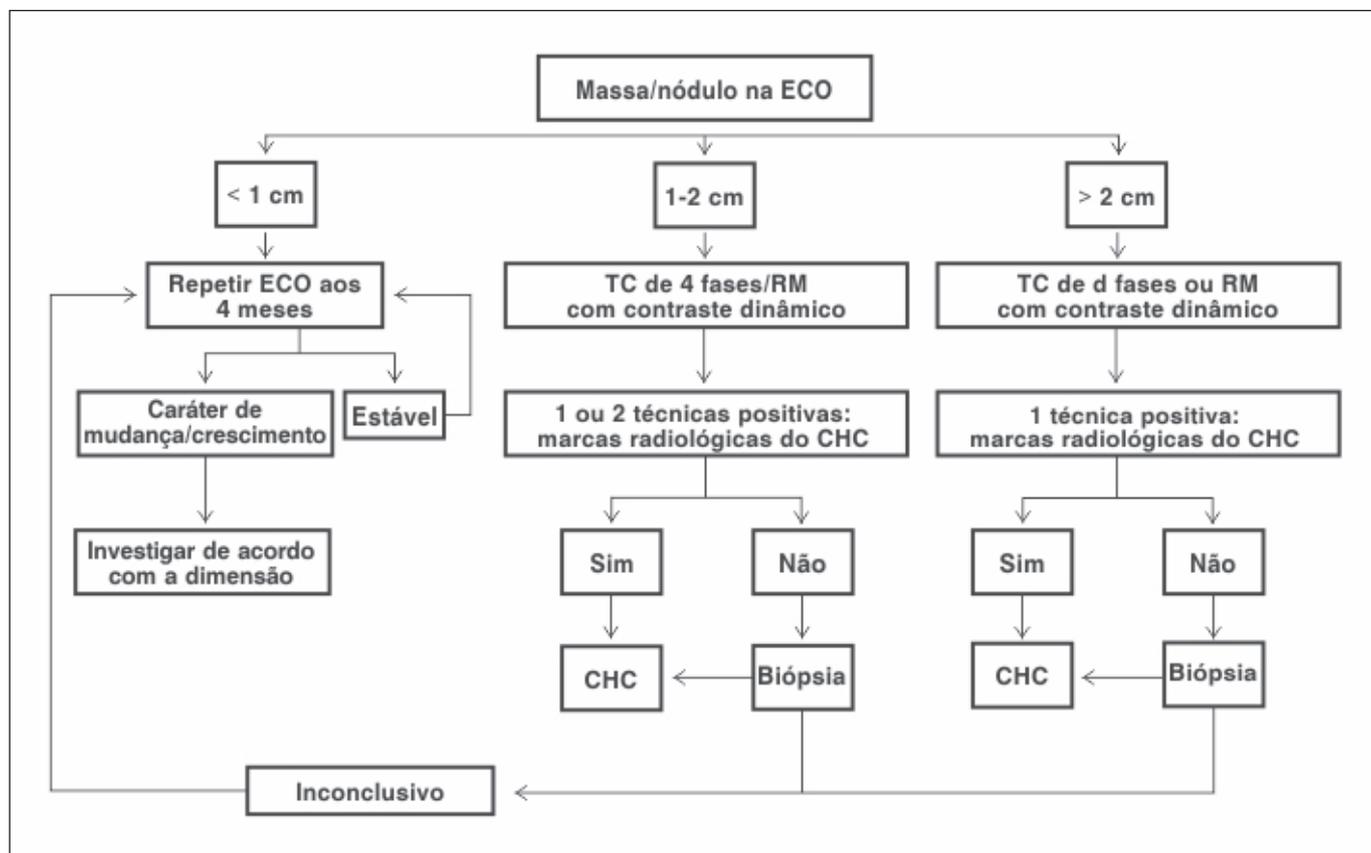
Com frequência nos deparamos nos nossos ambulatórios e consultórios com pacientes que nos chegam com imagem evidenciando nódulo hepático. No mais das vezes o paciente nos trás uma ultrassonografia que foi solicitada para avaliar dispepsia, dor abdominal ou mesmo em “checkup” de rotina. A primeira atenção que devemos ter é diferenciar se estamos diante de paciente com cirrose ou não. Se o nódulo foi visto em programa de rastreamento de carcinoma hepatocelular devemos proceder de acordo com as recomendações das associações europeia e americana (vide figura abaixo).

Em se tratando de preferência de método a utilizar, se ressonância ou tomografia, alguns estudos

favorecem a utilização da primeira, com uma performance diagnóstica melhor.

Quando estivermos diante de um caso de paciente sem cirrose, uma anamnese bem detalhada é fundamental, antes de pedir outro método diagnóstico. Informações sobre presença de sintomas, uso de anabolizantes esteroides, de anticoncepcionais orais, presença de neoplasias anteriores ou concomitantes, perda ponderal, sangramentos, hemangiomas em outras partes do corpo ou em familiares, são necessárias na avaliação do nódulo hepático.

É importante nos lembrarmos dos dados epidemiológicos, que nos informam que o tumor benigno mais prevalente em adultos é o hemangioma (cerca de 7%), enquanto que o tumor maligno mais frequente é o metastático. Outros tumores benignos podem ser diagnosticados, como a Hiperplasia Nodular Focal e o Adenoma.



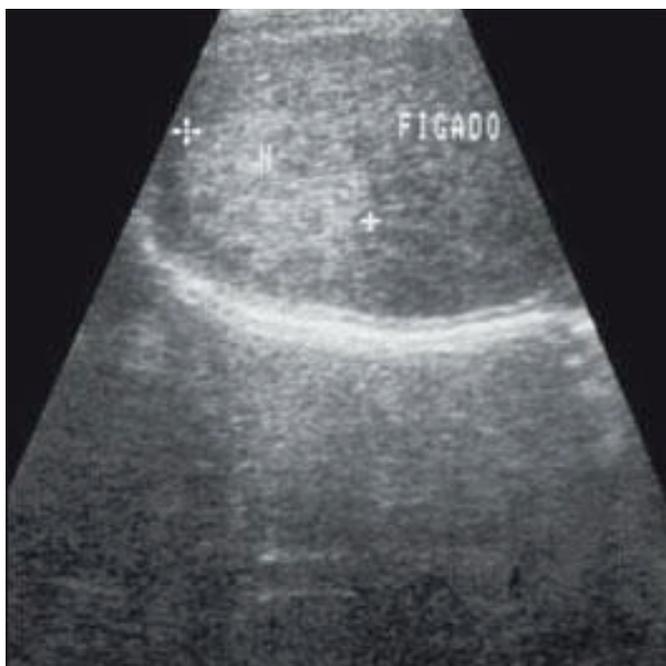
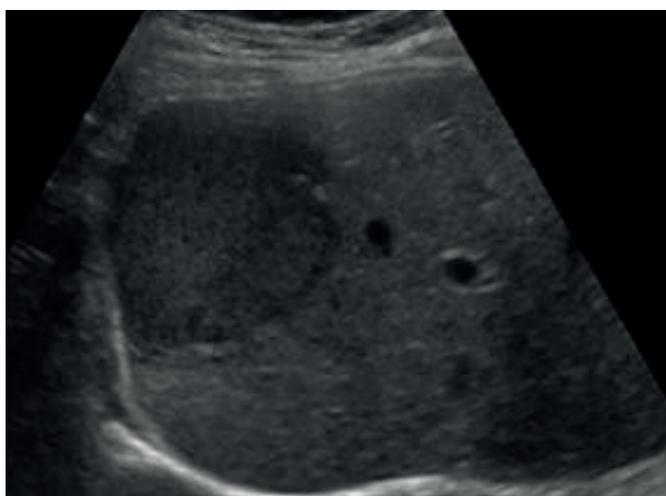
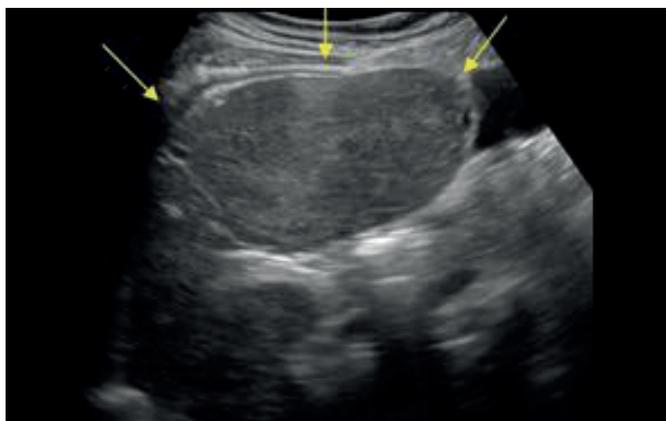


Figura 1. Hemangioma hepático. Imagem nodular hiperecogênica.



Adenoma hepático



Hiperplasia Nodular Focal

A partir do exame ultrassonográfico podemos inferir algumas hipóteses diagnósticas, principalmente quando estamos diante de hemangioma, que geralmente é único e se apresenta como nódulo hiperecogênico, sendo considerado gigante quando maior que 7-10 cm. A maior dificuldade é quando estamos diante de um hemangioma atípico, que pode ocorrer em função de fibrose, hemorragia, trombose e liquefação dentro do tumor.

Adenoma hepático

Já as outras lesões hepáticas benignas como o adenoma e a hiperplasia nodular focal (HNF) apresentam maior dificuldade de diagnóstico diferencial. Podem se apresentar tanto isoecogênicos como hipo ou hiperecogênicos à ultrassonografia. Quando podemos observar a cicatriz central que é característica do HNF o diagnóstico é mais facilmente estabelecido.

Desta maneira entendemos que diante de lesão focal hepática encontrada na ultrassonografia devemos solicitar um segundo método de imagem, preferencialmente mais acurado. Nossa opção recai sobre a ressonância magnética com contraste em face de ter melhor poder discriminatório e de permitir sequências que possibilitam melhor avaliação da lesão em questão. Por exemplo, pode-se avaliar a presença de gordura no interior do nódulo, o que favorece o diagnóstico de adenoma. Além disto pode-se lançar mão mais recentemente do contraste hepatobiliar específico (ácido gadoxético ou Primovist®) que por ser intracelular e não extracelular como o gadolínio “marca” melhor as lesões ricas em hepatócitos.

Hiperplasia Nodular Focal

O achado de nódulo hepático é quesito comum em nossos consultórios. Entender o contexto deste achado é fundamental. A anamnese, o exame físico e um método de imagem mais refinado, como a ressonância magnética contrastada são fundamentais para estabelecer o diagnóstico e tomar a melhor conduta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Radiol Bras* 2006;39(6):441–446
2. <http://www.ultrasoundcases.info/> acessado em 14/06/2016
3. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 j 908–943
4. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), e314–e322
5. *Radiol Bras.* 2015 Jan/Fev;48(1):43–51.

Como fazer o diagnóstico diferencial entre Esteatose e Esteatohepatite não alcoólicas



João Galizzi Filho
(Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina)

A “Doença hepática gordurosa não alcoólica” (DHGNA) constitui-se na afecção hepática mais prevalente no presente, com taxas de 17 a 46 por cento na população adulta, chegando a 30-40% nos EUA e a 18 a 25% em outros países, como o Brasil. Compreende um espectro de alterações histopatológicas variando de esteatose “isolada” a esteato-hepatite (EHNA ou NASH), com graus variados de intensidade até fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Nas formas clássicas predominam pacientes de meia idade, com sobrepeso ou obesidade, dislipidemia ou diabetes tipo 2, preenchendo pelo menos 3 variáveis dos critérios de Síndrome Metabólica (SM) com resistência a insulina. A DHGNA tem prevalência crescente na infância, podendo, menos frequentemente, ocorrer sem SM, em pacientes magros, após uso de medicamentos como tamoxifeno e outros. Apresenta-se geralmente como esteatose “isolada”, com bom prognóstico e baixo risco de evolução para formas graves, fibrose ou cirrose hepáticas.

A EHNA, ao contrário, tem prognóstico variável, até 35% dos pacientes evoluindo para fibrose, cirrose e/ou carcinoma hepatocelular.

Ao lado de fatores genéticos, hábitos de vida pouco saudáveis e frequentes são importantes no surgimento e na evolução da DHGNA. Seu tratamento inclui, pois, mudanças comportamentais, redução da ingestão calórica e prática orientada de exercícios físicos, visando também reduzir fatores de risco de doença cardiovascular. Indivíduos portadores de EHNA acrescentam as estas medidas a terapêutica farmacológica disponível, especialmente sensibilizadores da insulina e antioxidantes. Em casos rigorosamente selecionados, métodos invasivos como a cirurgia bariátrica.

Foram identificados polimorfismos genéticos relacionados a stress oxidativo e maior conteúdo de gordura nos hepatócitos com risco aumentado de EHNA, como PNPLA3 1148M e TM6SF2 E167K, mas a genotipagem, útil em indivíduos selecionados e em estudos clínicos, não é ainda rotineiramente recomendada.

Pacientes com DHGNA são geralmente assintomáticos ou apresentam queixas inespecíficas. São frequentes alterações de enzimas hepáticas, principalmente aminotransferases, GGT e menos comumente, fosfatase alcalina. A ferritina sérica pode estar elevada refletindo atividade inflamatória e valores superiores a 1,5 vezes o LSN sugerem histologia mais comprometida. Havendo alterações significativas da cinética do ferro deve ser feita propedêutica para hemocromatose hereditária, incluindo estudo genético e/ou biópsia hepática. Marcadores de hepatopatias virais (sorologia para HBV e HCV), autoimunes (FAN, anticorpo anti-músculo liso e outros) e genético-metabólicas (como ceruloplasmina e alfa-1 antitripsina séricas) excluem outras etiologias, mas 30% dos pacientes têm FAN ou AAML positivos, geralmente em baixos títulos. A coexistência de hepatite C, alcoolismo ou outros fatores pode acarretar lesão hepática mais acentuada.

Algumas variáveis clínicas se associam a maior probabilidade de EHNA como razão AST/ALT > 0.8, presença de diabetes tipo 2, obesidade mórbida e idade > 50 anos. Métodos de imagem como ultrassom – a primeira opção –, tomografia computadorizada e ressonância magnética do abdome são eficazes na detecção de esteatose, com sensibilidade e especificidade de 95% e 80% respectivamente. No entanto, não distinguem esteatose “isolada” de EHNA, exceto se há fibrose avançada com anatomia hepática já grosseiramente alterada.

Nem todos os portadores de DHGNA terão EHNA, cuja prevalência neste grupo parece ser inferior a 25%. A abordagem clínica deve fornecer informações antropométricas, riscos metabólicos, comorbi-

dades e manifestações clínicas, úteis na avaliação da gravidade.

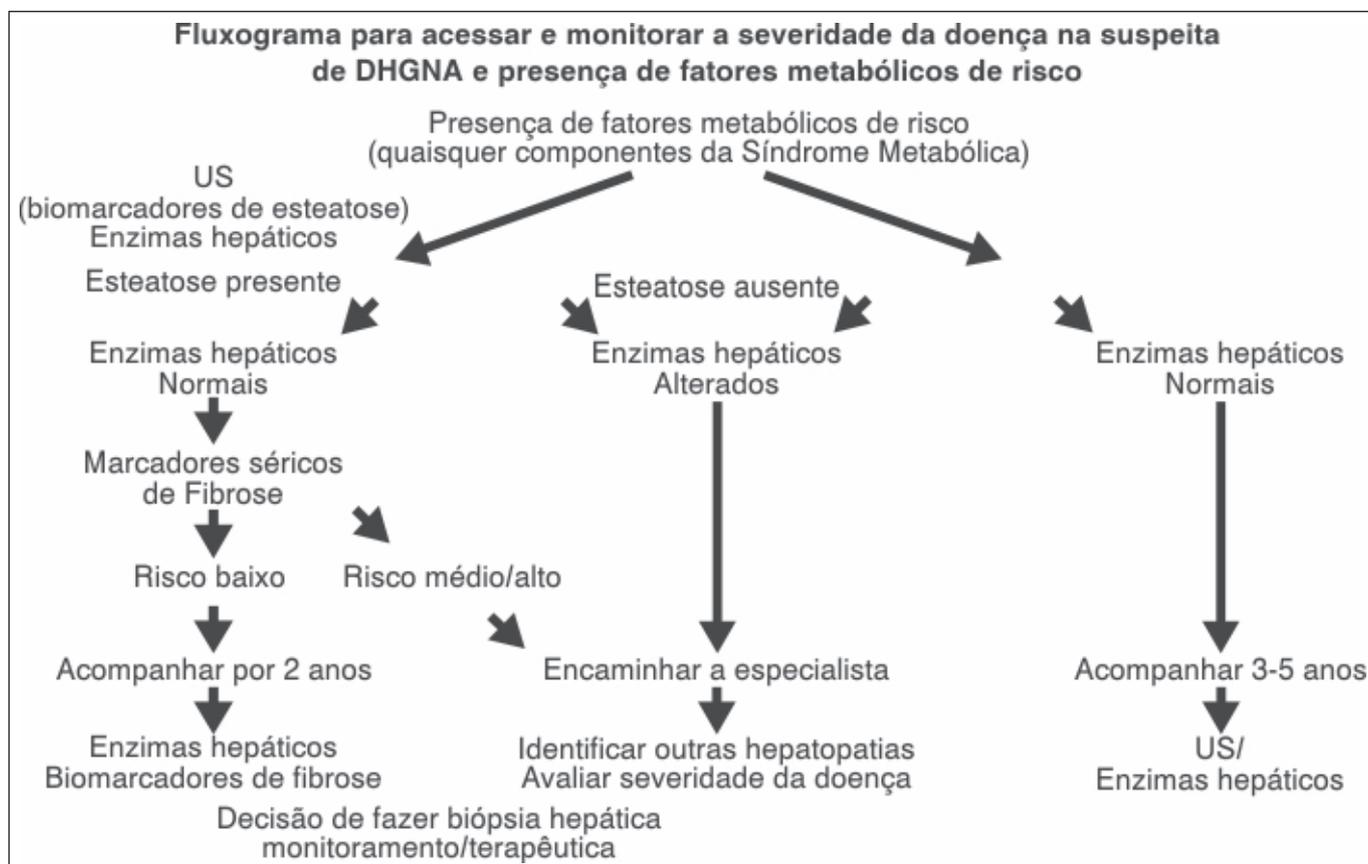
A pesquisa inicial de EHNA deve incluir testes não invasivos, como um dos vários modelos de estratificação de risco (NAFLD Fibrosis Score, APRI, BARD, FIB-4 e outros), ou a elastografia transitória. Tais testes são eficazes para distinguir fibrose “avançada” ($\geq F3$) vs “não avançada”, mas não para fibrose “significativa” ($\geq F2$) ou “leve” ($\geq F1$) vs ausência de fibrose. Além disso, valores preditivos negativos para exclusão de fibrose avançada são mais elevados que os valores preditivos positivos correspondentes.

Os pacientes com maiores probabilidades de EHNA e candidatos aos tratamentos disponíveis ou a inclusão em trials terapêuticos podem ser submetidos a biópsia hepática.

O exame histológico por biópsia hepática é o mais preciso método de avaliação da presença de

EHNA, revelando esteatose, balonização dos hepatócitos e inflamação lobular em diferentes graus de intensidade.

Não havendo ainda medicamento oficialmente registrado para o tratamento da EHNA e sendo as medidas comportamentais indicadas tanto na esteatose “isolada” quanto na esteatohepatite, aspectos controversos nas indicações de biópsia hepática na prática clínica ficam evidentes nas justificativas de autores como N. Chasalani: a) elastografia transitória com valores elevados de “liver stiffness” (> 9.6 kPa com probe M e > 9.3 kPa com probe XL), b) paciente ansioso que requeira confirmação da ausência de EHNA pela histologia, c) elevação persistente de ALT apesar de redução de peso e prática de exercícios físicos, d) hepatomegalia “dolorosa”, rara, que parece ocorrer em indivíduos com distúrbios intestinais funcionais ou diabetes mal controlado e e) fadiga inexplicável.



EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47-S64.
3. Chalasani N. Challenges in the diagnosis of NASH. Who should be screened for NASH? *Postgraduate Course Syllabus. Metabolic Liver Diseases. The International Liver Congress 2015, Vienna, Austria;16-18.*

Como tratar a hepatite alcoólica na atualidade



Roberto de Carvalho Filho
Doutorado em Gastroenterologia,
Pós-Doutorado
12 Anos de experiência

1. Introdução

A hepatite alcoólica (HA) constitui uma síndrome clínico-laboratorial caracterizada por desenvolvimento recente de icterícia e elevações moderadas de aminotransferases, em indivíduo com história de uso abusivo de bebidas alcoólicas. Embora seja classicamente inserida como forma intermediária no espectro de gravidade da doença hepática alcoólica (entre a esteatose e a cirrose alcoólica), a própria HA se apresenta de maneira espectral, variando desde casos leves até formas graves, com alta mortalidade. Ainda que a apresentação clínica possa ser abrupta, o termo “HA aguda” não é adequado, já que a condição representa uma exacerbação de uma hepatopatia tóxica crônica, tipicamente subjacente por vários anos. De fato, mais de 50% dos casos de HA exibem cirrose coexistente à biópsia hepática. Enquanto a real incidência da HA em nosso meio permanece desconhecida, estudos prévios identificaram prevalência de critérios histológicos de HA em 10 a 35% dos pacientes etilistas hospitalizados.

2. Diagnóstico

Além da presença de icterícia, pacientes com HA tipicamente apresentam astenia e hepatomegalia dolorosa. Febre (com ou sem infecção ativa), perda ponderal e desnutrição são também comumente encontrados. Pacientes com quadros mais graves podem apresentar indícios de descompensação, tais como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia varicosa e graus variados de disfunção renal; estes indivíduos comumente evoluem com infecções bacterianas e síndrome hepatorenal tipo 1, com impacto negativo sobre a evolução.

Laboratorialmente, elevações de AST entre 2 e 8 vezes o limite superior da normalidade, relação AST/

ALT superior a 2, bilirrubinemia total superior a 3 mg/dL, hipoalbuminemia e alargamento da relação normatizada internacional (RNI) são achados típicos. Leucocitose e neutrofilia são comuns, mesmo na ausência de processo infeccioso.

A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico e também para fins prognósticos; entretanto, a ocorrência frequente de coagulopatia e/ou ascite demanda a via transjugular, o que limita sobremaneira a disponibilidade do procedimento. Por outro lado, o diagnóstico de HA baseado unicamente em parâmetros não invasivos resulta em erro em 10 a 50% dos casos. Recentemente, um grupo de especialistas propôs um conjunto de critérios para normatizar o diagnóstico e o desenho de ensaios clínicos; estes critérios são descritos na Tabela 1:

Tabela 1 – Proposta de critérios diagnósticos para a hepatite alcoólica

1. Icterícia (bilirrubinemia > 3 mg/dL) de início recente (em até 8 semanas de evolução);
2. Consumo etílico abusivo e recente, definido como: 2.1. Ingestão > 40 g/d para mulheres ou > 60 g/d para homens, por pelo menos seis meses; e 2.2. Duração de abstinência inferior a 2 meses, antes da identificação da icterícia.
3. AST > 50 UI/L, com razão AST/ALT > 1,5 e níveis absolutos < 400 UI/L;
4. Biópsia hepática é necessária apenas na presença de possíveis fatores de confusão: 4.1. Abuso etílico incerto; 4.2. Testes hepáticos atípicos; e/ou 4.3. Indícios de outras hepatopatias: lesão hepática induzida por xenobióticos, hepatopatia isquêmica ou hepatites virais crônicas.

3. Tratamento

3.1. Medidas gerais

Após a identificação de critérios suficientes para o diagnóstico de HA, hidratação e suporte nutricional adequados devem ser iniciados. Recomenda-se instituir aporte calórico de 35 a 40 kcal/kg/dia e ingestão protéica de 1,2 a 1,5 g/kg/dia, por via oral ou por sonda nasoentérica. Em paralelo, propeidética complementar deve ser providenciada, com pesquisa de distúrbios hidroeletrólíticos (desidratação, hipocalemia e hipomagnesemia são frequentes), sorologias para hepatites virais (A, B e C), ultrassonografia abdominal com Doppler (para excluir obstruções biliares, doenças vasculares ou carcinoma hepatocelular) e rastreamento de infecções (particularmente, infecção urinária, pneumonia ou peritonite bacteriana espontânea).

Complicações da cirrose devem ser manejadas conforme o padrão de conduta habitual (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia, lesão renal aguda, etc.). Atenção particular deve ser dada ao diagnóstico diferencial e manejo específico de alterações neuropsiquiátricas, as quais podem estar associadas a diversas condições, tais como encefalopatia hepática, síndrome de abstinência alcoólica, síndrome de Wernicke-Korsakoff, infecções no sistema nervoso central ou hematoma subdural crônico.

A indução e a manutenção da abstinência são fundamentais para o prognóstico de portadores de HA. Naltrexone, acamprosato, topiramato e baclofeno são as principais opções farmacológicas, sendo que apenas o baclofeno teve sua eficácia e segurança avaliadas em portadores de doença hepática avançada. Além disso, suporte psicoterápico e assistência social devem ser instituídos precocemente, com o objetivo de manter a abstinência após a alta hospitalar.

3.2. Terapias específicas

Medidas terapêuticas específicas para a HA estão indicadas para as formas graves da doença, com alta mortalidade precoce, as quais podem ser identificadas com a utilização de certos escores prognósticos, descritos na Tabela 2.

A. Pentoxifilina:

A pentoxifilina é um inibidor da fosfodiesterase com ação inibitória sobre o fator de necrose tumoral e outras citocinas. Seu efeito benéfico seria mediado primariamente pela redução da incidência de síndrome hepatorenal. Exibe impacto incerto sobre a evolução da HA, já que dois estudos sugeriram melhor evolução quando comparado ao placebo e à corticoterapia e outros dois ensaios não mostraram be-

nefícios adicionais. Não há evidências que sugiram maior eficácia da pentoxifilina sobre a corticoterapia em pacientes com lesão renal aguda à admissão. O uso combinado de pentoxifilina e corticosteroides ou a utilização da droga como resgate de indivíduos não respondedores à corticoterapia não parece ser efetivo. A dose preconizada é de 400 mg a cada 8 horas, por 28 dias.

B. Corticoterapia:

Desde sua primeira proposta de uso na HA, em 1971, diversas meta-análises demonstraram que os efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides exercem impacto positivo sobre a sobrevivência de portadores de HA grave. Assim, as diretrizes americana e europeia preconizam o seu uso em pacientes com HA que se apresentam com critérios de gravidade e alta mortalidade, conforme os diversos escores prognósticos já descritos neste contexto (Tabela 2).

Embora as presenças de hemorragia digestiva, de disfunção renal ou de infecção ativa à admissão tenham sido classicamente consideradas como contraindicações clássicas ao uso de corticoterapia na HA, apenas a presença de infecção clinicamente significativa deve ser motivo de retardamento do início de corticosteroides. Entretanto, o uso de corticosteroides é associado a maior risco de infecções nosocomiais (incluindo aspergilose invasiva) e de hiperglicemia, de tal forma que se torna fundamental a identificação precoce da ausência de resposta à corticoterapia, a fim de se evitar exposição desnecessária e potencialmente nociva àquelas drogas. Para isto, utiliza-se o escore de Lille após 7 dias do início da corticoterapia, definindo-se três padrões de resposta: a) resposta completa: escore de Lille $\leq 0,16$; b) resposta parcial: escore entre 0,17 e 0,55; e c) resposta nula: escore $\geq 0,56$. Uma meta-análise com dados

Tabela 2 – Escores prognósticos para a hepatite alcoólica.

Score	Cálculo	Indica mau prognóstico se
Função discriminante de Maddrey	$FDM = 4,6 \times (TP_{paciente} - TP_{controle}) + BT$	≥ 32
MELD	$MELD = 3,8 \times \log_e(BT) + 11,2 \times \log_e(RNI) + 9,6 \times \log_e(Cr) + 6,4$	≥ 21
Glasgow Alcoholic Hepatitis Score	pontos	1 2 3
	Idade (anos)	< 50 ≥ 50 -
	Leucometria ($\times 10^3/mm^3$)	< 15 ≥ 15 -
	Ureia (mg/dL)	< 14 ≥ 14 -
	Razão de TP	$< 1,5$ 1,5 a 2,0 $> 2,0$
	BT (mg/dL)	$< 7,3$ 7,3 a 14,6 $> 14,6$
	GAHS = somatória dos pontos nos 5 parâmetros	≥ 9
ABIC	$ABIC = (Idade \times 0,1) + (BT \times 0,08) + (Cr \times 0,3) + (RNI \times 0,8)$	≥ 9
Escore de Lille	$Lille = 3,19 - 0,101 \times Idade + 0,147 \times ALB + 0,0165 \times (BTD0 - BTD7) - 0,206 \times LRA$ (0 se ausente; 1 se presente) $- 0,0065 \times BTD0 - 0,0096 \times TP$	$\geq 0,56$

FDM, função discriminante de Maddrey. TP, tempo de protrombina. BT, bilirrubinemia total. RNI, relação normalizada internacional. Cr, creatinina sérica. ALB, albumina sérica. BTD0, bilirrubinemia total no dia de início da corticoterapia. BTD7, bilirrubinemia total no sétimo dia de corticoterapia.

individuais de 418 pacientes incluídos em 5 ensaios clínicos mostrou maior sobrevida em 28 dias entre aqueles com resposta completa e parcial. Por outro lado, a corticoterapia deve ser interrompida naqueles com resposta nula, já que não há benefício demonstrável na sobrevida neste subgrupo (mortalidade de 47% em 28 dias). A prednisolona constitui a opção preferencial na classe, na dose de 40 mg/dia, por até 28 dias.

C. Transplante hepático:

O transplante hepático é classicamente contraindicado em pacientes com duração de abstinência alcoólica inferior a seis meses, o que inviabilizaria a sua utilidade no contexto da HA. Além disso, a taxa de mortalidade em seis meses para indivíduos com HA grave e não respondedores a terapia convencional é de aproximadamente 75%. Desta forma, vários centros transplantadores têm iniciado estudos avaliando a possibilidade de transplante hepático em casos altamente selecionados de HA. Em uma destas iniciativas, 26 pacientes com um primeiro episódio de HA grave, não respondedores ao tratamento clínico, foram rigorosamente selecionados por equipe multidisciplinar. A sobrevida em seis meses foi significativamente maior entre os submetidos ao transplante, quando comparados aos controles (77±8% versus 23±8%) e o impacto positivo na sobrevida foi mantido em até dois anos de seguimento. Entretanto, novos estudos são ainda necessários para confirmar a custo-efetividade do transplante hepático na HA refratária.

A Figura 1 mostra uma proposta de algoritmo terapêutico para a HA.

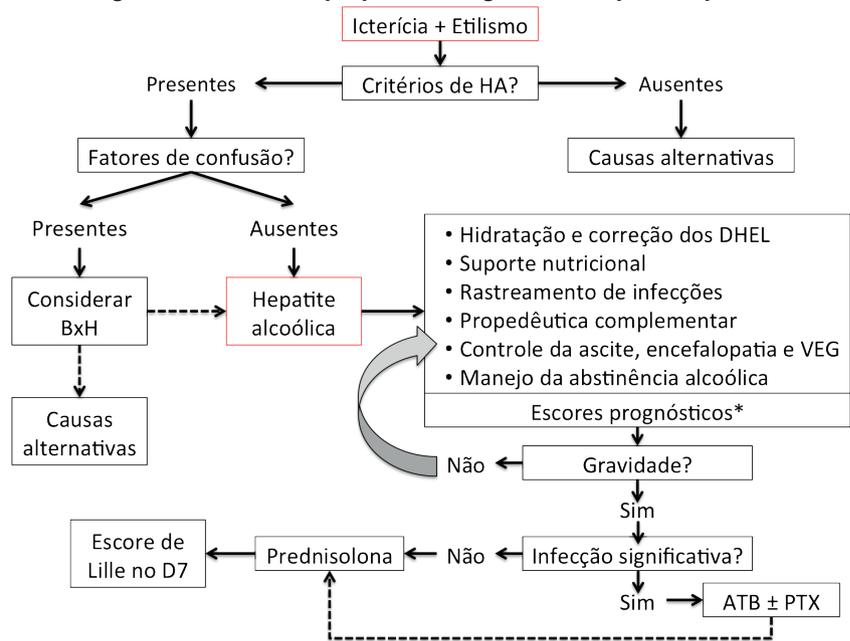


Figura 1 – Algoritmo para o manejo da hepatite alcoólica (HA). *Função discriminante de Maddrey, MELD, escore GAHS ou escore ABIC. BxH, biópsia hepática. DHEL, distúrbios hidroeletrólíticos. VEG, varizes esôfago-gástricas. ATB, antibioticoterapia. PTX, pentoxifilina. D7, sétimo dia de corticoterapia.

4. Outras opções terapêuticas e perspectivas

Dada a elevada taxa de mortalidade e a resposta insatisfatória às medidas terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo da HA, diversas estratégias alternativas tem sido aventadas e testadas em estudos preliminares, tais como o uso de N-acetilcisteína, fator estimulador de colônias de granulócitos, granulocitaférese, descontaminação intestinal seletiva, diálise com dialisato enriquecido com albumina (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) e outras. Estudos adicionais são aguardados para a eventual confirmação do potencial terapêutico destas medidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360(26): 2758-2769.
2. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60(2):255-260.
3. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, Downs N, Gleeson D, MacGilchrist A, Grant A, Hood S, Masson S, McCune A, Mellor J, O'Grady J, Patch D, Ratcliffe I, Roderick P, Stanton L, Vergis N, Wright M, Ryder S, Forrest EH; STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1619-1628.
4. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):399-420.
5. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51(1):307-328.
6. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallée JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1790-1800.

Encefalopatia hepática mínima: devemos pesquisá-la em consultório?



Mario Reis Alvares-da-Silva
Professor Associado de Hepatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Livre-Docente em Gastroenterologia, Universidade de São Paulo.

A encefalopatia hepática (EH) é um marco clínico importante na história natural da cirrose, atestando presença de hipertensão portal significativa, anastomoses porto-sistêmicas e insuficiência parenquimatosa hepática em maior ou menor grau. Já a encefalopatia hepática mínima (EHM) é uma forma de EH crônica em que não há sintomas evidentes, mas existem alterações neuropsiquiátricas definidas em testes específicos. Mesmo assintomática, a EHM compartilha com as formas clássicas da EH a mesma fisiopatogenia. De fato, as alterações bioquímicas e anatomopatológicas são idênticas em ambas, o que demonstra que há aí uma entidade que deve merecer nossa atenção, o que é ainda incomum. Há evidências que sugerem fortemente que a EHM exerce influência negativa na qualidade de vida de cirróticos, afetando suas atividades diárias, aumentando o risco de quedas ao solo, e predizendo EH clinicamente manifesta no futuro. Ademais, a EHM interfere na capacidade de dirigir e operar máquinas, o que expõe os cirróticos, bem como a sociedade, a riscos advindos dessas ações e que devem ser fortemente considerados. Com tantos fatores negativos parece claro que há justificativas suficientes para implementar medidas para seu diagnóstico e tratamento.

Diagnosticar a EHM, no entanto, não é fácil. Vários testes podem ser aplicados, os mais utilizados sendo os testes psicométricos (PHES), como os testes de conexão numérica. Outras medidas diagnósticas disponíveis são o “Flicker” teste, o eletroencefalograma quantitativo, o potencial visual evocado e os testes de simulação de direção, dentre outros. Entretanto, esses testes têm limitações reconhecidas, que incluem pontos de corte

para o diagnóstico, validação em diferentes idiomas e populações. Especialmente em relação aos testes psicométricos há influência da idade e do grau de educação dos indivíduos. Tudo isto, aliado ao tempo dispendido para sua aplicação, limita a utilidade dos referidos testes na prática clínica e contribui para que a EHM seja frequentemente negligenciada.

Outro fator que merece ser discutido é qual população de cirróticos deve ser avaliada para a presença de EHM. Embora alguns sugiram que sua presença deva ser procurada em todos os cirróticos, outros recomendam a triagem preferencial em determinados subgrupos, como pacientes com cirrose descompensada, motoristas amadores e/ou profissionais, operadores de máquinas ou ainda aqueles que relatem baixa performance no trabalho. A falta de consenso contribui para que na maior parte das vezes não seja implementada a busca ao diagnóstico.

Como não é simples diferenciar entre EHM e EH clinicamente aparente West Haven grau I, em que há sintomas neuropsiquiátricos discretos como inversão do ritmo do sono e fala arrastada, sem a presença de desorientação, recentemente foi descrito o sistema SONIC (Spectrum of Neuro-cognitive Impairment in Cirrhosis). Esta classificação agrupa EHM e EH clínica grau I em uma nova categoria, a EH coberta. Se isso organiza o pensamento e facilita a condução de estudos, não resolve o problema do diagnóstico da forma mínima. Ademais, ainda faltam evidências sólidas de que a EH coberta é realmente uma entidade única, uma vez que indivíduos com EH clínica grau I têm maior taxa de hospitalização e morte que aqueles com EHM.

O tratamento da EHM habitualmente envolve o uso de dissacarídeos orais não-absorvíveis e/ou antibióticos, em especial a rifaximina, além de L-ornitina-L-aspartato (LOLA). Os estudos feitos nesse

sentido têm qualidade diversa, mas há evidências suficientes para recomendar a associação rifaximina-lactulose no tratamento da EHM, e lactulose ou LOLA na prevenção de episódios de EH clinicamente aparente.

A pergunta a ser respondida neste artigo - Devemos pesquisar EHM em nossos consultórios? - no entanto, não é simples. Se é difícil refutar as evidências que indicam que a EHM é uma entidade de importância prognóstica no cirrótico e com consequências reais embora difíceis de mensurar, mais difícil ainda é sugerir para seu diagnóstico um teste simples, objetivo e com alta acurácia. De fato, não há um teste padrão para o diagnóstico. Aqueles que mais se prestam a esse propósito -

PHES e “Flicker” teste - têm limitações consideráveis. Além do quê, o tratamento, a monitoração da resposta e sua duração são ainda motivo de debate. Embora exames de neuro-imagem atestem o benefício de tratar pacientes com EHM, é pouco provável que essa conduta venha a fazer parte da prática clínica. A decisão mais fácil é sugerir o tratamento de cirróticos com hipótese diagnóstica de EH coberta e instituir profilaxia secundária em caso de melhora clínica. Recente painel de expertos, em consonância com as diretrizes mais recentes da AASLD/EASL, sugere que os especialistas em fígado devam, sim, buscar confirmar o diagnóstico de EHM em seus pacientes, mas em cirróticos de maior risco, como aqueles que operam máquinas, dirigem carros, trens ou pilotam aviões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, Silva GV, Oliveira FB, Schacher F, et al. Oral L-ornithine-l-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled trial. Hepatol Res 2014; 44: 956-63.*
2. *Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2015 [Epub ahead of print].*
3. *Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade I and minimal hepatic encephalopathy. PLoSOne 2016; 11(1) e0146076.*
4. *Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, Kircheis G, de Knegt RJ, Laleman W, Ramage JK, Wedemeyer H, Morgan IE. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28(2): 146-52.*

Quando pedir e como interpretar a quantificação do AgHBs?



Thor Dantas
MD, PhD. Universidade Federal do
Acre (UFAC)
Secretaria de Estado de Saúde do Acre

Desde sua descoberta em 1965, o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs), tem sido usado como o marcador mais importante desta infecção. Sua presença identifica os indivíduos que não resolveram a infecção, enquanto sua perda, e o consequente aparecimento do anticorpo dirigido contra ele (anti-HBs), identifica os indivíduos que alcançaram a, assim chamada, cura funcional da hepatite B.

Mais recentemente, renovada atenção tem sido dada a este marcador. Com o desenvolvimento de técnicas acuradas e reprodutíveis de quantificação do AgHBs (qHBsAg) no soro e a consequente possibilidade de estudo de sua cinética durante as diversas fases da infecção e do tratamento, potenciais implicações tanto para o entendimento da história natural, quanto para avaliação da resposta às terapias tem sido identificadas.

Durante o ciclo replicativo do VHB (vírus da Hepatite B), o AgHBs é produzido em quantidades muitas vezes superiores ao necessário para a formação de novos virions (da ordem de 10^2 a 10^5 vezes maior). Essa produção do AgHBs é resultado da transcrição direta do cccDNA, via RNA mensageiro, que ocorre em paralelo com a sua transcrição para RNA pré-genômico. O qHBsAg, por isso, se correlaciona diretamente com o pool total de cccDNA nos hepatócitos (ou o pool total de hepatócitos infectados) e tipicamente não varia ao longo do tempo, como o faz o HBV-DNA.

Por ser produto de uma transcrição independente do cccDNA, as drogas análogas de núcleos(t)ídeos são capazes de impedir a formação de novos virions (inibindo a transcrição reversa do RNA pré-genômico),

mas não a produção do AgHBs excedente, que pode permanecer praticamente inalterado, a despeito de cargas virais indetectáveis. O AgHBs medido nos testes é, de fato, o somatório daquele presente nos virions mais este produzido livremente, sendo muito mais influenciado pelo último.

Esse excesso de AgHBs circulante é hoje entendido como um dos principais responsáveis por impedir o desenvolvimento de uma resposta imune eficaz contra o VHB. O AgHBs livre coexiste com o anti-HBs, formando complexos imunes e assim, neutralizando a esperada ação do anticorpo no clareamento viral. O controle imune sobre a infecção pelo VHB é, com efeito, tão mais provável quanto menores os títulos de AgHBs circulante e vice-versa.

Tal conceito se aplica diretamente a uma questão prática das mais comuns em consultório de hepatite B: a distinção entre o portador inativo e a hepatite B crônica AgHBe negativo. Esses pacientes são habitualmente caracterizados pela avaliação de HBV-DNA e ALT, sendo o portador inativo tipicamente possuidor de HBV-DNA $<2.000\text{Ui/ml}$ e ALT normal. Um dos maiores desafios é que a “zona cinza” é particularmente comum no dia-a-dia. HBV-DNA pouco acima ou pouco abaixo de 2.000Ui/ml , tipicamente flutuante ao longo do tempo, e ALT eventualmente “tocada” (também de forma flutuante) por causas que podem ou não estar relacionadas ao VHB, tornam a distinção difícil, obrigando a acompanhamentos seriados e eventualmente ao uso da biópsia hepática e/ou, mais modernamente, da elastografia, para a identificação mais acurada da condição.

Nesse contexto, foi demonstrado que uma, única, dosagem de qAgHBs $< 1.000\text{ui/ml}$ (associada a HBV-DNA $< 2.000\text{ui/ml}$) identifica portadores inativos com valor preditivo positivo (VPP) próximo a 90%. No mesmo sentido, qAgHBs $< 1.000\text{ui/ml}$

também prediz o soroclearamento espontâneo no longo prazo (com especificidade de 91%). Por outro lado, qAgHBs > 1.000ui/ml (associado a HBV-DNA>200ui/ml) identifica pacientes com elevado risco de doença em atividade, com valor preditivo negativo (VPN) de 96%.

A outra aplicação do uso do qAgHBs na prática clínica, essa já incorporada em diversos protocolos de serviços, é na avaliação da resposta ao tratamento baseado em interferon. A ausência de redução do qAgHBs durante o tratamento se associa fortemente com a não resposta, sendo os dados já traduzidos para regras de parada em algoritmos de terapia guiada pela resposta.

Indivíduos AgHBe reagentes que não experimentam queda do qHBsAg na semana 12 de tratamento com IFN, ou permanecem com qHBsAg > 20.000ui/ml, podem interromper o tratamento, com VPN >95%. Em indivíduos AgHBe não reagentes (raramente tratados com interferon), propõem-se uma regra de parada, também na semana 12, se queda do qHBsAg < 10% e redução do HBV-DNA

< 2 log. Para os indivíduos que não preenchem os critérios de regra de parada, o tratamento pode ser considerado até as 48 semanas, após o qual a monitorização do qHBsAg traz também informação prognóstica relevante: a manutenção em níveis < 100ui/ml por seis meses consecutivos pós-tratamento é, candidato a, um marcador de resposta sustentada.

Diversas novas estratégias terapêuticas contra o VHB estão atualmente em investigação, em diferentes fases pré-clínicas e clínicas. No pipeline temos: inibidores de entrada, de liberação de AgHBs, de formação do nucleocapsídeo, estratégias de interferência no RNA mensageiro, de imunomodulação e as direcionadas contra o cccDNA.

Espera-se, provavelmente com a combinação de diferentes dessas estratégias, que nos próximos anos sejam alcançadas taxas, e status, de cura da infecção bem melhores que os atuais e, possivelmente, a quantificação do AgHBs terá, nesse cenário, papel importante, se não central, no manejo clínico dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 58(3):872-80, 2013.
2. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin p. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 33 (Suppl 1):125-32, 2013.
3. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 34 (Suppl 1):97-107, 2014.
4. Hadziyannis E, Hadziyannis SJ. Hepatitis B surface antigen quantification in chronic hepatitis B and its clinical utility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 8(2):185-95, 2014.
5. Charatchoenwittaya P, Sukeepaisarnjaroen W, Piratvisuth T, Thongsawat S, Sanpajit T, Chonprasertsuk S, Jeamsripong W, Sripariwuth E, Komolmit P, Patcharatrakul T, Boonsirichan R, Bunchorntavakul C, Tuntipanichteerakul S, Tanwandee T. Treatment outcomes and validation of the stopping rule for response to peginterferon in chronic hepatitis B: A Thai nationwide cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016 [Epub ahead of print].

Análise crítica do tratamento da Esteato Hepatite Não-Alcoólica



Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira
Professora Livre Docente de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP

O objetivo do tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) consiste na tentativa de reduzir a progressão da lesão hepática, principalmente para cirrose, com redução de morbi-mortalidade, além da redução da incidência de carcinoma hepatocelular¹. O tratamento tem como principal foco a modificação do estilo de vida, sendo medida essencial em todas as fases da doença, tanto mais efetiva quanto mais precocemente instituída. Contudo, pacientes com doença mais avançada (fibrose significativa na biópsia- \geq F2), ou aqueles com doença menos avançada, mas com fatores de risco para progressão da fibrose, como idade avançada (maiores de 50 anos), elevação persistente de transaminases, presença de diabetes ou síndrome metabólica ou intensa atividade necroinflamatória à biópsia, o tratamento farmacológico se impõe.

Os alvos da terapia medicamentosa, tanto das já existentes como das que são objeto de pesquisas, baseiam-se na patogênese da doença, com foco na resistência insulínica, no estresse oxidativo e no processo inflamatório, todos componentes essenciais para a evolução da esteatose simples para esteato-hepatite e fibrose. Dentre as drogas que tem propriedade antioxidante, a vitamina E está entre as mais estudadas e utilizadas. Seu uso ganhou impulso após o estudo PIVENS publicado no *New England Journal of Medicine* (NEJM) em 2010, onde Sanyal et al mostraram melhora do NAS (escore histológico) com o uso de vitamina E. A dose preconizada no estudo foi de 800 UI ao dia, porém seu uso no estudo foi restrito aos pacientes não cirróticos e não diabéticos, com evidência o suficiente para se indicar nos portadores de DM ou que tenham fibrose avançada².

Também, ainda não se conhece o tempo ideal de uso, porém sabe-se que o uso prolongado de vitamina E deve ser evitado, pois foram observados aumento da incidência de câncer de próstata em homens acima de cinquenta anos e da incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico, além de um aumento da mortalidade geral. Nos pacientes que antes do tratamento têm enzimas hepáticas elevadas, a não redução dos seus níveis após seis meses de uso pode ser utilizada como critério de suspensão.

A pioglitazona, um sensibilizador de insulina agonista do receptor γ de peroxissomo proliferador-ativado (PPAR- γ), que modula a transcrição de genes que alteram a sensibilização à insulina também tem sido muito usado e no estudo PIVENS², supracitado evidenciou melhora histológica, tanto na balonização como na inflamação e esteatose, com diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo, mas sem melhora no grau de fibrose hepática, como ocorreu com a vitamina E. Age reduzindo a resistência à insulina na periferia, além de reduzir a produção de glicose pelo fígado. A dose utilizada no estudo PIVENS foi de 30 mg ao dia por 2 anos em pacientes não cirróticos e não diabéticos comparado ao placebo. Os efeitos adversos relatados com o uso da droga a longo prazo são ganho ponderal, aumento na incidência de fraturas e insuficiência cardíaca congestiva. A pioglitazona pode ser utilizada como alternativa ou em associação à vitamina E nos pacientes com EHNA, mas efeitos a longo prazo ainda são desconhecidos e o tempo de tratamento seguro permanece obscuro. A metformina, outro sensibilizador de insulina atua inibindo a gliconeogênese hepática e reduzindo a absorção de glicose, o que leva a uma maior captação da glicose pelas células musculares. Embora, a maioria dos estudos não tenham demonstrado benefício na histologia hepática, metanálise recente demonstrou que a me-

tforma reduz a incidência de CHC, podendo ser associada à vitamina E e\ ou glitazonas³.

Análogos da incretina, como a liraglutida, parecem ser terapias promissoras. São agonistas do receptor GLP-1 (glucagonlike protein 1) que, quando ativados, levam ao aumento da secreção de insulina, redução da secreção inapropriada do glucagon, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e conseqüente saciedade precoce. Dessa forma, está relacionado à perda ponderal. O estudo LEAN publicado no *Lancet* em 2016 mostrou melhora bioquímica e histológica em pacientes que utilizaram liraglutida em um seguimento de 48 semanas em comparação ao placebo. Novos estudos são necessários para confirmação desse benefício⁴.

O ácido obeticólico é derivado sintético do ácido quenodenoxicólico, agonista natural do receptor nuclear farnesóide X (FXR). É uma droga promissora para o tratamento da EHNA, com estudos de fase II que já mostraram melhora histológica, com redução do NAS sem piora do grau de fibrose, além de redução nos níveis de aminotransferases. Os principais efeitos colaterais com seu uso são prurido e elevação do colesterol LDL (low-density lipoprotein). Entretanto, estudos de seguimento a

longo prazo e melhor conhecimento sobre o perfil de segurança da droga são necessários para que passemos a utilizar essa medicação na prática clínica diária⁵. Além disso, ainda não é comercialmente disponível no Brasil.

Os agonistas do PPAR alfa/delta, como o elafibranor, têm sido recentemente avaliados e estudos de fase II mostraram bons resultados na resolução da EHNA, sem piora ou até com melhora do grau de fibrose. Além disso demonstraram melhora no perfil glicídico e lipídico dos pacientes. Estudos de fase III estão em andamento e em breve esclarecerão o papel desses fármacos como nova alternativa de tratamento⁶.

Em resumo, estamos em uma nova era no manejo da DHGNA onde o aumento da consciência, a intervenção precoce e eficaz no estilo de vida, combinados com as novas abordagens farmacológicas vai mudar radicalmente o tratamento da doença. Contudo, embora vários medicamentos estejam em desenvolvimento, a pedra angular no tratamento da DHGNA continua sendo prevenção, detecção e intervenção precoce para que haja sucesso no tratamento, prevenindo a doença hepática avançada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Association E, Association E, Easd D, Association E, Easo O. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol [Internet]*. 2016;xxx. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
2. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis*. *N Engl J Med [Internet]*. 2010;362(18):1675–85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2928471&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*. 2010;52(1):79–104.
4. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study*. *Lancet*. 2016;387(10019):679–90.
5. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. *Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet [Internet]*. 2015;385(9972):956–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)
6. Hossain N, Kanwar P, Mohanty SR. *A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD*. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016.

Hepatite B: relevância dos níveis de carga viral na estratégia de tratamento



Mário Guimarães Pessôa

Assistente – Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da Pós-Graduação do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Post Doctoral Fellowship pela Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF)



Daniel Ferraz de Campos Mazo

Professor Doutor da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Assistente-Doutor e Professor colaborador do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Introdução

De uma maneira simplificada, baseados nos Guias de Condutas da Sociedade Européia para Estudo do Fígado (EASL) de 2012, da Associação Ásia-Pacífico para o Estudo do Fígado (APASL) de 2012, da Organização Mundial da Saúde (WHO) de 2015, da Sociedade Americana para o Estudo de Doença Hepática (AASLD) de 2016 e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções do Ministério da Saúde (PCDT) do Brasil de 2016 (em consulta pública), seguem a seguir as orientações para tratamento da hepatite B crônica. Existem algumas diferenças nas recomendações destes guidelines, relacionadas ao ano de publicação, prevalência da infecção pelo VHB nas diferentes populações e disponibilidade de recursos. As indicações para tratamento na hepatite B crônica HBeAg+ e HBeAg- são baseadas principalmente na combinação de três critérios:

- 1-Níveis séricos do DNA do VHB
- 2-Níveis séricos de ALT
- 3-Gravidade da doença hepática

De uma maneira geral, os pacientes devem ser considerados para tratamento quando apresen-

tam DNA do VHB > 2.000 a 20.000 UI/mL, níveis séricos de ALT > 2x limite superior da normalidade (LSN) e gravidade da doença hepática avaliada pela histologia (evidenciando necro-inflamação ativa moderada a grave e / ou pelo menos fibrose moderada: METAVIR \geq A2F2 ou elastografia hepática por Fibroscan > 7,0 kPa). Métodos não invasivos de avaliação de fibrose podem ser úteis para identificar fibrose avançada, mas os resultados podem ser alterados na presença de intensa atividade inflamatória com elevação dos níveis de ALT.

Pacientes que apresentam critérios de DNA do VHB e histologia hepática devem iniciar tratamento mesmo que os níveis séricos de ALT sejam normais. Nos pacientes não cirróticos com hepatite crônica ativa, os níveis de DNA do VHB para indicação de tratamento variam de acordo com os diferentes guidelines. O APASL, AASLD e PCDT brasileiro consideram no HBeAg+ níveis > 20.000 UI/mL e nos HBeAg- níveis > 2.000 UI/mL. O EASL considera níveis > 2.000 UI/mL tanto nos HBeAg+ como nos HBeAg-. Já o guia da WHO consideram DNA do VHB > 20.000 IU/mL, independente da condição do HBeAg. Diferenças de cortes do DNA do VHB também são observadas na indi-

cação do tratamento nos pacientes com cirrose. Naqueles com cirrose compensada, a AASLD e APASL orientam tratamento caso DNA > 2.000 UI/mL, enquanto EASL, WHO e PCDT brasileiro orientam tratamento com qualquer DNA detectável. Já nos pacientes com cirrose descompensada, os guidelines recomendam tratar os pacientes, independentemente dos níveis de DNA do VHB ou ALT. A seguir são apresentadas situações específicas de indicação de tratamento da hepatite B sem agente Delta de acordo com o status do HBeAg e da presença ou não de cirrose hepática.

1. Pacientes HBeAg+ sem cirrose:

Pacientes com hepatite crônica ativa HBeAg+, DNA > 20.000 UI/mL de ALT > 2x LSN devem ser tratados segundo AASLD, APASL, WHO e PCDT brasileiro. Já o EASL orienta tratamento com DNA > 2.000 UI/mL, conforme descrito previamente. O tratamento também está indicado naqueles com biópsia hepática METAVIR ≥A2F2 ou elastografia hepática > 7,0 kPa.

Tem sido sugerido postergar o tratamento em três a seis meses em pacientes HBeAg+ recém diagnosticados que tenham doença hepática compensada, para determinar se ocorrerá seroconversão espontânea do HBeAg. Pacientes imuno-tolerantes devem ser considerados para biópsia hepática e até mesmo terapia caso tenham mais de 30 anos de idade (ou 40 anos pelo APASL) e / ou história familiar de CHC ou cirrose.

2. Pacientes HBeAg- sem cirrose:

Está indicado tratamento em pacientes com DNA do VHB ≥104 cópias / mL ou 2.000 UI/mL e ALT > 2x LSN segundo o PCDT brasileiro e AASLD. O tratamento também está indicado naqueles com biópsia hepática METAVIR ≥A2F2 ou elastografia hepática > 7,0 kPa.

3. Pacientes com cirrose, HBeAg+ ou HBeAg-:

Segundo a diretriz brasileira, o tratamento da hepatite B está indicado na cirrose / insuficiência hepática independentemente dos resultados de HBeAg, DNA do VHB e ALT. A mesma recomendação é compartilhada pela EASL e WHO, sendo o tratamento urgente nos pacientes com cirrose hepática descompensada e DNA do VHB detectável. Já as guias da AASLD e APASL orientam tratamento na cirrose compensada caso DNA do VHB > 2.000 UI/mL, independentemente do status do AgHBe. No caso de níveis menores de DNA do VHB, a AASLD considera tratamento particularmente se níveis de ALT elevados.

4. Opções terapêuticas

Atualmente sete drogas estão licenciadas para o tratamento da hepatite B crônica: interferon-alfa convencional e interferon peguilado de uso subcutâneo; e agentes antivirais orais: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir. São consideradas terapias de primeira linha por diversos consensos o interferon peguilado, entecavir e tenofovir. O tratamento da hepatite crônica B será abordado em fascículos posteriores desta revista.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):167-85.
2. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int.* 2012 Jun;6(3):531-61.
3. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
4. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):261-83.
5. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (Versão para Consulta Pública) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016

Marcadores não invasivos na avaliação de hipertensão portal e na detecção de varizes gastroesofágicas



Ana Cláudia de Oliveira
Professora Adjunto do Departamento
de Medicina Universidade Federal de
São Carlos/UFSCar

Introdução:

Hipertensão portal (HP) é uma condição progressiva da doença hepática crônica (DHC) e uma das principais causas de complicações e morte nos portadores de cirrose hepática. A medida do gradiente de pressão na veia hepática (GPVH) reflete indiretamente a pressão portal (PP), sendo considerada “gold standard” na avaliação da HP. Por definição, GPVH \geq 5 mmHg são considerados HP, sendo que a medida \geq 10mmHg “hipertensão portal clinicamente significativa” (HPCS) é o principal preditor do desenvolvimento e sangramento de varizes gastroesofágicas (VGE) e do aparecimento do carcinoma hepatocelular (CHC). No entanto, a natureza invasiva desse procedimento e o fato de não estar disponível para uso em larga escala e “à beira do leito”, sendo executado apenas em centros especializados, constituem-se nos principais fatores que dificultam sua disseminação como método propedêutico. Por esse motivo, é que temos acompanhado nas últimas décadas tentativas de se identificar marcadores não invasivos que se correlacionem com a medida da PP, sejam de fácil execução, com resultados mensuráveis e imediatos, e que possam nos auxiliar na acurada estratificação de risco de portadores de DHC, reservando a realização dos exames invasivos para casos selecionados.

Nesse artigo procuramos destacar a utilidade de biomarcadores e aqueles da prática clínica e os métodos físicos, que se utilizam da elastografia do tecido na avaliação da HP e detecção de VGE, em portadores de cirrose hepática.

Biomarcadores e marcadores da rotina clínica

Marcadores diretos de fibrose hepática, tais como laminina, ácido hialurônico e pró-colágeno tipo III, têm sido correlacionados com o grau de HP e a presença de VGE em pequenos estudos que incluíram diferentes etiologias. Ainda que a laminina sérica tenha sido o melhor exame para esta finalidade, em geral, os resultados demonstraram aplicabilidade clínica limitada, devido baixos valores preditivos e resultados controversos.

Da mesma forma, vários biomarcadores indiretos, dentre eles a relação AST/ALT, APRI score, FIB4, índices de Forns e Lok, extensivamente estudados na identificação de fibrose hepática, demonstram apenas baixa a moderada acurácia diagnóstica na identificação de HP e da presença de VGE (AUROC=0,6774 a 0,7885, S=60 a 74% e E=63 a 68%). O Fibrotest® apresentou alta capacidade discriminativa na identificação de VGE (AUROC=0,77), que foi superior a contagem de plaquetas e da classificação funcional de Child Pugh, sugerindo inicialmente que esse teste poderia auxiliar na seleção de pacientes candidatos para o screening endoscópico de varizes.

Moderada trombocitopenia pode ser encontrada em 10 a 15% dos indivíduos cirróticos. Um valor de corte $>$ 150.000 apresentou valor preditivo negativo (VPN) de 96,2% e positivo (VPP) de apenas 15,1% na identificação de varizes de médio e grosso calibre. Em geral, o uso isolado do nível de plaquetas na identificação de HP apresenta resultados conflitantes. Quando combinadas com diâmetro esplênico, no chamado “Giannini score” (GS=contagem de plaquetas/diâmetro do baço), o teste (cutoff $<$ 909) mostrou boa acurácia em afastar a presença de HP.

Considerada primeira linha na rotina diagnóstica do portador de cirrose hepática, a ultrassono-

grafia convencional também tem sua utilidade na avaliação da HP. Enquanto a presença de nodularidade na superfície do fígado é um dos achados mais acurados da presença de cirrose, a existência de esplenomegalia é achado frequentemente associado à presença de HP. Aumento do baço pode ser encontrado em 65 a 83% dos cirróticos compensados Child A. Seu aumento significativo com a evolução da doença hepática é excelente preditor de descompensação hepática e do aparecimento de VGE em avaliação longitudinal. No entanto, isoladamente, o aumento do diâmetro do baço não teve significativa acurácia para o diagnóstico de HPCS, traduzindo-se em teste sensível, porém pouco específico para esse fim.

Marcadores físicos por elastografia

Mais recentemente, a introdução dos marcadores físicos na avaliação da fibrose hepática, tem se difundido também para a avaliação da HP e VGE. A técnica pioneira da elastografia transitória (ET) (Fibroscan®, Echosens, Paris) proporcionou valiosa informação quantitativa da rigidez do fígado, tornando-se um grande avanço na avaliação não invasiva da fibrose. Posteriormente outras técnicas vieram, tais como a elastografia através da “point shear wave elastography (pSWE)” ou Acoustic Radiation Force Impulse-ARFI” (Siemens, Phillips) e, mais recentemente, por meio do “Real-time Shear Wave (Supersonic Imagine®, Aixplorer system).

Carrion et al, foi um dos primeiros autores a demonstrar correlação entre o Fibroscan (FS) e a medida do GP>6mmHg (AUROC=0,93), bem como com a presença de HPCS (AUROC=0,94) em pacientes com hepatite C. Neste estudo, nenhum indivíduo com FS<8.7Kpa apresentava GP>10mmHg, ou HPCS.

Muitos outros estudos vieram posteriormente, analisando diferentes etiologias, na avaliação de HPCS (tabela 1) e VGE (tabela 2).

Como pode ser observado pela ampla variação dos valores de corte sugeridos, fica claro que existe uma dificuldade na definição de um ponto acurado na identificação de HP e VGE, que também parece variar com a etiologia da hepatopatia. Na tentativa de uniformizar esses valores de corte, um grupo de expertos no Baveno VI, sugere que um valor de 20-25kPa no FS, sozinho

ou combinado com contagem de plaquetas e/ou tamanho do baço, é suficiente para confirmar a presença de HPCS em portadores de cirrose por vírus B e C. E ainda, que indivíduos com FS<20kPa associado a plaquetas >150.000 tem baixa probabilidade de apresentar VGE de risco. Face esses achados é possível postergar a realização de EDA para as situações de elevação dos valores da elastometria ou queda das plaquetas, ao longo do tempo. Essa recomendação tem sido extensivamente validada na atualidade, particularmente na hepatite viral. Em estudo brasileiro, os autores encontraram que 29% dos pacientes identificados para a não realização da EDA, na verdade apresentavam VGE, portanto eram falso-negativos. No entanto, nenhum deles apresentava varizes consideradas de risco (VPN 100%). Já em análise transversal de uma coorte de pacientes portadores de doença hepática de diferentes etiologias, Maurice et al (2016) observaram que dentre os pacientes que preencheram os critérios de Baveno VI, 11% apresentaram VGE, sendo que 2% eram consideradas de alto risco. Nesse estudo, a aplicação do referido critério reduziu a necessidade de EDA em cerca de 30%.

Outra modalidade física emergente na avaliação da HP é a elastometria esplênica (EE). A literatura sugere que a elastografia por meio do ARFI poderia superar a FS na avaliação da HP, por possibilitar o estudo ultrassonográfico de outros importantes parâmetros indiretos relacionados ao aumento da pressão portal, tais como tamanho do baço, presença de circulação colateral e superfície irregular do fígado, além de possibilitar a avaliação da rigidez do baço (spleen stiffness), que tem se mostrado promissor preditor do grau de hipertensão portal (tabela 3).

A elastografia por meio do “Real-time Shear Wave (Supersonic Imagine®, Aixplorer system) é extremamente nova e necessita de validação. Um único estudo que analisou o Supersonic® na HP mostrou correlação da EH e EE com presença de VGE de alto risco e risco de descompensação hepática, com VPN>90%, porém com resultados pouco robustos quando confrontados com outros métodos comparativos (FS e ARFI).

Ao contrário do uso isolado dos marcadores, a associação desses tem sido proposta com o objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica. O índice LSPS (LSPS= EH X diâmetro do baço/plaquetas), apre-

sentou AUROC=0,954 na identificação de VGE, onde valores <3,5 poderiam evitar a realização de EDA e >5,5 os pacientes deveriam ser encaminhados para EDA, ou mesmo indicado tratamento preventivo das varizes. Shibata et al (2016) recentemente demonstrou que a LSPS foi o único marcador não invasivo que se correlacionou, não somente com a presença de VGE (OR 2,441, IC95% 1,747-3,413;p<0,001), mas também com a presença de VGE de alto risco (OR 1,456, IC95% 1,083-1,957;p=0,013), quando comparado aos outros marcadores.

Portanto, a utilização dos marcadores não invasivos na avaliação da HP e na detecção de VGE deve ser analisada com cautela, já que são dados ainda recentes nessa área, eventualmente conflitantes,

onde se deve considerar a origem dos estudos, a etiologia estudada e a metodologia empregada. Não resta dúvida, que a interpretação dos resultados numéricos deve passar por rigorosa análise clínica, tendo em mente a fisiopatologia e história natural da DHC. Dessa forma, repetições e confrontamentos entre os marcadores devem ser encorajados, preferencialmente entre diferentes modalidades (por exemplo, biomarcadores com marcadores físicos), atentando para o nível de concordância encontrado, no sentido de reforçar ou recusar a impressão clínica. De uma forma geral, eles servem como uma orientação, principalmente na identificação de pacientes de baixo risco (VPN), os quais devem ser rigorosamente seguidos ao longo do tempo, no sentido de identificar o melhor momento para mudança de estratégia.

Tabela 1: Performance diagnóstica da ET na detecção de HPCS.

Autores	n	Etiologia	Prevalência HPCS (%)	ET (kPa)	AUROC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Carrion et al.	124	HCV	21	8,7	0,92	90	81	81	90
Vizzutti et al	61	HCV	77	13,6	0,99	97	92	97	92
Sanchez-Conde et al	38	HIV-HCV	74	14,0	0,80	93	50	84	71
Lemoine et al	44	HCV		23,0	0,80	83	67	79	71
		álcool	77	20,5	0,76	63	70	88	35
Bureau et al	150	DHC	51	21,0	0,94	90	93	93	91

HPCS-hipertensão portal clinicamente significativa; ET-elastografia transitória; AUROC-area sob a curva; S-sensibilidade; E-especificidade; VPP- valor preditivo positivo; VPN- valor preditivo negativo.

Tabela 2: Performance da ET na detecção de VGE.

Autores	n	Etiologia	Prevalência de VGE (%)	ET (kPa)	AUROC	S	E	VPP	VPN	Endoscopias salvas (%)
Kazemi et al	165	DHC	45	13,9	0,83	95	43	57	91	66
Vizzutti et al	47	HCV	66	17,6	0,76	90	43	77	66	74
Pritchett et al	211	DHC	-	19,5	0,74	76	66	56	82	-
Bureau et al	89	DHC	72	21,1	0,85	84	71	-	-	81
Castera et al	70	HCV	36	21,5	0,84	76	78	68	84	73
Pineda et al	102	HIV-HCV	13	21	0,71	100	32	25	100	44
Nguyen et al	183	DHC	22	48	0,76	73	73	44	90	73
	58	HCV/B	17	19,8	0,73	89	55	27	97	60
	103	álcool	25	47,2	0,77	85	64	44	93	69
Malik et al	124	DHC	51	20	0,85	-	-	80	75	-

VGE-varizes gastroesofágicas; ET-elastografia transitória; AUROC-area sob a curva; S-sensibilidade; E-especificidade; VPP- valor preditivo positivo; VPN- valor preditivo negativo.

Tabela 3: Acurácia diagnóstica da EE na detecção de VGE e VGE de alto risco

Autores	Técnica	n	VGE e VGER (%)	Corte VGE e VGER	VP	FP	FN	VN
Al-Dahshan	TE (kPa)	60	50	50,4	24	8	6	22
Bota et al	ARFI (m/s)	169	59,8	3,48	31	14	70	54
			43	3,55	61	66	1	17
Calvaruso et al	TE (kPa)	104	51,9	50	35	16	19	26
			46,9	54	21	21	5	49
Colecchia et al	TE (kPa)	113	46,9	46	50	11	3	36
Di Marco et al	TE (kPa)	69	59,4	46,5	26	2	15	26
Hirooka et al	RTE	190	24,7	8,24	46	9	1	134
Stefanescu et al	TE (kPa)	137	84,7	46,4	97	6	19	15
			12	75	9	22	0	49
Vermehren et al	ARFI (m/s)	166	-	-	-	-	-	-
			60	4,13	21	18	39	88
Takuma et al	ARFI (m/s)	340	38,8	3,18	130	83	2	125
			26	3,30	86	17	1	28
Ye et al	ARFI (m/s)	73	65,7	3,16	40	5	8	20
			29	3,39	17	11	4	41

VGE-varizes gastroesofágicas; VGER-varizes gastroesofágicas de risco; VP-verdadeiro positivo; FP- falso positivo; VN- verdadeiro negativo; FN- falso negativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9
2. Kondo M, Miszputen SJ, Leite-mor MM, Parise ER. The predictive value of serum laminin for the risk of variceal bleeding related to portal pressure levels. *Hepatogastroenterology* 1995;42:542-545.
3. Deng H, Xingshun Qi, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, Fib4, FI, King, Lok, Forns, and Fibroindex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis. *Medicine* 2015;94:1-12
4. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52
5. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. *Radiology* 2016;279:609-19
6. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Lijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:935-45

Hepatite B: mudanças recentes e novas perspectivas no tratamento



Mário Guimarães Pessoa

Assistente – Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da Pós-Graduação do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Post Doctoral Fellowship pela Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF)



Daniel Ferraz de Campos Mazo

Professor Doutor da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) Assistente-Doutor e Professor colaborador do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

1. Introdução

O objetivo do tratamento na hepatite B crônica é melhorar a qualidade de vida e sobrevida pela prevenção da progressão da doença para cirrose, sua descompensação, carcinoma hepatocelular (CHC) e óbito. Este objetivo pode ser alcançado caso a replicação do vírus da hepatite B (VHB) possa ser suprimida de maneira sustentada. Além disto, o tratamento da hepatite B tem papel na diminuição da transmissão do vírus. Idealmente, todo paciente com hepatite crônica viral que é potencialmente infecciosa e está sob risco de complicações é um candidato para terapia. Entretanto, a infecção crônica pelo VHB não pode ser completamente erradicada com as terapias atualmente disponíveis devido a persistência do cccDNA no núcleo dos hepatócitos infectados e, desta maneira, somente os pacientes com hepatite B crônica com doença ativa são geralmente tratados, visto que estão em risco maior de progressão para doença hepática avançada e cirrose. A identificação de receptores celulares para entrada do VHB, de enzimas envolvidas na formação do cccDNA e um melhor entendimento do mecanismo envolvendo a exaustão de células T específicas do VHB, aliados a melhores modelos animais e celulares de estudo do VHB tem propiciado a localização de novos alvos terapêuticos para esta infecção crônica.

2. Opções Terapêuticas

Atualmente oito drogas estão licenciadas para o tratamento da hepatite B crônica: interferon-alfa convencional e interferon peguilado (Peg-IFN) de uso subcutâneo; e agentes antivirais orais: lamivudina, adefovir, entecavir (ETV), telbivudina, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamida (TAF), este último ainda não aprovado no Brasil. São consideradas terapias de primeira linha por diversos Consensos o Peg-IFN, ETV e TDF. O novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções do Ministério da Saúde (PCDT) do Brasil de 2016 incorporou no arsenal terapêutico do SUS o Peg-IFN 2a e 2b, e levando em consideração questões relacionadas à segurança, posologia, custo e eficácia, não recomendou mais o uso de alfainterferon e adefovir.

2.1 Interferon

O interferon (IFN) alfa tem efeito imunomodulador, antiviral, antiproliferativo e antifibrótico. As principais vantagens do uso de IFN são a ausência de resistência, tratamento por tempo finito e potencial de contenção imuno-mediada do VHB com oportunidade de obter resposta virológica sustentada após suspensão do tratamento e com chance de perda do HBsAg nos pacientes que alcançaram

e mantiveram níveis indetectáveis de DNA-VHB. Nos pacientes não respondedores, existe ainda a possibilidade de tratamento com antivirais orais, com resposta similar aos virgens de tratamento. Por outro lado, as principais desvantagens relacionam-se aos frequentes efeitos colaterais (sintomas tipo resfriado, depressão, irritabilidade, citopenias) e uso injetável que limitam o seu uso por períodos prolongados. A medicação é contraindicada em pacientes com cirrose descompensada ou doenças autoimunes, psicose ou depressão grave não controlada, assim como na gravidez.

2.1 Agentes antivirais orais

Os agentes antivirais orais são análogos dos nucleosídeos naturais [lamivudina (citocina); entecavir (guanossina); telbivudina (L-deoxitimidina)] ou nucleotídeos [adefovir (adenosina), tenofovir fumarato e tenofovir alafenamida] e são administrados uma vez ao dia. Como vantagens apresentam a formulação oral, com boa tolerância e potente efeito antiviral. De desvantagem temos a duração indefinida do tratamento, o risco de resistência e as baixas taxas de seroconversão do HBsAg. O ETV e TDF são potentes inibidores do VHB, com uma alta barreira para resistência sendo estes, portanto, utilizados como monoterapia de primeira linha. A lamivudina tem um baixo custo, porém apresenta altas taxas de resistência em monoterapia em longo prazo. O adefovir é menos eficaz que o tenofovir e com maiores taxas de resistência. A telbivudina é potente inibidora da replicação do VHB, porém com baixa barreira para resistência.

3. Estratégias de Tratamento

Atualmente existem duas diferentes estratégias de tratamento para os pacientes com hepatite B crônica HBeAg+ e HBeAg-: tratamento de duração finita com interferon ou um análogo nucleos(t)ídeo (NA) e tratamento em longo prazo com NA. A possibilidade de terapia combinada de IFN com NA também foi estudada.

3.1 Tratamento com duração finita:

tem a intenção de alcançar uma resposta virológica sustentada após o tratamento (sem medicação). Um curso de 48 semanas de Peg-IFN é principalmente recomendado para pacientes HBeAg+ com a melhor chance de seroconversão anti-HBe, porém também pode ser utilizado em pacientes HBeAg-. Os mais importantes fatores preditivos de resposta ao IFN são: pacientes com genótipos A ou B do vírus, níveis de ALT altos pré-tratamento (≥ 2 a $3 \times$ o limite superior da normalidade) e baixos níveis de DNA do VHB ($< 10^9$ cópias / mL). Neste grupo bem selecionado, o uso do IFN poderia ser considera-

do. Polimorfismos da IL28B também estão associados de maneira significativa com a probabilidade de seroconversão do HBeAg e perda do HBsAg na terapia baseada em IFN. Consensos internacionais recomendam que a monitorização durante o tratamento da cinética do HBsAg (semana 12) pode otimizar o tratamento com Peg-IFN, identificando os não respondedores precocemente. O novo PCDT de 2016 recomenda o uso de Peg-IFN como tratamento alternativo de 48 semanas em pacientes com hepatite crônica B HBeAg+. Aqueles que não apresentarem seroconversão do anti-HBs ao final da 48ª semana ou que tenham DNA VHB > 20.000 UI/mL na semana 24 ou 48 deverão ter o tratamento substituído por TDF ou ETV.

A terapia finita com NA é possível para pacientes HBeAg+ que seroconvertem para anti-HBe durante o tratamento, porém esta pode ocorrer em um período de tempo imprevisível e pode não ser durável após a descontinuação do NA. Caso esta estratégia seja adotada, o tratamento deve ser mantido após a seroconversão anti-HBe e com indetectabilidade do DNA do VHB por pelo menos 12 meses (período de consolidação). A quantificação do HBsAg poderá no futuro auxiliar na predição de recidiva nos pacientes em que se considera a suspensão do NA. Esta estratégia de suspensão do NA após seroconversão do HBeAg não tem sido recomendada para pacientes com cirrose, pelo risco de descompensação nos que não mantêm a resposta. A terapia com NA poderia ser suspensa caso se obtenha o clearance do HBsAg, infelizmente um desfecho incomum.

3.2 Tratamento em longo prazo com NA

esta estratégia é necessária para os pacientes em que não é esperado ou falharam em atingir resposta virológica sustentada após a suspensão do tratamento e requerem terapia estendida (pacientes HBeAg+ que não tiveram seroconversão anti-HBe e pacientes HBeAg-) assim como nos pacientes com cirrose, independente do status do HBeAg ou seroconversão durante o tratamento. As drogas mais potentes com perfil de resistência ideal devem ser usadas como monoterapia de primeira linha, como TDF e ETV. Objetiva-se alcançar e manter o DNA do VHB em níveis indetectáveis. O PCDT de 2016 recomenda TDF 300mg/dia como primeira linha de tratamento para a hepatite B crônica, e apesar de melhora histológica em cirróticos, recomenda cautela neste grupo de pacientes. O PCDT contraindica o uso de TDF em pacientes com doença renal

crônica, osteoporose e outras doenças do metabolismo ósseo. Uma pró-droga do TDF, o TAF na dose de 25mg/ dia mostrou ser tão efetivo quanto o TDF em pacientes com hepatite crônica B AgHBe+/- porém com menos efeitos deletérios em biomarcadores ósseos e renais, tendo sido aprovado pelo FDA nos Estados Unidos no final de 2016. Segundo o PCDT brasileiro, nas situações em que houver contraindicação ao uso do TDF, ou na presença de alteração da função renal em decorrência do seu uso, deve-se indicar o tratamento com ETV. A posologia recomendada para pacientes virgens de tratamento e/ ou portadores de cirrose compensada deve ser de 0,5 mg/dia, e de 1 mg/dia para pacientes portadores de cirrose descompensada.

3.3 Terapia combinada

até o momento não existe evidencia que suporte a terapia combinada de novo com NA de alta barreira genética. A combinação das drogas de baixa barreira genética, tais como lamivudina e adefovir, com ou sem IFN, pode aumentar a barreira de resistência, mas não melhora a supressão viral ou o clearance do HBsAg. Já nos pacientes com resposta sub-ótima ao tratamento ou resistência, a terapia combinada pode ser útil no resgate do tratamen-

to. A combinação de Peg-IFN com diferentes NAs (concomitantemente ou sequencialmente) foi avaliada em diversos estudos, porém até o momento as diversas estratégias de tratamento combinado de Peg-IFN + NA não demonstraram de maneira contundente benefícios nos desfechos avaliados. A identificação de subgrupos de pacientes que possam se beneficiar desta combinação (estratificados por genótipo do VHB, níveis basais de HBsAg e DNA do VHB, polimorfismos da IL28B, queda de HBsAg e DNA do VHB durante a terapia, etc) tornam-se fundamentais na viabilidade de implementação desta estratégia de tratamento.

4. Novas perspectivas de tratamento

No momento, diversos medicamentos e agentes biológicos contra o VHB que são dirigidos para pontos específicos do ciclo de vida viral e transmissão, para o aumento e reestabelecimento da resposta imune do hospedeiro e que tem como alvo o cccDNA estão em diferentes fases de desenvolvimento. Entre eles, os siRNA (pequenos RNA de interferência que cessam a transcrição do RNA mensageiro) e os inibidores de HBsAg e de capsídeo já atingiram os ensaios clínicos. A tabela 1 apresenta os tratamentos emergentes para o VHB.

Tabela 1. Tratamentos emergentes para hepatite B crônica		
Alvo / Tipo	Droga	Desenvolvimento
Inibidor de entrada	Myrcludex B	Fase 2
Silenciador gene	ARC-520	Fase 3
	ARB-1467	Fase 2
	ALN-HBV	Fase 1
	Hepbarna	Fase 1
Agonista RIG 1 e NOD 2	SB 9200 HBV	Fase 2
Inibidor de liberação	HBsAg Rep 2139-Ca	Fase 2
Inibidor de capsídeo	NVR 3-778	Fase 2
	Morphothiadine mesilate (GLS4)	Fase 2
	AIC 649 (Bay 41-4109)	Fase 1
Proteína core do VHB	CpAMS	Pré-clínico
Agonista FXR	EYP001	Fase 1
Droga anti-sense	IONIS-HBVRx (ISISHBVRx)	Fase 2
	IONIS-HBV-LRx (ISIS-GSK6-LRx)	
Inibidor de ciclofilina	CPI-431-32	Pré-clínico
	ARB-1740	Pré-clínico
Agonista TLR7	RG7795 (antigo ANA773)	Fase 2
	GS-9620	Fase 2
Agonista TLR9	ARB-1598	Fase 1
Vacina terapêutica	ABX 203	Fase 3
	GS-4774	Fase 1
	INO-1800	Fase 1
	NCT01641536	Fase 1
Imunomodulador	CYT107 (interleucina-7)	Fase 2
Imunoterapêutico	TG 1050	Fase 1

Adaptado de Boucle S et al, 2016.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association For The Study Of The Liver. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):167-85.
2. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update*. *Hepatol Int*. 2012 Jun;6(3):531-61.
3. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*. March 2015. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
4. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. *AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B*. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83.
5. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016*
6. Chong CH, Lim SG. *When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B?* *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:52-58.
7. Chen GF, Wang C, Lau G. *Treatment of chronic hepatitis B infection-2017*. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:59-66.
8. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T, Hui AJ, Lim YS, Mehta R, Janssen HLA, Acharya SK, Flaherty JF, Massetto B, Cathcart AL, Kim K, Gaggar A, Subramanian GM, McHutchison JG, Pan CQ, Brunetto M, Izumi N, Marcellin P, GS-US-320-0108 Investigators. *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:196–206.
9. Boucle S, Bassit L, Ehteshami M, Schinazi RF. *Toward Elimination of Hepatitis B Virus Using Novel Drugs, Approaches, and Combined Modalities*. *Clin Liver Dis*. 2016 Nov;20(4):737-749.
10. Testoni B, Durantel D, Zoulim F. *Novel targets for hepatitis B virus therapy*. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:33-39

A biópsia hepática no carcinoma hepatocelular. Devemos realizar?



Angelo Alves de Mattos
Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Quando avaliamos o burden da doença hepática no Brasil, observamos que as hepatopatias são a oitava causa de morte no ranking das doenças, sendo a cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC) as principais causas de óbito entre as doenças do fígado¹. O CHC é o tumor maligno mais frequente do fígado, sendo a quinta neoplasia mais frequente e a terceira causa de mortalidade por câncer no mundo.

Em nosso meio, quando acompanhamos 453 pacientes com cirrose, com um seguimento médio de 6,5 anos, observamos uma incidência cumulativa de CHC de 2,6% no primeiro ano; de 15,4% no quinto ano e de 28,8% em 10 anos, reforçando a importância do seguimento desses pacientes e a necessidade de um diagnóstico correto e precoce deste neoplasia².

Tanto o guideline da AASLD³ quanto o da EASL⁴ sugerem que o diagnóstico possa ser feito por métodos dinâmicos de imagem (tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética). Essas orientações, mais recentemente, foram referendadas tanto pela ALEH⁵ quanto pela SBH⁶. Desta forma, ao termos um padrão vascular típico (intensa captação do contraste na fase arterial, seguido de um lavado rápido do contraste na fase venosa portal ou tardia – washout), poderíamos firmar o diagnóstico de CHC sem a necessidade da realização da biópsia hepática. É importante ressaltar, no entanto, que o diagnóstico de certeza por imagem é feito em 60% dos casos, pois a neovascularização arterial (que permite os achados radiológicos típicos) é encontrada à medida que o tumor encontra-se em fase mais avançada. Por outro lado, é importan-

te que seja dito que até 40% dos tumores assim diagnosticados não tem a confirmação quando da análise histológica do explante⁷.

A presença de um nódulo pequeno (diâmetro inferior a 2 cm) em exame de imagem pode representar um macro-nódulo regenerativo, um nódulo displásico de baixo grau (NDBG), um nódulo displásico de alto grau (NDAG) ou um CHC pequeno (CHC precoce: tipo nodular de margens indistintas ou CHC progressivo: tipo nodular)⁸. Os nódulos regenerativos não são pré-neoplásicos; os NDBG são difíceis de diferenciar de um nódulo regenerativo e os NDAG tem alta chance de evoluírem a CHC⁹. Por outro lado, também é difícil sua diferenciação com o CHC precoce tipo nodular de margens indistintas. O diagnóstico destas lesões, em regra, não é esclarecido pelos métodos de imagem, fazendo-se imprescindível a realização da biópsia hepática.

Note-se que o diagnóstico pode ser aprimorado com a utilização de marcadores histológicos (glicopican-3; heat shock protein 70; sintetase da glutamina; clatrina)^{10,11}. Em um futuro breve a biópsia também nos proporcionará, na prática clínica, o diagnóstico molecular do CHC, baseado em assinatura gênica ou no achado de anormalidades moleculares. Este retrato genômico nos permitirá definir que cada paciente tem seu tumor e cada tumor tem sua própria genética¹². Além de termos, então, uma avaliação prognóstica, do ponto de vista dos achados histológicos, provavelmente estaremos mais aptos para indicar um tipo de tratamento específico para o paciente (ex. cirurgia X transplante hepático). No que tange aos riscos do

procedimento, devemos considerar que eles são pequenos. Apesar de alguns autores enaltecerem os riscos decorrentes da sedimentação de células malignas no trajeto da agulha de biópsia, quando revisamos a literatura de forma mais atenta e avaliamos aqueles pacientes com tumores pequenos, observamos ser tal risco muito pequeno, inferior a 0,1%¹³, sendo que quando ocorre não parece alterar o prognóstico do paciente¹⁴. Em uma grande revisão, onde foram avaliados os riscos decorrentes da biópsia, em 61187 casos estudados, o sangramento foi ao redor de 1,5% e a mortalidade em sete dias relacionada à biópsia foi de 0,1% dos casos¹⁵.

Assim, devemos valorizar eventuais riscos do procedimento frente à possibilidade de indicar tratamentos invasivos em lesões falsamente diagnosticadas.

No contexto da pesquisa, a biópsia hepática pode ser de utilidade como ferramenta de avaliação da

farmacogenômica. Quando comparada aos trials clínicos, avaliação histológica diminui o tempo em pesquisa, o custo da mesma e adianta em dois anos o lançamento de um fármaco, além de orientar a dose terapêutica mais adequada e proporcionar uma melhor efetividade da droga¹⁶. Em resumo, poderíamos considerar que o diagnóstico precoce dos nódulos com diâmetro inferior a 2 cm constitui um desafio na prática médica. O diagnóstico entre tumor precoce e nódulo displásico é difícil e devemos estar atentos a isso uma vez que um terço dos nódulos displásicos tem fenótipo maligno e um tumor precoce tem tratamento curativo. É importante que se considere também que a biópsia hepática, além de seu papel diagnóstico (nos casos em que os exames de imagem não apresentam o padrão vascular típico), pode auxiliar no prognóstico e na orientação terapêutica a ser tomada, bem como em pesquisa. O próximo desafio será a biópsia líquida, quando poderemos proceder a uma investigação molecular no sangue periférico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):844-9.
2. Appel-da-Silva MC, Miozzo SA, Dossin IA, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 14;22(46):10219-10225.
3. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):1020-2.
4. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.
5. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2014 May;13 Suppl 1:S4-40
6. Carrillo FJ, Mattos AA, Vianey AF, et al. Brazilian Society of Hepatology recommendations for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol.* 2015 Dec;52 Suppl 1:2-14
7. Blechacz B, Mishra L. Biopsy for liver cancer: How to balance research needs with evidence-based clinical practice. *Hepatology.* 2015 Nov;62(5):1645
8. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009 Feb;49(2):658-64
9. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer.* 2006 Feb 1;106(3):636-47
10. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2009 Apr;50(4):746-54
11. Di Tommaso L, Destro A, Fabbris V, et al. Diagnostic accuracy of clathrin heavy chain staining in a marker panel for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2011 May;53(5):1549-57.
12. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.* 2014 May;63(5):844-55.
13. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc).* 2009 Feb 28;132(7):272-87
14. Blechacz B, Mishra L. Biopsy for liver cancer: How to balance research needs with evidence-based clinical practice. *Hepatology.* 2015 Nov;62(5):1645
15. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1230-7 16- Blechacz B, Mishra L. Biopsy for liver cancer: How to balance research needs with evidence-based clinical practice. *Hepatology.* 2015 Nov;62(5):1645.

Cirrose: níveis de creatinina para conceituar insuficiência renal aguda



Carlos Terra

Professor adjunto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Hepatologista do Hospital Federal da Lagoa Califórnia, São Francisco (UCSF).



Eduardo Sica

R2 de Gastroenterologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

A creatinina sérica (CrS) ainda é o parâmetro mais utilizado na prática clínica para estimar a função renal em pacientes com e sem cirrose. No entanto, são conhecidas muitas limitações ao seu uso como biomarcador da função renal devido a variações com a idade, gênero, massa muscular e ingestão de proteínas. Seu uso em pacientes com cirrose apresenta ainda outras limitações: (1) a produção diminuída da creatinina hepática na cirrose; (2) formação reduzida de creatinina a partir da creatinina muscular, devido à sarcopenia comumente encontrada nestes pacientes; (3) a secreção de creatinina aumentada no túbulo renais; (4) o volume de distribuição aumentado, diluindo a CrS; (5) a possibilidade de interferência da hiperbilirrubinemia na determinação da CrS pelos métodos laboratoriais comumente utilizados¹. Desta forma, o uso da CrS frequentemente superestima a taxa de filtração glomerular (TFG) - e, portanto, a função renal - em pacientes com cirrose.

A definição clássica de insuficiência renal aguda (IRA), baseada em valores fixos de CrS superiores a 1,5 mg/dL, avalia mal as alterações dinâmicas da função renal dos pacientes cirróticos em diferentes contextos clínicos, havendo na literatura um corpo de evidências robusto que

suporta esta ideia^{2,3}. Um estudo demonstrou que em pacientes com cirrose o valor máximo de CrS indicativo de função renal normal é de 1 mg/dL. Valores entre 1 e 1,5 mg/dl são indicativos de insuficiência renal e se associam com redução da sobrevida³ e valores superiores a 1,5 mg/dL identificam IRA grave com alta especificidade. Além disso, há estudos sugerindo que elevações mais discretas na concentração de CrS (iguais ou superiores a 0,3 mg/dL) se associam a importantes modificações na TFG em pacientes com cirrose, estando relacionadas de forma independente com o prognóstico.

Sendo assim, o Clube Internacional de Ascite (CIA) revisou recentemente a definição de IRA em pacientes com cirrose, apresentando uma versão modificada dos critérios KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), com objetivo de assegurar o diagnóstico e tratamento precoce desta entidade⁴. Esta nova definição apresenta três principais diferenças em relação à anterior: (1) é considerado IRA um aumento absoluto igual ou superior a 0,3mg/dL na CrS; (2) o tradicional limiar fixo de CrS $\geq 1,5$ mg/dL foi abandonado; (3) três estágios foram definidos a partir da magnitude da elevação da CrS em relação ao seu valor basal. Este estadiamento permite classificação prognós-

Tabela 1- Definições de IRA em portadores de cirrose, conforme recomendações do Clube Internacional de Ascite ⁹	
Definição de CrS basal	
Valor de creatinina sérica mais próximo da admissão, dentro dos últimos três meses. Na ausência de dosagens anteriores à admissão, recomenda-se usar a creatinina da admissão como valor basal	
Definição de IRA	
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dL em relação ao seu valor basal, ocorrida dentro de 48 horas; ou • Aumento da CrS $\geq 50\%$ do seu valor basal, ocorrida nos últimos sete dias (elevação documentada ou presumida). 	
Estádios de IRA	
Estádio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dL; ou • Aumento $\geq 1,5$ a 2,0 vezes o seu valor basal.
Estádio 2	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS $> 2,0$ a 3,0 vezes o seu valor basal.
Estádio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da CrS $> 3,0$ vezes o seu valor basal; ou • Aumento da CrS $\geq 0,3$ mg/dL em indivíduos com Cr basal $\geq 4,0$ mg/dL; ou • IRA com indicação de TSR.
Progressão da IRA	
Progressão	Progressão da IRA para um estágio maior ou necessidade de TSR
Regressão	Regressão da IRA para um estágio inferior
Resposta ao tratamento	
Sem resposta	Sem regressão da IRA
Resposta parcial	Regressão da IRA, mantendo a CrS $\geq 0,3$ mg/dL em relação ao seu valor basal
Resposta completa	Retorno da CrS para um valor $< 0,3$ mg/dL da sua medida basal
CrS, creatinina sérica. TSR, terapia substitutiva renal.	

tica no momento do diagnóstico, bem como avaliação quanto a progressão ou regressão da lesão renal em resposta ao tratamento.

Em relação aos critérios originais KDIGO, o CIA apresentou duas importantes modificações: (1) eliminou o parâmetro de débito urinário para definição de IRA (considerado impreciso em cirróticos); (2) a CrS medida num intervalo de até 3 meses pode ser considerada como basal quando um valor dos últimos 7 dias não estiver disponível. As definições dos novos critérios do CIA para IRA estão resumidas na tabela 1. Outro ponto importante revisado pelo CIA à luz dos novos critérios de IRA foi a remoção do limiar fixo de CrS $\geq 2,5$ mg/dL para definição de síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR), permitindo o diagnóstico também mais precoce e maior chance de resposta à terapia com albumina e vasopressores.

Após a validação dos novos critérios diagnósticos de IRA na cirrose, alguns estudos sugeriram que o valor de CrS de 1,5mg/dL divide o estágio 1 em dois subgrupos. O subgrupo 1A, no qual a IRA se daria com valores máximos de CrS inferiores a 1,5mg/dL, teria um prognóstico melhor quando comparado ao do subgrupo 1B, quando os valores de CrS são iguais ou superiores a

1,5mg/dL³. Wong F et al, usando os novos critérios do CIA, reafirmaram o conceito já conhecido de que cirróticos com valores mais elevados de CrS basal, apresentam maior mortalidade quando comparados a grupos com CrS mais baixa⁵. Em contrapartida, estudo retrospectivo publicado recentemente mostrou que o prognóstico do grupo com IRA estágio 1A não é exatamente benigno, sendo pior quando comparado ao grupo que não desenvolveu IRA. Estes pacientes apresentaram risco de morte 3,5 vezes maior (2,6 - 4,7 IC 95%) em 30 dias após a internação quando comparado a cirróticos sem IRA⁶. Deve-se considerar que esses estudos avaliaram apenas a mortalidade a curto prazo e não consideraram o impacto da etiologia da IRA sobre o prognóstico, dado que já se mostrou relevante em trabalhos prévios. Além disso, desfechos importantes como a ocorrência de outras complicações da cirrose, a recorrência da IRA e a taxa de re-hospitalizações não foram avaliados. Estudos adicionais são necessários para reavaliar a possível contribuição prognóstica da utilização de um modelo misto de avaliação da função glomerular em cirróticos, que incorpore o ponto de corte clássico da CrS de 1,5 mg/dL à avaliação dinâmica das variações da CrS, utilizada na classificação de IRA recomendada pelo CIA.

Devemos ainda lembrar que apesar de um declínio na TFG representar o indicador mais comum de disfunção renal, existem outras funções além da filtração exercidas pelo rim e não avaliadas pela CrS. Sendo assim, na última década foram desenvolvidos diversos biomarcadores, principalmente relacionados à detecção precoce de lesão tubular aguda (p. ex. *neutrophil gelatinase-*

-associated lipocalin - NGAL), que poderão ser incorporados ao uso clínico para avaliação da IRA de forma complementar à CrS. Apesar de suas limitações, a CrS apresenta ainda grande aplicabilidade na prática clínica, sendo utilizada como parâmetro fundamental na definição de IRA nos novos critérios do CIA, possuindo valor diagnóstico e prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269–278.
2. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):474-81.
3. Terra C, Guevara M, Baccaro ME, et al. Relationship between renal function and serum creatinine levels in patients with cirrhosis. relevance for prognosis assessment. *Journal of Hepatology*. 2006;44(Suppl 2):S94.
4. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.
5. Wong F, O'Leary J G, Reddy, K R, et al. Acute Kidney Injury in Cirrhosis: Baseline Serum Creatinine Predicts Patient Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2017; Apr 25. doi: 10.1038/ajg.2017.122. [Epub ahead of print].
6. Tandon P, James MT, Abraldes JG, Karvellas CJ, Ye F, Pannu N. Relevance of new definitions to incidence and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: A retrospective population-based cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0160394.

Doença de Wilson: vantagens do tratamento específico precoce



João Galizzi Filho
Professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da U.F.M.G. Especialista em Hepatologia pela Universidade de Londres (Royal Free Hospital).

A doença de Wilson (DW) decorre de distúrbio genético na excreção biliar do cobre com acúmulo do metal no fígado, cérebro e outros tecidos. Tem caracter autossômico recessivo por mutações do gen ATP7B que codifica uma ATPase relacionada ao transporte, secreção biliar e incorporação do cobre a ceruloplasmina. Os depósitos tóxicos podem induzir stress oxidativo, modificar a expressão de genes e proteínas e prejudicar funções mitocondriais, causando distúrbios hepáticos, neuropsiquiátricos, musculoesqueléticos, renais e outros.

Investigações modernas estimam prevalência genética de 142 por milhão de indivíduos, com ampla variação geográfica e alcançando 885 por milhão nas montanhas da Romênia.

O acometimento do fígado varia desde patologia microscópica quase imperceptível. Há inicialmente esteatose, podendo advir insuficiência hepática aguda, hepatite e fibrose. No encéfalo há acúmulo de cobre nos astrócitos, alterando a barreira hemato-encefálica e lesando neurônios e oligodendrócitos.

Pela ampla variação de idade e apresentação clínica, o diagnóstico continua desafiador. O sequenciamento direto do gen ATP7B é o mais sensível teste confirmatório e os exames bioquímicos e clínicos aprimoram o diagnóstico. Mais de 600 mutações do gen ATP7B foram identificadas e pelo menos 380 confirmadas na patogênese da doença.

Tratamento específico: visa eliminar o acúmulo e estabelecer balanço negativo de cobre no organismo. Dois tipos de drogas são utilizadas:

a) os quelantes como a d-penicilamina (DPA) e o trientine (TN), que aumentam a excreção urinária

do cobre.

b) os sais de zinco (SZ) (sulfato, acetato ou gluconato), que inibem a absorção de cobre no tubo digestivo.

A DPA pode ter interações com outros metais pesados e medicamentos, assim como efeitos adversos (EA) precoces e tardios, levando a suspensão do tratamento em 15 a 30% dos casos.

Até 50% dos pacientes podem apresentar deterioração neurológica paradoxal semanas ou meses após iniciar o tratamento. Terapêutica com doses crescentes reduz tal complicação a menos de 10% dos casos (DPA), 8,8% (TN) e 7,3% (SZ).

No entanto, a maioria dos pacientes tolera bem a DPA, o TN e os SZ, podendo ser tratados durante décadas.

Terapêutica suplementar com dieta pobre em cobre ou evitar-se o uso de recipientes de cobre não têm validade comprovada. Antioxidantes não são atualmente recomendados e agentes como o tetratiomolibdato estão ainda sob avaliação.

Situações especiais a considerar:

- Deterioração neurológica precoce ou tardia.
- Descompensação da cirrose, podendo levar ao transplante hepático.
- Não há estudos clínicos randomizados avaliando diferentes regimes terapêuticos para pacientes adultos e pediátricos sintomáticos e pré-sintomáticos com diferentes graus de acometimento hepático.
- Pacientes pré-sintomáticos: geralmente detectados durante screening familiar, devem ser tratados como os sintomáticos, com quelantes ou SZ. É provável que crianças até 3 anos devam ser tratadas com SZ.
- Gravidez: pode evoluir bem, embora com maior taxa de complicações. Pelo risco de teratogenicidade diminui-se a dose de quelantes no primeiro trimestre ou usam-se SZ.

f) Neoplasias hepatobiliares (CHC e colangiocarcinoma): prevalência (1,2%) e incidência (0,28/1000 indivíduos/anos) muito baixas mesmo em cirróticos.

g) Aderência: observa-se tratamento contínuo e regular em apenas 61-77% dos pacientes, principal causa de insucesso terapêutico. São fundamentais a conscientização de pacientes e familiares, além de controles clínico e laboratorial periódicos para detecção precoce de não aderência.

Conclusões e princípios gerais para tratar DW

1) DW é uma das poucas doenças neurodegenerativas genéticas passíveis de tratamento medicamentoso eficaz.

2) A escolha da droga depende da experiência do médico (hepatologistas, neurologistas, pediatras e psiquiatras), da disponibilidade e do custo financeiro.

3) Continuam discutíveis:

- se a biópsia hepática é necessária, pois pacientes com comprovação genética e bioquímica pouco alterada podem ter lesão hepática e acúmulo de cobre importantes;
- especialmente em crianças, qual a idade de início do tratamento;
- se o tratamento com SZ é suficientemente eficaz quando há lesão histológica e acúmulo de cobre significativos.

4) Os guidelines disponíveis (como o da EASL) não esclarecem se o tratamento de crianças deve ser iniciado logo após a confirmação genética. Seria necessária avaliação histológica por biópsia?

5) As desvantagens da biópsia devem ser comparadas as vantagens de informar sobre os graus de lesão hepática e de acúmulo de cobre, até que os novos métodos não invasivos como as elastografias mecânicas, os marcadores séricos de fibrose e medidas de cobre intercambiável sejam suficientemente precisos neste contexto.

6) Até que estas questões sejam resolvidas, a experiência mundial sugere que o tratamento

comece o mais precocemente possível, sendo mantido por toda a vida sem interrupções. No entanto, a abordagem dos pacientes deve ser individualizada, com cuidadosa monitorização por testes de metabolismo do cobre e parâmetros clínicos, confirmando adequação e aderência ao tratamento e evitando-se reações adversas às drogas ou a tratamento excessivo.

Caso clínico:

DW de apresentação atípica: volumoso carcinoma hepatocelular

• Julho 2008: ENCF, fem, 35a, até então assintomática; 1 filho de 3 anos, saudável.

US e TC abdominais: massa hepática com 10 cm de diâmetro;

Alfafetoproteína (AFP): 171.392,20 ng/ml (VR < 8,1 ng/ml)

Feita hepatectomia esquerda; fígado cirrótico.

Histologia: CHC bem diferenciado.

CEs: 8,5 mcg/dL (VR: 22-58); CUs: 37,4 mcg/dl (80-155); CUu24h:

159,7 mcg/24h (VR: 15-60); FA: 209 (<100);

Anéis de Kayser-Fleischer (AKF) bilaterais.

Iniciada DPA.

• Fevereiro 2009: AFP: 1.707,10 ng/ml; metástases pulmonares de CHC (lobos M e SE). 2 toracotomias: Bx: metas de CHC (BCLC C).

• Agosto 2014: Grávida. DPA substituída por SZ. Ausência de AKF.

• Março 2015: Parto normal; gestação sem complicações.

• Março 2016: Tireoidectomia (carcinoma papilar) + iodoterapia.

• Maio 2017: Assintomática, 9 anos de seguimento. Uso regular de DPA e Puran T4.

RM abd e pelve: fígado com contornos lisos e regulares.

Parênquima heterogêneo.

CEs: 8,0 (>22); CUs: 37 (80-155); CUu24h: 374 mcg/24h (VR 15-60).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Czlonkowska A, Litwin T. Wilson disease – currently used anticopper therapy. *Handb Clin Neurol* 2017;142:181-191.
2. Hadzic N, Deheragoda M, Dhawan A. Managing pre-symptomatic Wilson disease in genetic era - More questions than answers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2017.02.002>.
3. Bandmann O, Lo C. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017;142:7-17.
4. EASL (2012) EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671-685.
5. Galizzi-Filho J, Andrade MO, Cota MM et al. Wilson's disease ("hepatic form") in a region endemic for schistosomiasis mansoni: clinical presentation of 25 patients. *Arq Gastroenterol* 1998;35(1):11-17.
6. Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int*. 2015;35(5):1615-22.

Fibroscan na Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica do Fígado: quando indicar e como interpretar resultados



Mônica S. Valverde B. Viana
Mestrado em Gastrenterologia no
Hospital do Servidor Público Estadual
de São Paulo (HSPE - SP)
Coordenadora do Grupo de Fígado
do HSPE – SP

A doença gordurosa não alcoólica do Fígado (NAFLD) é hoje a causa mais comum de doença hepática crônica e a maior indicação de consultas a um hepatologista¹. A cirrose hepática e o Carcinoma Hepatocelular (CHC) secundários à NAFLD são atualmente a 2ª causa de transplante hepático nos EUA. A doença afeta 25 a 30% da população geral e os fatores de risco são os mesmos da síndrome metabólica. O CHC pode se desenvolver na ausência de cirrose em até 45% dos casos². Pela potencial gravidade é necessário estratificar pacientes de risco e acompanhar sua evolução. Mesmo nas crianças tem sido surpreendente a frequência de NAFLD. Muitas vezes as alterações de enzimas hepáticas persistem por meses a anos, sem diagnóstico.

Frequentemente a indicação da consulta ao hepatologista se deve às anormalidade de enzimas hepáticas sobretudo alanino aminotransferase (ALT) aspartato aminotransferase (AST), e/ou gama glutamil transferase GGT) ou ainda pela presença de esteatose hepática à ultrassonografia abdominal. Porém, estes exames laboratoriais e a ultrassonografia abdominal não têm acurácia para quantificar a esteatose e a fibrose¹. Até há pouco tempo, apenas a biópsia hepática poderia fazê-lo. Entretanto, trata-se de um método invasivo, sua realização exige ambiente hospitalar, expõe o paciente ao risco de hemorragia, sendo seu resultado examinador-dependente. O fragmento, mesmo quando adequado, representa apenas 1/500 avos do tecido hepático. Assim, ela não pode ser utilizada como método de rastreamento. Mas ainda hoje é

o único método capaz de diferenciar a esteatose hepática (NAFLD) da esteato hepatite não-alcoólica (NASH)¹.

Entre os métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática a Elastografia hepática transitória ou Fibroscan com o CAP (Coeficiente de Atenuação de Parênquima) tem a melhor acurácia e permite a quantificação da esteatose e de fibrose em hepatopatias crônicas de diversas etiologias. O FibroScan 502 ECHOSSENS vem sendo validado por vários autores também na NAFLD e NASH. O aparelho possui esse dispositivo denominado CAP, o qual consiste de um “software” adicional (ao aparelho) que pode ser adquirido ou não pelo examinador. Este dispositivo acoplado a cada “probe” nos tamanhos S, M ou XL (correspondendo a S de small, M de medium e XL a extra-large) tem como função medir o teor de gordura do parênquima hepático examinado. Vale ressaltar que as várias outras modalidades de elastografia, geralmente acopladas a aparelhos de ultrassom não têm dispositivo semelhante a este para aferição do teor de gordura hepática. Além disso, os pontos de corte dessas outras modalidades de elastografia, incluindo a elastografia por ressonância magnética são ainda discutíveis, sua validação aguarda casuísticas mais robustas.

A área sob a curva (AUROC) para o diagnóstico de Esteatose pelo CAP foi de 0.85 (95% CI 0.82-0.88), e a acurácia é maior se o IQR (Intervalo Inter Quartil), que é a média das 10 medidas válidas realizadas em um exame completo de elastografia, for menor que 20%². É importante ressaltar que excesso de adiposidade e grande elevação de enzimas hepáticas podem interferir na performance do CAP³. Respeitadas essas condições, o FibroScan é rápido, efetivo e reprodutível e tem adequada variação intra e inter observador o que o classifica como método adequado para uso complementar

à ultrassonografia no rastreamento da DHGNA. Quando comparados, a acurácia do CAP foi de 0.70 (sensibilidade, 0.72, especificidade, 0.98) e a acurácia do USG foi de 0.37 (sensibilidade, 0.46; especificidade, 0.91). Clinicamente, podemos interpretar que embora o ultrassom tenha boa especificidade, sua sensibilidade é muito baixa, ou seja ele faz diagnóstico em casos de esteatose bem evidente, mas deixa de fazê-lo em graus menores de esteatose, que podem ser clinicamente significantes. Portanto a realização do exame de Fibroscan pode esclarecer o diagnóstico, principalmente na ausência de esteatose à USG de abdômen, particularmente na criança⁴. Uma meta-análise recentemente publicada mostrou pontos de corte muito bons, separando ausência de Esteatose (S0) e sua presença (S1), com áreas sob a curva de 0.823 (0.809-0.837) e 0.865 (0.850-0.880) respectivamente⁵. A inabilidade inicial ou interferência da obesidade parece ser solucionada, na maioria dos casos, com o uso do probe XL¹. Quanto à acurácia do fibroscan em relação à fibrose os

pontos de corte são mais controversos, bem como a acurácia deste método para a fibrose avançada. Meta-análise publicada recentemente comparou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo, e AUROC de vários métodos não invasivos (APRI Score, FIB-4, BARD score, NAFLD fibrosis score (NFS), FibroScan, shear wave elastography (SWE) e elastografia por ressonância magnética - MRE) para detecção de fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose. Foram avaliados 64 artigos incluindo um total de 13,046 pacientes com NAFLD. O Fibroscan foi superior a todos os métodos em sensibilidade e especificidade em diagnosticar esteatose e fibrose significativa, porém teve acurácia inferior à elastografia por ressonância no diagnóstico de fibrose avançada⁶. Em resumo o Fibroscan com CAP tem boa acurácia para avaliação inicial e seguimento na NAFLD e exclusão de fibrose avançada com segurança³. O uso do probe XL diminui de forma adequada a interferência da obesidade, na avaliação de esteatose hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 28;22(32):7236-51
2. Bellentani S. *Liver Int.* 2017 Jan;37 Suppl 1:81-84.
3. Wong VW, Petta S, Hiriart JB, Cammà C, Wong GL, Marra F, Vergniol J, Chan AW, Tuttolomondo A, Merrouche W, Chan HL, Le Bail B, Arena U, Craxì A, de Lédinghen V. *J Hepatol.* 2017 May 12
4. Ferraioli G et al. *BMC Gastroenterol.* 2017 May 4;17(1):61
5. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand JJ. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1022-1030.
6. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. *Hepatology.* 2017 Jun 6.

Hepatite E



Raymundo Paraná
*Professor Titular de Gastro-
Hepatologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da
Bahia. Professor Livre Docente em
Hepatologia Clínica da Universidade
Federal da Bahia. Hepatologista do
Hospital Federal da Lagoa Califórnia,
São Francisco (UCSF).*



Maria Isabel Schinoni
*Professora Associada do
Departamento de Biofunção do
Instituto Ciências da Saúde da
Universidade Federal da Bahia
Médica Pesquisadora do Núcleo de
Hepatologia do Hospital Universitário
da Universidade Federal da Bahia*

O vírus da Hepatite E (VHE) se transmite principalmente pela via entérica, mas foram relatados casos esporádicos de Hepatite E pós-transfusional e parenteral. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde estima em 20.000.000 de pessoas infectadas pelo VHE, em todos os Continentes¹ É uma doença de curso benigno na fase aguda, mas pode levar a casos agudos graves assim como ter manifestações renais, neurológicas e hematológicas. Recentemente, o VHE foi reconhecido como causa de hepatite crônica em pacientes imunodeprimidos.

Taxonomia E Virologia

O VHE pertence ao gênero Hepvírus da família Hepviridae. A Partícula viral mede de 27 a 32nm e seu genoma é uma cadeia de RNA envolto por um capsídeo esférico semelhante aos dos virus da família Caliciviridae. O genoma possui três regiões codificadoras: ORF1, ORF2 e ORF3².

Vhe Como Zoonose

O VHE foi descrito em diversas espécies de mamíferos, principalmente porcos, javalis e cervos. Foi observado também, na carne e leite de outros mamíferos³.

Quatro genótipos infectam mamíferos definidos pelos números de 1 a 4, enquanto que o genótipo 5 é exclusivo das aves e não se transmite aos humanos. Os genótipos 1 e 2 são transmitidos entre seres humanos por via feco/oral, sobretudo através de água

contaminada por isso se descrevem micro epidemias frequentes na África, na Ásia e no México). Frutos do mar mal cozidos, consumo de leite e de carne mal cozidas podem ser vias de contaminação⁴. Os genótipos 3 e 4 foram relatados no reservatório animal. São ainda os principais circulantes em países desenvolvidos. O genótipo 3 tem distribuição mundial, enquanto o genótipo 4 foi mais encontrado em China e Japão, foi recentemente descrito na Europa em humanos e suínos. Na América Latina já foram descritos genótipos 1 e 3, no Caribe, Argentina, Uruguai e Brasil, porém há casos do genótipo 4.

Diagnóstico

A infecção pelo VHE pode ser diagnosticado por sorologia. Depois do contato com o vírus, existe um período de incubação de duas a seis semanas. Em seguida, o indivíduo desenvolve doença hepática que pode ser sintomática, oligossintomática ou assintomática. Nesta fase, o antiVHE-IgM emerge como o principal marcador de fase aguda, aparecendo depois o antiVHE-IgG que se perpetua por anos, mas ainda não se sabe bem por quanto tempo permanece após a resolução da doença. Como o sorotipo é o mesmo para os quatro vírus, os testes imunoenzimáticos são capazes de detectá-lo através dos peptídeos ORF2 e ORF3. Infelizmente, diferentes kits comerciais possuem diferentes especificidades de sensibilidades, gerando a necessidade de validação dos mesmos em cada região⁵.

Teste de Biologia Molecular

A infecção aguda pelo VHE apresenta um pico de viremia sendo detectado através do HEV/RNA no soro. Em pacientes imunossuprimidos com Hepatite Crônica por VHE, a viremia pode ser a única possibilidade diagnóstica, sendo que os testes sorológicos podem estar negativos. Infelizmente, não existem kits comerciais para o HEV/RNA, gerando dificuldade de interpretação dos resultados pela falta de validação universal dos testes in house. Ademais, o VHE é sensível a temperatura ambiente, exigindo, portanto, rigorosos critérios de manipulação das amostras. Mesmo assim, a sua baixa viremia pode levar a resultados falso/negativos.

Quadro Clínico

A maioria dos casos de Hepatite E diagnosticados

são compatíveis com Hepatite Aguda e tem curso autolimitado. Durante esta fase não existem peculiaridades clínicas que permitam o diagnóstico etiológico da hepatite sem a sorologia específica. As formas anictéricas predominam, sobretudo em crianças, enquanto que formas graves predominam em mulheres grávidas, sobretudo aquelas no terceiro trimestre da gestação⁶.

A infecção crônica pelo VHE foi recentemente descrita em pacientes imunossuprimidos, sobretudo aqueles em uso de medicamentos inibidores da Calcineurina por transplantes de órgãos sólidos. Também foi descrito em pacientes HIV positivos com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Nestas situações, as Aminotransferases são invariavelmente elevadas e a evolução clínica para cirrose hepática pode ser rápida. Manifestações extra-hepáticas foram recentemente relacionadas à infecção pelo VHE incluindo: Glomerulonefrite associada à Crioglobulinemia, Trombocitopenia, Aplasia Medular, Tireoidite, Neuropatia Periférica e Síndrome de Guillian Barre. A maioria das manifestações extra-hepáticas neurológicas na Europa estão relacionados com genótipo 3⁷.

A hepatite aguda grave pelo VHE pode alcançar até 25% em mulheres grávidas em países em desenvolvimento. Dessas, 70% evoluem para Hepatite Fulminante. A resposta imunológica do hospedeiro parece ser mais importante do que a citotoxicidade direta do vírus na gênese da agressão hepatocelular.

Tratamento Antiviral

Não existe um tratamento oficialmente reconhecido para Hepatite E, existem relatos de casos demonstrando que tanto o Interferon como a Ribaviri-

na são eficazes no tratamento da Hepatite Crônica E em pacientes imunossuprimidos.

Diferente do que acontece no tratamento da Hepatite C, já se identificou uma cepa resistente a Ribavirina e que gera escape viral, portanto o tratamento com Ribavirina requer monitoração do HEV-RNA^h.

Prevenção

A prevenção do vírus da Hepatite E é aquela para qualquer doença de transmissão hídrica. Água de boa procedência, consumo de frutas lavadas e descascadas. A essas se juntam também o cuidado com o consumo de frutos do mar in natura ou mal cozidos.

Em adição, temos a possibilidade de transmissão através de carne, sobretudo carne de suíno e de caças, mal cozidas. O consumo de leite cru deve ser evitado.

Pacientes cirróticos e mulheres grávidas são os que apresentam maior risco do desenvolvimento de doença grave, seja por Acute-on-Chronic, seja por Hepatite Fulminante. Nessas duas populações, devemos orientar a não consumir carnes de suínos ou de caça mal cozidas, não consumir frutos do mar mal cozidos e redobrar os cuidados para evitar doenças de transmissão hídrica.

Diferentes epítomos geradores de potente resposta imunológica do hospedeiro já foram isolados. Algumas vacinas foram desenvolvidas, ainda em fase de avaliação. Os testes iniciais demonstram algum grau de prevenção, todavia a imunogenecidade vacinal ainda é motivo de discussão, não só na questão genotípica específica, como também nos subgrupos de indivíduos que teriam melhor resposta vacinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalton HR. Hepatitis E and descompensated liver disease. *Nature Review Gastroenterology and Hepatology* 2012; 9:430-432.
2. Haqshenas G, Meng XJ. Determination of the nucleotide sequences at the extreme 5' and 3' ends of swine hepatitis E virus genome. *Arch Virol*. 2001; 146(12):2461
3. Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, van der Poel WH. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe HEV Infection through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 2011; 6:e2267.
4. Montalva Villalba MC, Rodríguez Lay LA, Chandra V et al. Hepatitis E virus genotype 1, Cuba. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14:1320-1322.
5. Vollmer T, Diekmann J, Eberhardt M, Deirer J. Anti Hepatitis E antibody seroconversion in tem blood donos with hepatitis C infection: Systematic evaluation of test characteristic of seven anti HEV assays.
6. Kamar N, Bendall R, Legrand -Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012; 379:2477-88. 103.
7. Zhou X, Man RA, Kneg R et al. Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation; a comprehensive literature review. *Rev. Med. Virol* 2013, 23: 295-30.
8. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 139:1612-8.

Ascite Refratária: medidas terapêuticas



Wanda Regina Caly
Doutorado em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da USP
Médica responsável pelo Ambulatório de Ascite Refratária do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Introdução

A ascite é uma das mais frequentes complicações da cirrose hepática e sinaliza pior prognóstico, uma vez que se associa com maior morbidade e taxa de letalidade de 15-20% (1 ano) ou de 50 a 60% (5 anos). Sabe-se que somente 10% dos pacientes com cirrose e ascite não respondem ao tratamento padrão, ilustrado na figura 1, realizado com dieta restrita em sódio e uso de diuréticos. Intercorrências clínicas e/ou bioquímicas relacionadas ao uso dos diuréticos podem levar à sua suspensão temporária ou definitiva. O retorno à terapia diurética após interrupção temporária para tratamento de alterações específicas, só estará indicado se o paciente apresentar uma excreção de sódio urinário maior que 30mEq/24 horas. Ressaltamos que o diagnóstico de refratariedade da ascite ao uso de medicamentos já torna esse grupo de pacientes elegível para transplante hepático, único tratamento definitivo.

A ascite refratária pode ser definida como: a) não resposta às máximas doses diuréticas; b) rápida recorrência após paracenteses terapêuticas; c) falha na terapia diurética evidenciada por:

1- mínima ou nenhuma perda de peso associada a baixa excreção de sódio urinário apesar do uso de diuréticos

2- desenvolvimento de significativas complicações associadas ao uso de diuréticos, tais como encefalopatia hepática, creatinina > 2,0mg/dl; sódio sérico < 120mmol/L ou potássio sérico > 6,0mmol/L.

Tratamento

As opções terapêuticas atuais para a ascite refratária são: a) paracenteses volumosa seriadas, b) o shunt portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS) e c) o shunt peritôniovenoso. O transplante hepático é considerado o tratamento

definitivo, estando em estudo a utilização de um novo método o shunt peritoneovesical

1- Paracenteses Volumosas:

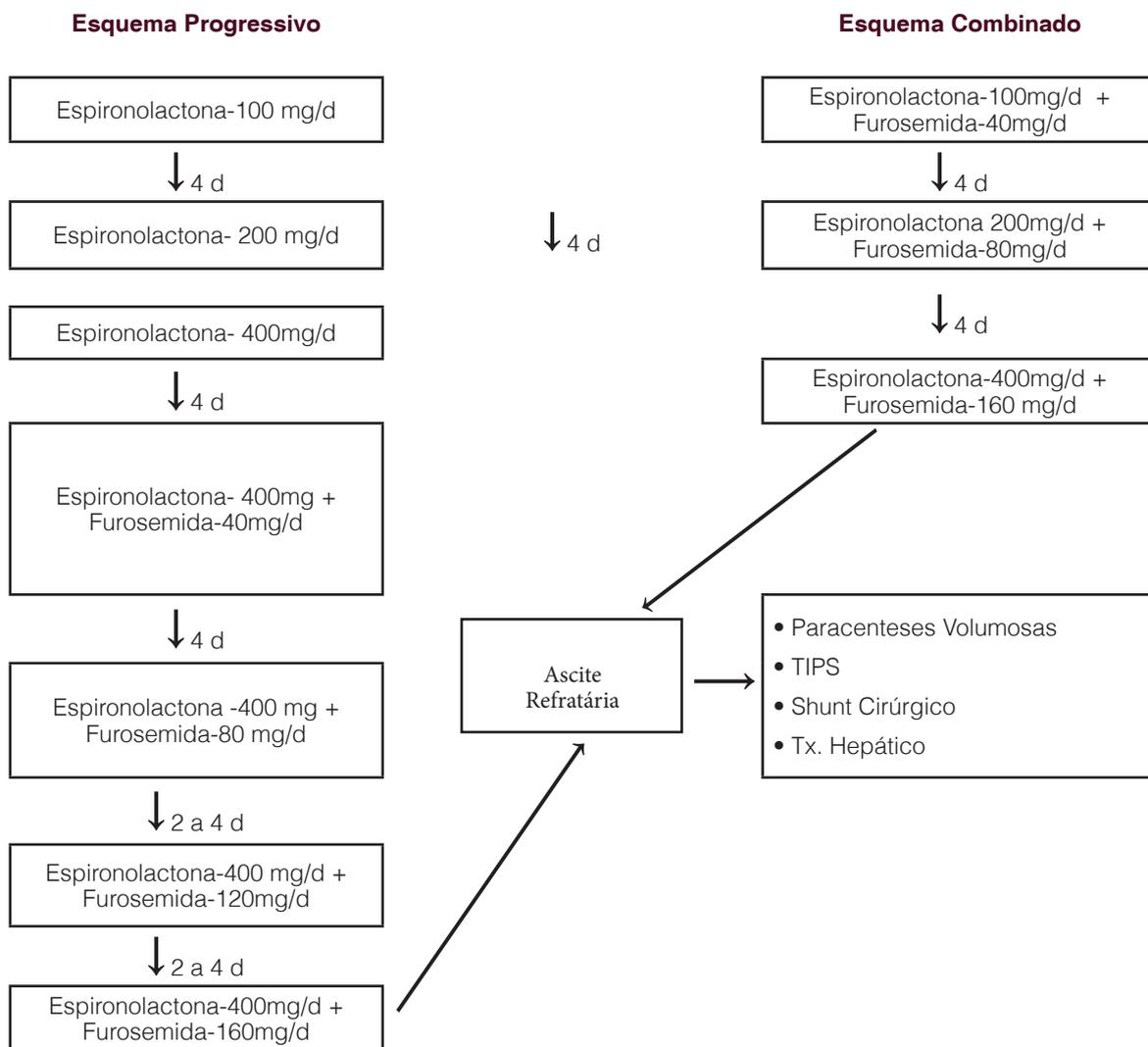
As paracenteses volumosas com reposição de albumina representam a terapia padrão nas ascites refratárias, por se mostrarem eficazes e seguras.

Entretanto, volumosas retiradas de LA podem dar origem a uma síndrome clínica denominada Disfunção Circulatória Pós-Paracentese (DCPP). Inicialmente há aumento do débito cardíaco e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e sistema nervoso central (SNC) relacionados ao aumento do retorno venoso na condição de menor pressão intra-abdominal. Após cerca de 12 horas do procedimento, há mudanças hemodinâmicas com diminuição do débito cardíaco e ativação do SRAA e SNS. Essas alterações costumam ser assintomáticas, porém estão relacionadas com maior frequência de hiponatremia e disfunção renal, e consequente menor probabilidade de sobrevida. Para se evitar a disfunção circulatória deve-se administrar coloides endovenosos. Dentre os vários expansores plasmáticos estudados, verificou-se que a infusão de albumina endovenosa, na dose de 8-10g por litro de LA retirado, acima de 5L, reduz o surgimento da disfunção circulatória de 80% para 15-20%. Outros agentes terapêuticos alternativos, apontados para evitar o aparecimento da disfunção circulatória são: ultrafiltração extracorpórea e reinfusão EV ou intra-peritonal do LA e o uso de vasoconstritores, como a terlipressina, midrodine e noradrenalina, todos necessitando estudos comprobatórios.

2- Tips:

Consiste na colocação de um “stent” intra-hepático entre a veia porta e a veia hepática (tributária da circulação sistêmica) para descompressão da circulação portal. Comparações entre paracenteses volumosas associadas à infusão de albumina e o TIPS verificaram que o último cursou com resolução completa da ascite em 75% dos casos, estando relacionado com menor taxa de recorrência da mesma. Entretanto, houve no grupo TIPS, uma maior incidência de complicações, como o aparecimento de encefalopatia hepática e disfunção

Figura 1. Algoritmo de tratamento da Ascite



do “stent”, não havendo diferença significativa na probabilidade de sobrevida.

Os requisitos para inserção do TIPS são os relacionados abaixo:

- Bilirrubina Total < 5 mg/dl
- INR < 2
- Idade < 70 anos
- Ausência de doença cardio-pulmonar grave
- Ausência de encefalopatia grau > 2 ou crônica
- Ausência de infecção ativa concomitante
- Ausência de insuficiência renal progressiva
- Child-Pugh < 11
- MELD < 18

Portanto, pior desfecho quando da inserção do TIPS pode ser previsto se não respeitados esses requisitos ou ainda em pacientes com número de plaquetas < 75.000/mm³, creatinina sérica maior que 1,9mg/dl e uso de “stent” não revestido.

3- Shunt Peritôniovenoso:

A realização de shunt peritoneovenoso, com o uso de válvula de LeVeen ou Denver, para drenagem do LA da cavidade peritoneal para a veia jugular interna possui indicações limitadas, devido às várias complicações que podem surgir, incluindo a presença de bacteremias, obstrução do intestino delgado e sobrecarga de volume, levando ao aparecimento de sangramento por varizes esofágicas. A indicação desse shunt seria apenas para os pacientes com contra-indicação para o TIPS ou transplante hepático, além da presença de lesões abdominais que impedissem a realização das paracenteses de repetição.

4-Shunt Peritôniovesical:

A realização do shunt peritôniovesical foi introduzida mais recentemente para o tratamento da ascite refratária e visa mobilizar líquido ascítico do peritônio para a bexiga, onde será eliminado espontaneamente pela

urina. Na comparação com as paracenteses volumosas seriadas, houve redução do número de paracenteses por mês, porém maior número de complicações, como deslocamento do cateter e infecções. Em recente estudo multicêntrico e randomizado na comparação dos dois procedimentos, não houve diferença na sobrevida entre os grupos. Aguarda-se mais estudos de eficácia e segurança.

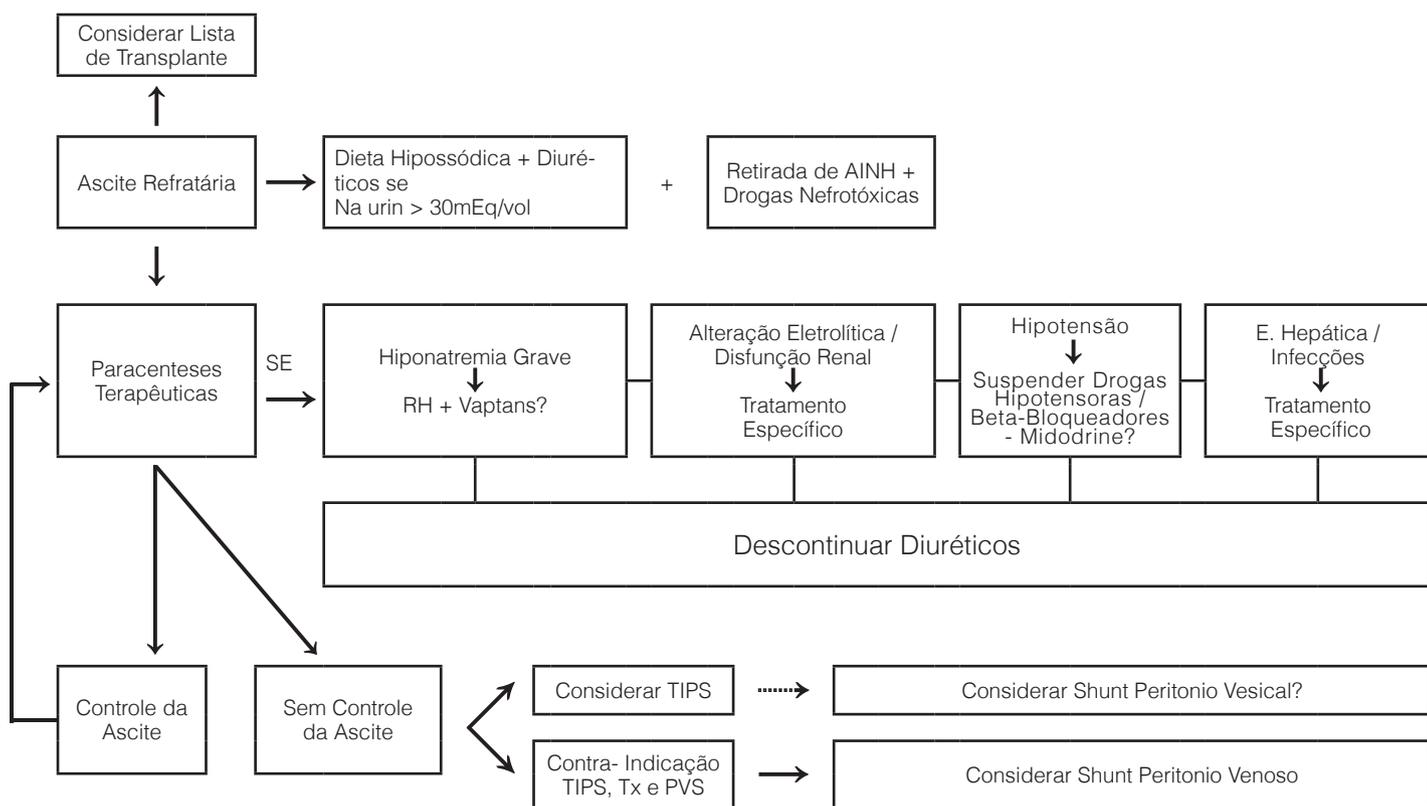
5- Transplante Hepático:

Está indicado nos pacientes com ascite refratária, uma vez que a sobrevida estimada em um ano nesse grupo é de

25%, aumentando significativamente com o transplante hepático. Após a cirurgia, há reversão imediata da hipertensão portal. Entretanto, o desaparecimento da ascite ocorre após 3 a 6 meses. Como muitos desses pacientes não alcançam a pontuação MELD necessária para serem transplantados, só o são quando incluídos como condição especial, o que se faz por análise caso a caso. A grande maioria deles permanece em lista até o óbito.

Na figura 2, propomos um algoritmo de tratamento da ascite refratária, considerando as orientações dos principais estudos e recomendações internacionais.

Figura 2 – Manejo da Ascite Refratária



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaterka S, Eisig JN, Marinho JR, Averbach M, Deguti MM, Rodrigues TN. Tratado de Gastroenterologia- Da Graduação à Pós-Graduação. Cap.106. 1221-1229. 2ª Edição. Atheneu. 2016.
2. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013; 57(4); 1651-1653.
3. European Association for the Study of the Liver, Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53: 397-417.
4. Caly WR, Abreu RM, Bitelman B, Carrilho FJ, Ono SK. Clinical Features of Refractory Ascites in Outpatients. Clinics 2017; 72(7):405-410.
5. Pose E; Cardenas A. Translating our current understanding of ascites management into new therapies for patients with cirrhosis and fluid retention. Dig Dis 2017; 35:402-410.
6. Fortune B; Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. Gastroenterology Report 2017;5(2):104-112.
7. Annamalai A, Wisdom L, Herada M, Noureddin M, Ayoub W, Sundaram V et al. Management of refractory ascites in cirrhosis: Are we out of date?. World J Hepatol 2016; 8(28):1182-1193.

Descompensação hepática durante tratamento com DAAs*: o que fazer?



*Direct-Acting Antivirals

Roberto de Carvalho Filho
Professor Adjunto de
Gastroenterologia da Escola Paulista
de Medicina da UNIFESP, com
pós-doutorado em Hepatologia pela
Universidade de Paris.

Um Caso da Vida Real

A.M.A., mulher de 56 anos, do lar, procura atendimento médico após diagnóstico de hepatite C crônica. Assintomática, exceto por artralgia recorrente em joelhos, há vários anos, atribuída à presença de osteoartrose. Havia história de diabetes mellitus, diagnosticado há cerca de 8 anos, sob controle adequado com uso de glicemipirida. Ao exame clínico, foram identificados obesidade centrípeta e eritema palmar discreto. O fígado era palpável, endurecido a 3 cm do rebordo costal direito e a 2 cm do apêndice xifoide; baço a 2 cm do rebordo costal esquerdo.

Os exames laboratoriais constam da Tabela 1 (D0). Avaliações complementares identificaram infecção pelo genótipo 1b do HCV e carga viral de 320.000 UI/mL. Ultrassonografia mostrou fígado heterogêneo, com contornos levemente irregulares, além de esplenomegalia discreta. Endoscopia digestiva alta evidenciou duas varizes esofágicas de fino calibre, sem sinais da cor vermelha.

A Terapia Antiviral...

Foi indicada devido diagnóstico recente de hepatite C crônica, genótipo 1b com indícios de cirrose compensada (Child-Pugh A, com 6 pontos) e com sinais de hipertensão portal clinicamente significativa. Dados de eficácia provenientes de ensaios clínicos de fase 3 com DAAs indicavam a combinação de sofosbuvir 400 mg/dia, daclatasvir 60 mg/dia e ribavirina 1.000 mg/dia, por 12 semanas.

A Intercorrência...

Quatro semanas após o início da terapia antiviral, a paciente se encontrava em ótimo estado geral, queixando-se apenas de astenia e cefaleia le-

ves. Nova avaliação bioquímica mostrou anemia discreta e normalização das aminotransferases (Tabela 1, S4). Entretanto, ao final da oitava semana de tratamento, a paciente evoluiu com icterícia, ascite e edema progressivo de membros inferiores, além de lentificação da fala, sonolência e flapping. Na ocasião, reavaliação laboratorial mostrou piora das funções hepática e renal e acentuação da anemia, com escore MELD de 27 pontos (Tabela 1, S8).

A Conduta...

Com o diagnóstico de descompensação hepática ocorrido durante a terapia antiviral, as seguintes hipóteses diagnósticas foram feitas:

- Hepatite alcoólica;
- Carcinoma hepatocelular;
- Obstrução biliar;
- Trombose da veia porta;
- Hepatites virais agudas superpostas;
- Hepatotoxicidade por xenobióticos;
- Infecção bacteriana; e/ou
- Evolução natural da cirrose por hepatite C.

As primeiras 4 hipóteses foram descartadas pela negativa da paciente e de seus familiares sobre abuso etílico, bem como pela ausência de nódulos, obstrução de vias biliares ou trombose portal em novo exame ultrassonográfico. Da mesma forma, hepatites agudas pelos vírus das hepatites A, B e E foram excluídas após reavaliação sorológica. A hipótese de lesão hepática tóxica foi considerada, mas não havia ingestão recente de substâncias exógenas com potencial hepatotóxico, mas apenas os DAAs.

É importante ressaltar que os novos antivirais usados têm se mostrado altamente seguros nos diversos estudos clínicos de fase 2 e 3 e em estudos de vida real, mesmo em pacientes com cirrose descompensada¹⁻³. Nestes ensaios e em outros relatos isolados, os casos de interrupção precoce por descompensação hepática não foram considerados como relacionados ao uso de

DAA. Outras causas mais prováveis justificavam a descompensação.

De fato, relatos consistentes de toxicidade hepática por DAAs são bastante infrequentes, com apresentações cronológicas distintas (no início, meio ou ao final da terapia antiviral) e perfis laboratoriais variados (hiperbilirrubinemia isolada, padrão colestático ou padrão citolítico). Embora tenha sido raramente descrita em indivíduos em uso de combinações antivirais contendo sofosbuvir e inibidores do complexo NS5A,^{4,6} a hepatotoxicidade dos DAAs parece constituir evento mais comumente relacionado ao uso de esquemas contendo inibidores de protease (IPs, simeprevir ou veruprevir) em pacientes com cirrose hepática avançada.^{7,8} Por esta razão, combinações contendo IPs não devem ser utilizados em indivíduos com hepatopatia descompensada (classificação Child-Pugh B ou C).

Por fim, é fundamental considerar a probabilidade de descompensação durante a evolução natural da cirrose hepática, estimada em 3,9⁹ a 10,6%¹⁰ a cada ano, comumente associada ao desenvolvimento de intercorrência infecciosa grave, no contexto da disfunção imunológica progressiva que acomete estes indivíduos.

O Desfecho...

Hospitalizada, a paciente foi submetida a rastreamento infeccioso incluindo paracentese diagnóstica, que indicou a presença de peritonite bacteriana espontânea (PBE), posteriormente confirmada por cultura. Optou-se por manter o tratamento antiviral, em paralelo às medidas terapêuticas pertinentes para o manejo da PBE, com o seguimento conjunto da equipe de transplante hepático.

A paciente apresentou ótima evolução, com melhora clínica e laboratorial progressiva (Tabela 1, S12). Recuperação funcional adicional foi observada em consultas de acompanhamento ambulatorial, além da confirmação de resposta virológica sustentada em avaliação realizada 12 semanas após o fim da terapia antiviral (Tabela 1, FU12).

A Conclusão...

Eventos que caracterizam descompensação da cirrose (ascite, hemorragia varicosa, encefalopatia hepática, PBE) podem ocorrer durante o uso de AADs em pacientes com função hepática limítrofe e hipertensão portal e podem não ser causados por toxicidade medicamentosa. ós a exclusão de causas alternativas, com o suporte clínico adequado, é possível a manutenção da terapia antiviral durante e após o evento de descompensação, em casos selecionados de pacientes em uso de DAAs.

Tabela 1 – Evolução dos exames complementares até 12 semanas após o fim do tratamento.

EXAME	D0	S4	S8	S12	FU12
Hemoglobina, g/dL	12,2	11,6	10,1	11,8	12,5
Plaquetas, /mm ³	84.000	90.000	76.000	80.000	90.000
AST, UI/L	72	30	96	48	28
ALT, UI/L	58	25	68	34	20
Bilirrubina total, mg/dL	1,2	1,1	3,6	2,0	1,0
Bilirrubina direta, mg/dL	0,5	0,4	2,8	1,2	0,4
Albumina, g/dL	3,6	3,5	2,4	3,2	3,8
RNI	1,25	1,18	1,65	1,44	1,20
Creatinina, mg/dL	1,2	1,3	2,4	1,4	1,1
Carga viral do HCV, UI/mL	320.000	-	-	< 12	< 12

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493-505.
2. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, Sherman KE, Dretler R, Fishbein D, Gathe JC Jr, Henn S, Hiney S, Huynh C, McDonald C, Mills A, Overton ET, Ramgopal M, Rashbaum B, Ray G, Scarsella A, Yozviak J, McPhee F, Liu Z, Hughes E, Yin PD, Noviello S, Ackerman P; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with

- HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714-25.
3. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, Bronowicki JP, Ledinghen VD, Zoulim F, Tran A, Metivier S, Zarski JP, Samuel D, Guyader D, Marcellin P, Minello A, Alric L, Thabut D, Chazouilleres O, Riachi G, Bourcier V, Mathurin P, Loustaud-Ratti V, D'Alteroche L, Fouchard-Hubert I, Habersetzer F, Causse X, Geist C, Rosa I, Gournay J, Saillard E, Billaud E, Petrov-Sanchez V, Diallo A, Fontaine H, Carrat F; ANRS/AFEF HEPATHER study group. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol*. 2017;66(1):39-47.
 4. Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, Aldersley MA, McPherson S. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol*. 2016;64(1):234-8.
 5. Welker MW, Luhne S, Lange CM, Vermehren J, Farnik H, Herrmann E, Welzel T, Zeuzem S, Sarrazin C. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol*. 2016;64(4):790-9.
 6. Kalafateli M, Dusheiko G, Manousou P. Clinical decompensation after achieving SVR with sofosbuvir, daclatasvir and ribavirin in a patient with recurrent HCV post-liver transplant. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24(2):257-8.
 7. Stine JG, Intagliata N, Shah NL, Argo CK, Caldwell SH, Lewis JH, Northup PG. Hepatic decompensation likely attributable to simeprevir in patients with advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2015 Apr;60(4):1031-5.
 8. Masetti M, Magalotti D, Martino E, Andreone P, Scuteri A, Zoli M. A Case of Acute Liver Failure during Ritonavir-Boosted Paritaprevir, Ombitasvir and Dasabuvir Therapy in a Patient with HCV Genotype 1b Cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016 Dec;25(4):559-561.
 9. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
 10. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, Seeff LB, Szabo G, Wright EC, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Morishima C, Stoddard AM, Everhart JE; HALT-C Trial Group. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;54(2):396-405.

Escore MELD e suas exceções

Rita de Cássia Martins Alves da Silva

Prof. Dra. pela UNICAMP. Research fellow of Liver and transplantation Unit from The Queen Elizabeth Hospital - Birmingham University, UK. Professora da FAMERP - Departamento de Clínica Médica Hepatologista Coordenadora da Unidade de Transplante de Fígado e do Centro de Referência de Hepatites do Hospital de Base, FUNFARME/ FAMERP- São José do Rio Preto, S.P



O escore MELD/PELD (“Model / Pediatric Model for End-stage Liver Disease”) foi criado para indicar transplante de fígado, a partir de um modelo que analisava o risco de pacientes submetidos ao TIPS (“Transjugular Intrahepatic Portosistemic Shunting”) e que se mostrou fidedigno para prever a sobrevivência. Trata-se de um modelo matemático adaptado utilizando variáveis bioquímicas objetivas ($MELD = 3.8 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 6.4$) e que foi validado para prever a mortalidade em 3 meses para pacientes com doença hepática terminal, identificando maior risco de morte quanto maior o escore¹. A padronização e fidedignidade do escore requer que todos os exames sejam realizados em uma única coleta de sangue do receptor. Caso os valores de INR e bilirrubina total sejam menores que 1,0, considerar 1,0; para a creatinina, se o valor for maior do que 4,0 mg/dL, será considerado 4,0 mg/dL. Em caso de diálise duas ou mais vezes na última semana, se o valor pré-diálise for $\geq 2,5$ mg/dL, deve ser considerado o valor 4mg/dL, e se o valor foi $\leq 2,5$ mg/dL, será considerado o maior valor informado na atualização do escore. Se houver uso de anticoagulantes até 6 dias antes da coleta da amostra, será considerado o valor de 2,5 de INR para efeito do cálculo do MELD. Além disso, os exames para o cálculo do escore devem ser atualizados na frequência mínima como se segue: MELD até 10 – validade de 12 meses com exames colhidos nos últimos 30 dias; MELD de 11 a 18 – validade de 3 meses, quando colhido nos últimos 14 dias; MELD de 19 a 25 – validade de 1 mês, em exames colhidos nos últimos 7 dias ou nas últimas 48 horas.

O MELD foi inicialmente implantado na América do Norte em 2002, posteriormente adaptado por outros países e foi implementado no Brasil em 2006².

O significado clínico da pontuação do MELD, que compreende valores de 6 a 40, informa mortalidade em três meses para as respectivas faixas de pontuação: $\leq 9 = 1,9\%$; 10 a 19 = 6%; 20 a 29 = 19,6%, 30 a 39 = 52,6% e $>40 = 71,3\%$ de mortalidade respectivamente. Desta forma mostra-se eficaz para promover alocação equitativa dos órgãos doados priorizando pacientes adultos para transplante de fígado cadavérico. O tempo de espera em lista é usado como critério de desempate para pacientes com MELD idêntico.

Algumas situações clínicas aumentam o risco de morte por causa hepática, mas não são contempladas pelo escore MELD. Este fato propiciou a criação de um grupo de estudo para identifica-las, em segundo consenso baseado em evidências³. Foram então padronizadas as situações de exceção do MELD que constam no *quadro 1*. Estas exceções, de acordo com evidências robustas foram classificadas em situações autorizadas, ou não-autorizadas de acordo com evidências mais fracas ou inexistentes por escassez de estudos. Ambas as situações, devem ser encaminhadas para análise de comissão técnico-científica regional sendo que as últimas necessitam também de análise de comissão técnico-científica nacional, representadas no Brasil, respectivamente, pelas Câmaras Técnicas Estadual (CTE-Fígado) e Nacional para o transplante de fígado (CTN-Fígado). Estas câmaras são subalternas ao Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde (SNT-MS) que regulamenta e audita os transplantes no Brasil conforme portarias e notas técnicas⁴.

Sobre as informações a serem encaminhadas na inclusão do potencial receptor com exceções do MELD, são requeridos além dos exames do MELD e sódio sérico, documentos comprobatórios para o diagnóstico e seu estadiamento, exames de imagem, resumos de internações e acompanhamento específico para cada situação, conforme descritos nas portarias e notas técnicas⁷. Para as exceções não-autorizadas são solicitados formulários específicos além dos relatórios e laudos comprobatórios pertinentes. Além disso, dados adicionais deverão ser fornecidos caso sejam solicitados pelas referidas Câmaras.

Após aprovação da situação especial, o receptor terá sua pontuação original substituída pelo MELD

Quadro 1 – situações de exceção ao escore meld

Situações autorizadas	Situações não autorizadas
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	Ascite Refratária
Carcinoma Hepatocelular – Downstaging	
Síndrome hepatopulmonar	Encefalopatia Refratária
Síndrome portopulmonar	
Polineuropatia amiloidótica Familiar (PAF)	Colangite Recorrente em CEP
Hyperoxaluria primária	
Fibrose cística	Prurido intratável
Glicogenose Tipo I e IV	
Trombose de artéria hepática (ate 14º dia após o transplante)	
Colangiocarcinoma Hilar*	
Adenomatose múltipla bilobar	
Carcinoma fibrolamelar	
Hemangioendotelioma epitélíioide	
Hemangioma gigante	
Hepatoblastoma	
Tumor neuroendócrino metastático	
Indicação de transplante após doação de fígado	

* Condição não aceita no Brasil

corrigido: MELD 20 inicialmente, que poderá progredir para 24 e 29 a cada 3 meses, caso não tenha sido transplantado ao final de 6 meses. São citadas abaixo documentações específicas e condições consideradas na análise das exceções não autorizadas.

Ascite Refratária

Documentar: doses máximas de diuréticos, tempo de uso e piora da função renal, Na urinário de 24h, ocorrência de PBE, Hidrotórax, TIPS e encefalopatia, paracenteses e toracocentese nos últimos 3 meses. Condição considerada na análise: ocorrência de 3 ou mais punções nos últimos 3 meses.

Encefalopatia Refratária

Documentar: encefalopatia episódica ou persistente, afastar síndrome extrapiramidal, fatores desencadeantes, número e duração das admissões, shunt porto-sistêmico espontâneo, cirúrgico ou TIPS, gravidade conforme Critérios de West Haven. Condição considerada na análise: grau de encefalopatia maior ou igual a 3.

Colangite Recorrente em CEP

Documentar: episódios de colangite nos últimos 6 meses, desnutrição, abscesso hepático, choque séptico, hemoculturas com antibiograma, admissões hospitalares e tratamentos clínicos, endoscópicos, percutâneos e/ou cirúrgicos. Condição considerada na análise: ocorrência da colangite em vigência de antibiótico-terapia profilática.

Prurido intratável

Documentar: a obstrução biliar, avaliação de qualidade de vida incluindo o escore da dermatologia, desnutrição e distúrbios do sono, tratamentos endoscópicos, radiológicos, cirúrgico, medicamentoso e dialítico com albumina e plasmáferese. Parecer de psicólogo e/ou psiquiatra e fotos das áreas afetadas. Condição considerada na análise: intratabilidade da condição e impacto na qualidade de vida.

Os benefícios da implementação do MELD têm sido demonstrados ao longo do tempo, incluindo a redução da mortalidade em lista de espera⁵. Os cálculos do escore MELD vêm sendo reavaliados e sua utilização implementada fora do contexto do transplante que fogem do escopo deste texto. Contudo, a escassez de evidências relacionadas a condições de exceção e o envolvimento social no processo de alocação e transplante de órgãos indicam a premência de estudos direcionados e análises permanentes do escore MELD^{6,7,8} e dos resultados dos transplantes, através das câmaras técnico-científicas e seus órgãos controladores locais para a preservar a fidedignidade, equidade e transparência deste processo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L, UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002;8(9):851.
- Portaria Min da Saúde, DOU no. 1.160 de 29 de Maio de 2006
- Freeman RB Jr, Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006; 12:S128-136.
- SNT - WWW.saude.gov.br/transplantes - Legislação - Portaria no. 2600, de 21 de outubro de 2009, artigos 88 e 89; e Nota técnica – 01/2011 atualizando a Resolução SS-151, de 13 de agosto de 2010
- Asrani SK, Kim WR., Model for end-stage liver disease: end of the first decade. *Clin Liver Dis.* 2011 Nov;15(4):685-98. Epub 2011 Oct 1.
- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10(1):7
- Goldberg DS, Fallon MB, Model for end-stage liver disease-based organ allocation: managing the exceptions to the rules. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;11(5):452-3. Epub 2013 Feb 14
- Organ Procurement and Transplantation Network <http://optn.transplant.hrsa.gov/policiesAndBylaws/policies.asp> (Acces: 2017, 11, 04).

Alterações da coagulação na cirrose: como valorizar o tempo de protrombina/INR



Alberto Queiroz Farias
Professor-Associado, Livre-Docente em Hepatologia. Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP



Caroline Marcondes Ferreira
Bióloga. Aluna do programa de Pós-graduação em Ciências em Gastroenterologia. Faculdade de Medicina da USP

Ao longo das últimas cinco décadas estabeleceu-se o conceito de que a cirrose resulta em graus variáveis de combinação de vários distúrbios da hemostasia.¹ Os principais são: a) redução dos fatores da coagulação; b) redução dos anticoagulantes naturais, incluindo as proteínas C e S e antitrombina; c) plaquetopenia; d) aumento da atividade fibrinolítica.

De forma geral, a doença crônica do fígado é caracterizada pela síntese diminuída da maioria dos fatores de coagulação e dos anticoagulantes, cuja síntese é hepatocitária. Além da sua ação na hemostasia primária, as plaquetas participam da geração de trombina, conforme demonstrado por dados *in vitro* que correlacionaram contagem de plaquetas inferior a $56.000/\text{mm}^3$ à menor geração de trombina. Distúrbios no sistema fibrinolítico são comuns e resultam da complexa interação entre ativadores e inibidores, que regulam a conversão do plasminogênio em plasmina.

O saldo que se tem de todas as alterações hemostáticas é um sistema potencialmente instável, podendo o paciente com cirrose transitar em qualquer estado hemostático, com a coagulação equilibrada, hipocoagulável ou hipercoagulável.

Os níveis do fator VIII e do fator de von Willebrand, cuja produção é endotelial, estão tipicamente aumentados, em que pese haver redução global dos demais fatores

procoagulantes.² Além disso, a cirrose é caracterizada por resistência à ação da trombomodulina, uma glicoproteína transmembrana expressa pelo endotélio, e que atua fisiologicamente na ativação da proteína C.³ A deficiência quantitativa de proteína C na cirrose resulta em menor eficiência na sua ativação, que ocorre pela ação do complexo trombina/trombomodulina, na presença da proteína S e na dependência da vitamina K. A proteína C não ativada tem propriedades procoagulantes. Uma vez ativada, passa a exercer função anticoagulante, inibindo os fatores VIII e V ativados. A resultante desse rearranjo é o desequilíbrio em favor dos procoagulantes como consequência do efeito combinado do aumento do fator VIII (procoagulante) com a redução da proteína C (anticoagulante natural). De fato, estudos prévios⁴ demonstraram que o plasma de pacientes com cirrose, quando expostos ao fator tissular na presença de fosfolípidos exógenos pode gerar trombina adequadamente, semelhante à população sem doença hepática, desde que a proteína C, que está presente no plasma, seja ativada pela trombomodulina, que é endotelial. Desta forma, pode-se demonstrar *in vitro* geração adequada de trombina em pacientes com cirrose se o teste for realizado na presença de trombomodulina solúvel. Um ensaio nessas condições simula o que ocorre *in vivo*, reproduzindo a interação da trombomodulina com a proteína C.⁵

O tradicional teste de tempo de protrombina (TP) e o International Normalized Ratio (INR) demonstram as alterações na via procoagulante e não refletem as modificações no sistema anticoagulante natural ou fibrinolítico. Além disso, sua determinação laboratorial não requer adição de trombomodulina. Por isso, seu resultado correlaciona-se com somente 5% da trombina gerada.⁶ O TP/ INR atualmente não são considerados preditores adequados de sangramento em pacientes com cirrose, apesar de refletir a capacidade da síntese hepática. Por esse motivo, indicam a reserva funcional hepática, sendo plenamente embasado seu uso em escores prognósticos como Child-Pugh e MELD.

A determinação do TP/INR apresenta limitações intrínsecas relacionadas à variabilidade interlaboratorial e intraensaio. Seu resultado tem reprodutibilidade inadequada em decorrência de diferenças analíticas, que são observadas de acordo com a fonte de tromboplasti-

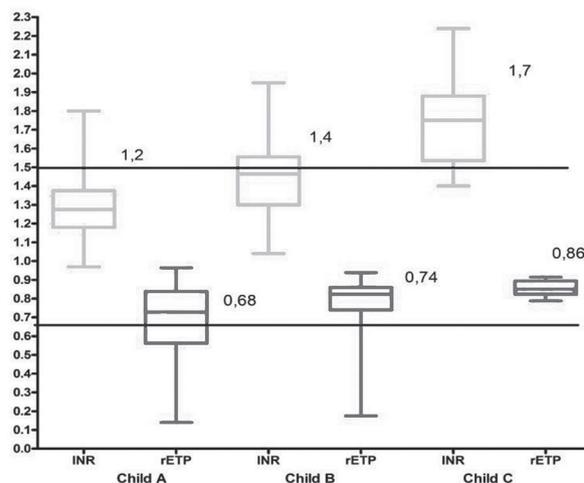
na utilizada. A variabilidade de resultados é fato conhecido na literatura e examinada no estudo de Trotter e colaboradores, que mostraram diferença de resultados 1,2 a 5,0 no TP/INR entre as mesmas amostras, enviadas a diferentes laboratórios. Essa discrepância se deve à tromboplastina utilizada para a realização do teste.⁷

Seu uso, como parâmetro funcional da hemostasia da cirrose, é baseado em uma visão histórica da coagulação, em que resultados anormais do tempo de protrombina tradicionalmente indicam uma tendência à hemorragia.⁸ Em que pesem esses questionamentos, o TP/INR continua amplamente utilizado para tomada de decisões em relação à política transfusional de plasma e valorizado nos algoritmos para realização de procedimentos invasivos. O ponto de corte mais comumente aceito é INR 1,5.

Em nossa experiência, avaliamos a relação entre INR e potencial de geração de trombina em 97 pacientes (a tabela 1 sumariza os principais achados).

O potencial de geração de trombina é uma técnica que permite avaliar a resultante final da coagulação, que é a geração de trombina. O experimento é iniciado pela adição de plasma recalcificado na presença de fosfolípidos, causando a clivagem de um substrato fluorogênico pela trombina. Quando é acrescentada a trombomodulina (ativador da proteína C), observa-se uma coagulação normal no plasma dos pacientes com cirrose, apesar dos testes convencionais de coagulação se mostrarem alterados. Os valores de referência obtidos em controles normais foram 1.468 nmol/L x min para ensaios sem trombomodulina; 593 nmol/L x min para ensaios com trombomodulina. Para expressar melhor a relação entre os procoagulantes e anticoagulantes, pode-se apresen-

Parâmetro	INR<1,5	INR≥1,5	p
Nº pacientes	72 (74,2%)	25 (25,8%)	-
ETP s/TM	1.250 ± 315,7 (IC 95% 1.176 - 1.324)	1.186 ± 238,2 (IC 95% 1.088 - 1.284)	0,3572
ETP c/TM	893,0 ± 368,6 (IC 95% 806,4 - 979,7)	965,9 ± 232,3 (IC 95% 870,0 - 1.062)	0,6265
rETP	0,6873 ± 0,2061 (IC 95% 0,6389 - 0,7358)	0,8129 ± 0,1026 (IC 95% 0,7706-0,8553)	0,0042



tar os resultados como a razão de geração de trombina com e sem adição de trombomodulina - ETP ratio (rETP), cujo valor de referência é 0,41. O aumento nesta razão é um dos indicadores de hipercoagulabilidade.

88% dos pacientes apresentaram evidências laboratoriais de hipercoagulabilidade, conforme demonstrado pelo aumento dos valores de rETP. Este fato ocorreu independente dos valores de INR. Conforme esperado, à medida que a doença hepática progrediu (caracterizada pela classificação de Child-Pugh) observou-se alargamento progressivo do INR. Apesar do INR alargado, a rETP aumentou progressivamente, demonstrando que o INR não refletiu a geração de trombina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(4):721-723.
2. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44(1):53-61.
3. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):148-154.
4. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An Imbalance of Pro- vs Anti-Coagulation Factors in Plasma From Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2105-2111.
5. Brummel-Ziedins K. Models for thrombin generation and risk of disease. *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:212-223.
6. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev*. 2012;26(1):1-13.
7. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1624-1628.
8. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *Journal of Hepatology*. 2010;53(2):362-371.

Quer saber as vantagens de ser um associado da SBH?



O associado da Sociedade Brasileira de Hepatologia conta com inúmeras vantagens: descontos nas inscrições do Congresso Brasileiro de Hepatologia e nos Monotemáticos da SBH, redução do valor da inscrição em congressos, eventos e jornadas apoiadas pela sociedade. Participa gratuitamente do programa de educação médica continuada em Hepatologia, recebe a Revista Hepato Brasil, as revistas GED e Arquivos de Gastroenterologia.

Confira abaixo os requisitos para sua admissão como Membro da SBH e não perca a oportunidade de ter em seu currículo o título de Membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Membro Iniciante

Médicos formados há mais de dois anos, devidamente cadastrados no CRM

Membros Associados

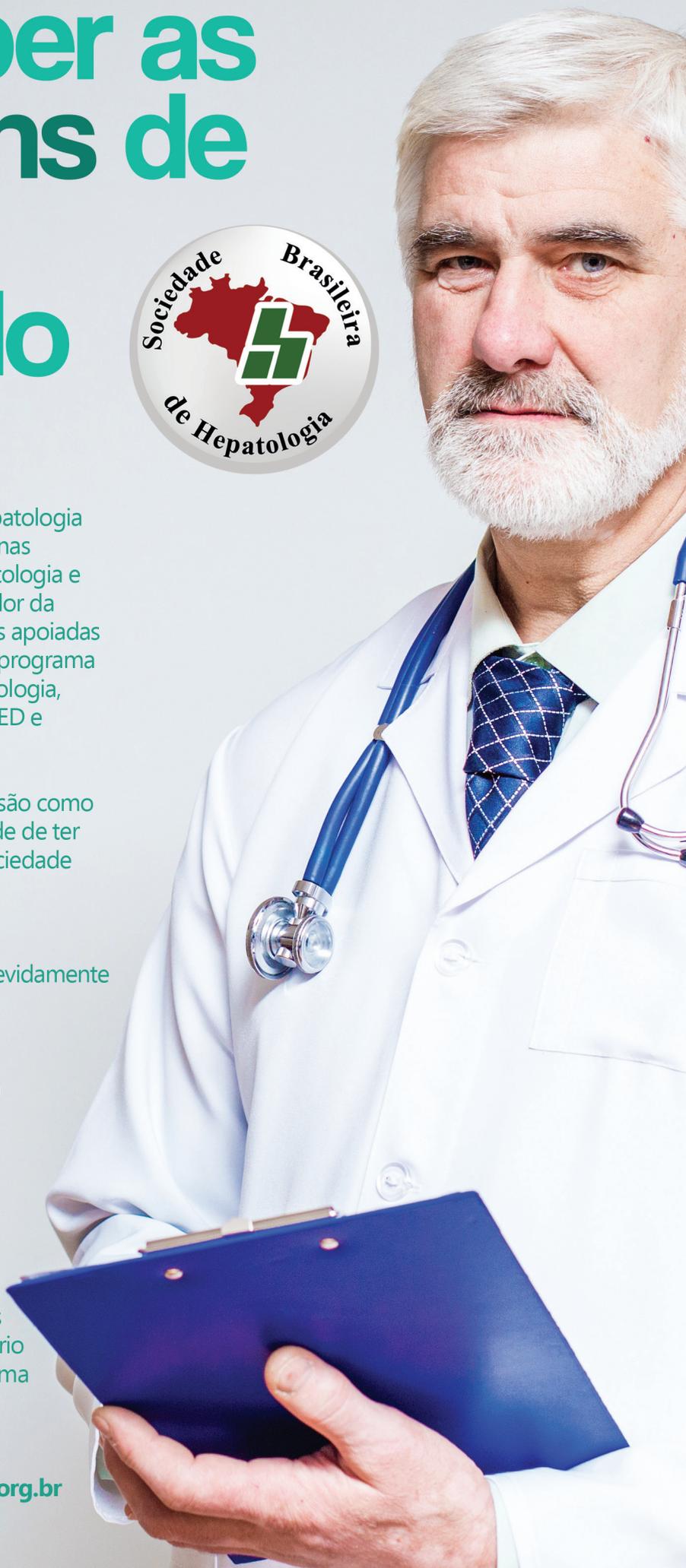
Médicos que exerçam comprovadamente a Hepatologia por mais de dois anos

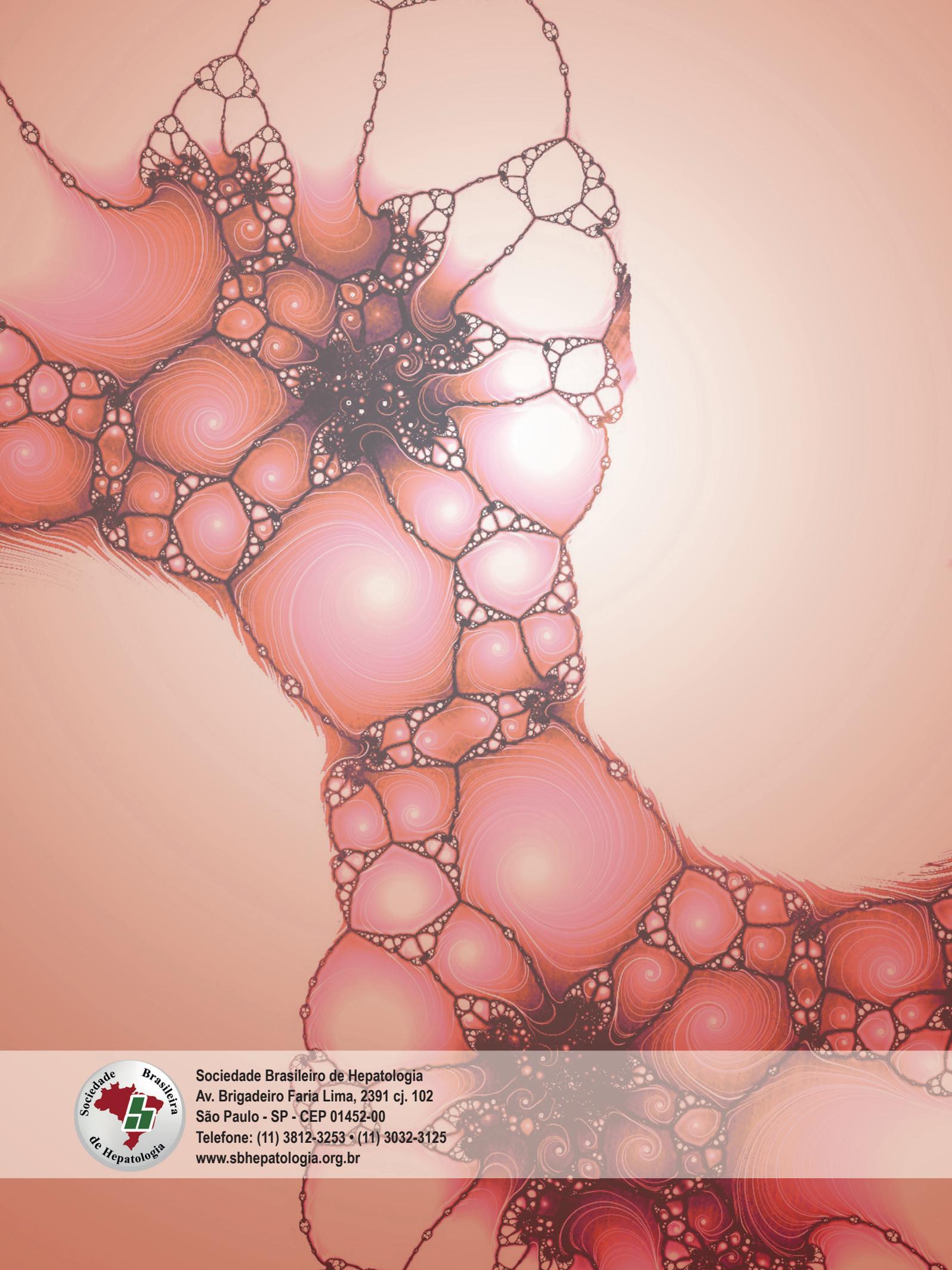
Membros Titulares

Médicos que exerçam comprovadamente atividade como Hepatologista há mais de cinco anos.

Importante: Para evoluir para as categorias de membro Associado ou Titular, é necessário o envio de seu currículo, juntamente com uma carta de apresentação assinada por dois membros titulares da SBH.

Informações: secretaria@sbhepatologia.org.br





Sociedade Brasileiro de Hepatologia
Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 cj. 102
São Paulo - SP - CEP 01452-00
Telefone: (11) 3812-3253 • (11) 3032-3125
www.sbhepatologia.org.br