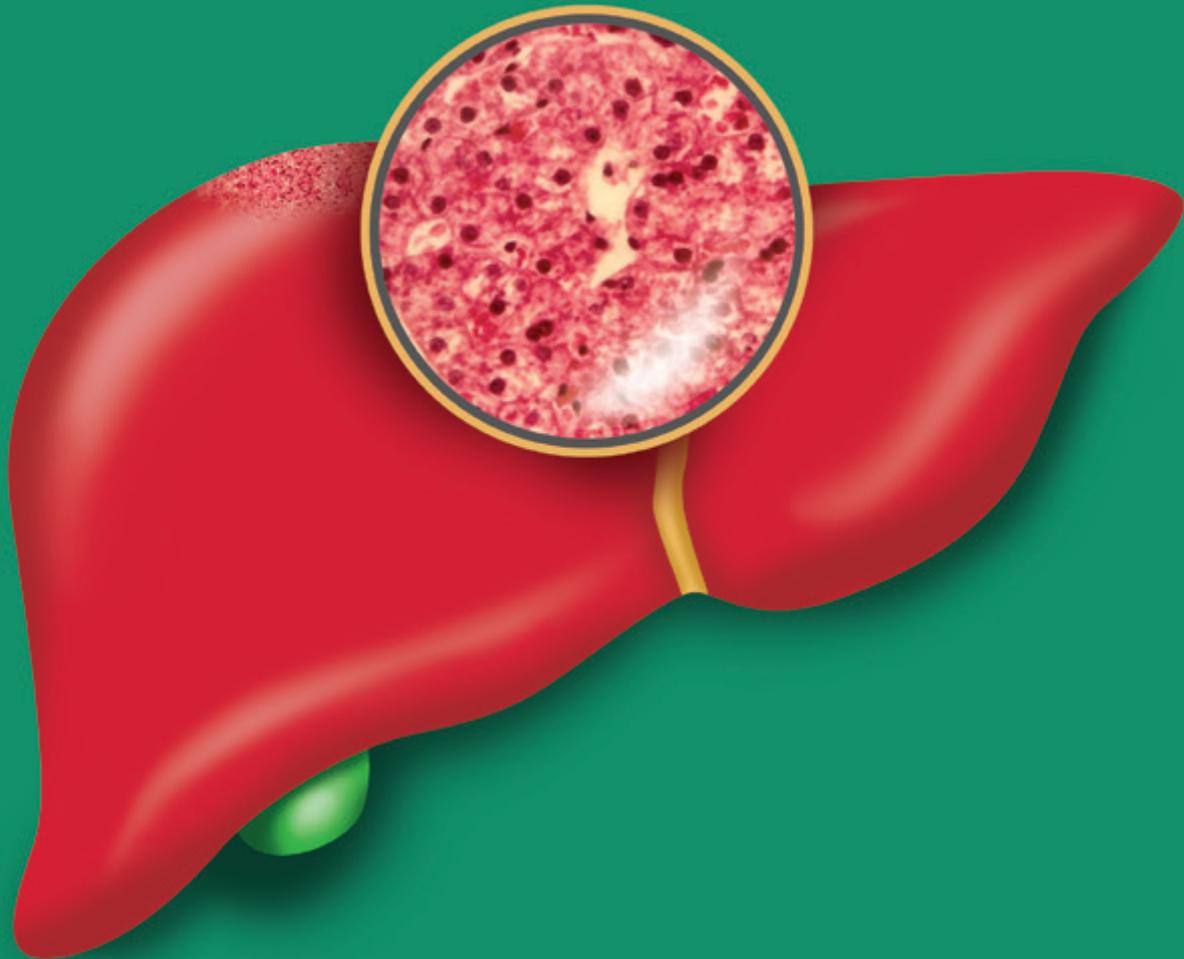




# REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH  
Ano 5 • nº 3 • 2018



## **Conduas em Consultório**

Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2  
no Paciente com Cirrose Hepática

## **Arte e cultura**

Os expoentes do design brasileiro: Sonia Diniz  
Vida e Obra: Mestre Didi

## **Pró e Contra**

Importância dos Critérios de  
"Acute on Chronic Liver Failure" do  
Consórcio EASL-CLIF

## **Revisão Sumarizada**

Marcadores imuno-histoquímicos no  
diagnóstico diferencial dos nódulos  
displásicos de alto grau e do CHC precoce

*Acompanhe nossas atividades*

# 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 Monotêmaticos da SBH, participação nos grupos de interesse sobre os principais tópicos em hepatologia, 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

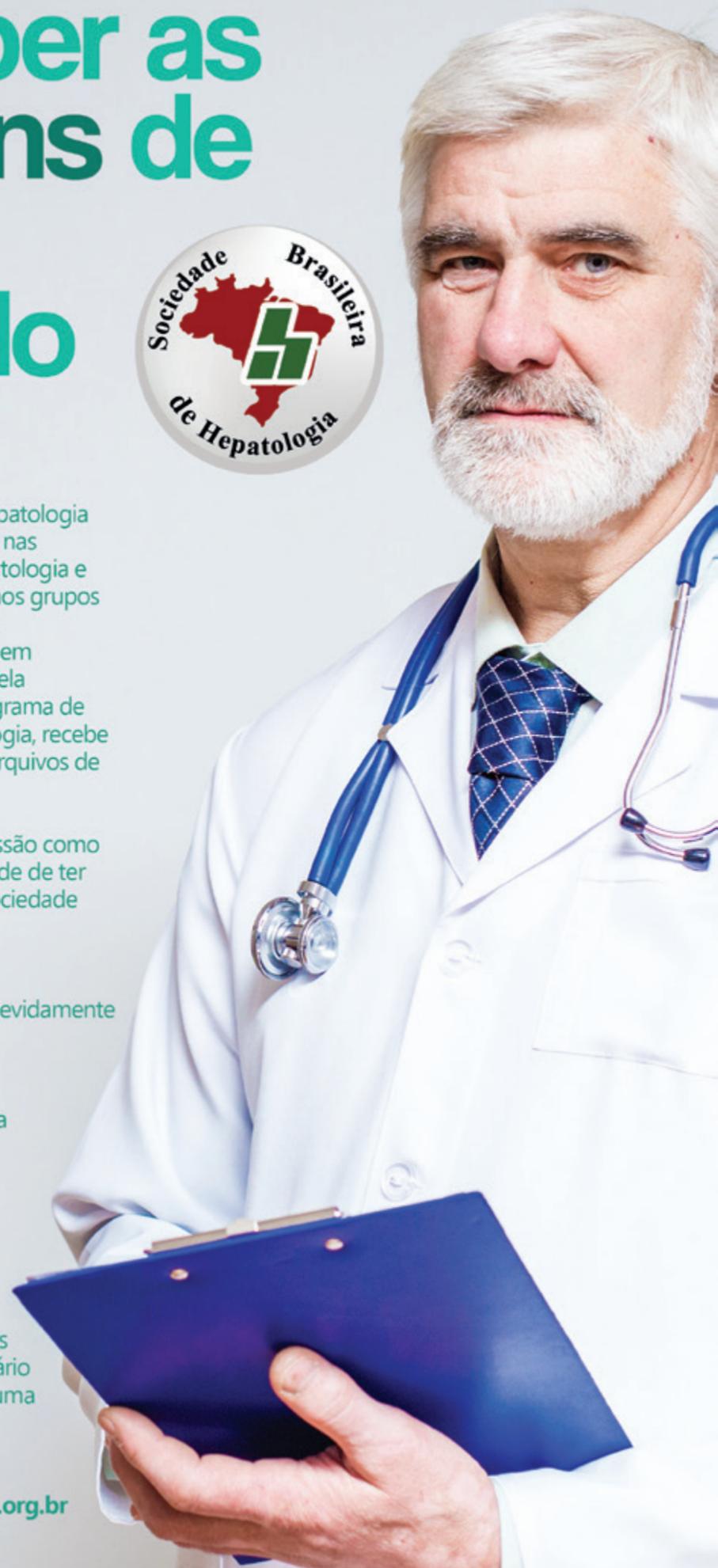
Médicos que exerçam comprovadamente a Hepatologia por mais de dois anos

## 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](mailto:secretaria@sbhepatologia.org.br)



## Revista SBH

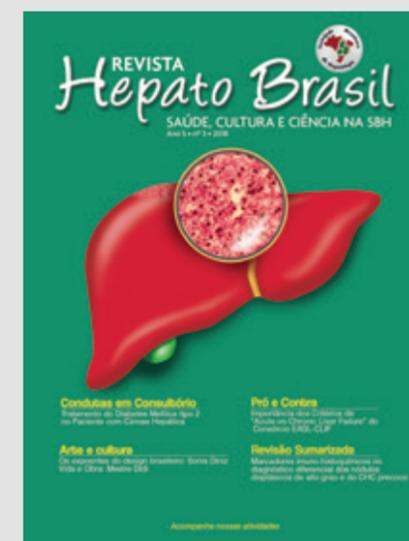
Cristiane A. Villela Nogueira  
Mário Guimarães Pessoa  
Paulo L. Bittencourt  
Maria Lucia G. Ferraz

## Assertiva Comunicação e Editora

Coordenação editorial:  
Alex Franco  
[franco.alex@gmail.com](mailto:franco.alex@gmail.com)

Diagramação:  
Sergio Tanaka

O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seus autores. As opiniões apresentadas não refletem necessariamente a opinião desta publicação.



## sumário

5

**Editorial**  
**Palavra do Presidente**  
*Paulo Bittencourt*

7

**Aconteceu**  
Acompanhe nossas atividades

10

**Revisão Sumarizada**  
**Marcadores imuno-histoquímicos no diagnóstico diferencial dos nódulos displásicos de alto grau e do CHC precoce** - *Gabriela P. Coral*

14

**Conduitas em Consultório**  
**Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 no Paciente com Cirrose Hepática** - *Rodrigo O. Moreira e Thais S. Nascimento*

20

**Pró e Contra**  
*Leonardo de Lucca Schiavon - Pró*  
*Douglas Simonetto MD e Patrick S. Kamath MD - Contra*

26

**Arte e Cultura**  
**Expoentes do design brasileiro** - *Sonia Diniz*  
**Vida e Obra** - *Mestre Didi*



Paulo L. Bittencourt  
Presidente



Renata Perez  
1ª Vice Presidente



Cristiane Tovo  
2ª Vice Presidente



Francisco Souto  
3ª Vice Presidente



Maria Lucia Ferraz  
Secretária Geral



Hugo Cheinquer  
Secretário Geral



Rodrigo Sebba Aires  
1º Tesoureiro



Liana Codes  
2ª Tesoureira

#### Representantes junto à AMB

Roberto Carvalho Filho  
Edna Strauss

#### Conselho Fiscal

Alex Vianey C. França  
Marcia Iasi  
Luciana Lofego  
Gilmar Amorim (suplente)  
Maria Alice Soares (suplente)

#### Comissão de Admissão

Giovani F. Silva  
Adalgisa Ferreira  
Raquel Garcia

#### Comissão de Título de Especialista

Alberto Q. Farias  
José Milton C. Lima  
Liliana S. C. Mendes

#### Comissão Nacional de Residência

Maria da Penha Zago

#### Comissão Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais - CNAIDS

Henrique Sergio Coelho  
Paulo Roberto Lérias de Almeida

#### Comissão de Defesa Profissional APM

Isaac Altikes  
Debora Terrabuio

#### Comissão de Mídias Digitais

Claudia Ivantes  
Janaina Schiavon  
Monica Viana

#### Comissão de Eventos

Andrea Ribeiro Cavalcanti  
Patrícia Lofego

#### Mario Guimarães Pessoa

Editor da Arquivos de Gastroenterologia

#### Alfeu de Medeiros Fleck

Editor da GED

#### Renata Perez

Diretora de Relações Institucionais

#### Raymundo Paraná

Diretor para Defesa/Implementação de Políticas Públicas em Hepatologia

#### Leonardo Schiavon

Responsável pela Coordenação de Diretrizes/Consensos

#### Rita Silva

Representante da SBH no SNT

#### Cristiane A. Villela Nogueira

Editora da revista Hepato Brasil

## Amigos da SBH,

Vivemos dias difíceis no nosso país, mas vamos caminhando para manter nossos valores e cumprir nossa missão de fortalecer cada vez mais a nossa SBH.

Realizamos recentemente no dia 16 de agosto a II Diretriz Brasileira de Carcinoma Hepatocelular (CHC) por iniciativa do grupo de interesse (GI) de tumores hepáticos. Brevemente, teremos a versão inicial da diretriz na homepage da SBH para aprovação e sugestões de todos vocês. Nesta edição da Hepato Brasil, Gabriela Coral, uma das líderes do GI de tumores de fígado, faz uma revisão abrangente sobre marcadores imunohistoquímicos no diagnóstico diferencial dos nódulos displásicos de alto grau e do CHC precoce. A seção de pró e contra discute a definição de insuficiência hepática crônica agudizada proposta pelo Consórcio Europeu CLIF-CANONIC e Norte-Americano NACSELD com a participação do Dr. Leonardo Schiavon (pró-CANONIC), que validou a classificação europeia no Brasil e dos Drs. Patrick Kamath e Douglas Simonetto da Mayo Clinic (pró-NACSELD). A discussão não poderia ser mais oportuna, pois o estudo prospectivo ACLARA, que pretende validar o CLIF-CANONIC na América Latina, está agora sendo iniciado no Brasil. O estudo será desenvolvido em 58 centros na América Latina e terá como principais investigadores os Drs. Flair Carrilho e Richard Moreau e como *project manager* o Dr. Alberto Farias.

É do conhecimento de todos, o aumento no número de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em consultórios de hepatologia, diante da epidemia de doença hepática gordurosa não-alcoólica. Seu manejo re-

quer conhecimento por parte do hepatologista, do uso de novas apresentações de insulina e outras drogas hipoglicemiantes. Os Drs. Rodrigo Moreira e Thais Nascimento na seção dúvidas de consultório SBH/SBEM esclarecem a melhor abordagem para o controle glicêmico no cirrótico.

Na seção cultural temos uma entrevista sobre *Expoentes do Design Brasileiro com Sonia Diniz*, ao mesmo tempo que acontece a Semana de Design de São Paulo. Sonia é conhecida por muitos de nós, por ter sido casada com o nosso saudoso colega Plínio Bernardini. Nem todos sabem, no entanto, que ela é a curadora de uma das principais galerias de Design do Brasil, a Firma Casa, que representa entre outros os irmãos Campana. Com foco no que acontece no Brasil, temos também um texto sobre *Mestre Didi* por Thais Darzé da galeria Paulo Darzé, um dos maiores expoentes da arte contemporânea afro-brasileira. Neste ano, o Brasil inteiro comemora, reflete e até questiona os 130 anos de abolição da escravidão com várias exposições, incluindo Histórias Afro-Atlânticas no MASP e no Instituto Tomie Ohtake em São Paulo e Pierre Verger - entre a Bahia e a África - na Galeria Paulo Darzé em Salvador.

Espero que gostem, opinem e mandem sugestões para nossa incansável editora Dra. Cristiane Villela ([crisvillelanog@gmail.com](mailto:crisvillelanog@gmail.com))

Um grande abraço



Paulo Bittencourt  
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia





## Fique por dentro das novidades da SBH!

Informações diárias sobre eventos médicos nacionais e internacionais, campanhas de saúde e muitas outras novidades!

Siga-nos

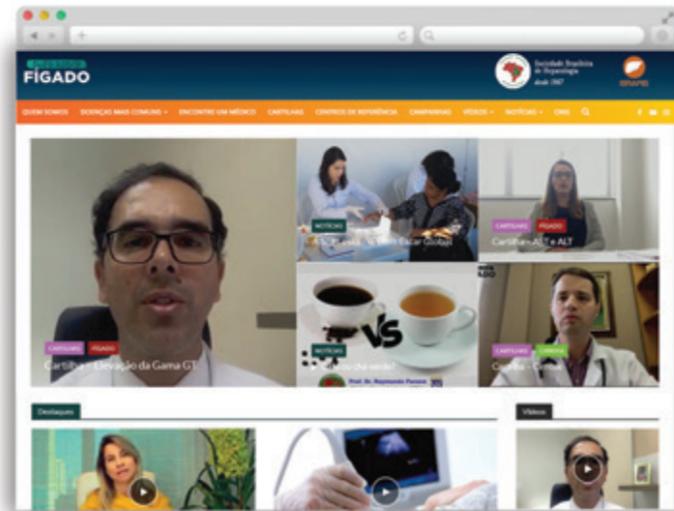
/sbhepatologia

@SBHepatologia

sbhepatologia

No site da SBH você pode acompanhar conteúdos científicos e exclusivos para sócios.

[www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br)



Você sabia que a SBH mantém um site exclusivo para o público geral?

[www.tudosobrefigado.com.br](http://www.tudosobrefigado.com.br)

Nele você encontra conteúdos preparados de forma simples e objetiva. **Recomende o site para o seu paciente!**



Cláudia Ivantes



Janaina L. N. Schiavon



Monica Viana

Comissão de Mídias Digitais



## 2º Encontro de Hepatites Virais

Aconteceu no dia 11 de agosto de 2018 em São José dos Campos, o II Encontro de Hepatites Virais e o I Encontro de Doenças Hepáticas do Vale do Paraíba, evento apoiado pela SBH.



O evento contou com grande audiência de médicos da Região do Vale do Paraíba



As Dras. Maria Beatriz de Oliveira (à esquerda) e Vitória Becker (à direita).



## 3º Encontro de Minas-Rio de Hepatologia



O Instituto do Fígado de Juiz de Fora juntamente com o Centro de Referência em Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e o

Grupo de Fígado do Rio de Janeiro realizaram em Juiz de Fora, MG, o 3º Encontro Minas-Rio de Hepatologia nos dias 23 e 24 de Agosto de 2018, no GranVictory Hotel e Eventos.



Na fila da frente, da esquerda para a direita: Carlos Terra, Kátia Barbosa, Tarsila Ribeiro, Aécio Meirelles, Paulo Bittencourt, Jorge Segadas, Elizabeth Balbi e Lúcio Pacheco.

Na fila de cima, da esquerda para a direita: Juliano Machado de Oliveira, Henrique Sérgio Moraes Coelho, Fábio Pace, Cláudio Figueiredo, Ana Carolina Cardoso, Guilherme Santiago, Renata Perez, Gustavo Ferreira, Cristiane Villela, Lucas Demétrio.



## II Diretriz de Carcinoma Hepatocelular

A II Diretriz de CHC da SBH contou com a participação de várias sociedades afins, incluindo SBOC, CBR e SOBRICE e ocorreu em São Paulo entre 16 e 18 de agosto em conjunto com o 2º Congresso Paulista de Fígado e o IV Fórum dos Jovens Pesquisadores.



Da esquerda para a direita (Mariana Dottori, Isaac Altikes, Luiz Augusto Carneiro Albuquerque, Angelo Mattos, Flair Carrilho, Aline Chagas, Jose Huygens, Gabriela Coral, Fabio Marinho, Viviane Mello, Ilka Boin, Leonardo Schiavon, Paulo Bittencourt.



Diretriz de Carcinoma Hepatocelular Paulo Bittencourt, Isaac Altikes, Flair Carrilho e Aline Chagas



Da esquerda para a direita: Hugo Cheinquer, Hoel Sette e Isaac Altikes



Da esquerda para a direita: Renata Perez, Márcio Dias, Alberto Farias, Ibraim El Bacha e Leonardo Schiavon



## IV Fórum de Jovens Pesquisadores

O IV Fórum de Jovens Pesquisadores, realizado em São Paulo no dia 16 de agosto de 2018, foi mais uma vez um sucesso! Foram submetidos mais de 80 trabalhos, de excelente qualidade, dos quais 24 foram apresentados durante o evento e submetidos à avaliação da Comissão Julgadora, composta pelos professores Henrique Sergio Moraes Coelho (UFRJ) e Antonio Eduardo Silva (UNIFESP). Os vencedores foram: 1º lugar Arthur Daniel Rocha Alves, do Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ com o estudo “O papel da infecção pelo parvovírus humano B19 em casos de pacientes com falência hepática aguda”; 2º. lugar Alex Evangelista do Amaral, da Universidade Federal de Santa Catarina, com o trabalho “Perfil de microRNA em amostras de soro de pacientes com cirrose estável e miRNA-21 como um preditor da sobrevivência livre de transplante” e em 3º. lugar Carolina Bortolin Beskow, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com o estudo “Efeito hepatoprotetor do probiótico Lactobacillus rhamnosus GG na

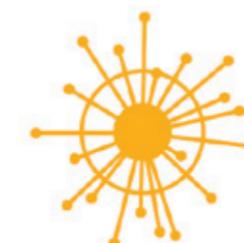
O vencedor, Arthur Daniel Rocha Alves, do Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz/RJ com o estudo “O papel da infecção pelo parvovírus humano B19 em casos de pacientes com falência hepática aguda”, recebendo o seu prêmio ao lado da sua orientadora Luciana Almeida Amado Leon .



modulação da microbiota intestinal e via dos inflamatórios, em um modelo experimental de doença hepática alcoólica em zebrafish” A SBH parabeniza todos os participantes, em especial os vencedores pelos excelentes trabalhos!!



## Encontro Internacional de Gastroenterologia e Hepatologia Universidade São Paulo e Universitat Barcelona



USP | Barcelona

O evento ocorreu entre 28 e 31 de agosto no Centro de Convenções Rebouças em São Paulo com dez *speakers* internacionais e 29 palestrantes nacionais renomados que foram responsáveis pelo elevado nível científico da programação.



Da esquerda para a direita: Jonel Trebicka, Javier Fernandez, Alberto Farias, Albert Pares, Paolo Angeli, Flair Carrilho, Guilherme Andrade e Luiz Marcelo Maubousson

# Marcadores imunohistoquímicos no diagnóstico diferencial dos nódulos displásicos de alto grau e do CHC precoce



GABRIELA P. CORAL

Professora Adjunta de Gastroenterologia e do curso de pós-graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Patologia Hepática - Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário mais frequente do fígado e a segunda maior causa de óbito entre as neoplasias malignas, resultando em mais de 600.000 óbitos/ano<sup>1,2,3</sup>.

A cirrose hepática é uma doença considerada pré-maligna, com risco de desenvolvimento de CHC. A seguinte sequência evolutiva tem sido demonstrada: nódulo displásico de baixo grau (NDBG),

nódulo displásico de alto grau (NDAG), CHC precoce e CHC avançado<sup>4,5,6,7</sup>.

O desenvolvimento de CHC é mais frequente nos pacientes com NDAG em comparação ao NDBG. Estudo de segmento clínico demonstrou que os NDAG conferem um risco de transformação maligna de aproximadamente 30%-40% em 24 meses<sup>8</sup>. Uma das evidências de transformação maligna do NDAG é o fato

de que alguns desses nódulos apresentam foco microscópico de CHC bem diferenciado<sup>9</sup>. No estudo de Borzio et al., 31% dos NDAG apresentaram transformação maligna num segmento médio de 33 meses<sup>10</sup>. De forma semelhante, o estudo de Kobayashi et al., demonstrou que o risco relativo de desenvolver CHC a partir do NDAG foi de 46.2%, 61.5% e 80.8% em 1, 3 e 5 anos respectivamente<sup>11</sup>.

O diagnóstico de nódulos pequenos, potencialmente curáveis é fundamental. Portanto, o rastreamento deve ser realizado por ultrassonografia (US) a cada seis meses para todos os pacientes com cirrose, com exceção dos pacientes Child-Pugh C, não candidatos a transplante hepático<sup>12</sup>.

Quando um nódulo menor de 1 cm é detectado no rastreamento, sugere-se repetição do exame em 4 meses<sup>13</sup>. Por outro lado, quando um nódulo igual ou superior a 1 cm é evidenciado por US, três estratégias são recomendadas: realização de TC com contraste multifásico ou RM com contraste multifásico ou ainda RM com contraste hepatoespecífico. Se este exame de imagem não evidenciar características típicas (hipervascularização na fase arterial e washout na fase venosa ou tardia), um segundo exame de imagem dinâmico está indicado (TC com contraste multifásico ou RM com contraste multifásico ou RM com contraste hepatoespecífico ou US com contraste). Nesses casos, a realização de biópsia também pode ser considerada<sup>12,13</sup>. Não há dados suficientes na literatura para definir qual seria a melhor estratégia em caso de nódulo indeterminado<sup>14</sup>.

Caso dois exames de imagem dinâmicos falhem em demonstrar características típicas, a biópsia é recomendada<sup>12,13</sup>. O consenso da EASL considera opcional que, em centros específicos, a biópsia possa ser realizada mesmo naqueles casos em que o exame de imagem seja típico<sup>13</sup>.

Recente meta-análise demonstrou especificidade e valores preditivos positivos significativos e semelhantes para o diagnóstico não invasivo do CHC por Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada, sendo a acurácia diagnóstica superior em nódulos maiores de 2 cm<sup>14</sup>. Por outro lado, em nódulos menores, o diagnóstico falso-positivo pode ocorrer em até 31% dos casos<sup>15,16,17</sup>. Hayashi et al., demonstraram que em 8 de 30 (27%) pacientes transplantados por CHC, a neoplasia não foi confirmada no explante, o que resultou em uma incorreta alocação de órgão nestes pacientes<sup>15</sup>. Wiesner et al., demonstram que 31% dos pacientes que foram submetidos a transplante hepático por nódulos menores ou iguais a 1.9 cm e 9% dos pacientes com nódulos entre 2 a 5 cm, não tinham evidência de neoplasia no fígado explantado<sup>16</sup>.

Resultados semelhantes também foram encontrados em um estudo francês, onde o diagnóstico falso-positivo de CHC no pré-transplante foi de 20% dos pacientes<sup>17</sup>.

Portanto, especialmente em casos não típicos, a biópsia é fundamental para esclarecimento diagnóstico, embora o diagnóstico diferencial do nódulo pequeno (até 2 cm) seja desafiador. A diferenciação histológica entre o NDAG e o CHC precoce, pode não ser possível, principalmente em biópsias por agulha<sup>18</sup>.

O diagnóstico morfológico do CHC precoce deve ser baseado nos seguintes critérios internacionais: aumento da população celular, hiper Cromasia e

**O diagnóstico de nódulos pequenos, potencialmente curáveis é fundamental. Portanto, o rastreamento deve ser realizado por ultrassonografia a cada seis meses para todos os pacientes com cirrose**

atipia nuclear, aumento da relação núcleo citoplasma, número reduzido de espaços-porta, alterações de arquitetura (macrotrabéculas e/ou estruturas pseudoglandulares), perda do padrão normal de reticulina, capilarização ou arterialização dos sinusóides (a qual pode ser demonstrada pela expressão difusa para o anticorpo CD34 na imuno-histoquímica)

uma sensibilidade entre 75.7% a 94.8% e uma especificidade de 96% a 97% para o diagnóstico de CHC<sup>24-29</sup>. Por outro lado, a negatividade para o GPC3 não exclui esse diagnóstico, especialmente em casos de biópsia por agulha, uma vez que a imunomarcagem pode ser heterogênea. Com relação às lesões displásicas, Wang et al., demonstraram que 10.6% dos NDAG expressaram GPC3<sup>24</sup>. No estudo de Coston, et al., a sensibilidade do GPC3 para o diagnóstico de NDBG foi 7.0% e para o de NDAG foi de 23.0%<sup>26</sup>.

A acurácia diagnóstica aumenta quando outros marcadores são utilizados. Di Tommaso et al., demonstraram a validade de utilizar um painel de três marcadores imuno-histoquímicos: *heat shock protein 70* (HSP70), *glipican 3* (GPC3) e *glutamina sintetase* (GS). Neste estudo, avaliando 52 nódulos não malignos e 53 neoplasias (biópsias cirúrgicas), a negatividade para todos os marcadores foi encontrada em 100% dos casos de nódulos regenerativos ou NDBG. Por outro lado, a positividade para todos os marcadores foi presente em menos da metade dos nódulos que correspondiam ao CHC precoce. A positividade para pelo menos dois marcadores, independentemente de quais,

resultou em uma sensibilidade de 72% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de CHC precoce<sup>30</sup>. De forma semelhante, estudo utilizando este painel em biópsias por agulha, demonstrou uma acurácia para o diagnóstico de neoplasia de 78.4% (2 marcadores positivos) com 100% de especificidade<sup>31</sup>.

Recentemente, um quarto marcador, *clathrin heavy chain*, foi adicionado ao painel. Especificidade de 100% para o diagnóstico de neoplasia foi mantida quando pelo menos dois marcadores eram positivos. No entanto, a adição deste marcador aumentou a sensibilidade e a acurácia diagnóstica para 97%<sup>32</sup>.

Por outro lado, Sherman M., em editorial, questiona a real importância destes imuno marcadores no diagnóstico diferencial do CHC precoce e NDAG,

especialmente pelo fato do diagnóstico da neoplasia utilizar basicamente os critérios morfológicos<sup>33</sup>. Embora a observação feita seja legítima, o fato de a maioria dos patologistas não possuírem expertise nesta área, torna os marcadores imuno-histoquímicos de grande valia.

Em conclusão, a importância da utilização dos marcadores HSP70, GPC3 e GS no diagnóstico diferencial dos nódulos pequenos detectados ao US, especialmente quando não típicos ao exame de imagem dinâmico, é reforçado na atual diretriz da EASL, a qual recomenda a utilização de imuno-histoquímica nos nódulos submetidos à biópsia hepática.

### A atual diretriz da EASL, recomenda a utilização de imuno-histoquímica nos nódulos submetidos à biópsia hepática.

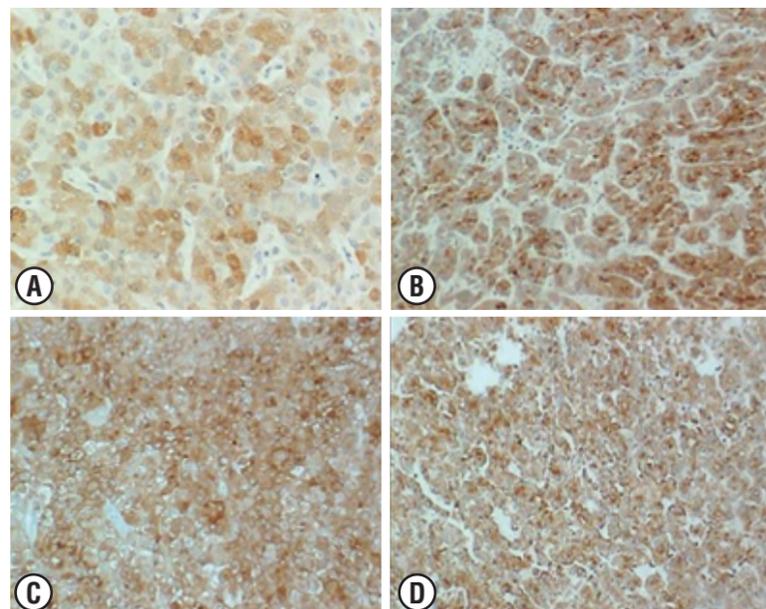
### Felizmente, recentes estudos em imuno-histoquímica têm evidenciado melhor acurácia neste diagnóstico diferencial

e presença de artérias não pareadas. Por outro lado, essas alterações também podem ser encontradas no NDAG. A única característica morfológica que diferencia o CHC precoce do NDAG é

a invasão de estroma, dificilmente encontrada em biópsia por agulha<sup>19-22</sup>.

Felizmente, recentes estudos em imuno-histoquímica têm evidenciado melhor acurácia neste diagnóstico diferencial. A identificação de imuno marcadores tem sido extremamente útil para um diagnóstico mais preciso<sup>23</sup>.

O GPC3 é, isoladamente, o marcador mais estudado, a literatura demonstra



**Positividade dos imuno marcadores: GS, GPC3, HSP70 e Clathrin Heavy Chain no CHC**

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brito AF, Abrantes AM, Tralhao JG, Botelho MF. Targeting Hepatocellular Carcinoma: What did we Discover so Far? *Oncol Rev* 2016 Oct 10; 10(2): 302.
2. El-Serag, H. B. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 365:1118-27, 2011.
3. WHO. Screening for various cancers. Available at: [http://www.who.int/cancer/detection/various\\_cancer/en/](http://www.who.int/cancer/detection/various_cancer/en/). Accessed February 10, 2015.
4. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 704-715.
5. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005; 25:133-42.
6. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30:17-25.
7. Roncalli M, Borzio M, Di Tommaso L. Hepatocellular dysplastic nodules. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2: S125-S134.
8. Di Tommaso L, Sangiovanni A, Borzio M, Park YN, Farinati F, Roncalli M. Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 269-284.
9. Kojiro M. Focus on Dysplastic Nodules and Early Hepatocellular Carcinoma: An Eastern Point of View. *Liver Transplantation*, Vol 10, No 2, Suppl 1 (February), 2004: pp S3-S8
10. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol*. 2003;39:208-214.
11. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, et al. Dysplastic Nodules Frequently Develop into Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Viral Hepatitis and Cirrhosis. *CANCER*, 2006;16 (3):636-647.
12. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;69: 182-236.
14. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis *Hepatology* 2018;67: 401-21.
15. Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, Kugelmas M, Steinberg T, Russ P, et al. Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadaveric liver allocation in the era of MELD. *Liver Transpl* 2004;10:42-48.
16. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004;127(suppl 1):S261-S267.
17. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008;86:1068-1076.
18. Roncalli M, Terraccianob, Di Tommaso L, Davidc E, Colombom M. Liver precancerous lesions and hepatocellular carcinoma: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:S361-72.
19. Wanless IR. International consensus on histologic diagnosis of early hepatocellular neoplasia. *Hepatology Research* 2007;37 (suppl.2):S139-141.
20. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983-93.
21. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49:658-64.
22. Sherman M. Histological Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*;2011;53 (5):1427-1429.
23. Regina Cheuk-Lam Lo, Irene Oi-Lin Ng. Hepatocellular Tumors: Immunohistochemical Analyses for Classification and Prognostication. *Chin J Cancer Res* 23(4):245-253, 2011.
24. Wang HL, Anatelli F, Zhai QH, et al. Glypican-3 as a useful diagnostic marker that distinguishes hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular mass lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1723-8.

# Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 no Paciente com Cirrose Hepática



**RODRIGO O. MOREIRA**

Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM Biênios 2015/2016 e 2017/2018); Médico Colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (IEDE); Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



**THAIS S. NASCIMENTO**

Médica Preceptora do Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas (SUPREMA), Juiz de Fora, Minas Gerais



## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é hoje uma doença que afeta aproximadamente 500 milhões de pessoas no mundo, sendo 12 milhões apenas no Brasil. Mais do que isso, a tendência é que estes números aumentem ainda mais nos próximos 30 anos. Embora seja um problema de saúde pública de impacto cada vez maior, vem também crescendo o arsenal terapêutico para a abordagem destes pacientes. Existem hoje pelo menos sete classes de antidiabéticos orais e dois de injetáveis que podem ser utilizados para o tratamento de pacientes diabéticos.

Assim como o DM2, o número de pacientes com Cirrose Hepática (CH) também é assustador. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que são mais de 50 milhões de pacientes no mundo. Estes números, entretanto, podem estar subestimados, já que cerca de um terço dos pacientes não sabem que têm a doença.

Com números tão elevados, é de se esperar que exista uma sobreposição de pacientes com DM2 e CH. Entretan-

to, a literatura sobre o tratamento do DM2 nesta população é escassa. Uma das principais explicações para a falta de evidências é que, tipicamente, CH é um critério de exclusão nos principais estudos de tratamento do DM. O objetivo deste artigo é revisar os principais dados disponíveis sobre o tratamento do DM2 em pacientes com CH.

## O USO DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS E INJETÁVEIS EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA

O primeiro passo é apresentar os principais antidiabéticos orais, descrever quais deles podem ser utilizados em pacientes com CH e quais os cuidados com cada um deles. Como vêm sendo cada vez menos utilizados, não serão discutidos os dados da acarbose e das glinidas. Vale a pena ressaltar que a própria literatura é controversa em alguns casos e que existe grande divergência sobre o uso de algumas medicações.

## METFORMINA

A metformina é o medicamento hoje de primeira linha para o paciente com

DM2. Ela deve ser iniciada no momento do diagnóstico, exceto na presença de contraindicações absolutas para seu uso. A metformina não sofre metabolização hepática e é excretada via secreção tubular e filtração glomerular. Da mesma forma, como não é metabolizada pelo sistema CYP450, praticamente não existem interações medicamentosas.

Não existem estudos que avaliem o uso da Metformina em pacientes com CH. Entretanto, conforme exposto acima, não parece existir qualquer contraindicação para sua utilização nestes pacientes. Uma das preocupações com sua utilização é o risco de desenvolvimento de acidose láctica. Embora esta situação seja extremamente rara, ela pode ocorrer em alguns pacientes, principalmente naqueles com Doença Renal Crônica e redução da Taxa de Filtração Glomerular. Desta forma, a metformina parece ser uma opção segura para pacientes com CH sem disfunção renal. Um cuidado especial deve ser tomado também com os efeitos gastrointestinais da metformina, que podem contribuir para perda de peso e desnutrição em pacientes mais comprometidos.

Dados epidemiológicos recentes sugerem que a utilização da metformina possa estar associada à redução da incidência e à taxa de mortalidade de alguns tipos de câncer, incluindo Carcinoma Hepatocelular (CHC). Desta forma, assim como na população em geral, a metformina permanece sendo a primeira escolha para o tratamento de pacientes com CH leve (Child A) e com uso liberado, desde que com as devidas precauções, em pacientes Child B, sem disfunção renal. Em pacientes com CH avançada (Child C) ou com disfunção renal, a metformina deve ser evitada pelo risco de acidose láctica.

### PIOGLITAZONA

A pioglitazona é um potente sensibilizador de insulina e uma das medicações com maior nível de evidência para o tratamento de pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcolólica (DHGNA). Entretanto, sua utilização em pacientes com CH não foi estudada. Embora não pareça existir nenhum risco de hepatotoxicidade com esta medicação, um de seus principais efeitos colaterais é o edema e retenção hídrica. É impossível saber como um paciente com CH de moderada a grave, principalmente aqueles com ascite, responderiam a esta medicação. Desta forma, a Pioglitazona talvez seja uma opção em pacientes com CH Child A, mas deve ser evitada nas categorias B e C e em pacientes com edema.

### SULFONILUREIAS

As Sulfonilureias (SUs) são alguns dos medicamentos mais antigos e mais conhecidos para o tratamento do paciente com DM2. Elas atuam no pâncreas promovendo a secreção de insulina de maneira independente da glicemia, tendo a hipoglicemia como principal efeito colateral.

Duas características farmacológicas são extremamente relevantes para seu uso em pacientes com CH: 1) as SUs sofrem metabolização hepática (através do CYP450), tanto em metabólitos ativos como nos inativos e 2) as SUs são transportadas no plasma ligadas a proteínas plasmáticas. Desta forma, pode existir um aumento significativo das concentrações plasmáticas das SUs em pacientes com CH tanto pela diminuição da inativação hepática quanto pela diminuição da ligação às proteínas plasmáticas. Isso poderia levar a um aumento exagerado do risco de hipoglicemia. Se levarmos em conta que pacientes com CH em formas mais avançadas são tipica-

mente mal-nutridos, o risco de hipoglicemia pode ser ainda maior.

Desta forma, as SUs não devem ser utilizadas em pacientes com DM2 e CH. Se não houver outra opção para o tratamento, elas devem ser utilizadas na menor dose possível e apenas em pacientes Child A, devendo seu uso ser evitado em paciente Classe B e C.

### INIBIDORES DA DPP-IV

Os Inibidores de DPP-IV (Gliptinas) se tornaram, nos últimos anos, uma das principais classes de medicamentos para o tratamento do DM2. Este fato se deve principalmente à segurança e tolerabilidade da classe, com baixíssimos efeitos colaterais e risco de hipoglicemia quase inexistente. Seu mecanismo de ação inclui um aumento da secreção de insulina de forma dependente da glicemia e uma inibição/modulação da secreção de glucagon. Existem hoje 05 medicamentos da classe disponíveis no Brasil: vildagliptina, sitagliptina, linagliptina, saxagliptina e alogliptina. Vale a pena ressaltar que todos se encontram disponíveis combinados com a metformina no mesmo comprimido.

Existem pequenas diferenças entre os cinco medicamentos. A saxagliptina é a única que sofre metabolização hepática (CYP3A4/5), embora sua eliminação ocorra tanto por via hepática como renal. A linagliptina é excretada pelos canalículos biliares. Vale ressaltar que ambas as medicações foram estudadas em pacientes com CH e que nenhuma delas demonstrou toxicidade hepática (embora exista a necessidade do ajuste da dose de saxagliptina nos pacientes com CH). A única que parece apresentar algum potencial de aumento de transaminases é a Vildagliptina, embora este aumento discreto tenha ocorrido pontualmente apenas.

Desta forma, a maioria das diretrizes recomenda que os inibidores da DPP-IV (exceto a vildagliptina) possam ser utilizados em pacientes com CH Child A e B (com cuidado neste último grupo), devendo ser evitado seu uso em pacientes Child C.

### INIBIDORES DA SGLT-2

Os Inibidores da SGLT-2 (Gliflozinas) vêm rapidamente se tornando um dos medicamentos mais importantes para o tratamento do paciente com DM tipo 2. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal, o que leva à glicosúria e à diurese osmótica. Existem hoje três medicamentos disponíveis no Brasil: dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina.

Por serem medicamentos mais novos, a experiência em pacientes com CH ainda é muito limitada. Embora exista uma interessante discussão sobre se a diurese osmótica poderia ser positiva para pacientes com edema e ascite, este mesmo mecanismo também poderia aumentar o risco de desidratação e hipotensão nos mesmos. Existem estudos de farmacocinética em pacientes com CH que demonstraram a segurança no uso das três medicações.

Desta forma, as recomendações atuais são de uso considerado seguro em pacientes Child A, uso com cuidado em pacientes Child B e evitar o uso em pacientes Child C.

### AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1

Os agonistas do receptor do GLP-1 são hoje um dos medicamentos mais potentes para a redução da glicemia. Além de promover a melhoria do controle glicêmico, também promovem uma perda de peso significativa por efeito direto inibindo a fome. Seus efeitos no

esvaziamento gástrico, principalmente no início da terapia, podem levar a sintomas gastrointestinais significativos, principalmente diarreia, náuseas e vômitos. Há hoje quatro medicamentos da classe disponíveis no Brasil: liraglutida, exenatida, lixizenatida e dulaglutida (uso semanal).

Existem poucos estudos avaliando a eficácia e segurança dos diferentes medicamentos da classe em pacientes com CH. Na maioria dos casos, os estudos são de farmacocinética e sugerem que sua utilização é segura nesta população. Mais recentemente, foram apresentados dados da liraglutida sugerindo um possível potencial para tratamento da DHGNA, mas os dados ainda são preliminares.

Com base na evidência disponível, os análogos do receptor do GLP-1 podem ser utilizados em pacientes com CH Child A. Entretanto, estes medicamentos podem promover perda de peso e importante diminuição de apetite, o que deve ser levado em conta no momento de prescrição da medicação. Por ausên-

cia de evidência, a classe não deve ser utilizada em pacientes Child B e C.

**INSULINA**

A terapia com insulina é considerada a opção mais segura e efetiva em pacientes com CH, com a importante limitação do risco de hipoglicemia. Como 40-50% da insulina endógena é metabolizada pelo fígado, a diminuição desta metabolização hepática na CH pode levar a um quadro de hiperinsulinemia. Mesmo assim, a terapia com insulina ainda deve ser a primeira opção para pacientes com CH, com preferência de aplicação para as ultra-rápidas (glulisina, lispro e asparte) devido à meia-vida mais curta. Entretanto, as insulinas de meia-vida mais longa também podem ser utilizadas nestes pacientes.

Um dos aspectos mais importantes da utilização da insulina é a automonitorização e ajustes frequentes das doses. A realização da monitorização da glicemia diariamente, assim como ajustes individuais da dose, são essenciais para o paciente atingir o alvo glicêmico e minimizar o risco de hipoglicemia.

A tabela 1 apresenta um resumo das principais recomendações referente ao uso de antidiabéticos orais e injetáveis em pacientes com CH.

**COMO ACOMPANHAR OS PACIENTES COM DM2 E CH?**

Algumas pequenas considerações devem ser feitas em relação ao acompanhamento dos pacientes com DM2 e CH. O ponto mais importante a ser considerado se refere à utilização da Hemoglobina Glicada (HbA1c) como principal padrão de acompanhamento. Em pacientes com CH, os níveis de HbA1c podem estar falsamente reduzidos, limitando sua utilização tanto para o diagnóstico do DM2 como para o tratamento. Sua utilização deve ser evitada principalmente em condições que alterem a meia-vida ou a concentração das hemácias, como hiperesplenismo ou em pacientes com he-

morragia digestiva alta. Nestas situações, a utilização da frutossamina e, principalmente, a da automonitorização glicêmica podem trazer dados mais reais sobre o status glicêmico do paciente.

**CONCLUSÃO**

Ainda existem muitas dúvidas sobre o tratamento farmacológico da hiperglicemia no paciente com DM2 e CH. Embora existam diversas opções seguras para o tratamento do paciente com formas mais leves (Child A), pacientes com CH moderada e grave (Child B e C) devem ser tratados principalmente com insulina. Nestes pacientes, o risco de hipoglicemia deve ser cuidadosamente monitorizado. São necessários novos estudos para que a segurança e eficácia dos novos medicamentos possa ser adequadamente avaliada em pacientes com CH moderada e grave.

Tabela 1 – Uso de Antidiabéticos Oraís e Injetáveis em Pacientes com Cirrose Hepática

CLASSE	CHILD A	CHILD B	CHILD C	CUIDADOS E RISCOS
Orais				
Metformina	Liberado	Precaução	Evitar	Sintomas gastrointestinais Desnutrição Acidose Láctica
Sulfonilureias	Evitar	Evitar	Evitar	Hipoglicemia
Inibidores do DPP IV* (Gliptinas)	Liberado	Precaução	Evitar	Nenhum
Inibidores da SGLT-2 (Glifozinas)	Liberado	Precaução	Evitar	Desidratação Hipotensão
Pioglitazona	Precaução	Evitar	Evitar	Edema
Injetáveis				
Insulina	Liberado	Liberado	Liberado	Hipoglicemia
Análogos GLP-1	Liberado	Evitar	Evitar	Sintomas gastrointestinais Desnutrição

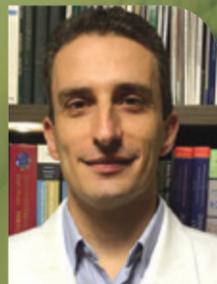
\*Válido para linagliptina, sitagliptina, alogliptina e saxagliptina. A vildagliptina deve ser evitada em pacientes com qualquer grau de cirrose.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. International Diabetes Federation. IDF Atlas 2017
2. Download de <http://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/global-burden-of-liver-disease-a-true-burden-on-health-sciences-and-economies> em 30 de Julho de 2018
3. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Liver Int. 2016;36(7):936-48
4. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. Ann Hepatol. 2015;14(6):780-8
5. Koh C, Zhao X, Samala N, Sakiani S, Liang TJ, Talwalkar JA. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations. Hepatology. 2013;58(6):2142-52
6. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with hepatic Impairment. Indian J Endocrinol Metab 2017;21(2):341-354



# Importância dos Critérios de “Acute on Chronic Liver Failure” do Consórcio EASL-CLIF - PRÓ



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 importante causa de morbidade e mortalidade, resultando em cerca de um milhão de mortes anualmente em todo o mundo<sup>1</sup>. A história natural da cirrose habitualmente se caracteriza por uma fase compensada, de duração variável, seguida por uma fase descompensada caracterizada pelo aparecimento de complicações específicas da doença<sup>2</sup>.

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<sup>3</sup>. Desde então, um número crescente de estudos abordando diferentes definições, critérios, escores e marcadores prognósticos, aspectos fisiopatológicos e clínicos da ACLF foram publicados. Entretanto, até o momento não existe uma definição precisa e unificada de ACLF que permita uma aplicabilidade clínica mais extensa. A própria terminologia “ACLF” parece ser inadequada para descrever as situações propostas nas definições originais, uma vez que engloba uma série de cenários clínicos distintos. O termo ACLF intuitivamente seria empregado para cenários nos quais um paciente portador de cirrose (insuficiência hepática crônica) apresente uma agressão hepática aguda (agudização) e a partir deste momento evolua com piora da função hepática e, em seguida, falência orgânica extra-hepática. No entanto, um paciente cirrótico com quadro infeccioso grave pode desenvolver falência extra-hepática, como por exemplo, lesão renal aguda e falência respiratória, sem uma deterioração aguda da função hepática inicialmente. Ainda assim, esse paciente se enquadraria nos conceitos atuais de ACLF. Obviamente admite-se que a deterioração do quadro clínico do paciente como um todo, faz parte da insuficiência hepática crônica e que a cirrose é caracterizada por alterações sistêmicas, e não apenas hepáticas. Ainda assim, a ausência de uma óbvia agressão hepática ou piora desta função dificulta a compreensão da terminologia. Outro cenário clínico englobado pelo conceito de ACLF é a piora aguda da função hepática em portadores de hepatopatias crônicas sem cirrose por evento precipitante hepático. Exemplos desta situação incluem a agu-

dização de hepatite B em um portador crônico, ou uma lesão induzida por droga em pacientes com outras doenças hepáticas de base. Nesses casos, o termo ACLF também parece ser inadequado uma vez que esses indivíduos não apresentam insuficiência hepática crônica, mas sim doenças hepáticas crônicas.

Mesmo com todas as limitações apontadas acima, nos últimos anos, dois grandes estudos buscaram uma definição de ACLF na cirrose. A definição do *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease* (NACSELD) foi proposta originalmente em um estudo multicêntrico que avaliou 507 pacientes cirróticos hospitalizados com infecção<sup>4</sup>. Os critérios para definição de falências orgânicas foram os seguintes:

- 1) Falência cerebral – encefalopatia grau III ou IV;
- 2) Falência circulatória – PAM < 60 mmHg ou redução superior a 40 mmHg na PA sistólica basal a despeito de ressuscitação volêmica;
- 3) Falência respiratória – necessidade de ventilação mecânica;
- 4) Falência renal – necessidade de diálise.

Os resultados foram posteriormente validados pelo mesmo grupo em uma análise incluindo 2675 pacientes (1079 pacientes infectados e 1595 sem infecção na admissão ou durante a internação)<sup>5</sup>. NACSELD-ACLF, definido como duas ou mais falências orgânicas, foi observado em 10% da amostra, com sobrevivência global em 30 dias de 59% entre aqueles com ACLF e 93% nos indivíduos sem ACLF.

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 hepatologia<sup>6</sup>. Uma versão

modificada do escore SOFA, denominada CLIF-SOFA foi proposta e os critérios de falências orgânicas foram baseados neste novo escore. Com base nesses critérios os pacientes poderiam ser classificados como ACLF ausente e graus 1, 2 ou 3 (tabela 1), com taxas de mortalidade em 90 dias de 14%, 41%, 52% e 79%, respectivamente<sup>6</sup>. Sua aplicabilidade pode ser limitada por se tratar de uma definição mais complexa, ainda que exista calculadora online disponível para acesso pelo Website do consórcio EASL-CLIF (<http://www.clifresearch.com/Tools-Calculators.aspx>). A definição EASL-CLIF de ACLF foi recentemente validada em nosso meio em um estudo prospectivo que incluiu 192 pacientes hospitalizados em unidade de emergência por descompensação aguda da cirrose<sup>7</sup>. Neste estudo, ACLF estava presente na admissão em 24% dos pacientes e a mortalidade em 30 dias foi de 65% nos pacientes com a complicação<sup>7</sup>.

Atualmente, as definições apresentadas acima devem ser consideradas essen-

cialmente ferramentas prognósticas, e não definições propriamente ditas, uma vez que o próprio conceito de ACLF ainda está em desenvolvimento. Neste sentido, os critérios do consórcio EASL-CLIF parecem apresentar claras vantagens sobre a proposta NACSELD. Os critérios NACSELD são extremamente restritivos, portanto apenas 10% dos pacientes hospitalizados se enquadraram na definição de ACLF no estudo de O'Leary et al<sup>5</sup>. Por outro lado, cerca de um quarto dos pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda preenchem os critérios do consórcio EASL-CLIF<sup>6,7</sup>. Os critérios NACSELD, por incluir falências orgânicas mais avançadas em sua definição, possivelmente seriam mais úteis na determinação de futilidade terapêutica. Entretanto a questão da futilidade terapêutica já foi considerada pelo consórcio EASL-CLIF, inclusive com uma proposta de algoritmo para abordagem dos pacientes com ACLF<sup>8</sup>. Além disso, dados a respeito do transplante hepático em pacientes com ACLF mais avançado segundo a definição EASL-CLIF foram publicados, sugerindo que esses critérios possam ser úteis como forma de definir os limites desta modalidade terapêutica nos pacientes mais graves<sup>8,9</sup>. Desta forma, ainda que a definição ideal de ACLF não esteja disponível, os critérios do consórcio EASL-CLIF representam uma importante ferramenta prognóstica com potencial de permitir uma melhor individualização do tratamento dos pacientes cirróticos.

Tabela 1. Definição de ACLF conforme proposto pelo consórcio EASL-CLIF e seu impacto prognóstico

	Critério	Mortalidade 28 dias	Mortalidade 90 dias
IHCA 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)	4,7%	14,0%
IHCA 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	22,1%	40,4%
IHCA grau 2	Falência de 2 órgãos	32,0%	52,3%
IHCA grau 3	Falência de 3 ou mais órgãos	76,7%	79,0%

Fonte: adaptada de Jalan et al., 2014  
Critérios para falências orgânicas: Hepática: bilirrubina ≥12,0 mg/dL; Renal: creatinina ≥ 2,0 mg/dL; Cerebral: encefalopatia graus 3 ou 4; Coagulação: RNI ≥ 2,5; Circulatória: uso de vasopressores; Respiratória: relação PaO2/FiO2 ≤200 ou relação SaO2/FiO2 ≤214 ou ventilação mecânica (exceto por coma hepático)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:308.
- 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.
- 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.
- O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, Subramanian RM, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018.
- 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.
- 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.
- Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, Laleman W, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-252.
- Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, Lassailly G, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708-715.

# The case against using CLIF- CANONIC criteria to diagnose ACLF - CONTRA



DOUGLAS SIMONETTO MD

Division of Gastroenterology and Hepatology  
Mayo Clinic College of Medicine and Science  
Rochester Minnesota 55905 USA



PATRICK S. KAMATH MD

Division of Gastroenterology and Hepatology  
Mayo Clinic College of Medicine and Science  
Rochester Minnesota 55905 USA



Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is characterized by an acute hepatic insult and one or more extra-hepatic organ failures. There are 2 scores that have been derived from large, prospective observational studies in hospitalized patients with cirrhosis. The score derived from the European cohort is termed the CLIF score. The North American Consortium for the Study of Liver Disease (NACSELD) defines ACLF by the presence of two or more extra-hepatic organ failures (cardiac: shock or need for vasopressors; brain: grade III/IV hepatic encephalopathy [HE]; kidney: need for renal replacement therapy; respiratory: need for mechanical ventilation). The definitions of organ failure are different between CLIF and NACSELD. The CLIF score was derived from a prospective cohort of 1343 patients for multiple centers in Europe hospitalized with all complications of cirrhosis<sup>1</sup>. The

NACSELD score was, however, derived from a prospective cohort of patients only with infection related ACLF<sup>2</sup>, but has subsequently been validated as a predictor of 30 day mortality in 2675 patients with cirrhosis hospitalized for other complications<sup>3</sup>. The question we address is whether CLIF-CANONIC criteria to diagnose ACLF are superior to NACSELD criteria or not. For reasons stated below neither of these criteria are useful in defining ACLF, and neither of the scores should be used to make treatment decisions other than the need for palliative care.

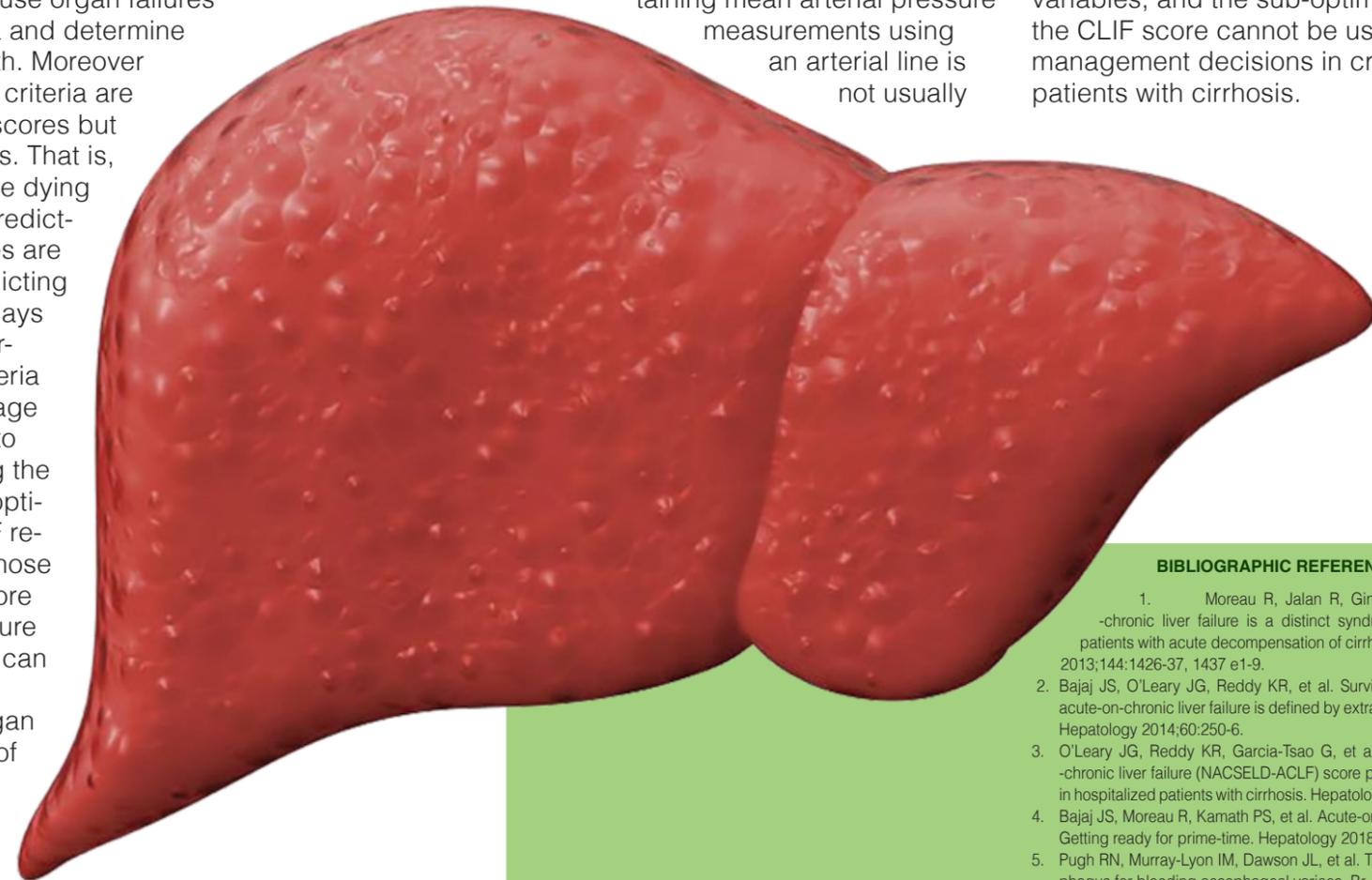
When defining ACLF the following criteria are important to keep in mind: a) ACLF should be clearly distinguishable from chronic liver disease, compensated cirrhosis and traditional decompensated cirrhosis; b) a distinct pathophysiology should be identified; c) the presence of a specific diagnostic sign, symptom, or confirmatory test should make diagnosis of ACLF simple; d) diagnosis of ACLF should lead to management change, for example the use of a bio-artificial liver. Given the current limited state of knowledge in the field, an accurate definition of ACLF is not possible. At this time only a working definition of ACLF is possible and should serve to identify a group of patients in whom data should be collected to ultimately come up with a definition that meets the stated criteria. The current working definition of ACLF is as follows: "ACLF is a condition in patients with underlying chronic liver disease with or without cirrhosis that is associated with mortality within 3 months in the absence of treatment of the underlying liver disease, liver support, or liver transplantation"<sup>4</sup>. This definition is only for the purposes of collecting data; in fact, this is a definition of ACLF that can be used only in retrospect.

The CLIF- CANONIC criteria are *prognostic* criteria rather than diagnostic criteria. It is important to make a distinction between definition, diagnosis, and prognostic criteria. For example, AIDS is defined as a disease in which there is a severe loss of cellular immunity, greatly lowering the resistance to infection and malignancy. AIDS is diagnosed by the presence of HIV and opportunistic infection, and the CD4 count is prognostic. The CD4 count is not used to define the condition. Both CLIF and NACSELD use organ failure as defining criteria. This is clearly incorrect because organ failures are prognostic criteria and determine a patient's risk of death. Moreover the scores from those criteria are not really prognostic scores but rather reflective scores. That is, they are describing the dying process rather than predicting death. Such scores are most accurate in predicting mortality within 7-14 days and not long-term mortality. Using these criteria which reflect a late stage of disease is unlikely to be helpful in reversing the disease course. The optimal definition of ACLF requires criteria to diagnose the condition well before the onset of organ failure such that intervention can lead to reversal of the condition. Multiple organ failures and high risk of mortality only serve to determine which patients should have palliative care.

An ideal prognostic score uses easily available objective criteria and should be applicable to patients with a wide range of severity and etiology of liver

disease. The score should be validated in geographically diverse populations. The accuracy of such scores is determined by the 'c' statistic which is a measure of the ROC-AUC. For any criteria to be clinically useful and to inform management decisions the 'c' statistic should be greater than 0.8. The most widely used prognostic scores in patients with cirrhosis currently used are the Child Turcotte Pugh score<sup>5</sup> and the Model for End-stage Liver Disease MELD score<sup>6</sup>. The CLIF- CANONIC criteria are largely objective, but obtaining mean arterial pressure measurements using an arterial line is not usually

carried out in critically ill patients with cirrhosis. Therefore there are variables in the score that are not readily available. The 'c' statistic for the CLIF score even in the derivative population has generally been less than 0.8. The score has also not been well-validated outside Europe. In fact in a recent large study using patients from centers within the CLIF consortium in Europe and from Canada, the 'c' statistic for the CLIF- CANONIC score to predict mortality was only 0.68 and was not superior to the MELD score<sup>7</sup>. Given the difficulty in obtaining some variables, and the sub-optimal accuracy the CLIF score cannot be used to make management decisions in critically ill patients with cirrhosis.



#### BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37, 1437 e1-9.
2. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250-6.
3. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:2367-2374.
4. Bajaj JS, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting ready for prime-time. *Hepatology* 2018.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
7. Karvellas CJ, Garcia-Lopez E, Fernandez J, et al. Dynamic Prognostication in Critically Ill Cirrhotic Patients With Multiorgan Failure in ICUs in Europe and North America: A Multicenter Analysis. *Crit Care Med* 2018.

## Breve papo com Sonia Diniz Bernardini



*Sonia Bernardini tem tradição familiar no ramo de alimentação, formou-se em Pedagogia, casou-se com um hepatologista e é proprietária da loja de móveis de design FIRMA CASA, onde representa designers brasileiros com projeção internacional bem como procura descobrir novos talentos do design de mobiliário e lançá-los no mercado nacional e internacional.*



### 1) Como foi o seu primeiro contato com o design de móveis?

A FIRMA CASA foi aberta em final de 1994, no auge do minimalismo. Sempre tive uma tendência para móveis contemporâneos. Na casa de meus pais, tive que brigar com a decoradora, porque queria um quarto moderno e não clássico como era toda a casa.

### 2) O Brasil ficou conhecido internacionalmente com o mobiliário nos anos 50/60. Como foi a evolução do design brasileiro desde então?

O grande turning point foi no final dos anos 80 com os irmãos Fernando e Humberto Campana, por seu design autoral, que veio a se tornar internacional. Os designers do anos 50/60, hoje em



BANCO CONCRETO - Claudia Moreira Salles

dia são amplamente divulgados e comercializados no Brasil e no exterior.

### 3) Você representa designers brasileiros e italianos. Os nossos designers têm alguma característica própria ou sofrem influência dos designers de fora?

Sempre existiu uma tendência mundial. Até mesmo nossos modernistas sofreram estas influências. Os únicos que eu destacaria como não tendo seguido nenhuma influência direta externa, são os irmãos Campana.

### 4) O brasileiro de classe média já se habituou a valorizar o mobiliário de design?

Sim! Desde a abertura de mercado nos anos 90, nossa indústria moveleira já segue uma linha moderna, voltada para os consumidores brasileiros.



POLTRONA EGG PORCAS - Leo Capote



BANCO HARUMAKI - Fernando e Humberto Campana



CADEIRA CANGAÇO - Fernando e Humberto Campana

## Mestre Didi

Para alcançar o trabalho do Mestre Didi, cuja obra transita entre as artes visuais e o culto dos ancestrais da África negra, é necessário mergulhar nas raízes da cultura brasileira, baiana, em suas relações passadas e no tempo contínuo. Suas esculturas, que mesmo contemporâneas no sentido das tradições da arte ocidental, são detentoras de amálgamas ligadas ao trânsito entre a África e o Brasil. Assim, pensar a obra do Mestre apenas enquanto objetos de arte seria um reducionismo equivocado.

Nas culturas em geral e em seus diversos tempos não é possível pensar em uma cultura absolutamente pura, tampouco elucubrar que um povo possa ser detentor de alguma legitimidade sobre outros. Mestre Didi e sua produção de objetos sacros/esculturas nos trazem justamente essa mescla antropofágica tão defendida na cultura brasileira: diria que o trabalho do Mestre é um dos mais autênticos resultados desse tipo de processo no Brasil. Didi alimenta a alma e busca fontes intrínsecas de seu universo Nagô, que revelam as forças da natureza na relação direta do candomblé e seus orixás com os povos nas duas margens do Atlântico.



**EYE NLA AGBA - Grande Pássaro Ancestral sem data. Nervura de palmeira, couro pintado, búzios e contas (42 x 72 x 107 cm)**



É preciso, antes de qualquer coisa, desconstruir alguns conceitos sedimentados pelo senso comum. O ponto de partida é se desvencilhar da ideia deturpada de uma África como um continente de uma só identidade, independente de religiões, tribos, etnias ou povos. Precisamos compreender a África em sua pluralidade e diversidade: um continente formado por diversas culturas, milhares de tribos, dialetos e hábitos diversos. Mas não é só; é preciso lembrar que essas unidades, juntas ou isoladamente consideradas, são potências culturais que continuam a moldar o modo de ver, sentir e de expressar dos mais variados povos da cultura ocidental, desde os tempos mais remotos. Outro ponto intransponível é a impossibilidade de compreender a arte africana com referenciais estéticos e conceituais que não lhe sejam próprios, através de uma perspectiva e visão de mundo pautadas em padrões europeus. Paradoxalmente, é a cultura europeia que é substrato histórico das várias culturas do mundo, inclusive a africana.

Deoscoredes Maximiliano dos Santos – Mestre Didi – nasceu em Salvador em 1917, filho biológico de Mãe Senhora, a terceira ialorixá do Terreiro Ilê Axé Opô



**EJO ORI ATI ERU WAJI - Serpente da cabeça e rabo azul Déc. 1980, nervura de palmeira, couro, búzios e palha da costa (30 x 73 x 09 cm)**

Afonjá. Membro integrante desse terreiro até uma viagem à África Ocidental para visitar o reino de Ketú, que se espalha por Nigéria, Benin e Togo. Após essa viagem, surge o Ilê Asipá, terreiro fundado por ele, em 2 de dezembro de 1980, quando recebeu e confirmou o título de Alapini, sacerdote supremo do culto aos Egungun. A maior parte dos terreiros de candomblé tem como razão de existência o culto aos orixás: o Ilê Asipá é de culto aos eguns, ou seja, de adoração principalmente aos ancestrais e à cultura afrodescendente. Nessa mesma viagem, Didi confirma sua descendência da tradicional família Asipá, uma das sete principais famílias que fundaram o reino de Ketú.

O maior contingente de Africanos que chegou à Bahia, foi da região do Benin, e sua religião se impôs mesmo com as proibições e perseguições. Expressões culturais de origem africana se consolidaram, principalmente em Salvador, através de séculos de estratégias de sobrevivência, tornando-se presente no cotidiano por meio da religião, da culinária, da música etc. A escravidão desterrou o negro da

África, mas não conseguiu apagar seus valores e visões de mundo que sobreviveram no cativo, se transformando em legado, identidade cultural e motivação para produção artística.

Exemplo desse fenômeno raro de continuidade da cultura negra, levando em conta o contexto em que se realiza, temos na cidade de Salvador manifestações rituais e simbólicas, como os afoxés, a capoeira, rodas de samba etc. Nesse conjunto de manifestações, o Candomblé merece atenção especial como manifestação religiosa, prática sociocultural de rituais cotidianos: as segundas feiras de Omolu, as terças de Ogum, os Carurus de São Cosme e Damião, as festas de Yemanjá, o culto a Oxalá, os padês para Exu, os presentes de Oxum. Estes e outros rituais compõem um ciclo de cerimônias de vida social de louvor e agradecimento aos ancestrais.



**OPA OMO OFÁ DÊ - Cetro da primeira flecha mística Dec. 1980, nervura de palmeira, couro, búzios e palha da costa (121 x 23 x 15 cm)**

É importante lembrar que o Candomblé é uma criação brasileira e que apesar da influência da cultura africana, o culto aos orixás nesse formato só acontece no Brasil. Os Terreiros são uma recriação simbólica de toda uma nação africana, são sociedades complexas com códigos de conduta, hierarquias e políticas próprias. Na África cada região cultua apenas um orixá enquanto que no Brasil cada casa cultua vários orixás ao mesmo tempo.

É nesse cenário de ebulição da cultura negra, nessa cidade que é berço do Candomblé e das tradições africanas, nesse contexto religioso ímpar, que surge



**OPA IBIRI MERIN ATI EJO** - Cetro dos ibiri com serpente Déc. 1980, nervura de palmeira, couro, búzios e palha da costa (100 x 50 x 28 cm)

o Mestre Didi com sua cosmovisão, que volta às nas origens para dialogar com a atualidade. É nas entranhas do tempo que cresce e se forma este artista visual de afirmações e valores afro-brasileiros e educador preocupado com a permanência da cultura Yorùbá.

Nas palavras de Jaime Sodré no seu livro *A Influência da Religião Afro-Brasileira na Obra Escultórica de Mestre Didi*, "O *Candomblé é, então, o veículo*

*possível de sobrevivência, referência e resistência de uma cultura étnica produzida pela presença escrava no Brasil e é, também, a possibilidade de manutenção de uma identidade e solidariedade que o violento processo escravocrata não conseguiu extinguir. É, portanto, o repertório mitológico de codificações simbólicas dos Orisá, inspiradores, em diversos níveis, do fazer artístico de muitos, porém em gradação de conhecimentos básicos fundamentais, que vão da profundidade e domínio completo desse universo, como é o caso do Mestre Didi, aos que se limitam às informações corriqueiras, às vezes infundadas."*

Assim como na obra de Mario Cravo Jr, Mario Cravo Neto, Rubem Valentim ou Tarsila do Amaral, na obra do Mestre Didi não é diferente: também não romantiza, apenas deglute a cultura brasileira, nas

suas matrizes, e as apresenta enquanto realidade transfigurada dos objetos ritualísticos de seu culto para uma linguagem contemporânea e universal. Sem esquecer a dura poesia do povo negro na Bahia, seu ponto de partida são os quatro Orixás do Panteão da Terra que compõem um grupo de entidades que estão relacionados ao elemento terra e, portanto, intimamente ligados à ancestralidade e com o Culto aos Eguns.

Esses orixás são: Obaluaiê, que representa o princípio masculino do Panteão da Terra, filho abandonado por Nanã e adotado por Yemanjá, deus da varíola, das doenças contagiosas e da cura. Por isso, esconde o segredo da vida e da morte; Nanã Buruku, que é o princípio feminino, divindade muito antiga das chuvas, dos mangues, do pântano, da lama, senhora da morte, e responsável pelos portais de entrada (reencarnação) e saída (desencarnação); Oxumaré, a serpente-arco-íris, representa movimento, mobilidade e atividade, seu trabalho consiste em recolher toda a água caída das chuvas, e levá-la de volta às nuvens. Representa o completo ciclo da existência; e Ossain, orixá patrono da vegetação, o grande sacerdote íntegro das folhas, a sua importância é fundamental, pois nenhuma

cerimônia pode ser feita sem sua presença, sendo ele detentor do axé, imprescindível até mesmo aos próprios deuses.

Para Didi, assim como para os demais escultores africanos, as obras são realidade mítica, representam um lugar de



**XAXARÁ LEWA** - Xaxará mais belo Déc. 1980, nervura de palmeira, couro, búzios e palha da costa (62 x 10 x 10 cm)

elevação e ligação com o sagrado. A importância da verticalidade e da simetria traduzem valores de natureza estética, formas totêmicas em direção ao infinito, numa busca constante de conexão com o sagrado, com o mundo espiritual, o que confirma a impossibilidade de separar o artista do sacerdote e este de sua religião. Tal conectividade faz parte da visão de mundo dos africanos, portanto, de seus ancestrais. Para seu povo tudo está conectado; homem, vida, morte, forças da natureza. Tudo está relacionado ao funcionamento do cosmo e um não age sem o outro.



**OPA OPE IBIRI ATI EXIN MEJI** Cetro da grande mãe anciã com duas lanças Déc. 1980, nervura de palmeira, couro pintado, búzios e contas 120 x 57 x 21 cm

O artista usa como referência, emblemas tradicionais do universo nagô, transmite os costumes, hierarquias, línguas, concepções estéticas, dramatizações, literatura e mitologia dos povos africanos, sobretudo os da sua religião, e utiliza de profundo conhecimento simbólico para a escolha dos materiais de suas esculturas. Materiais retirados da natureza, como palhas e nervuras de palmeiras, couro, contas e búzios, e nas cores utilizadas

que remetem a princípios sagrados, tendo por base o arco-íris.

Como em todo processo criativo, o imaginário pessoal do artista recria formas e novas possibilidades para suas esculturas. Didi ao mesmo tempo em que se inspira e transfigura os emblemas e símbolos de suas tradições, também é livre ao multiplicar cores e materiais que não têm propósito religioso, apenas evidenciam uma visão cultural particular. As obras surgem a partir da própria maneira do artista de ver, vivenciar e associar, para assim criar seu vocabulário escultórico contemporâneo particular.

A importância e originalidade da obra de Mestre Didi é deflagrada através da antropofagia da cultura africana para criar uma obra única brasileira. Assim como Tarsila do Amaral o fez em relação a cultura indígena, Didi posteriormente veio para nos lembrar a pluralidade brasileira e as diversas possibilidades de matrizes inspiradoras para a criação e recriação de algo autêntico, único e original lastreado em uma das culturas que deram origem ao Brasil. Oswald de Andrade afirma no seu manifesto, "só a antropofagia nos une".

Thais Darzé



**OPA IGBO OLU ODE** Cetro do Senhor da vegetação e da caça Déc. 90, nervura de palmeira, couro, búzios e palha da costa (129 x 46 x 13 cm)



**OPA IBIRI LEWA OHUNKOHUN** - Cetro da Grande Mãe Anciã beleza da natureza 1987, nervura de palmeira, couro pintado, búzios e contas (204 x 55 x 20 cm)



Avançando  
nos tratamentos,  
melhorando  
vidas.

Há mais de 25 anos, a Gilead tem trabalhado para desenvolver medicamentos que tratam necessidades médicas não atendidas, ajudando pacientes em todo o mundo.

Nosso portfólio e pipeline de inovação em medicamentos incluem tratamentos para HIV/AIDS, doenças de fígado, câncer, doenças inflamatórias, respiratórias e cardiovasculares.

Na área da hepatite C crônica (HCV), estamos focados em oferecer opções de tratamento simplificadas, orais, e em melhorar as taxas de cura.



Para mais informações, acesse: [www.gilead.com](http://www.gilead.com)  
© 2015 Gilead Sciences, Inc.  
IST052015 - Junho/2015