



CURSO PRÉ-CONGRESSO

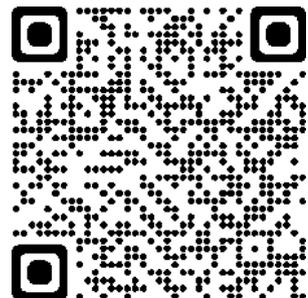
POSTGRADUATE COURSE



HEPATO2021

XXVI CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA

6 A 9 DE OUTUBRO DE 2021



CAROS COLEGAS

Nas últimas décadas pôde-se testemunhar notável avanço no conhecimento das doenças do fígado, em particular na epidemiologia e diagnóstico das hepatites virais, principalmente entre o final dos anos 60 até o início dos anos 90, com a descoberta das hepatites A, B, Delta e, nos anos de 1989 e 1990, respectivamente, dos vírus das hepatites C e E.

Nas décadas que se seguiram de 80 e 90, imensos avanços ocorreram na implementação das novas técnicas de biologia molecular, no diagnóstico sorológico das hepatites, no avanço das novas e revolucionárias técnicas de diagnóstico por imagem com o advento do ultrassom, da tomografia e da ressonância magnética.

Acompanhando todos esses avanços e descobertas o desenvolvimento das primeiras vacinas por engenharia genética contra o vírus da hepatite B, que acabaram por tornar o diagnóstico e a prevenção das doenças do fígado mais viável e facilitado.

Todas essas conquistas culminaram e foram, em grande parte, recompensadas nos anos de 1990 à 2015, com o formidável avanço no tratamento das hepatites virais B e C, com a chegada do interferon, da lamivudina, dos análogos nucleosídeos e nucleotídeos, como entecavir e tenofovir, com a descoberta do interferon peguilado e sua associação com a ribavirina e a introdução dos primeiros inibidores de protease do HCV.

Nesses últimos 5 anos presenciamos uma verdadeira revolução no tratamento da hepatite C, com a chegada dos agentes antivirais de ação direta (DAA) de 2ª geração, como a combinação de Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir ou Sofosbuvir/Daclatasvir e o Glecaprevir/Pibrentasvir, que vieram acompanhados de taxas de cura de 95%.

Ao lado destas conquistas, percebeu-se nos últimos 15 anos, notável revolução, também, na identificação e manejo das doenças metabólicas e neoplasias primárias do fígado, de modo que a Hepatologia viral dos primeiros 30 anos, tem se modificado para uma Hepatologia metabólica e oncológica nesses últimos 20 anos. De igual modo, avanços no manejo da cirrose e de suas complicações e nas novas técnicas de cirurgia e do transplante hepático mudaram a forma como conduzimos e tratamos esses pacientes.



Dessa maneira, a Diretoria da SBH entendeu e decidiu que seria muito útil e interessante passar em revista os últimos avanços na Epidemiologia e Diagnóstico das Hepatites Virais e das coinfeções, de revisar as conquistas e progressos no manejo do paciente com cirrose e suas complicações, inclusive no manejo desse paciente no ambiente de terapia intensiva e, finalmente, rever os avanços da cirurgia hepática e no transplante de fígado nos últimos 50 anos.

Contamos com o privilégio e a boa acolhida da ideia dos mais profundos estudiosos e conhecedores desses assuntos em nosso meio e de *experts* internacionais e, dessa maneira, decidimos organizar quatro cursos pré-congresso, em formato de *postgraduate course*, simultaneamente.

Assim, no dia 06 de outubro teremos os cursos de cirrose e suas complicações, coordenados pelos professores Ângelo Alves de Mattos e Henrique Sérgio Moraes Coelho, o de cirurgia hepática e transplante de fígado, sob a supervisão dos Professores Rita Silva e Renato Ferreira Silva, o de manejo do paciente com hepatopatia crônica em ambiente de terapia intensiva, sob a coordenação dos professores Paulo Bittencourt e Suzana Lobo e, por último, o de epidemiologia e diagnóstico das hepatites virais sob a coordenação dos professores Giovanni Faria Silva e Carlos Eduardo Brandão.

O Syllabus dos cursos pré-congresso torna-se, dessa maneira, mais uma iniciativa do programa de educação médica continuada (PEC) da SBH. A SBH organizou além do PEC, o Programa de Aperfeiçoamento, Pesquisa e Ensino em Hepatologia (PAPEHE), sendo que, ao longo dos difíceis anos de 2020-2021, foram apresentados quinze (15) seminários (webinar), 10 podcast (Hepatocast) e 6 aulas do PEC, dentre outras atividades.

Desejamos a todos os colegas um ótimo e proveitoso congresso!!

Carlos Eduardo Brandão
Presidente

DIRETORIA SBH

BIÊNIO 2020-2021



Carlos Eduardo Brandão
Presidente



Giovani Faria Silva
1º Vice Presidente



Fábio Marinho
2º Vice Presidente



Leonardo de Lucca Schiavon
3º Vice Presidente



Cristiane Villela
Secretária Geral



Roberto Carvalho-Filho
Secretário Adjunto



Claudio Figueiredo Mendes
1º Tesoureiro



Fabio Pace
2º Tesoureiro

CONSELHO CIENTÍFICO

Renata Mello Perez
Francisco J. Dutra Souto
Antonio Eduardo Benedito Silva
Edmundo Pessoa de A. Lopes Neto
Aécio Flavio Meireles Souza
Maria Lucia Gomes Ferraz
Mario Guimarães Pessoa
Hugo Cheinquer
Henrique Sergio Moraes Coelho

CONSELHO SUPERIOR

Edmundo Lopes Neto
Edison Roberto Parise
Henrique Sérgio Coelho
Paulo Bittencourt
Angelo Alves de Mattos





CURSO PRÉ-CONGRESSO I

CIRROSE E SUAS COMPLICAÇÕES

ÍNDICE

Corpo docente.....	7
Programação.....	8
Complicações da Cirrose I	11
Sarcopenia: como diagnosticar e o que fazer?.....	12
AKI: o que devemos saber?.....	15
Tratamento da ascite: um enfoque ao papel da albumina	19
Complicações da Cirrose II	22
Rastreamento e profilaxia pré-primária: existe uma nova realidade	23
Hemorragia digestiva por ruptura de varizes de esôfago. Quando utilizar TIPS?.....	27
Profilaxia primária: propranolol X carvedilol?.....	30
Complicações da Cirrose III.....	32
ACFL - conceitos e definições	33
Infecção e ACLF	35
ACLF na América Latina	40
Complicações da Cirrose IV	42
Trombose porta: quando e como utilizar anticoagulante?	43
Novas drogas no tratamento da cirrose: o papel das estatinas.....	46
Síndrome hepatopulmonar: o que devemos saber?	48
Complicações da cirrose V.....	53
O fígado e a Covid-19.....	54
Vacinação para a Covid-19: pode?	64
Transplante hepático e a Covid-19.....	70
Complicações da cirrose VI.....	72
Diagnóstico do CHC: devemos voltar a realizar biópsia?	73
O papel atual dos inibidores multiquinase?	84
Existe lugar da terapia imunológica nos pacientes com CHC e MAFLD?.....	94

CORPO DOCENTE

Complicações da Cirrose I



Alberto Queiróz Farias



Angelo Alves de Mattos



Angelo Zambam de
Mattos



Carlos Eduardo Brandão



Carlos Terra



Cláudia Oliveira



Claudio Gusmão de
Figueiredo Mendes



Cristiane Villela



Edison Roberto Parise



Edmundo Pessoa de A.
Lopes Neto



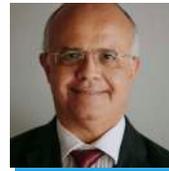
Edna Straus



Fábio Marinho



Flair José Carrilho



Francisco Sérgio Rangel
de Paula Pessoa



Gabriela Coral



Giovani Faria Silva



Gustavo Henrique
Pereira



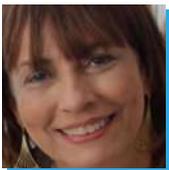
Henrique Sergio Moraes
Coelho



João Galizzi Filho



José Eymard Moraes de
Medeiros Filho



Leila Beltrão



Leonardo Schiavon



Luciana Lofego
Gonçalves



Maria Lucia Gomes
Ferraz



Mario Reis Alvares da
Silva



Paulo Bittencourt



Raymundo Paraná



Renata de Mello Perez



Roberto Carvalho-Filho



Rodrigo Sebba

MÓDULO 1

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE I

Moderador: Francisco Sérgio Rangel de Paula Pessoa (CE)

14h00-14h15 - Sarcopenia: como diagnosticar e o que fazer?

Edison Roberto Parise (SP)

14h15-14h30 - AKI: o que devemos saber?

Gustavo Henrique Pereira (RJ)

14h30-14h45 - Tratamento da ascite: um enfoque ao papel da albumina

Carlos Terra (RJ)

14h45-15h00 - Discussão

João Galizzi Filho (BH)

MÓDULO 2

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE II

Moderador: Claudio Gusmão de Figueiredo Mendes (RJ)

15h00-15h10 - Rastreamento e profilaxia pré-primária: existe uma nova realidade

Angelo Alves de Mattos (RS)

15h10-15h20 - Hemorragia digestiva por ruptura de varizes de esôfago. Quando utilizar TIPS?

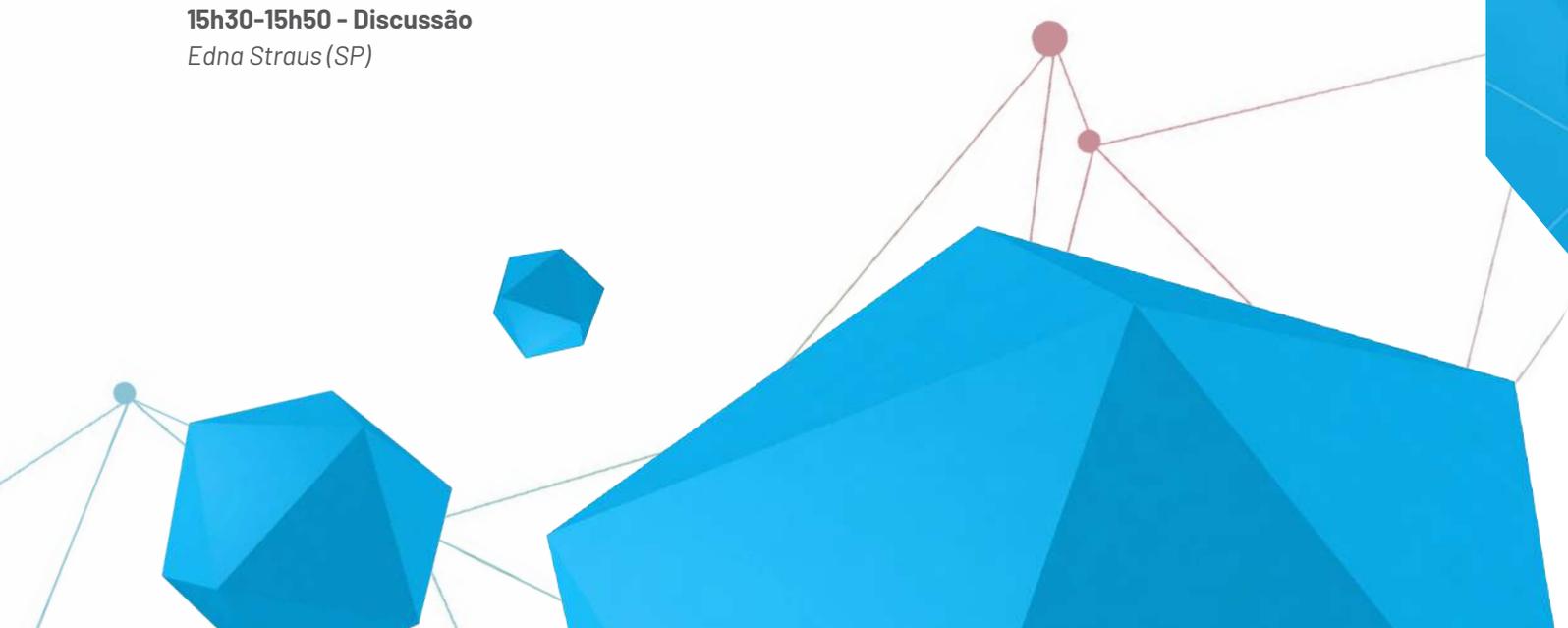
Luciana Lofego Gonçalves (ES)

15h20-15h30 - Profilaxia primária: propranolol X carvedilol?

Renata de Mello Perez (RJ)

15h30-15h50 - Discussão

Edna Straus (SP)



MÓDULO 3

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE III

Moderador: José Eymard Moraes de Medeiros Filho (PB)

16h00-16h15 - ACLF: conceitos e definições

Angelo Zambam de Mattos (RS)

16h15-16h30 - Infecção e ACLF

Leonardo de Lucca Schiavon (SC)

16h30-16h45 - ACLF na América Latina

Alberto Queiróz Farias (SP)

16h45-17h00 - Discussão

Leila Maria Moreira Beltrão Pereira (PE)

MÓDULO 4

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE IV

Moderador: Rodrigo Sebba Aires (GO)

17h00-17h10 - Trombose porta: quando e como utilizar anticoagulante?

Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

17h10-17h20 - Novas drogas no tratamento da cirrose: o papel das estatinas

Giovani Faria Silva (SP)

17h20-17h30 - Síndrome hepatopulmonar: o que devemos saber?

Henrique Sergio Moraes Coelho (RJ)

17h30-17h50 - Discussão

Raymundo Paraná (BA)

MÓDULO 5

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE V

Moderador: *Cristiane Alves Villela Nogueira (RJ)*

18h00-18h15 - O fígado e a Covid-19

Carlos Eduardo Brandão (RJ)

18h15-18h30 - Vacinação para a Covid-19: pode?

Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)

18h30-18h45 - Transplante hepático e a Covid-19

Mario Reis Alvares da Silva (RS)

18h45-19h00 - Discussão

Edmundo Pessoa de A. Lopes Neto (PE)

MÓDULO 6

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE VI

Moderador: *Gabriela Perdomo Coral (RS)*

19h00-19h15 - Diagnóstico do CHC: devemos voltar a realizar biópsia?

Flair José Carrilho (SP)

19h15-19h30 - O papel atual dos inibidores multiquinase?

Fábio Marinho (PE)

19h30-19h45 - Existe lugar da terapia imunológica nos pacientes com CHC e MAFLD?

Cláudia Oliveira (SP)

19h45-20h00 - Discussão

Roberto Carvalho-Filho



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE I

MODERADOR: FRANCISCO SÉRGIO RANGEL DE PAULA PESSOA (CE)

SARCOPENIA NA CIRROSE: COMO DIAGNOSTICAR E O QUE FAZER?

Edison Roberto Parise

Key Concepts

- Prevalência de sarcopenia em cirróticos é elevada (40% - 70%) com vários casos com fragilidade (18% a 43%)
- Restrições alimentares severas, quadros disabsortivos e complicações da doença levam a perda de massa muscular e sua funcionalidade
- Diagnóstico pode ser feito com métodos simples
- Tratamento primário envolve aumento da ingestão protéico-calórica e atividade física. Lanches noturnos e fracionamento dieta são simples e efetivos na recuperação do quadro
- Vários medicamentos atuando em diferentes pontos associados à sarcopenia estão em estudo, mas nenhum ainda com comprovação definitiva para uso.

A desnutrição protéico-calórica grave ou moderada apresenta elevada prevalência em pacientes com cirrose hepática, atingindo quase 40% de pacientes atendidos pela primeira vez em ambulatório de referência. A Sarcopenia é definida como transtorno progressivo e generalizado da musculatura esquelética que envolve perda acelerada da massa muscular e de sua função, estando associada a quedas, declínio funcional, fragilidade e mortalidade. Deve-se lembrar que nem todo indivíduo com sarcopenia é magro. Na obesidade sarcopênica a perda de massa magra associa-se à aumento de adiposidade. É classificada como primária quando consequente ao envelhecimento e secundária quando ocorre em portadores de doença crônica que leva a perda de massa muscular e de sua função.

No campo da hepatologia sarcopenia tem sido comumente definida como perda de massa muscular, e fragilidade (frailty) como a manifestação fenotípica dessa perda. Ambas têm sido associadas a morbidade, mortalidade e perda de qualidade de vida e pior evolução pós-operatória. A prevalência de sarcopenia no paciente com cirrose está entre 40-70% e de fragilidade entre 18% e 43%.

As razões da existência da sarcopenia são múltiplas : restrição alimentar impostas por profissionais de saúde ou tabús alimentares, a frequente anorexia por doença crônica, ascite tensa e gastropatia congestiva; quadros disabsortivos por colestase e enteropatia congestiva; menor utilização e capacidade de armazenamento de carboidratos e maior catabolismo proteico e de lipídeos associados às infecções e inflamações hepáticas que também contribuem para o aumento da miostatina muscular (inibe diferenciação mioblastos e crescimento muscular) como a elevação da amônia circulante e o hipogonadismo.

Sarcopenia deve ser pensada em todo paciente com cirrose hepática, especialmente aqueles com IMC baixo, sinais de DPC e doença descompensada. A força muscular pode ser avaliada com teste de preensão com dinamômetro ou testes simples como chair stand test, complementado por testes de performance física como TUG (Timed Up and Go test) e velocidade usual da marcha (Gait speed) para avaliar a gravidade do quadro. DEXA ou bioimpedância podem ser usadas na avaliação da massa muscular, mas perdem utilidade com a retenção hídrica, aonde a avaliação da área muscular corrigida pela altura pela tomografia computadorizada (L3-L4) tem melhor acurácia.

Atividade física deve ser implementada com caminhadas em velocidade moderada de 30 minutos, 3-4 vezes/semana associada à exercícios de resistência com pesos leves, de acordo com tolerância individual. Exercícios de flexibilidade devem ser incluídos no planejamento. Aqueles com obesidade sarcopenica ou com menor grau de fragilidade, que podem realizar exercício mais estruturado devem ser avaliados quanto ao risco de sangramento, e cardiovascular e competência muscular.

A dieta basicamente deve prover 1-1,5g proteína/kg de peso com 35-40kcal/kg/dia, com atenção às comorbidades associadas. Uma simples conduta que auxilia muito estes hepatopatas é evitar o jejum prolongado, especialmente o jejum noturno através de um lanche com proteína e carboidrato complex ao deitar. Suplementação com aminoácidos ramificados ou proteínas vegetais têm sido utilizadas nos casos mais severos, assim como, a nutrição enteral ou parenteral.

Infelizmente, nem todos pacientes respondem à nutrição e exercícios e tanto na sarcopenia primária como na secundária algumas medicações têm sido tentadas ou sugeridas, como o uso prolongado de redutores da concentração de amônia (apenas estudos em animais), a testosterona foi utilizada em estudo randomizado com pacientes sem risco de trombose e presença de CHC, com nítida melhora da massa muscular , mas não dos testes funcionais.

Novas possibilidades que estão sendo testadas: agonistas seletivos do receptor de grelina para aumento do apetite e redução do gasto energético; anticitocinas pró-inflamatórias (como o infliximab na D. Chron); moléculas não esteróides que ativam diretamente receptores androgênicos do músculo e tendem a aumentar força e massa muscular, mas com casos de hepatotoxicidade já relatados.

Bibliografia

Berzigotti A, Saran U, Dufour J-F. Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016;63:1026-1040

Carvalho L, Parise, E.R. Evaluation of Nutritional Status of Nonhospitalized Patients with Liver Cirrhosis. *Arq Gastroenterol*, 2006, 43: 269-274.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis *Age and Ageing* 2019; 48: 16-31

EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019, 70: 172-193

Kumar A, Davuluri G, deSilva RN, Engelen MPKJ, TenHave G, et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017; 65: 2045-2058.

Molfino A, Amabile MI, Fanelli FR, Muscaritoli M: Novel therapeutic options for cachexia and sarcopenia, *Expert Opinion on Biological Therapy*, (2016) DOI: 10.1080/14712598.2016.1208168

Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016, 65: 906-913

Sinclair M, Gow P J, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis – aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 765-777

Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 202, 75: S147-S162

Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25: 85-93.

AKI NA CIRROSE: O QUE DEVEMOS SABER?

Camila Marques de Alcântara Barreto¹

Gustavo Henrique Pereira^{1,2,3}

*Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital Federal de Bonsucesso
(Ministério da Saúde-RJ), Rio de Janeiro, Brasil*

*Divisão de Doenças Hepatobiliares e Transplante Hepático, Americas Medical
City, Rio de Janeiro, Brasil*

Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, Brasil

Key Concepts

- *A injúria renal aguda (acute kidney injury- AKI) é uma complicação frequente e grave da cirrose.*
- *Os critérios AKIN-ICA, baseados em pequenos aumentos da creatinina sérica em curtos espaços de tempo, devem ser empregados para o diagnóstico e avaliação da gravidade.*
- *As principais causas de AKI na cirrose são hipovolêmica, necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal.*
- *A identificação da causa de AKI tem implicações prognósticas e terapêuticas.*

Introdução

A injúria renal aguda (acute kidney injury- AKI) é uma complicação frequente e grave da cirrose, acometendo cerca de 20% dos pacientes hospitalizados⁽¹⁾ e uma sobrevida de 50% em 1 mês e 20% em 6 meses.⁽²⁾

O manejo da AKI na cirrose tem como premissas fundamentais o diagnóstico e identificação da sua causa. Os critérios AKIN-ICA, que levam em consideração pequenas variações no valor da creatinina, foram recentemente adotados para o diagnóstico de AKI permitindo diagnóstico precoce desta complicação.

Em pacientes cirróticos, a injúria renal pode ter diversas, e sua correta identificação tem implicações prognósticas e permite instituir medidas terapêuticas apropriadas.

Diagnóstico de AKI na cirrose

O critério clássico baseava-se numa concentração de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl⁽³⁾. Contudo, este critério foi considerado muito restritivo e falho em identificar estágios iniciais de disfunção renal, uma vez que não levava em consideração reduções importantes da taxa de filtração glomerular (TFG) caso a creatinina sérica fosse $\leq 1,5$ mg/dL, e foi substituído pelos critérios AKIN-ICA (tabela 1)⁽⁴⁾. Por este critério, o diagnóstico é estabelecido em função não de um valor absoluto, e sim pequenas aumentos da creatinina sérica em curtos espaços de tempo. Recentemente, foi proposta a incorporação da diurese como critério diagnóstico adicional^(5,6).

Ele permite ainda avaliar a gravidade e comportamento evolutivo da injúria renal, classificando os pacientes em 4 estágios de AKI de acordo com as variações de creatinina (tabela 1)⁽⁷⁻⁹⁾.

Tabela 1: classificação AKIN-ICA de injúria renal aguda na cirrose⁽⁴⁾

Definição	Aumento de Creatinina $\geq 0,3$ mg/dL em 48 h ou um aumento $\geq 50\%$ em relação ao basal nos últimos 7 dias e/ou Débito urinário $\leq 0,5$ ml/kg ≥ 6 h (pacientes cateterizados)
Estágios	
1	Aumento $\geq 0,3$ mg /dl no valor da creatinina basal; ou aumento da creatinina sérica $\geq 1,5- 1,9$ x a creatinina basal;
1a	Creatinina ao diagnóstico $< 1,5$ mg/dL
1b	Creatinina ao diagnóstico $\geq 1,5$ mg/dL
2	Aumento da creatinina sérica $> 2-2,9$ x a creatinina basal;
3	Aumento da creatinina sérica > 3 x a creatinina basal; ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl com uma elevação aguda $\geq 0,3$ mg/dL; ou paciente em terapia de substituição renal;

Para a utilização dos critérios ICA-AKI, é necessário utilizar a creatinina basal, definida pelo valor mais próximo admissão hospitalar obtido nos últimos 3 meses em condições estáveis ou, na ausência desta, utilizar a creatinina da admissão hospitalar.

Identificação da causa de AKI

As causas mais comuns de AKI na cirrose são hipovolêmica, necrose tubular aguda (NTA) e síndrome hepatorenal (SHR). O diagnóstico diferencial é estabelecido através da história clínica e exames laboratoriais urinários.

AKI hipovolêmica ocorre em pacientes com hemorragia digestiva, diarreia induzida pela dissacarídeos não-absorvíveis ou uso excessivo de diurético, e habitualmente reverte com tratamento da hemorragia (por exemplo, ligadura de varizes esofagianas), suspensão dos medicamentos que promoveram a hipovolemia e expansão plasmática com albumina a dose de 1g/kg de peso corporal/dia por 48 horas (máximo de 100g/dia)⁽²⁾.

O diagnóstico de NTA baseia-se na presença de sódio urinário alto (> 40 mEq/L), fração de excreção de sódio na urina elevada (FeNa+> 2%), baixa osmolaridade urinária (< 400mOsm/L) e uso de drogas nefrotóxicas ou presença de choque hipovolêmico ou séptico⁽¹⁰⁾. A utilização de biomarcadores urinários, em especial a NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) tem se demonstrado útil em diferenciar de forma objetiva entre estas NTA e as demais causas de AKI. Pacientes com NTA tem valores mais elevados que os pacientes com AKI pré-renal, enquanto que pacientes com SHR-AKI tem valores intermediários entre estes grupos⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A síndrome hepatorenal (SHR) é forma de injúria renal de caráter funcional e potencialmente reversível que acomete caracteristicamente paciente com cirrose e ascite⁽¹³⁾. Sua fisiopatologia está relacionada a vasoconstrição renal em resposta a vasodilatação sistêmica decorrente da hipertensão portal e o diagnóstico baseia-se na exclusão de outras formas de AKI na cirrose (tabela 2). A correta identificação dos pacientes com SHR-AKI é de fundamental importância, pois trata-se de uma forma de AKI com prognóstico reservado, devendo-se considerar tratamento com vasoconstrictores sistêmicos e albumina, bem como avaliação para transplante hepático⁽¹⁴⁾.

Tabela 2: Critérios diagnósticos da síndrome SHR – AKI

Diagnóstico de cirrose hepática associada a ascite
Diagnóstico de AKI de acordo com os critérios AKIN-ICA
Ausência de resposta após 2 dias consecutivos de suspensão de diurético e expansão plasmática com albumina (1g/kg/dia, máximo 100g/dia)
Ausência de choque
Ausência de tratamento recente ou contínuo com drogas potencialmente nefrotóxicas (AINES, aminoglicosídeos)
Ausência de sinais de doença parenquimatosa renal [proteinúria > 500 mg/dia; micro hematúria > 50 hemácias/campo de maior aumento; biomarcadores urinários (se disponíveis); achados de ultrassonografia renal anormais] Presença de vasoconstrição renal com FeNa+<0,2% (valores < 0,1% altamente sugestivos).

Referencias

1. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48⁽⁶⁾:2064-77.
2. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361⁽¹³⁾:1279-90.
3. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46⁽⁵⁾:935-46.
4. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64⁽⁴⁾:531-7.
5. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;66⁽⁵⁾:1592-600.
6. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71⁽⁴⁾:811-22.
7. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, 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.
8. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59⁽³⁾:482-9.
9. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15⁽³⁾:438-45.e5.
10. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019;70⁽¹⁾:319-33.
11. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57⁽²⁾:267-73.
12. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60⁽²⁾:622-32.
13. Sole C, Pose E, Sola E, Gines P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int*. 2018;38⁽¹¹⁾:1891-901.
14. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69⁽²⁾:406-60.

TRATAMENTO DA ASCITE NA CIRROSE – PAPEL DA ALBUMINA

Eduardo Sica

- Médico do serviço de Hepatologia do HUCFF - UFRJ
- Mestrando em Clínica Médica/Hepatologia - UFRJ

Carlos Terra

Professor adjunto doutor da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Hepatologista do Hospital Federal da Lagoa - MS

A ascite é a causa mais comum de descompensação da cirrose, com impacto significativo na sobrevida dos pacientes^(1,2). Múltiplas modalidades terapêuticas já foram descritas neste contexto. A infusão de albumina no tratamento da ascite tem papel estabelecido na prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese (DCPP), sendo recomendado por consensos internacionais^(1,2). No entanto, o benefício da sua administração a longo prazo é motivo de debate há décadas.

Pacientes submetidos a paracenteses de grande volume (PGV) (retirada > 5 L), estão sob risco de aumento da vasodilatação esplâncnica com importante redução do volume arterial efetivo e ativação dos sistemas vasoconstritores endógenos – quadro conhecido como DCPP⁽²⁾. Estudo publicado em 1988 comparando pacientes submetidos a PGV com ou sem infusão de albumina, demonstrou que pacientes submetidos a PGV sem a infusão de albumina, apresentam aumento da atividade de renina plasmática, além de maior frequência de insuficiência renal e hiponatremia em comparação àqueles que receberam albumina⁽³⁾. Entretanto, com respeito a mortalidade não houve diferença entre os grupos estudados.

Considerando a questão do expansor plasmático de escolha na prevenção da DCPP após PGV, a albumina se mostrou superior aos demais testados⁽⁴⁾. Esse resultado foi confirmado em uma grande metanálise publicada em 2012⁽⁵⁾. Mais recentemente, outra grande metanálise não foi capaz de demonstrar efeito da infusão de albumina após PGV na redução da mortalidade, seja comparando-a com outros expansores (OR 0,70; IC 95% 0,46-1,07) ou com nenhum tratamento (OR 1,45; IC 95% 0,64-3,25)⁽⁶⁾. Mais estudos são necessários para avaliar se a albumina é capaz de reduzir a mortalidade neste cenário.

O suporte com albumina a longo prazo é objeto de estudo há décadas. Em 1999, Gentilini et al publicaram um estudo controlado e randomizado que testou os benefícios da infusão semanal de albumina por um ano e quinzenal por mais dois anos, associado ao uso de diuréticos em pacientes com ascite de difícil controle⁽⁷⁾. O grupo que recebeu albumina apresentou menor probabilidade de recorrência da ascite ($p < 0,03$), de reinternação ($p < 0,03$), porém sem impacto na sobrevida. Em 2006, o mesmo grupo conduziu um estudo randomizado e controlado com o mesmo protocolo de

infusão de albumina, porém com tempo maior de seguimento (mediana de 84 meses)⁽⁹⁾. Os resultados mostraram redução na recorrência da ascite com uso de albumina (39% x 85%; $p < 0,0001$), além de impacto na sobrevida neste grupo (ganho médio de 16 meses; $p = 0,0078$). Apesar dos resultados favoráveis, o estudo foi criticado pelo pequeno número de pacientes incluídos e a custo-efetividade do uso da albumina a longo prazo questionada.

O suporte a longo prazo com albumina também foi testado em associação com vasoconstritores orais. Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo avaliou os efeitos da midodrina associada a infusões quinzenais de albumina por 12 meses em pacientes com ascite listados para transplante⁽⁹⁾. Apesar da significativa redução dos níveis séricos de vasoconstritores endógenos no grupo de tratamento, não houve redução de complicações da cirrose ou aumento da sobrevida. É possível que a baixa taxa de mortalidade na lista de espera do transplante em ambos os grupos tenha impedido a detecção de um potencial benefício da intervenção.

O estudo ANSWER, que foi um estudo controlado, randomizado e aberto, com grande número de pacientes incluídos, foi desenhado na tentativa de avaliar os efeitos da infusão de albumina sobre complicações da ascite e mortalidade em 18 meses. Os resultados mostraram redução na incidência de ascite refratária (HR 0,43; IC 95% 0,29-0,62) e aumento da sobrevida no grupo que recebeu albumina (HR 0,60; IC 95% 0,40-0,95)⁽¹⁰⁾. O estudo mostrou ainda evidências de custo-efetividade do tratamento. Uma crítica importante ao trabalho é seu desenho aberto e ausência de grupo controle com placebo. Outro trabalho recente, abordou o efeito do uso a longo prazo da albumina na ascite refratária. Observou-se redução na mortalidade em 24 meses comparados com o grupo controle (41,6% x 65,5%; $p = 0,032$)⁽¹¹⁾. No entanto, a alocação de pacientes nos grupos foi realizada de forma não randomizada, podendo ter havido viés de seleção.

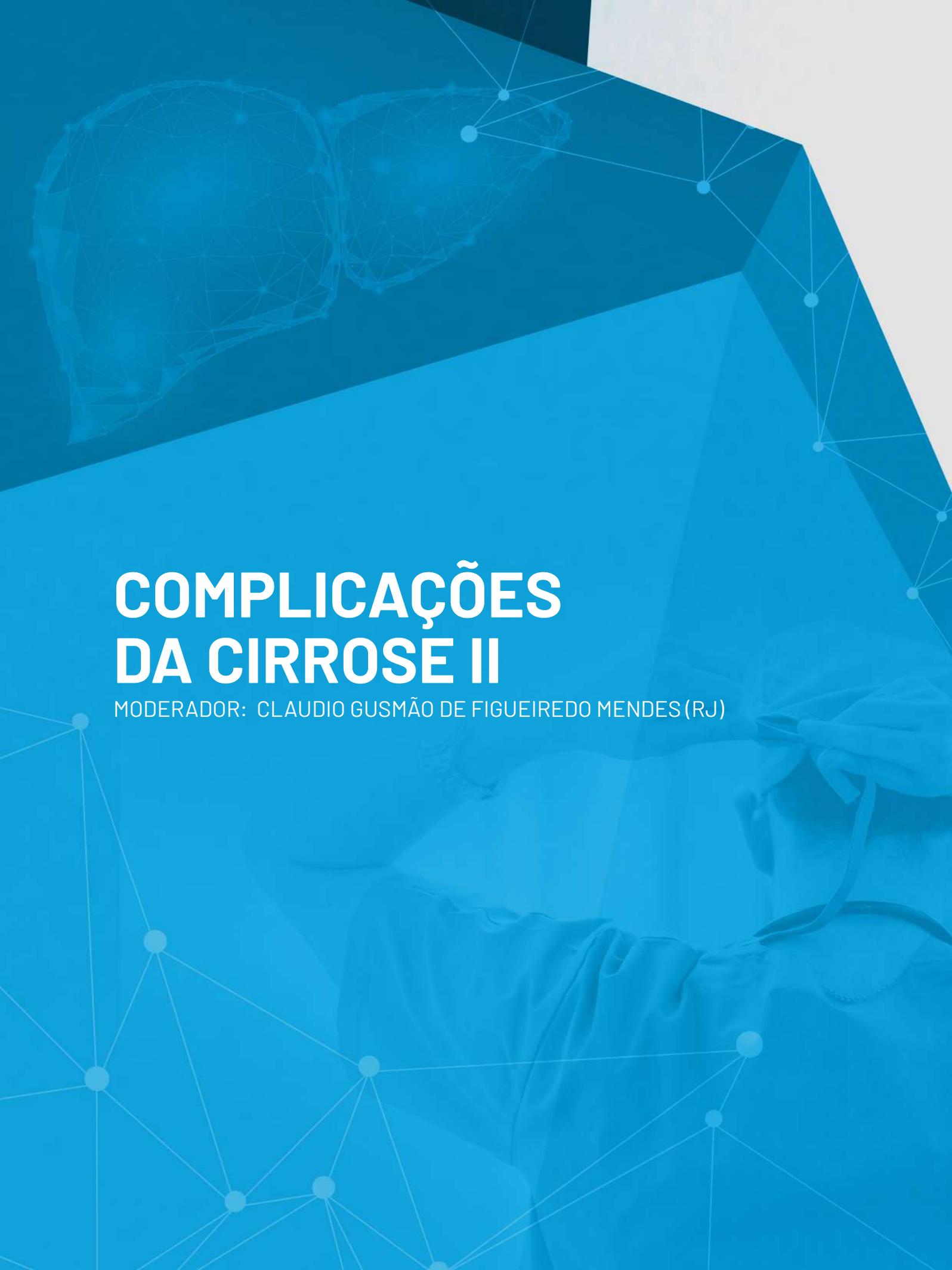
Uma análise post-hoc do estudo ANSWER mostrou que a albumina sérica $\geq 4,0$ g/dL após um mês de tratamento estaria associada a uma redução de 80% na mortalidade em 18 meses, em comparação com aqueles pacientes que não atingiram este patamar (HR 0,20; IC 95% 0,08-0,52)⁽¹²⁾. O resultado levou à ideia de que este valor poderia guiar o suporte com albumina a longo prazo.

Outro conceito recentemente introduzido é o de albumina efetiva (eAlb). Esse conceito parte do princípio da redução na qualidade da albumina circulante em pacientes com cirrose descompensada e como isso poderia afetar os desfechos clínicos. A redução quantitativa da albumina sérica é bem conhecida como marcador prognóstico na cirrose. Porém, na cirrose descompensada há dano estrutural à molécula decorrente da inflamação sistêmica e estresse oxidativo, comprometendo a qualidade da albumina circulante⁽¹³⁾. Um estudo recente avaliou os níveis de eAlb em pacientes com cirrose hospitalizados por descompensação aguda, com ou sem acute-on-chronic liver failure (ACLF). A dosagem de eAlb na admissão foi capaz de prever ACLF em 30 dias ($p < 0,001$) e morte em 90 dias ($p < 0,001$)⁽¹³⁾.

Em resumo, em pacientes com cirrose e ascite tensa a administração de albumina após PGV parece ser eficaz em reduzir a ocorrência de importantes desfechos clínicos com insuficiência renal e hiponatremia. O suporte com albumina a longo prazo em pacientes com cirrose e ascite é promissor e deve ser confirmado em estudos futuros.

Referências Bibliográficas

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
2. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Gines P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-1048.
3. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, Torres M, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
4. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, Angeli P, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
5. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181.
6. Kutting F, Schubert J, Franklin J, Bowe A, Hoffmann V, Demir M, Pelc A, et al. Insufficient evidence of benefit regarding mortality due to albumin substitution in HCC-free cirrhotic patients undergoing large volume paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:327-338.
7. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-645.
8. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, Boddi V, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403-1407.
9. Sola E, Sole C, Simon-Talero M, Martin-Llahi M, Castellote J, Garcia-Martinez R, Moreira R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250-1259.
10. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Levantesi F, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet* 2018;391:2417-2429.
11. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019;39:98-105.
12. Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, et al. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *J Hepatol* 2021;74:340-349.



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE II

MODERADOR: CLAUDIO GUSMÃO DE FIGUEIREDO MENDES (RJ)

RASTREAMENTO E PROFILAXIA PRÉ-PRIMÁRIA NA HIPERTENSÃO PORTA: EXISTE UMA NOVA REALIDADE?

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).

Resumo

Após ser contextualizada a importância das doenças hepáticas crônicas avançadas, uma vez que ocupam o oitavo lugar no ranking de mortalidade no Brasil, foi abordada a atual classificação da cirrose, ressaltando a importância da hipertensão porta clinicamente significativa (HPCS). Sendo ela o fator preponderante não só do surgimento das varizes gastroesofágicas, mas também das demais complicações da cirrose foram realizadas reflexões em relação a uma nova postura a ser tomada. Assim, o objetivo do tratamento não seria a profilaxia do sangramento das varizes mas a profilaxia/tratamento da HPCS. A se confirmar esta assertiva, é destacada a importância do tratamento da doença hepática de base bem como da hipertensão porta com os β -bloqueadores não específicos.

As doenças do fígado impactam a saúde em termos globais¹ e ocupam o oitavo lugar no ranking de mortalidade no Brasil. A principal causa de hospitalização e de óbito por doenças hepáticas é a cirrose^{1,2}. Em sua classificação mais atual, ainda na doença compensada, é no estágio 1 que já observamos hipertensão porta clinicamente significativa - HPCS (gradiente de pressão venosa hepática - GPVH > 10mmHg). Embora no estágio 2 somente tenhamos a presença de varizes, com mínimo reflexo na sobrevida destes doentes é a partir do estágio 3 que a mesma começa a ser comprometida de forma progressiva até que finalmente no estágio 6 temos um paciente com cirrose descompensada de forma avançada (ascite refratária, infecção, encefalopatia hepática-EH persistente, icterícia e disfunção renal)³. Como podemos observar o prognóstico da doença começa a comprometer a sobrevida do paciente de forma mais significativa a partir do estágio 3, quando do sangramento por ruptura de varizes gastroesofágicas (VGE), mas certamente se torna mais evidente no estágio 4 (primeiro episódio de decompensação, propriamente dita, sem considerar sangramento, mais frequentemente com o surgimento de ascite), onde há um “pulo” significativo na mortalidade. Desta forma, a premissa não deveria ser somente evitar o sangramento mas também as demais complicações que ocorrem nos pacientes com cirrose e que, a HPCS é o principal ator destas complicações.

Em linhas gerais, é relevante o conhecimento de que as varizes estão presentes em até 40% dos pacientes com cirrose compensada (Child A) e em até 85% quando a doença descompensa (Child C); que a recorrência do sangramento em um ano pode ser de até 60% e que a mortalidade atual de cada sangramento varia de 15-20%⁴.

Até há poucos anos, os critérios de screening para a pesquisa de varizes eram baseados exclusivamente na realização da endoscopia digestiva alta no momento do diagnóstico da cirrose. O consenso de Baveno VI em 2015⁵, recomendou que, naqueles pacientes que realizassem elastografia e se observasse no Fibroscan[®] uma medida inferior a 20 kPa e as plaquetas fossem superiores a 150.000/mm³, estaria dispensada a endoscopia. O guidance da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)⁶, publicado posteriormente, reiterou a recomendação e sugeriu que, assim procedendo, seria baixa (< 5%) a possibilidade de varizes de alto risco para o sangramento, evitando a realização de 20-25% das endoscopias. Nas recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH)⁷ tanto a elastografia quanto a endoscopia são válidas para o screening. No entanto, as sociedades, inclusive a European Association for the Study of the Liver (EASL)⁸ enfatizam que, tendo em vista o alto risco das VGE em pacientes com doença descompensada, a endoscopia deve ser anualmente realizada nestes pacientes.

Poder-se-ia considerar que, no screening e surveillance das VGE, como na doença compensada a prevalência de VGE é de 30-40% e que somente 10-20% apresentam varizes de risco, seria válida a realização dos métodos não invasivos, uma vez que caso os dados sejam negativos a chance de VGE de risco é < 5% e se evitaria até 30% de endoscopias⁹.

Uma vez feitas estas considerações, no que tange especificamente à profilaxia, na doença crônica compensada sem HPCS, a meta a ser considerada seria evitar o seu desenvolvimento tratando a causa da doença hepática crônica e, naqueles com HPCS, realizar a profilaxia pré-primária, com o intuito de prevenir o surgimento de varizes, e também as demais complicações da hipertensão porta (ascite, EH...). Para tanto dever-se-ia, quando ainda não realizada, tratar a causa da cirrose e adequar estilo de vida do paciente. No entanto, em muitos casos, mesmo após um tratamento exitoso, pode perseverar a HPCS¹⁰, o que nos faz depreender que outras medidas se fazem necessárias, uma vez que esta parece ser a balizadora dos episódios de descompensação.

Mais recentemente, quando reavaliado o papel da circulação hiperdinâmica na cirrose e a resposta aos β-bloqueadores, foi demonstrado que pacientes sem HPCS apresentam menos circulação hiperdinâmica e menor redução da hipertensão porta com o uso de β-bloqueadores, quando comparados aos pacientes com HPCS¹¹. A partir desta premissa foi desenhado o estudo PREDESCI¹², que avaliou o papel dos β-bloqueadores em pacientes com HPCS. Este foi um estudo randomizado, prospectivo, controlado, multicêntrico e duplo cego em pacientes com cirrose compensada e HPCS. Os pacientes que responderam agudamente aos β-bloqueadores foram então randomizados em um grupo com propranolol vs. placebo e, aqueles que não haviam respondido, a carvedilol vs. placebo. O grupo que utilizou terapia farmacológica apresentou uma melhor evolução e os autores concluíram que os β-bloqueadores aumentam a sobrevida livre de descompensação (enaltecendo o papel da menor incidência de ascite). Acreditamos que este estudo é um marco no tratamento

dos pacientes com cirrose. A partir de então, ao nos depararmos com um paciente com doença hepática crônica avançada nosso olhar deve estar voltado ao tratamento da HPDS e não mais pontualmente ao tratamento das VGE.

Baixar a pressão porta melhora a evolução da cirrose, na presença ou ausência de ascite, conforme demonstrado em recente metanálise com mais de 1100 pacientes¹³. Quando avaliada a profilaxia primária, ao redor da metade dos pacientes respondedores aos β -bloqueadores além de terem apresentado menos sangramento decorrente da ruptura de varizes, apresentaram menos complicações relativas à descompensação da cirrose, menor necessidade de transplante hepático e menor mortalidade.

A despeito da inexistência de estudos comparativos head-to-head entre os dois principais β -bloqueadores não seletivos, há uma maior tendência na utilização do carvedilol, por se acreditar em sua maior atuação em baixar o GPVH¹⁴.

Assim, a nova realidade talvez seja a de atentar mais para a HPDS e menos para a presença de VGS. O tratamento da doença de base, a utilização de β -bloqueadores não seletivos seriam as terapias a serem utilizadas para tal e, quem sabe, em um futuro próximo, adição de novas ferramentas que pudessem atuar ao nível da pressão porta, como as estatinas, complementando então o atual armamentário terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:2650-2666
- 2) Nader LA, Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver International* 2014; 34:844-9
- 3) D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68:563-76
- 4) Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol* 2020; 72:774-784.
- 5) 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.
- 6) Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310-35.
- 7) Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. Variceal bleeding: Update of recommendations from the Brazilian Association of Hepatology. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54:349-355.

8) European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. *J Hepatol*. 2018;69:406-460.

9) Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martinez J, Fortea JI et al. *Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension*. *J Hepatol* 2020;73:1415-1424.

10) Jakab S & Garcia-Tsao G. *Screening and Surveillance of Varices in Patients With Cirrhosis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:26-29.

11) Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C et al. *Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension*. *Hepatology*. 2016;63:197-206.

12) Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C et al. *β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. *Lancet* 2019;393:1597-1608.

13) Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J et al. *Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:313-327.

14) Garcia-Tsao G, Abraldes JG. *Non-selective beta-blockers in compensated cirrhosis: Preventing variceal hemorrhage or preventing decompensation?* *Gastroenterology* (2021),doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.077>

HEMORRAGIA DIGESTIVA POR RUPTURA DE VARIZES DE ESÔFAGO. QUANDO UTILIZAR O TIPS?

Luciana Lofêgo Gonçalves

Doutora em Gastroenterologia pela Universidade de São Paulo (USP).

Professora Adjunta de Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

O sangramento por ruptura de varizes esofágicas é uma complicação frequente em pacientes com cirrose sendo uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes. Diversos guidelines¹⁻³ foram publicados nos últimos anos com recomendações sobre o manejo da hemorragia digestiva alta (HDA) por ruptura de varizes de esôfago. De acordo com essas publicações, o atendimento sistematizado do paciente com hemorragia varicosa aguda envolve medidas iniciais gerais de estabilização hemodinâmica, prevenção de infecções e o tratamento específico da HDA varicosa com o emprego de vasoconstrictores esplâncnicos (tratamento farmacológico) associado ao tratamento endoscópico. O tratamento endoscópico combinado ao tratamento farmacológico permite um controle adequado do sangramento na maior parte dos pacientes. Nesses pacientes, devemos manter o uso de drogas vasoativas por até 5 dias e em seguida o paciente deve iniciar a profilaxia secundária do sangramento varicoso. Apesar dessa abordagem sistematizada, cerca de 10 a 15% dos pacientes apresentam falência do tratamento. O shunt portosistêmico intrahepático transjugular (TIPS) é a melhor alternativa para os pacientes que apresentam sangramento persistente, apesar do tratamento endoscópico e farmacológico, ou que apresentam um ressangramento precoce, definido como aquele que ocorre em até 5 dias. Nesse cenário, o TIPS é um procedimento de resgate (TIPS de resgate) que tem por objetivo salvar a vida do paciente. Diversos⁴⁻⁷ estudos mostraram que o TIPS de resgate é um procedimento altamente eficaz no controle do sangramento varicoso, entretanto apresenta alta mortalidade (30 a 50%) em curto e longo prazo. O uso do TIPS se justifica, mesmo com esses resultados, pela falta de alternativas eficazes de tratamento para esses pacientes.

O TIPS precoce ou preemptivo se refere a colocação de um TIPS de forma precoce, entre 24 horas e 72 horas após a admissão, em um paciente que apresente alto risco de ressangramento, antes que ocorra a falência do tratamento ou seja, antes da necessidade de colocação de um TIPS de resgate. Quatro estudos randomizados avaliaram a eficácia e a segurança do uso do TIPS precoce em pacientes com hemorragia digestiva varicosa. Monescillo e colaboradores⁸ randomizaram 52 pacientes com gradiente de pressão venoso hepático (HVPG) > 20 mmHg para receberem TIPS precoce, colocado em até 24 horas da admissão, ou terapia "standard of care" (SOC) e mostram que os pacientes que receberam TIPS precoce apresentaram menor frequência de falência ao tratamento e melhor sobrevida em um ano. Nesse estudo, o TIPS utilizado foi o não recoberto e o método utilizado para categorizar os pacientes como sendo de alto (presença de um HVPG >20 mmHg) não é disponível na prática clínica para identificar pacientes de maior risco, especialmente em situações

de urgência. Esses fatores dificultam a extrapolação desses dados para a prática clínica. Em 2010 foi publicado um estudo randomizado multicêntrico europeu⁹ desenhado para avaliar a eficácia do TIPS precoce em reduzir o ressangramento e mortalidade em pacientes com alto risco de falência de tratamento, identificados por critérios clínicos: pacientes com Child C (10 a 13 pontos) e pacientes com Child B com sangramento ativo a endoscopia. Nesse estudo, o uso do TIPS precoce permitiu um melhor controle sangramento e melhorou a sobrevida em um ano sem aumentar a incidência de encefalopatia hepática. Um estudo randomizado chinês recente¹⁰ analisou a eficácia do TIPS precoce em pacientes Child C com 10 a 13 pontos (22%), e pacientes Child B (57% sem e 21% com sangramento ativo a endoscopia) e confirmou o benefício do TIPS em reduzir o ressangramento e em proporcionar maior sobrevida livre de transplante em um seguimento 12 meses. O uso do TIPS precoce também não foi associado a maior ocorrência de encefalopatia hepática. Mais recentemente, um estudo randomizado realizado em dois centros do Reino Unido¹¹, não mostrou diferença na sobrevida em um ano entre pacientes tratados com TIPS precoce e pacientes tratados com SOC e mostrou maior incidência de encefalopatia nos pacientes tratados com TIPS precoce. Os resultados desse estudo devem ser interpretados com cautela uma vez que os estudo não conseguiu recrutar o número previsto de pacientes e no grupo randomizado para receber TIPS precoce mais de 50% dos pacientes foram submetidos ao procedimento fora da janela de 72 horas. Uma metanálise¹² de dados individuais dos pacientes incluídos nos estudos multicêntricos internacionais que avaliaram a eficácia do TIPS precoce versus a terapia SOC em pacientes com Child C (10-13 pontos) e Child B com sangramento ativo a endoscopia avaliou um número grande de pacientes (1327) o que permitiu uma análise individualizada de cada subgrupo de risco. A sobrevida em 6 semanas e em um ano foi significativamente maior no grupo tratado com TIPS precoce, nesse grupo também foi observada redução significativa do ressangramento, redução da ocorrência ou piora da ascite, sem aumento da incidência de encefalopatia hepática. O benefício do TIPS precoce em reduzir a mortalidade em 6 semanas e em um ano foi observado tanto pacientes Child C (10-13 pontos) quanto nos pacientes Child B com sangramento ativo a endoscopia. Essa metanálise separou os pacientes Child B com sangramento ativo em duas categorias de risco: Child B=7 pontos com sangramento ativo e Child B 8-9 pontos com sangramento ativo e mostrou que o TIPS melhorou a sobrevida nos pacientes Child B 8-9 pontos com sangramento ativo, mas não nos pacientes com Child B=7 pontos.

O Consenso de Baveno VII e as diretrizes da Associação Americana para Estudos do Fígado² (AASLD) publicadas em 2015 e 2017, respectivamente, já consideravam a indicação do TIPS precoce com 72 horas (idealmente ≤ 24 horas) em pacientes com alto risco de falência ao tratamento (Child C < 14 pontos ou Child B com sangramento ativo) após o tratamento farmacológico e endoscópico inicial. Porém ressaltavam que os critérios para definir pacientes de alto risco deveriam ser refinados. Os trabalhos publicados desde então reforçaram essas recomendações, sugerindo que os pacientes devam ser estratificados, logo após o tratamento farmacológico e endoscópico inicial, em pacientes de alto risco para falência ao tratamento e portanto candidatos a TIPS precoce: pacientes Child C (10-13 pontos) e pacientes com Child B 8-9 com sangramento ativo a endoscopia e pacientes de baixo risco para falência ao tratamento: pacientes: Child A, Child B=7 com ou sem sangramento ativo e pacientes Child B 8-9 sem sangramento ativo a endoscopia, nesses pacientes, devemos manter o uso de drogas vasoativas por até 5 dias e em seguida o paciente deve iniciar a profilaxia secundária do sangramento varicoso.

Referências:

- 1- 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* 2015; 63:743-752.
- 2- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310-335.
- 3- Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. Variceal bleeding: update of recommendations from the Brazilian Association of Hepatology. *Arq Gastroenterol* 2017; 54:349-355.
- 4- Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111:138-146.
- 5- Bañares R, Casado M, Rodríguez-Láiz JM, Camúñez F, Matilla A, Echenagusía A, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:75-79.
- 6- Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; 114:981-987.
- 7- Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35:590-597.
- 8- Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40:793-801.
- 9- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362:2370-2379.
- 10- Lv Y, Yang Z, Liu L, Li K, He C, Wang Z, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:587-598.
- 11- Dunne PDJ, Sinha R, Stanley AJ, Lachlan N, Ireland H, Shams A, et al. Randomised clinical trial: standard of care versus early-transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPSS) in patients with cirrhosis and oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52:98-106.
- 12- Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, Angrisani D, Monescillo A, Torres F, et al. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2021; 160:193-205.

PROFILAXIA PRIMÁRIA: PROPRANOLOL X CARVEDILOL

Renata Perez

A hipertensão portal é uma das complicações da cirrose e tem íntima relação com a evolução clínica. Quanto maior o gradiente de pressão da veia hepática (GPVH), maior o risco de descompensação da cirrose, com surgimento de ascite, encefalopatia, hemorragia digestiva e disfunção renal. Assim, a hipertensão portal representa um importante alvo para tratamento e prevenção das complicações da cirrose.

A hipertensão portal em pacientes com cirrose é consequência do aumento da resistência vascular intra-hepática e principalmente do aumento do fluxo venoso portal decorrente da vasodilatação esplâncnica. Também contribuem para este aumento do fluxo venoso portal a ativação de mecanismos compensatórios da redução do volume sanguíneo efetivo decorrente da vasodilatação, em especial o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promove a retenção de sódio, com consequente aumento do débito cardíaco e do fluxo venoso.

Os beta-bloqueadores não-seletivos reduzem a hipertensão portal pelo bloqueio dos receptores beta-1 cardíacos, reduzindo assim o débito cardíaco, e, principalmente, pelo bloqueio dos receptores beta-2 vasculares, que resultam na redução da vasodilatação esplâncnica, sendo este o mecanismo mais importante. O carvedilol se diferencia do propranolol porque, além do bloqueio dos receptores beta-1 e beta-2, ele também atua sobre os receptores alfa-1 intra-hepáticos, reduzindo a vasoconstrição e resistência vascular intra-hepática.

Por sua atuação também sobre a resistência vascular intra-hepática, além do efeito na redução do fluxo venoso portal, seria esperado que o carvedilol apresentasse maior eficácia na redução do GPVH. De fato, isto se confirmou em estudos clínicos randomizados que demonstraram, no grupo tratado com carvedilol, maior redução do GPVH e maior proporção de pacientes com resposta completa (queda GPVH > 20% ou para níveis < 12 mmHg), em comparação com os pacientes que receberam propranolol (Bañares et al, 1999; Bañares et al, 2002). Entretanto, os guidelines internacionais atualmente vigentes (de Franchis et al, 2015; Garcia-Tsao et al, 2017) não estabeleceram uma hierarquia entre propranolol ou carvedilol, nas recomendações para a primeira linha de profilaxia primária, porque até o momento não foi demonstrada diferença quanto aos desfechos clínicos hemorragia digestiva e mortalidade.

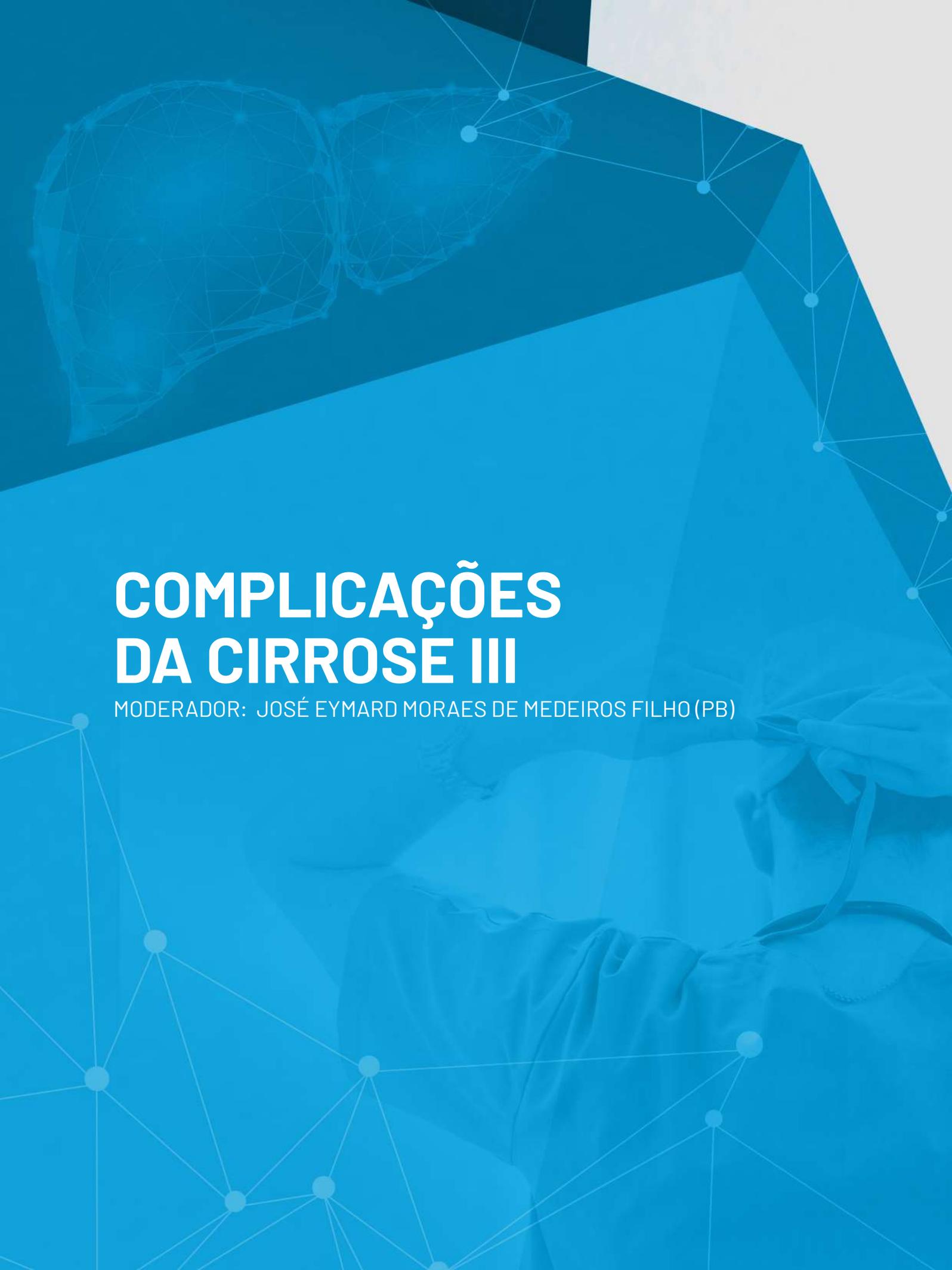
Algumas meta-análises se dedicaram a avaliar as eventuais diferenças entre carvedilol e propranolol. A análise da Cochrane, que incluiu 10 estudos, confirmou a superioridade do carvedilol na redução do GPVH, mas não observou diferença quanto aos desfechos hemorragia digestiva e mortalidade dos pacientes em profilaxia primária (Zacharias et al, 2018). Da mesma forma, outra meta-aná-

lise mais recente, envolvendo 13 estudos, também não identificou diferença entre estes desfechos quando comparados pacientes tratados com carvedilol ou propranolol (Malandris et al, 2019). Estas meta-análises também não identificaram diferença quanto aos eventos adversos entre estes beta-bloqueadores.

Em conclusão, o carvedilol é mais eficaz do que o propranolol na redução da pressão portal. Embora o carvedilol possa promover maior redução na pressão arterial por sua ação de bloqueio nos receptores alfa-1, isto não se reflete em maior taxa de efeitos adversos ou necessidade de suspensão da medicação. Até o momento, não foi demonstrada diferença significativa quanto aos desfechos hemorragia digestiva e mortalidade. Entretanto, as evidências científicas ainda não são consistentes para conclusões definitivas sobre estes desfechos clínicos. O potencial benefício do carvedilol na sobrevida em períodos de seguimento mais prolongados necessita ser melhor avaliado em futuros estudos.

REFERÊNCIAS:

1. Bañares R, Moitinho E, Piqueras B, Casado M, García-Pagán JC, de Diego A, Bosch J. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-Alpha1-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999; 30⁽¹⁾:79-83.
2. Bañares R, Moitinho E, Matilla A, García-Pagán JC, Lampreave JL, Píera C, Abraldes JG, De Diego A, Albillos A, Bosch J. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology*. 2002; 36⁽⁶⁾:1367-73.
3. 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* 2015; 63⁽³⁾:743-52.
4. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65⁽¹⁾:310-335.
5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG. Nonselective Beta-Blockers in Compensated Cirrhosis: Preventing Variceal Hemorrhage or Preventing Decompensation? *Gastroenterology* 2021; 161⁽³⁾:770-773.
6. Malandris K, Paschos P, Katsoula A, Manolopoulos A, Andreadis P, Sarianni M, Athanasiadou E, Akriviadis E, Tsapas A. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2019; 32⁽³⁾:287-297.
7. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10⁽¹⁰⁾:CD011510.



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE III

MODERADOR: JOSÉ EYMARD MORAES DE MEDEIROS FILHO (PB)

ACLF: CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Ângelo Zambam de Mattos

As descompensações agudas da cirrose manifestam-se através do desenvolvimento de ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva ou infecções. A falência hepática crônica agudizada (acute-on-chronic liver failure - ACLF) encontra-se no extremo mais grave das descompensações agudas da cirrose e caracteriza-se por uma ou mais falências orgânicas e elevada mortalidade de curto prazo. A importância da ACLF fica evidente pela elevada incidência desta condição entre cirróticos internados por descompensação aguda (cerca de 35%) e por sua alta mortalidade (cerca de 58% em 3 meses).

As 3 definições mais estudadas para ACLF são aquelas propostas pela Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)², pelo Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C)³ e pelo North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD)^{4,5}. Conforme a definição da APASL, ACLF ocorreria em pacientes com hepatopatia crônica (com ou sem cirrose), sem descompensações prévias, em que um insulto primariamente hepático levasse a uma falência necessariamente hepática, caracterizada por bilirrubina $\geq 5\text{mg/dL}$ e razão normalizada internacional $\geq 1,5$, acompanhada pelo desenvolvimento de ascite e/ou encefalopatia hepática em até 28 dias². Segundo a definição do CLIF-C, ACLF ocorreria apenas em cirróticos, com descompensação aguda (independentemente do histórico prévio de descompensações), com uma ou mais falências orgânicas de acordo com o escore CLIF-SOFA e com uma mortalidade $>15\%$ em 28 dias. Pacientes com falência renal isolada ou com uma falência orgânica isolada não renal associada à disfunção renal ou cerebral teriam ACLF grau 1; pacientes com 2 falências orgânicas teriam ACLF grau 2; e aqueles com 3 ou mais falências orgânicas teriam ACLF grau 3. De acordo com a definição do NACSELD, ACLF seria diagnosticada em um cirrótico que apresentasse duas ou mais falências orgânicas, definidas por encefalopatia hepática graus III ou IV, ventilação mecânica, diálise ou choque (pressão arterial média $<60\text{mmHg}$ ou redução de $\geq 40\text{mmHg}$ na pressão arterial sistólica)^{4,5}.

Quando foram comparadas as definições da APASL e do CLIF-C em um estudo sul-coreano, a definição do CLIF-C foi capaz de diagnosticar ACLF em uma maior parcela dos pacientes internados por descompensação aguda da cirrose, além de identificar os pacientes com a pior sobrevivência⁶. Já em um estudo norte-americano, que avaliou uma grande base de dados de cirróticos ambulatoriais, embora a definição do CLIF-C novamente detectasse um maior número de pacientes com ACLF, as populações identificadas pelas definições da APASL e do CLIF-C pareciam muito distintas, sugerindo que as definições não se referissem à mesma condição clínica⁷.

Quando a definição do CLIF-C foi comparada àquela do NACSELD, ainda que ambas identificassem grupos de elevada mortalidade, a definição do NACSELD pareceu ser excessivamente restritiva, identificando menos de 10% dos cirróticos internados por descompensação aguda como

tendo ACLF, enquanto a definição do CLIF-C identificava entre 21% e 29,3% dos pacientes como sendo portadores de ACLF. Além disso, os pacientes que seriam diagnosticados pelos critérios CLIF-C e que deixavam de ser identificados quando eram utilizados os critérios NACSELD ainda apresentavam alta mortalidade de curto prazo⁸⁻¹⁰.

Alguns estudos avaliaram o desempenho dos diferentes critérios diagnósticos de ACLF na predição do prognóstico dos pacientes. Quando as definições da APASL e do NACSELD foram comparadas, não houve diferença significativa entre elas⁵. Quando as definições do CLIF-C e do NACSELD foram comparadas, aquela se mostrou muito superior a esta¹⁰. Finalmente, quando as 3 definições foram comparadas, a definição do CLIF-C demonstrou uma acurácia significativamente superior à das demais na predição da mortalidade¹¹.

Referências:

1-Mezzano G, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2021. Online ahead of print.

2-Sarin SK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology* 2019;13:353-90.

3-Moreau R, 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.

4-Bajaj J, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014; 60:250-6.

5-O'Leary JG, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:2367-74.

6-Kim TY, et al. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. *Plos One* 2016;11:e0146745.

7-Mahmud N, et al. Incidence and Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure Using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis. *Hepatology* 2019;69:2150-63.

8-Hernaez R, et al. Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA. *J Hepatol* 2019; 70:639-47.

9-Cao Z, et al. The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the Prediction of Prognosis in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:2026-35.

10-Li F, et al. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. *J Hepatol* 2021. Online ahead of print.

11-Leão GS, et al. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol* 2019; 18:373-8.

INFECÇÃO E ACLF

Leonardo de Lucca Schiavon

Professor Associado de Gastroenterologia

Departamento de Clínica Médica

Universidade Federal de Santa Catarina

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de cirrose hepática apresentam risco elevado de infecções, com incidência até cinco vezes superior à população geral⁽¹⁾. As infecções bacterianas estão presentes em 25% a 46% dos indivíduos com cirrose, com elevado risco de progressão para sepse e óbito^(1, 2). Naqueles pacientes em lista de transplante, as infecções se relacionam a maior probabilidade de retirada de lista, maior tempo de internação e infecções por germes multirresistentes (MDR) no período pós-transplante⁽³⁾.

Infecções bacterianas induzem inflamação sistêmica, estresse oxidativo, piorando a hipertensão portal e a disfunção circulatória relacionada à cirrose, desencadeando descompensação e falências orgânicas⁽⁴⁾. Desta forma, as infecções são consideradas os principais fatores precipitantes de acute-on-chronic liver failure (ACLF) e não são apenas resultado da progressão da doença hepática crônica, mas também agentes modificadores da história natural da cirrose.

FISIOPATOLOGIA

Disfunção imune associada à cirrose e impacto no eixo “intestino-fígado”

Pacientes com cirrose apresentam uma série de alterações que, em conjunto, são denominadas disfunção imune associada à cirrose. Entre essas particularidades destacam-se redução da produção de proteínas de fase aguda e complemento, com prejuízo da opsonização de bactérias. Além disso, a imunidade celular está afetada principalmente por alterações funcionais de monócitos e neutrófilos⁽⁴⁾. Outro fator importante, que ocorre principalmente como consequência da hipertensão portal e da redução da disponibilidade intestinal de ácidos biliares, é a quebra de barreira com aumento da permeabilidade intestinal⁽⁵⁾. Em conjunto, esses eventos diminuem a capacidade de defesa do hospedeiro contra patógenos e aumentam o risco de translocação bacteriana. A passagem de bactérias, produtos bacterianos e outros patógenos pela barreira intestinal é agravada pela ocorrência de supercrescimento bacteriano, com redução da diversidade microbiana e alterações na composição da microbiota resultando em aumento nas bactérias patogênicas e redução na flora benéfica^(4, 5). Como resultado dessas alterações ocorre, além do risco aumentado de translocação bacteriana e infecções, uma tendência à resposta inflamatória sistêmica persistente que acentua a disfunção imune e contribui para a progressão para disfunção orgânica.

Inflamação sistêmica e progressão para ACLF

A inflamação é o componente crucial para o desenvolvimento de ACLF e decorre de um desequilíbrio na resposta imune, usualmente relacionado a infecções. É importante ressaltar que níveis de proteína C reativa, a contagem de leucócitos e os níveis de citocinas pró-inflamatórias estão significativamente mais elevados em pacientes com ACLF, mesmo na ausência de infecção (6, 7). Entretanto, uma produção excessiva de moléculas pró-inflamatórias foi demonstrada tanto em modelos experimentais quanto em pacientes com cirrose, principalmente em decorrência da exposição a componentes bacterianos (6, 7). Essa resposta pode ser desencadeada por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) liberados por bactérias que foram eliminadas após translocação pelo lúmen intestinal. Além disso, a resposta inflamatória excessiva também pode ser resultado da ativação de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) por moléculas endógenas (não bacterianas) durante o processo de morte celular (6). Especula-se que poliformismos genéticos dos RRP, como o Toll-like receptor 4 (TLR4), que desencadeiam a cascata de fenômenos inflamatórios característicos da imunidade inata, frente a presença de produtos bacterianos ou de debris celulares por necrose ou apoptose hepatocitárias possam também estar envolvidos na patogênese da síndrome (6).

ACLF é considerado evento tardio na história natural da cirrose e que está relacionado a padrão de disfunção imune similar ao observado na sepse. Níveis elevados de citocinas inflamatórias são observados em ACLF, mesmo na ausência de infecções (7). Entretanto, paradoxalmente, esses pacientes também apresentam um estado de imunossupressão acentuada que está relacionado à ocorrência de infecções secundárias (8). Alterações da microbiota intestinal são esperadas nesta situação de disfunção orgânica avançada em cirróticos, seja como causa contribuinte ou consequência das profundas alterações imunes.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO

As infecções mais comuns na cirrose são, em ordem de frequência, a peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção do trato urinário (ITU), infecções pulmonares e de pele (2, 9). Ainda que nos últimos anos tenha sido observada uma tendência a aumento das infecções por gram-positivos, as bactérias gram-negativas ainda predominam em cerca de 60% dos casos, principalmente *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* (9). Fungos são responsáveis por menos de 5% dos casos, porém se associam a quadros graves e elevada mortalidade. Um estudo que incluiu mais de 1300 pacientes de 46 centros do mundo identificou que 34% das infecções na cirrose foram relacionadas a germes MDR (9). A infecção por germes com pior perfil de sensibilidade, por sua vez, se relacionou a maiores taxas de progressão para ACLF (10).

Os principais fatores de risco para germes MDR incluem hospitalização atual (>48 horas) ou recente (< 3 meses), uso recente de antibióticos (1 a 3 meses), procedimentos invasivos (1 mês), internação em UTI, infecção recente ou colonização por germes MDR (6 meses) (11). Todas essas características são comuns em pacientes com ACLF o que faz com que esses pacientes estejam particularmente predispostos à infecções graves por patógenos MDR.

Infecções estão presentes em até 60% dos pacientes portadores de cirrose hospitalizados que preenchem critérios para ACLF⁽²⁾. Desta forma, além da história clínica e exame físico detalhados, recomenda-se rastreamento ativo de infecção em todos os pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda com particular atenção para a realização de paracentese diagnóstica, urocultura, hemoculturas, hemograma e avaliação por imagem do tórax.

Os critérios de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) apresentam baixo desempenho para definir prognóstico em infecções bacterianas na cirrose e não são mais indicados para diagnóstico da sepse⁽¹²⁾. Atualmente os critérios Sepsis-3, recomendados para definição de sepse na população geral, também são usados em portadores de cirrose. Esses critérios apresentam foco na progressão para disfunção orgânica em decorrência da infecção e são baseados na elevação ≥ 2 pontos no escore SOFA⁽¹³⁾. Em pacientes com cirrose, na ausência do SOFA basal na avaliação inicial, um escore quick SOFA ≥ 2 se relaciona à má evolução e serve para orientar medidas terapêuticas para sepse⁽²⁾. Além disso, a mera presença de ACLF em pacientes infectados permite abordagem com as mesmas recomendações feitas para sepse em virtude da elevada mortalidade nessa situação e das peculiaridades das disfunções orgânicas em pacientes com cirrose⁽²⁾.

TRATAMENTO

Portadores de cirrose com infecção e ACLF devem ser manejados preferencialmente em Unidade de Tratamento Intensivo. Até o presente momento não existem evidências suficientes para recomendação de tratamentos específicos para ACLF. Na presença de infecção, as medidas gerais recomendadas para pacientes com infecções graves, sepse ou choque séptico podem ser indicadas no contexto da ACLF. As disfunções orgânicas devem ser manejadas de forma específica, com especial atenção para a disfunção renal em seus diferentes fenótipos. A albumina deve ser recomendada nas mesmas indicações já consagradas para portadores de cirrose, mas no caso de instabilidade hemodinâmica não existem evidências para recomendação deste colóide em relação a outras soluções cristaloides.

A terapia antimicrobiana deve ser iniciada rapidamente e a escolha do agente vai depender do sítio, gravidade, fatores de risco para germes MDR e, principalmente, da epidemiologia local. Desta forma, orientação sobre agentes antimicrobianos específicos para cada sítio de infecção está fora do escopo deste documento. De forma geral, na presença de choque séptico ou em casos de alto risco de germes MDR recomenda-se o início com antibióticos de amplo espectro que podem ser ajustados após 48h a 72h de acordo com o resultado das culturas. Na ausência de resposta clínica, o escalonamento pode ser aplicado de acordo com as culturas coletadas inicialmente (tanto para diagnóstico quanto de vigilância). Em casos de progressão desfavorável as culturas devem ser repetidas e infecção por fungos pode ser considerada, especialmente entre pacientes com fatores de risco⁽¹¹⁾.

Ainda existe grande controvérsia sobre o melhor momento para realização de transplante hepático nesses pacientes, especialmente entre aqueles com ACLF-3 que apresentam elevada mortalidade no curto prazo. Atualmente não existe critério de priorização para transplante entre

pacientes com ACLF e esse procedimento deve ser considerado conforme os critérios e características do paciente, além das avaliações das equipes locais. De forma geral, um controle infeccioso adequado é fundamental para que o procedimento seja considerado. Em casos com progressão favorável da ACLF, especialmente na ausência de ventilação mecânica e em pacientes com estabilidade hemodinâmica, o transplante hepático poderá ser realizado com resultados favoráveis na literatura médica⁽¹⁴⁾. Por outro lado, em pacientes com piora progressiva do grau de ACLF, sepse não controlada, ventilação mecânica e falência circulatória, a realização do transplante habitualmente não é indicada e o suporte clínico deverá ser mantido de acordo com as peculiaridades do caso.

CONCLUSÕES

As infecções são comuns entre os portadores de cirrose e estão associadas à progressão da doença e mortalidade. As infecções são o fator precipitante mais frequente de ACLF, especialmente aquelas causadas por germes MDR. Portadores de cirrose com descompensação aguda da doença devem ser ativamente rastreados para infecções, especialmente na presença de ACLF. As medidas de estabilização e o tratamento antibiótico precoce são fundamentais no manejo adequado desses pacientes. A escolha do agente antimicrobiano deve se basear no sítio, gravidade, fatores de risco para germes MDR e epidemiologia local. Não existem medidas terapêuticas específicas para ACLF e as estratégias de suporte para as disfunções orgânicas devem ser recomendadas sempre que necessário. O transplante hepático pode ser considerado em casos selecionados de ACLF avançado com progressão favorável das disfunções orgânicas e infecção controlada. Não existe até o momento critério de priorização para transplante em pacientes com ACLF e a escolha do momento correto para a realização do procedimento representa um desafio na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
2. Augustinho FC, Zocche TL, Borgonovo A, Maggi DC, Rateke ECM, Mاتيollo C, Dantas-Correa EB, et al. Applicability of Sepsis-3 criteria and quick Sequential Organ Failure Assessment in patients with cirrhosis hospitalised for bacterial infections. *Liver Int* 2019;39:307-315.
3. Righi E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions. *World J Gastroenterol* 2018;24:4311-4329.
4. Piano S, Angeli P. Bacterial Infections in Cirrhosis as a Cause or Consequence of Decompensation? *Clin Liver Dis* 2021;25:357-372.
5. Barbuti RC, Schiavon LL, Oliveira CP, Alvares DASMR, Sasaki LY, Passos M, Farias AQ, et al. Gut Microbiota, Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Gastrointestinal and Liver Diseases: Proceedings of a Joint Meeting of the Brazilian Society of Hepatology (Sbh), Brazilian Nucleus for the Study of *Helicobacter Pylori* and Microbiota (Nbehpm), and Brazilian Federation of Gastroenterology (Fbg). *Arq Gastroenterol* 2020;57:381-398.

6. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-1396.
7. Fischer J, Silva TE, Soares ESPE, Colombo BS, Silva MC, Wildner LM, Bazzo ML, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017;91:162-169.
8. Hensley MK, Deng JC. Acute on Chronic Liver Failure and Immune Dysfunction: A Mimic of Sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:588-597.
9. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* 2019;156:1368-1380 e1310.
10. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;74:330-339.
11. Fernandez J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S101-S117.
12. Borgonovo A, Baldin C, Maggi DC, Victor L, Bansho ETO, Piedade J, Wildner LM, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Patients Hospitalized for Acute Decompensation of Cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:5581587.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
14. Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, Karvellas CJ, Fortune BE, Mahmud N, Levitsky J, et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival. *J Hepatol* 2020;72:481-488.

ACLF NA AMÉRICA LATINA

Alberto Queiroz Farias

Professor-Associado. Livre-Docente em Gastroenterologia e Hepatologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

Pontos principais

- O estudo multicêntrico International ACLARA (em andamento), demonstrou que a síndrome ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure ou Insuficiência hepática crônica agudizada) é uma complicação de elevada prevalência em pacientes com cirrose na América Latina.
- Em 88% dos casos há fatores precipitantes identificáveis.
- A falência renal é a principal falência orgânica.
- Pacientes com ACLF apresentam inflamação sistêmica exacerbada e doença hepática mais grave avaliada por diferentes escores prognósticos, fator que confere elevada mortalidade em 28- e 90 dias.
- Entre os grupos étnicos estudados (caucasianos, afroamericanos e ameríndios), os ameríndios se diferenciaram por constituírem um grupo com maior prevalência e gravidade de ACLF. O efeito da maior prevalência de NASH como causa da cirrose nos ameríndios está em investigação.

O estudo CANONIC caracterizou uma nova síndrome denominada ACLF, que acomete pacientes com qualquer fase evolutiva da cirrose, estabelecendo critérios diagnósticos e definindo o curso evolutivo e fatores prognósticos. Entretanto, o estudo se aplica principalmente à população europeia, onde o estudo foi desenvolvido.

Usando o modelo do estudo CANONIC, o projeto ACLARA, patrocinado pela Fundação Europeia para o Estudo da Falência Hepática (www.ef-clif.com), foi desenvolvido para investigar as características da síndrome ACLF nos principais grupos étnicos da América Latina: caucasóides, afro-americanos e ameríndios. Um consórcio de 49 hospitais e universidades do Brasil, Argentina, Chile, Peru, Paraguai, Colômbia e México foi constituído, coordenado pela USP (São Paulo) e pelo Inserm Centro de estudo da inflamação (Paris). 44 centros incluíram 1.138 pacientes consecutivos internados por pelo menos um dia por descompensação aguda da cirrose.

A prevalência de ACLF variou de 28% (Brasil) a 40% (México). De acordo com a gravidade, 55% foram classificados como ACLF grau I, 24% ACLF grau II e 20% ACLF grau III. A principal causa de descompensação aguda foi ascite, seguida por encefalopatia hepática. Fatores precipitantes foram identificados em 88% dos casos, comparados a 60% no estudo CANONIC. Infecções bacterianas, sangramento gastrointestinal, hepatite alcoólica e DILI foram os principais eventos desencadeantes de ACLF. Pacientes com ACLF, à admissão ou durante a internação, apresentaram valores mais elevados de proteína C reativa e maior grau de leucocitose, quando comparados aos pacientes sem ACLF.

Nos escores prognósticos, pacientes com ACLF atingiram maior pontuação quando comparados aos pacientes sem ACLF: Child-Pugh (11 vs 9 pontos), MELD-Na (30 vs 10 pontos) e CLIF-C OF (10 vs 7 pontos). Essa diferença foi estatisticamente significativa. Os ameríndios se distinguiram dos demais grupos por apresentarem maior prevalência e gravidade de ACLF.

O estudo ACLARA está em andamento. No Brasil os investigadores principais são: USP (Flair Carrilho, Alberto Queiroz Farias), Hospital Federal de Bonsucesso (Gustavo Pereira), UFES (Luciana Lofego Gonçalves), UFRGS (Mário Reis Álvares-da-Silva), Hospital Português da BA (Paulo Bittencourt), Hospital de Base do DF (Liliana Sampaio), UFCSPA (Ângelo Zambam de Mattos), UFBA (André Lyra), UFMG (Cláudia Couto), Unesp Botucatu (Giovanni Faria Silva), Unicamp (Daniel Mazo), UFCE (Tarciso Rocha), UFGO (Rafael Ximenes), USP Ribeirão Preto (Fernanda Souza), Hospital da Lagoa (Carlos Terra), UFRJ (Renata de Mello Perez) e FAMERP (Rita de Cássia Alves).

Referência bibliográfica

Moreau R. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE IV

MODERADOR: RODRIGO SEBBA (GO)

TROMBOSE DA VEIA PORTA NA CIRROSE: QUANDO E COMO USAR ANTICOAGULANTES ?

Paulo Bittencourt

A prevalência de trombose de veia porta (TVP) na cirrose varia na literatura de 1%-26%⁽¹⁻³⁾. Em pacientes em lista de transplante hepático (TH), a incidência de TVP foi estimada em 8% ao ano⁽⁴⁾. Nesses indivíduos, os principais fatores de risco associados a ocorrência de TVP foram presença de doença descompensada, pontuação Child-Pugh B ou C e velocidade de fluxo na veia porta abaixo de 10-15 cm/s a ultrassonografia com doppler^(2,3). Outros fatores de risco implicados foram uso de betabloqueadores não seletivos (BBNS), síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não-alcoólica como etiologia da cirrose, mas seu real papel na etiopatogenia da TVP neste contexto carece de melhor validação científica^(2,3). Alguns autores associaram ocorrência de TVP com maior risco de descompensação da cirrose e surgimento de sintomas com impacto na mortalidade^(5,6), entretanto estudos mais recentes não reproduziram estes achados^(7,8). Nery e colaboradores⁽⁷⁾ avaliaram prospectivamente 1.243 pacientes, a maioria com cirrose compensada. Os autores observaram uma prevalência cumulativa de TVP de 9% após seguimento de aproximadamente 47 meses. A ocorrência de TVP não teve correlação com sintomas ou descompensação da cirrose. Não houve correlação entre TVP e presença de trombofilia hereditária. A maioria dos casos de TVP foi não oclusiva ou parcialmente oclusiva com recanalização espontânea subsequente⁽⁷⁾. Achados semelhantes foram descritos por Noronha Ferreira e colaboradores⁽⁸⁾ que também correlacionaram ocorrência de TVP com doença hepática avançada, mas sem impacto evidente na descompensação da doença e mortalidade. Estudo Chinês mais recente demonstrou, por outro lado, maior risco de descompensação da cirrose associada a ocorrência de TVP, particularmente sangramento varicoso⁽⁹⁾. Análise destes estudos demonstra que na maioria dos pacientes com cirrose, a TVP é não oclusiva ou parcialmente oclusiva e passível de recanalização espontânea. No entanto, é de conhecimento comum que alguns pacientes com TVP oclusiva com extensão para veia esplênica ou veia mesentérica superior apresentam risco maior de exacerbação da hipertensão portal e descompensação da cirrose, devendo a anticoagulação nesses casos ser avaliada de maneira individualizada⁽¹⁻³⁾. O cenário é diferente naqueles pacientes com cirrose em lista de TH, porque a presença de TVP se associa a maior morbi-mortalidade intra- e pós-operatória, devendo-se instituir medidas para recanalização da veia porta com anticoagulação ou mesmo TIPS antes da realização do TH⁽²⁾. Nestes pacientes é mandatório o rastreamento de varizes de esôfago e profilaxia primária ou secundária do sangramento varicoso com ligadura elástica e/ou BBNS a depender do contexto clínico^(2,3). A maior experiência na literatura médica para anticoagulação na cirrose é com heparina de baixo peso molecular (LMWH) e antagonistas de vitamina K (VKA). Meta-análise recente demonstrou que o uso destes agentes em pacientes com cirrose complicada com TVP se associou a recanalização completa da veia porta em 53% dos casos com redução significativa do número de episódios de sangramento varicoso, provavelmente por redução na pressão venosa portal induzida pela recanalização⁽¹⁰⁾. Experiência com uso de anticoagulantes de ação direta (DOACs) é mais limitada⁽²⁾. Sabe-se que a frequência de eventos adversos com uso de DOACs é semelhante em pacientes

com e sem cirrose⁽¹¹⁾, o risco de sangramento é semelhante àquele observado com anticoagulação tradicional⁽¹²⁾, mas que sua descontinuação é maior devido a sangramento em pacientes Child-Pugh B ou C⁽¹³⁾. Em suma, a indicação de anticoagulação para TVP na cirrose deve ser individualizada de acordo com o risco-benefício associado ao tratamento, devendo ser aventada particularmente naqueles pacientes com trombose parcialmente oclusiva ou oclusiva com risco de progressão para veias esplênica e mesentérica, principalmente em pacientes em lista de TH, visando redução da morbimortalidade peri-operatória associada ao procedimento⁽¹⁻³⁾. A escolha entre LMWH, VKA ou DOACs deve ser individualizada, levando sempre em consideração a escassez de dados referentes ao uso desta última classe de drogas anticoagulantes⁽¹⁻³⁾.

Referências Bibliográficas

- 1) Turon F, Driever EG, Baiges A, Cerda E, Garcia-Criado Á, Gilibert R, et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J Hepatol.* 2021; 29:S0168-8278(21)01946-2.
- 2) Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021 Jan;73(1):366-413.
- 3) O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):34-43.e1.
- 4) Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005 May;54(5):691-7.
- 5) Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):736-41.
- 6) Stine JG, Shah PM, Cornella SL, Rudnick SR, Ghabril MS, Stukenborg GJ, et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Hepatol.* 2015 Nov 28;7(27):2774-80.
- 7) Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015 Feb;61(2):660-7.
- 8) Noronha Ferreira C, Marinho RT, Cortez-Pinto H, Ferreira P, Dias MS, Vasconcelos M, et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective study. *Liver Int.* 2019 Aug;39(8):1459-1467.
- 9) Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, et al. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct;18(11):2564-2572.e1.

10) Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):480-487.e1.

11) De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S; VALDIG Investigators. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*. 2017 May;37(5):694-699.

12) Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1721-7.

13) Mort JF, Davis JPE, Mahoro G, Stotts MJ, Intagliata NM, Northup PG. Rates of Bleeding and Discontinuation of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;19(7):1436-1442.

NOVAS DROGAS NO TRATAMENTO DA CIRROSE: O PAPEL DAS ESTATINAS.

Giovani Faria Silva

A cirrose hepática pode ser classificada como compensada ou descompensada. Cirrose descompensada é caracterizada pela presença de pelo menos uma das complicações, como ascite, icterícia, sangramento gastrointestinal por rotura de varizes e encefalopatia hepática. Pacientes com cirrose hepática compensada tem maior sobrevida, com uma mediana de 10 anos, enquanto que naqueles com doença descompensada, a sobrevida é em torno de 3 a 5 anos. A maioria destas descompensações está associada a hipertensão portal, que é definida pelo aumento patológico da pressão venosa portal, devido a doença crônica do fígado, caracterizada pela deposição de colágeno, levando a um aumento da resistência vascular hepática e congestão de sangue no sistema venoso portal.

A cirrose hepática apresenta uma complexa interação entre estímulos inflamatórios, moléculas vaso-regulatórias, neurotransmissores que dirigem este complicado processo, e a hipertensão portal é uma causa e uma parte deste dinâmico processo desencadeado pela doença hepática crônica e a inflamação sistêmica.

O tratamento definitivo da cirrose hepática é o Transplante de fígado, porém devido as restrições a esta terapêutica, terapias sistêmicas são procuradas para modular todas estas complexas e dinâmicas alterações que dirigem todo este processo e levam as complicações citadas.

As estatinas são uma classe de moléculas que inibem HMG CoA redutase, utilizadas como agentes hipolipemiantes. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática, as estatinas exibem um efeito anti-fibrótico, possivelmente pela prevenção de microtrombose sinusoidal. Evidências recentes mostram o impacto benéfico das estatinas, possivelmente resultantes de suas propriedades pleiotrópicas, que compreendem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Estudos pré-clínicos tem demonstrado que as estatinas regulam produção de Óxido Nítrico, como também regular a ativação de células estreladas hepáticas, portanto exercendo um efeito na fibrogênese, função endotelial e hipertensão portal.

Em um estudo controlado, randomizado e multicêntrico, em 59 pacientes cirróticos, Abraldes e colaboradores, demonstraram que a sinvastatina diminuiu significativamente o Gradiente de Pressão da Veia Porta e melhorou a perfusão hepatocitária.

Entretanto, as evidências mais robustas dos efeitos das estatinas na cirrose, são mostradas em outro estudo deste mesmo autor e colaboradores. Foram incluídos 158 pacientes cirróticos de vários centros, que após o tratamento padrão para a hemorragia varicosa (ligadura elástica e beta-bloqueador), o grupo estudo recebeu Sinvastatina. Após 24 meses de acompanhamento, a adição de Sinvastatina não levou a diminuição na taxa de re-sangramento, entretanto reduziu significativamente todas as causas de mortalidade, comparadas com o grupo controle (9% versus 22%,

P=0,03). Interessante ressaltar que este benefício, aconteceu apenas nos cirróticos com classificação Child-Pugh A e B. Os cirróticos Child-Pugh C, além de não se beneficiarem do uso das estatinas apresentaram quadros de rabdomiólise, portanto cuidados com segurança nesta população devem ser tomados.

Mais recentemente, meta-análises tem mostrado com qualidade moderada de evidências, o impacto das estatinas na redução da mortalidade, diminuição na taxa de descompensação da cirrose. Uma outra meta-análise observaram uma diminuição na incidência de Carcinoma Hepatocelular em cirróticos sob uso de estatinas, resultados estes que são reproduzidos.

Entretanto, o uso de estatinas na cirrose hepática ainda é disputado, em razão aos dados de segurança desta classe de medicação. Um outro ponto é a associação de hipercolesterolemia em pacientes com Doença Gordurosa Hepática, múltiplos estudos mostram a segurança das estatinas nesta população, especialmente na doença compensada. Ambas as guias, Européia e Americana, reforçam o uso de estatinas nestes casos. Entretanto, a guia Americana adverte sobre o uso de estatinas na Cirrose Hepática Descompensada, em razão dos possíveis eventos adversos sérios nestes casos de doença avançada.

Referências

- 1- Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. SumMary of an American association for the study of liver diseases and European association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*. 2008;47:1764-72. <https://doi.org/10.1002/hep.22273>.
- 2- Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:1407-14. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x>.
- 3- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easlofce@easlofce.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69: 406-460. [doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024)
- 4- D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018;68:563-76. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>.
- 5 - Sauerbruch T, Schierwagen R and Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):533 (doi: 10.12688/f1000research.13943.1)
- 6- Janicko M, Drazilova S, Pella D, Fedacko J, Jarcuska P. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver . *World J Gastroenterol* 2016 July 21; 22(27): 6201-6213.
- 7- Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications . *World J Gastroenterol* 2019 February 28; 25(8): 888-908
- 8- Vargas JI, Arrese M, Shah VH, Arab JP . Use of Statins in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Views and Prospects. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 September ; 19(9): 43. [doi:10.1007/s11894-017-0584-7](https://doi.org/10.1007/s11894-017-0584-7).

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Henrique Sérgio Moraes Coelho

Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina – UFRJ .Médico do Hospital São Lucas DASA

Samanta Teixeira Basto

Médica do Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médica do Hospital São Lucas DASA

Resumo

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é caracterizada por um comprometimento da oxigenação arterial no contexto de doença hepática crônica, hipertensão porta (HP) ou de shunts portossistêmicos congênitos, como resultado de dilatações vasculares intrapulmonares difusas e comunicações arteriovenosas que levam a shunt intrapulmonar da direita para a esquerda (1,2)

A relevância clínica de SHP tem aumentado ao longo da última década por diversos motivos:

- Dados preliminares sugerem que a síndrome hepatopulmonar é um fator independente na elevação da mortalidade em pacientes com cirrose .
- O reconhecimento mais cuidadoso dessa patologia aliado a novos métodos diagnósticos
- A observação que o transplante hepático pode resultar em completa resolução da síndrome e que na era MELD com pontuação especial para aqueles com hipoxemia grave os resultados são excelentes .

A definição clássica de síndrome hepatopulmonar, descrita em 1977 por Kennedy e Knudson⁽³⁾ ainda é amplamente utilizada com pequenos acréscimos ,para caracterizar esta síndrome e consiste na tríade abaixo:

- Hipoxemia menor que 80mmHg ou diferença alvéolo arterial de O₂ >15 mmHg em ar ambiente ou 20 mmHg para pacientes com mais de 60 anos
- Dilatações vasculares intrapulmonares- Identificada pelo ecocardiograma com microbo-

lhas ou pela captação de radioisótopo maior que 6% em região cerebral na cintilografia pulmonar;

- Hipertensão portal, com ou sem cirrose.

A SH é classificada quanto á gravidade da hipoxemia em:

Leve- Gradiente Alvéolo arterial de $PO_2 < 15$ ou 20 mmHg; Pressão parcial de $PO_2 > 80$ mmHg.

Moderada- Gradiente Alvéolo arterial de $PO_2 < 15$ ou 20 mmHg; Pressão parcial de $PO_2 < 80-60$ mmHg.

Grave- Gradiente Alvéolo arterial de $PO_2 < 15$ ou 20 mmHg; Pressão parcial de $PO_2 < 60 > 50$ mmHg.

Muito Grave- Gradiente Alvéolo arterial de $PO_2 < 15$ ou 20 mmHg; Pressão parcial de $PO_2 < 50$ mmHg.

EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENIA e FISIOPATOLOGIA

A prevalência de síndrome hepatopulmonar em 5 a 32% dos pacientes em fila de transplante hepático e acomete pacientes de todas as idades. .No entanto com hipoxemia significativa ($PO_2 < 60$ mmHg) associada a dilatações vasculares pulmonares, a prevalência deve ser menor entre o total de pacientes transplantados (2 a 4%) . A prevalência variável é devida à utilização de diferentes níveis de PO_2 e seleção de pacientes nos diversos estudos.

Uma vez que o gradiente alvéolo arterial aumentado pode ser mais precoce que a hipoxemia freqüentemente encontramos $DAaO_2 > 15$ com PO_2 normal. Estes pacientes devem ser monitorados quanto a possibilidade de progressão para SHP

Estudos não demonstram correlação entre os níveis de hipoxemia na síndrome hepatopulmonar e os valores de MELD e a classificação de Child-Pugh.

Cirrose hepática e HP são caracterizadas por um distúrbio na produção de moléculas vasoativas, com um desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores o que leva a marcada vasodilatação esplâncnica.

A superprodução de óxido nítrico(NO) e monóxido de carbono (CO) desempenham um papel central no desenvolvimento de vasodilatação intrapulmonar tanto pela liberação de endotelina-1, e sua ligação ao receptor ET-1B no pulmão com ativação da e-sintase (eNOS) e do iNOS como pela translocação bacteriana. Esta, nos pulmões, leva à ativação do NO com expressão de heme oxigenase, e uma maior produção de monóxido de carbono CO através da degradação do heme^(4,5) Nestes vasos dilatados a molécula de oxigênio não consegue se difundir para o centro do vaso para oxigenar o eritrócito que transita preferencialmente no centro da corrente sangüínea, supondo um fluxo laminar.

As dilatações vasculares intrapulmonares parecem ser bastante freqüentes em pacientes com cirrose e surgem antes do aparecimento da hipoxemia. Com a utilização crescente do ecocardiograma transesofágico com microbolhas, detectou-se a presença de dilatações vasculares em 70% dos pacientes com cirrose.

ASPECTOS CLÍNICOS

Mais comumente o paciente apresenta-se assintomático. O espectro clínico no entanto, é extremamente variável, desde alterações exclusivamente laboratoriais até dispnéia em repouso. O achado simultâneo de baqueteamento digital, cianose, telangiectasias e em paciente com hipertensão porta são altamente sugestivos de SHP.

Usualmente em pneumopatas, a posição ortostática costuma levar a aumento do volume corrente e melhora da dispnéia ocorrendo o inverso na síndrome hepatopulmonar, onde o indivíduo ao assumir a posição ortostática, ocorre piora da dispnéia – chamada platipnéia, além da queda da saturação – ortodeoxia, dado que o shunt pulmonar se intensifica na posição sentada ou em ortostase.

DIAGNÓSTICO

Oximetria de pulso e muito mais especificamente, a diferença na saturação de oxigênio (SaO₂) entre as posições supina e vertical, podem ser usadas como screening para identificar pacientes com oxigenação prejudicada e possível SHP. [44]. O valor de corte de 96% proposto anteriormente para SaO₂, foi recentemente considerado inadequado quanto à sua sensibilidade (29%) para discriminação de HPS [5,6]

Neste último estudo⁽⁶⁾, os autores descobriram que o ponto de corte ideal de SaO₂ para detecção de HPS foi de 97%, com sensibilidade de apenas 56% e um valor preditivo negativo de 83% ou seja, 17% dos pacientes com SaO₂ ≥96% tinham HPS. O diagnóstico de hipoxemia deve ser confirmado com gasometria arterial e mais importante, verificar-se o alargamento da DA-aO₂.

A tomografia do tórax e a espirografia são utilizadas principalmente para excluir outras causas comuns de doença pulmonar associada como DPOC e Hidrotórax hepático.

Para a confirmação da dilatação pulmonar, podemos utilizar a ecocardiograma com microbolhas, que tem elevada sensibilidade (71%) para dilatações pulmonares em uma coorte de candidatos ao TX. Ou seja, são identificados pacientes com dilatação vascular pulmonar sem hipoxemia, podendo corresponder a uma forma frustra ou inicial da SHP⁽⁷⁾.

Outro método para avaliar a presença indireta de vasodilatação pulmonar é a cintilografia pulmonar de perfusão, Normalmente o radiotraçador (macroagregados de albumina marcada, com diâmetro de 20-60 mm) é retido na circulação pulmonar. Na SHP ocorre a passagem através das dilatações pulmonares, de forma precoce e intensa deste marcador para a circulação sistêmica,

detectando-se o marcador no cérebro, fígado e rins e podendo ser quantificado o shunt que se correlaciona com gravidade..

A angiografia permite uma visualização mais detalhada do shunt e do seu padrão. Deve ser utilizada para confirmação, se outros métodos não forem suficientes ou se existe alguma tentativa de tratamento local com embolização, visto o método ser mais invasivo.

TRATAMENTO

Não existe ainda um tratamento clínico claramente definido para SHP.

Existem assim, relatos anedotais com uso de diversas medicações como cápsulas de alho, azul de metileno, aspirina, norfloxacin entre outros. Não existem estudos controlados e com amostragem satisfatória para estabelecer seu papel no tratamento de SHP.

Até meados da década de 80, a SHP era considerada contra-indicação absoluta ao TH. Com o aumento do número de transplantes, ainda nesta época, já havia a perspectiva de SHP ser uma indicação ao TH ^(9,10,11,12)

A partir de 1990 quando dois estudos mostraram reversão da hipoxemia após o transplante em pacientes que anteriormente seriam excluídos do procedimento, ficou clara que a idéia de exclusão destes pacientes deveria ser revista ^(9,10). Mais recentemente PaO₂ < 60 foi incorporado ao MELD (Model for End Stage of Liver Disease) como critério de gravidade o que implica na possibilidade de submeter estes pacientes mais precocemente ao transplante hepático, o que tem melhorado os resultados nos últimos anos

Mais recentemente uma PaO₂ de ar ambiente pré-transplante $\leq 44,0$ mm Hg mostrou ser um preditor mais importante de mortalidade no pós-transplante em uma coorte de 973 candidatos a transplante hepático, destacando a importância de estadiamento da SHP pré-operatório ⁽¹⁴⁾. Na era MELD os resultados do transplante hepático para SHP melhoraram, com sobrevivência de 5 anos de 88%, sendo que a maioria foi beneficiada com pontuação especial se pO₂ fosse menor que 60%

Como resultado de melhorias no manejo perioperatório de pacientes com HPS, com avaliação regular da gravidade da hipoxemia e TH antes do agravamento da hipoxemia, os dados atuais sugerem que a sobrevivência a longo prazo após o LT não está mais associada com o grau de hipoxemia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 -Abrams, G. A.; Fallon, M. B. "The hepatopulmonary syndrome." *Clin Liver Dis* 1:185-200,1997.

2 - Rodeiguez-Roisin, R.; Krowka, M.J. Hepatopulmonary Syndrome – A Liver-Induced Lung Vascular Disorder *New Engl J Med* 358(22), 29 2008

- 3 - Kennedy, T C.; Knudson, R. J. "Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis." *Chest* 72:305-9, 1977.
- 4 - Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Ann Gastroenterol.* 2020 May-Jun;33⁽³⁾:237-249. doi: 10.20524/aog.2020.0474. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32382226; PMCID: PMC7196609
- 5 - Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int* 2015;35:1646-1660. .
- 6 - Forde KA, Fallon MB, Krowka MJ, et al; Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease 2 Study Group. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation. *Hepatology* 2019;69:270-281
- 7 - Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-1288.
- 8 - Barbosa, W.F. Síndrome hepatopulmonar: prevalência e papel do ecocardiograma transesofágico com contraste no espectro da doença pulmonar e na cirrose hepática. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo, 2003.
- 9 - Eriksson, L.S.; Soderman, C.; Ericzon, B.C. et al. "Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: Evidence for a hepatopulmonary syndrome." *Hepatology* 1990;12:1.350-7,
- 10 - Stoller, J.; Mooedie, D.; Schiavone, W. et al. "Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation." *Hepatology* 1990;11:54-8
- 11 - Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, et al. "Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database." *Liver Transpl*; 10⁽²⁾:174-82, 2004 Feb.
- 12 - Mandell, M. S. "Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end stage liver disease (MELD) era" *Liver Transpl*, vol 10, No 10, suppl 2: S54-S58, outubro 2004.
- 13 - Krowka, M.J. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study by relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen and brain uptake after (99m) TC MAA lung scanning. *Chest* 118⁽³⁾: 615-24, 2000.
- 14 - Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014;146:1256-1265.e1.
- 15 - Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013;57:2427-2435.



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE V

MODERADOR: CRISTIANE VILLELA (RJ)

FÍGADO E COVID 19 NAS HEPATOPATIAS CRÔNICAS

Carlos Eduardo Brandão Mello

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

João Marcello de Araujo Neto

Professor Adjunto Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médico do Instituto Nacional do Cancer (INCa).

Introdução

Desde dezembro de 2019, um surto de infecção por um novo Coronavírus (SARS-CoV-2), iniciado em Wuhan (China), se tornou uma pandemia, promovendo séria ameaça à saúde pública em todo o mundo. O primeiro caso documentado no Brasil foi em 26 de fevereiro de 2020 e, desde então, o mundo já registrou mais de 170 milhões de novos casos (até junho/2021).^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

A maioria dos casos de infecção pelo COVID-19 (> 80%) são assintomáticos ou com sintomas leves que se resolvem sem necessidade de tratamento específico. Entretanto, cerca de 15% podem evoluir com pneumonia intersticial grave e ter taxas de mortalidade de 2% a 5%. Em geral, as formas graves decorrem de dano alveolar pulmonar e insuficiência respiratória grave (SARS).^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

O envolvimento hepático na infecção pelo COVID-19 tem sido objeto de estudo em que se analisaram os mecanismos fisiopatológicos e os aspectos clínicos e que podem ser resumidos a seguir em 5 tópicos distintos:^{10,11,12,13}

Quadro 1: Envolvimento e Manifestações Hepáticas na COVID 19

- **Potenciais mecanismos de lesão hepática**
- **Manifestações Hepáticas em sujeitos sem hepatopatias prévias**
- **Manifestações Hepáticas em sujeitos com hepatopatias prévias**
- **Manifestações GI e Hepatobiliares Inaugurais**
- **Manifestações da COVID 19 em pacientes com cirrose hepática, doenças autoimunes, CHC e Transplante Hepático**

A) Potenciais mecanismos de lesão hepática

Estudos de biologia molecular por técnicas de RT-PCR revelaram a presença do genoma viral no tecido hepático e nas células de revestimento do epitélio biliar. O dano hepático na infecção pelo COVID 19 pode decorrer do efeito citotóxico viral direto, mas também é possível ocorrer dano secundário imunomediado ou desencadeado pela tempestade inflamatória (bystander hepatitis), com a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6.^{10,11,12,13}

É importante citar que o dano hepático, no contexto de infecções graves, pode também ser decorrente de hepatite isquêmica, a sepse ou a congestão venosa do fígado pela sobrecarga cardíaca direita nos pacientes com pneumonia intersticial e fibrose pulmonar.

Outra possibilidade diz respeito a lesão hepática induzida por fármacos, a destacar os medicamentos amplamente utilizados no manejo dos pacientes com COVID-19, seja de forma preventiva, nas formas leve à moderadas e nas formas graves, e que podem causar lesão hepática, como antibióticos macrolídeos (azitromicina, claritromicina), quinolonas, e inibidores da beta-lactamase (clavulanato), antivirais como Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir, Atazanavir, Remdesivir, inibidores da IL-6 e imunomoduladores, como Tocilizumab, Siltuximab, Sarilumab, e outros como Cloroquina e Hidroxicloroquina, Nitaxozanida e Ivermectina.^{10,11,12,13}

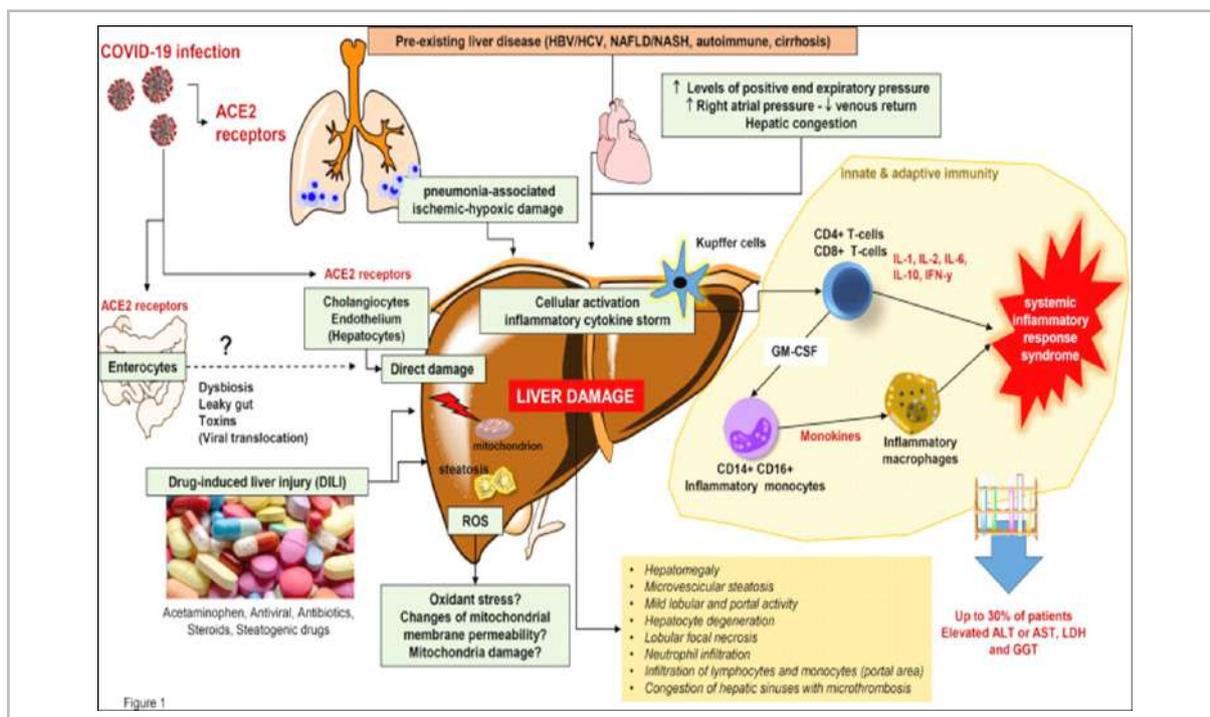
A possibilidade de interação medicamentosa deve ser lembrada com o uso de antivirais como o Ritonavir e de alteração do intervalo QT com o emprego da cloroquina/hidroxicloroquina.^{10,11,12,13}

Estudos anatomopatológicos de fragmentos hepáticos revelaram a presença de esteatose microvesicular associada de processo inflamatório portal e lobular, além de necrose hepática focal e centrolobular. São aspectos morfológicos muito semelhantes aos descritos na sepse e doença gordurosa não alcóolica do fígado. Quadro 2 e Figura 1

Quadro 2: Potenciais Mecanismos de Lesão Hepática pela COVID 19

<p>• Efeito citopático direto:</p>
<p>- Hepátocitos e colangiócitos ricos em receptores de ACE2</p>
<p>• Efeito citopático indireto:</p>
<p>- Tempestade inflamatória (citokine storm)</p>
<p>• Dano por isquemia-hipoxia associada a pneumonia • Disbiose provocada por translocação viral • Stress oxidativo e disfunção mitocondrial • Congestão Hepática</p>
<p>- Provocada por aumento da PEEP e sobrecarga atrial direita</p>
<p>• DILI (drug induced Liver injury) - hepatite medicamentosa</p>
<p>- Quinolonas - Clavulanatos - Macrolídeos (azitromicina e claritromicina) - Antivirais (ribavirina, remdesivir, Ritonavir/Lopinavir) - Inibidores de IL-6 (tocilizumab, siltuximab, sarilumab)</p>

Figura 1: Potenciais Mecanismos de Lesão Hepática pela COVID 19



B) Manifestações hepáticas em pacientes sem hepatopatias prévias:

Cerca de 2% a 11% dos casos de infecção pelo COVID 19 apresentavam anormalidades laboratoriais hepáticas. A frequência de elevação das aminotransferases variou de 20% a 53%, sendo esta ocorrência maior nos pacientes com manifestações clínicas mais graves (ALT, AST > 2 x limite superior da normalidade (LSN). Nos casos leves, o aumento das enzimas hepáticas parece ser transitório e sem repercussões clínicas, não sendo necessário nenhum tratamento específico.^{10,11,12,13}

Na análise preliminar de 1076 pacientes chineses infectados pela COVID-19 vistos no CUIMC, a frequência de elevações de AST/ALT > LSN foi de 33%; maior de 2 x o LSN de 10% e > 5 x o LSN de 2.4%. A elevação de AST maior do que a ALT pode sugerir, também, a possível contribuição da AST oriunda de outros sítios fora do fígado, principalmente músculos.

Aumento isolado de gamaglutamiltranspeptidase (GGT) foi também observado em até 54% dos pacientes, sendo, na grande maioria dos casos associado a fosfatase alcalina normal. Sabe-se que as células dos ductos biliares (colangiócitos) tem grande expressão de enzima conversora de angiotensina 2 que funciona como receptor viral.

Embora o aumento de GGT já tenha sido evidenciado nesta pandemia, ainda não se sabe se doenças colestáticas podem ser exacerbadas pelo SARS-CoV-2.^{10,11,12,13}

Aumento das bilirrubinas e redução das concentrações de albumina são pouco frequentes, mas podem ocorrer, principalmente, nos casos de evolução mais grave. Nestes, observou-se também alterações da coagulação, como prolongamento do tempo de protrombina, plaquetopenia, fibrinólise, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e episódios de tromboembolia pulmonar.

Outras causas aventadas para as elevações de aminotransferases dizem respeito aos mecanismos de hipóxia, isquemia, miosites, hepatotoxicidade por drogas e a síndrome de resposta inflamatória com a liberação de citocinas.

C) Manifestações hepáticas em pacientes com hepatopatias prévias:

Na China, cerca de 300 milhões de indivíduos são portadores de infecção pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) ou apresentam doença hepática crônica de etiologia metabólica. Desta forma, não seria incomum a ocorrência de infecção pelo novo coronavírus em pacientes com doenças hepáticas prévias. Admite-se que 2% a 11% dos pacientes com COVID-19 na China apresentavam doenças hepáticas crônicas pré-existentes.

Em relação às hepatites virais, não está estabelecido que pessoas com infecção crônica pelo HBV, HCV e/ou HDV estejam sob risco aumentado de infecções mais graves. No caso da hepatite C, talvez o maior impacto da pandemia seja no atraso das metas da OMS para a eliminação desta doença em 2030^{14,15}. Nos pacientes com hepatite crônica viral B ou C o tratamento antiviral deve ser mantido. Não há restrições para o início de novos tratamentos em pacientes com indicações clínicas.^{14,15}

É plausível que pacientes com doença hepática crônica e cirrose hepática, à semelhança dos diabéticos, hipertensos, cardiopatas, portadores de DPOC e insuficiência renal crônica, possam apresentar maior susceptibilidade a infecções graves pelo SARS-CoV-2, porém este fato precisa ser avaliado por estudos clínicos.^{16,17,18,19,20}

Atenção especial deve ser dispensada aos pacientes com cirrose descompensada Child B ou C e aqueles com hepatopatias crônicas em idade avançada.^{16,17,18,19,20}

Em uma revisão sistemática, hepatopatia crônica foi associada a maior gravidade na covid-19 (OR 1,48, IC95% 1,17-1,87, $p=0,001$) e de mortalidade geral (OR 1,78, IC95% 1,09-2,93, $p=0,02$)¹⁶. Singh & Khan, em uma coorte multicêntrica, analisaram 2.780 pacientes americanos com covid-19, 250 (9%) com doença hepática prévia – sendo 50 (1,8%) cirróticos – e concluiu que doença hepática foi associada a um aumento de mortalidade (RR 2,2; $p<0,001$), especialmente naqueles com cirrose (RR 4,6, $p<0,001$)¹⁷.

O sistema nacional de saúde de veteranos de guerra dos Estados Unidos avaliou os resultados de testes para SARS-CoV-2 e a presença de cirrose. Naqueles com infecção pelo coronavírus, a presença de cirrose foi associada com aumento de hospitalização (RRa 1,37), ventilação mecânica (RRa 1,61) e mortalidade (RRa 1,65, IC95% 1,18-2,30)¹⁸.

Analisando os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 em duas coortes – uma internacional com pacientes com hepatopatia crônica ($n=745$, incluindo 386 cirróticos e 359 sem cirrose) e outra controle britânica ($n=620$, sem hepatopatia) –, o estudo de Marjot e colaboradores¹⁹, após análise multivariada, identificou a presença de cirrose como fator associado a mortalidade no grupo com hepatopatia crônica: OR 1,9 (IC95% 1,03 – 3,52, $p=0,04$) para Child A; OR 4,14 (IC95% 2,24-7,65, $p<0,001$) para Child B e OR 9,32 (IC95% 4,8-18,08, $p<0,001$) em comparação com os não cirróticos, sendo que a mortalidade foi de 32% nos cirróticos. Ademais, na comparação com indivíduos sem doença hepática, pareada por escore de propensão, a presença de cirrose descompensada aumentou significativamente a mortalidade naqueles com Child B (+20%) e C (+38,1%). A descompensação hepática ocorreu em 46% dos pacientes cirróticos.

Em outro estudo com duas coortes internacionais para registro de desfechos de indivíduos com hepatopatia crônica e covid-19, a taxa de mortalidade em pacientes com cirrose ($n= 103$) foi de 39,8%, sendo que a cirrose descompensada (OR 4,9 para Child B e OR 28 para Child C) foi estatisticamente associada a aumento de mortalidade nos indivíduos com hepatopatia crônica. Além disso, houve descompensação hepática em 36,9% dos indivíduos, o que também foi associado a um aumento da mortalidade²⁰.

Sinais de descompensação da cirrose como encefalopatia hepática, icterícia, ascite ou sangramento digestivo devem ser avaliados para a possibilidade de se relacionarem com o COVID-19.^{16,17,18,19,20}

No contexto do COVID-19, o uso de sistemas de diálise hepática em pacientes com sinais de insuficiência hepática pode ser considerado, mas necessita de mais estudos.

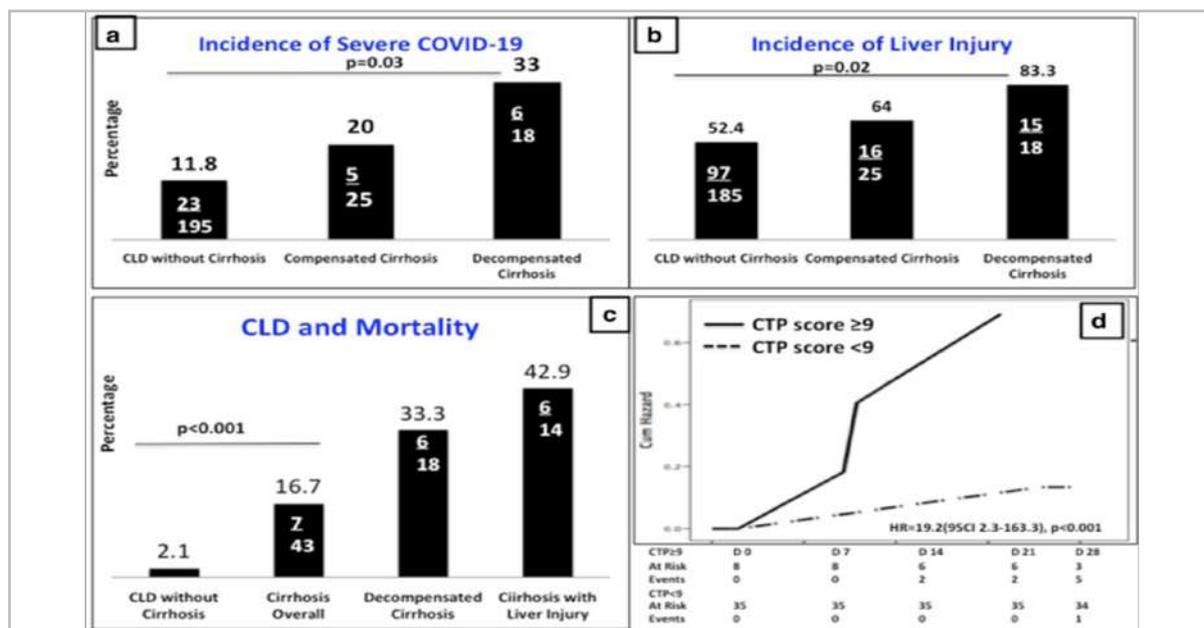
Por fim, em uma coorte multinacional asiática, com pacientes com doença hepática crônica, sendo 43 cirróticos e 185 sem cirrose, a infecção pelo SARS-CoV-2 foi responsável por descompensação da doença crônica em 20% dos cirróticos, um escore de Child ≥ 9 na apresentação foi forte preditor de mortalidade (ASC ROC 0,94, RR 19,2 [IC95% 2,3 – 163,3], $p < 0,001$) e a mortalidade em pacientes com cirrose descompensada foi de 43% ²¹.

A recomendação internacional do ACIP/CDC considera vacinar indivíduos com idade entre 16-64 anos com comorbidades que aumentam o risco de complicações graves pela covid-19 na fase 1c. Há duas listas de doenças: uma em que há um risco aumentado estabelecido na literatura e outra em que ainda há dados limitados sobre o impacto da comorbidade, a qual inclui doenças hepáticas. O termo doença hepática é genérico e nas observações o CDC traz destaque para a condição de cirrose. ²²

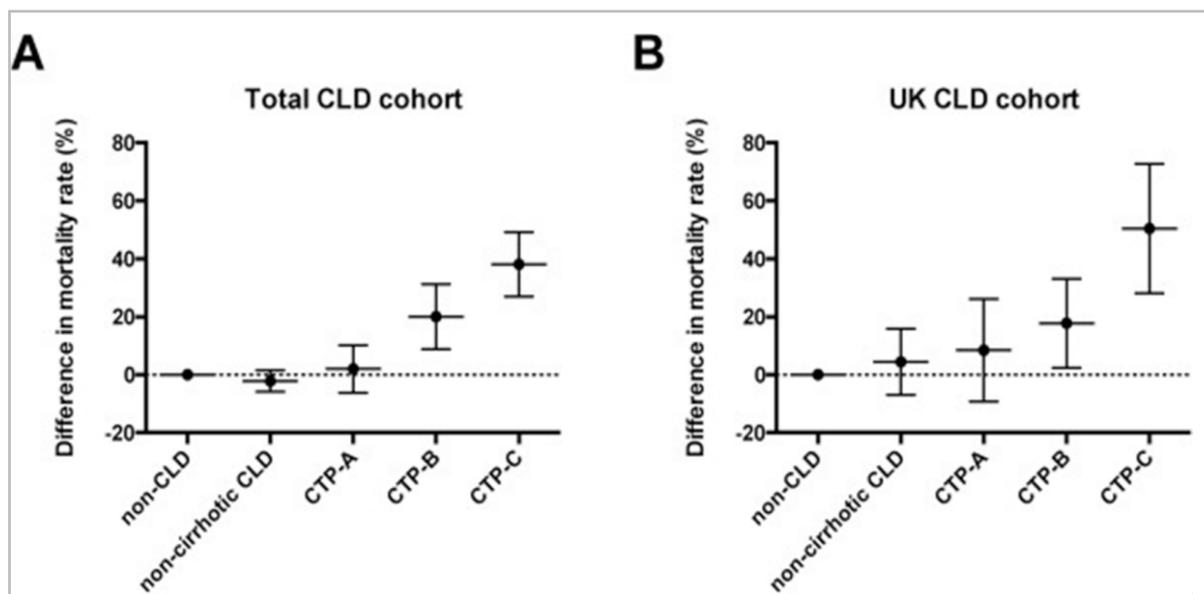
O CDC Europeu, por sua vez, inclui hepatopatas como condição de base associada a maior risco de gravidade na estratégia de priorização da vacinação. ²³ Como exemplo de país da União Europeia, a Alemanha incorpora no grupo 3, alta prioridade, as pessoas com hepatopatas ²⁴. Já o NHS do Reino Unido traz, na prioridade 6 – condições clínicas de alto risco para adultos entre 16 e 65 anos, doença hepática, sem especificações de etiologia ou gravidade ²⁵.

Levando-se em consideração a pequena oferta de vacinas para covid-19 no Brasil e a necessidade de priorização de indivíduos com maior risco de gravidade e mortalidade para o agravo visando a melhora prognóstica em caso de infecção pelo SARS-CoV-2 e mitigação dos efeitos da pandemia, o Programa Nacional de Hepatites Virais decidiu incluir cirrose no grupo de comorbidades prioritárias para vacinação contra covid-19. Figuras 2 e 3

Figura 2: Manifestações Hepáticas na COVID 19 em sujeitos com hepatopatia crônica previa.



Sarin et al., Hepatol Int. 2020;14(6):690-700

Figura 3: Desfechos da COVID 19 em sujeitos com hepatopatias crônicas

arjot T et al. J Hepatol. 2020, S0168-8278(20)33667-9

D) Manifestações hepatobiliares e gastrointestinais

Em cerca de 2% a 10% dos casos, as manifestações inaugurais do COVID-19 são gastrointestinais ou hepatobiliares. Os principais sintomas digestivos descritos são náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, mesmo na ausência de sintomas respiratórios. É possível que pacientes com este perfil possam apresentar pior evolução.^{1,11,12,13}

Outras formas de apresentação já foram descritas como a dor abdominal em quadrante superior direito, simulando quadros de colecistite alitiásica e dor abdominal em barra, sugerindo pancreatite aguda viral.

Há relatos de apendicite aguda, adenites mesentéricas e de falsos quadros de abdômen agudo em pacientes com COVID-19.

Desse modo, deve-se aumentar o índice de suspeição para os sintomas inespecíficos fora do sistema respiratório que pode ser útil para as medidas de testagem e isolamento precoce dos pacientes.

O RNA viral do SARS-COV2 pode ser detectado nas células intestinais e nas fezes, sugerindo a possibilidade de transmissão oro-fecal. Contudo, mais estudos neste âmbito são necessários.^{1,11,12,13}

E) Manifestações hepáticas em pacientes com doenças autoimunes, colestáticas, CHC e transplante hepático.

Ainda não se sabe se pacientes com doenças autoimunes em tratamento ou após o transplan-

te hepático têm maior risco nas infecções pelo COVID-19. Estudos com pacientes imunossuprimidos na Itália por outras doenças não evidenciaram maior risco desta população.^{26,27,28}

As orientações de guidelines internacionais sugerem que os pacientes em imunossupressão e não infectados pelo COVID 19 devem continuar utilizando as medicações nas doses habituais durante a pandemia, evitando-se assim exacerbações (flare) da doença hepática.^{26,27,28}

Nos pacientes com COVID 19, pode-se reduzir a dose da prednisona para 10mg/dia e reduzir azatioprina, micofenolato e inibidores de calcineurina, principalmente no contexto de linfopenia, febre ou piora pulmonar. Contudo, ainda não se sabe qual a melhor estratégia para manejo da imunossupressão durante a infecção pelo COVID-19.

Estudo de D'Antiga et al. (2020) em Bergamo, demonstraram que entre 200 transplantados de fígado, incluindo 10 pacientes hospitalizados, 100 com hepatite autoimune e 3 em quimioterapia para hepatoblastoma, nenhum desenvolveu doença pulmonar clinicamente significativa, embora 3 testassem positivo para o COVID 19.²⁷

Embora sejam relatadas altas taxas de internações e mortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos com COVID-19, em um estudo com pacientes após transplante hepático, quando os dados foram ajustados para idade e comorbidades, não houve mais risco de morte no grupo de transplantados²⁸

Diversos casos de COVID-19 manifestados com insuficiência hepática aguda foram relatados na literatura. Trata-se de um perfil grave de pacientes que pode requerer medidas de tratamento intensivo do fígado, incluindo transplante hepático^{26,27,28}

Pouco se conhece até o presente momento sobre o comportamento da infecção pelo COVID-19 em pacientes com neoplasias primárias do fígado. Pacientes com cirrose, hepatite autoimune em uso de imunossupressão e após transplante hepático devem ser orientados a entrar em contato com a equipe médica se apresentarem febre e/ou sintomas respiratórios.

A estratificação de risco e orientação sobre necessidade de procurar serviço de urgências médicas deve ser feita conforme a gravidade dos sintomas.^{26,27,28}

Referências bibliográficas

1- Pan L, et al., *Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study*, *Am J Gastroenterol*.

2- Zhang C, et al. *Liver injury in COVID-19: management and challenges*. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. [www.thelancet.com/gastrohep](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1) Published online March 4, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)

3- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. *Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China*. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.

- 4- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 5- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
- 6- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
- 7- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; published online Feb 24. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- 8- Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; published online Feb 19. DOI:10.1136/bmj.m606.
- 9- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 24. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 10- Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020; published online Feb 4. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766> (preprint)
- 11- Joint GI society message: COVID-19 clinical indights for our community of gastroenterologists and gastroenterology care providers. <https://www.aasld.org/about-aasld/media/joint-gi-society-message-covid-19-clinical-insights-our-community>.
- 12- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3. pii: S0016-
- 13- Xiao F, Tang M, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-Gastroenterology. 2020 Mar 3. pii: S0016-5085(20)30282-1. [Epub ahead of print]
- 14- Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol*. 2021;74⁽¹⁾:31-36. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.042
- 15- Kondili LA, Marcellusi A, Ryder S, Craxi A. Will the COVID-19 pandemic affect HCV disease burden?. *Dig Liver Dis*. 2020;52⁽⁹⁾:947-949. doi:10.1016/j.dld.2020.05.040.
- 16- Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14⁽⁵⁾:612-620. doi:10.1007/s12072-020-10078-2.
- 17- Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159⁽²⁾:768-771.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064.
- 18- Ioannou GN, Liang PS, Locke E, et al. Cirrhosis and SARS-CoV-2 infection in US Veterans: risk of infection, hospitalization, ventilation and mortality [published online ahead of print, 2020 Nov 21]. *Hepatology*. 2020;10.1002/hep.31649. doi:10.1002/hep.31649.
- 19- Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with

chronic liver disease: An international registry study [published online ahead of print, 2020 Oct 6]. *J Hepatol.* 2020;S0168-8278(20)33667-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.024.

20- Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73⁽³⁾:705-708. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013.

21- Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int.* 2020;14⁽⁶⁾:690-700. doi:10.1007/s12072-020-10072-8.

22- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions – Update Dec. 29, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.

23- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA – 22 December 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-and-prioritisation-strategies.pdf>.

24- Deutsche Welle. COVID: German regulations on who gets vaccine first – 18.12.2020. Disponível em: <https://www.dw.com/en/covid-german-regulations-on-who-gets-vaccine-first/a-55987647>.

25- Public Health England. COVID-19 vaccination first phase priority groups – Updated 27 January 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-care-home-and-healthcare-settings-posters/covid-19-vaccination-first-phase-priority-groups>.

26- D'Antiga et al. Coronaviruses and immunosuppressed patients. Facts during the third epidemic Liver Transplantation 2020. <https://doi.org/10.1002/LT25756>.

27- Cardoso, F. Liver Transplantation in an ICU dominated by covid-19. *Liver transplantation* 2020.04 April 2020. <https://doi.org/10.1002/lt.25770>.

28- Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020.

29- Nota técnica da Sociedade Brasileira de Hepatologia sobre Manifestações Hepáticas na COVID 19. 22 de Março de 2020.

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE VACINAÇÃO PARA COVID 19 PODE?

Maria Lucia Ferraz
EPM/Unifesp



Declaração de potenciais conflitos de interesse

- ❖ Sou membro do Comitê Técnico Assessor de Hepatites Virais da Secretaria de Estado da Saúde
- ❖ Participo da assessoria em Hepatites Virais do Programa de Aids, DST e Hepatites Virais do Ministério da Saúde
- ❖ Realizei palestras e participei de estudos clínicos das empresas Gilead Sciences, Siemens e Abbvie nos últimos 12 meses



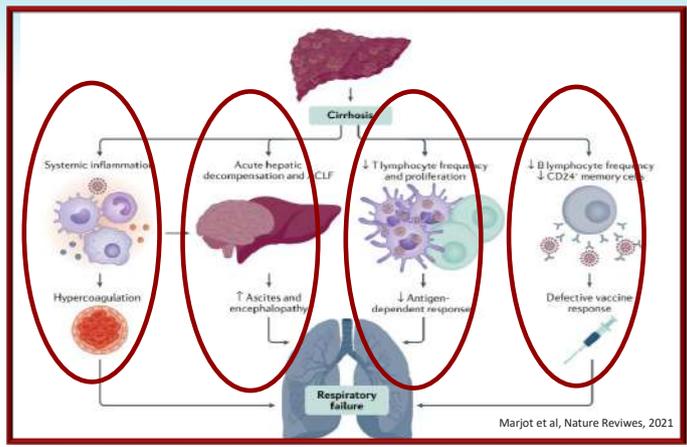
Vacinação para Covid-19 em cirróticos

Algumas perguntas que tentaremos responder

- Por que vacinar o paciente com cirrose?
- Qual vacina utilizar no cirrótico?
- A resposta à vacina do paciente com cirrose é diferente?
- O tipo de doença hepática deve acarretar abordagem diferente?
- Existem eventos adversos relevantes em cirróticos?
- Afinal, Podemos vacinar os cirróticos?



Por que vacinar o paciente com cirrose?



Marjot et al, Nature Reviews, 2021

Mortalidade por Covid-19 em cirróticos

	Mortality		
	Once hospitalized	Once admitted to ICU	Once receiving invasive ventilation
CLD without cirrhosis	8%	20%	21%
CP-A	22%	40%	52%
CP-B	39%	62%	74%
CP-C	54%	79%	90%

Marjot et al, J Hepatol, 2020

Por que vacinar o paciente com cirrose?

Resposta:

- Porque a doença em cirróticos é grave
- Porque a mortalidade é elevada
- Assim, o paciente com cirrose deve ser considerado um **GRUPO PRIORITÁRIO** nas estratégias de vacinação



Lazarus et al. J Hepatol. 2017;67:665-666

Qual vacina utilizar no cirrótico?

-  Vacinas de RNA mensageiro: Moderna® e Pfizer®
-  Vacinas de adenovírus: AstraZeneca® e Janssen®
-  Vacinas de vírus inativado: Coronavac®

Qual vacina utilizar no cirrótico?

Pfizer	214 pacientes com doença hepática leve e 3 com moderada/grave Sem resultados em separado
Moderna	196 pacientes com DHC incluídos. Sem resultados em separado
AstraZeneca	Excluíram alteração de testes hepáticos, HBsAg+, DHC, álcool, imunossupressão
BB vaccine	Pacientes com DHC e imunossupressão excluídos

Sharma et al, J Clin Exp Hepatol, 2021

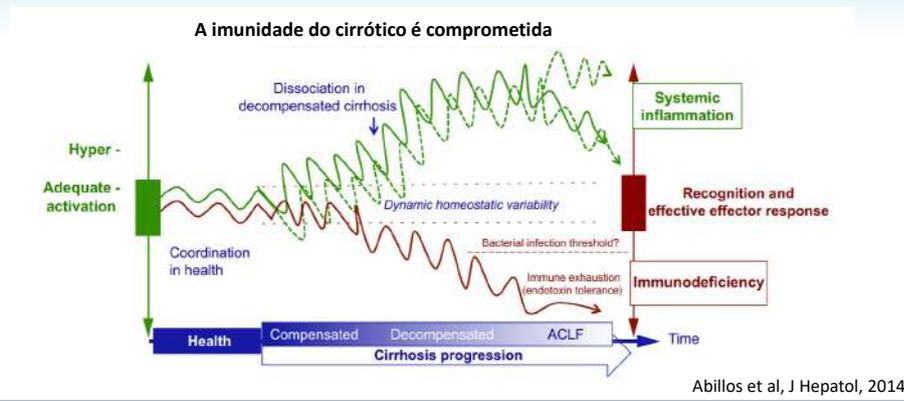
Qual vacina utilizar no cirrótico?

Resposta

-  Não há dados para concluir sobre efetividade
-  Não há dados para concluir sobre superioridade de uma vacina sobre outra
-  Há pelo menos 4 *trials* em andamento:
 - resposta imune em DHC à Pfizer, AZ e Coronavac
 - Az em cirrose
 - vacina em ISS (cirrose, HAI, Tx)
 - vacina em DHC e CHC de vida real na França



A resposta à vacina no cirrótico é diferente?



A resposta à vacina no paciente com cirrose é diferente?

A resposta a outras vacinas é inferior em cirróticos

- Influeza: 75% em cirróticos vs 100% em não cirróticos
- Hepatite B: 62% em cirróticos vs 97% em não cirróticos
- Hepatite A: menores títulos de anticorpos em cirróticos
- Pneumococco: declínio de anticorpos mais rápido que controles

Cornberg et al, J Hepatol, 2021

A resposta à vacina é diferente no cirrótico?

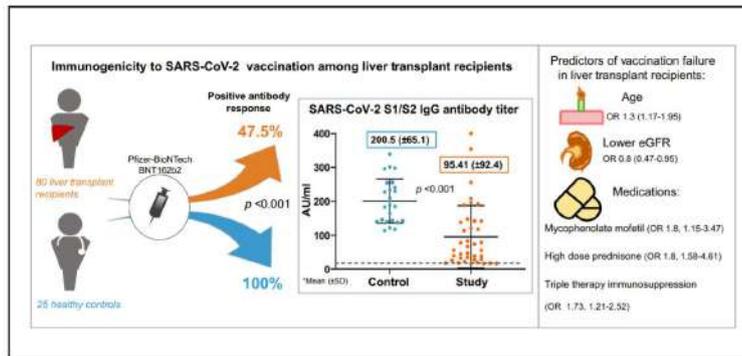
Resposta:



Sim, a resposta deve ser INFERIOR, embora não haja estudos comparativos entre cirróticos e não cirróticos

De qualquer modo, doses de reforço e esquemas de revacinação devem ser priorizados nesta população

O tipo de doença hepática indica abordagem diferente?



Rabinovich et al, J Hepatol, 2021

O tipo de doença hepática indica abordagem diferente?

Resposta:

Dada a maior gravidade dos casos, populações específicas como transplantados de fígado, portadores de neoplasias ou doenças autoimunes hepáticas devem ser vacinados, uma vez que os benefícios da vacina superam as particularidades destes grupos de pacientes

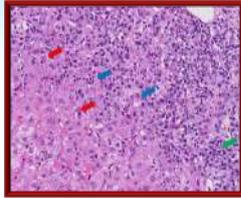


Há eventos adversos relevantes em cirróticos?

Não há estudos nesta população para avaliar esta questão

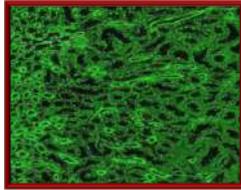
Os *trials* de vacinas que incluíram pacientes com doença hepática (escassos) não identificaram particularidades nesses pacientes

Há eventos adversos relevantes em cirróticos?



Hepatite autoimune induzida pela vacina (Moderna)

Vuille-Lessard et al, J Autoim 2021



Hepatite autoimune com anti-mitocôndria atípico induzida pela vacina (RNAm)

Ghielmetti et al, J Autoim 2021

Em resumo

- A infecção por Covid-19 em pacientes cirróticos tem maior gravidade e a mortalidade é elevada
- Os estudos de vacinação em hepatopatas são escassos mas as vacinas disponíveis parecem ser seguras nesta população
- A resposta à vacina parece ser inferior, agravada nos estados de maior imunossupressão (neoplasias, transplante, tratamentos imunossupressores)
- Eventos adversos significativos não têm sido descritos. Doenças autoimunes hepáticas têm sido relatadas

CONCLUSÃO

Vacina contra Covid-19 no cirrótico: pode?

Não só pode como deve!!



TRANSPLANTE HEPÁTICO E A COVID-19

Mario Reis Alvares-da-Silva

Mensagens para guardar

- *Elevação de aminotransferases é comum em casos de COVID-19*
- *A COVID-19 aumentou a mortalidade por doenças hepáticas*
- *A pandemia aumentou o número de casos de doença hepática alcoólica em lista de espera para transplante*
- *O número de transplantes não foi afetado pela pandemia*
- *Transplante deve ser evitado em pacientes com viremia positiva*
- *Vacina para proteção contra COVID-19 está indicada em pacientes transplantados*
- *Casos de COVID-19 em transplantados não são mais graves que na população em geral*

A COVID-19 exerce influência direta e indireta sobre o fígado. Os hepatócitos e as células duculares hepáticas expressam os receptores ACE2, o que faz com que o SARS-CoV-2, como um vírus não hepatotrópico, possa provocar dano hepático. De fato, elevação assintomática de aminotransferases costuma ocorrer de 14 a 76% dos pacientes com COVID-19, sendo mais frequentemente descrita em pacientes com doença grave. Além disso, pacientes cirróticos com COVID-19 têm mortalidade mais elevada que a população geral. No diagnóstico diferencial de manifestações hepáticas do vírus há que se considerar a possibilidade de hepatotoxicidade e devem ser ainda afastadas outras infecções virais. Casos de insuficiência hepática aguda grave já foram descritos em pacientes com COVID-19. Entretanto, o SARS-CoV-2 está associado também ao desencadeamento de hepatite autoimune, colangite biliar primária e, mais especialmente, a quadros de colangite esclerosante

De forma indireta, a pandemia tem tido impacto significativo na doença hepática crônica, em função da diminuição do cuidado especializado, o que deve resultar em mais casos de hepatites virais, cirrose e carcinoma hepatocelular avançado nos próximos anos. A mortalidade hepática, por sua vez, já está aumentando desde o final de 2019.

A pandemia tem ainda se relacionado a um maior consumo alcoólico, o que tem se refletido no maior número de pacientes listados e transplantados por essa causa. Ademais, a mortalidade em lista de espera é maior nos pacientes infectados pelo vírus, muito especialmente naqueles com MELD igual ou superior a 15 e que apresentam sintomas respiratórios com dispneia.

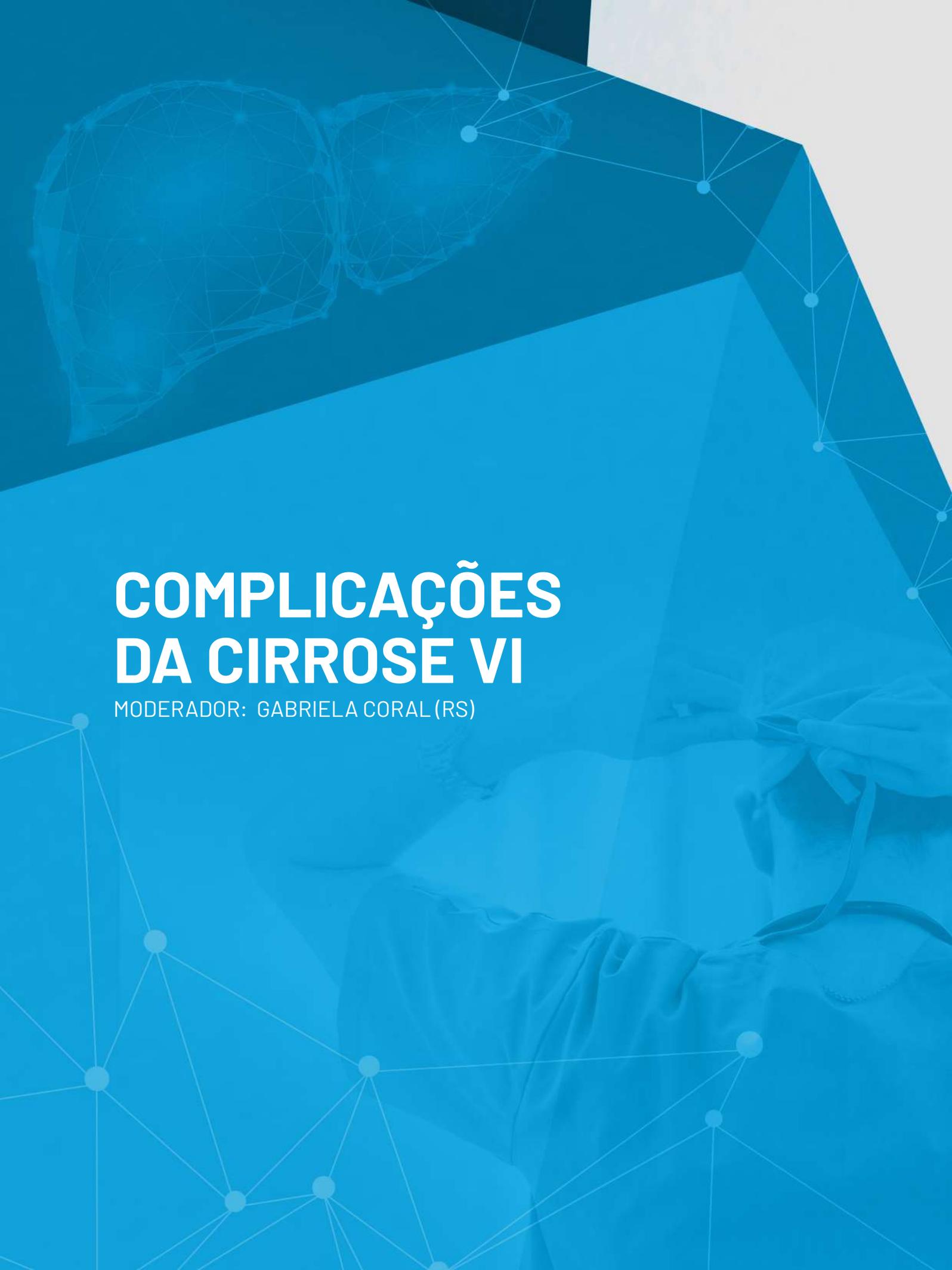
Em um primeiro momento, vários centros transplantadores em todo o mundo reduziram o número de transplantes. Entretanto, dados da Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), dos Estados Unidos, mostram que o número de transplantes de fígado não foi afetado naquele país em 2020. Outro receio inicial foi a evolução da COVID-19 em pacientes transplantados de fígado. Dados recentes mostram que a mortalidade nesta população é similar aos não-transplantados.

O transplante hepático deve ser evitado em pacientes com COVID-19, embora haja relatos de transplante de pacientes positivos para SARS-CoV-2, inclusive com doadores com viremia igualmente detectada. A American Association for the Study of the Liver (AASLD) recomenda contra o transplante em pacientes com COVID-19. Entretanto, 21 dias após a resolução dos sintomas e em pacientes com viremia não detectada, o transplante poderia ser feito.

A vacinação para COVID-19 é mandatória em pacientes transplantados, mesmo que a soropositividade induzida possa ser menor nesta população, de acordo com alguns estudos. A dose é a convencional, com intervalo de 14 dias entre a vacina para COVID-19 e outras vacinas que possam estar indicadas nesta população. Através do link www.aasld.org/about-aasld/covid-19-resources é possível ver as recomendações atualizadas de vacinação, de acordo com a AASLD.

Referências:

1. Hamid S et al. WGO Guidance for the care of patients with COVID-19 and liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2021; doi: 10.1097/MCG.0000000000001459
2. Blach et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042.
3. Muñoz-Martinez et al. Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19). *JHEP Rep* 2021; doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100260
4. Bittermann et al. Trends in liver transplantation for acute alcohol-associated hepatitis during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open* 2021; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18713.
5. Belli et al. COVID-19 in liver transplant candidates: pretransplant and post-transplant outcomes – an ELITA/ELTR multicentre cohort study. *Gut* 2021; doi: 10.1136/gutjnl-2021-324879.
6. Fix et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72: 297-304.
6. Fix et al. AASLD Expert Panel Consensus Statement: vaccines to prevent COVID-19 infection in patients with liver disease. *Hepatology* 2021; doi: 10.1002/hep.31751.



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE VI

MODERADOR: GABRIELA CORAL (RS)

DIAGNÓSTICO DO CHC: DEVEMOS VOLTAR A REALIZAR BIÓPSIA?

Flair José Carrilho

MD, PhD, Full Professor

Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology

Hospital das Clínicas

Discipline of Clinical Gastroenterology

Department of Gastroenterology

University of São Paulo School of Medicine

HCC

*I follow my institution's compliance rules
and declare that I have no conflict of interest
in presenting this topic.*



HCC

- *Incidence and Mortality rates*
- *Etiological Risk Factors Stratification*
- *Carcinogenesis*
- *Surveillance Strategies and Diagnosis*
 - *Non-invasive methods*
 - *Liver Biopsy*
- *Future*
 - *Liquid biopsy - biomarkers*



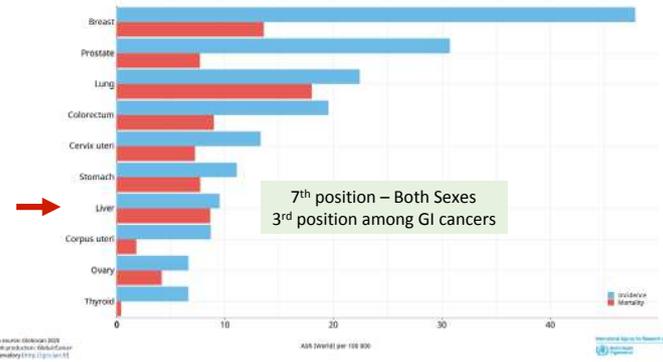
HCC

- *Incidence and Mortality rates*
- *Etiological Risk Factors Stratification*
- *Carcinogenesis*
- *Surveillance Strategies and Diagnosis*
 - *Non-invasive methods*
 - *Liver Biopsy*
- *Future*
 - *Liquid biopsy - biomarkers*



HCC

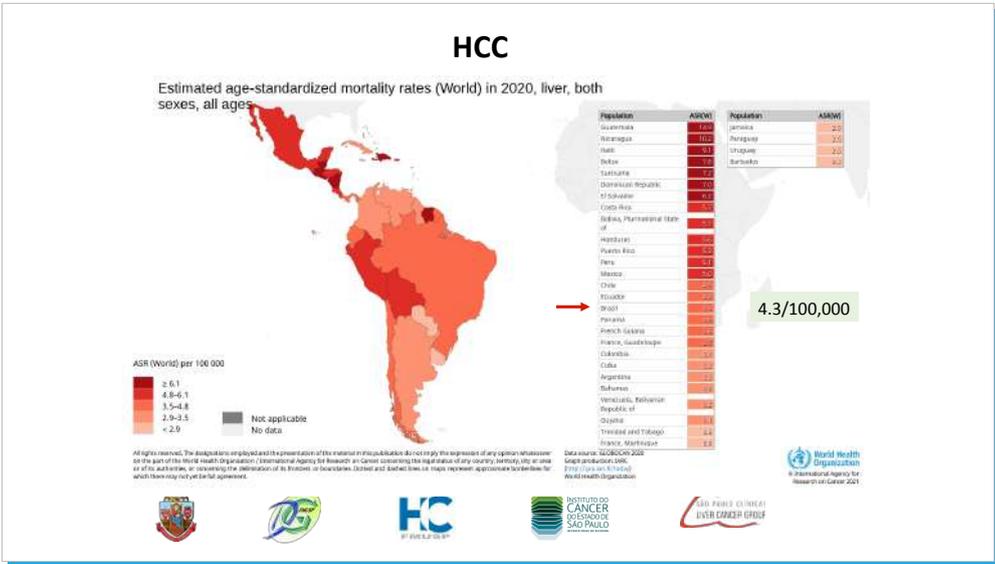
Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages



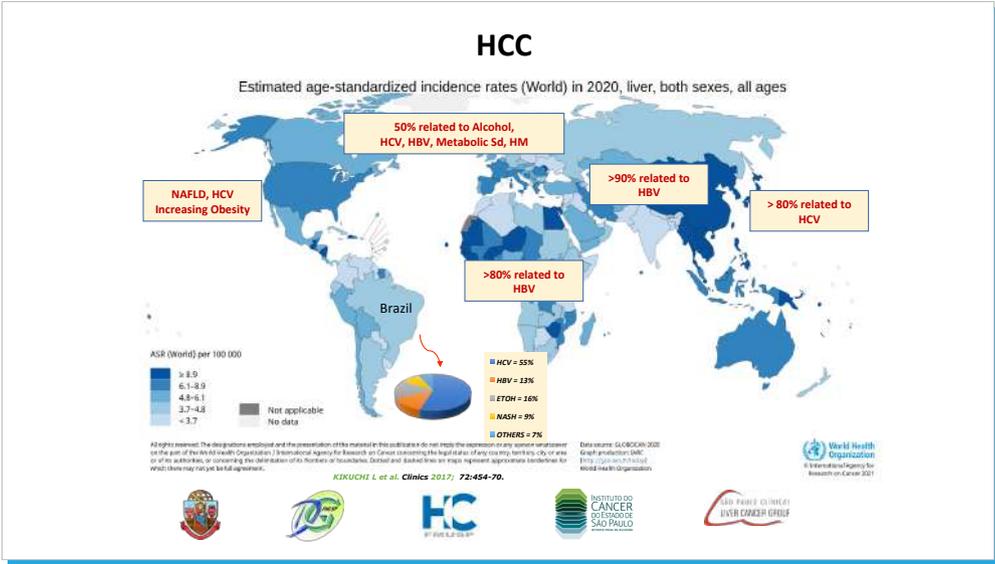
HCC

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, liver, both sexes, all ages





- ### HCC
- *Incidence and Mortality rates*
 - *Etiological Risk Factors Stratification*
 - *Carcinogenesis*
 - *Surveillance Strategies and Diagnosis*
 - *Non-invasive methods*
 - *Liver Biopsy*
 - *Future*
 - *Liquid biopsy - biomarkers*

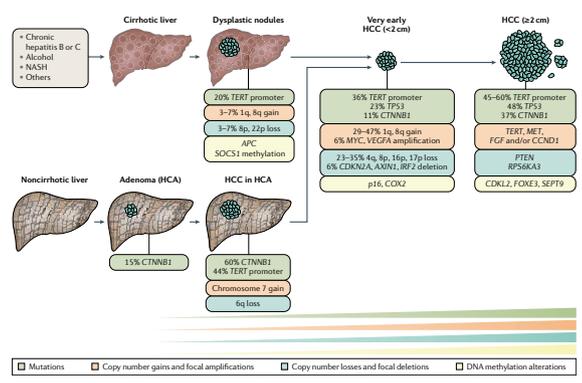


HCC

- Incidence and Mortality rates
- Etiological Risk Factors Stratification
- Carcinogenesis
- Surveillance Strategies and Diagnosis
 - Non-invasive methods
 - Liver Biopsy
- Future
 - Liquid biopsy - biomarkers



Hepatocarcinogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic (adenoma-carcinoma sequence) livers



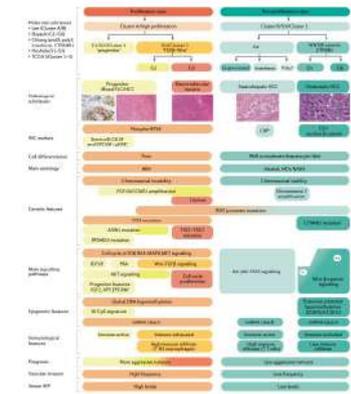
Craig AJ et al. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2020; 17:139-52



Molecular and Immune classification of HCC

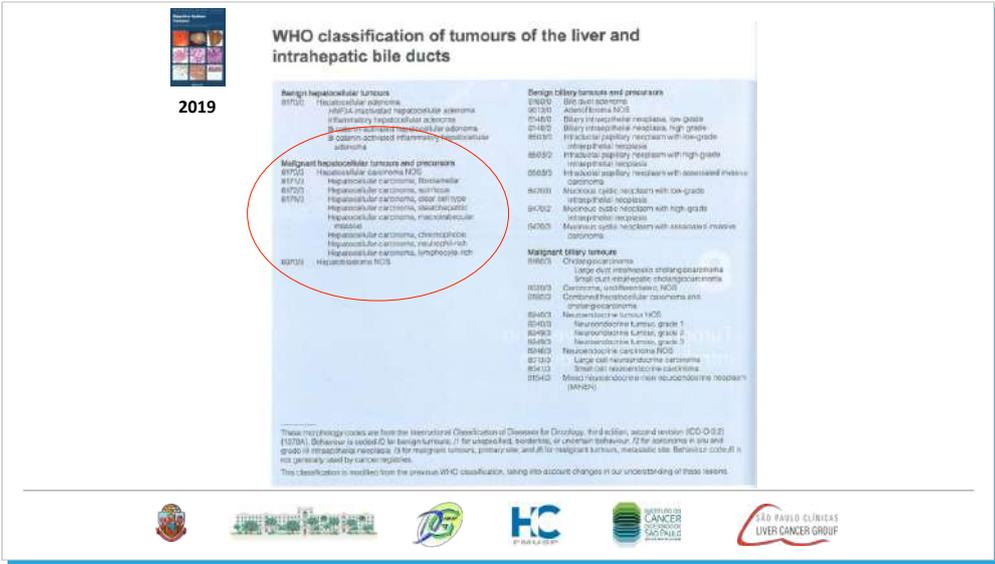
Proliferative class & Non-proliferative class

- Molecular subclasses
- Pathological subclasses
- IHC markers
- Cell differentiation
- Main aetiology
- Genetic features
- Main signalling pathways
- Epigenetic features
- Immunological features
- Prognosis
- Vascular invasion
- Serum AFP



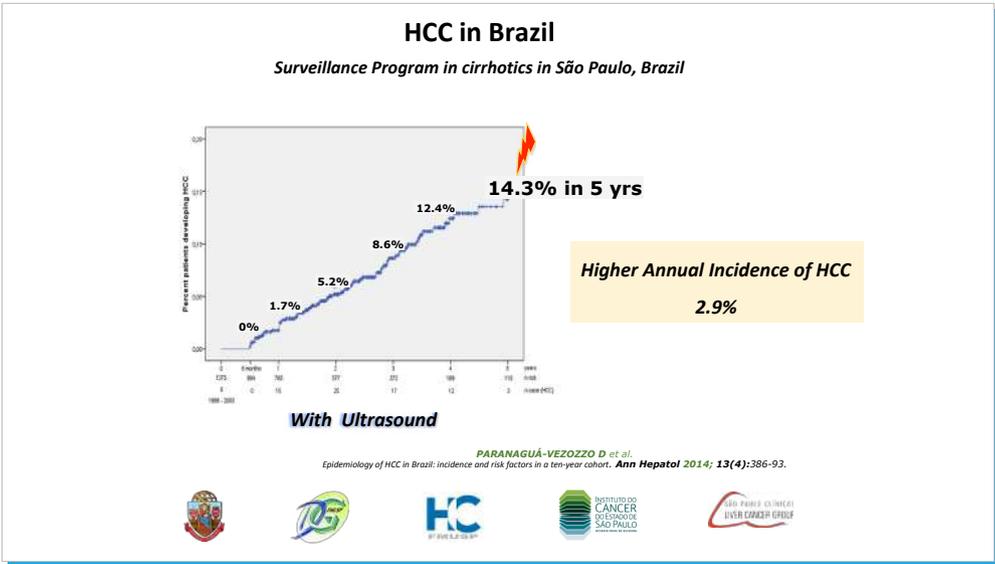
LLOVET JM et al. Nature Rev Dis Primers 2021; 7:1-28.





HCC

- *Incidence and Mortality rates*
- *Etiological Risk Factors Stratification*
- *Carcinogenesis*
- **Surveillance Strategies and Diagnosis**
 - **Non-invasive methods**
 - *Liver Biopsy*
- *Future*
 - *Liquid biopsy - biomarkers*

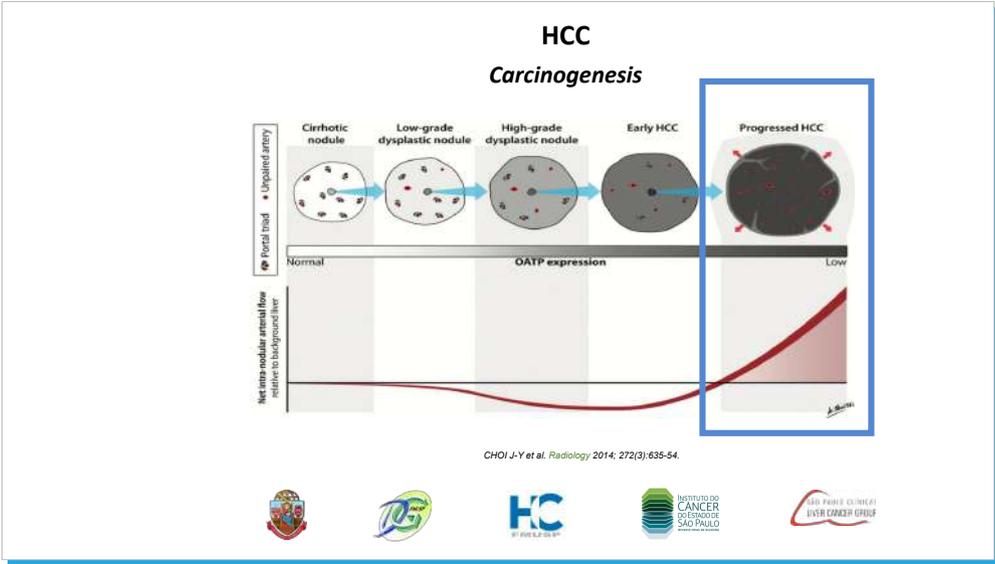


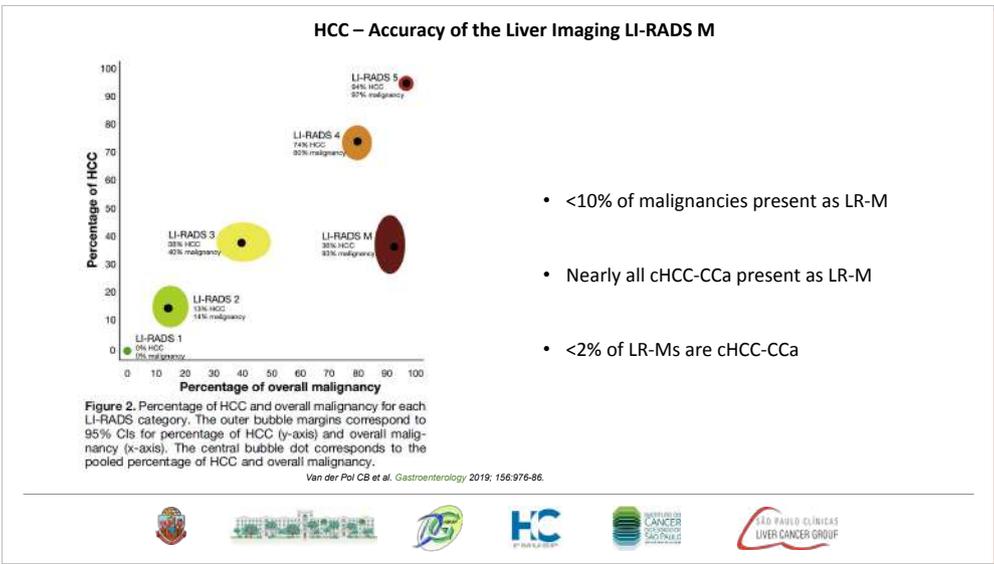
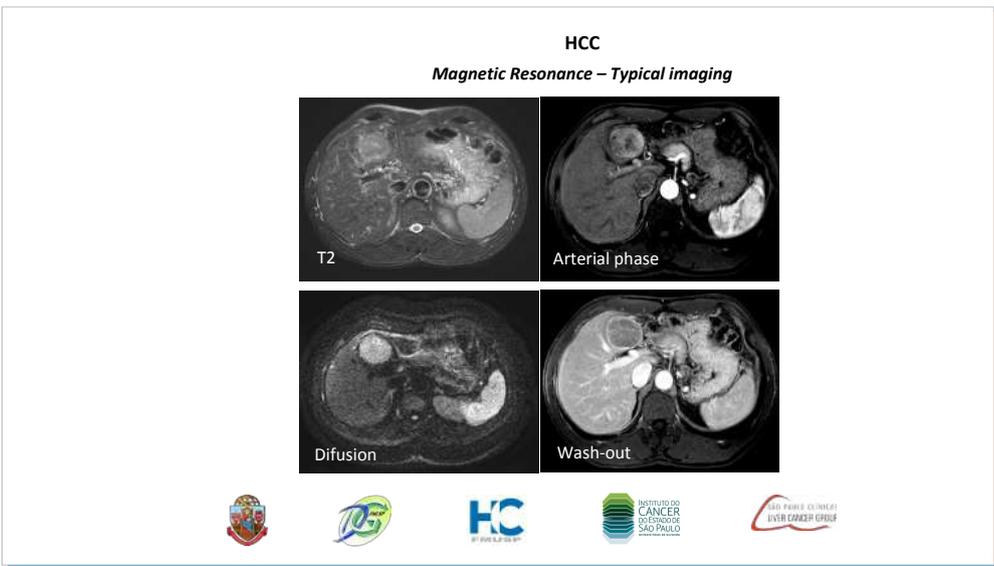
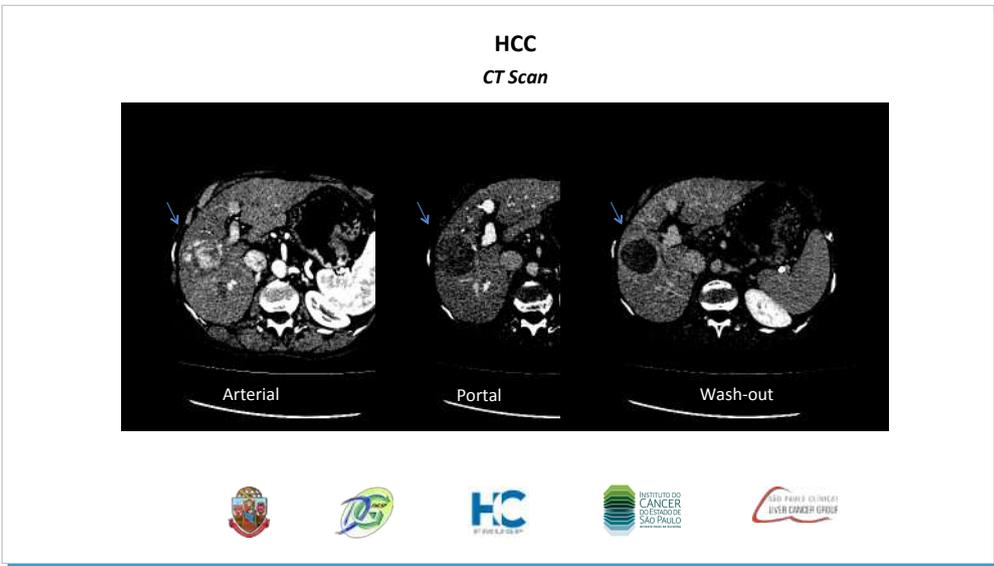
HCC - Diagnosis

Non-invasive diagnostic criteria for patients with cirrhosis require particular imaging techniques

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Non-invasive criteria* can only be applied to cirrhotic patients for nodule(s) ≥1 cm, in light of the high pre-test probability, and are based on imaging techniques obtained by multiphase CT, dynamic contrast-enhanced MRI...	High	Strong
...or CEUS	Moderate	Weak
Because of their higher sensitivity and the analysis of the whole liver, CT or MRI should be used first	High	Strong
FDG PET scan is not recommended for early diagnosis of HCC because of the high false-negative rate	Low	Strong

*Diagnosis is based on the identification of the typical hallmarks of HCC, which differ according to imaging techniques or contrast agents (APHE with washout in the portal venous or delayed phases on CT and MRI using extracellular contrast agents or gadobenate dimeglumine, APHE with washout in the portal venous phase on MRI using gadoxetic acid, APHE with late-onset [≥60 seconds] washout of mild intensity on CEUS)
EASL CPG HCC. *J Hepatol* 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019





- <10% of malignancies present as LR-M
- Nearly all cHCC-CCa present as LR-M
- <2% of LR-Ms are cHCC-CCa

HCC

- *Incidence and Mortality rates*
- *Etiological Risk Factors Stratification*
- *Carcinogenesis*
- **Surveillance Strategies and Diagnosis**
 - *Non-invasive methods*
 - **Liver Biopsy**
- *Future*
 - *Liquid biopsy - biomarkers*



HCC : Diagnosis Histopathology

- Although most HCCs have characteristic features in imaging, ~10% of the tumours (but up to 30% of tumours 1-2 cm in diameter) have an atypical presentation, lacking the imaging hallmarks of HCC.
- International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia proposed: stromal invasion, increased cell density, intratumoural portal tracts, unpaired arteries, pseudo-glandular pattern and diffuse fatty changes.

LLOVET JM et al. *Nature Rev Dis Primers* 2021; 7:1-28. KOJIRO M et al. *Hepatology* 2009; 49:658-64.



Hepatocellular Carcinoma Diagnosis Should we go back to biopsy?

FLAIR JOSÉ CARRILHO
 MD, PhD, Full Professor
 Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology
 Hospital das Clínicas
 Discipline of Clinical Gastroenterology
 Department of Gastroenterology
 University of São Paulo School of Medicine

HCC : Diagnosis Histopathology

- If there is a clinical suspicion for HCC but the appearance is atypical by imaging, a biopsy or second contrast-enhanced study should be performed.
- The sensitivity of a biopsy is ~70% and is even lower in tumours <2 cm because of the potential for missed lesions as well as the difficult in distinguishing well-differentiated HCC from dysplastic nodules.

LLOVET JM et al. *Nature Rev Dis Primers* 2021; 7:1-28. MARRERO JA et al. *Hepatology* 2018; 68:723-50.
FORNER A et al. *Hepatology* 2007; 47:97-104.



HCC - Diagnosis

- Diagnosis generally relies on pathology
- Non-invasive criteria can be used in patients with cirrhosis
 - Peculiar vascular derangement occurs during hepatic carcinogenesis
 - High pre-test probability of HCC

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Diagnosis of HCC in cirrhotic patients should be based on non-invasive criteria and/or pathology	High	Strong
In non-cirrhotic patients, diagnosis of HCC should be confirmed by pathology	Moderate	Strong
Pathological diagnosis of HCC should be based on International Consensus recommendations ^{1,2} using the required histological and immunohistological analyses	High	Strong

1. FOERSTER F & GALLE PT. Comparison of the current international guidelines on the management of HCC. *J HEP Rep* 2019; 1(2):114-9.
2. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64;
3. BOSMAN FT et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition. IARC press; 2010;
4. EASL CPG HCC. *J Hepatol* 2016; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019



HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Main Indications

- Nodule in a patient without underlying liver disease with inconclusive radiological features between Adenoma x Carcinoma
- Nodule in a patient with chronic liver disease with inconclusive radiological aspects between Dysplastic Nodules x Well-differentiated HCC
- Nodule in a patient with chronic liver disease, with radiological characteristics of hepatocellular carcinoma (presence of *wash in* and also *wash out*):
 - A. diagnostic confirmation of HCC
 - B. evaluation of histological grade, considered by many to be more important than tumor size for indication of surgical resection or even transplantation beyond Milan criteria



HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Main Indications

- Nodule in a patient with chronic liver disease, with radiological characteristics of hepatocellular carcinoma (presence of *wash in* and also *wash out*):
 - C. definition of histological subtypes, with different etiological and prognostic significance, especially discriminating :
 - Conventional HCC
 - Fibrolamellar HCC
 - Steatohepatic HCC
 - Clear Cell type HCC
 - Macrotrabecular Massive HCC
 - Scirrhous HCC
 - Chromophobe HCC
 - Lymphocyte-rich HCC
 - Neutrophil-rich HCC
 - Mixed Hepatocholangiocarcinoma



HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Main Indications

- In clinical trials: Pre-treatment and post-treatment neoplasia assessment
- Obtaining samples for morpho-molecular correlation studies
- Generating samples for tumor biobanks, predictably important for selecting new biomarkers



HCC : Diagnosis

Potential risks of tumour biopsy

- Bleeding and needle track seeding, are infrequent, manageable and do not affect the course of the disease or overall survival and, therefore, should not be seen as a reason to abstain from diagnostic liver biopsy.
- Meta-analysis – the risk of tumour seeding after liver biopsy was to be 2.7%, with a median time interval between biopsy and seeding of 17 months, and did not affect outcome of oncological treatment and survival.
- Mild bleeding complications around 3 – 4%; while severe bleeding complications, requiring transfusions, were reported in 0.5% of the cases.

SILVA MA et al. Gut 2008; 57:1592-6. FUKS D et al. J Hepatol 2014; 61:589-93. ROCKEY DC et al. Hepatology 2009; 49:1017-44.



HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Conclusion

• *Should we go back to liver biopsy ?*

Yes



University of São Paulo School of Medicine
Hospital das Clínicas
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP



Alves de Queiróz Family Fund for Research

Hepatology

- Prof. Dr. Flair J. Carrilho
- Dra. Aline L. Chagas
- Profa. Dra. Suzane K. Ono
- Profa. Dra. Claudia Oliveira
- Prof. Dr. Alberto Q. Farias
- Dra. Regiane S. M. Alencar
- Dra. Cláudia Tani
- Dra. Priscila Brizola

Ultra-sonography

- Dra. Denise C. Paranaguá Vezozzo

Molecular Biology

- Dr. João Renato Rebello Pinho
- Dr. José Tadeu Stefano

Liver Transplant and Surgery

- Prof. Dr. Luiz A. Carneiro D'Albuquerque
- Prof. Paulo Herman

Pathology

- Prof. Dr. Venâncio A. F. Alves
- Prof. Dr. Evandro Sobroza de Mello
- Prof. Dr. Bruno Cogliati

Radiology

- Prof. Dr. Manoel Rocha
- Dr. Roberto Blasbalg

Interventional Radiology

- Dr. Francisco Carnevale
- Dr. Marcos Menezes

Oncology

- Dr. Leonardo Gomes Fonseca
- Dr. Jorge Sabbaga
- Prof. Dr. Paulo Hoff



CARCINOMA HEPATOCELULAR EM 2021: PAPEL DOS INIBIDORES MULTIQUINASES

Fábio Marinho

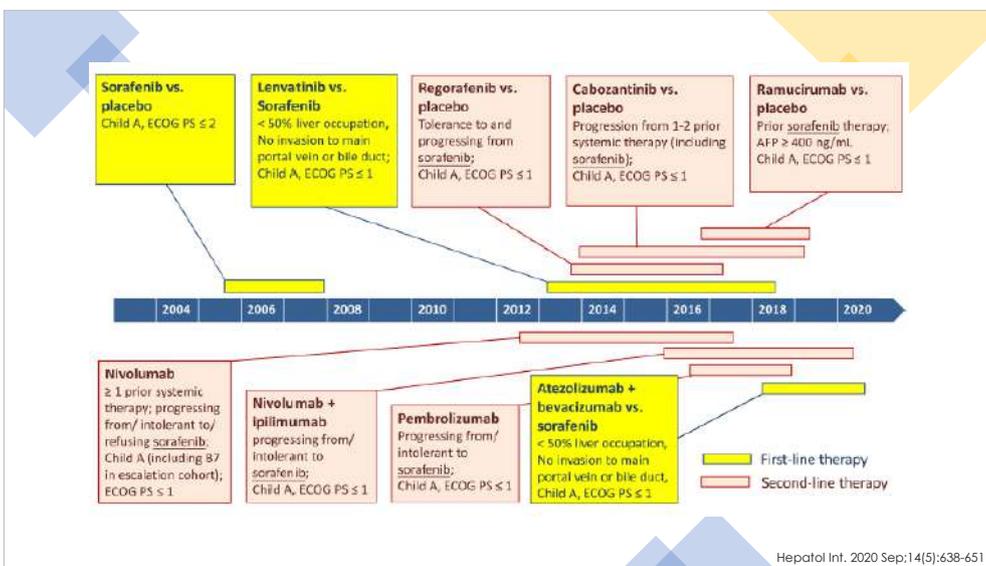


***Carcinoma Hepatocelular
em 2021: Papel dos
Inibidores Multiquinases***

Fábio Marinho
06 de outubro de 2021

Conflito de interesses

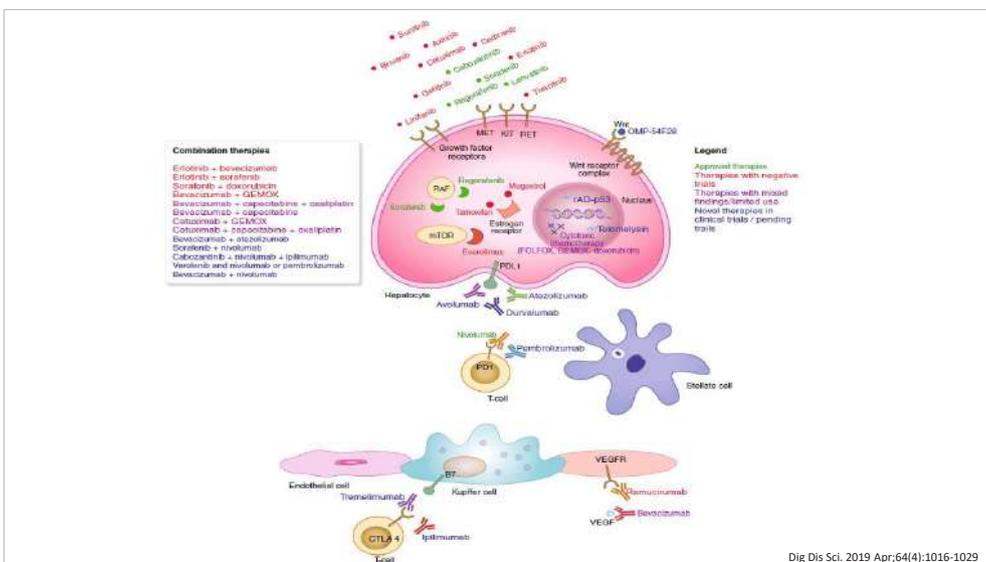
Esta apresentação é isenta de conflito de interesses

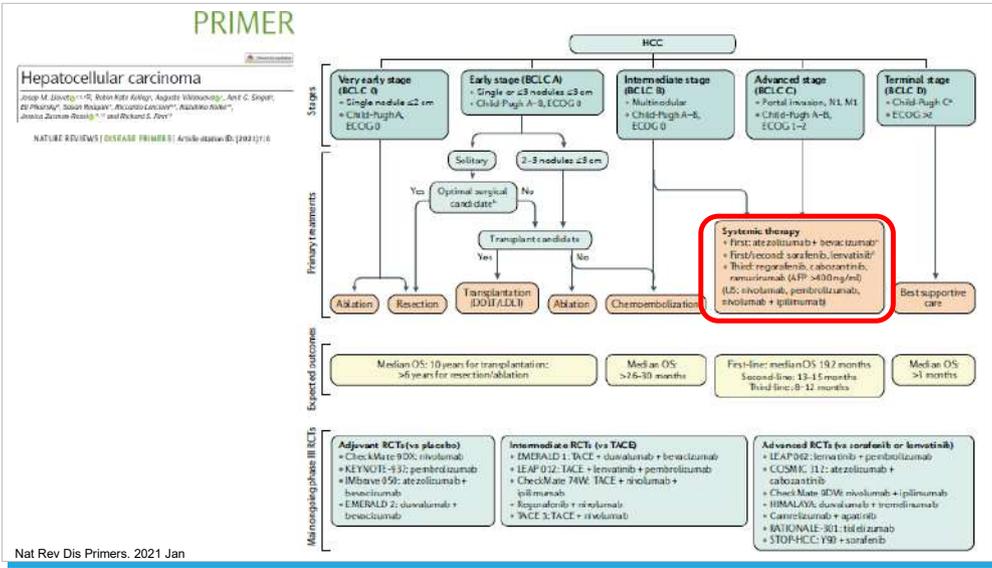


Inibidores de tirosina-quinase em CHC

Drug	Sorafenib	Lenvatinib	Cabozantinib	Regorafenib
Molecular structure				
Posology	400 mg po bid	12 mg po qd if ≥60 kg or 8 mg po qd if <60 kg	60 mg po qd	160 mg po qd (21 d on/7 d off)
Targets	c-Raf, b-Raf, V600E b-Raf, KIT, FLT3, VEGFR2-3, and PDGFRβ	VEGFR, FGFR, PDGFRα, KIT, and RET	VEGFR1-3, MET, and AXL	VEGFR1-3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR, and FGFR

Clin Liver Dis 24 (2020) 719–737



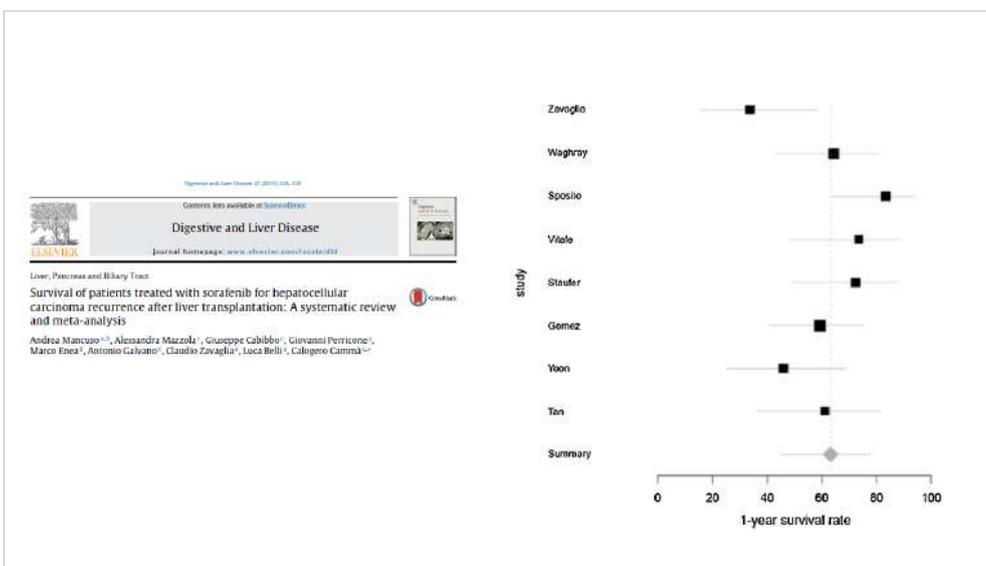


E quando optar pelos TKIs?

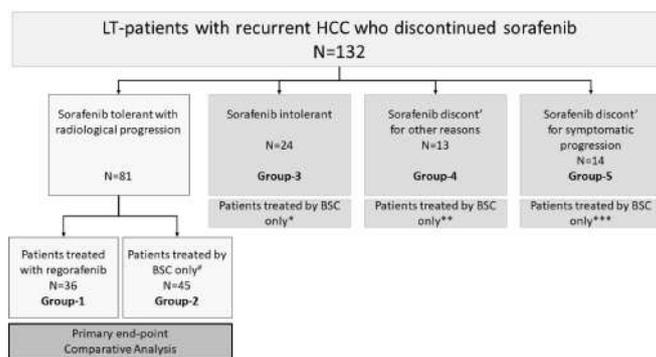
Considerações sobre o não-uso de Imunoterapia em CHC

- ✓ **Transplantados**
- ✓ **Doenças autoimunes**
- ✓ **Child-Pugh B**
- ✓ **Doença renal crônica**
- ✓ **Risco de sangramentos (plaquetas < 75 K / Varizes de esôfago)**
- ✓ **Etiologia da doença hepática crônica**

Transplantados

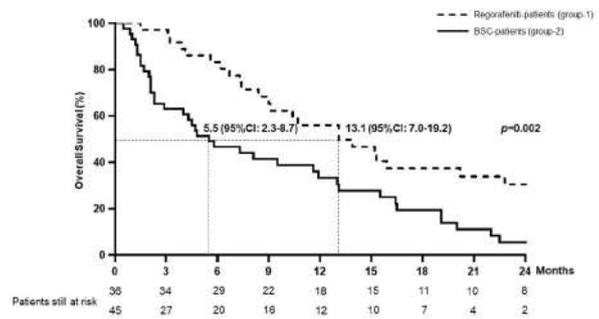


Regorafenibe após sorafenibe em transplantados



Liver Tranpl 2021 Aug 13. doi: 10.1002/lt.26264. Online ahead of print

Regorafenibe após sorafenibe em transplantados



Liver Tranpl 2021 Aug 13. doi: 10.1002/lt.26264. Online ahead of print

Doenças Autoimunes

Review Article on Contemporary Practice in Thoracic Neoplasm Diagnosis, Evaluation and Treatment

Immunotherapy in patients with autoimmune disease

Sagar Rakshit, Julian R. Molina

Table 1 Retrospective studies using CTLA-4 inhibitors in patients with pre-existing AID

ICI	Patients	Tumor	G3-4 irAEs	ORR	Author
Ipilimumab	29	Melanoma	24%	31%	Johnson (11)
Ipilimumab	8	Melanoma	25%	50%	Lee (12)

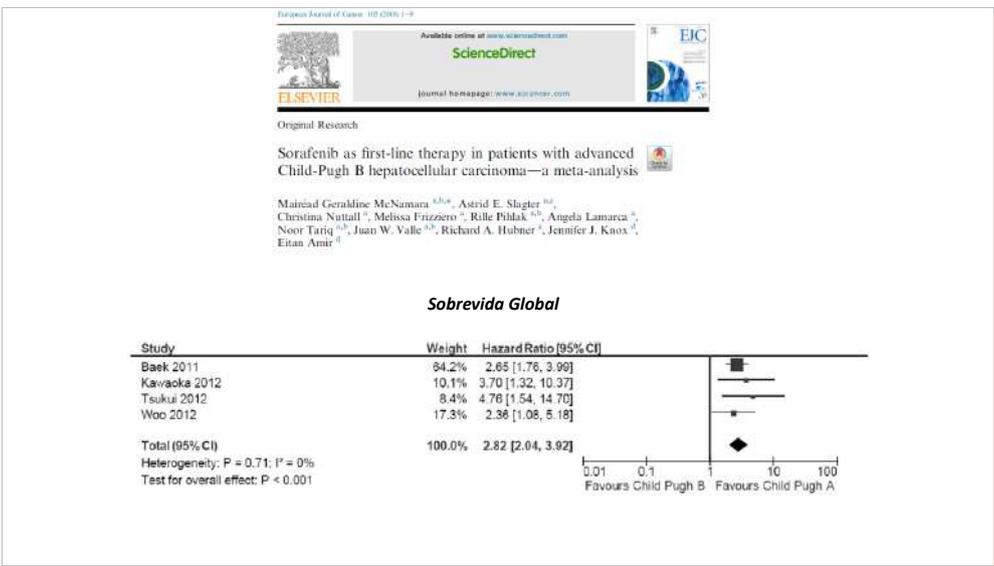
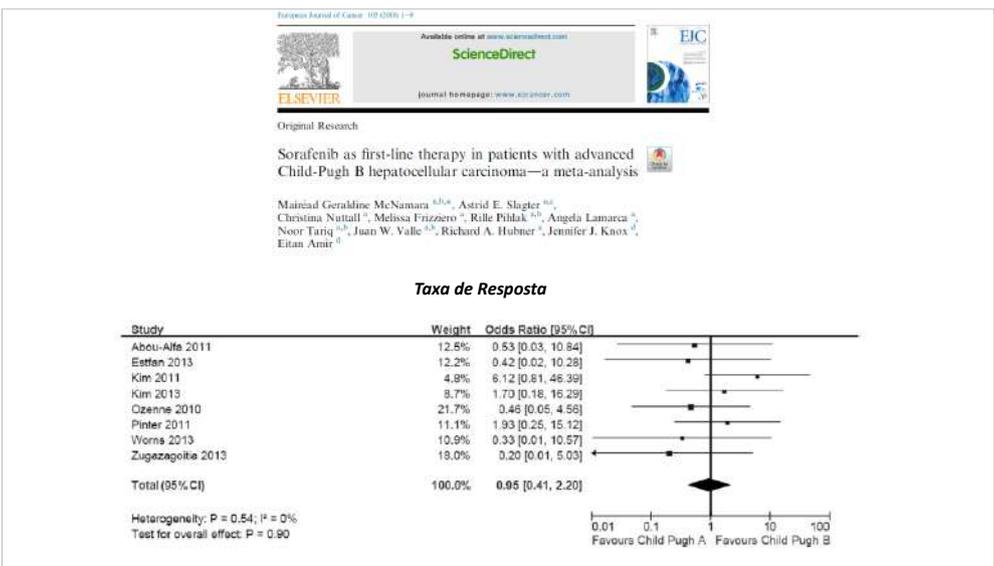
CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; irAEs, immune-related adverse events; AID, autoimmune disease; ICI, immune checkpoint inhibitor.

Table 2 Retrospective studies using PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with pre-existing AID

ICI	Patients	Tumor types	G3-4 irAEs	ORR	Author
PD-1/PD-L1	52	Melanoma	29%	33%	Menzies (17)
PD-1/PD-L1	19	Melanoma	16%	32%	Gützmer (18)
PD-1/PD-L1	56	NSCLC	38%	22%	Leonardi (19)
CTLA-4, PD-1, PD-L1	16	Melanoma, NSCLC, other malignancies	38%	Not available	Ritcher (20)
PD-1/PD-L1	45	Melanoma, NSCLC, other malignancies	22.5%	38%	Darlos (21)
CTLA-4, PD-1, PD-L1	112	Melanoma, NSCLC, other malignancies	38%	48-54%	Tison (22)
CTLA-4, PD-1, PD-L1	102	Melanoma, NSCLC, other malignancies	41%	48%	Abu-Sbeih (23)
PD-1/PD-L1	85	Renal cell carcinoma, urothelial cancer	9.4%	38.1%	Cartellini (24)

PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; AID, autoimmune disease; ICI, immune checkpoint inhibitor; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, overall response rate; irAEs, immune-related adverse events.

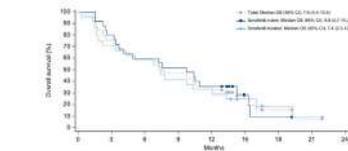
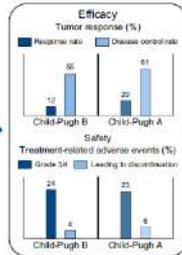
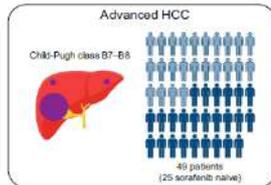
Child-Pugh B





CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis

Masatoshi Kudo^{1,4}, Ana Matilla⁷, Armando Santoro^{3,4}, Ignacio Melero⁵, Antonio Cubillo Gracián^{1,7}, Mirelis Acosta-Rivera⁸, Su-Pin Choo⁹, Anthony B. El-Khoueiry¹⁰, Ryoko Kuromatsu¹¹, Bassel El-Rayes¹², Kazushi Numata¹³, Yoshito Itoh¹⁴, Francesco Di Costanzo¹⁵, Oxana Crystler¹⁶, Maria Reig¹⁷, Yun Shen¹⁸, Jaclyn Neely¹⁹, Marina Tschalka¹⁰, Tami Wisniewski¹⁰, Bruno Sangro¹⁰



Number at risk (continued)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Total	25	17	10	6	4	3	2	1	0
Sorafenib (n=12)	12	8	5	3	2	1	1	0	0
Nivolumab (n=13)	13	9	5	3	2	2	1	1	0

OS = 7,6 meses

Relatos históricos de Sorafenibe em Child B
OS= 2,4 a 5,2 meses

Journal of Hepatology 2021 vol. 75 j 600–609

DIALÍTICOS

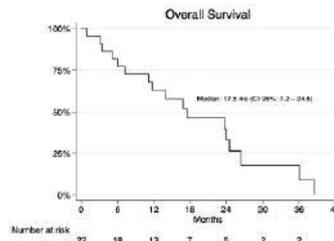
Received: 28 December 2019 | Revised: 6 March 2020 | Accepted: 9 March 2020
DOI: 10.1111/liv.14436

ORIGINAL ARTICLE



International and multicenter real-world study of sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma under dialysis

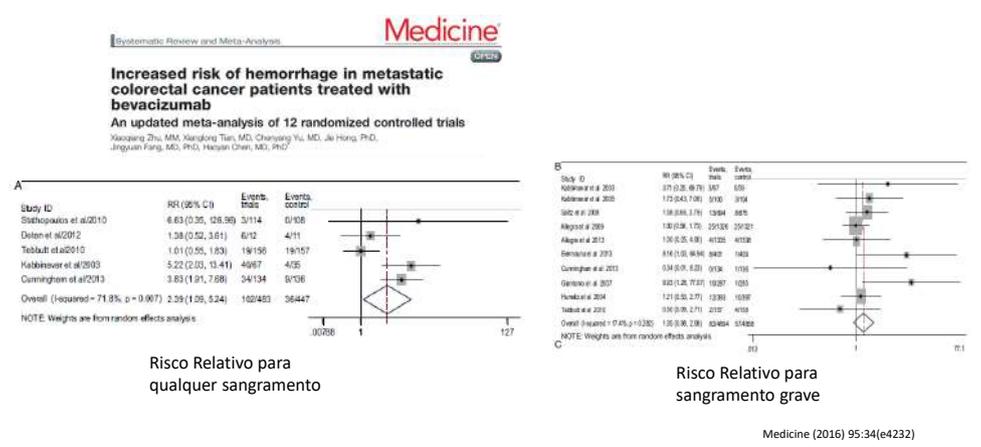
22 pacientes
Perfil de segurança idêntico ao SHARP
Introdução com metade da dose = mais tempo no estudo



Liver Int 2020 Jun;40(6):1467-1476

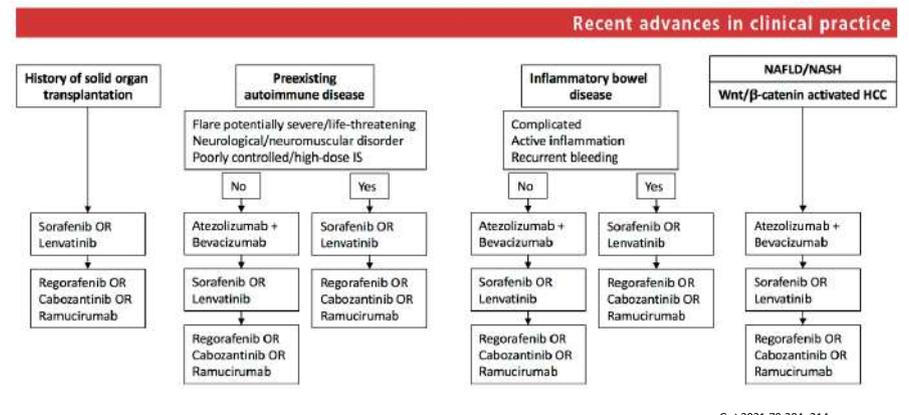
Outros grupos/situações especiais

Risco aumentado de sangramento com Bevacizumabe



Recent advances in clinical practice

OPEN ACCESS Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups
 Matthias Pinter¹,² Bernhard Scheiner,^{1,2} Markus Peck-Radosavljevic³



Gut 2021;70:204-214

EXISTE LUGAR DA TERAPIA IMUNOLÓGICA NOS PACIENTES COM CHC E MAFLD?

Cláudia Oliveira

Livre Docente e Professora Associada do Departamento de Gastroenterologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



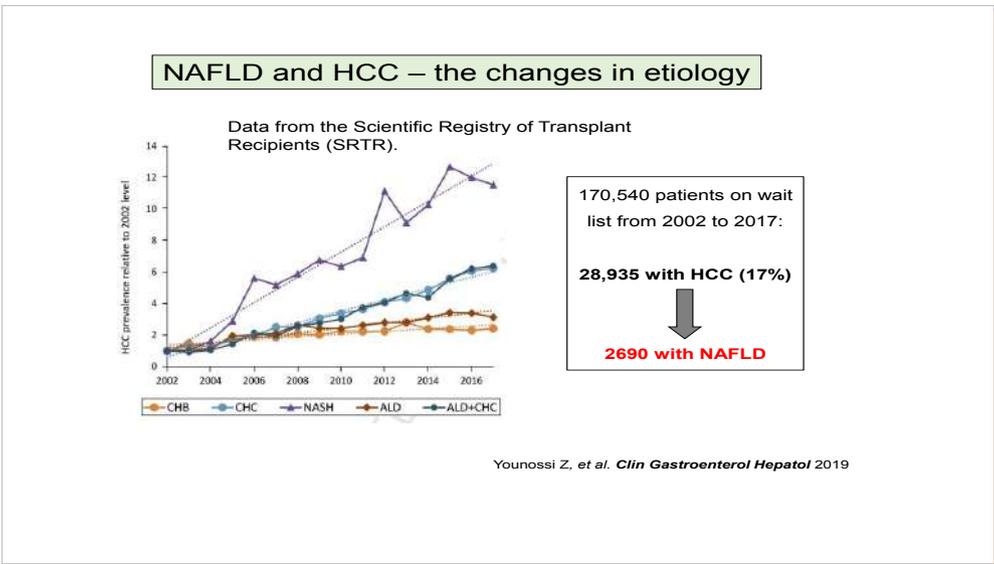
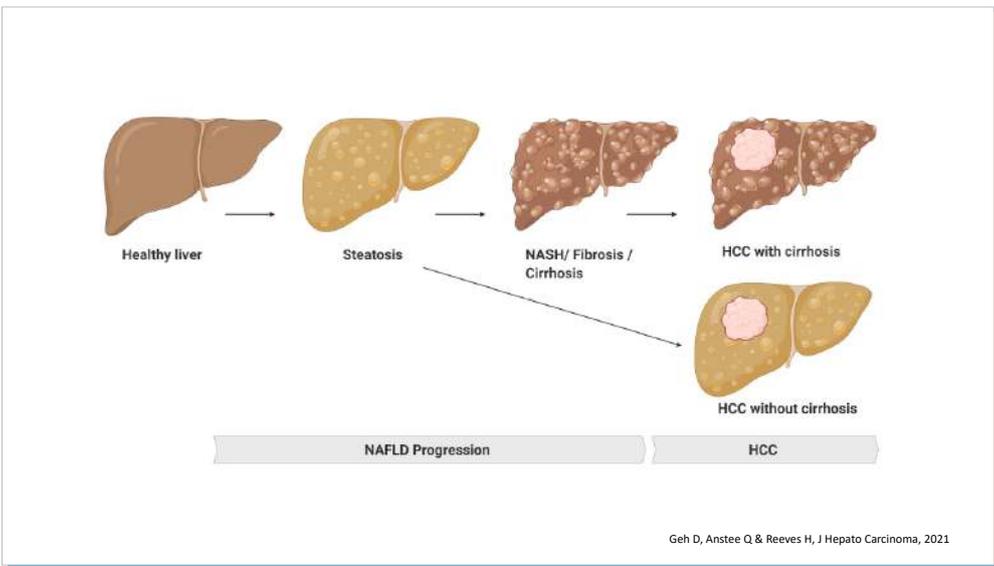
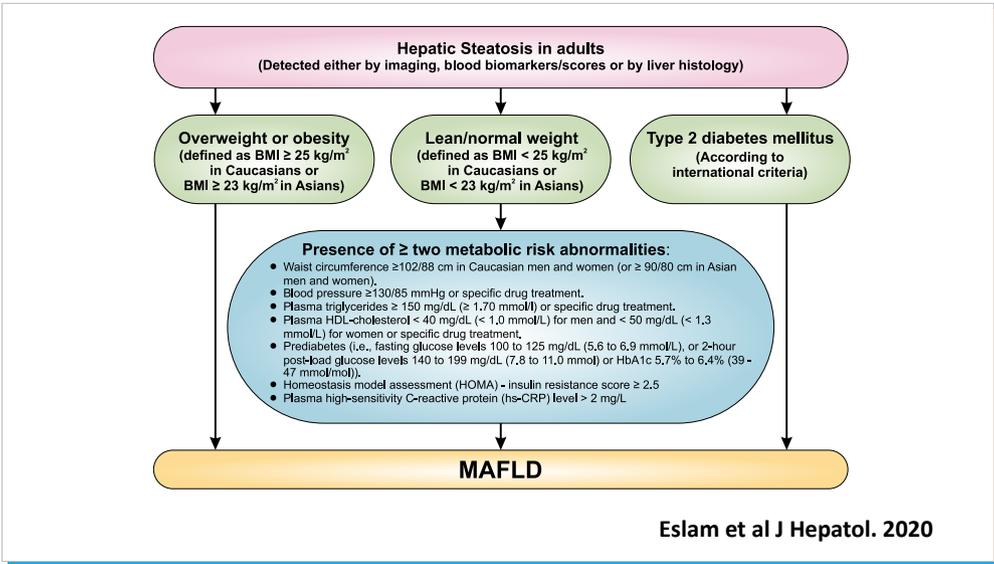
“Existe lugar da terapia imunológica nos pacientes com CHC e MAFLD?”

Profa. Dra. Claudia PMS Oliveira
Livre Docente e Professora Associada do
Departamento de Gastroenterologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

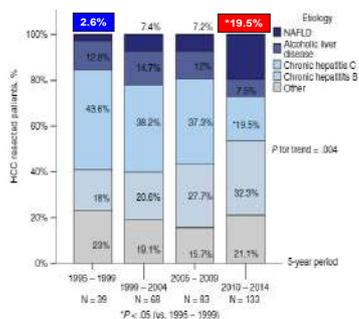
A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement

Mohammed Eslam^{*1}, Philip N Newsome^{*2}, Shiv K Sarin³, Quentin M Anstee⁴, Giovanni Targher⁵, Manuel Romero-Gomez⁶, Shira Zelber-Sagi⁷, Vincent Wai-Sun Wong⁸, Jean-François Dufour⁹, Jörn Schattenberg¹⁰, Takumi Kawaguchi¹¹, Marco Arrese¹², Luca Valenti¹³, Gamal Shiha¹⁴, Claudio Tiribelli¹⁵, Hannele Yki-Järvinen¹⁶, Jian-Gao Fan¹⁷, Henning Grønbaek¹⁸, Yusuf Yilmaz¹⁹, Helena Cortez-Pinto²⁰, Claudia P.Oliveira²¹, Pierre Bedossa²², Leon A.Adams²³, Ming-Hua Zheng²⁴, Yasser Fouad²⁵, Wah-Kheong Chan²⁶, Nahum Mendez-Sanchez²⁷, Sang Hoon AHN²⁸, Laurent Castera²⁹, Elisabetta Bugianesi³⁰, Vlad Ratziu^{*31}, Jacob George^{*1}

J Hepatol. 2020



NAFLD and HCC – changes in etiology

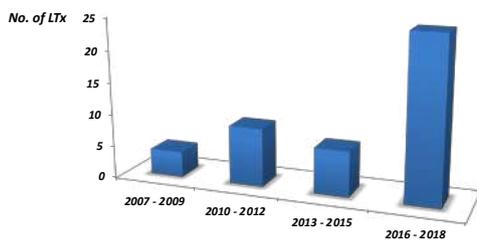


323 patients with HCC (France) who underwent liver resection over between 1995-2014 (**12% with NAFLD**)

Pais R, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2017

Emergent HCC in Latin America

Liver Transplant for HCC – NASH in São Paulo, Brazil



Brazilian Registries (2013 - 2017)

- 9,276 LTx in Brazil
- 3,253 (35%) LTx in São Paulo State
- 508 (5.4%) LTx at Hospital das Clínicas – FMUSP

LTx indication for HCC -NASH HC-FMUSP

4 cases (2007-2009) → 25 cases (2016-2018)
 0.5% → 3.2% (6.25x increase)

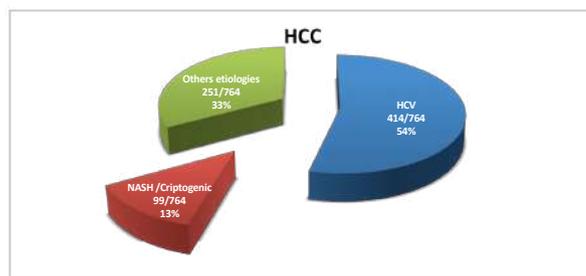
D'ALBUQUERQUE LAC et al. *Personal communication, 2018; www.abto.org.br*

HCC associated with NASH

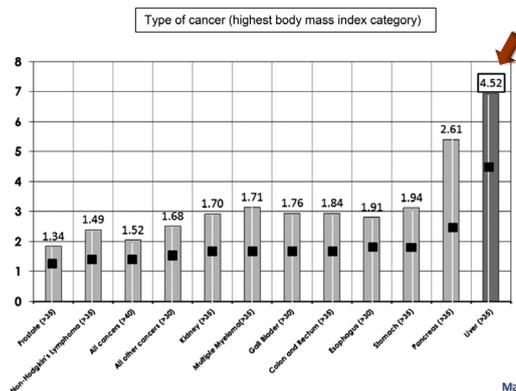
Hospital das Clínicas – São Paulo

June 2010 – March 2017

No. Of cases = 764

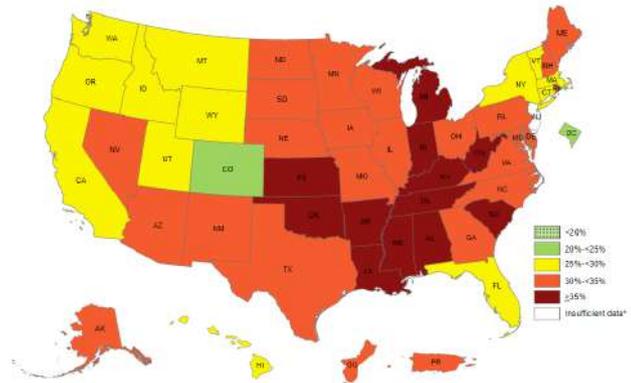


Risco Relativo de Morte por Câncer na Presença de Sobrepeso e Obesidade



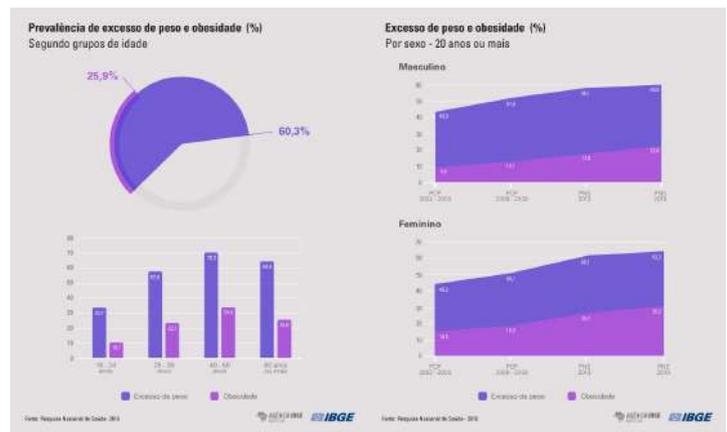
Mak et al., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018
 asco.org/edbook

Prevalência da “Obesidade em Adultos” dos EUA por Estado e Território, 2019



<https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>

Prevalência do Sobrepeso e Obesidade no BRASIL



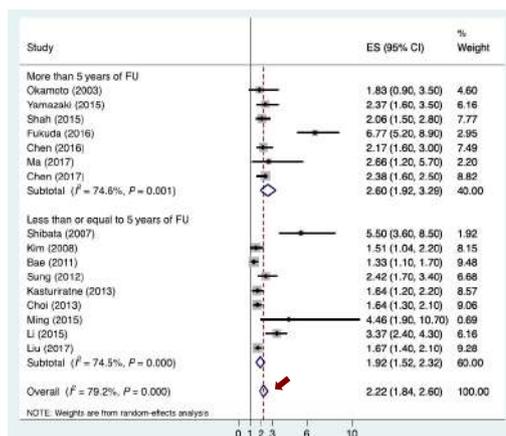
Prevalência global de DHGNA em diabéticos



- A prevalência global de DHGNA: 55,5%
- Prevalência geral de NASH: 67,3%
- Prevalência geral de fibrose avançada (fibrose ≥ F3): 17,2%
- ↑ em 8X no número de pacientes que progredem de NASH para CHC
- ↑ ~2X a mortalidade em pacientes com cirrose, CHC ou transplante de fígado

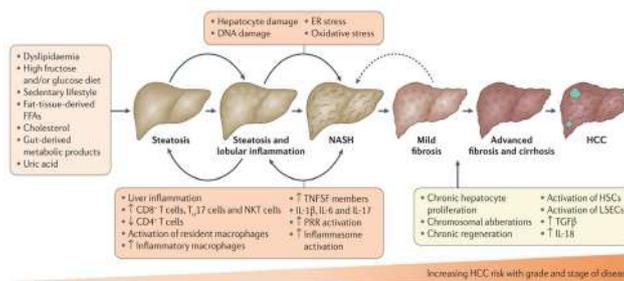
Golabi, et al., *Medicine*, 2018; Younossi et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; Younossi et al., *Hepatology*, 2018.

Diabetes Mellitus Tipo 2 como fator de risco para DHGNA

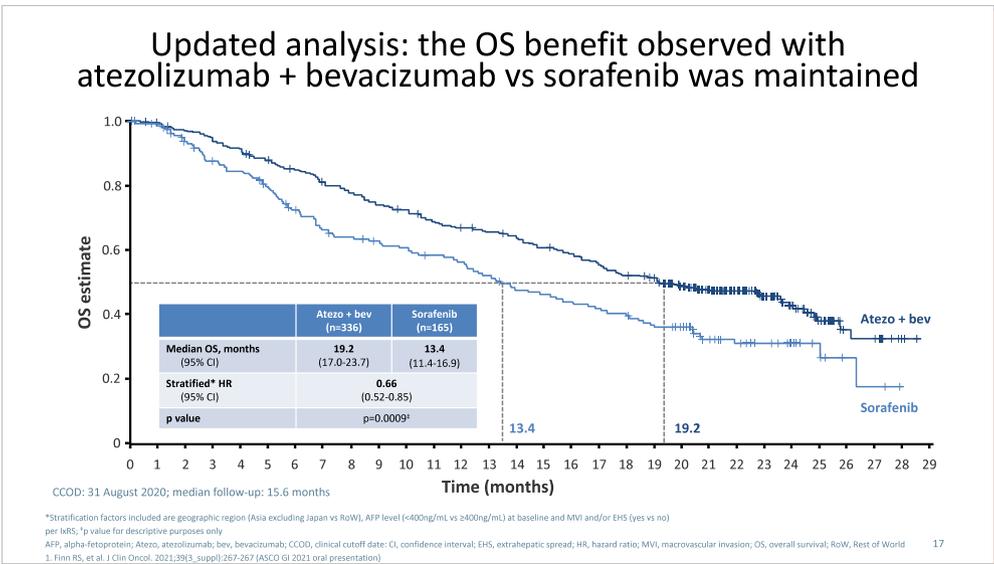
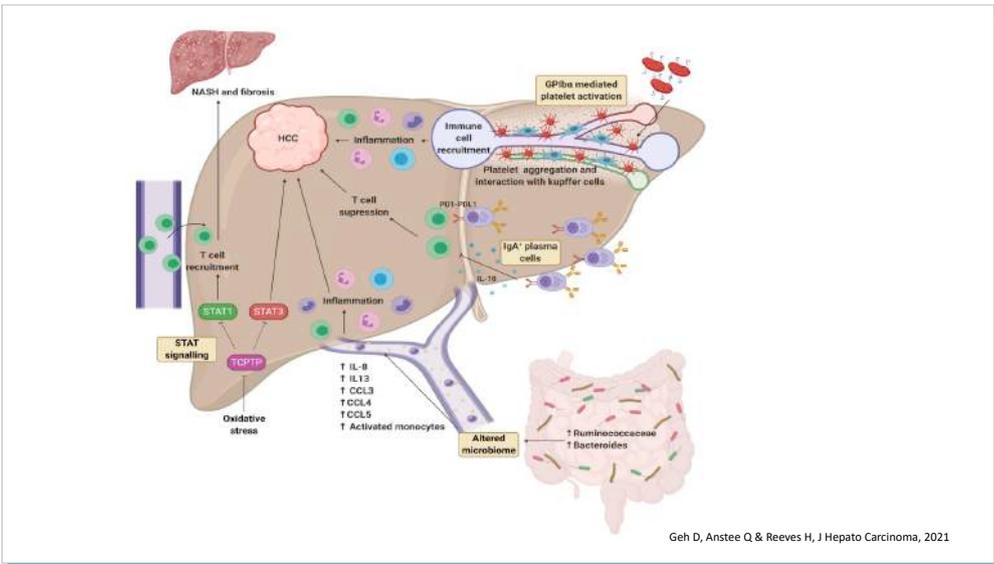
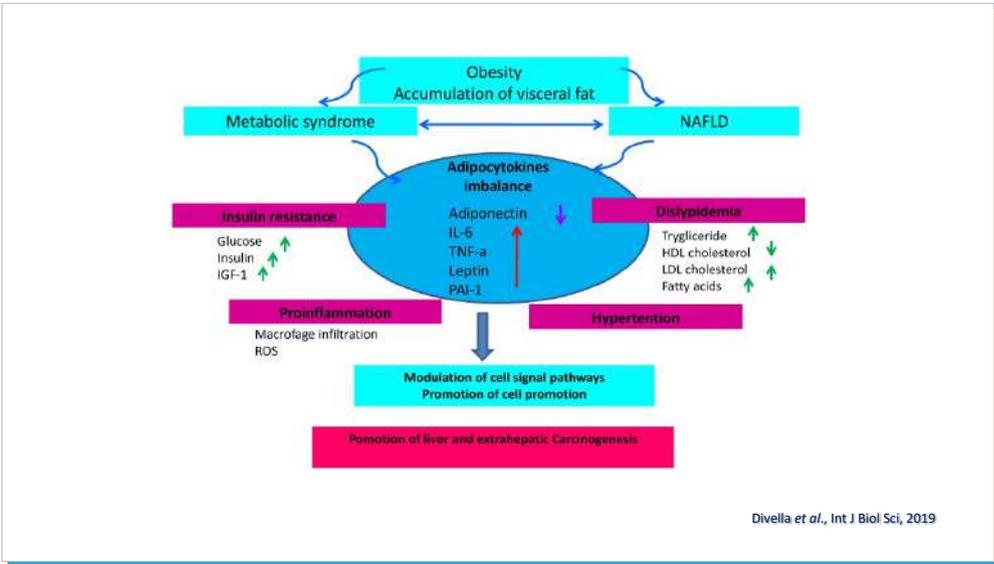


Mantovani et al., *Diabetes Care*, 2018

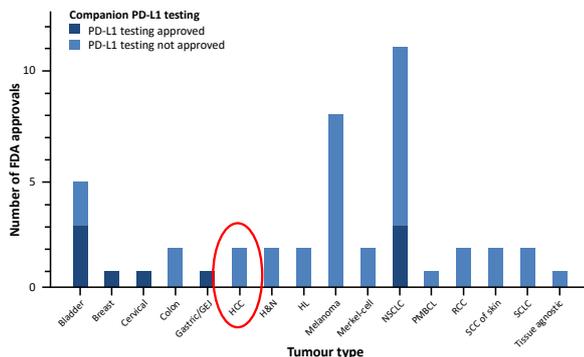
NASH-RELATED HCC pathogenesis: environmental and gut-derived factors



ANSTEE Q et al. *Nat Rev Gastro & Hepatol* 2019; 16(7):471-28



PD-L1: Role as a Treatment Response Biomarker



- Among 45 approvals thru April 2019:
 - PD-L1 predictive in 28.9%
 - PD-L1 not predictive in 53.3%
 - PD-L1 not tested in 17.8%
- Heterogeneity in threshold, types of cells expressing PD-L1 (tumour infiltrating cells, tumour cells, or composite score) and companion diagnostics
- MSI has also been approved, albeit rare in HCC

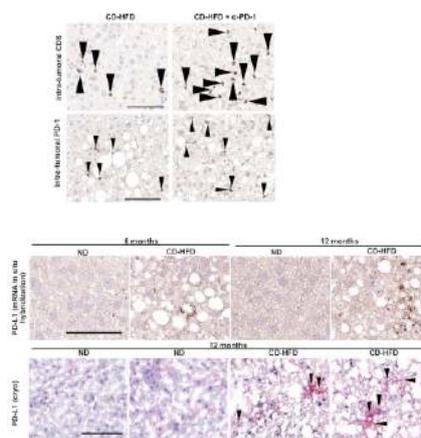
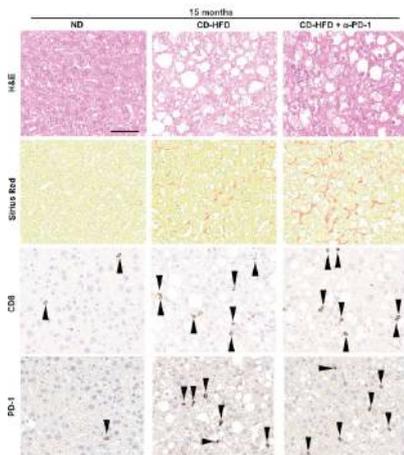
FDA, Food and Drug Administration; GEJ, gastro-esophageal junction; H&N, head and neck; HCC, hepatocellular carcinoma; HL, Hodgkin's Lymphoma; MSI, microsatellite instability; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PMBL, primary mediastinal B-cell lymphoma; RCC, renal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma; SCLC, small cell lung cancer Davis A, et al. J Immunother Cancer. 2019;7(1):278

18

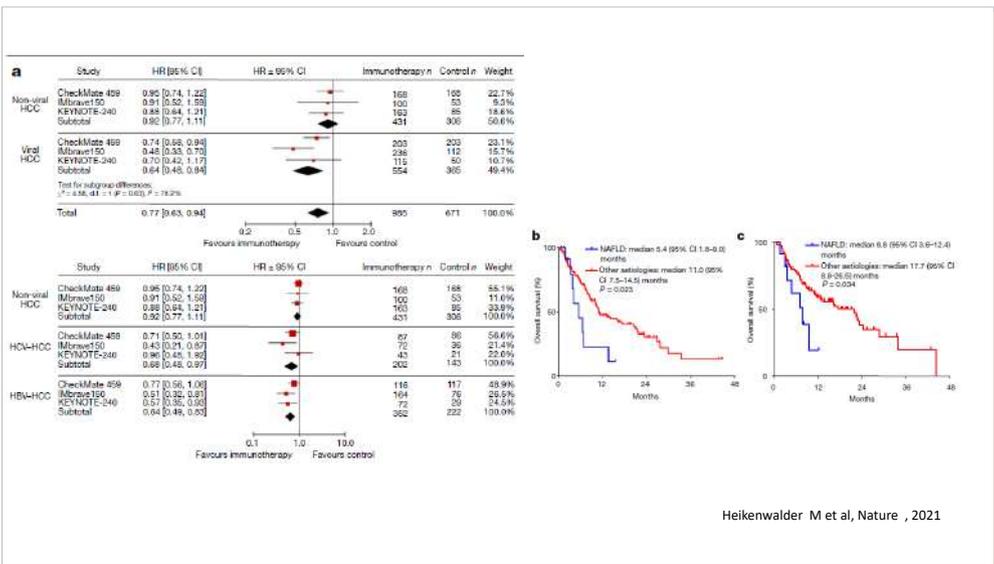
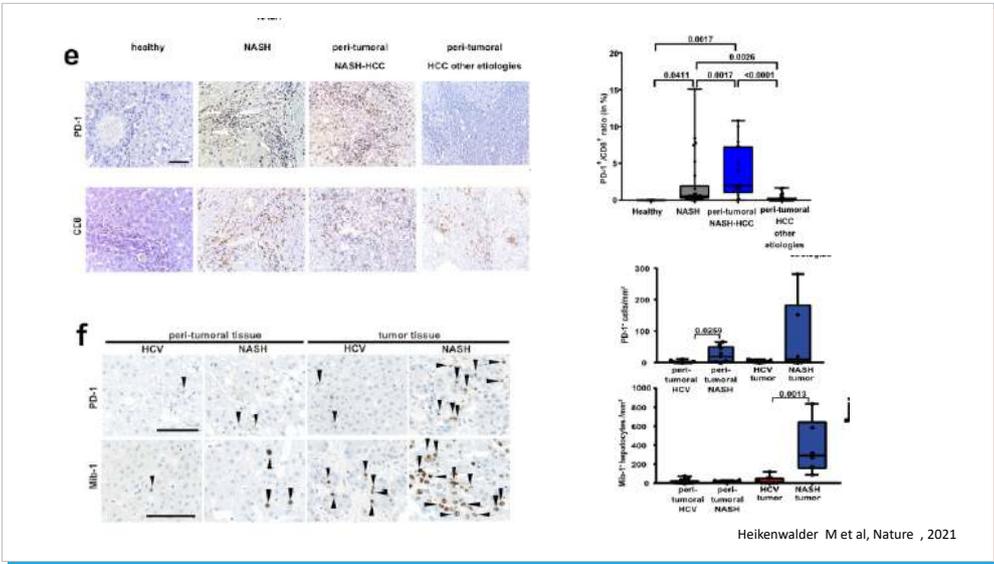
Article

NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC

Dominik Pfister^{1,2}, Nicolás Gonzalo Núñez¹, Roser Pinyol¹, Olivier Govaere¹, Matthias Pinter^{3,4}, Marta Szydlowska¹, Revant Gupta^{1,5}, Mengjie Qiu¹, Aleksandra Deczkowska⁶, Assaf Weiner⁶, Florian Müller¹, Ankit Sinha^{1,6}, Ekaterina Friebe¹, Thomas Engeltnier^{1,6,7}, Daniela Longgenhagen^{1,6}, Anja Monczek¹, Danijela Heide¹, Kristin Striml¹, Jan Kral¹, Eloni Korcili¹, Valentina Loewen^{1,8}, Michael Dusdek¹, Suhail Younis¹, Donato Inverso^{9,10}, Indrabahadur Singh^{1,11}, Ana Teixeira¹², Florian Caster¹, Carla Montironi¹³, Philipp K. Haber¹⁴, Dina Tiniakos^{15,16}, Pierre Bedossa¹⁷, Simon Cockel¹⁸, Ramy Younes¹⁹, Michele Vacca²⁰, Fabio Marra²¹, Jörn M. Schattenberg²², Michael Allison²³, Elisabetta Bugliani²⁴, Viad Ratzliff²⁵, Tiziana Pressiani²⁶, Antonio D'Alessio²⁷, Nicola Personeni^{28,29}, Lorenza Rinzasa^{30,31}, Ann K. Daly¹, Bernhard Scheiner³², Katharina Pome³³, Martha M. Kirstein^{33,36}, Arndt Vogel³⁴, Markus Peck-Radosavljevic³⁵, Florian Huckle³⁶, Fabian Finkelmeier³⁷, Oliver Waidmann³⁸, Jörg Trojan³⁹, Kornelius Schulze³⁹, Henning Wege³⁹, Sandra Koch⁴⁰, Arndt Weinmann⁴⁰, Marco Bueter⁴¹, Fabian Rösler⁴², Alexander Sieberhüner⁴³, Sara De Sousa⁴⁴, Jan-Philipp Mallin⁴⁵, Viktor Umanly^{46,47}, Manfred Jugold⁴⁸, Tom Luedde⁴⁹, Andrea Schietinger^{49,50}, Peter Schirmacher⁵¹, Brinta Emu⁵², Hellmut G. Augustin^{53,54}, Adrian Biller⁵⁵, Beat Müller-Stich⁵⁶, Hiroto Kikuchi⁵⁷, Dan G. Duda⁵⁸, Fabian Kitting⁵⁹, Dirk-Thomas Waldschmidt⁶⁰, Matthias Philip Ebert⁶¹, Nuh Rahbari⁶², Henrik E. Meis⁶³, Axel Ronald Schulz⁶⁴, Marc Ringelhan^{65,66,67}, Nisar Matak⁶⁸, Stephan Spahn⁶⁹, Michael Bitze⁷⁰, Marina Ruiz de Galarreta^{71,72}, Amalia Lujambio^{73,74,75}, Jean-François Dufour^{76,77}, Thomas U. Marron^{78,79}, Ahmed Kasab⁸⁰, Masatoshi Kudo⁸¹, Yi-Hsiang Huang^{82,83}, Nabih Djouder⁸⁴, Katharina Wolter⁸⁵, Lars Zender^{86,87}, Parice N. Marche^{88,89}, Thomas Decaens^{90,91,92}, David J. Pinato⁹³, Roland Rad^{94,95}, Joachim C. Mertens⁹⁶, Achim Weber^{97,98}, Kristian Unger⁹⁹, Felix Meisner¹⁰⁰, Susanne Roth¹⁰¹, Zuzana Macok Jilkova^{102,103}, Manfred Claassen¹⁰⁴, Quentin M. Anstee¹⁰⁵, Ido Amit¹⁰⁶, Percy Knolle¹⁰⁷, Burkhard Becher¹⁰⁸, Joep M. Llovet^{109,110} & Mathias Heikenwalder¹¹¹



Heikenwalder M et al, Nature, 2021



Histol Histopatol (2020) 36: 759-740
<http://www.hh.um.es>

Histology and Histopathology

Zinn Cell Biology to Tissue Engineering

Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathological evidence for a predominance of steatohepatitic inflammatory non-proliferative subtype

Priscilla B. de Campos¹, Cláudia P. Oliveira^{1,2}, José T. Sletten³, Sebastião R. Martins-Filho⁴, Aline L. Chagas⁵, Paulo Hernani⁶, Luiz C. D'Albuquerque⁶, Mário R. Alvares-da-Silva⁷, Adhemar Longatto-Filho^{8,9}, Flávia J. Carrilho^{1,2} and Venancio A.F. Alves^{1,3}

¹University of São Paulo Medical School, ²Laboratory of Clinical and Experimental Gastroenterology (LM-67) Department of Gastroenterology and Hepatology, ³Department of Pathology (LM-14), ⁴Department of Gastroenterology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, ⁵Division of Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, ⁶Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga and ⁷CVS/IB-FT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal

423 Pacientes com CHC

- 16: hepatopatia crônica mais sem fatores de risco para síndrome metabólica
- 7: sem dados suficientes para participar do estudo
- 26: sorologia positiva para hepatite C
- 44: sorologia positiva para hepatite B
- 50: história positiva de abuso de álcool
- 21: hepatopatia crônica por outras causas bem definidas

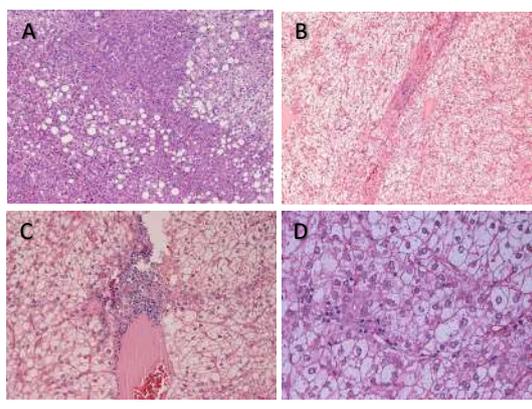
21 PACIENTES CHC/ NASH

35 NÓDULOS DE CHC

- 18 CHC (ressecção)
- 17 CHC (transplante)

Flowchart illustrating the patient selection process for the study. It starts with 423 patients with CHC, which is broken down into various etiologies and clinical findings. 21 patients were identified as CHC/NASH, leading to the analysis of 35 nodules, which were further categorized into 18 resected and 17 transplanted.

Steatohepatitis HCC subtype 35 nodules-25 (70%) HCC nodules



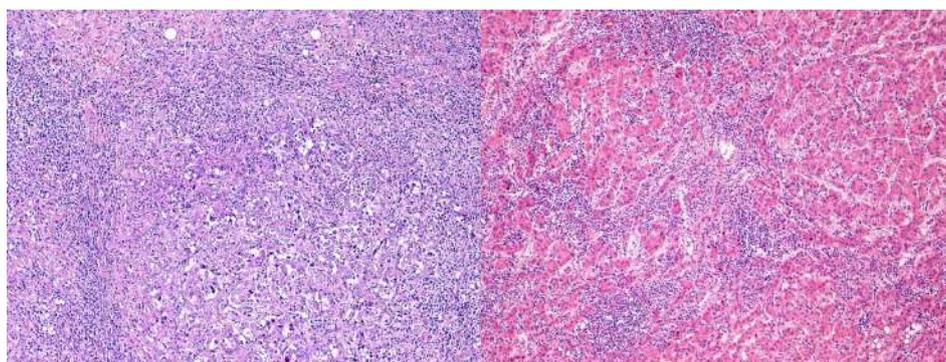
A - HCC, grade 2, NASH subtype [microvacuolar steatosis, ballooning, Mallory bodies] (HE, x200)

B,C - HCC, grade 1, NASH subtype [ballooning and Mallory bodies, intratumoral fibrosis and moderate inflammation] (HE, x100) (C. HEx200)

D - HCC, grade 2, NASH subtype. Mallory bodies (HE, x400).

Campos et al., *Histol Histopathol*, 2020

HCC subtype



Alves. VAF, Campos PB , Oliveira CP et al.2019

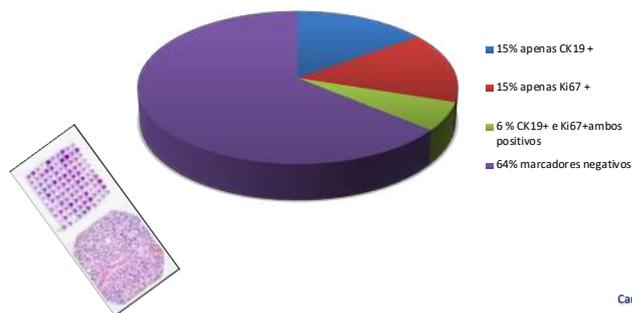
Edmondson & Steiner Classification 35 NASH HCC nodules

	Nódulos de CHC n= 35 (%)
Edmondson & Steiner	
Graus 1+2 (bem diferenciados)	13 (37%)
Graus 3+4 (pouco diferenciados)	22 (63%)
Grau arquitetural	
Graus 0+1+2	17 (48%)
Graus 3+4	18 (52%)
Grau nuclear	
Graus 1+2	15 (43%)
Graus 3+4	20 (57%)

Campos et al., *Histol Histopathol*, 2020

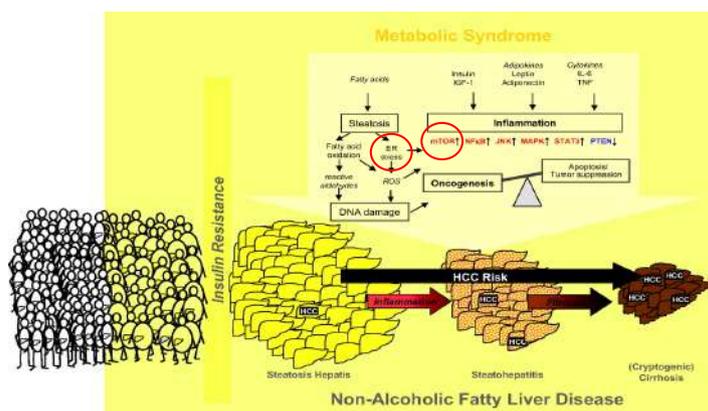
Avaliação Imuno-Histoquímica Marcadores de Proliferação/ Células Progenitoras

Expressão de marcadores Ck19 e Ki67

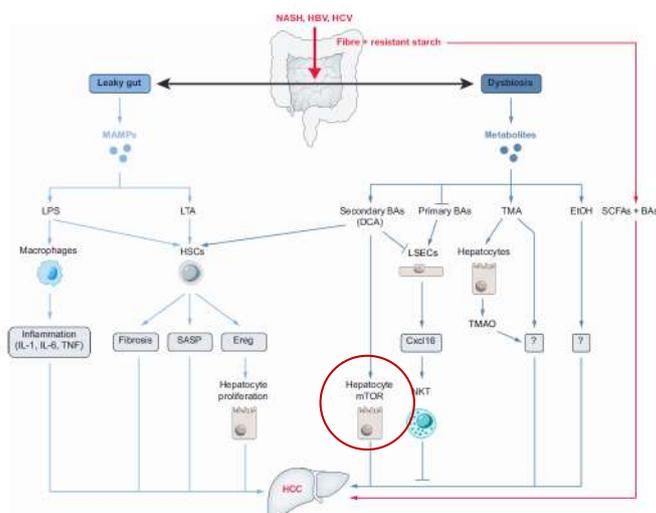


Campos et al., Histol Histopathol, 2020

Mecanismos Moleculares que Associam a DHGNA ao Desenvolvimento do CHC



Stickel F & Hellerbrand C, Gut, 2010



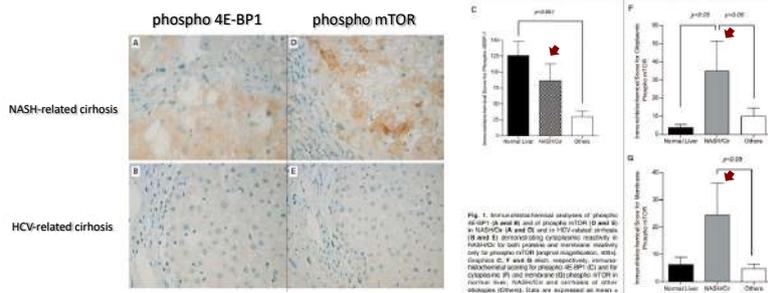
Schwabe RF & Greten TF, J Hepatol, 2020

A role for mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway in non alcoholic steatohepatitis related-cirrhosis

Márcia Saldanha Kubrusly^{1,3}, Maria Lúcia Corrêa-Giannella², Marta Bellodi-Privato³, Sandra Valéria de Sá², Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira³, Iberê Cauduro Soares¹, Alda Wakamatsu⁴, Venâncio Avancini Ferreira Alves⁴, Daniel Giannella-Neto⁵, Telesforo Bacchetta³, Marcel Cerqueira Cesar Machado³ and Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque⁶

¹Department of Surgery, ²Laboratory for Cellular and Molecular Endocrinology (LIM-25), ³Department of Gastroenterology (LIM-37), ⁴Department of Pathology (LIM-14) and ⁵Medical Investigation Laboratories (LIM-07), University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

OBJETIVOS: Avaliar o papel da via do mTOR na cirrose secundária à NASH, na tentativa de caracterizar o envolvimento desta via na fisiopatogênese da doença.



CONCLUSÕES:

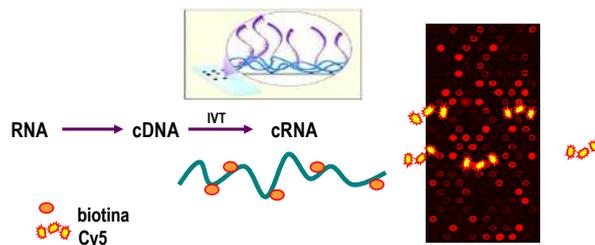
- Estes dados corroboram a participação da via mTOR na cirrose secundária à NASH;
- Sugere-se que avaliação da proteína mTOR fosforilada pode ser de útil na prática clínica como um potencial marcador na identificação da NASH em casos considerados equivocadamente como cirrose criptogênica, devido à escassez de dados clínicos.

Kubrusly et al., *Histol & Histopathol*, 2010

CLINICAL STUDIES

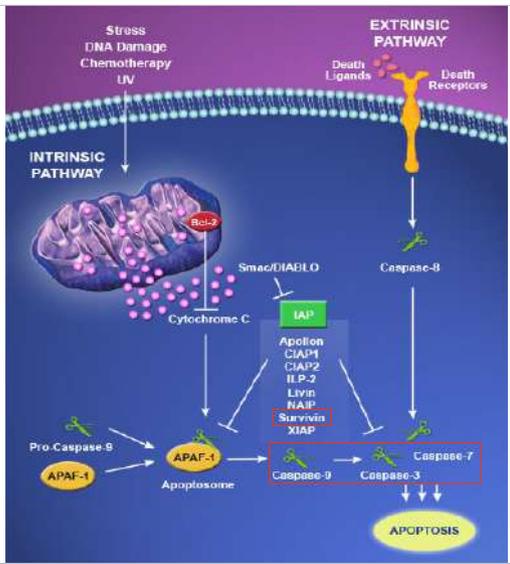
Decreased immunoeexpression of survivin could be a potential marker in human non-alcoholic fatty liver disease progression?

José T. Stefano¹, Cláudia P. M. S. de Oliveira¹, Maria L. Corrêa-Giannella², Iberê C. Soares³, Márcia S. Kubrusly¹, Marta Bellodi-Privato³, Evandro S. de Mello⁴, Viçência M. R. de Lima¹, Flair J. Carrilho¹ and Venâncio A. F. Alves⁵



Apoptosis Pathways

<http://www.imgenex.com>

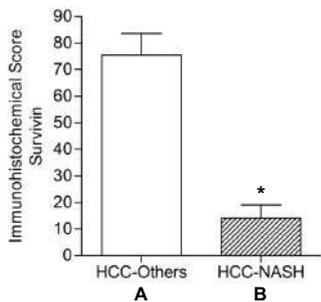
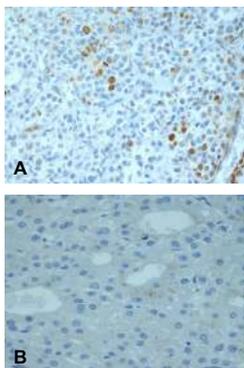
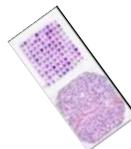


Casuística e Métodos

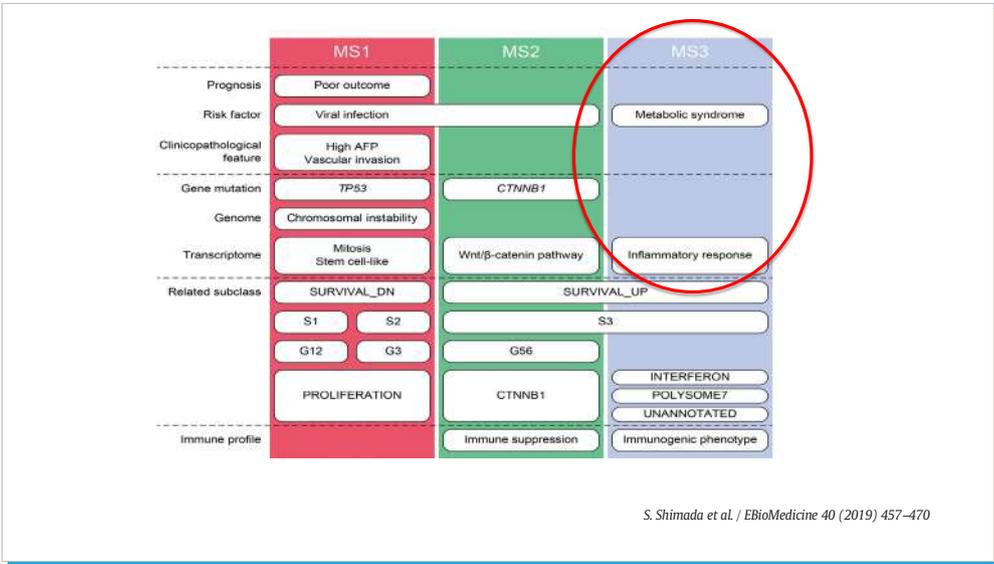
- 18 Esteatoses
- 21 NASH
- 10 Cirroses secundárias à NASH
- 6 CHC secundários à NASH
- 71 CHC relacionados a outras causas
- 12 Tecidos Hepáticos livres de doença

❖ Imunohistoquímica

(Tissue Microarray – TMA)



Stefano et al., Liver Int., 2011



Journal Pre-proof

Molecular characterization of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Roser Pinyol, Sara Torrecilla, Huan Wang, Carla Montironi, Marta Piqué-Gili, Miguel Torres-Martin, Leow Wei-Qiang, Catherine E. Willoughby, Pierluigi Ramadori, Carmen Andreu-Oller, Patricia Taik, Youngmin A. Lee, Agrin Moeni, Judit Peix, Suzanne Faure-Dupuy, Tobias Riedl, Svenja Schuehle, Claudia P. Oliveira, Venancio A. Alves, Paolo Boffetta, Anja Lachenmayer, Stephanie Roessler, Beatriz Minguez, Peter Schirmacher, Jean-François Dufour, Swan N. Thung, Helen L. Reeves, Flair J. Camilho, Charissa Chang, Andrew V. Uzilov, Mathias Heikenwalder, Arun Sanyal, Scott L. Friedman, Daniela Sia, Josep M. Llovet




J Hepatol. 2021

METODOLOGIA

- Estudo Prospectivo Multicêntrico Internacional (Europa, Asia, EUA, Brasil)

- 1) Foram coletadas amostras parafinadas e congeladas de 5 Instituições:
 - 80 pacientes com CHC por NASH
 - 125 pacientes com NASH sem CHC
 - 20 CHC –NASH
- 2) *MicroArray* foi realizada em (n = 53 NASH-HCC; n = 74 NASH)
- 3) Sequenciamento do exoma completo foi realizado em (n = 52 NASH-HCC) e os dados foram comparados com HCCs de outras etiologias (n = 184)

METODOLOGIA

4) Três Modelos de camundongo NASH-HCC foram analisados com RNAseq / array de expressão (n = 20).

5) Para análise de Transcriptômica

- Cohort HEPATOMIC (HBV=48 amostras; HCV= 103 amostras; Álcool=33 amostras)
- Cohort CHC= 345 amostras

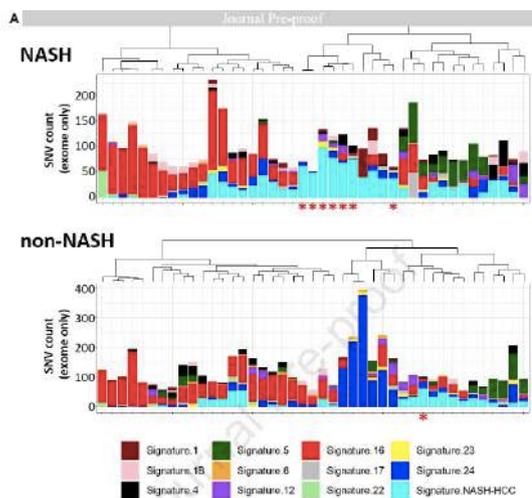
6) Whole Exome Sequency (45 amostras vírus/álcool)

7) Informação mutacional 624 amostras (VHB, VHC, Álcool)

8) Receptor de ativina A tipo 2A (ACVR2A) foi silenciado em células HCC e a proliferação foi avaliada por ensaios colorimétricos e de formação de colônias

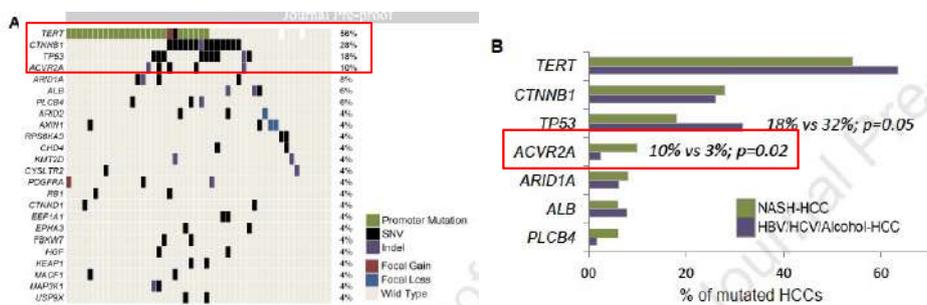
Table 1. Clinicopathological characteristics of NASH-HCC and NASH cohorts

	NASH-HCC (n=80)*	NASH (n=126)**	p-value
Age (years), median (range)	65.8 (50.1 - 90.6)	56.1 (18.2 - 81.6)	< 0.001
Gender, n (%)			
≥ 65, n (%)	47 (58.8)	24 (19.4)	
Male	65 (81.3)	52 (41.9)	< 0.001
Female	15 (18.8)	72 (58.1)	
Race, n (%)			
Asian	6 (7.7)	10 (11.6)	ns
White	70 (89.7)	71 (82.6)	ns
Other	2 (2.6)	5 (5.8)	ns
Hispanic	12 (15.2)	34 (39.1)	< 0.001
Etiology, n (%)			
NASH	100%	100%	ns
Hypertension, n (%)	61 (80.3)	80 (52.1)	< 0.001
Diabetes Mellitus, n (%)	55 (72.4)	58 (50.4)	0.003
Body Mass index (BMI, Kg/m ²), median (range)	29.6 (20.6-41.0)	31.0 (18.4-64.0)	ns
Obesity, n (%)	41 (55.4)	70 (61.4)	ns
Hyperlipidemia, n (%)	36 (53.7)	67 (57.8)	ns
Triglycerides (mg/dl), median (range)	107 (34 - 242)	135 (29 - 433)	0.008
Cholesterol (mg/dl), median (range)	153.5 (85 - 252)	189 (40 - 415)	0.003
Albumin (g/dl), median (range)	3.7 (2.2 - 5)	4.2 (1.8 - 5.3)	0.001
Total bilirubin (mg/dl), median (range)	0.95 (0.3 - 18.3)	0.7 (0.3 - 41.5)	ns
Platelet count (10 ³ /ml), median (range)	111 (24 - 460)	196 (21.5 - 494)	< 0.001
< 100,000/ml, n (%)	39 (52.7)	91 (82)	
INR, median (range)	1.2 (0.9 - 3)	1.02 (0.8 - 3.8)	ns

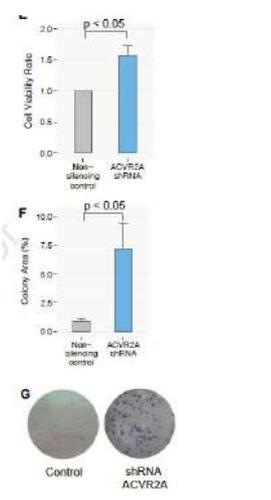
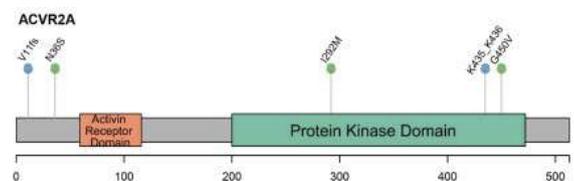


RESULTADOS

Microarray- identificados 1.653 genes mutados ; 96 genes alterados

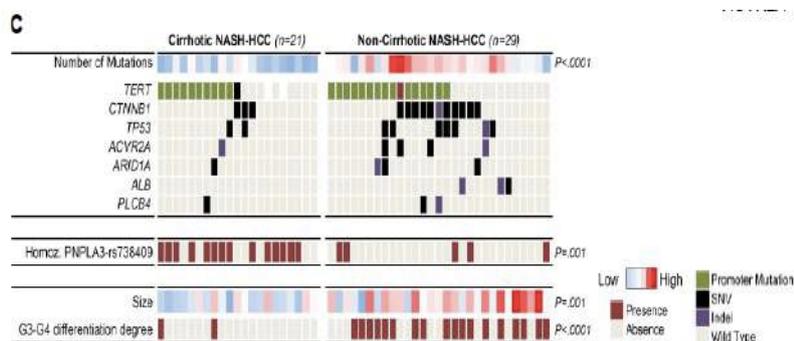


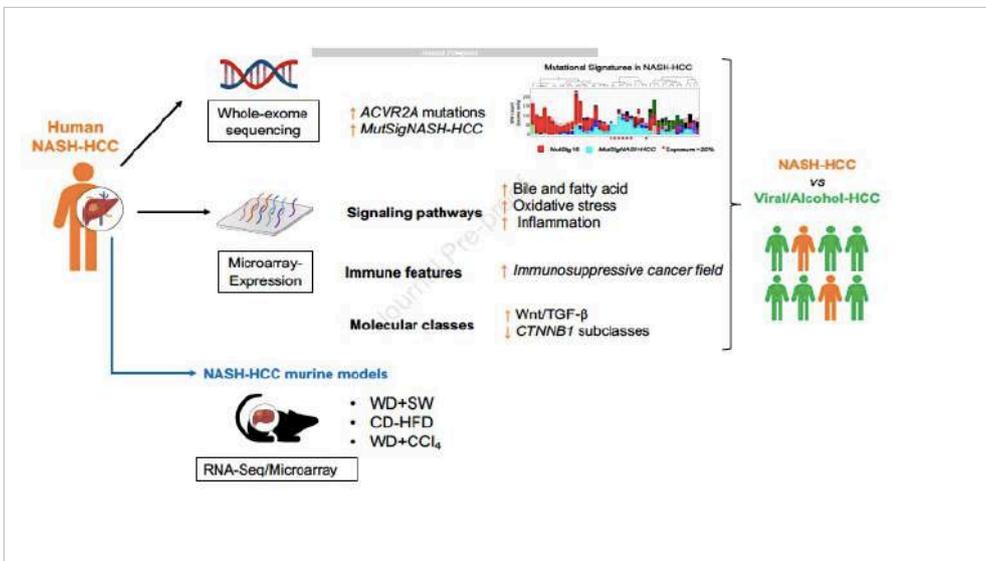
NASH-CHCs exibem características moleculares únicas, incluindo taxas mais altas de mutações ACVR2A e a presença de uma assinatura mutacional identificada recentemente.



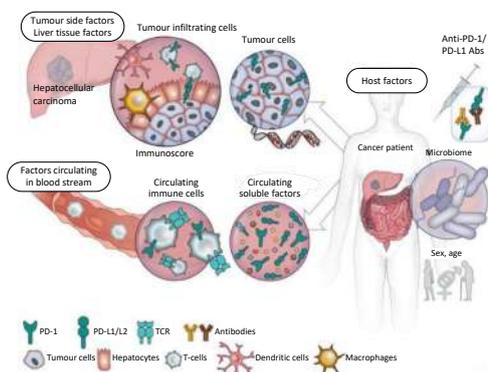
RESULTADOS

Nos CHC sem cirrose o número de mutações é muito maior (117.5 vs 66.0; p=0.00004).





Several Treatment Response Biomarkers of Interest



Tumour and Immunologic Factors

- PD-L1 expression by tumour and immune infiltrate
- Features of intra-tumoural lymphoid infiltrates

Tumour mutations and microsatellite instability

- Tumour mutation burden
- MSI-high status

Circulating factors

- Circulating immune cells
- Circulating soluble factors, e.g. TGF- β
- Extracellular vesicles, such as exosomes

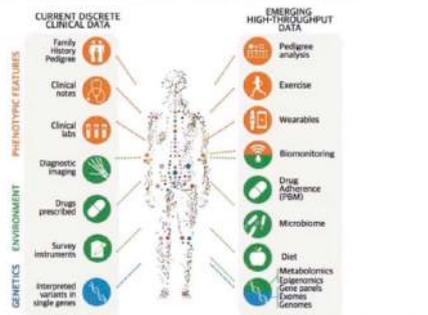
Host factors

- Male sex and older age
- Gut microbiome

MSI, microsatellite instability; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; TGF, transforming growth factor; TCR, T-cell receptor
 Jilkova ZM, et al. *Cancers*. 2019;11(10):1554

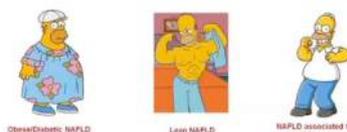
46

Precision Medicine

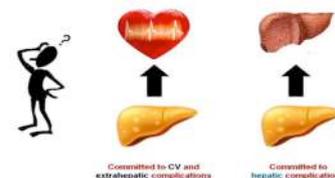


Huendel RA, NEJM 2018

Is NAFLD an Heterogeneous Disease?



Is NAFLD an Heterogeneous Disease?



“Existe lugar da terapia imunológica nos pacientes com CHC e MAFLD?”

SIM

Mas ainda existe um longo caminho no conhecimento para ser percorrido...

CHC e DHGNA - O que deve ser feito?

1. DEVE SE CRIAR ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO PARA IDENTIFICAR POPULAÇÃO DE RISCO
2. MELHORAR O RASTREAMENTO DO CHC EM PACIENTES COM DHGNA PARA MELHORAR SOBREVIVÊNCIA
 - Identificação de Biomarcadores
 - Rastreamento genômico para identificar novos marcadores de cirrose e CHC nestes pacientes
3. MELHOR CONHECIMENTO DA PATOGÊNESE
 - Prevenção de progressão para cirrose e CHC
 - Prevenção de CHC em fígado não cirrótico
4. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
 - Detecção precoce da doença
 - Desenvolvimento de terapias alvo

VEM AÍ...

**XXVII CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA**

SÃO PAULO - 2023

