



CURSO PRÉ-CONGRESSO

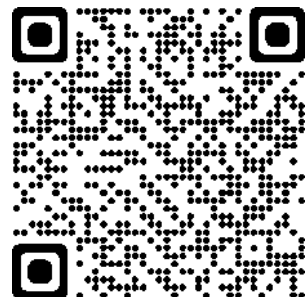
POSTGRADUATE COURSE



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.

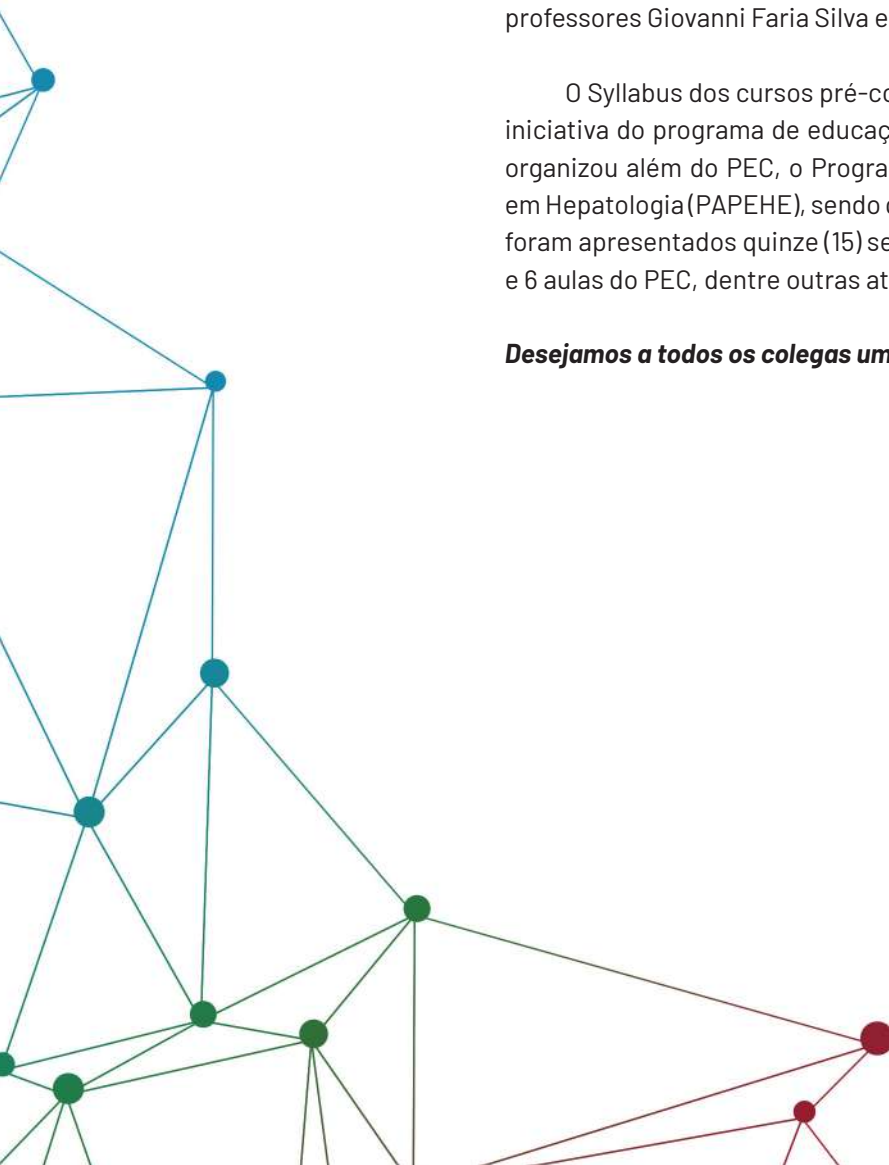
Acompanhando todos esses avanços e descobertas o desenvolvimento das primeiras vacinas por engenharia genética contra o vírus da hepatite B, que acabaram por tornar o diagnóstico e a prevenção das doenças do fígado mais viável e facilitado.

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 *posgraduate 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 II

CIRURGIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

ÍNDICE

Corpo docente.....	7
Programação.....	8
Transplante de fígado no Brasil pandêmico.....	12
Seleção do doador	21
Condutas no receptor com COVID-19 antes e após o transplante	25
Transplante e cirurgia no câncer de fígado.....	29
CHC e NASH.....	30
CHC – menor que 2 cm de diâmetro – Quando Transplantar?.....	32
CHC – menor que 2 cm de diâmetro – Quando Ressecar?	35
CHC entre 1 e 2 cm de diâmetro, como tratar: observação, ablação ou ressecção.	38
Transplante para cirrose e Hepatite alcoólica	46
Exceções do MELD no Brasil – análise do estado atual	48
Exceções do MELD no Brasil – precisamos de mudanças?.....	53
Quando o transplante é útil?	58
Trombose portal não-tumoral – condutas e limites para o transplante.....	61
Pacientes em ACLF – quando indicar o transplante	64
CHC fora de critérios de Milão – critérios para o downstaging no Brasil.....	67
Há lugar para ressecção e radioablação no downstaging.....	70
Recidiva do CHC após transplante de fígado	72
Máquina de perfusão hepática: projetando o seu impacto no transplante de fígado no Brasil	77

CORPO DOCENTE

Cirurgia hepática e transplante de fígado



Adriano Miziara



Agnaldo Soares Lima



Ajácio Brandão



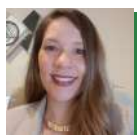
Alberto Queiroz



Alex Vianey



Alfeu Fleck Junior



Aline Chagas



André Lyra



Carlos Eduardo Brandão



Claudia Oliveira



Darius Mirza



Edison Parise



Edson Abdala



Elizabeth Balbi



Esther Dantas



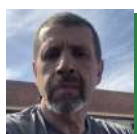
Fabiano Perdigão



Fabio Marinho



Flair Carrilho



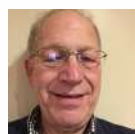
Francisco de Assis Salomao



Henrique Sergio Moraes Coelho



Ivelise Brasil



James Neuberger



Joaquin Ribeiro



José Huygens Parente Garcia



Júlio Coelho



Leila Beltrão



Ilka de Fátima Ferreira Boin



Lucio Pacheco



Manoel de Souza Rocha



Marcelo Nogara



Márcio Dias de Almeida



Maria Lucia Zanotelli



Paulo Massarolo



Paulo Reichert



Rafael Pinheiro



Raquel Stucchi



Renato F da Silva



Rita Silva



Rodrigo Bronze



Tiago Sevã Pereira



Wellington Andraus



Yuri Boteon

MÓDULO 1:

CIRURGIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

Moderadores: Rita de Cassia A. Silva (SP) e Renato Ferreira da Silva (SP)

14:00 – 15:00 – Impacto da pandemia COVID – 19 no Transplante de fígado

Moderadores: Ajith Kumar Sankarankutty (SP) e Luciana Hadad (SP)

14h00-14h15 – Transplante de fígado no Brasil pandêmico

José Huygens Parente Garcia (CE)

14h15-14h25 – Seleção do doador

Francisco de Assis Salomão (SP)

14h25-14h35 – Condutas no receptor com COVID-19 antes e após o transplante

Alfeu de Medeiros Fleck Junior (RS)

14h35-14h45 – Vacinação do receptor antes e após o transplante de fígado

Raquel Silveira Bello Stucchi (SP)

Debate

Carlos Eduardo Brandão (RJ) e Henrique Sergio de Moraes Coelho (RJ)

MÓDULO 2:

TRANSPLANTE E CIRURGIA NO CÂNCER DE FÍGADO

Moderadores: Paulo Roberto Reichert (RS) e Renato Ferreira da Silva (SP)

15h00-15h15 – CHC e NASH

Claudia P. Marques de Oliveira (SP)

15h15-15h25 – CHC – menor que 2 cm de diâmetro – Quando Transplantar?

Maria Lucia Zanotelli (RS)

15h25-15h35 – CHC – menor que 2 cm de diâmetro – Quando Ressecar?

Joaquim Ribeiro Filho (RJ)

15h35-15h45 – CHC entre 1 e 2 cm de diâmetro, como tratar: observação, ablação ou ressecção.

Fabiano Perdigão (França)

Debate

Wellington Andraus (SP) e Marcelo Augusto S. Nogara (PR)



MÓDULO 3: CONDIÇÕES ESPECIAS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Moderadores – André Castro Lyra (BA) e Esther Buzaglo Dantas Correa (SC)

16h00 – 16h20 – Transplante para cirrose e Hepatite alcoólica

James Neuberger (UK)

16h20 – 16h30 – Exceções do MELD no Brasil – análise do estado atual

Ika de Fátima S. Ferreira Boin (SP)

16h30 – 16h40 – Exceções do MELD no Brasil – precisamos de mudanças?

Ajácio Bandeira de Mello Brandão (RS)

16h40 – 16h50 – Encefalopatia hepática – indicações para o transplante?

Elizabeth Balbi (RJ)

Debate

Aginaldo Soares Lima (MG) e Edison Roberto Parise (SP)

MÓDULO 4: CIRURGIA E TRANSPLANTE DE FÍGADO EM PACIENTES DE ALTO RISCO

Moderadores: Rafael Pinheiro (SP) e Tiago Sevá Pereira (SP)

17h00 – 17h15 – Quando o transplante é útil?

Júlio Coelho (PR)

17h15 – 17h25 – Trombose portal não-tumoral – condutas e limites para o transplante

Rodrigo Bronze (SP)

17h25 – 17h35 – Pacientes em ACLF – quando indicar o transplante

Alberto Queiroz Farias (SP)

17h35 – 17h45 – Infecção por agentes multi-resistentes no transplante de fígado – novas soluções?

Edson Abdala (SP)

Debate

Lucio Filgueiras Pacheco Moreira (RJ) e Leila Maria Moreira Beltrão Pereira (PE)

MÓDULO 5: CHC AVANÇADO

Moderadores: Alex Vianey C. França (SE) e Fabio Marinho do Rego Barros (PE)

18h00-18h10 - LIRADS e m-Recist para o transplante de Fígado

Manoel de Souza Rocha (SP)

18h10-18h20 - CHC fora de critérios de Milão - critérios para o downstaging no Brasil

Adriano Miziara Gonzales (SP)

18h20-18h30 - Há lugar para ressecção e radioablação no downstaging

Agnaldo Soares Lima (MG)

18h30-18h40 - Recidiva do CHC após transplante de fígado

Aline Lopes Chagas (SP)

Debate

Flair José Carrilho (SP) e Paulo Celso Bosco Massarolo (SP)

MÓDULO 6: MÁQUINA DE PERFUSÃO NO TRANSPLANTE

Moderadores: Renato Ferreira da Silva (SP) e Rita de Cassia A. Silva (SP)

19h00-19h15 - Máquina de perfusão hepática: projetando o seu impacto no transplante de fígado no Brasil

Yuri Longatto Boteon (SP)

19h15-19h30 - Máquina de perfusão no transplante de fígado: impacto e situação atual no mundo

Darius Mirza (UK)

Debate

Ivelise Brasil (CE) e Márcio Dias de Almeida (SP)

The background is a solid green color with a subtle geometric pattern of white lines and dots. In the upper left, there is a wireframe model of a liver. In the lower right, there is a faint, semi-transparent image of a surgical team in an operating room.

CIRURGIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

MODERADORES: RITA DE CASSIA A. SILVA (SP) E
RENATO FERREIRA DA SILVA (SP)

TRANSPLANTE DE FÍGADO NO BRASIL PANDÊMICO

José Huygens Parente Garcia (CE)

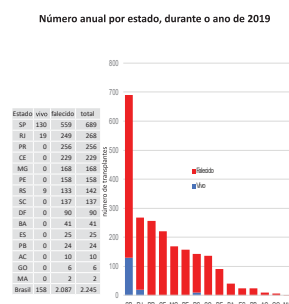
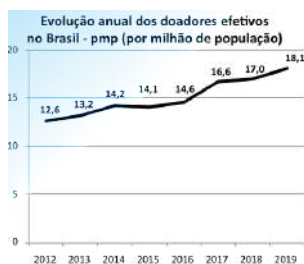
Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



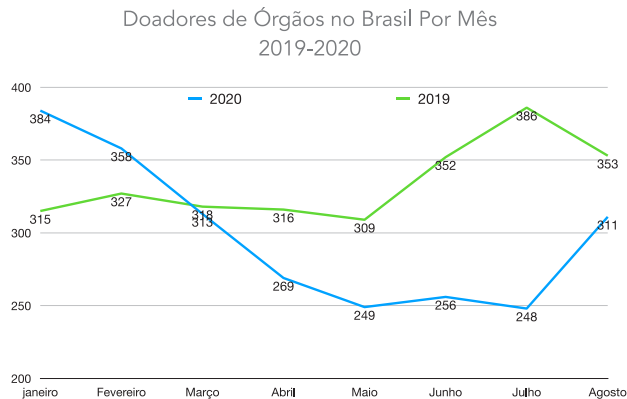
Prof. Titular Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
Chefe dos Serviços de Transplante de Fígado dos Hospitais Universitário e São Carlos

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Transplante de fígado no Brasil em 2019 = 2.245



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



Released: March 23, 2020

CLINICAL INSIGHTS FOR HEPATOLOGY AND LIVER TRANSPLANT PROVIDERS
DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Patients with Decompensated Cirrhosis, Liver Transplant Evaluations, and Patients on the Liver Transplant Waiting List

- Limit the number of patients coming to clinic for transplant evaluations.
 - Consider evaluating only patients with HCC or those patients with severe disease and high MELD scores who are likely to benefit from immediate liver transplant listing.
- Develop a policy to decide which listed patients need to be seen in person.
- Consider telemedicine alternatives in place of outreach clinics.
- Obtain labs and imaging only as clinically necessary.

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

ABTO recomenda manter os transplantes ativos o quanto
for possível – Circular dia 23/03/2020

- ✓ Transplantes de fígado, coração e pulmão salvam a vida da maioria dos pacientes, que, se não transplantados, sucumbirão em semanas ou meses.
- ✓ Transplantes renais > 6.000 / ano. Acúmulo de pacientes em diálise com risco de aquisição de doenças virais.
- ✓ Captação de órgãos deve ser mantida , de acordo com as regras da COINT da ABTO

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Recomendações SNT / MS – Nota técnica de 25/03/2020

1. Evitar a busca presencial na captação de órgãos
2. Suspensão dos transplantes de córnea, exceto urgências
3. Doador – RT PCR SarsCoV-2 indetectável
4. Avaliar risco x benefício para o transplante

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



Live 8: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
20/03/2020

Live ABTO dia 30 de março às 20 horas: Transplante de fígado na pandemia da Covid-19.
Prof. Luis Carneiro D'Aboquerque (SP)
Prof. Ika Böhm (SP)
Prof. Julio Cesar Willecker (PR)
Dr. Hugueno Garcia (CE) discutida a situação e particularidades do transplante de fígado no Brasil diante da pandemia da Covid-19.
<https://youtu.be/25G1n8fV9u8>

ABTO - Lives semanais

Live 9: Live ABTO - Abertura oficial do programa de transplante no Brasil na Pand. COVID-19

ABTO convide para dia 23 de abril de 2020 as 20 horas no link em anexo discutir: Situação atual do programa de Transplante no Brasil na Pandemia COVID-19. Dra. Carolina Moreira Saldanha Porto (Coordenadora Geral do Sistema Nacional de Transplantes/SNT), Dr. Hugueno Garcia (Presidente da ABTO/CE), Dr. José Omar Medina (Diretor Hospital do Rim/SPT), Valter Dury Garcia (Diretor do Programa de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre/RS) e Dr. Gustavo Ferreira (Vice-Presidente da ABTO / MG).
<https://youtu.be/25G1n8fV9u8>

Live 10: Live ABTO - Situação atual do programa de transplante no Brasil na Pand. COVID-19

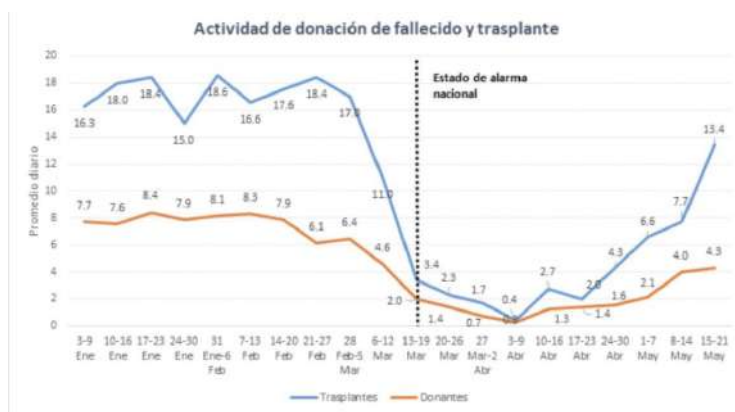
ABTO convide para dia 28 de maio de 2020 as 20 horas no link em anexo discutir: Hospital do Rim Abandona da Pandemia COVID-19. Debatedores: Dr. Hugueno Garcia (Presidente da ABTO/CE), Dr. José Omar Medina Portiano (Diretor Hospital do Rim/SPT), Dr. Valter Dury Garcia (Diretor do Programa de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre/RS) Apresentador: Dr. Gustavo Ferreira (Vice-Presidente da ABTO / MG).
<https://youtu.be/25G1n8fV9u8>

Live de Lançamento
ABTO Campanha Setembro Verde
Doação de Órgãos.



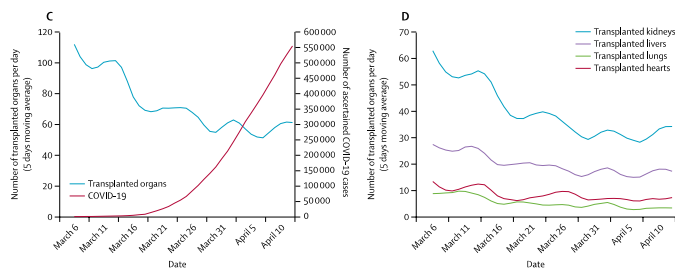
Dia 03/09 - 20hs no YouTube
<https://youtu.be/25G1n8fV9u8>

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

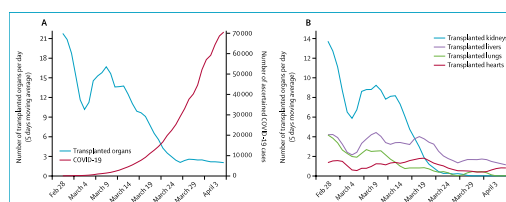
Estados Unidos



www.thelancet.com Published online May 11, 2020

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

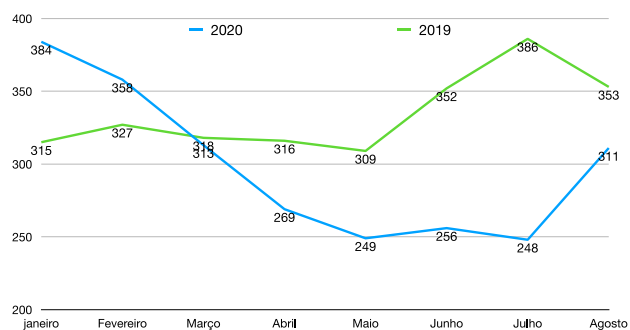
França



www.thelancet.com Published online May 11, 2020

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Doadores de Órgãos no Brasil Por Mês 2019-2020



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



	2019	2020	diferença
Doadores efetivos	18,1	15,8	↓ 12,7%
Transplante rim DF	25,0	20,7	↓ 17,2%
Transplante rim DV	5,2	2,1	↓ 63,8%
Transplante fígado DF	10,0	9,1	↓ 9,0%
Transplante fígado DV	0,7	0,8	↓ 12,5%
Transplante coração	1,5	1,8	↓ 16,7%
Transplante pulmão	0,5	0,3	↓ 38,7%
Transplante pâncreas	0,8	0,7	↓ 12,5%

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



Transplante de fígado = Queda 9%
(2.259 em 2019 x 2.048 em 2020)

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

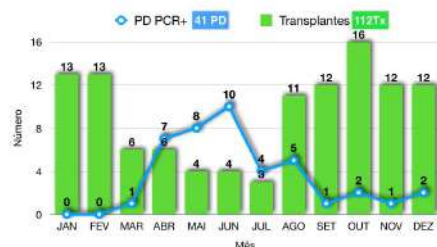
Ano 2020

	Brasil	Sul	Sudeste	Centro-Oeste	Nordeste	Norte
Doadores	↓ 13%	↓ 13%	↓ 6%	↑ 1%	↓ 28%	↓ 43%
Tx rim	↓ 25%	↓ 26%	↓ 19%	↓ 8%	↓ 40%	↓ 80%
Tx fígado	↓ 09%	↓ 16%	↑ 2%	↑ 12%	↓ 34%	↓ 60%
Tx coração	↓ 17%	↓ 45%	=	↑ 17%	↓ 53%	Não realiza
Tx pulmão	↓ 39%	↓ 51%	↓ 26%	Não realiza	↓ 100%	Não realiza
Tx pâncreas	↓ 13%	↓ 64%	=	Não realiza	↓ 83%	Não realiza
Tx córneas	↓ 53%	↓ 58%	↓ 54%	↓ 48%	↓ 48%	↓ 45%

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Transplante de Fígado no HUWC / HSC

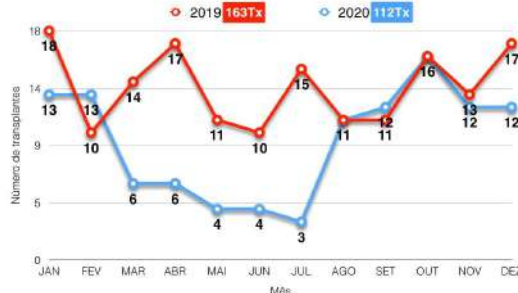
Nº de Transplantes em 2020
X
PD Descartados por PCR+



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Transplante de Fígado no HUWC / HSC

Transplantes de Fígado
Anos 2019 e 2020



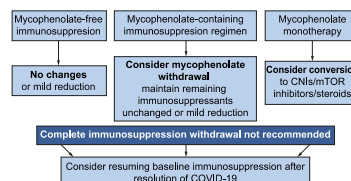
Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients

Jordi Colmenero^{1,2,3}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,2,3,4}, Magdalena Salcedo^{2,4}, Ana Arias-Milla¹, Alejandro Muñoz-Serrano¹, Javier Graus^{2,3}, Javier Nullo¹, Mikel Gastaca⁵, Javier Bustamante-Schneider¹, Alba Caceres¹, Laura Lladó¹, Aranzazu Caballero¹, Ainhoa Fernández-Yunquera^{2,3}, Carmelo Lozano^{2,3}, Inmaculada Fernández^{1,2}, Constantino Fondevila¹, Miquel Navasa¹, Mercedes Iñarrairaegui¹, Lluís Castells^{2,3,6}, Sonia Pascual¹, Pablo Ramírez¹, Carmen Vinasa^{1,2}, María Luisa González-Riquelme^{1,2}, Rocio González-Grande¹, Loreto Hierro¹, Flor Noguera¹, Alejandra Otero¹, José María Alamo¹, Gerardo Blanco-Fernández¹, Emilio Fábrega^{1,2}, Fernando García-Pajares¹, José Luis Montero¹, Santiago Temé¹, Gloria de la Rosa¹, José Antonio Pons^{1,2}

111 casos

- ✓ Mortalidade = 18%
- ✓ Micofenolato: fator independente de gravidade



Journal of Hepatology 2021 vol. 74 | 148–155

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Transplante de Fígado e Covid-19 no HUWC / UFC

58 casos suspeitos

- ✓ 18 casos confirmados RT PCR SARS CoV-2
 - Média 5 anos de transplante
 - Comorbidades (DM, obesidade, HAS)
 - 05 óbitos (27,8%) de letalidade

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Receptores de transplante de Fígado e Covid-19 no Brasil

Estudo multicêntrico (UNICAMP) - 257 casos

- ✓ 48 óbitos = 18,6%

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Perspectivas 2021

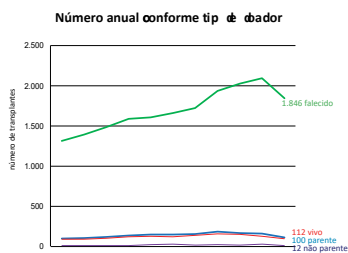
Lições Aprendidas na Pandemia COVID-19

- ✓ Brasil é um país continental com picos/realidades diferentes
- ✓ Manter a transplantação baseada na experiência do serviço
- ✓ Ajustes da Imunossupressão
- ✓ Unidade livre Covid-19

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

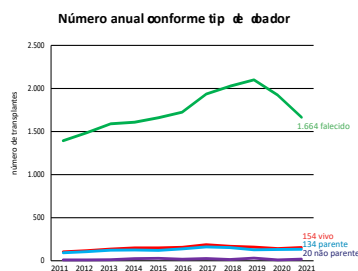
1º semestre de 2020 – 15,8 doadores pmp

- ✓ Paraná = 44,1
- ✓ Santa Catarina = 40



1º semestre de 2021 – 13,7 doadores pmp

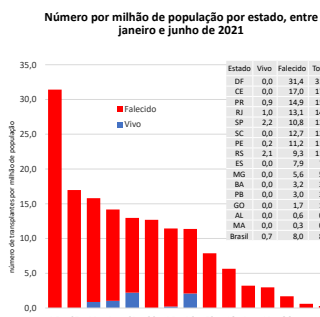
- ✓ Paraná = 33
- ✓ Santa Catarina = 32,8



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

1º semestre de 2021

(15 estados - 67 centros atuantes)



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

1º semestre de 2021

Pacientes ativos em Lista de Espera - (Junho 2021)

Estado	RIM	FÍGADO	CORAÇÃO	PULMÃO	PÂNCREAS	PÂNC/RIM	CÓRNEA	TOTAL
Total - Brasil	26.230	1.126	274	235	20	268	17.511	45.664

Número de pacientes que ingressaram na lista de espera e mortalidade durante o primeiro semestre de 2021, por estado

	RIM	FÍGADO	CORAÇÃO	PULMÃO	PÂNCREAS	PÂNC/RIM	CÓRNEA	TOTAL
Total - Brasil	5.312	1.546	221	82	28	82	9.484	16.755
Ingresso	273	163	33	5	0	0	296	670
Mortalidade	542	181	10	48	9	12	0	853

Mortalidade em lista 1º semestre 2020 = 29,4%

Mortalidade em lista 1º semestre 2021 = 11,7%

Fonte: RBT/ABTO

Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

Considerações finais

- ✓ RT PCR doador e receptor
- ✓ Campanhas contínuas para aumentar a doação de órgãos
- ✓ Acesso rápido do paciente aos centros de transplantes
- ✓ 3ª dose da vacina para transplantados

SELEÇÃO DO DOADOR

Francisco de Assis Salomão Monteiro

Coordenador do Sistema Estadual de Transplantes - SP

Início e evolução da Pandemia



- A doença infecciosa ocasionada pelo Sars-Cov-2 tem causado impacto importante nos programas de doação e transplantes no mundo
- Com relato do primeiro caso na China em 31/12/2019, e o contágio rápido desta doença levando ao acometimento do mundo rapidamente já a partir de janeiro a OMS decreta uma Emergência Sanitária Global e declara estado de pandemia em 11/03/2020,

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733

Início e evolução da Pandemia



- Brasil o primeiro caso foi detectado em fevereiro de 2020 e o MS declara Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e em 20 de março já decreta estado de calamidade pública e também declara estado de pandemia em todo território brasileiro
- Brasil, a evolução da covid-19 não foi uniforme, tendo primeiramente ocorrido nos meses de maio e junho, nas regiões Norte e Nordeste e parte da região Sudeste (RJ e SP) e, a partir de julho, nas regiões Sul e Centro-Oeste e em Minas Gerais.
- Em São Paulo, um alto número de casos de transmissão e mortalidade da covid-19 ocorreu, primeiramente, na Grande São Paulo, caminhando, posteriormente, para o interior do Estado.

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733

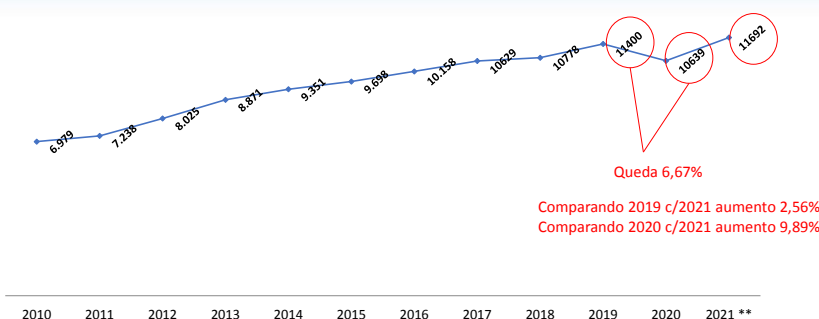
Estratégias

- Diante deste cenário houve necessidade de criação de estratégias para se evitar a viabilização de um doador contaminado pelo SARS-CoV-2 que poderia disseminar o vírus para vários receptores e equipes envolvidas.

Estratégias

- O SNT em março, publicou nota técnica nº 25/2020 (atualizada NT nº 34), que define critérios técnicos para triagem clínica da covid-19 nos candidatos à doação de órgãos e tecidos, e para o manejo do paciente em lista de espera.
 - testagem por RT-PCR do SARS-CoV-2 em todos os doadores efetivos
 - adaptação de protocolos e fluxos utilizados para a avaliação clínica dos doadores em potencial
 - Gerenciamento de espaço em Hospitais - áreas para portadores da covid -19
 - Incentivo para a manutenção das atividades, minimizando assim eventuais perdas

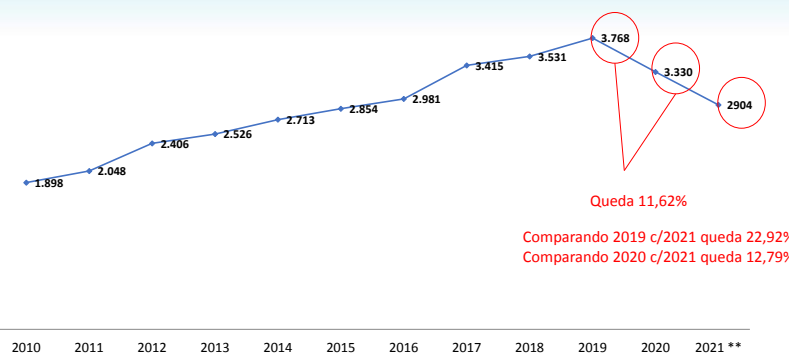
Potenciais Doadores - Brasil



** Dado projetado até o final do ano - fonte ABTO

Doadores Efetivos - Brasil

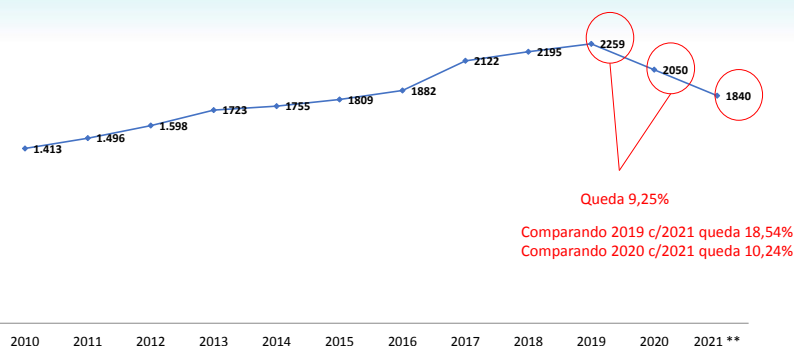
HEPATO2021
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021



** Dado projetado até o final do ano - fonte ABTO

Transplante de Fígado - Brasil

HEPATO2021
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021



** Dado projetado até o final do ano - fonte ABTO

Evolução na União Européia

HEPATO2021
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA
06 A 09 DE OUTUBRO DE 2021

Dados Donación y Trasplante en la UE-28	2017	2018	2019	2020
Donantes fallecidos	11.346	11.325	11.492	9.447
Tx Riñón	21.102	21.227	21.235	16.890(*)
Tx Hígado	7.984	7.940	7.900	6.917(*)
Tx Corazón	2.169	2.287	2.269	2.081
Tx Pulmón	2.013	1.980	2.136	1.740
Tx Páncreas	715	745	710	548
Tx Intestino	37	42	35	36
Total de Tx	34.024	34.221	34.285	28.212

⇒ ↓ 17,7%

⇒ ↓ 12,4%

(*) El 18% de los trasplantes renales y el 3% de los hepáticos que se efectuaron en la Unión Europea en 2020 fueron de donante vivo

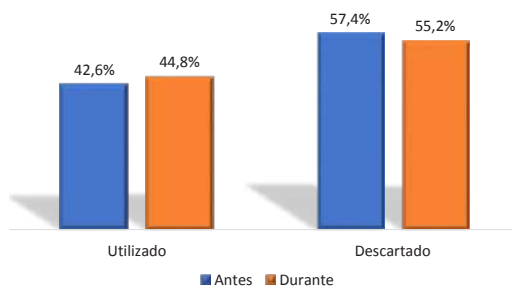
Ministerio De Sanidad. España mantiene su liderazgo mundial en donación de órganos en 2020, a pesar de la pandemia

Taxas de mortalidade e Tempo de espera em lista – SP Fígado

	2019	2020	2021 *
Total de Receptores ao final do ano	874	695	703
Taxa de mortalidade Pré Tx	35,52%	36,25%	42,7
Tempo de espera em lista	7,1 meses	7,0 meses	6,6 meses

(*) Até 31-07-2021

Aproveitamento de Fígado - SP



Conclusão

- Impacto da COVID-19 nos programas de transplante de fígado:
 - Redução no número de doadores efetivos;
 - Diminuição no número de transplantes de fígado;
 - Diminuição do tempo em lista de espera e aumento da mortalidade pré tx;
 - Aumento da utilização dos fígados captados e diminuição de fígados descartados.

CONDUTAS NO RECEPTOR COM COVID-19 ANTES E APÓS O TRANSPLANTE

Alfeu Fleck Junior

Resumo

A pandemia por Coronavírus 2019 (COVID-19) trouxe um enorme desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. Pacientes idosos e com comorbidades pré-existentes foram identificados como de maior risco para uma pior evolução da doença. Da mesma forma, cirróticos e transplantados de fígado são pacientes de maior risco de infecção e/ou curso mais grave de COVID-19, com hospitalização prolongada e maior mortalidade. Nos casos de infecção em transplantados de fígado, a suspensão da imunossupressão não deve ser compulsoriamente realizada, exceção feita ao uso de micofenolato pois este pode aumentar de maneira dose-dependente o risco de COVID-19 severa. O grande desafio para os hepatologistas é promover medidas para evitar maior contaminação dos pacientes (telemedicina, por exemplo), evitar internações não essenciais, evitar disseminação nosocomial do vírus e ao mesmo tempo manter o fundamental acompanhamento e suporte médico para esses pacientes.

Introdução

O impacto da COVID-19 entre pacientes com doença hepática crônica e cirrose está associado ao risco de descompensação da doença hepática crônica (DHC) e maior mortalidade. Uma metanálise que incluiu 73 estudos e 24.299 a DHC foi associada à gravidade da COVID-19 (OR combinado de 1,48) e mortalidade (OR combinado de 1,78).¹ Em um grande estudo de coorte de dados de prontuários eletrônicos de mais de 17 milhões de pacientes (> 100.000 com DHC) no Reino Unido, a DHC foi um fator de risco para morte hospitalar por COVID-19.² A DHC foi associada a uma mortalidade significativamente maior (RR 2,8) em uma coorte de 2.780 pacientes norte-americanos com COVID-19, e o risco de mortalidade foi maior em pacientes com cirrose (RR 4,6).³ Em um estudo de registro internacional com 745 pacientes, aqueles com cirrose tiveram mortalidade de 32% comparado a 8% nos sem cirrose ($p < 0.001$). Pacientes com cirrose Child-Pugh B tiveram aumento da mortalidade em +20% (8,8%-31,3%) e os Child-Pugh C em +38,1% (27,1%-49,2%) comparado aos não cirróticos.⁴ Assim como outros estudos já haviam demonstrado, a doença hepática associada ao álcool foi um forte preditor de mortalidade na COVID-19.⁴

As consequências da COVID-19 em transplantados de fígado conta com estudos descritivos, a maioria deles relatos ou series de casos, com número pequeno de pacientes. A mortalidade intra-hospitalar é relatada entre 24 e 27,8%.^{5,6} Os imunossupressores tem sido associados ao aumento da carga viral e eliminação mais prolongada do vírus, sugerindo quadros mais graves em pacientes transplantados, mas outros fatores como síndrome metabólica ou seus componentes, idade avançada e tempo de transplante, tem sido associados a evolução desfavorável em infectados pelo SARS-CoV-2.^{7,8} Insuficiência renal aguda (IRA) é mais frequente em transplantados de fígado com COVID-19, possivelmente em função do uso dos inibidores de calcineurina. Análises recentes demonstraram taxas de mortalidade em transplantados de fígado e de outros órgãos sólidos de

25%.^{8,9} Estudo prospectivo europeu com 19 centros de transplante avaliou transplantados de fígado com COVID-19 e demonstrou mortalidade global e hospitalar de 12% e 17% respectivamente,¹⁰ o que é similar a mortalidade descrita em pacientes com infecção severa por COVID-19.^{8,9}

Considerações gerais na prevenção da COVID-19 na cirrose e no pós-TxH

Otimizar o uso de serviços de telemedicina para o manejo de pacientes ambulatoriais estáveis. Considerar retardar o acompanhamento do carcinoma hepatocelular (CHC) e o “screening” de varizes.¹¹ Fazer triagem de todos os pacientes para sintomas de COVID-19 ou exposição recente antes da entrada no espaço clínico. Pacientes com sintomas de COVID-19 devem ser reagendados e testados para SARS-CoV-2. Enfatizar as medidas de prevenção para minimizar o risco de contrair a infecção: lavagem frequente das mãos, limpeza de superfícies tocadas com frequência, evitar aglomerações, uso obrigatório de equipamentos de proteção individual e distanciamento no espaço da clínica ou hospital. Testar pacientes com descompensação hepática aguda para SARS-CoV-2.¹² A inclusão em lista de espera para transplante deve ser restrita a pacientes com pior prognóstico a curto prazo, escore MELD elevado e CHC.¹¹ Todos os pacientes devem receber a vacina contra *Streptococcus pneumoniae* e influenza.¹³ A vacinação contra a COVID-19 deve ser incentivada em todos os cirróticos e receptores de transplante de fígado (idealmente pelo menos 6 semanas após o transplante) e seus contatantes.¹²

Considerações específicas para pacientes em lista para transplante hepático

O risco de transmissão de SARS-CoV-2 via transplante de fígado é desconhecido. Recomenda-se a realização de teste de rotina para SARS-CoV-2 por PCR antes do transplante tanto nos doadores como nos receptores. Cabe ressaltar que um resultado negativo não exclui completamente a infecção.¹¹ Alguns centros realizam tomografia computadorizada de tórax nos receptores antes do transplante na tentativa de aumentar a sensibilidade diagnóstica evitando assim a realização do transplante em pacientes infectados. Não está recomendada a utilização de enxertos de doadores infectados.¹⁴ Transplantes intervivos devem ser considerados caso a caso, sempre considerando o risco tanto para o doador como para o receptor de ser realizado no momento e a situação local da pandemia.¹³

Manejo da COVID-19 na cirrose e no pós-transplante hepático

Hospitalização precoce deve ser sempre considerada para pacientes com cirrose e transplantados de fígado infectados com SARS-CoV-2. Exceto para cuidados de suporte, nenhum outro tratamento específico direcionado ao SARS-CoV-2 ou a resposta inflamatória associada é recomendado no ambiente ambulatorial. Na ausência de contraindicações, analgésicos à base de acetaminofeno são preferidos. Antiinflamatórios não-esteróides não devem ser utilizados em pacientes com cirrose e hipertensão portal e em transplantados de fígado pelo risco de IRA.¹⁵ Devido à ausência de medicamentos específicos para o SARS-CoV-2, o tratamento tem sido realizado com medidas de suporte e antivirais em investigação e imunomoduladores de ação contra resposta inflamatória, de preferência em protocolos de estudo. Embora não haja um grande relato da experiência em pacientes com doença hepática ou pós-transplante de fígado, esses grupos de pacientes hospitalizados com COVID-19 e que requerem oxigênio suplementar ou ventilação mecânica devem receber dexametasona 6 mg por dia por até 10 dias se não houver contraindicação (por exemplo, infecção grave que não seja por

SARS-CoV-2, hiperglicemia não controlada).¹² Os corticosteroides melhoram a sobrevida em pacientes com infecção grave por COVID-19 que requerem ventilação mecânica invasiva.¹⁶ O SARS-CoV-2 é mais infeccioso durante o início dos sintomas e a infecciosidade diminui para quase zero após cerca de 10 dias em pacientes com sintomas leves a moderados e 20 dias em pacientes com sintomas graves e imunocomprometidos.¹⁷ É importante monitorar a função renal e os níveis de inibidores da calcineurina. O tratamento deve ser realizado em unidades específicas, sendo essencial o acompanhamento paralelo do hepatologista, considerando ajuste da imunossupressão, eventuais alterações da função hepática, rejeição, infecções oportunistas e interações medicamentosas.¹⁸ A redução da imunossupressão deve ser apenas considerada em algumas situações, tais como, linfopenia ou superinfecção bacteriana ou fúngica, no caso de COVID-19 severa.¹³ Um estudo demonstrou que o uso de micofenolato foi um preditor independente de COVID-19 grave em transplantados de fígado.¹⁹ Essas drogas podem promover leucopenia e se somar aos efeitos do SARS-CoV-2 em causar linfopenia, redução de células T e produção de citocinas, colaborando para desregular a resposta imunológica. Portanto, a redução ou interrupção destas drogas tem sido adotada, visando minimizar o risco de superinfecção por outros agentes. Outros medicamentos como ações antivirais e contra a produção de citocinas tem sido testados como remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, nitazoxamina, hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina e famotidina, tocilizumab; sarilumab e siltuximab. Além disso, plasma contendo anticorpos produzidos por pacientes que se recuperaram da COVID-19 também tem sido empregado. Entre as drogas utilizadas, apenas a remdesivir, a dexametasona e os inibidores de interleucina-6 tocilizumab e sarilumab demonstraram evidência de algum benefício.¹⁸ A administração dessas drogas em pacientes com infectados é uma decisão individual ou do serviço até que suas eficácias sejam esclarecidas. No entanto, possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas devem ser sempre considerados em pacientes cirróticos e transplantados. Os níveis dos imunossupressores (tacrolimo, ciclosporina e everolimo) devem ser periodicamente monitorados.¹¹ Os esquemas terapêuticos contam com medidas de suporte relacionadas às consequências sistêmicas da COVID-19 como sintomáticos e anticoagulantes, incluindo suporte ventilatório. Heparina de baixo peso molecular é recomendada como profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados por COVID-19, incluindo pacientes cirróticos.²⁰

Referências

1. 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 September;14: 612-620.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-436.
3. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multi-center research network study. *Gastroenterology* 2020 August;159: 768-771.
4. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *Journal of Hepatology* 2021 vol. 74: 567-577.
5. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020; 20: 1849-1858. <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>.
6. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report

from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020; 20: 1800-1808. doi:10.1111/ajt.15941.

7. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant center in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5: 532-533. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30116-3.

8. Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, Florman S, Schiano TD. COVID-19 in liver transplant recipients: an initial experience from the U.S. Epicenter. *Gastroenterology* 2020 Sep; 159(3): 1176-1178.

9. Belli LS, Duvoux C, Karam V, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 724-725.

10. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut* 2020. [gutjnl-2020-321923](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321923).

11. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T, Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, *JHEP Reports* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>

12. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the covid-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. Published in March 9, 2021 at <https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>

13. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Reports* (2020). DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100169

14. Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 526-528.

15. Chandok N, Watt KDS. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85: 451-458.

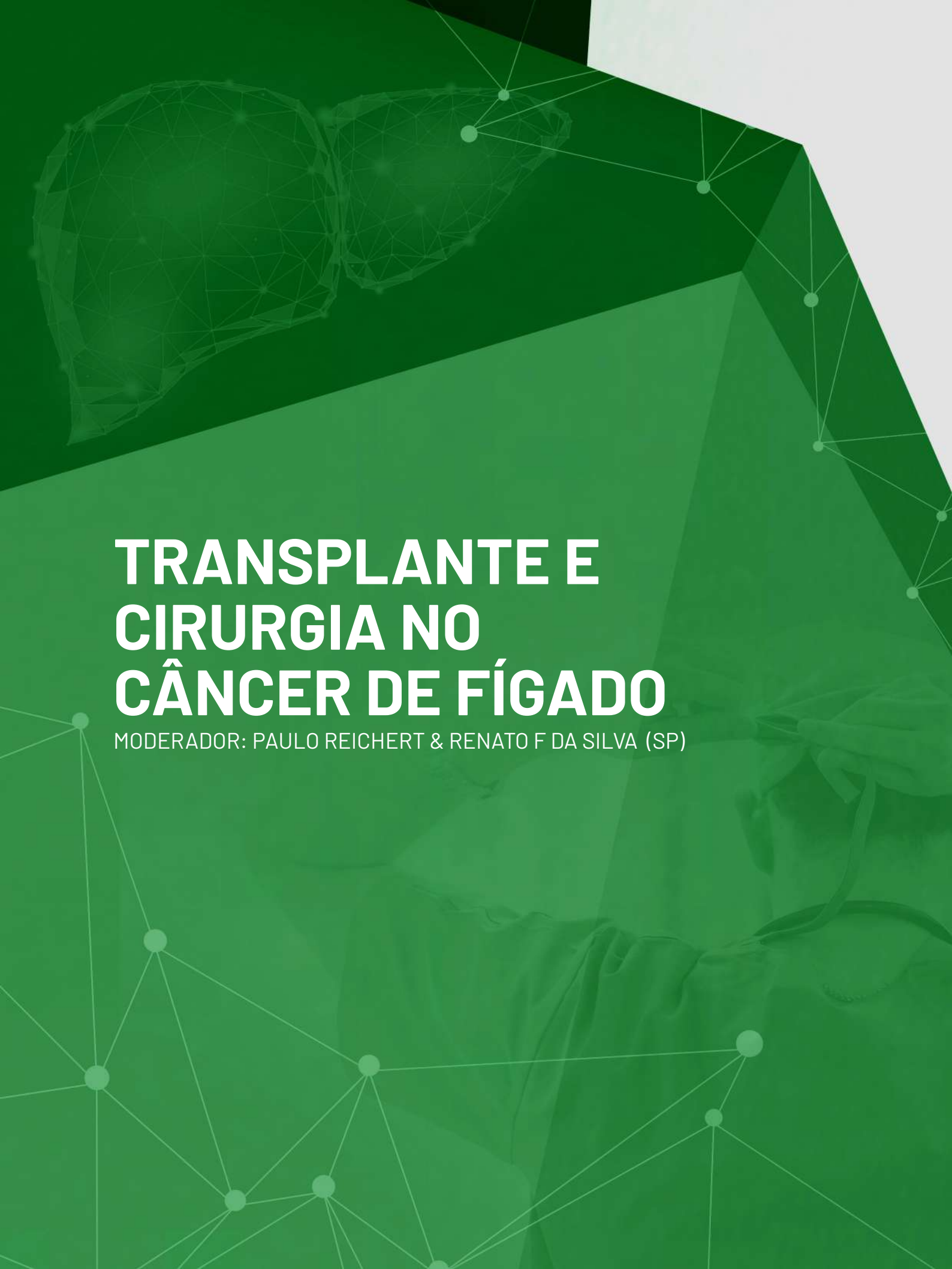
16. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al for The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. Preliminary report. *N Engl J Med* 2021 February 25; 384: 693-704.

17. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: When is it safe to discontinue isolation? *Clin Infect Dis* 2021 Apr 26; 72(8): 1467-1474.

18. Silva RC, Fleck Jr AM, Marroni, CA, Brandão ABM. Nota técnica da SBH sobre o manejo do transplante de fígado em adultos na pandemia COVID-19. Dezembro de 2020. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/noticias/nota-tecnica-da-sbh-sobre-o-manejo-do-transplante-de-figado-em-adultos-na-pandemia-covid-19/>

19. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021 January;74:148-155.

20. Spyropoulos AC, Ageno W, Barnathan. Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 395: e75. Published online 2020 Apr 21. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30926-0.



TRANSPLANTE E CIRURGIA NO CÂNCER DE FÍGADO

MODERADOR: PAULO REICHERT & RENATO F DA SILVA (SP)

CHC E NASH

Claudia Oliveira

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário mais comum do fígado e o quinto câncer mais comum, ocupando o terceiro lugar na mortalidade geral entre as várias doenças malignas (1,2). Atualmente, presume-se que o aumento da incidência de CHC esteja relacionado ao aumento da obesidade, diabetes e doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), principalmente em países desenvolvidos ⁽³⁾. A DHGNA abrange um grande espectro de anormalidades hepáticas que variam desde a deposição simples de gordura nos hepatócitos sem inflamação ou fibrose (esteatose simples) até casos de esteatohepatite não alcoólica (NASH), cirrose e CHC em pacientes sem histórico de alcoolismo. Nos últimos anos, a DHGNA é a causa mais comum de doença hepática crônica no Ocidente e foi identificada como fatores de risco emergentes para esse câncer hepático primário (4-6). Além disso, atualmente, a cirrose relacionada à DHGNA ou CHC relacionado à DHGNA são a segunda causa de transplante de fígado nos EUA ⁽⁷⁾. A prevalência de CHC-DHGNA está aumentando em todo o mundo, especialmente nos países ocidentais, onde 4-22% dos casos de CHC são agora atribuíveis a ele ⁽⁸⁾. Estudos de caso-controle comparando a incidência de CHC em pacientes com NASH com pacientes com HCV fornecem uma estimativa do risco de CHC em pacientes com NASH ^(9,10). No entanto, esses estudos são limitados a experiências em um único centro e descrevem principalmente um pequeno número de pacientes com cirrose por DHGNA acompanhados longitudinalmente que desenvolvem CHC. Outro estudo longitudinal de história natural fornece descrições de coorte de centro único de CHC incidente entre pacientes com todos os estágios da NASH ^(11,12). Esses estudos, quando combinados, fornecem uma estimativa de incidência de CHC de cerca de 1,6% ao longo de 15 anos em pacientes com NASH ⁽¹²⁾ e 12,8% ao longo de 3 anos em pacientes com cirrose por DHGNA. Estudo retrospectivo, multicêntrico e caso-controle avaliou os fatores de risco associados ao CHC em uma coorte de indivíduos com cirrose por DHGNA com e sem CHC e, demonstrou que o gênero masculino, a idade aumentada e a etnia não hispânica estão associadas com CHC na cirrose por DHGNA, que se caracterizou por doença em estágio inicial no momento do diagnóstico e tratamento com terapia locorregional e transplante ⁽¹³⁾. Em nosso grupo no Brasil há alguns anos, identificamos entre 394 pacientes com CHC detectado por ultrassonografia ao longo de 8 anos e estadiados pelos critérios da Barcelona de Câncer Hepático (BCLC), 7 casos (1,7%) com CHC e NASH comprovado por biópsia e um sem cirrose ⁽¹⁴⁾. Mais recentemente, quarenta e dois pacientes com CHC relacionado a DHGNA ou cirrose criptogênica foram recuperados retrospectivamente de 2 centros no Brasil, observando-se 4 (10%) pacientes sem cirrose. O diagnóstico de CHC foi confirmado pela histologia em 18 pacientes (43%) ⁽¹⁵⁾. Outro estudo, brasileiro, incluiu 110 pacientes com diagnóstico de CHC e DHGNA de nove unidades de hepatologia em seis estados brasileiros, os pacientes com CHC sem cirrose representaram 7,7% ⁽¹⁷⁾. No entanto, o desenvolvimento de CHC sem cirrose é um fenômeno relativamente raro, apenas 5% dos casos de CHC se desenvolvem em fígados não cirróticos, entretanto, alguns estudos têm sugerido a possibilidade do surgimento de CHC-DHGNA sem o desenvolvimento prévio de cirrose (18,19). Assim, apesar dos avanços científicos e da implementação de medidas para a detecção precoce do CHC em pacientes de risco, a sobrevida dos pacientes permanece baixa. Embora os fatores de risco para CHC-DHGNA já estejam bem estabelecidos, o mecanismo molecular exato que leva ao desenvolvimento do CHC ainda não está bem definido. Piscaglia et al., ⁽¹⁶⁾ é o primeiro estudo em que a sobrevida foi modelada de acordo com parâmetros clínicos, viés de lead time e análise de propensão.

Em comparação com o HCV, o CHC em pacientes com DHGNA teve um volume maior, mostrou mais frequentemente um padrão infiltrativo e foi detectado fora da vigilância específica. A cirrose estava presente em apenas cerca de 50% dos CHC-DHGNA diferentemente da quase totalidade do HCV-HCC. Independentemente do estágio do tumor, a sobrevida foi significativamente menor ($P = 0,017$) em pacientes com CHC-DHGNA, ou seja, 25,5 meses (95% CI: 21,9–29,1) do que com HCV-HCC, 33,7 meses (95% CI: 31,9–35,4). Considerando o cenário atual que demonstra um aumento na prevalência mundial de CHC na DHGNA e a maioria dos estudos se limita a experiências em um único centro, há uma necessidade imediata de novos grandes estudos longitudinais multicêntricos na tentativa de melhor compreender os mecanismos moleculares da carcinogênese na DHGNA, bem como podemos gerenciar o rastreamento nesses pacientes sem cirrose hepática.

CARCINOMA HEPATOCELULAR MENOR QUE 2 CM – QUANDO TRANSPLANTAR?

Maria Lúcia Zanotelli

Resumo

Transplante Hepático (TxH) continua sendo a terapia com maior chance de cura do carcinoma hepatocelular (CHC) independentemente do tamanho do tumor, uma vez que estende as margens convencionais da cirurgia oncológica e elimina as condições locais para progressão da doença tumoral. O maior fator limitante é a escassez de órgãos. Pacientes com CHC pequeno e único (mínima carga tumoral) e doença hepática compensada tem baixo risco de saída da lista de espera, não apresentando o mesmo benefício do TxH quando comparado com outros candidatos. Além do tamanho do tumor e número, os critérios de seleção devem considerar a biologia tumoral, probabilidade de sobrevida, benefício do transplante, composição da lista de espera, prioridades de alocação e disponibilidade de órgãos. Particularmente em áreas de escassez de doadores de órgãos, devido à concorrência com pacientes com maior benefício do transplante, o TxH é recomendado como tratamento de segunda linha em pacientes com CHC <2 cm.

O TxH oferece excelente resultado de sobrevida global e livre de recorrência tumoral a longo prazo para pacientes com cirrose e CHC. A indicação do TxH no CHC visa curar o tumor, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. Os critérios de seleção devem considerar não somente o tamanho e número do tumor, mas também a biologia tumoral (incluindo alfafetoproteína), tempo em lista de espera e sobrevida pós-TxH (ou seja, benefício de transplante), disponibilidade de órgãos, composição da lista de espera e prioridades de alocação.

O sistema de estadiamento BCLC foi validado repetidamente e é recomendado para avaliação prognóstica e alocação de tratamento do paciente cirrótico com CHC. No entanto, a alocação do enxerto hepático para transplante no cirrótico com e sem CHC segue complexa e desafiadora.

Na presença de doença hepática avançada a mortalidade pré-TxH é alta, com baixa expectativa de sobrevida sem Tx e alta probabilidade de evolução para óbito uma vez que não existem alternativas terapêuticas que não o TxH: Princípio de urgência, sendo o foco no risco de morte pré-TxH. Ou seja, pacientes com maior risco de óbito na lista de espera recebem prioridade para transplantar (com base no escore Child-Pugh ou MELD).

No paciente com CHC e cirrose compensada a mortalidade pré-TxH é baixa. A taxa de cura pós-TxH depende do estágio do tumor no momento do transplante e fatores prognósticos incluindo biologia tumoral influenciam no resultado. Entretanto, existem alternativas terapêuticas para subgrupos de pacientes: Princípio de utilidade, sendo o foco no resultado pós-TxH (sobrevida livre de recorrência tumoral). O escore Meld é falho na avaliação de resultado do TxH no CHC devido ausência de fatores relacionados a progressão do tumor nos pacientes em lista de espera para TxH.

O benefício do TxH é calculado subtraindo a sobrevida alcançada com o TxH pela sobrevida obtida sem o TxH. Avalia os pacientes de acordo com o benefício de sobrevida com o TxH e maximiza a vida útil adquirida através do transplante. Se aplicado ao CHC pode priorizar pacientes com maior risco de recidiva tumoral.

Tratamentos alternativos ao TxH para CHC em estágio inicial estão sendo cada vez mais preconizados devido tanto ao aumento da incidência do CHC como a escassez de órgãos. Não há ensaios de controle clínico randomizado avaliando ressecção versus TxH permanecendo o debate do que é mais apropriado para pacientes dentro dos critérios de Milão e função hepática preservada.

A cirrose subjacente aumenta o risco de recorrência após a ressecção em comparação com o TxH embora alguns estudos mostrem sobrevida em 5 anos semelhante para ressecção em comparação com TxH em pacientes com nódulo único <3 cm. No entanto, a taxa de sobrevida livre de recorrência tumoral favorece o TxH, principalmente ao longo do tempo, sendo que em 10 anos a sobrevida geral e livre de recorrência tumoral é melhor com o TxH independentemente do tamanho inicial do tumor.

Pacientes com CHC pequeno e único (mínima carga tumoral) e doença hepática compensada tem baixo risco de saída da lista de espera, não apresentando o mesmo benefício do TxH comparado com outros candidatos.

Alguns estudos têm mostrado que pacientes com CHC com critérios favoráveis (tumor único <3 cm e AFP $\leq$ 20 ng/mL) e características relacionadas ao fígado (Child A cirrose e MELD-Na <15) têm menos urgência para transplantar. Tais pacientes poderiam ser submetidos a tratamento loco-regional (LCR) com resposta radiográfica completa, apresentado baixo risco de saída da lista de espera, com benefício de sobrevida reduzido quando comparado a outras indicações para TxH, não CHC.

Pacientes com CHC submetidos a terapia LCR ou ressecção cirúrgica que apresentam recidiva tumoral dentro dos critérios convencionais para transplante podem ser submetidos a TxH de resgate tendo resultados de sobrevida equivalentes ao TxH primário. No entanto, estima-se que mesmo nódulo único <3 cm possa recorrer além do Critério de Milão em torno de 10-30% dos casos, retirando a possibilidade do TxH de resgate para esses pacientes. Apesar disto, cirróticos com doença hepática compensada e CHC com carga tumoral mínima têm baixa urgência para o TxH, especialmente aqueles com resposta completa a terapia LCR incluindo ressecção, não obtendo o mesmo benefício do TxH que outros candidatos em lista de espera.

Considerando-se a escassez de órgãos, urgência e maior benefício do TxH para pacientes com cirrose sem CHC, o TxH fica recomendado como tratamento de segunda linha nos pacientes com CHC ressecável (< 3 cm); exceto na recidiva tumoral ou insuficiência hepática após ressecção ou ablação.

Referências Bibliográficas:

1-Neil Mehta, MD, Prashant Bhangui, MBBS, MS, Francis Y. Yao, MD, Vincenzo Mazzaferro, MD, Christian Toso, MD, PhD, Nobuhisa Akamatsu, MD, PhD, Francois Durand, MD, Jan Ijzermans, MD, PhD, Wojciech Polak, MD, PhD, Shusen Zheng, MD, PhD, John P. Roberts, MD, Gonzalo Sapisochin, MD, PhD, Taizo Hibi, MD, PhD, Nancy Man Kwan, MD, PhD, Mark Ghobrial, MD, PhD, and Avi Soin, MD. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020;104: 1136-1142

2- Julie Heimbach, MD, Laura M. Kulik, MD Richard Finn, MD, Claude B. Sirlin, MD, Michael Abecassis, MD, Lewis R. Roberts, MD, and Andrew Zhu, MD, PhD, M. Hassan Murad, Jorge Marrero, MD. AASLD Guidelines For The Treatment Of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018, Vol 67⁽¹⁾

3- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182-236

4- David D. Aufhauser Jr, MD; Eran Sadot, MD; Douglas R. Murken, MD; Kevin Eddinger, MD; Maarouf Hoteit, MD; Peter L. Abt, MD; David S. Goldberg, MD; Ronald P. DeMatteo, MD; and Matthew H. Levine, MD. Incidence of Occult Intrahepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Treated With Transplantation Corresponds to Early Recurrence Rates After Partial Hepatectomy. *Ann Surg.* 2018 May ; 267⁽⁵⁾: 922-928

5- François Durand, Corinne Antoine, and Olivier Soubrane. Liver Transplantation in France. *Liver Transpl.* 2019 May;25⁽⁵⁾:763-770

6- Bleuenn Brusset, Jerome Dumortier, Daniel Cherqui, Georges-Philippe Pageaux, Emmanuel Boleslawski, Ludivine Chapron, Jean-Louis Quesada, Sylvie Radenne, Didier Samuel, Francis Navarro, Sebastien Dharancy and Thomas Decaens. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Real-Life Comparison of Milan Criteria and AFP Model. *Cancers* 2021, 13, 2480.

7- K.J. Halazuna, G. Sapisochinb, D. von Ahrensa, V.G. Agopiand, P. Tabriziane. Predictors of outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma (HCC) beyond Milan criteria. *International Journal of Surgery* 2020, 82: 61-69.

8- Zhiqian Chen, Hao Xie, Mingming Hu, Tianyi Huang, Yanan Hu, Na Sang, Yinglan Zhao. Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2020;10⁽⁹⁾:2993-3036

CARCINOMA HEPATOCELULAR < DE 02CM, QUANDO RESSECAR?

Joaquin Ribeiro

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ

Palavras Chaves: Hepatocarcinoma; Ressecção cirúrgica; Ablação de tumores por radiofrequência.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer com maior prevalência no parênquima hepático, pois equivale a 85% dos tumores primários do órgão. Representa a quinta neoplasia mais comum em homens e oitava em mulher e é a terceira causa de morte relacionada ao câncer com 500.000 mortes por ano no mundo ^[1].

A apresentação clínica CHC é inespecífica, oligo ou assintomática, e seu diagnóstico ocorre por meio de exames de imagem, marcadores tumorais e/ou exame anatomopatológico. O tempo médio de duplicação tumoral é de cerca de 200 dias, contudo, pode diminuir com o aumento do tumor. Até alcançar o tamanho de 2-3cm, geralmente é bem diferenciado, encapsulado e tem baixo potencial invasivo, porém sua capacidade de invasão vascular microscópica aumenta com sua expansão aumentando o risco de gerar metástases ^[2].

O Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) é atualmente o sistema de estadiamento mais reconhecido, utilizado para prognóstico e na tomada de decisões quanto ao tratamento. Na BCLC os tumores de 2cm correspondem a estágio muito precoce e precoce do CHC (Estágio 0: lesão única <2cm, Child A e performance status - PS 0; que abordaremos na apresentação. De acordo com as diretrizes de manejo do CHC da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) e da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD), os tratamentos de primeira linha para pacientes com BCLC estágio 0 e estágio A são a ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência e transplante de fígado ^[3 e 4].

A definição da terapêutica é dada de acordo com a decisão médica e em consonância com a preferência do paciente. Para comparar as duas primeiras formas de tratamento do CHC subdividimos os pacientes em grupo de alto ou baixo risco para recorrência da doença ^[1]. Os considerados de baixo risco, a ressecção cirúrgica possui um tempo livre de doença maior e uma sobrevida geral semelhante a ablação por radiofrequência. No paciente de alto risco o tempo livre de doença e a sobrevida geral obtiveram melhores resultados nos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica. ^[5]

As ressecções podem ser feitas por grandes incisões ou minimamente invasiva, por videolaparoscopia ou por robótica na dependência de material adequado para hemostasia correta, podendo ser nodulectomias ou segmentectomias no fígado cirrótico em pacientes Child A, ou cirurgias maiores em pacientes não cirróticos com lesões muito posteriores, próximas de grandes vasos ^[6].

As ressecções podem ser feitas por grandes incisões ou minimamente invasiva, por videolapa-

roscopia ou por robótica na dependência de material adequado para hemostasia correta, podendo ser nodulectomias ou segmentectomias no fígado cirrótico em pacientes Child A, ou cirurgias maiores em pacientes não cirróticos com lesões muito posteriores, próximas de grandes vasos^[7]

De uma maneira geral a ressecção hepática está indicada apenas nos casos com função hepática preservada (Child A), ou em fígados sem hepatopatia, com nódulo único, subcapsulares e na ausência de hipertensão portal relevante (gradiente venoso hepático <10mmHg; ausência de varizes de esôfago; número de plaquetas >100.000/mm³). Isso porque, foi observado que 73% dos pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa tiveram descompensação aguda de sua doença hepática crônica no pós-operatório, que persistiu por >3 meses em 39% dos casos^[8].

Quanto ao volume de ressecção vale ressaltar que fígado com função normal e sem doença parenquimatosa pode tolerar a ressecção de até 70-80%, desde que o fluxo de entrada e saída vascular e a drenagem biliar sejam mantidos. Enquanto na cirrose a capacidade regenerativa é menor e mesmo com função hepática normal, é improvável a sobrevivência à ressecção de maior do que 60% do órgão.^[9]

Os principais resultados do fim do século passado e início do atual, foram destacados por Bruix e encorajaram a indicação de hepatocarcinoma em fígados cirróticos, com sobrevidas em 5 anos de: Fong, 1999, 42%; Llovet, 1999, 58%; Arii, 2000, 72% e Yamamoto, 2001, 61%. Atingindo nos dias atuais, 73,9%^[10]

A ablação por radiofrequência possui uma ótima taxa de sobrevida e dentre as abordagens possíveis é a com melhor tolerabilidade. É recomendada para pacientes com reserva funcional hepática limitada e sobretudo para pacientes com CHC em estágio precoce, porém com perfil de alto risco como: alcoolismo, número elevado de tumores, HbsAg e anti-HCV positivo, estando limitada a lesões não subcapsulares, nem próximas de grandes vasos^{[11][12]}

Referências

1. Liu, P-H et al. When to perform surgical resection or radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma? *Medicine* 2015
2. Liu, Q. et al. Um nomograma radiômico para a previsão da sobrevida global em pacientes com carcinoma hepatocelular após hepatectomia. *Cancer Imaging*. 2020.
3. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research, Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012.
4. Bruix J et al. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011.
5. Chu H-H et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation very Early-stage HCC(<=2cm. Single HCC): A propensity score analysis, *Liver Int* 2019
6. Ai J-H et al. Feasibility and Safety of Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with a Tumor Size of 5-10 cm. *Plos One* 2013

7. Vigano L et al. Open Liver Resection, Laparoscopic Liver Resection and Percutaneous Thermal Ablation for Patients with Solitary Small Hepatocellular Carcinoma (<30mm): Review of the Literature and Proposal for a Therapeutic Strategy. Dig Surg 2019

8. Hartke J et al. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Semin Diagn Pathol 2017.

9. Zamora-Valdes D et al. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Cancer Control 2017.

10. Takayama T et al. Prognostic grade for resecting hepatocellular carcinoma :multicentre retrospective study, Br J Surg, 2021

11. Peng Z-W et al. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for the Treatment of Hepatocellular Carcinomas 2 cm or Smaller: A Retrospective Comparative Study. Radiology: 2012.

12. Cucchetti A et al. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013.

CHC ENTRE 1 E 2 CM DE DIÂMETRO , COMO TRATAR: OBSERVAÇÃO , ABLAÇÃO OU RESSECÇÃO

Fabiano Perdigão





CHC entre 1 e 2 cm de diâmetro, como tratar: Observação, Ablação ou Ressecção

HICBC FABIANO PERDIGÃO COTTA

- Cirurgião titular no Serviço de Cirurgia Hepatobiliar e Transplante Hepático Hospital Universitário Pitié Salpêtrière, APHP-S - Sorbonne Université, Paris / França
- Especialista em cirurgia hepatobiliar e transplante de fígado pela Universidade de Paris

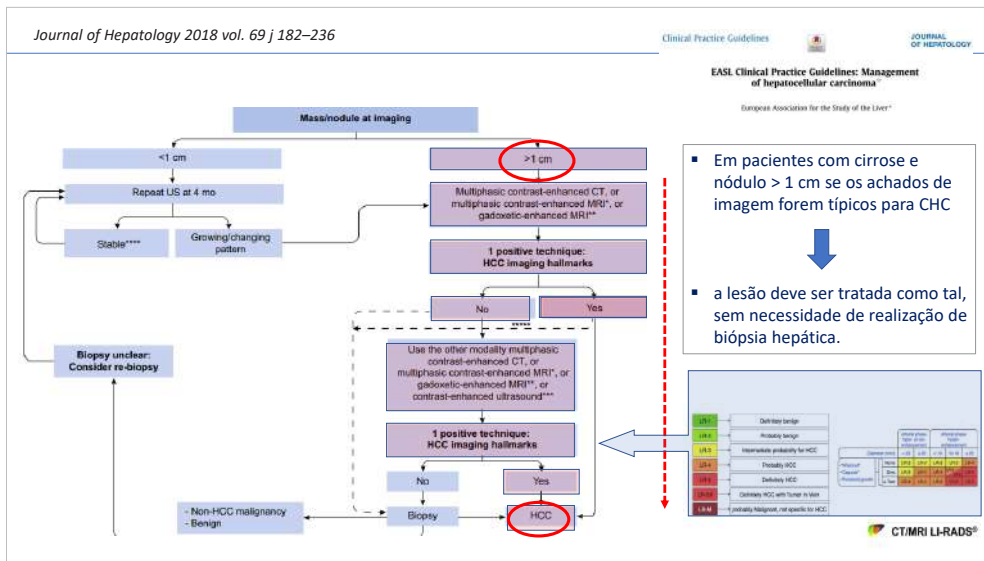


Numerous Guidelines for East and West

Stratégies Thérapeutiques: Guidelines



Classifications Carcinome hépatocellulaire

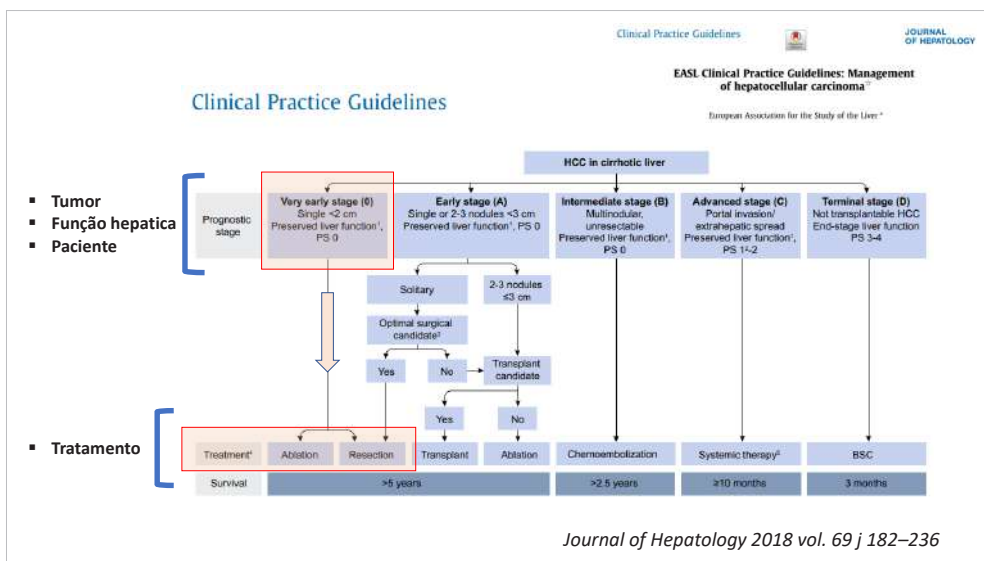


CHC entre 1 e 2 cm de diâmetro, como tratar:

Observação, Ablação ou Ressecção ?



Um tratamento deve ser proposto



▪ Ponto importante:

O algoritmo de tratamento BCLC para **CHC very early stage 0**

Não considera algumas variáveis clínicas relevantes:

- localização do tumor (superficial, profundo, contato vascular)
- extensão e complexidade de ressecção hepática si cirurgia possível
- procedimentos (laparoscópicos / mini invasivos)

que realmente podem influenciar na prática clínica diária.

Review



JOURNAL OF
EASL HEPATOLOGY

Personalized treatment of patients with very early hepatocellular carcinoma

Alexandros Vitaris^{1,2}, Markus Peck-Radosavljevic^{1,2}, Edmondo C. Gianfranceschi^{1,2}, Eric Vilbert¹, Wolfgang Sieghart¹, Zoran Vranasic¹, Timothy M. Pawlik¹

Keywords: Very early hepatocellular carcinoma; Personalized treatment; Hepatocellular carcinoma; Liver resection; Liver transplantation; Liver cancer

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) in its very early stage, is heterogeneous both in terms of liver function (i.e., presence or absence of portal hypertension, useful for risk score from clinical scores, Child-Pugh score 5 or 6, Model for End-stage Liver Disease score) and tumor characteristics (i.e., location, alpha-fetoprotein values, pathologic features such as microvascular invasion, tumor grade and size).

Existing evidence on comparing different treatment options for patients with very early HCC is

O carcinoma hepatocelular (CHC), mesmo em seu estágio inicial é heterogêneo

- função hepática, hipertensão portal e características do tumor

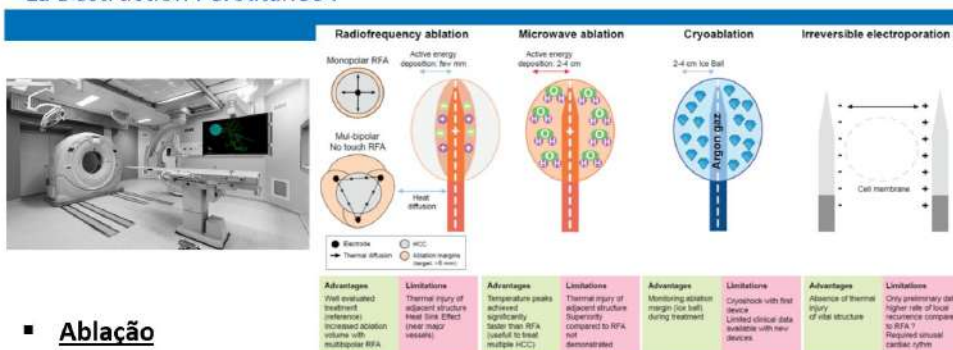
▪ CHC entre 1 e 2 cm de diâmetro, como tratar:

Observação, Ablação ou Ressecção ?



- Tanto a Ablação quanto a Ressecção são métodos eficazes e com potencial curativo

La Destruction Percutanée :



▪ Ablação

- Tumor < 3 cm = resultados equivalentes à cirurgia.
- Curta hospitalização
- Poucas contra-indicações
- Custos e disponibilidade material

Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. O Seror et al, J Hepatol. 2017

La Destruction Percutanée :

Research Article

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

Journal of Hepatology 2013 vol. 59 | 300-307

Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma

Alessandro Cucchetti¹, Fabio Piscaglia^{2*}, Matteo Cescon¹, Antonio Colechia², Giorgio Ercolani¹, Luigi Bolondi¹, Antonio D. Pinna¹

¹Liver and Multitarget Transplant Unit, S. Orsola-Malpighi Hospital, Alma Mater Studiorum - University of Bologna, Bologna, Italy; ²Division of Internal Medicine, Department of Digestive Disease and Internal Medicine, S. Orsola-Malpighi Hospital, Alma Mater Studiorum - University of Bologna, Bologna, Italy; ³Division of Gastroenterology, Department of Digestive Disease and Internal Medicine, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

CHC	< 2-3 cm	3 - 5 cm	2 - 3 Nodules
SG / SSR	RF = CHIR	CHIR > RF	RF = CHIR
Meilleure stratégie CE	RF	CHIR	RF

N = 8420 17 publicações

TNCD 2018

	Destruction Percutanée	Résection
Nodule unique	≤ 3 cm	3-5 cm
2 ou 3 nodules	Éloignés	Même segment
Localisation	Profonde	Superficielle
Fonction hépatique	Bonne	Excellente
Hypertension portale	Oui	Non
Risque récidive	Élevé	Faible

Ablação

- Tumour ablation techniques have improved along with the imaging-guidance tools required to ensure their successful application

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Thermal ablation with radiofrequency is the standard of care for patients with BCLC-0 and A tumours not suitable for surgery*	High	Strong
In patients with very early stage HCC (BCLC-0) radiofrequency ablation in favourable locations can be adopted as first-line therapy even in surgical patients	Moderate	Strong
Microwave ablation showed promising results for local control and survival	Low	
Ethanol injection is an option in some cases where thermal ablation is not technically feasible, especially in tumours <2 cm	High	Strong
External beam radiotherapy is under investigation	Low	Weak
* So far there is no robust evidence to support this therapeutic approach in the management of HCC		

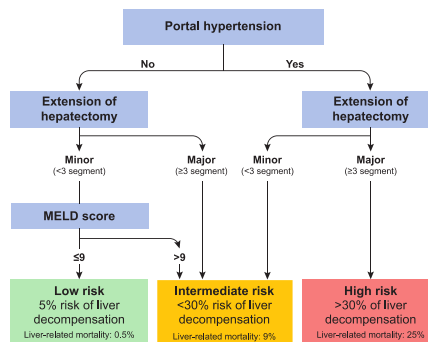
*Thermal ablation in single tumours 2-3 cm in size is an alternative to surgical resection based on technical factors (location of the tumour), hepatic and extrahepatic patient conditions
EASL CPG HCC

J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019

Ressecção

Recommendations

- Surgical resection is recommended as treatment of choice in patients with HCC arising on a non-cirrhotic liver (**evidence low; recommendation strong**).
- Indications for resection of HCC in cirrhosis should be based on multi-parametric composite assessment of liver function, portal hypertension, extent of hepatectomy, expected volume of the future liver remnant, performance status and patients' co-morbidities (**evidence high; recommendation strong**).
- Perioperative mortality of liver resection in cirrhotic patients should be less than 3% (**evidence high; recommendation strong**).
- LR is recommended for single HCC of any size and in particular for tumours >2 cm, when hepatic function is preserved, and sufficient remnant liver volume is maintained (**evidence moderate; recommendation strong**).



EASL Guidelines, J Hepatol 2018




LIVER CANCER

Surgical resection versus radiofrequency ablation very early-stage HCC (≤2 cm Single HCC): A propensity score analysis

Hee Ho Chu, Jin Hyoung Kim, Pyo Nyeon Kim, So Yeon Kim, Young-Suk Lim, Seong Ho Park, Heung-Kyu Ko, Sung-Gyu Lee

First published: 24 September 2019 | <https://doi.org/10.1111/iv.14258> | Citations: 10

Handling Editor: Stanislas Pol

ASAN MEDICAL CENTER Coréia

1.208 pacientes (2000/2013):

- 631 no grupo SR
- 577 no grupo RFA.

Follow up 86,2 meses.

CHC unico < 2 cm / BCLC stage 0

Ressecção > Ablação

▪ Após a análise do escore de propensão usando IPW, as taxas de sobrevida global em 15 anos: **60,4% no grupo SR** e **51,6% no grupo RFA**

▪ As taxas de sobrevida livre de recorrência em 15 anos: **37% no grupo SR** e **23,6% no grupo RFA** (P < 0,001).

Conclusion

For patients with very early-stage HCC, the SR group was associated with better overall and recurrence-free patient survival compared to the RFA group. Therefore, SR should be considered as the first-line treatment for these patients.




Comparative Study | Am J Surg. 2020 Oct;220(4):958-964. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.05.012. Epub 2020 Mar 23.

Surgical resection versus radiofrequency ablation for Barcelona Clinic Liver Cancer very early stage hepatocellular carcinoma: long-term results of a single-center study

Chih-Yang Hsiao¹, Ray-Hung Hu², Chang-Ming Ho³, Yso-Ming Wu⁴, Po-Huang Lee⁵, Ming-Chih Ho⁶

Affiliations

- Graduate Institute of Clinical Medicine, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan; Department of Traumatology, National Taiwan University Hospital, Taipei; Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
- Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Department of Surgery, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.
- Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
- Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Department of Surgery, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan. Electronic address: mho1219@ntu.edu.tw.
- Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
- Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

PRINCIPAL RESULT

CHC unico < 2 cm subcapsular

Ressecção > Ablação

387 pacientes:

SR group = 156

RFA group = 231

BCLC very early-stage HCC (solitary HCC < 2 cm)

Results:

- Follow-up 39 months. The overall tumor recurrence rate: **16.7% SR group** and **27.7% RFA group**.
- 1-, 3-, and 5-year OS rates: **100%, 97.2%, and 93.4% SR group** and **100%, 88.6%, and 73.5% RFA group** (P < 0.001).
- 1-, 3-, and 5-year RFS rates: **94.6%, 84.1%, and 78.3% SR group** and **87.7%, 62.1%, and 46.8% RFA group** (P < 0.001).

Conclusions: Surgical resection provides better OS and RFS compared with percutaneous RFA for patients with BCLC very early HCC in long-term follow-up



Review Article

Dig Surg. 2018;35:1-13. DOI: 10.1159/000489836

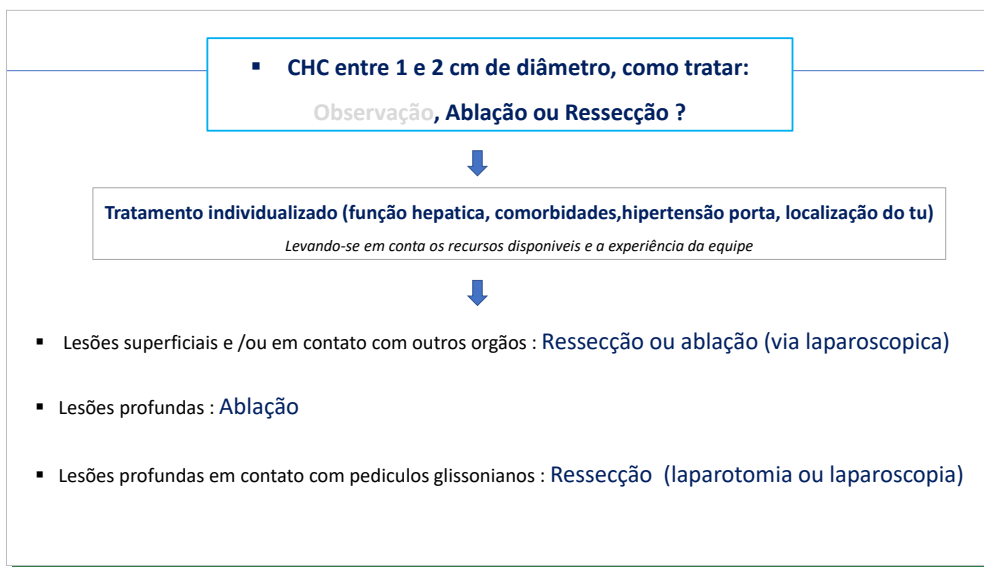
Open Liver Resection, Laparoscopic Liver Resection, and Percutaneous Thermal Ablation for Patients with Solitary Small Hepatocellular Carcinoma (≤30 mm): Review of the Literature and Proposal for a Therapeutic Strategy

Luca Viganò^{a,d}, Andrea Laurenzi^b, Luigi Solbiati^{c,d}, Fabio Procopio^a, Daniel Cherqui^b, Guido Torzilli^{c,d}

^aDepartment of Surgery, Division of Hepatobiliary and General Surgery, Humanitas Research Hospital, IRCCS, Rozzano, Milano, Italy; ^bDepartment of Surgery, Centre Hépatobiliaire, Paul Brousse Hospital, Villejuif, France; ^cDepartment of Radiology, Humanitas Research Hospital, IRCCS, Rozzano, Milano, Italy; ^dDepartment of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano, Milano, Italy

Conclusão:

- A ressecção laparoscópica limitada é o padrão para qualquer CHC subcapsular.
- Ablação é o tratamento de primeira linha para CHC < 2 cm, profundo, exceto para aqueles em contato com os pedículos Glissoneanos.
- CHC em contato com pedículos Glissoneanos devem tratados por ressecção (aberta ou laparoscópica)





CONDIÇÕES ESPECIAIS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

MODERADORES: ANDRÉ CASTRO LYRA (BA) E
ESTHER BUZAGLO DANTAS CORREA (SC)

TRANSPLANTE PARA CIRROSE E HEPATITE ALCOÓLICA

James Neuberger

Liver Unit, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK

Liver transplantation (LT) for alcohol-related liver disease (ARLD) is no longer a controversial indication for liver transplantation. Indeed, ARLD is becoming one of the commonest indications for liver replacement and most registries show that, at least short- and medium-term outcomes, are similar or indeed better than for many other indications. Concerns that the public would not accept ARLD as a valid indication for LT have been shown to be unnecessary and, despite isolated anecdotes following well publicised recipients returning to a damaging pattern of alcohol use, donation and consent rates have not been significantly affected.

End-stage alcohol related cirrhosis: while indications for LT for ARLD are broadly similar to those for other indications for end-stage liver disease, those who present with ARLD do require additional consideration. Perhaps the most discussed is the concern that the patient will return to a damaging pattern of alcohol consumption or be non-compliant with follow-up or immunosuppression. While it is certainly the case that, despite careful assessment by a multidisciplinary team with addiction team, a proportion will return to alcohol consumption, this will have only a modest impact on outcomes. A number of models have been developed to assess the risk of recidivism and these are useful adjuncts but not replacements for careful clinical assessment. Pretransplant abstinence, psychiatric comorbidities, and lack of social support are among the better defined risks for relapse. The development of alcohol misuse is complex and a thorough understanding will allow assessment of those factors that trigger a return to alcohol use and the introduction of treatments and techniques that present a slip becoming a relapse. While the six-months' abstinence rule is without a robust evidence base and should no longer be used as a criterion for listing, a period of abstinence will be helpful as some referred candidates will improve with abstinence to such an extent that a transplant is no longer indicated. Other concerns include assessment of the other morbidities associated with alcohol use (such as cardiac or neurological damage) and associated other habits such as smoking or illicit drug use, as these may impact on the success of the procedure.

Patients are expected to remain abstinent from the time of assessment and any return to alcohol consumption may lead to either permanent or temporary removal from the waiting list while investigations. Some centres use monitoring by questioning of the patient and their relatives, random assessment of blood, urine or breath alcohol or measurement of hair alcohol metabolites. Urinary and scalp hair ethyl glucuronide are currently the most validated alcohol use biomarkers in patients with liver disease with good diagnostic accuracies. Phosphatidylethanol is less well validated. Post-transplant, concern over the risk of relapse or slips remains and a return to a damaging pattern of alcohol use remains a possibility even years after transplant. A written contract, signed pre-LT, is clearly unenforceable post-LT but does serve as evidence that the recipient has agreed to permanent abstinence. Outcomes after LT are good and characterised by both a reduced risk of acute T-cell rejection and an increased risk of

cancers, especially of the lung and digestive track so additional monitoring may be indicated.

Alcoholic hepatitis (AH): in recent years, it has become clear that highly selected patients with severe AH are suitable candidates for transplantation. There are additional challenges for these patients: there is relatively little time to identify those who are at significant risk of a return to a damaging pattern of alcohol use. The use of the Lille score has helped identify those at risk of death after a trial of steroid therapy but many may become poor candidates because of infection. Outcomes of patients transplanted for AH tend to be inferior to those transplanted for ARLD and there remains a concern from those few randomised studies that a significant proportion of those listed for transplantation will recover with medical therapy and so not only might have been spared a transplant but also allow another recipient to benefit from the donated organ.

Further references

Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol.* 2019;18:518-535.

Arnts J, Vanlerberghe BTK, Roozen S, et al. Diagnostic Accuracy of Biomarkers of Alcohol Use in Patients with Liver Disease: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45:25-37.

Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;71:306-333.

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154-181.

Hause J, Rice JP. Transplants for Acute Alcoholic Hepatitis: Controversies and Early Successes. *Clin Liver Dis.* 2021;25:229-252.

Im GY, Neuberger J. Debate on Selection Criteria for Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis: Tighten or Loosen? *Liver Transpl.* 2020;26:916-921.

Mathurin P. Early liver transplantation for acute alcoholic hepatitis: We can't say no. *J Hepatol.* 2021 May 28:S0168-8278;354-8.

Neuberger J. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: What Is the Risk and Consequence of Relapse? *Dig Dis Sci.* 2020;65:1600-1607.

Ursic-Bedoya J, Dumortier J, Altwegg R, et al. Alcohol Consumption the Day of Liver Transplantation for Alcohol-Associated Liver Disease Does Not Affect Long-Term Survival: A Case-Control Study. *Liver Transpl.* 2021;27:34-42.

EXCEÇÕES DO MELD NO BRASIL

ANÁLISE DO ESTADO ATUAL

Ika de Fátima Ferreira Boin

Profa. Titular em Cirurgia Hepática e Transplante de Fígado

Elaine Cristina de Ataíde

Profa. Doutora em Cirurgia Hepática e Transplante de Fígado

Unidade de Transplante Hepático – HC – Unicamp

A portaria GM 1160 de 29/05/2006 modificou os critérios de distribuição de fígado de doadores falecidos para fins de transplante, implantando assim o critério de gravidade do estado clínico do paciente, em substituição ao critério de alocação por cronologia (tempo de inscrição em lista de espera pelo órgão). Foi adotado então o MELD (model for end-stage liver disease) em julho de 2006 no Brasil.

Por esta portaria podem ser inscritos para fins de transplante aqueles que são portadores de cirrose hepática (de qualquer etiologia) que apresentem algum grau de descompensação hepática (ascite e encefalopatia são mais comuns) ou incidência de tumor primário do fígado, metástases de tumor neuroendócrino restritos ao fígado, adenomatose hepática, hemangiomatose, doenças hereditárias degenerativas, presença de síndrome hepatopulmonar, colangite de repetição, doença policística hepática, carcinoma fibrolamelar ou prurido intratável. Usualmente estas condições acima citadas, apesar de sua gravidade não apresentam escores MELD muito altos fazendo com estes pacientes fossem a óbito em lista de espera.

O Brasil por suas diferenças regionais apresenta grande variação em tempo de lista espera para transplante de fígado, assim como grande variação na média de escore MELD. Optou-se então na criação das chamadas doenças SITUAÇÕES ESPECIAIS ou EXCEPCIONAIS (SE) preconizadas pelo Consenso Francês em 2007 e adotadas no Brasil desde 2010, que contemplam as referidas situações acima descritas.

Todos os casos que envolvem situações especiais ou excepcionais (SE) devem ser submetidos à Câmara Técnica de Fígado de seu estado federativo e se não houver deverá ser encaminhado a Câmara Técnica Nacional do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde (SNT/MS) e ganharam a pontuação de 20, 24 e 29 (automaticamente a cada 3 meses).

Iremos abordar aqui as SE mais frequentes no Brasil e que algum modo pode impactar a alocação de órgãos para os pacientes portadores de outras hepatopatias.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

O paciente com CHC (carcinoma hepatocelular) é inscrito respeitando-se o diagnóstico usando o critério de Barcelona e o estadiamento do Critério de Milão (CM), ou seja, tem seu diagnóstico confirmado por biópsia hepática, ou dois exames de imagem mostrando hipervascularização arterial, ou um exame trifásico de imagem com hipervascularização arterial e wash-out portal ou ainda

um exame mostrando hipervascularização arterial sem wash-out mas associado a uma dosagem de alfafeto-proteína (AFP) > 200 ng/ml.

Atualmente pela Nota Técnica do SNT/MS de janeiro de 2020, está sendo aceito o critério LI-RADS (Liver Imaging Reporting And Data System)⁴ ou 5 para esta confirmação diagnóstica.

No estadiamento ele deve apresentar um tumor único de tamanho até 5 cm ou 3 tumores (todos com tamanho até 3 cm). Este estadiamento é feito por exame de imagem trifásico abdominal realizado a cada 6 m até a realização do transplante, outro exame trifásico de tórax a cada 12 m ou até a realização do transplante. A AFP (Nota Técnica do SNT/MS, de janeiro de 2020) deve ser <1.000 ng/ml.

No caso de o paciente apresentar AFP > 1.000 ng/ml ou ultrapassar o CM poderá ser submetido a um procedimento para redução do tumor (downstaging) e será avaliado pelo critério RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor – levando em consideração o tamanho do tumor) após o tratamento efetuado e se voltar ao CM deverá resubmeter o caso para nova apreciação. Neste caso o estadiamento será feito com o exame de imagem abdominal realizado a cada 4 m e o de tórax a cada 6 m, acompanhado da dosagem de AFP antes e após o referido tratamento. No estado de São Paulo, ainda se pede a realização de cintilografia óssea com validação de 12 meses. No caso de o tumor em tamanho ultrapassar o CM mas apresentar área viável tumoral cujo maior eixo ou a soma dos mesmos (em casos de múltiplos nódulos) respeitem o CM pela Nota Técnica do SNT/MS datada de março de 2021 se aplicará o RECIST modificado (mRECIST). É importante ressaltar que nestes casos só se aceitará o diagnóstico LI-RADS 5, é de bom senso que se aguarde 120 dias após o tratamento locoregional (quimioembolização ou radioembolização) para se contemplar a biologia tumoral.

A indicação de transplante nestes casos de CHC é feita quando não houver a possibilidade de ressecção cirúrgica do tumor (MELD >10, Na < 135, Child-Pugh B/C, presença de múltiplos nódulos em segmentos distintos ou a necessidade de ressecção de > 2 segmentos hepáticos. Outros critérios clínicos podem ser apreciados (hipertensão portal com grande varicosidade, plaquetas < 100.000, bilirrubina > 2mg/ml ou ascite volumosa). Nestes casos, de acordo com a Nota Técnica de janeiro de 2020, o paciente ganha a data da ressecção se estiver dentro do CM e a recidiva se fizer dentro de dois anos ou se houver um downstaging (DWS) cirúrgico e a recidiva ocorrer após dois anos da cirurgia hepática. Casos excepcionais podem ser apreciados pela CTN/SNT/MS.

O resultado do transplante em 1.322 casos de CHC e de 168 casos de DWS, no estado de São Paulo apresentaram nos últimos 10 anos sobrevida ao redor 62% e representaram 28,6% dos transplantes realizados. No restante do Brasil representara, 22,8% dos transplantes realizados e apresentaram SV também ao redor de 60% em dez anos (2.887 casos de CHC e 310 casos de DWS). A mediana de idade do receptor foi de 61 (18-78) anos, a etiologia da doença hepática neste grupo mais frequente foi hepatite viral (72%) e a idade do receptor foi o fator de risco para óbito com HR:1,014 (CI95%:1,006-1,023; p=0.008).

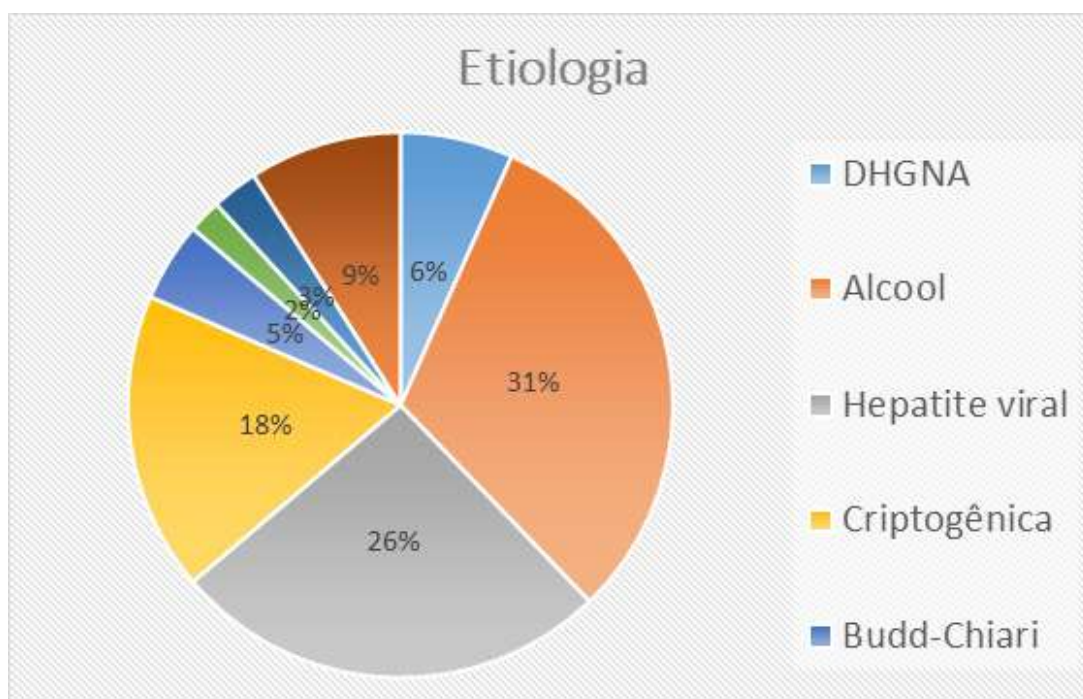
ASCITE REFRACTÁRIA

A solicitação de ascite refratária como SE quando o quadro é caracterizado pela necessidade de altos volumes de paracenteses abdominais (pelo menos 2/30 dias com volumes > 5 litros em cada retirada), pela presença de toracoascite, não melhorar com o uso de diuréticos e ficar caracterizada

como diurético-resistente, ou na aplicação destes desenvolver piora da função renal com aumento de mais 30% na creatinina ou acima de 0,3mg/dl na dosagem de creatinina, ou ainda precipitar o aparecimento de encefalopatia hepática ou desenvolver distúrbios hidroeletrólitos.

A esta apresentação, atualmente, as Câmaras Técnicas Estaduais (CTE) analisam estes casos e deverá ser anexado relatório médico descrevendo o quadro clínico, os exames do MELD deverão ter menos de 30 dias, e os laudos de exame de imagem inclusive descartando a presença de CHC ou outras neoplasias, a dosagem de sódio urinário deverá ser < 80 mEq/l em volume urinário de 24 hs.

Chama a atenção que se juntarmos os diagnósticos de cirrose criptogênica com o de doença hepática gordurosa não alcoólica do fígado (DHGNA) já teremos 24% de índice ultrapassando o álcool como etiologia desta descompensação.



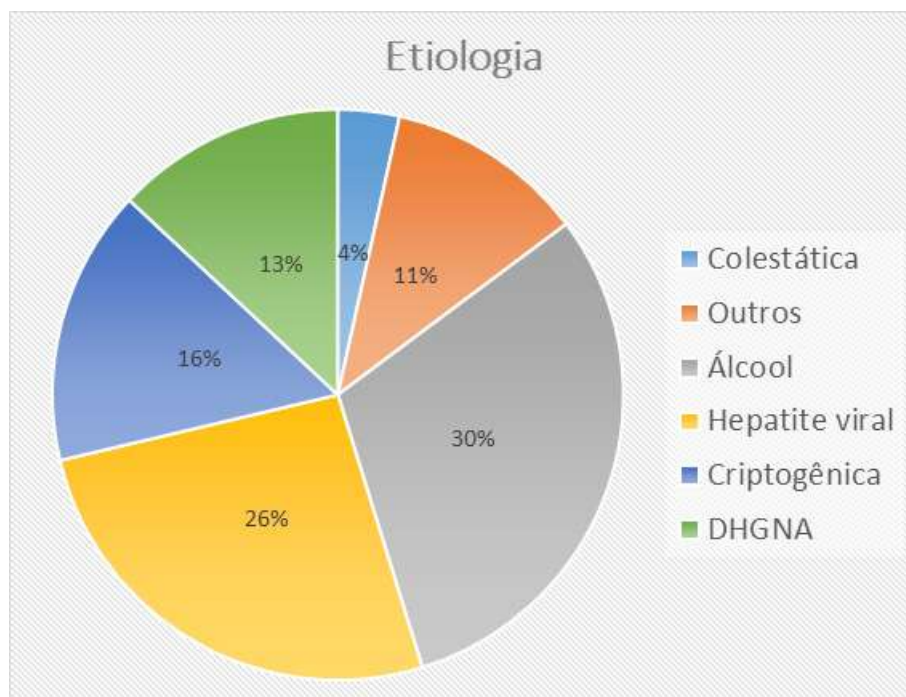
Pelo SNT/MS avaliamos de 2010 a 2020, um total de 254 casos, sendo 178(70,1%) homens, com idade média de 56 ± 10 anos, idade média do doador foi de 39 ± 15 anos, o tempo de isquemia fria foi em média de 381 ± 36 min, o tempo de isquemia quente foi de 36 ± 21 min e 173(68,1%) estão vivos após quase 10 anos. Esta SE passou a ser analisada pelas CTEs e de 2018 a 2021 no estado de São Paulo tivemos 31 casos com cerca de 90% de sobrevida nestes 36 meses.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A solicitação de SE para encefalopatia hepática(EH) obedece a classificação de West-Haven e o paciente deve ter sido classificado pelo menos nos graus II, III ou IV, ser classificada como persistente ou episódica e apresentar exame de imagem contrastado demonstrando a presença de shuntagem

venosa intrabdominal (exceto varizes esofagogástricas) e a não presença de CHC, deve ser anexado relatório médico demonstrando a necessidade de internação hospitalar ou em serviço de pronto atendimento e crises de EH pelo menos 2x/30 dias, relatório do neurologista descartando outras doenças neurológicas, exames com menos de 30 dias para cálculo do MELD e não ter ocorrido nenhum fator precipitante (obstipação, infecção, ...).

A etiologia da doença que levou o paciente ao quadro de ascite refratária, pelo levantamento feito com os dados do SNT/MS se encontra no gráfico 2.



Pelo SNT/MS 115 casos foram avaliados no período de 2010 a 2020, sendo 75,6% homens, com idade média de 58 ± 8 anos, idade média do doador de 38 ± 16 anos, tempo de isquemia fria de 386 ± 39 min, tempo de isquemia quente de 39 ± 21 min e 77 (66,9%) deles estão vivos.

A sobrevida de outras SE estão descritas na tabela 1. Estas estatísticas foram fornecidas pelo Sistema Estadual de Transplante da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo (SET/SES/SP).

	SHP	PAF	TNE	Adenoma	CNP/SNT
1.º ano	59.4%	87%	66%	76%	74.8%
5.º ano	56.6%	80%	60%	41%	65.6%

SHP = síndrome Hepato Pulmonar; PAF = polineuropatia amiloidótica familiar, adenomatose; TNE = tumor neuroendócrino; CNP/SNT = condição não prevista – avaliada pelo SNT

Há ainda situações que não ganham o nome de SE mas são contempladas com MELDs definidos e mais altos como retransplante por trombose de artéria hepática (MELD 40 se acontecer até o 15.º dia ou 29 se ocorrer após este período), PAF (MELD 29) e transplante de fígado realizado após o transplante renal (MELD 40).

No Brasil de 2010 a 2020 foram realizados mais de 20 mil transplantes de fígado e em São Paulo segundo a SET/SES/SP um total de 15.902 transplantes de fígado por hepatite viral e 1.855 por CHC.

O que podemos e devemos sempre questionar é se está havendo equidade na distribuição de órgãos de acordo com a etiologia da cirrose ou da descompensação hepática, se estamos sendo justos com esta distribuição e se não Onde Estamos e para Onde Vamos para tornar ou transformar esta distribuição com equipolência e veracidade.

Nota Técnica 02/2013 - Módulo de Transplante de Fígado
Disciplina o Módulo do Fígado, atualizando o item 9 da Resolução SS-151, de 13-08-2010, alterada pela Nota Técnica 01/2011.

Nota Técnica 01/2011 - Fígado, de 25-05-2011
Disciplina o módulo do fígado, atualizando a Resolução SS-151, de 13 de agosto de 2010.

Portaria GMS 656 - SNT/MS, 06 de abril de 2020.
Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União 2009; 30 out.
Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160, de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Diário Oficial da União 2006; 31 mai.

EXCEÇÕES DO MELD NO BRASIL PRECISAMOS DE MUDANÇAS?

Ajácio Brandão

*Grupo de Transplante Hepático da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia. Universidade de Ciências da
Saúde de Porto Alegre (USCPA).*

Exceções ao MELD: precisamos de mudanças?

Mensagens para levar para casa

O escore MELD é um bom preditor de óbito, em 3 meses, de cirróticos.

Com o objetivo de atender antes os pacientes mais graves e assim diminuir as taxas de óbito em lista de espera, em 2006 o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) Brasil adotou o sistema MELD na alocação de enxertos de doador falecido para transplante hepático em adultos.

Entretanto, há pacientes que necessitam realizar o transplante com maior brevidade e que não estão no topo da lista. Para atender pacientes cujo escore MELD não reflete a real necessidade do transplante foram propostas “exceções ao MELD”, que nada mais é do que atribuição de determinados pontos para estes pacientes.

No Brasil, a pontuação atribuída a pacientes com exceções ao MELD é a mesma desde 2006.

No Brasil, assim como em outros países, o carcinoma hepatocelular é a causa mais comum de exceção ao MELD.

Estudos nacionais apontam que pacientes com exceção do MELD (majoritariamente pacientes com carcinoma hepatocelular) estão sendo, não intencionalmente, beneficiados em detrimento dos demais pacientes em lista, que aguardam o transplante com MELD calculado.

É necessário que o SNT reveja a pontuação atribuída a pacientes com exceções do MELD de modo que o sistema de alocação seja mais equitativo e atenda realmente antes o mais necessitados.

Exceções ao MELD: precisamos de mudanças?

Em 2019, entre 35 países, o Brasil foi o segundo país do mundo em número absoluto de transplantes hepáticos (TxH), a maioria deles realizados com doador falecido. Contudo, nossa posição em relação ao número de doadores efetivos por milhão de população (pmp) não é boa, pois em 2020 ficamos na 26ª colocação entre 50 países analisados (na Espanha, por exemplo, no mesmo ano, o número de doadores efetivos foi de 49,6 pmp)¹. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), a necessidade anual estimada de TxH no Brasil é de 5254, sendo que em 2020 foram

realizados apenas 20501. Como as taxas de doação, ao longo dos anos, têm sido consideravelmente menores que as necessárias, essa situação, sem políticas oficiais efetivas, tende a se agravar. Nesse contexto, estabelecer critérios para a distribuição de órgãos escassos é um desafio, sendo necessário priorizar os pacientes que mais precisam sem perder de vista os melhores desfechos possíveis. Portanto, um processo de alocação justo, apropriado e transparente é pré-requisito indispensável tanto para os candidatos como para os doadores.

Em 2003, Wiesner e cols² publicaram estudo prospectivo no qual avaliaram a habilidade do Model for End-Stage Liver Disease (MELD) em classificar a gravidade da cirrose e estimar mortalidade em três meses de pacientes em lista de espera para TxH. A área sob a curva ROC (receiving characteristic curve) foi 0,83, significando que em 83% das vezes o modelo predisse corretamente, que em um par de cirróticos, aquele com escore mais alto teria maior mortalidade em curto prazo. Em 2002, com pequenas alterações em seu cálculo, o escore foi implementado na alocação de enxertos de doadores falecidos nos Estados Unidos³. Na oportunidade, os responsáveis pelas políticas de alocação reconheceram que o valor da estatística-c de 0,83 do escore MELD, além de significar ser o escore um excelente preditor de morte em curto prazo, indicava que em cerca de 15% das vezes os pacientes listados tem altas taxas de mortalidade e não estão no topo da lista (como, por exemplo, pacientes com hipertensão portopulmonar). Ademais, reconheceram que para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), mais do que a gravidade da doença hepática refletida pelo MELD, é a evolução do câncer que determina o prognóstico. Portanto, para atender estes pacientes cujo escore MELD não reflete a real necessidade do TxH foram propostas “exceções ao MELD”, que nada mais é do que atribuição de determinados pontos para estes pacientes³. As situações de exceção, não contempladas pelo escore MELD, foram padronizadas em reunião de consenso e publicadas em 2006⁴.

A grande vantagem do MELD é a aliança entre a simplicidade (para seu cálculo são utilizados três exames laboratoriais usados rotineiramente: bilirrubina total, creatinina sérica e o tempo de protrombina, expresso como INR [International Normalized Ratio]) e sua capacidade de estimar mortalidade de cirróticos em três meses. Desta forma, inúmeros países o adotaram na alocação de enxertos de doadores falecidos, inclusive o Brasil, em 2006.⁵ Na mesma ocasião, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) também listou as situações caracterizadas como exceções do MELD, estabeleceu critérios que as caracterizam e estabeleceu os fluxos a serem seguidos pelas equipes transplantadoras para solicitação pontos de exceção para seus pacientes (posteriormente foram acrescentadas outras situações consideradas de exceção). Concomitantemente, o SNT estabeleceu a pontuação a ser atribuída, assim que após aprovação do pedido de situação especial pelas câmaras técnicas, subalterna ao SNT, o receptor tem sua pontuação original (ou MELD calculado) substituída pelo MELD atribuído: inicialmente 20 pontos, que poderá progredir para 24 no mês 3 e para 29 no mês 6, sendo este o valor máximo atribuído. Desde 2006, a pontuação atribuída pelo SNT a pacientes continua a mesma e igual para todas as situações especiais (salvo para pacientes com trombose da artéria hepática depois do transplante, para os quais a pontuação atribuída é diferenciada e, recentemente, para pacientes com ascite refratária que recebem 29 pontos desde o aceite)^{5, 6, 7}.

Nos Estados Unidos, em paralelo com a introdução do escore MELD na alocação de enxertos e a priorização de pacientes com CHC, a porcentagem de transplantes com doador falecido de pacientes com CHC aumentou de 7% para 22%, a maioria tendo sido transplantada dentro de três meses após inclusão em lista.⁸ Adicionalmente, pacientes com CHC tiveram maiores taxas de inclusão em lista e menores taxas de exclusão da lista de espera^{9, 10}. Assim, para evitar a priorização de pacientes

com exceções do MELD, a maioria deles com CHC, foram sendo feitos ajustes nos pontos atribuídos a pacientes com exceções ao MELD¹¹. Provavelmente como resultado das recentes políticas adotadas, em 2019 a porcentagem de pacientes transplantados com pontos de exceção foi de 28,0%, inferior à de 33,3% registrada em 2018. Em 2019, 17,7% dos receptores adultos foram transplantados por CHC, porcentagem menor do que as registradas em 2009 e em 2018, de 24,1% e 20,4%, respectivamente¹².

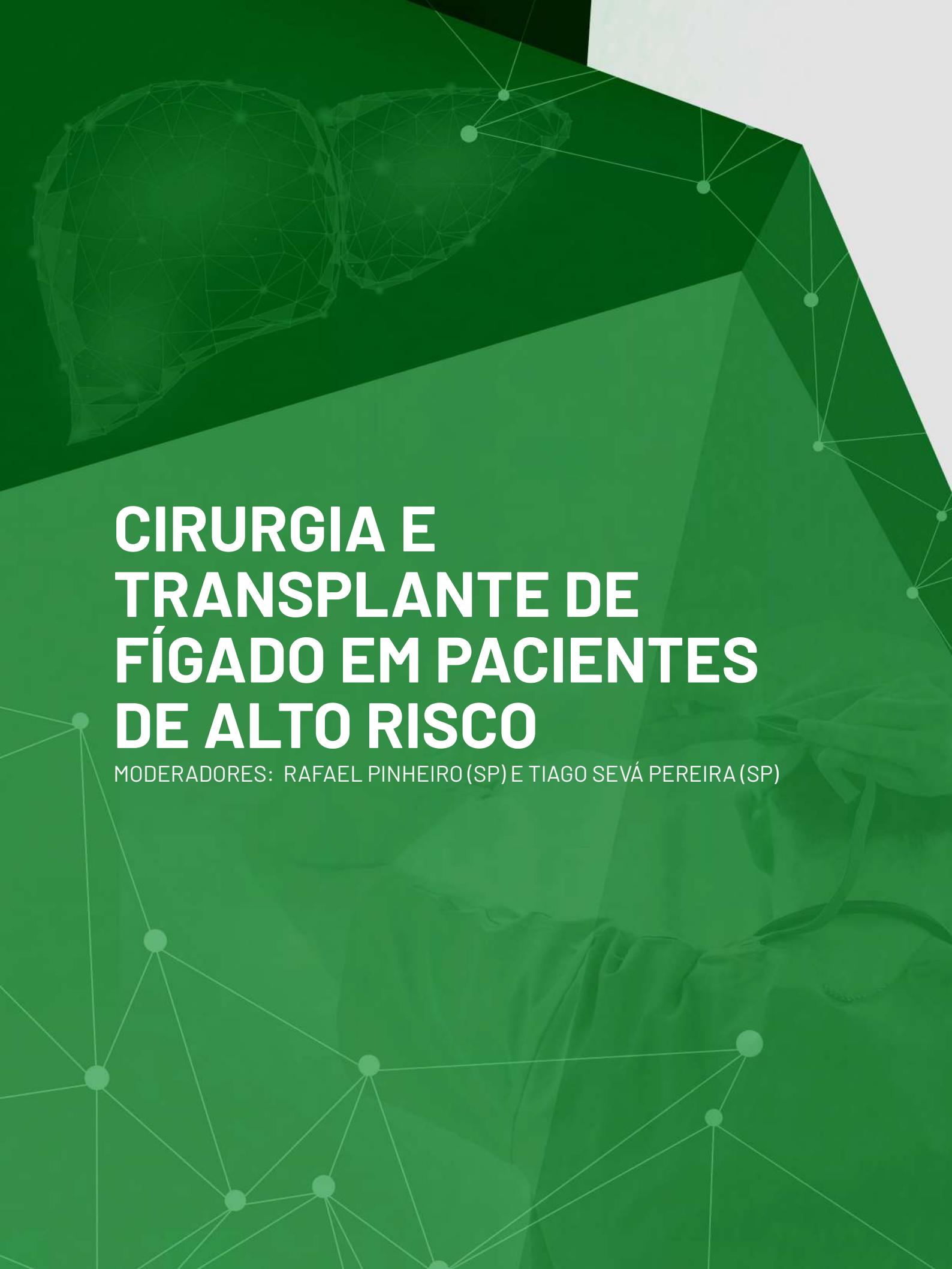
O impacto da atual política de pontuação para as exceções do MELD também tem sido avaliado em nosso país. Rodríguez e cols¹³ analisaram, retrospectivamente, uma coorte de 825 pacientes adultos incluídos em lista, entre janeiro de 2007- dezembro de 2016, para TxH com doador falecido. Destes, 429 (52%) eram de pacientes com CHC. Os desfechos - transplante, óbito/exclusão da lista ou aguardando o transplante ao final do seguimento - foram analisados, empregando, além da regressão de Cox, o modelo de riscos competitivos, calculando os subhazard ratio (SHR). Pacientes com CHC transplantaram quase três vezes mais rápido que pacientes com escore calculado (SHR 2,64 [IC 95% 2,10-3,31]), enquanto pacientes com escore calculado tiveram uma probabilidade 2,39 vezes maior de serem excluídos/falecerem em lista de espera. Outros estudos nacionais também apontaram que pacientes com CHC constituem a maioria dos pacientes com exceções ao MELD em suas coortes e coincidem na conclusão de que o atual sistema de pontuação não possibilita uma distribuição equitativa de enxertos e precisa ser alterado¹⁴⁻¹⁶. Na maioria dos países que adotam o escore MELD na alocação de enxertos, os pontos atribuídos para pacientes com exceções do MELD e os pontos adicionais enquanto permanecem em lista são um tanto subjetivos e diferem entre eles¹⁷.

Os Estados Unidos, por exemplo, adotaram uma série de medidas para inicialmente reduzir o crescente número de pacientes com CHC sendo transplantados, em detrimento dos demais pacientes¹¹. Assim, pacientes com CHC < 2 cm (ou T1), que inicialmente recebiam pontos adicionais, foram excluídos da lista de prioridades, enquanto que a pontuação para pacientes T2 (um nódulo entre 2-5 cm ou 2-3 nódulos até 3 cm) foi sendo gradualmente reduzida, a medida que a preponderância de pacientes com CHC nas listas de espera permanecia. A última grande alteração foi feita em partir de maio de 2019. A partir de então, pacientes considerados como exceção do MELD recebem um valor atribuído fixo, três pontos inferior à mediana do escore MELD requerido para ser transplantado naquela área de distribuição de enxertos. O valor atribuído permanece fixo enquanto o paciente permanece em lista. A mediana do MELD é recalculada cada seis meses, usando os dados dos últimos 12 meses e o valor atribuído é subsequentemente ajustado. Entram na categoria mediana do MELD menos 3 pacientes com CHC, síndrome hepatopulmonar, hipertensão portopulmonar, colangiocarcinoma hilar, amiloidose familiar e fibrose cística. Há duas exceções: pacientes com hiperoxalúria primária recebem a mediana do MELD e aqueles com trombose da artéria da hepática diagnosticada em até sete dias depois do transplante recebem MELD 40 (no caso de os pacientes preencherem critérios de falência hepática aguda grave são incluídos na lista de prioridade máxima)¹¹.

Em conclusão, o escore MELD, embora imperfeito, significou um avanço fantástico na alocação de enxertos. O desafio atual é possibilitar que pacientes que não tenham morte como desfecho (particularmente pacientes com CHC) coexistam com pacientes que a possuem como desfecho. O sistema de alocação, incluindo as exceções ao MELD, precisa ser avaliado continuamente e, se necessário, alterado/ajustado.

Referências Bibliográficas

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes. Registro Brasileiro de Transplantes 2020: 26: 4.
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96.
3. Goldberg DS, Olthoff KM. Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions. *Clin Transplant Rep* 2014; 1: 232-237.
4. Freeman RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exceptions guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006; 12: S128-136.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM no 1.160 de 29 de maio de 2006.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria 2.660 de 21 de outubro de 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 32/2021CGSNT/DAET/SAES/MS.
8. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S261-267.
9. Washburn K, Edwards EB, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver allocation system. *Am J Transplant* 2010; 10: 1643-1648.
10. Northup PG, Intagliatta NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CKI. Excess mortality on the liver waiting list: unintended policy consequences and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) inflation. *Hepatology* 2015; 61: 285-291.
11. Heimbach JK. United States liver allocation. *Curr Opin Organ Transplant* 2020; 25: 104-109.
12. Kwong AJ, Kim WE, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Noreen SM, et al. OPTN/STR 2019 Annual Report: Liver. *Am J Transplant* 2021. Suppl 2: 208-315.
13. Rodríguez S, Fleck Jr AM, Mucenic M, Marroni CA, Brandão A. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current Brazilian liver transplantation allocation system. A competing risk analysis. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 19-23.
14. Freitas ACT, Shiguihara RS, Monteiro R, Pazeto TL, Coelho JCU. Comparative study on liver transplantation with and without hepatocellular carcinoma with cirrhosis: Analysis of MELD, waiting time and survival. *Arq Bras Cir Dig* 2016; 29: 21-25.
15. Martino RB, Walsberg DR, Dias APM, Inoue RM, Haddad LBP, Rocha-Santos V, et al. Access to Liver Transplantation in Different ABO-blood Groups and "Exception Points" in a Model for End-Stage Liver Disease Allocation System; A Brazilian Single-Center Study. *Transplant Proc* 2018; 50: 754-757.
16. Arruda S, Chedid M, Jacinto MM, Álvares-da-Silva MR. MELD exception points provide an enormous advantage for receiving a liver transplant in Brazil. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 254-261.
17. Tschuor C, Ferrarese A, Kuemmerli C, Dutkowski P, Burra P, Clavien PA, Liver Allocation Study Group. Allocation of liver grafts worldwide - Is there a best system? *J Hepatol* 2019; 71: 707-718.



CIRURGIA E TRANSPLANTE DE FÍGADO EM PACIENTES DE ALTO RISCO

MODERADORES: RAFAEL PINHEIRO (SP) E TIAGO SEVÁ PEREIRA (SP)

QUANDO O TRANSPLANTE É FÚTIL?

Júlio Coelho

Professor Titular e Chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Nossa Senhora das Graças

TAKE HOME MESSAGES

- Não existe consenso da definição de transplante hepático (TH) fútil
- Contra-indicação de TH fútil é muito complexa e envolve aspectos médicos, éticos, morais, religiosos e legais
- A maioria dos médicos não querem ou não se sentem em condições de contraindicar TH fútil
- Protocolos e consensos são importantes para evitar perda desnecessária de órgãos
- Óbito dos pacientes na fila de espera
- Utilização de órgãos de doadores de risco
- TH com doadores vivos

Desde a realização do primeiro transplante hepático (TH) com sucesso em 1967 por Thomas Starzl na Universidade do Colorado, os progressos e os excelentes resultados alcançados nesta área foram inimagináveis.¹⁻⁵ O número de TH aumentou exponencialmente e a sobrevida em 1 e 5 anos alcançou a surpreendente taxa de 75% e 95% respectivamente em vários centros médicos.⁶⁻⁸ Os resultados positivos ocasionaram uma grande procura por este procedimento ímpar capaz de salvar inúmeros pacientes com hepatopatia grave, levando a aumento na fila de espera por um órgão.

O maior procura de hepatopatas por TH elevou acentuadamente o número de óbitos de pacientes enquanto aguardavam da fila de espera para transplante. Consequentemente registrou-se utilização de órgãos de doadores de risco, como idosos e obesos com esteatose hepática acentuada, com possibilidade maior de não funcionamento do fígado após o transplante. A implementação de TH com doadores vivos também colocou em risco indivíduos saudáveis a complicações, algumas graves e mesmo fatais.

CrITÉRIOS de distribuição de órgãos para transplante foram introduzidos, com o objetivo de reduzir a mortalidade na fila de espera de espera.

O MELD (Model for End-stage Liver Disease) é o modelo utilizado para determinar a ordem dos pacientes na fila de espera de TH na grande maioria dos países, inclusive o Brasil. O valor do MELD é calculado por uma fórmula logarítmica baseado na dosagem de bilirrubina, creatinina e RNI (TAP).

Apesar do MELD ser um excelente modelo para determinar o risco de um paciente morrer enquanto aguarda o TH, ele é limitado para prognosticar a mortalidade pós-transplante hepático, principalmente porque funções de outros órgãos e sistemas, como cardiovascular e respiratório, não são consideradas na pontuação do MELD.

Devido a carência de órgãos, muitos autores passaram a questionar a indicação de TH em pacientes que apresentam elevado risco de óbito com a realização do transplante (TH fútil). O conceito de tratamento fútil em medicina data da época de Hipócrates e se refere a terapêutica que não traz benefício para o paciente. O conceito de “fútil” no TH é mais complexo porque além de considerar a baixa sobrevida do paciente, existe a perda do órgão que poderia ser destinado para salvar a vida de outro paciente. Não existe um consenso na literatura sobre a definição mais apropriada de TH fútil. A maioria dos autores define TH fútil o transplante com elevada mortalidade determinado 1 ano após o implante do fígado.

O sistema de alocação de fígado para transplante segue dois princípios aparentemente antagônicos. Primeiro, o paciente com maior possibilidade de óbito na fila de espera é priorizado pelo sistema MELD. Entretanto, o paciente que apresentar indicação de elevada mortalidade pós-transplante hepático (“paciente muito doente para ser transplantado”) deve ser retirado da fila de espera ou o TH adiado até a sua melhora clínica (TH fútil). Enquanto a implantação do sistema MELD foi fácil por ser baseada em um cálculo matemático, a implementação do conceito de TH fútil é complexa. Além da indisponibilidade de trabalhos científicos estabelecendo critérios de mortalidade elevada pós-TH, a retirada de um paciente da lista de espera para o TH envolve aspectos médicos, éticos, morais, religiosos e legais.

Os critérios para contraindicar ou adiar TH por futilidade permanecem controversos, mas os mais aceitos são:

- **Fragilidade do paciente (escala de fragilidade ≥ 7)**
- **Fator precipitante de piora clínica da insuficiência hepática, principalmente sepse**
- **Insuficiência grave de qualquer das seguintes funções: pulmonar, circulatório e metabólico (dosagem lactato)**
- **Carcinoma hepatocelular que excede os critérios de Milão ou da Universidade da Califórnia**
- **Pacientes com lesões neurológicas graves e irreversíveis**

Os objetivos de não realizar TH fútil são⁵⁻⁷: 1) evitar sofrimento desnecessário ou mesmo prejuízo ao paciente; 2) evitar perda de um órgão que poderia beneficiar outro paciente com maior possibilidade de sobrevida e qualidade de vida; 3) custo extremamente elevado do TH, que poderia beneficiar outras áreas da saúde.

Devido aos fatores previamente mencionados, o processo decisório de retirar um paciente da lista de espera para o TH é muito difícil para muitas equipes de transplante. É imperativo a necessidade de protocolos e consensos para determinar critérios padronizados para o diagnóstico de TH fútil e assim reduzir a perda de órgãos. O Brasil deve estabelecer os seus próprios critérios, visto que o nível da medicina brasileira em termos de recursos é diferente dos países desenvolvidos.

Referências Bibliográficas

1. Dolnikov S, Adam R, Cherqui D, Allard MA. Liver transplantation in elderly patients: what do we know at the beginning of 2020? *Surg Today* 2020;50:533-9.
2. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver Transplantation in Acute-on-chronic Liver Failure. *Transplantation* 2021;105:1471-1481.
3. Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy - A search for the upper limits. *J Hepatol* 2018;68:798-813.
4. Maynard E. Liver Transplantation: Patient Selection, Perioperative Surgical Issues, and Expected Outcomes. *Surg Clin North Am* 2019;99:65-72.
5. Pacheco-Moreira LF, Balbi E, Enne M, Roma J, et al. Liver transplantation for acute liver failure: trying to define when transplantation is futile. *Transplant Proc* 2007;39:3178-81.
6. Silveira FB, de Freitas ACF, Coelho JCU, et al. Results of liver transplantation at the State of Paraná, Brazil - Prospective and multicentric clinical trial evaluating donor-recipient matching. *Rev Ass Med Bras* (In Press)
7. Trebicka J, Sundaram V, Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure: Science or Fiction? *Liver Transpl* 2020;26:906-15.
8. Viveiros A, Zoller H, Finkenstedt A. Hepatocellular carcinoma: when is liver transplantation oncologically futile? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:63.

TROMBOSE PORTAL NÃO-TUMORAL CONDUTAS E LIMITES PARA O TRANSPLANTE

Rodrigo Bronze

A trombose da veia porta (TVP) é complicação da cirrose hepática que traz grandes dificuldades, quando não inviabiliza, o transplante de fígado, principal tratamento para essa afecção. Tem prevalência de 3,3 até 26% nos pacientes portadores de cirrose em lista para transplante. O seu achado intra-operatório pode ocorrer em 6,8% das vezes, surpreendendo o cirurgião durante o transplante. Um dos fatores de risco para a sua ocorrência é o tempo em lista de espera, o que, em nosso meio, é de significativa preocupação.

Existem algumas classificações para a TVP na literatura. No âmbito do transplante de fígado, a classificação de Yerdel e cols. é a mais utilizada. Ela tem boa correlação com as dificuldades impostas ao transplante. Dividindo a TVP em 4 graus de acometimento auxilia na avaliação e decisões para o tratamento cirúrgico.

Até a década de 80, a TVP era considerada contraindicação ao transplante, quando em 1985, o grupo do Prof. Thomas Starzl publicou o primeiro procedimento realizado nessa condição. Foi realizada a ressecção do segmento de veia acometida e a interposição de enxerto de veia para a revascularização do fígado.

Desde então algumas técnicas operatórias têm sido utilizadas nessa condição durante o transplante. As principais são:

- *trombectomia/tromboendovenectomia: essa técnica consiste na remoção do trombo e/ou da primeira linha do endotélio vascular com restabelecimento do fluxo e confecção anatômica da anastomose portal*
- *condutos venosos da veia mesentérica superior ou outras, ou ainda revascularização com varizes colaterais: quando não é possível restabelecer o fluxo portal pode-se utilizar uma reconstrução, considerada por alguns autores não anatômica, mas fisiológica, confeccionando condutos venosos ou reconstrução com varizes calibrosas.*
- *hemi-transposição cavo-portal e arterialização portal: são opções não fisiológicas. Para restabelecer algum fluxo na veia porta do enxerto o cirurgião opta por utilizar o fluxo da veia cava inferior ou da artéria hepática. Condutas de absoluta exceção, com resultados muito discutíveis, sobretudo pela manutenção do regime de hipertensão portal.*
- *anastomose reno-portal: essa é reconstrução não fisiológica, mas que na existência de grande "shunt" esplenorenal espontâneo, pode ser uma boa opção pois consegue levar fluxo esplâncnico para o enxerto hepático e descomprime o sistema portal.*
- *transplante multivisceral: a substituição não só do fígado cirrótico, mas de todas as vísceras, junto com toda a vascularização do sistema porta pode ser opção em casos de trombose portal extensa.*

Entender se o transplante de fígado na TVP tem resultados afetados por essa condição é motivo de debate na literatura. Alguns estudos, como de Ghabril e cols., mostram claramente resultados inferiores aos dos pacientes submetidos ao procedimento sem essa complicação. No entanto, outros autores não encontraram diferença no resultado pós transplante entre paciente com e sem TVP submetidos ao procedimento. Possivelmente se estratificarmos os pacientes, aqueles com TVP grau I e II de Yerdel, que podem ser transplantados com revascularização portal anatômica e com bom fluxo portal, provavelmente têm resultados semelhantes aos pacientes sem TVP. No entanto, aqueles com TVP grau III e IV de Yerdel, e que exigem revascularização do enxerto hepático mais complexa, não anatômica e por vezes, não fisiológicas, devem ter resultados inferiores. Não há, até o momento, ao menos que tenhamos conhecimento, estudo bem elaborado e estratificado em grau de acometimento de v. porta que possa esclarecer essa questão.

No HCFMUSP está em andamento estudo com os pacientes transplantados com TVP naquela instituição. No período de 2009 à 2018, foram 118 pacientes transplantados nessa condição. 44 pacientes de 2009 à 2013, dos 426 do total de transplantes no período, tinham TVP, 10,32%. Entre 2014 à 2018, foram 74 casos com TVP, dos 440 transplantes no período, 16,81% dos pacientes. Não houve diferença entre os pacientes nos dois períodos do estudo entre, idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), ou presença de Carcinoma hepatocelular (CHC). Os pacientes do 1º período eram mais graves de acordo com os critérios de MELD e Child-Pugh. A estratégia cirúrgica utilizada nos 2 períodos do estudo foi diferente, sendo a trombectomia/tromboendovenectomia mais utilizada no segundo período do estudo. Não houve diferença entre os dois grupos nos resultados de não funcionamento primário do enxerto, reoperações, retransplantes ou óbito em 30 dias de pós operatório. No entanto, a sobrevida atuarial dos pacientes transplantados no segundo período do estudo foi significativamente maior do que no primeiro período.

Conclusão

- A TVP não é complicação que contraindique o transplante de fígado
- Trata-se de desafio técnico complexo, em alguns casos, obter bom fluxo portal para a revascularização do enxerto
- Alguma controvérsia em termos de resultado do transplante na TVP
- Em nosso meio a sobrevida do transplante no paciente com TVP melhorou significativamente nos últimos anos
- As condutas para pacientes nessa condição durante o transplante variam de acordo com o grau da TVP, mas há preferência pelas reconstruções anatômicas e fisiológicas
- Os limites para essa condição desafiadora têm sido cada vez mais ultrapassados. Com novas tecnologias, como o transplante multivisceral, podemos levar o transplante para um número ainda maior de pacientes

Referências

1. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000; 69: 1873-81
2. Shaw, B. W., Jr., S. Iwatsuki, et al. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 66-68.
3. Molmenti, E. P., T. W. Roodhouse, et al. Thrombectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 235⁽²⁾: 292-296
4. Stieber, A. C., G. Zetti, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991; 213: 199-206
5. Vianna RM, Mangus RS, Kubal C et al. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg* 2012 Jun;255⁽⁶⁾:1144-50
6. Martino RB, Junior ER, Manuel V, et al. A case of left renal vein ligation in a patient with solitary left kidney undergoing liver transplantation to control splenorenal shunt and improve portal venous flow. *Am J Case Rep* 2017; 18: 1086-89
7. Teng F, Sun KY, Fu ZR, et al. Tailored classification of portal vein thrombosis for liver transplantation: focus on strategies for portal vein inflow reconstruction. *World J Gastroent* 2020; 26: 2691-2701
8. Ghabril M, Agarwal S., Lacerda M., et al. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation* 2016; 100: 126-33
9. Zanetto A, Rodriguez-Kastro KI, Germani G, et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis – an updated meta-analysis. *Transpl Int* 2018; 31:1318-1329
10. Sherman C, Syed S, Gardner J, et al. CON: Portal vein thrombosis does not impact liver transplantation outcomes. *Clinical Liver Disease* 2020; 16: 132-6
11. Agbim U, Satapathy SK. PRO: Portal vein thrombosis impacts liver transplantation outcomes. *Clinical Liver Disease* 2020; 16: 127-131

PACIENTES EM ACLF QUANDO INDICAR O TRANSPLANTE

Alberto Queiroz

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

TAKE HOME MESSAGES

- ACLF é uma síndrome grave e distinta da descompensação da cirrose, com falências multiorgânicas e elevada mortalidade.
- Não há tratamento específicos, mas pacientes selecionados podem se beneficiar do transplante hepático, com melhora da sobrevida.

O estudo CANONIC definiu que 3 fatores estão associados a elevada mortalidade em 28 dias em pacientes com ACLF: a) duas ou mais falências orgânicas; b) uma falência orgânica diferente da renal; c) coexistência de falência não renal ou encefalopatia hepática leve/moderada.

Pelo fato da síndrome ACLF se caracterizar por falências multiorgânicas, os tradicionais escores prognósticos Child-Pugh e MELD, por incorporarem número limitado de variáveis, teriam menor acurácia para identificar a gravidade desses pacientes. A tabela abaixo mostra a comparação dos parâmetros que compõem os principais escores prognósticos.

Tipo de falência/fator	CHILD-PUGH	MELD-NA	CLIF-OF ACLF
hepática	SIM	SIM	SIM
coagulação	SIM	SIM	SIM
renal	NÃO	SIM	SIM
respiratória	NÃO	NÃO	SIM
circulatória	NÃO	NÃO	SIM
inflamação	NÃO	NÃO	SIM
sarcopenia	NÃO	NÃO	NÃO

Em um estudo recente, a probabilidade de sobrevida após 30 dias na lista de espera sem transplante foi muito baixa para casos com >3 falências orgânicas, o que torna urgente a necessidade de considerar transplante hepático para pacientes com ACLF grave. Entretanto, critérios específicos para indicar transplante em pacientes com ACLF ainda não são amplamente aceitos.

Em estudos retrospectivos, com casuística reduzida, pacientes com ACLF apresentaram taxas mais elevadas de complicações pós-operatórias e maior mortalidade. Em que pesem estes aspectos, os dados disponíveis sinalizam para o benefício em transplantar.

Do ponto de vista prático, há limitações para indicar o transplante em casos de ACLF. A primeiro são as restrições da lista de espera, organizada pelo critério MELD e as restrições para pacientes com etilismo ativo. A segundo é a limitada "janela de oportunidades" para indicar transplante, como se observa na figura abaixo.

Fator ou falência orgânica	Melhor momento de indicar Tx	Contra-indicação relativa na ACLF
Alcoolismo/hepatite alcoólica	3-7 dias após diagnóstico de ACLF	Doença psiquiátrica grave sem controle
Infecções	>48h de controle	Infecções não controladas <48h de tratamento AIDS não controlada
Sangramento varicoso	Após hemostasia e estabilidade hemodinâmica	Sangramento refratário
Falência respiratória	Melhora e $PaO_2/FiO_2 \geq 150$	$PaO_2/FiO_2 < 150$
Falência renal	Melhora clínica em 3-7 dias. Dialise	Escore CLIF-C >64 após 3-7 dias

Existem poucos estudos acerca do papel do transplante em pacientes com ACLF. Um dos mais recentes foi publicado no J Hepatol em 2017 e demonstrou sobrevida acima de 83% para transplantados versus 7,9% para pacientes com ACLF grave não transplantados. Mais estudos são necessários.

Referências bibliográficas

Moreau R. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426

Sundaram V.R. *Gastroenterology* 2019; 156: 1381

Wlodzirow KA. *Liver Intern* 2013; 33: 40

Thuluvath P.J *Hepatol* 2018; 69: 1047

Trebicka J. *Liver Transpl* 2020; 26:906

Artru F. *J Hepatol* 2017; 67: 708

The background is a solid green color. In the upper left, there is a faint, wireframe illustration of a human brain. In the lower right, there is a faint, semi-transparent image of a person wearing a white lab coat and a surgical mask, appearing to be in a clinical setting. A network of white dots connected by thin white lines is overlaid on the green background, resembling a molecular or neural network structure.

CHC AVANÇADO

MODERADOR: ALEX VIANEY C. FRANÇA (SE) E
FABIO MARINHO DO REGO BARROS (PE)

CHC FORA DE CRITÉRIOS DE MILÃO

CRITÉRIOS PARA O DOWNSTAGING NO BRASIL

Adriano Miziara

Desde que se iniciou o transplante de fígado no Brasil (1968), vários desafios foram enfrentados, não só na parte técnica, como na organização e legislação para o desenvolvimento do mesmo.

Para entendermos a última NOTA TÉCNICA Nº 36/2021 - 19/04/2021, tema dessa aula, faço um breve apanhado de como se comportou os portadores de hepatocarcinoma (HCC) aos olhos do Sistema Nacional de Transplantes.

O transplante de fígado é a melhor opção de tratamento para esses doentes. O limite máximo (estadiamento) para que os pacientes possam concorrer com as outras doenças, apresentando resultados semelhantes, varia de acordo com o país. O Brasil, assim como diversos países, adotou o critério de Milão em 2002. Nessa época a fila para transplante era única e não obedecia nenhum critério de gravidade. O tempo de espera em São Paulo, por exemplo, era maior que 2 anos, tornando a mortalidade em fila dos portadores de HCC muito alta e correspondiam a menos que 5% dos pacientes transplantados.

Em 2006, inicia-se a era MELD. Quanto maior o MELD, mais próximo do transplante. Porém, várias doenças que apresentam alta chance de óbito precoce não são contemplados pelo MELD, criando-se assim um grupo de situações especiais (SE). O HCC é a principal delas. O paciente precisa preencher o diagnóstico conforme os critérios de Barcelona e não ultrapassar os critérios de Milão no estadiamento. O detalhe dessa portaria é que nódulos menores que 2 cm serão considerados de natureza indeterminada. Dessa forma, estabelece-se um critério próprio nosso, chamado com o tempo de critério Milão-Brasil. O paciente, uma vez aprovado na situação especial, ganha 20 pontos, passando a 24 em 3 meses e 29 em 6 meses.

Enquanto aguarda pelo transplante, a maioria dos pacientes é submetida a algum tipo de tratamento para segurar o crescimento tumoral. Em geral a quimioembolização (QE). Após observação de bons resultados nos pacientes transplantados que apresentavam uma resposta positiva ao tratamento (QE), a maioria dos países passou a admitir transplantar pacientes que, mesmo em estádios superiores ao Milão, porém apresentavam um “downstaging” após o tratamento.

Em 2008, o Brasil passa aceitar o Downstaging para receber a pontuação extra (SE). Para tanto, o tumor necessitaria voltar ao critério de Milão após o tratamento. A lesão sempre era medida em seu maior diâmetro, independente de área de necrose, seguindo os padrões estabelecidos pelo RECIST. Não existia limite superior, ou seja qualquer tumor seria passível de se tentar o downstaging, desde que sem invasão vascular, sem doença extra-hepática e o tratamento fosse quimioembolização.

No Brasil, os primeiros trabalhos a analisarem os resultados dessa população foram feitos pela

Unifesp, utilizando dados do Estado de São Paulo e da USP, em questionário a 13 centros em diferentes regiões do Brasil. Os resultados foram muitos semelhantes, onde pacientes submetidos ao transplante hepático por downstaging eram muito semelhantes aos não submetidos, porém chamava a atenção resultados inferiores daqueles que extrapolavam o critérios de Milão, porém dentro do critério Milão- Brasil.

Em 2010, os mesmos autores que estabeleceram o RCIST como medida de resposta ao tratamento, estabelecem um novo critério, chamado mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). O objetivo agora era avaliar a respostas a diversos tratamentos que não apresentavam diminuição do diâmetro do tumor. Apesar do tamanho, outros marcadores, como necrose seriam importantes para pontuar como resposta. O mRECIST estabelece 4 formas de comportamento após o tratamento.

- Resposta completa(RC)= desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral em todas as lesões
- Resposta parcial(RP)= pelo menos uma diminuição de 30% na soma dos diâmetros das áreas de realce arterial
- Doença progressiva = pelo menos um aumento de 20%
- Doença estável = nem diminuição suficiente para se qualificar para RP nem aumento suficiente para se qualificar para DP.

Dessa forma, os doentes que apresentavam resposta completa ou resposta parcial, eram considerados como Downstaging. Esse critério foi adotado por diversos países e validados como bom critério. Porém, alguns fatores foram notados constantemente nos trabalhos como importante no prognóstico, principalmente na incidência de recidiva tumoral após transplante. O nível de alfa fetoproteína, o tempo de espera na fila de transplante e um limite superior para quem pudesse ser submetido ao downstaging.

Em 2018 a alfa fetoproteína passa a ser um limitador, ou seja, pacientes não podem ser transplantados com nível maior que 1000 ng/ml e em abril de 2021 o Brasil adota, mediante nota técnica Nº 36/2021-CGSNT/DAET/SAES/MS, o mRECIST.

Fica definido então, segundo essa nota técnica, que:

- Os critérios do mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) envolvem a medição do diâmetro máximo da lesão viável. Tumores com aspecto típico aos exames de imagem (LiRADS 5) submetidos a downstaging terão o efeito do tratamento avaliado pelo método mRECIST, conforme laudos radiológicos orientados pelo Colégio Brasileiro de Radiologia
- Para tumores com imagem radiológica atípica, a medida tumoral para avaliação pós tratamento deverá ser realizada utilizando o RECIST
- Para os efeitos dessa nota, consideram-se os seguintes métodos terapêuticos admissíveis

para downstaging de hepatocarcinoma: medicamentos de uso oral ou parenteral com efeito sobre o tumor, quimioembolização ou radioembolização e radioterapia. Ressecção não será considerada, neste caso

Essa mudança apresenta características próprias, afinal aqui não se leva em consideração a porcentagem de diminuição de área viável, e sim a medição dessa área, não podendo ultrapassar os critérios de Milão.

O tempo, com uma participação mais próxima do Colégio Brasileiro de Radiologia, ajudará a padronizar algumas dúvidas que virão, como a forma correta de medição nos casos complexos. O papel dos nódulos menores que 2 cm, que são considerados de natureza indeterminada pelas regras vigentes no Brasil. A não adoção de um limite máximo para quem pode se submeter ao downstaging.

HÁ LUGAR PARA RESSECÇÃO E RADIABLAÇÃO NO DOWNSTAGING?

Agnaldo Soares Lima

Resumo

Pacientes hepatopatas crônicos, com ou sem disfunção hepática importante, estão mais sujeitos ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC) e o transplante hepático é uma das principais formas de tratamento desta afecção. A indicação ao transplante, no Brasil, está limitada aos tumores em estágio T2 sendo também aceitos pacientes que, ao ultrapassarem tal estágio, sejam resgatados por tratamentos como a quimioembolização ou drogas de uso sistêmico. Ressecção e radioablação, embora possam ser indicados como formas de tratamento da neoplasia, não são aceitas para fins de redução do número de nódulos e decréscimo do estágio da doença para o transplante (downstaging).

O carcinoma hepatocelular é o tumor primitivo do fígado com maior incidência e tem associação nítida com hepatopatias crônicas. Algumas etiologias de doença hepática incitam o aparecimento do tumor mesmo em fases precoces do acometimento, ainda sem cirrose e sem disfunção hepática. O número e tamanho dos nódulos, sua localização no fígado e o grau de disfunção hepática são determinantes na escolha do método terapêutico a ser empregado no tratamento. Hepatopatas sem disfunção hepática (Child A, sem hipertensão portal) podem ser tratados com ressecção ou métodos ablativos (radiofrequência, micro-ondas) ou outros métodos loco-regionais (quimioembolização, radioembolização), recaindo a escolha sobre a eficácia de cada um, a disponibilidade e também a localização da lesão. Ao paciente com disfunção hepática significativa (MELD >10, Child B, com hipertensão portal relevante) apenas o transplante hepático cabe como tratamento. Entretanto, o conhecimento da associação do tamanho e número de nódulos com o grau de indiferenciação e agressividade tumoral impôs restrições da volumetria neoplásica na indicação ao transplante, na expectativa de que a sobrevivência pós transplante seja semelhante à obtida com outras indicações. No Brasil, o limite escolhido foi o estágio T2, conhecido como "Critério de Milão", que inclui um único nódulo entre 2cm e 5cm ou até três nódulos entre 2cm e 3cm, sem invasão venosa macroscópica e sem implantes extra-hepáticos. Para pacientes que extrapolam o estágio T2, em número ou tamanho (estágio T3), a realização de tratamentos loco-regionais ou sistêmicos com consequente redução do estadiamento (downstaging) permite a inclusão em lista de espera. O racional desta manobra, na seleção para transplante, inclui a avaliação da resposta ao tratamento como medida de agressividade tumoral, além de tempo de observação (após o tratamento) para pesquisa de tumores extra-hepáticos. Neste entendimento, foram selecionados a quimioembolização ou radioembolização arterial e as terapias medicamentosas sistêmicas como métodos de downstaging. O uso de ressecção e ablação por radiofrequência para diminuição da contagem de nódulos e consequente enquadramento no Critério de Milão, não permite a avaliação qualitativa da agressividade tumoral. Alguns grupos utilizaram métodos ablativos ou cirúrgicos no downstaging, valorizando apenas o período de observação da progressão tumoral e não a resposta ao tratamento. No entanto, cirurgia de ressecção e ablação foram analisados em

conjunto com outros métodos e em pequeno número de casos, impedindo conclusão adequada sobre seu real valor no prognóstico pós-transplante. Vale ressaltar que os métodos loco-regionais, incluindo ressecção e radioablação têm valor comprovado no tratamento definitivo do CHC ou mesmo como tratamento ponte até o transplante, em pacientes com tumores dentro do critério de Milão. O Sistema Nacional de Transplantes incentiva a ressecção de CHC, com intuito de poupar órgãos, oferecendo ao paciente o transplante de resgate caso haja recidiva após ressecção ou ablação de tumor em estágio T2 .

Referências

Dirican A & Karakas S. What should be the rules for downstaging for hepatocellular carcinoma? *J Gastrointest Canc* 2020; 51⁽⁴⁾:1148-1151. DOI 10.1007/s12029-020-00490-0

Yu CY, Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Chen CL, Cheng YF Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Mar;44⁽²⁾:412-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.043.

Mazzaferro V et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21⁽⁷⁾:947-956. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2.

Muaddi, H et al. Liver transplantation is equally effective as a salvage therapy for patients with hepatocellular carcinoma recurrence following radiofrequency ablation or liver resection with curative intent. *Ann Surg Oncol* 2018 Apr;25⁽⁴⁾:991-999. doi: 10.1245/s10434-017-6329-x.

RECIDIVA DO CHC APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO

Aline Chagas

Key concepts

- A recidiva do CHC pós-transplante tem um grande impacto na sobrevida do transplantado com esse tumor e alta mortalidade.
- A taxa de recidiva do CHC pós-transplante, mesmo com a utilização de critérios restritivos, varia de 8 – 20%
- Vários fatores influenciam o risco de recidiva tumoral, entre eles os critérios de seleção, a AFP pré-TX e a presença de invasão vascular e estadiamento tumoral no explante.
- A realização do tratamento da recidiva do CHC pós-transplante tem impacto na sobrevida pós-recidiva, devendo ser realizado sempre que possível.

O Carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde à 6ª causa de câncer e à 3ª causa de morte por câncer no mundo, com uma incidência global estimada de 500 mil a 1 milhão de casos novos por ano¹. O transplante hepático (TH) corresponde ao tratamento de escolha para os pacientes com CHC precoce e função hepática comprometida e/ou hipertensão portal^{2,3}.

O CHC é uma indicação de TH desde os primeiros casos de transplante descritos na literatura. Entretanto, nas primeiras séries de transplante em pacientes com CHC os resultados foram bastante desanimadores, com taxas de sobrevida em cinco anos menores do que 50% e altas taxas de recidiva tumoral pós-TH⁴. A partir do momento que foram adotados critérios mais restritivos, houve melhora importante na sobrevida, hoje superior a 70% em 5 anos e menores taxas de recidiva tumoral^{2,3}.

Apesar da melhora na sobrevida, a recidiva do CHC pós-TH ainda é um fator relevante de morbimortalidade nesses pacientes. A taxa geral de recidiva do CHC pós-TH descrita na literatura é de 8 – 20%⁵⁻⁷, sendo que na América Latina varia de 6 – 19%^{8,9}. No Brasil, em um estudo multicêntrico com mais de 1.000 pacientes de 13 centros de transplante, a taxa de recidiva do CHC pós-TH foi de 8%^{4,10}.

A recidiva tumoral pós-TH tem um grande impacto no prognóstico, com sobrevida média de 13 meses pós-recidiva (0,1 – 112,5 m)⁷. Em estudos multicêntricos, na América Latina a sobrevida média pós-recidiva foi de 6,2 meses⁹ e no Brasil de 9,6 meses¹⁰. Em geral são quadros multifocais com rápida evolução, por conta da imunossupressão pós-TH, apresentando prognóstico reservado⁷.

Vários fatores influenciam o risco de recidiva tumoral no paciente transplantado com CHC, podendo ser divididos em pré-operatórios, intra-operatórios e pós-TH. Entre os fatores pré-TH, estão os critérios de seleção para transplante, a realização de “tratamento-ponte” para o CHC na lista de

espera, a reposta ao tratamento ponte, o estadiamento tumoral pré-TH, a razão neutrófilo-linfócito e alguns marcadores de biologia tumoral, como os níveis séricos de des-γ- carboxiprotrombina (DCP) e de alfa-fetoproteína (AFP)^{8,11,12}. Os Critérios de Milão (CM) são os mais utilizados até o momento e apresentam valor prognóstico, tanto em termos de recidiva tumoral quanto de sobrevida pós-TH, sendo um fator independente associado a sobrevida^{13,14}. A AFP corresponde ao principal marcador sérico do CHC, sendo um importante biomarcador de prognóstico e recidiva tumoral pós-TH. Os níveis séricos de AFP se correlacionam com o grau de diferenciação tumoral, a presença de invasão vascular e de nódulos satélites no explante, podendo ser um método não invasivo de avaliação da agressividade do tumor^{15,16}.

Alguns fatores do intra-operatório que tem sido associados a maior risco de recidiva são a localização do tumor, o tempo de isquemia e a realização de transfusões. No pós-TH, a imunossupressão e a reativação da doença de base estão relacionados com a recidiva tumoral^{11,12}. O estadiamento tumoral no explante apresenta grande impacto no risco de recidiva tumoral, em destaque a presença de tumores multifocais, estadiamento fora dos critérios de Milão, presença de nódulos satélites, invasão vascular e tumor pouco diferenciado^{8,11,12}.

Em relação as características clínicas da recidiva do CHC pós-TH, na maioria dos casos (75%) acontecem de maneira precoce nos primeiros 2 anos, em um tempo médio de 12 a 16m¹². A maioria são extra-hepáticas ou apresentam envolvimento hepático e extra-hepático, sendo os órgãos mais acometidos os pulmões (40 – 60%), ossos (25– 30%), linfonodos (~ 10%), adrenais (~ 10%) e peritônio (~ 10%)⁷.

A recidiva precoce está associada a pior sobrevida, o que tem sido associado a uma biologia tumoral mais agressiva e maior carga tumoral^{9,10,12}. Outros fatores prognósticos associados a pior sobrevida pós-recidiva são os níveis de AFP no momento da recidiva, a presença de metástases ósseas e envolvimento de múltiplos órgãos^{5,12}.

As estratégias de tratamento nos pacientes com recidiva do CHC pós-TH ainda não estão bem estabelecidas. Existem poucos estudos na literatura avaliando o impacto do tratamento da recidiva e não há nenhum estudo prospectivo, randomizado, controlado. Apesar disso, sempre que possível, o tratamento para a recidiva do CHC pós-TH deve ser oferecido ao paciente, visto que vários estudos já demonstraram melhor sobrevida nos pacientes que receberam qualquer tipo de tratamento quando comparados aos pacientes não-tratados^{5, 7, 9,10}.

O tratamento cirúrgico tanto para recidiva hepática, quanto extra-hepática localizada, é o tratamento de escolha. Os tratamentos com intenção curativa (cirúrgico ou locorregional), apresentam melhor sobrevida quando comparados aos tratamentos paliativos (TACE, Sorafenibe, Radioterapia, entre outros) ou cuidados paliativos exclusivos^{5,7,17,18}. A segurança e benefício do tratamento sistêmico com Sorafenibe para recidiva do CHC já foi demonstrada em alguns estudos e também na revisão sistemática publicada por De`Angelis e colaboradores^{7,9,17}. Por outro lado, o papel da imunoterapia/inibidores de check-point nesse cenário ainda é incerto. Há poucos relatos de caso e há descrição de cerca de 50% de risco de rejeição, não sendo possível, até o momento, recomendar o uso rotineiro dessas medicações¹⁹.

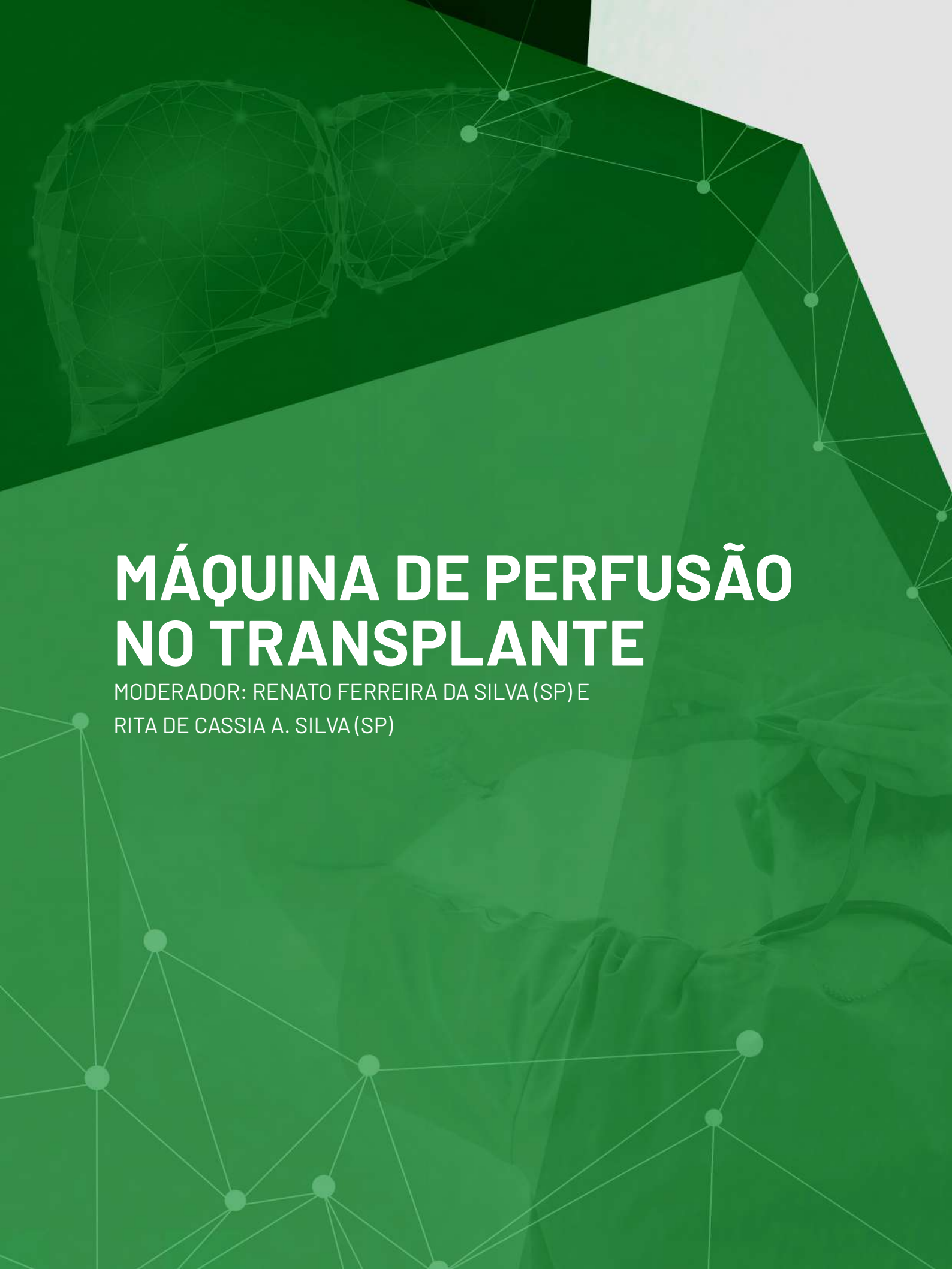
A realização do rastreamento do CHC pós-transplante ainda é um tema controverso, mas nos

dias atuais é recomendado o rastreamento a cada 6 a 12 meses, nos primeiros 3 a 5 anos, com TCs de abdome e tórax e/ou RM, cintilografia óssea e AFP^{12,18}. O objetivo do rastreamento nesse cenário é detectar o tumor de forma precoce, para possibilitar a realização de tratamentos curativos.

REFERÊNCIAS

1. GLOBOCAN 2020. WHO – GICR <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Chagas, AL et al. Brazilian Society of Hepatology Updated Recommendations for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Arq Gastroenterol.* 2020 Mar 9; 57(suppl 1):1 doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-20.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;69: 182–236.
4. Chagas AL. Avaliação da recidiva do carcinoma hepatocelular em pacientes submetidos a transplante de fígado no Brasil. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências – Programa de Ciências em Gastroenterologia, 2017.
5. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14⁽⁴⁾:203–17.
6. Bhorri S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28⁽⁵⁾:867–79.
7. DeAngelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39):11185–11198.
8. Piñero, Chagas, and Boin. Looking for the Best Model to Predict Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation in Latin America. *Clin Liver Dis* 2019; 13⁽²⁾ 46–50.
9. Maccali C, Chagas AL, Boin I, Quinonez E, Marciano S, Vilatobá M, Varón A et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Prognostic and predictive factors of survival in a Latin American cohort. *Liver Internat* 2021; 41: 851–862.
10. Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, Silva RF, Mattos AA, Silva RCMA, Boin IFSF, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *European J of Gastroenterology & Hepatology* 2019, 31:1148–1156.
11. Zimmerman MA, Grhobrial M, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, Busuttil RW. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg.* 2008;143⁽²⁾:182–8.
12. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *W J Hepatol* 2019; 11⁽³⁾: 261–272.
13. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334⁽¹¹⁾:693–9.

14. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 2):S44-57.
15. Charrière B, Maulat C, Suc B, Muscari F. Contribution of alphafetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2016;8(21):881-90.
16. Chagas AL, Mattos AA, Diniz MA, Felga GEG, Boin IFSF, Silva RCMA, Silva RF, et al. Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Annals of Hepatology* 22 (2021) 100294.
17. Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, Mathurin P, Duvoux C, Pruvot FR, Dharancy S. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33⁽⁵⁾:361-9.
18. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group (110 colaboradores). Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13⁽¹⁾:e11-22.
19. Bruyn PD, Gestel VD, Ost P, Kruse V, Brochez L, Vlierberghe HV, Devresse A, Marmol VD, Moine AL, Aspeslagh S. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: how far can we go?. *Curr Opin Oncol* 2019 Mar;31⁽²⁾:54-64. Bruyn PD, Gestel VD, Ost P, Kruse V, Brochez L, Vlierberghe HV, Devresse A, Marmol VD, Moine AL, Aspeslagh S.



MÁQUINA DE PERFUSÃO NO TRANSPLANTE

MODERADOR: RENATO FERREIRA DA SILVA (SP) E
RITA DE CASSIA A. SILVA (SP)

MÁQUINA DE PERFUSÃO HEPÁTICA: PROJETANDO O SEU IMPACTO NO TRANSPLANTE DE FÍGADO NO BRASIL

Yuri Boteon

Take Home messages

- A falta de órgãos de doadores falecidos para transplante é agravada pela sua atual baixa taxa de utilização;
- Apesar de um risco aumentado de complicações pós-operatórias, a utilização de órgãos de doadores de critérios estendidos (DCE) é uma necessidade;
- A ampliação na utilização desses doadores renovou o interesse na preservação dinâmica de órgãos (i.e., máquina de perfusão hepática);
- Evidência nível II perfusão hepática hipotérmica oxigenada ex situ reduz a lesão inicial do enxerto e melhora os resultados pós-transplante em DCE;
- Evidência nível II perfusão hepática normotérmica ex situ aumenta a utilização de órgãos e prolonga seu tempo de preservação;
- Critérios definitivos para a alocação de órgãos para a preservação dinâmica e seleção de receptores para esses órgãos não estão estabelecidos;
- Abordagem “back-to-base” simplifica a logística e diminui custos;
- Há a necessidade de equipe treinada para manejo da máquina de perfusão hepática;
- Apesar de associada com um custo extra inicialmente, há literatura emergente sugerindo o custo-benefício dessa tecnologia em médio e longo prazo;

Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) revelam que apesar do grande número de transplante de fígado realizados no Brasil em 2019 (2245), a demanda por órgãos de doadores extrapola a oferta (necessários 5212)^[1]. Essa situação é agravada pela baixa taxa de utilização de órgãos de doadores falecidos para transplante^[1, 2].

A mudança demográfica na população de doadores é a principal responsável pela recusa de órgãos para transplante. Doadores estão se tornando mais idosos e mais frequentemente falecem por doenças crônicas^[1]. Esses doadores de alto risco são conhecidos como “doadores de critérios estendidos”. Embora associados com desfechos subótimos após o transplante, sua utilização hoje é necessária para atender essa demanda reprimida de pacientes em lista de espera por um transplante^[3]. Portanto, o aumento da necessidade do uso de órgãos de DCE desafiou a capacidade das soluções de preservação. Intervenções para melhor preservar esses órgãos de alto risco tornaram-se cruciais e renovaram o interesse na preservação dinâmica de órgãos (a máquina de perfusão hepática)^[4, 5].

Estudos clínicos demonstraram que a máquina de perfusão hepática hipotérmica oxigenada ex situ reduz a lesão inicial do enxerto e melhora os resultados pós-transplante em DCE. Sua utilização foi associada com menor taxa de ocorrência de complicações pós-operatórias, menor tempo de internação hospitalar^[6-8].

A perfusão hepática normotérmica ex situ foi associada com um aumento da utilização de órgãos de DCE e um tempo de preservação prolongado antes do transplante^[9, 10]. Observou-se uma redução de 50% a 71% do descarte de fígados de doadores^[10]. Em 2019 no Brasil seriam 765 a 1066 transplantes adicionais, atendendo de 26% a 36% do número de pacientes não transplantados no ano

Não há hoje critérios definitivos para a alocação de órgãos para a preservação dinâmica e seleção de receptores para esses órgãos. Entendesse que enxertos capazes de causar grandes problemas intraoperatórios e pacientes suscetíveis a síndrome de reperfusão severa deverão se beneficiar dessa tecnologia.

Uma abordagem “back-to-base” simplifica a logística e diminui custos, portanto deve favorecer a introdução dessa tecnologia no país. Ainda, a natureza descentralizada da atividade de extração de órgãos no Brasil torna difícil implementar padrões nacionais e a logística para preservação dinâmica no hospital do doador. Há a necessidade de equipe treinada para o manejo do aparelho, principalmente nas fases de início da perfusão e na resolução de problemas. Apesar de ser associada com um percebido custo extra inicialmente, literatura emergente sugere o custo-benefício da preservação dinâmica de órgãos principalmente no médio e longo prazo. A discussão sobre a fonte de financiamento para o equipamento é necessária vista que hoje é amplamente baseada em financiamento de pesquisa e/ou fundos internos das universidades ou dos hospitais.

References

1. Órgãos ABdTd. *Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019)*. Registro Brasileiro de Transplantes. 2020;XXV⁽⁴⁾.
2. BOTEON YL, BOTEON APCDS. *Prospects for the ex situ liver machine perfusion in Brazil*. Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes. 2020;47.
3. Pandya K, Sastry V, Panlilio MT, Yip TCF, Salimi S, West C, et al. *Differential Impact of Extended Criteria Donors After Brain Death or Circulatory Death in Adult Liver Transplantation*. Liver Transplantation. 2020;26⁽¹²⁾:1603-17.
4. Boteon YL, Afford SC. *Machine perfusion of the liver: Which is the best technique to mitigate ischaemia-reperfusion injury?* World J Transplant. 2019;9⁽¹⁾:14-20.
5. Panconesi R, Flores Carvalho M, Mueller M, Meierhofer D, Dutkowski P, Muiesan P, et al. *Viability Assessment in Liver Transplantation-What Is the Impact of Dynamic Organ Preservation?* Biomedicine. 2021;9⁽²⁾.
6. Czigan Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, et al. *Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion (HOPE) Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-Transplant Outcomes in Extended Criteria Donation (ECD) Liver Transplantation from Donation After Brain Death (DBD): Results from a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD)*. Annals of surgery. 2021.

7. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *The New England journal of medicine*. 2021.

8. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Annals of surgery*. 2015;262⁽⁵⁾:764-70; discussion 70-1.

9. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50-6.

10. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera M, Boteon YL, Attard J, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nature communications*. 2020;11⁽¹⁾:2939.

VEM AÍ...

**XXVII CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA**

SÃO PAULO - 2023

