



CURSO PRÉ-CONGRESSO

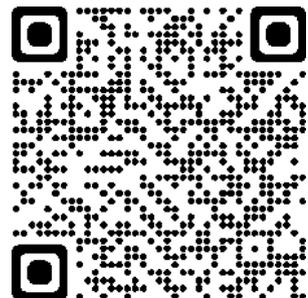
POSTGRADUATE COURSE



HEPATO2021

XXVI CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA

6 A 9 DE OUTUBRO DE 2021



CAROS COLEGAS

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

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

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

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

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

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



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

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

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

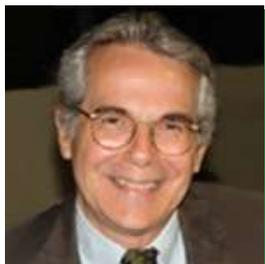
O Syllabus dos cursos pré-congresso torna-se, dessa maneira, mais uma iniciativa do programa de educação médica continuada (PEC) da SBH. A SBH organizou além do PEC, o Programa de Aperfeiçoamento, Pesquisa e Ensino em Hepatologia (PAPEHE), sendo que, ao longo dos difíceis anos de 2020-2021, foram apresentados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

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

Carlos Eduardo Brandão
Presidente

DIRETORIA SBH

BIÊNIO 2020-2021



Carlos Eduardo Brandão
Presidente



Giovani Faria Silva
1º Vice Presidente



Fábio Marinho
2º Vice Presidente



Leonardo de Lucca Schiavon
3º Vice Presidente



Cristiane Villela
Secretária Geral



Roberto Carvalho-Filho
Secretário Adjunto



Claudio Figueiredo Mendes
1º Tesoureiro



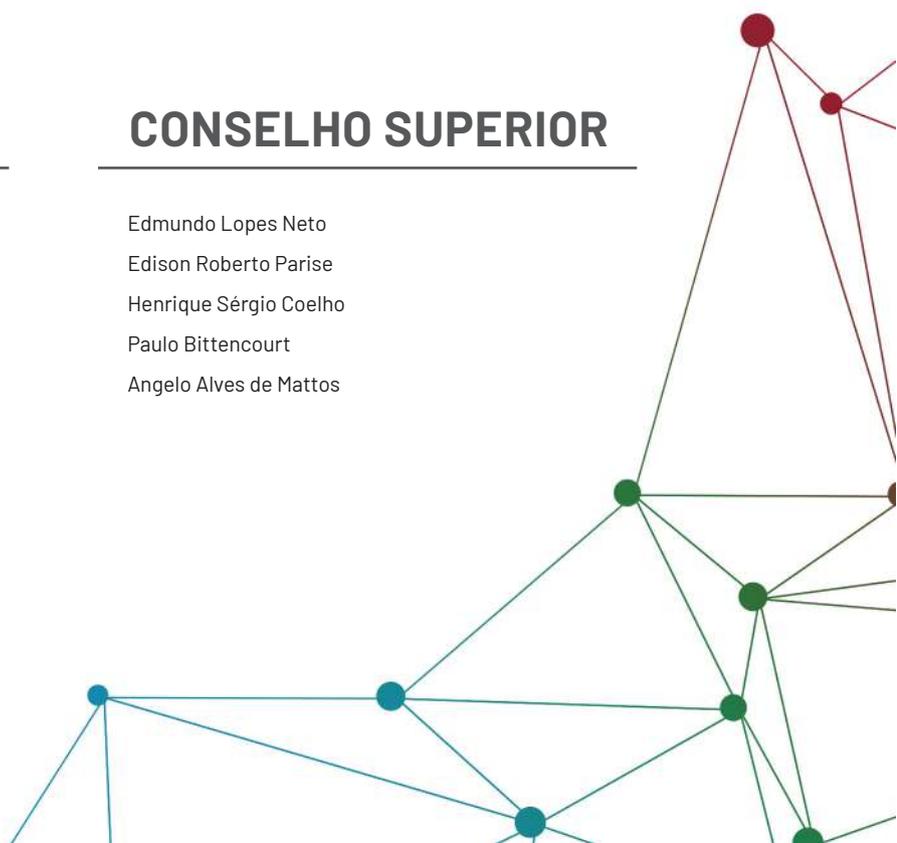
Fabio Pace
2º Tesoureiro

CONSELHO CIENTÍFICO

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

CONSELHO SUPERIOR

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





CURSO PRÉ-CONGRESSO I

CIRROSE E SUAS COMPLICAÇÕES

ÍNDICE

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

CORPO DOCENTE

Complicações da Cirrose I



Alberto Queiróz Farias



Angelo Alves de Mattos



Angelo Zambam de
Mattos



Carlos Eduardo Brandão



Carlos Terra



Cláudia Oliveira



Claudio Gusmão de
Figueiredo Mendes



Cristiane Villela



Edison Roberto Parise



Edmundo Pessoa de A.
Lopes Neto



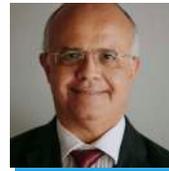
Edna Straus



Fábio Marinho



Flair José Carrilho



Francisco Sérgio Rangel
de Paula Pessoa



Gabriela Coral



Giovani Faria Silva



Gustavo Henrique
Pereira



Henrique Sergio Moraes
Coelho



João Galizzi Filho



José Eymard Moraes de
Medeiros Filho



Leila Beltrão



Leonardo Schiavon



Luciana Lofego
Gonçalves



Maria Lucia Gomes
Ferraz



Mario Reis Alvares da
Silva



Paulo Bittencourt



Raymundo Paraná



Renata de Mello Perez



Roberto Carvalho-Filho



Rodrigo Sebba

MÓDULO 1

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE I

Moderador: *Francisco Sérgio Rangel de Paula Pessoa (CE)*

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

Edison Roberto Parise (SP)

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

Gustavo Henrique Pereira (RJ)

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

Carlos Terra (RJ)

14h45-15h00 - Discussão

João Galizzi Filho (BH)

MÓDULO 2

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE II

Moderador: *Claudio Gusmão de Figueiredo Mendes (RJ)*

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

Angelo Alves de Mattos (RS)

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

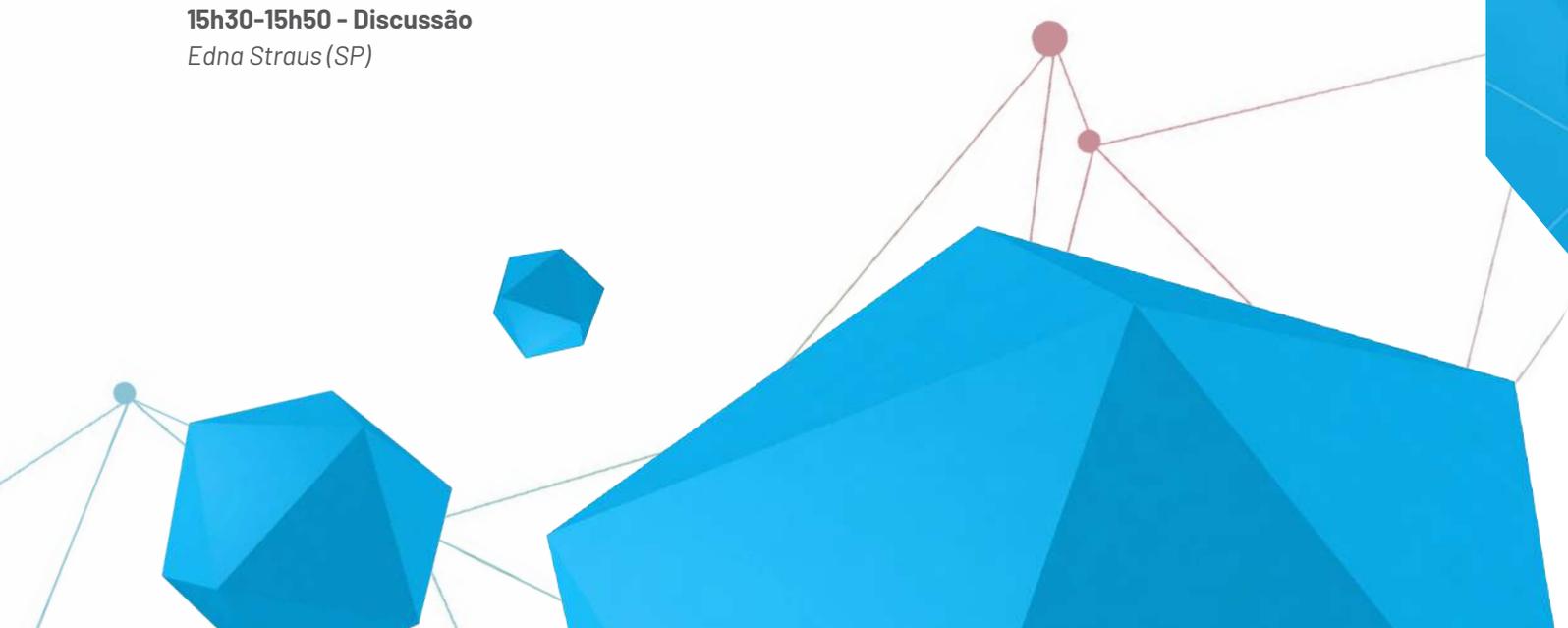
Luciana Lofego Gonçalves (ES)

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

Renata de Mello Perez (RJ)

15h30-15h50 - Discussão

Edna Straus (SP)



MÓDULO 3

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE III

Moderador: José Eymard Moraes de Medeiros Filho (PB)

16h00-16h15 - ACLF: conceitos e definições

Angelo Zambam de Mattos (RS)

16h15-16h30 - Infecção e ACLF

Leonardo de Lucca Schiavon (SC)

16h30-16h45 - ACLF na América Latina

Alberto Queiróz Farias (SP)

16h45-17h00 - Discussão

Leila Maria Moreira Beltrão Pereira (PE)

MÓDULO 4

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE IV

Moderador: Rodrigo Sebba Aires (GO)

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

Paulo Lisboa Bittencourt (BA)

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

Giovani Faria Silva (SP)

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

Henrique Sergio Moraes Coelho (RJ)

17h30-17h50 - Discussão

Raymundo Paraná (BA)

MÓDULO 5

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE V

Moderador: *Cristiane Alves Villela Nogueira (RJ)*

18h00-18h15 - O fígado e a Covid-19

Carlos Eduardo Brandão (RJ)

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

Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)

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

Mario Reis Alvares da Silva (RS)

18h45-19h00 - Discussão

Edmundo Pessoa de A. Lopes Neto (PE)

MÓDULO 6

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE VI

Moderador: *Gabriela Perdomo Coral (RS)*

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

Flair José Carrilho (SP)

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

Fábio Marinho (PE)

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

Cláudia Oliveira (SP)

19h45-20h00 - Discussão

Roberto Carvalho-Filho



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE I

MODERADOR: FRANCISCO SÉRGIO RANGEL DE PAULA PESSOA (CE)

SARCOPENIA NA CIRROSE: COMO DIAGNOSTICAR E O QUE FAZER?

Edison Roberto Parise

Key Concepts

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AKI NA CIRROSE: O QUE DEVEMOS SABER?

Camila Marques de Alcântara Barreto¹

Gustavo Henrique Pereira^{1,2,3}

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

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

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

Key Concepts

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

Introdução

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

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

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

Diagnóstico de AKI na cirrose

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

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

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

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

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

Identificação da causa de AKI

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

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

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

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

Tabela 2: Critérios diagnósticos da síndrome SHR – AKI

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

Referencias

1. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48⁽⁶⁾:2064-77.
2. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361⁽¹³⁾:1279-90.
3. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46⁽⁵⁾:935-46.
4. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64⁽⁴⁾:531-7.
5. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;66⁽⁵⁾:1592-600.
6. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71⁽⁴⁾:811-22.
7. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59⁽³⁾:474-81.
8. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2013;59⁽³⁾:482-9.
9. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15⁽³⁾:438-45.e5.
10. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019;70⁽¹⁾:319-33.
11. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57⁽²⁾:267-73.
12. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60⁽²⁾:622-32.
13. Sole C, Pose E, Sola E, Gines P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int*. 2018;38⁽¹¹⁾:1891-901.
14. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69⁽²⁾:406-60.

TRATAMENTO DA ASCITE NA CIRROSE – PAPEL DA ALBUMINA

Eduardo Sica

- Médico do serviço de Hepatologia do HUCFF - UFRJ

- Mestrando em Clínica Médica/Hepatologia - UFRJ

Carlos Terra

Professor adjunto doutor da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Hepatologista do Hospital Federal da Lagoa - MS

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

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

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

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

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

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

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

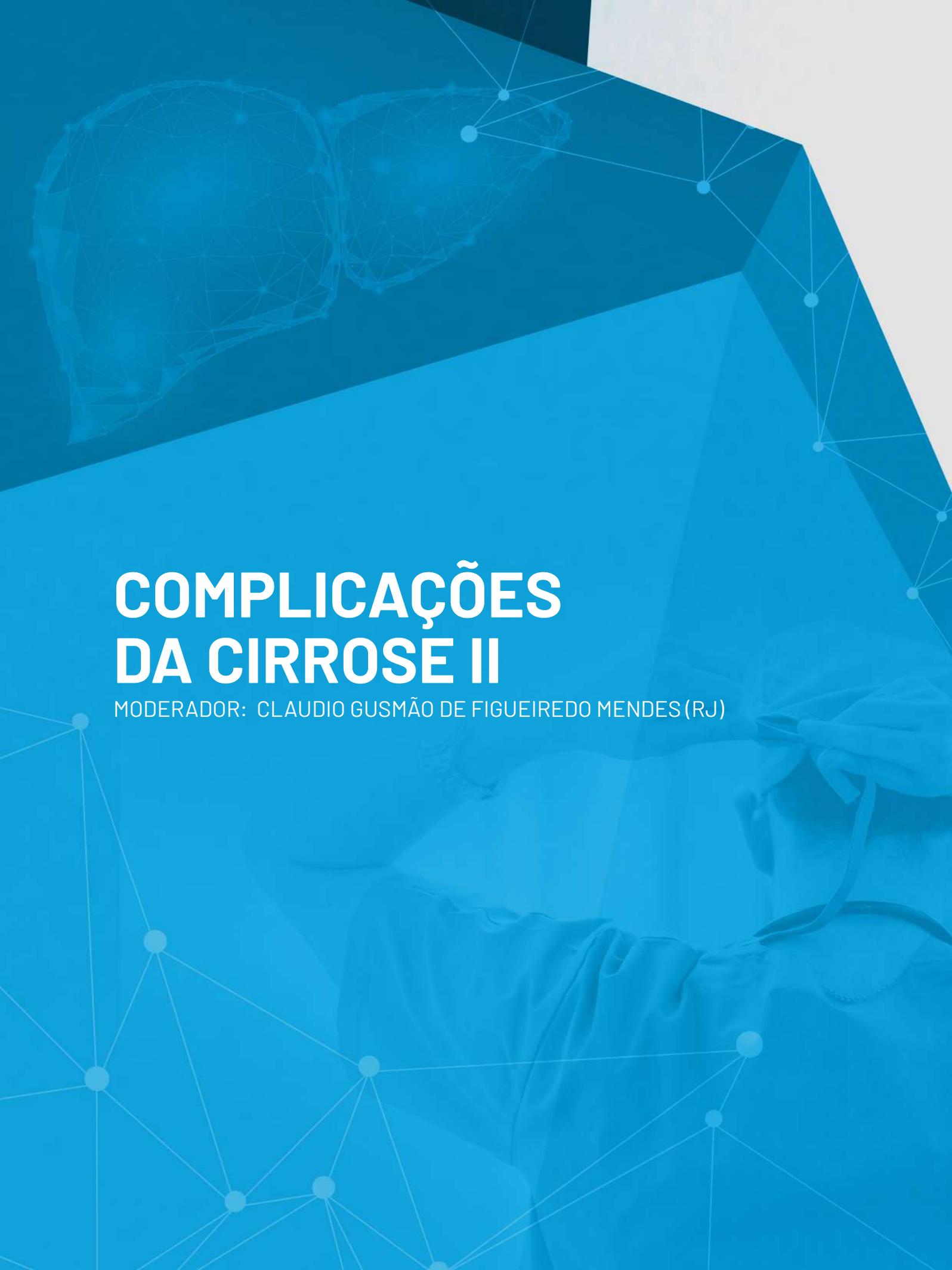
Uma análise post-hoc do estudo ANSWER mostrou que a albumina sérica $\geq 4,0$ g/dL após um mês de tratamento estaria associada a uma redução de 80% na mortalidade em 18 meses, em comparação com aqueles pacientes que não atingiram este patamar (HR 0,20; IC 95% 0,08-0,52)⁽¹²⁾. O resultado levou à ideia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

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

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

Referências Bibliográficas

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



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE II

MODERADOR: CLAUDIO GUSMÃO DE FIGUEIREDO MENDES (RJ)

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

Angelo Alves de Mattos

Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Resumo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:2650-2666
- 2) Nader LA, Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver International* 2014; 34:844-9
- 3) D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68:563-76
- 4) Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol* 2020; 72:774-784.
- 5) Franchis R., Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-52.
- 6) Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310-35.
- 7) Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. Variceal bleeding: Update of recommendations from the Brazilian Association of Hepatology. *Arq Gastroenterol.* 2017; 54:349-355.

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

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

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

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

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

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

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

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

Luciana Lofêgo Gonçalves

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

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

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

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

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

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

Referências:

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

PROFILAXIA PRIMÁRIA: PROPRANOLOL X CARVEDILOL

Renata Perez

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

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

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

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

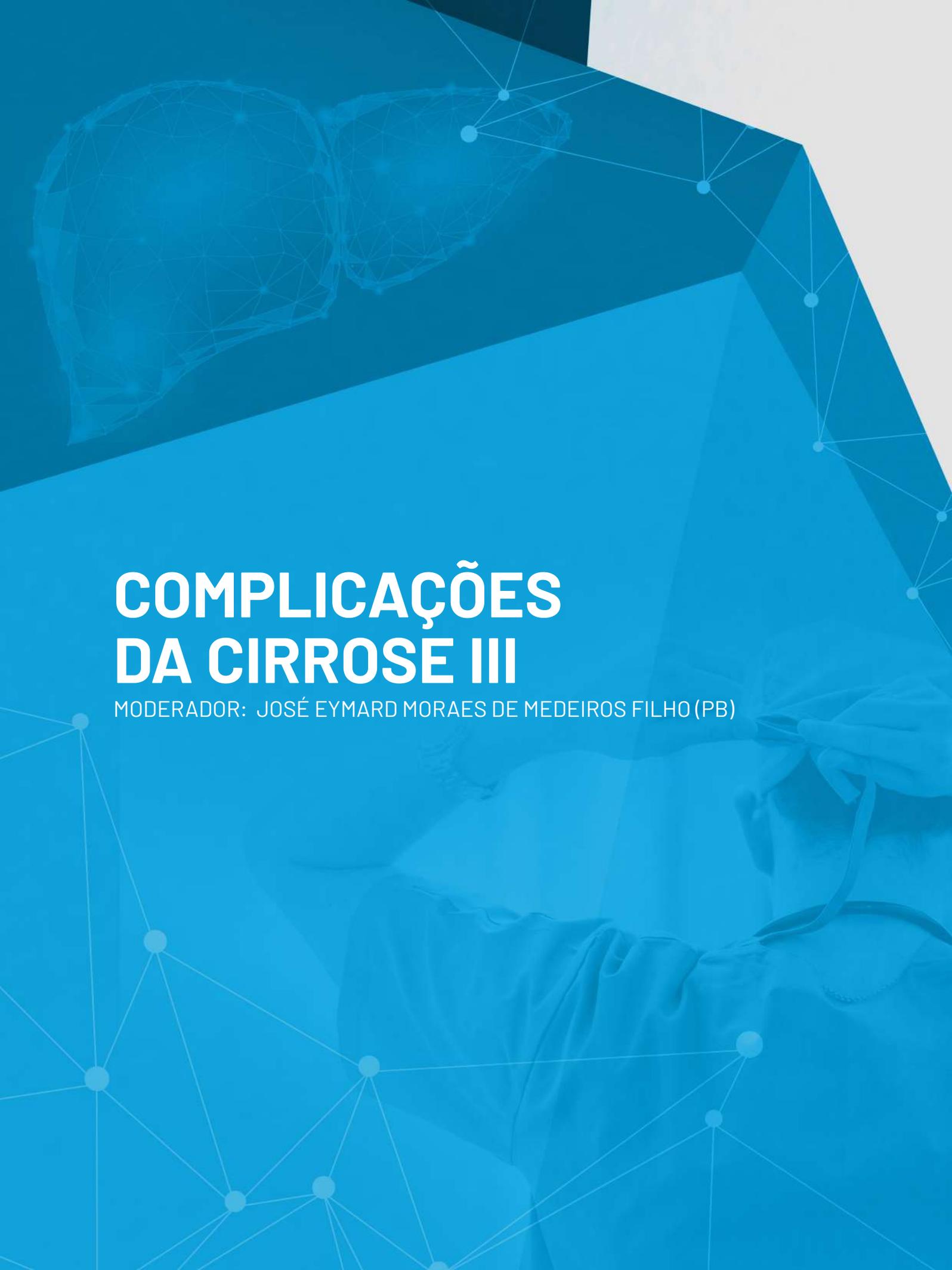
Algumas meta-análises se dedicaram a avaliar as eventuais diferenças entre carvedilol e propranolol. A análise da Cochrane, que incluiu 10 estudos, confirmou a superioridade do carvedilol na redução do GPVH, mas não observou diferença quanto aos desfechos hemorragia digestiva e mortalidade dos pacientes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

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

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

REFERÊNCIAS:

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



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE III

MODERADOR: JOSÉ EYMARD MORAES DE MEDEIROS FILHO (PB)

ACLF: CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Ângelo Zambam de Mattos

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

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

Quando foram comparadas as definições da APASL e do CLIF-C em um estudo sul-coreano, a definição do CLIF-C foi capaz de diagnosticar ACLF em uma maior parcela dos pacientes internados por descompensação aguda da cirrose, além de identificar os pacientes com a pior sobrevida⁶. Já em um estudo norte-americano, que avaliou uma grande base de dados de cirróticos ambulatoriais, embora a definição do CLIF-C novamente detectasse um maior número de pacientes com ACLF, as populações identificadas pelas definições da APASL e do CLIF-C pareciam muito distintas, sugerindo que as definições não se referissem à mesma condição clínica⁷.

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

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

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

Referências:

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

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

3-Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.

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

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

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

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

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

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

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

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

INFECÇÃO E ACLF

Leonardo de Lucca Schiavon

Professor Associado de Gastroenterologia

Departamento de Clínica Médica

Universidade Federal de Santa Catarina

INTRODUÇÃO

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

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

FISIOPATOLOGIA

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

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

Inflamação sistêmica e progressão para ACLF

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

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

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO

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

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

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

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

TRATAMENTO

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

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

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

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

CONCLUSÕES

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

ACLF NA AMÉRICA LATINA

Alberto Queiroz Farias

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

Pontos principais

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

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

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

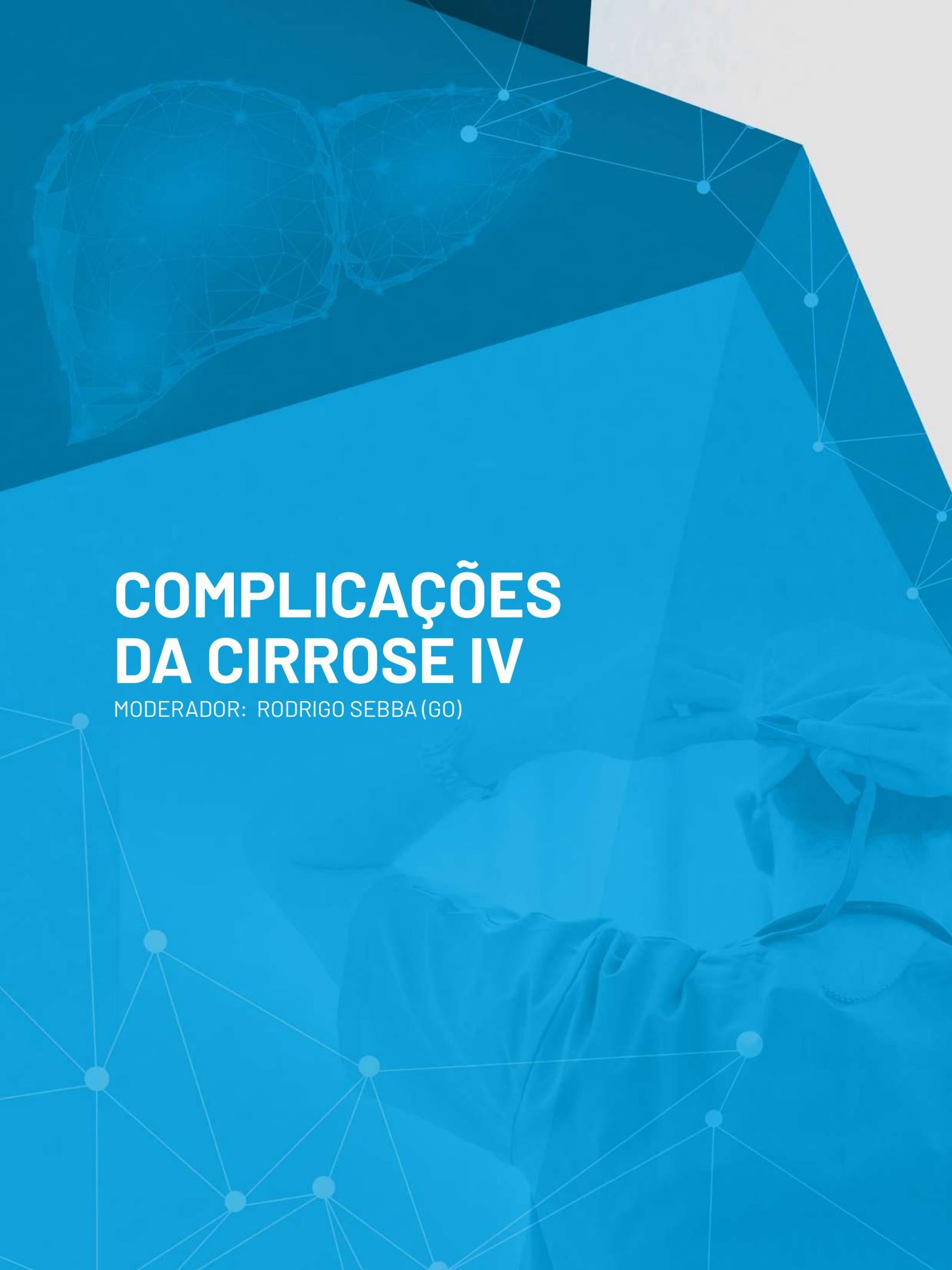
A prevalência de ACLF variou de 28% (Brasil) a 40% (México). De acordo com a gravidade, 55% foram classificados como ACLF grau I, 24% ACLF grau II e 20% ACLF grau III. A principal causa de descompensação aguda foi ascite, seguida por encefalopatia hepática. Fatores precipitantes foram identificados em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

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

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

Referência bibliográfica

Moreau R. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE IV

MODERADOR: RODRIGO SEBBA (GO)

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

Paulo Bittencourt

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

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

Referências Bibliográficas

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

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

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

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

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

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

Giovani Faria Silva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

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

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Henrique Sérgio Moraes Coelho

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

Samanta Teixeira Basto

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

Resumo

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

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

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

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

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

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

- Hipertensão portal, com ou sem cirrose.

A SH é classificada quanto á gravidade da hipoxemia em:

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

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

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

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

EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENIA e FISIOPATOLOGIA

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

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

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

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

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

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

ASPECTOS CLÍNICOS

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

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

DIAGNÓSTICO

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

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

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

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

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

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

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

TRATAMENTO

Não existe ainda um tratamento clínico claramente definido para SHP.

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE V

MODERADOR: CRISTIANE VILLELA (RJ)

FÍGADO E COVID 19 NAS HEPATOPATIAS CRÔNICAS

Carlos Eduardo Brandão Mello

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

Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

João Marcello de Araujo Neto

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

Introdução

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

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

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

Quadro 1: Envolvimento e Manifestações Hepáticas na COVID 19

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

A) Potenciais mecanismos de lesão hepática

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

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

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

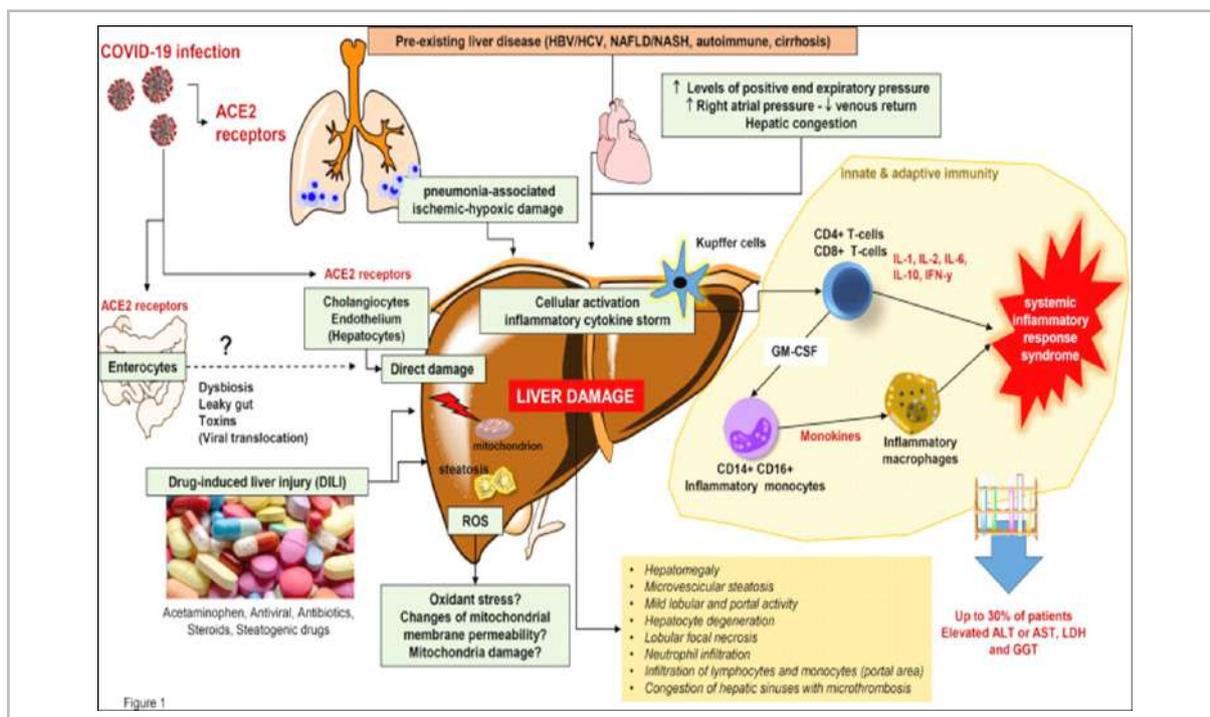
A possibilidade de interação medicamentosa deve ser lembrada com o uso de antivirais como o Ritonavir e de alteração do intervalo QT com o emprego da cloroquina/hidroxicloroquina.^{10,11,12,13}

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

Quadro 2: Potenciais Mecanismos de Lesão Hepática pela COVID 19

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

Figura 1: Potenciais Mecanismos de Lesão Hepática pela COVID 19



B) Manifestações hepáticas em pacientes sem hepatopatias prévias:

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

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

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

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

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

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

C) Manifestações hepáticas em pacientes com hepatopatias prévias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

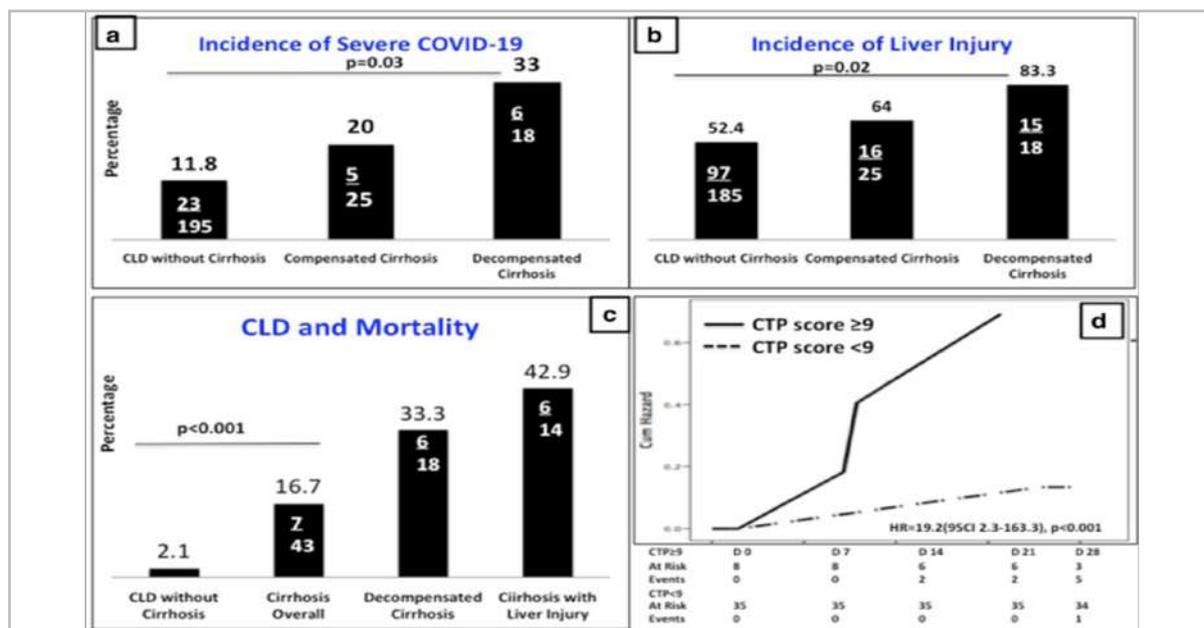
Por fim, em uma coorte multinacional asiática, com pacientes com doença hepática crônica, sendo 43 cirróticos e 185 sem cirrose, a infecção pelo SARS-CoV-2 foi responsável por descompensação da doença crônica em 20% dos cirróticos, um escore de Child ≥ 9 na apresentação foi forte preditor de mortalidade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

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

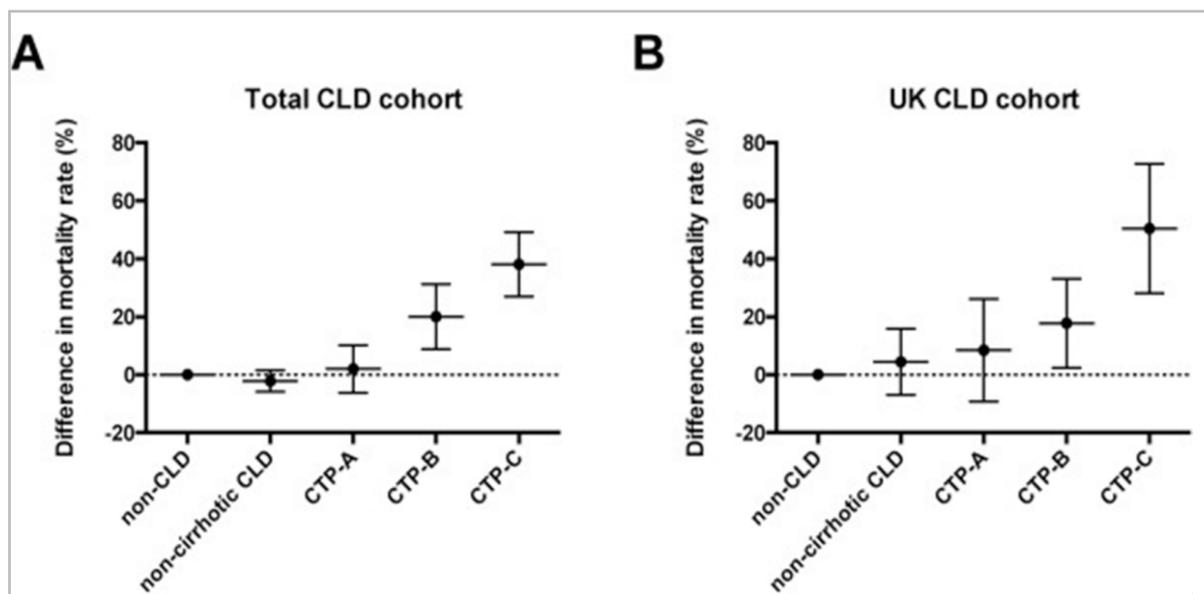
O CDC Europeu, por sua vez, inclui hepatopatias como condição de base associada a maior risco de gravidade na estratégia de priorização da vacinação. ²³ Como exemplo de país da União Europeia, a Alemanha incorpora no grupo 3, alta prioridade, as pessoas com hepatopatias ²⁴. Já o NHS do Reino Unido traz,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

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

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



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

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

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

D) Manifestações hepatobiliares e gastrointestinais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE VACINAÇÃO PARA COVID 19 PODE?

Maria Lucia Ferraz
EPM/Unifesp



Declaração de potenciais conflitos de interesse

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



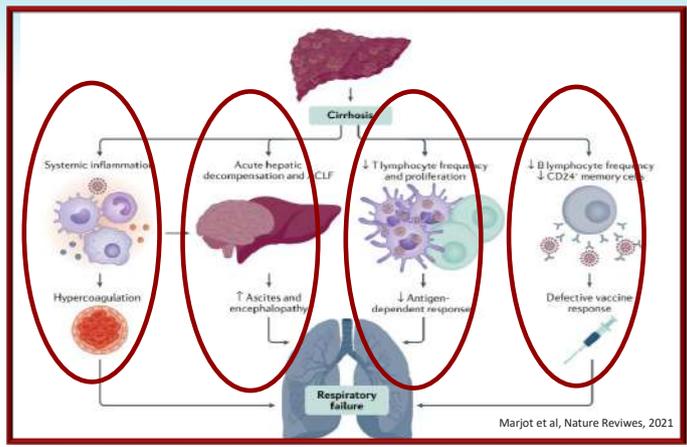
Vacinação para Covid-19 em cirróticos

Algumas perguntas que tentaremos responder

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



Por que vacinar o paciente com cirrose?



Mortalidade por Covid-19 em cirróticos

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

Marjot et al, J Hepatol, 2020

Por que vacinar o paciente com cirrose?

Resposta:

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



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

Qual vacina utilizar no cirrótico?

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

Qual vacina utilizar no cirrótico?

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

Sharma et al, J Clin Exp Hepatol, 2021

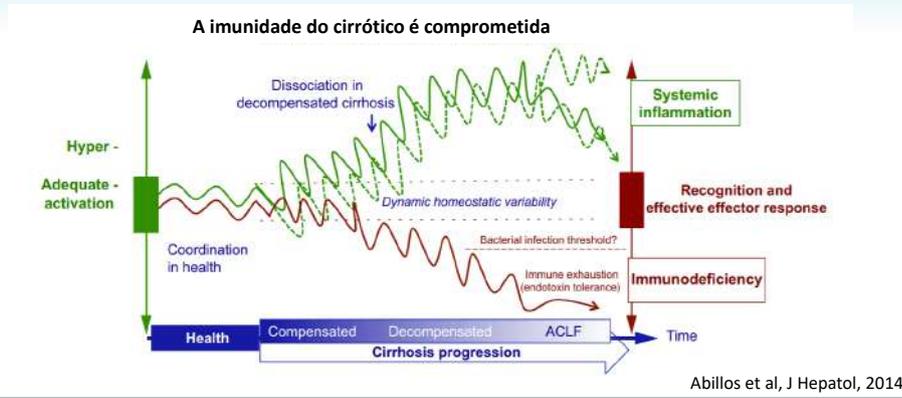
Qual vacina utilizar no cirrótico?

Resposta

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



A resposta à vacina no cirrótico é diferente?



A resposta à vacina no paciente com cirrose é diferente?

A resposta a outras vacinas é inferior em cirróticos

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

Cornberg et al, J Hepatol, 2021

A resposta à vacina é diferente no cirrótico?

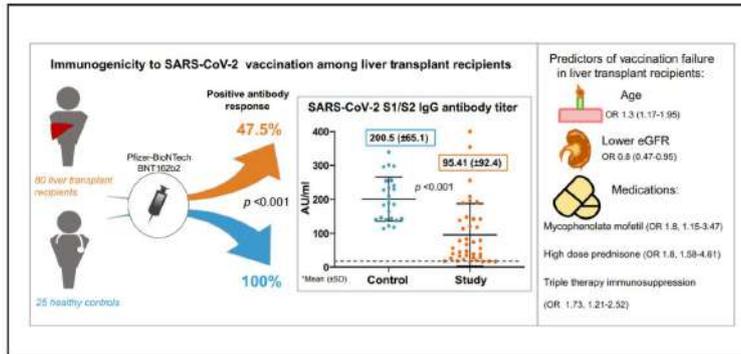
Resposta:



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

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

O tipo de doença hepática indica abordagem diferente?



Rabinovich et al, J Hepatol, 2021

O tipo de doença hepática indica abordagem diferente?

Resposta:

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

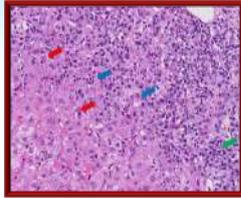


Há eventos adversos relevantes em cirróticos?

Não há estudos nesta população para avaliar esta questão

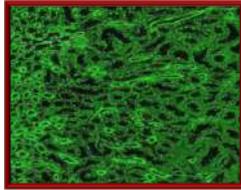
Os *trials* de vacinas que incluíram pacientes com doença hepática (escassos) não identificaram particularidades nesses pacientes

Há eventos adversos relevantes em cirróticos?



Hepatite autoimune induzida pela vacina (Moderna)

Vuille-Lessard et al, J Autoim 2021



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

Ghielmetti et al, J Autoim 2021

Em resumo

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

CONCLUSÃO

Vacina contra Covid-19 no cirrótico: pode?

Não só pode como deve!!



TRANSPLANTE HEPÁTICO E A COVID-19

Mario Reis Alvares-da-Silva

Mensagens para guardar

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

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

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

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

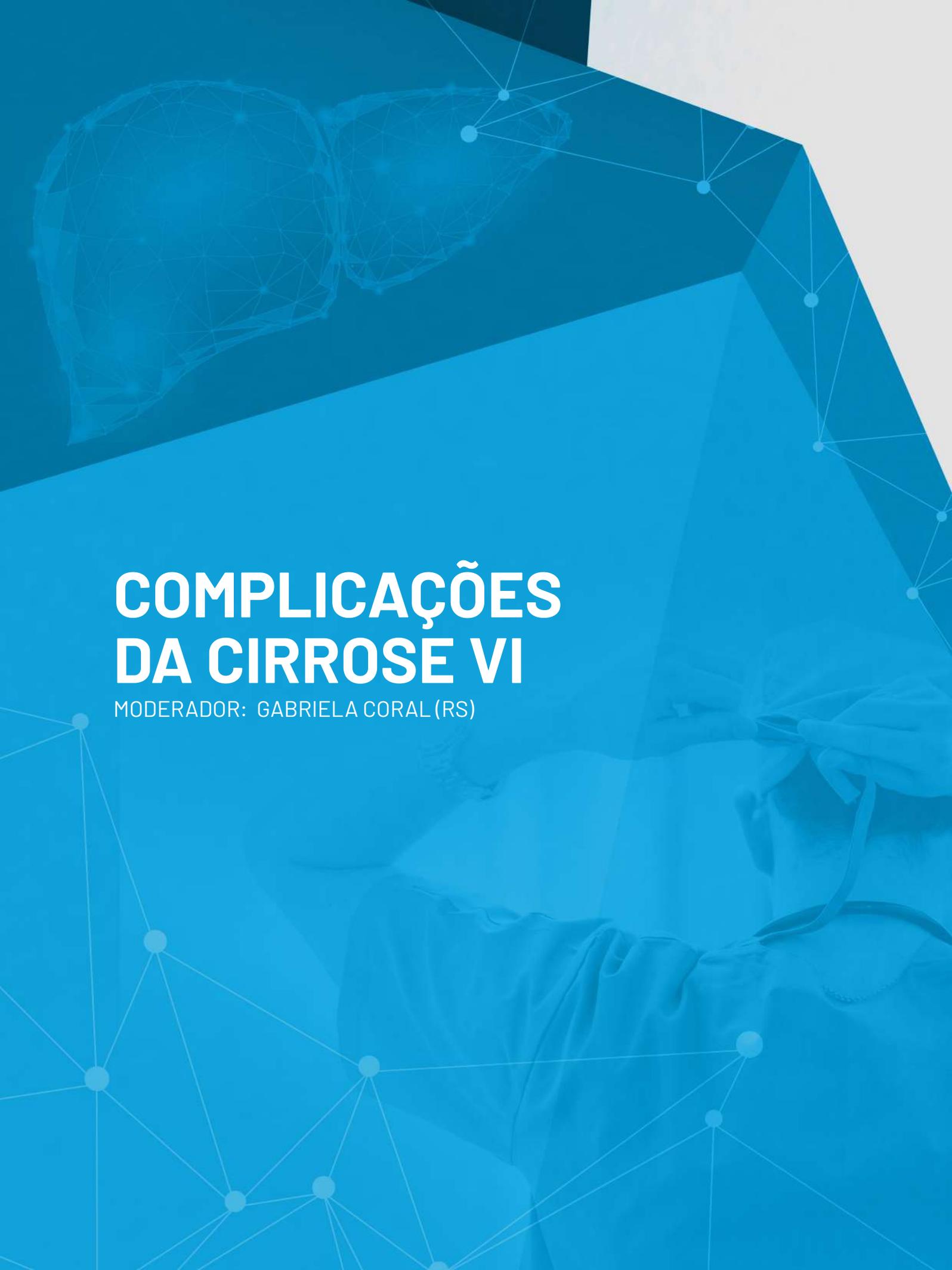
Em um primeiro momento, vários centros transplantadores em todo o mundo reduziram o número de transplantes. Entretanto, dados da Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), dos Estados Unidos, mostram que o número de transplantes de fígado não foi afetado naquele país em 2020. Outro receio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

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

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

Referências:

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



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE VI

MODERADOR: GABRIELA CORAL (RS)

DIAGNÓSTICO DO CHC: DEVEMOS VOLTAR A REALIZAR BIÓPSIA?

Flair José Carrilho

MD, PhD, Full Professor

Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology

Hospital das Clínicas

Discipline of Clinical Gastroenterology

Department of Gastroenterology

University of São Paulo School of Medicine

HCC

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



HCC

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



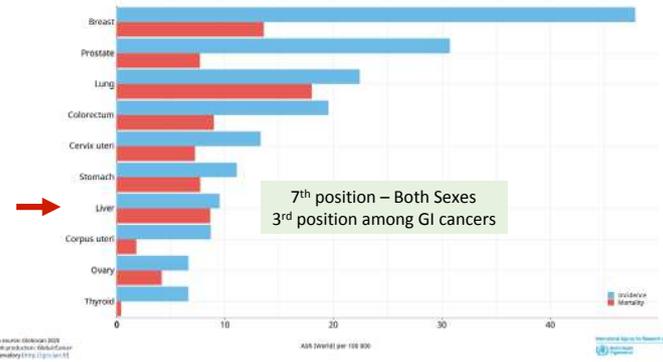
HCC

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



HCC

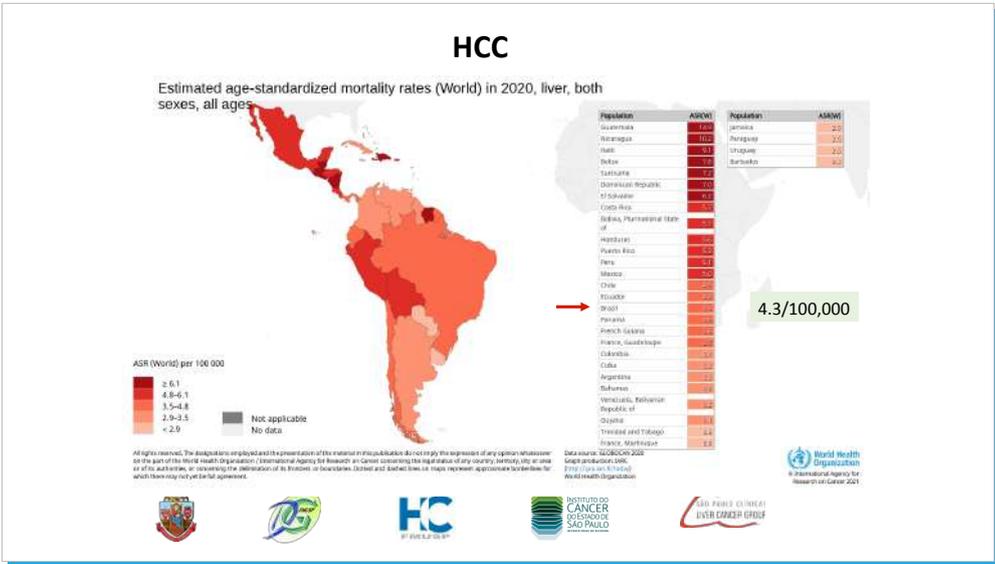
Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages



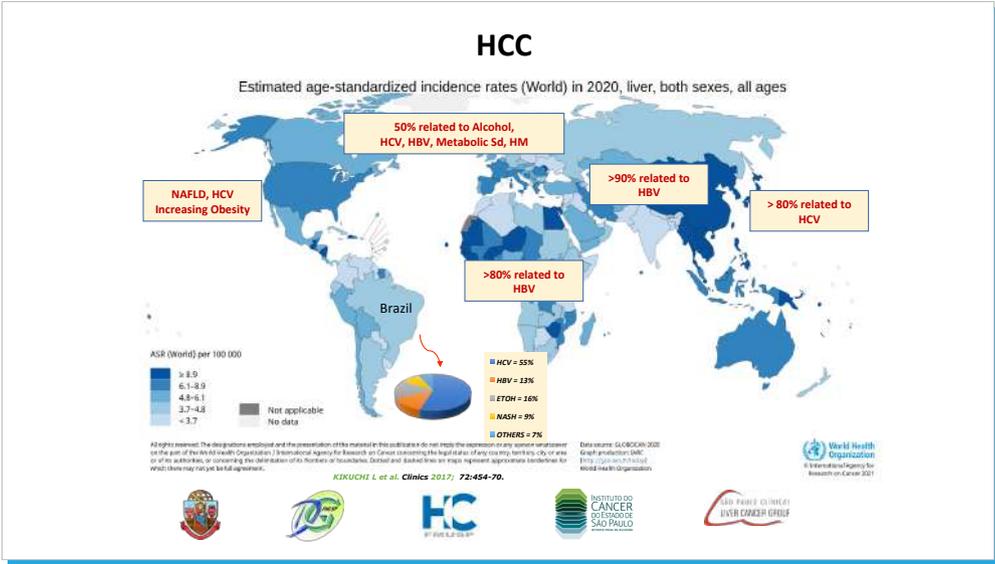
HCC

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





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

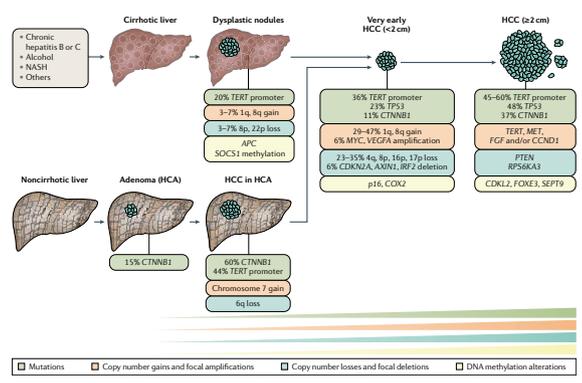


HCC

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



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



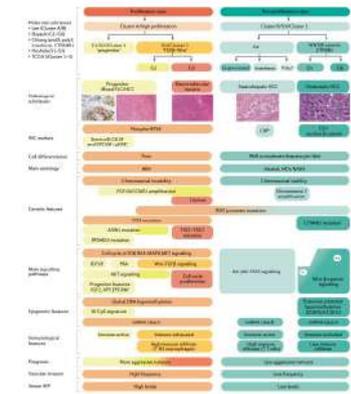
Craig AJ et al. Nature Rev Gastroenterol Hepatol 2020; 17:139-52



Molecular and Immune classification of HCC

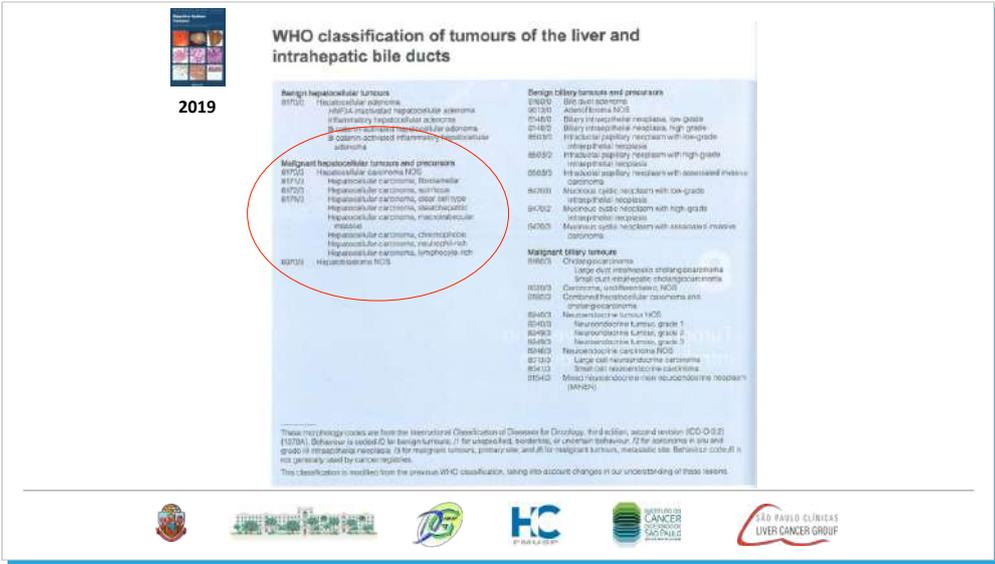
Proliferative class & Non-proliferative class

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



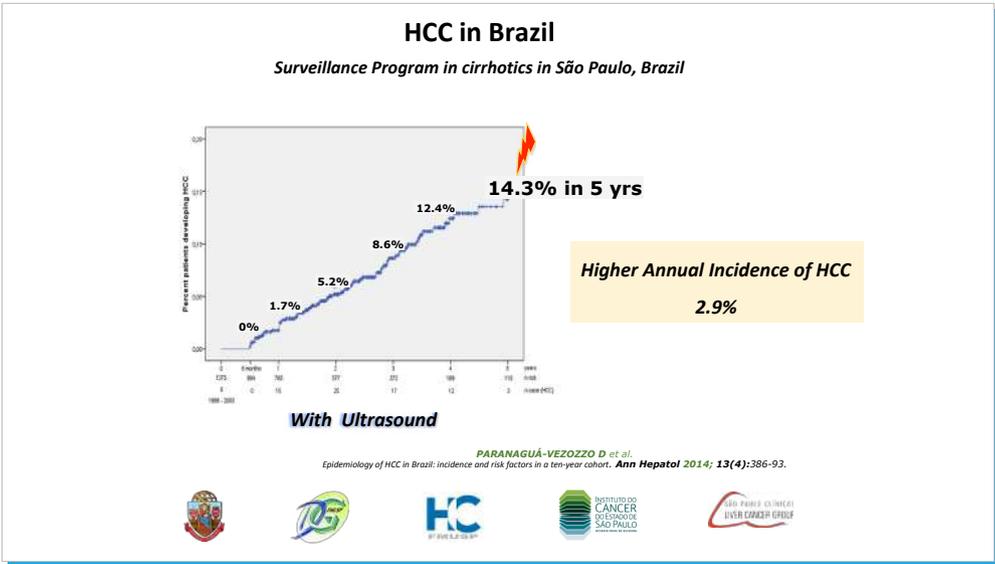
LLOVET JM et al. Nature Rev Dis Primers 2021; 7:1-28.





HCC

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

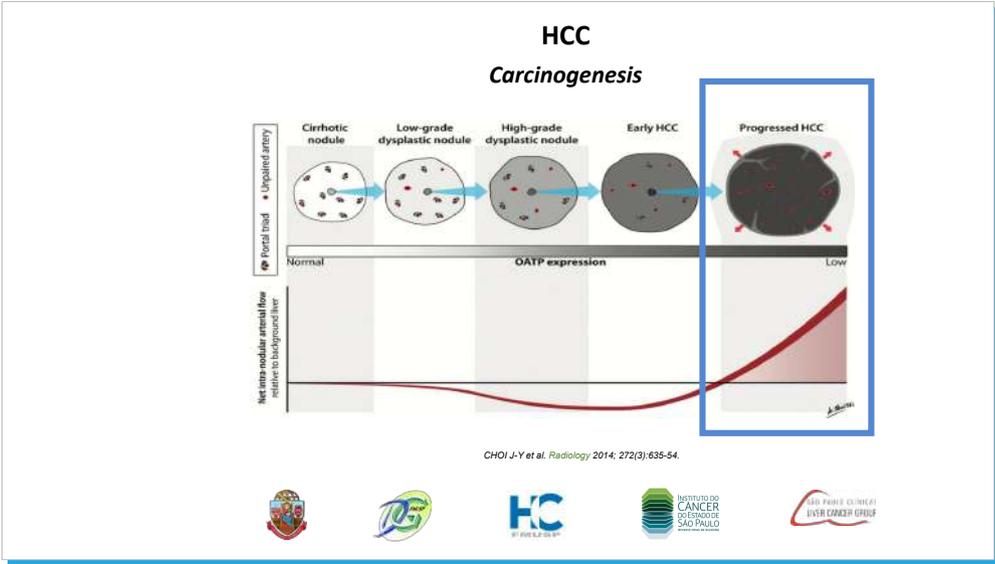


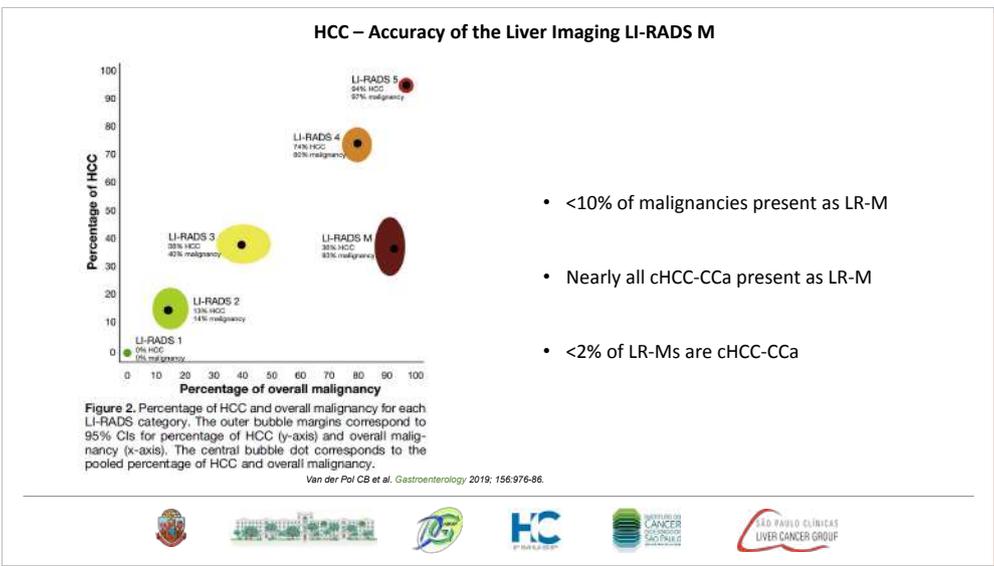
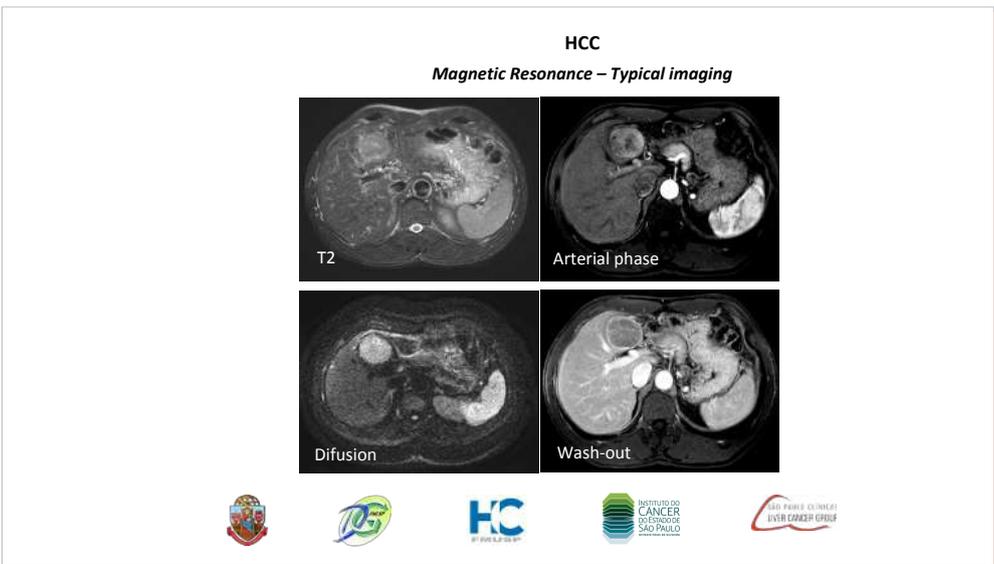
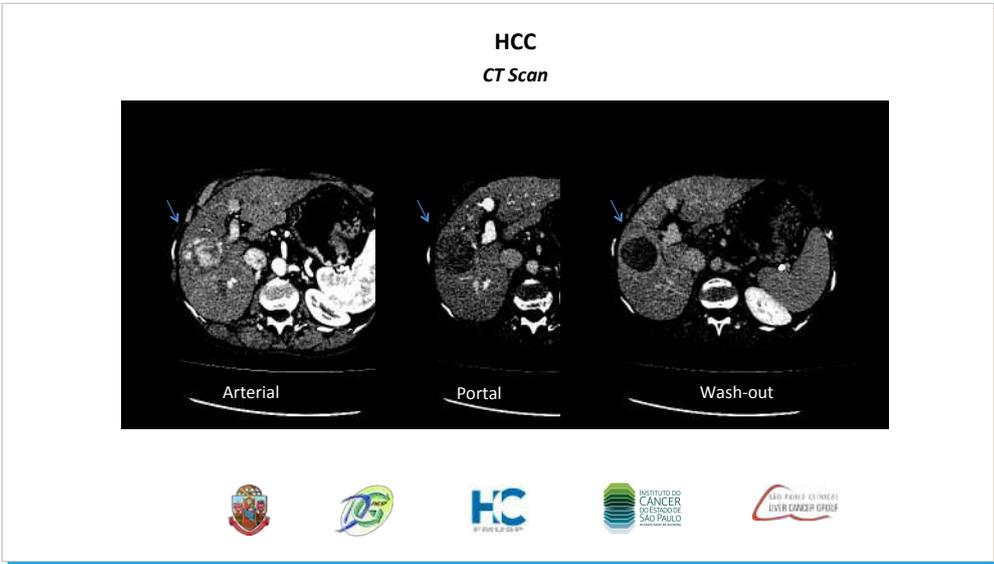
HCC - Diagnosis

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

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

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





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

HCC

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



HCC : Diagnosis Histopathology

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

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



Hepatocellular Carcinoma Diagnosis Should we go back to biopsy?

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

HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Main Indications

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



HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Main Indications

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



HCC : Diagnosis

Potential risks of tumour biopsy

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

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



HCC – Diagnosis

Diagnosis generally relies on pathology – Conclusion

• *Should we go back to liver biopsy ?*

Yes



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



Alves de Queiróz Family Fund for Research

• Hepatology

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

• Ultra-sonography

- Dra. Denise C. Paranaguá Vezozzo

• Molecular Biology

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

• Liver Transplant and Surgery

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

• Pathology

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

• Radiology

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

• Interventional Radiology

- Dr. Francisco Carnevale
- Dr. Marcos Menezes

• Oncology

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



CARCINOMA HEPATOCELULAR EM 2021: PAPEL DOS INIBIDORES MULTIQUINASES

Fábio Marinho

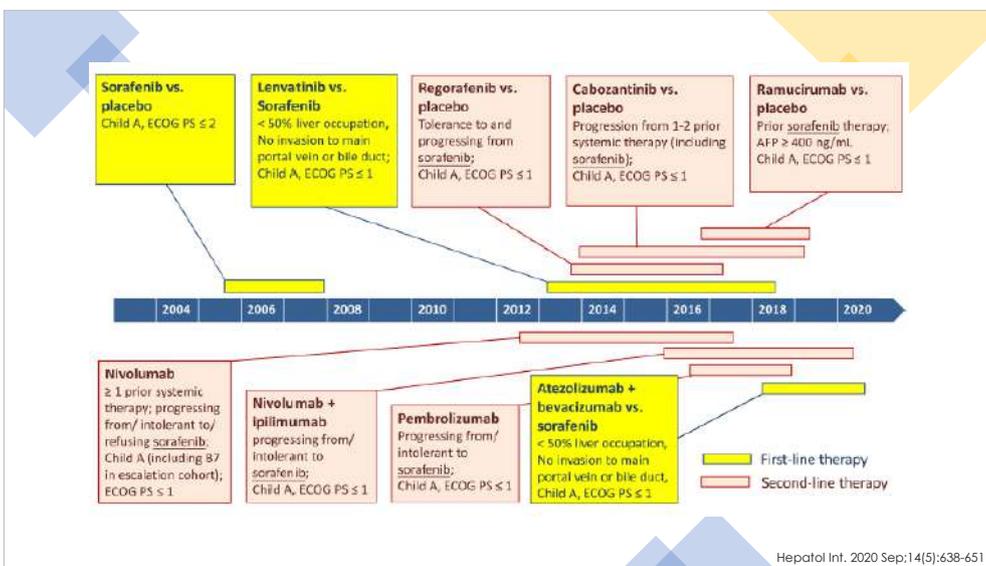


***Carcinoma Hepatocelular
em 2021: Papel dos
Inibidores Multiquinases***

Fábio Marinho
06 de outubro de 2021

Conflito de interesses

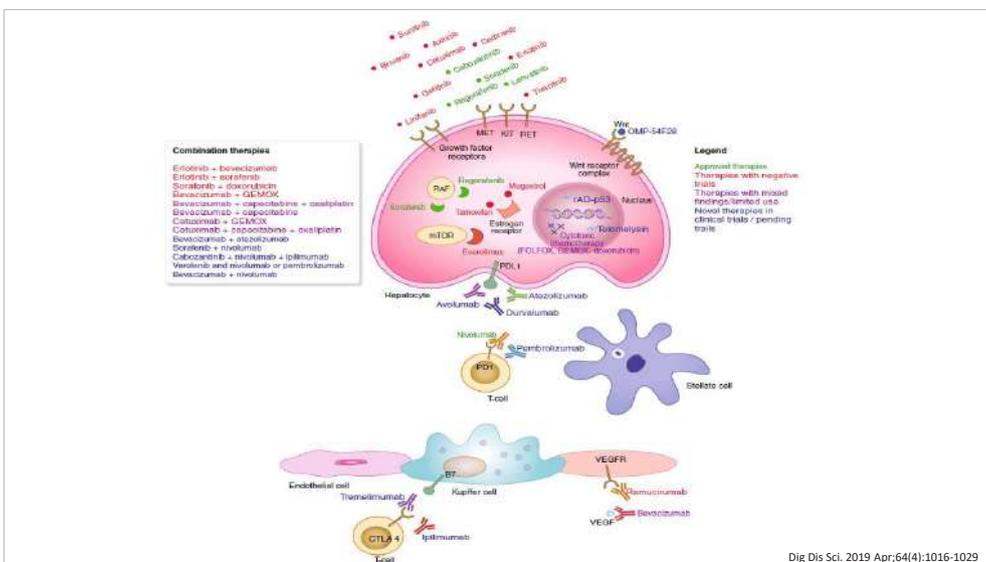
Esta apresentação é isenta de conflito de interesses

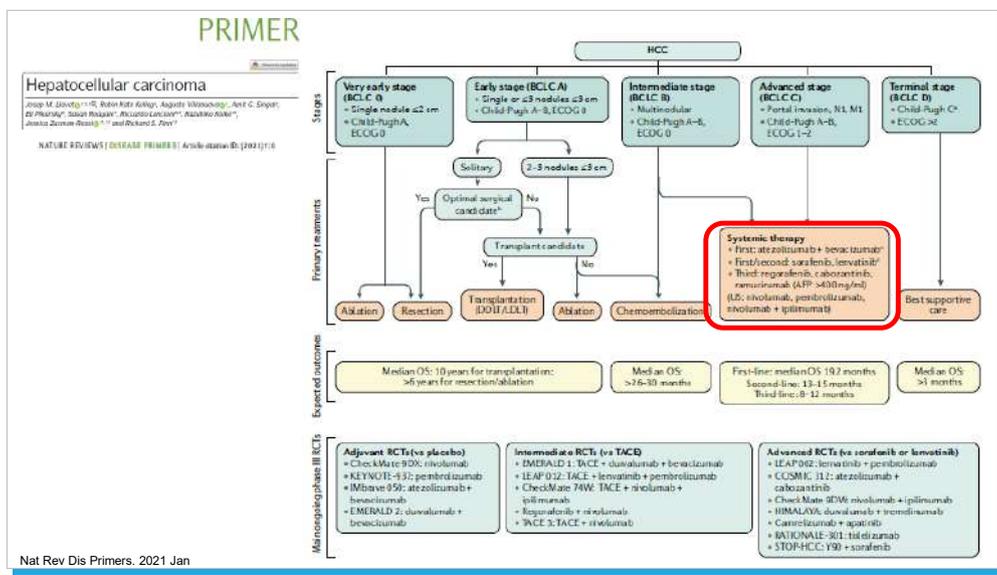


Inibidores de tirosina-quinase em CHC

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

Clin Liver Dis 24 (2020) 719–737



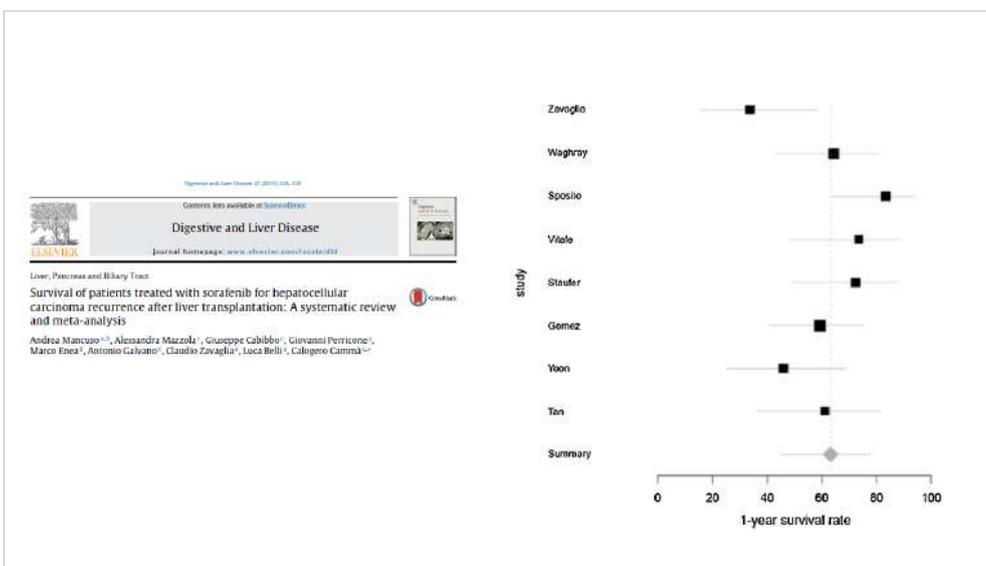


E quando optar pelos TKIs?

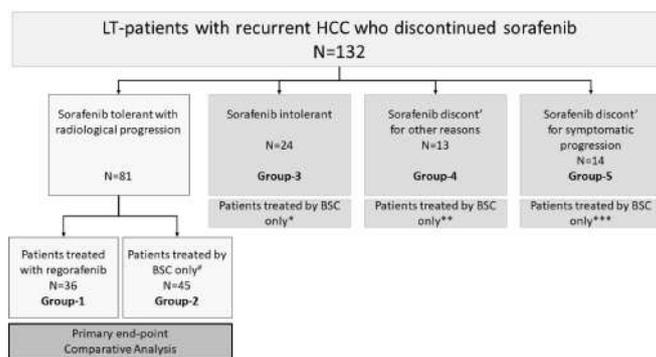
Considerações sobre o não-uso de Imunoterapia em CHC

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

Transplantados

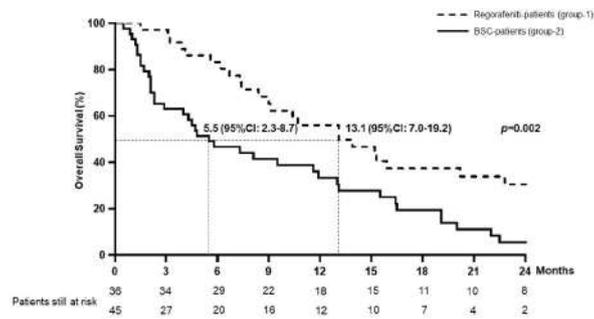


Regorafenibe após sorafenibe em transplantados



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

Regorafenibe após sorafenibe em transplantados



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

Doenças Autoimunes

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

Immunotherapy in patients with autoimmune disease

Sagar Rakshit, Julian R. Molina

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

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

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

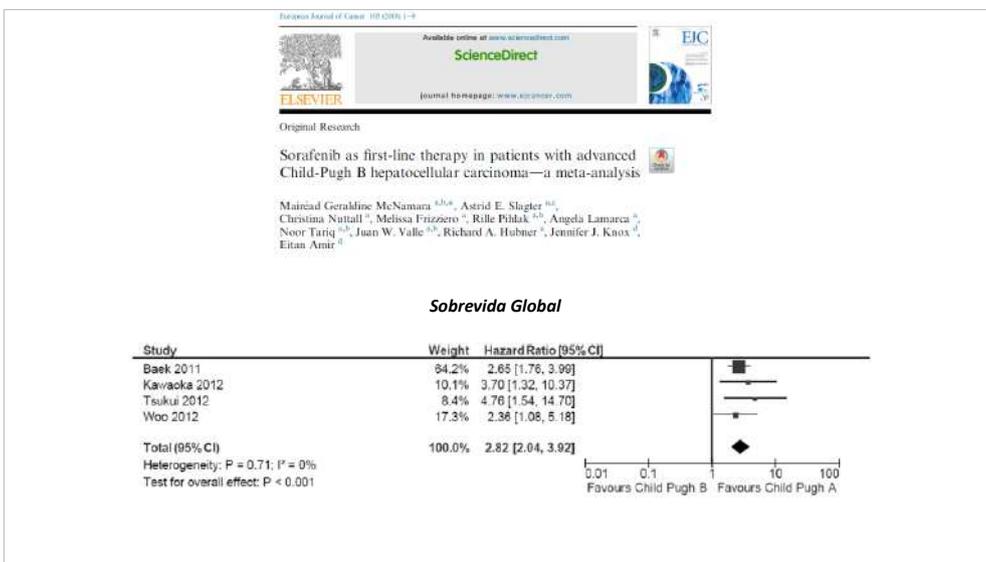
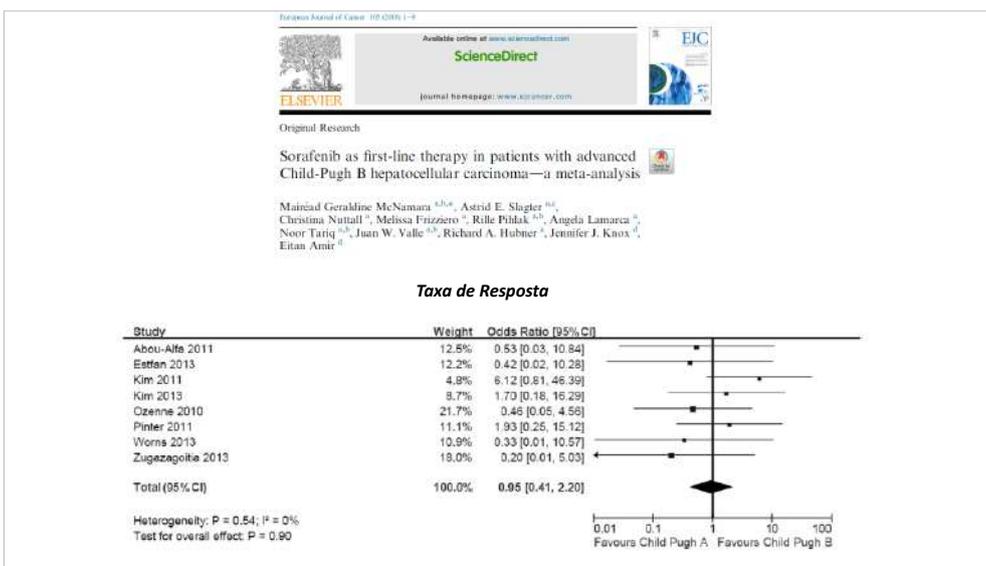
Table 2 Retrospective studies using PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with pre-existing AID

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

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

J Thorac D 2020;12(11):7032-7038

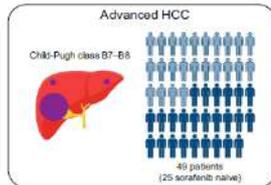
Child-Pugh B



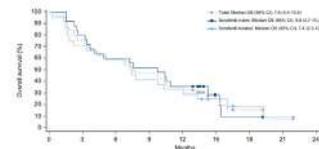
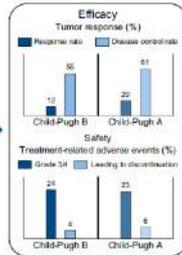


CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis

Masatoshi Kudo^{1,4}, Ana Matilla², Armando Santoro^{3,4}, Ignacio Melero⁵, Antonio Cubillo Gracián^{1,7}, Mirelis Acosta-Rivera⁸, Su-Pin Choo⁹, Anthony B. El-Khoueiry¹⁰, Ryoko Kuromatsu¹¹, Bassel El-Rayes¹², Kazushi Numata¹³, Yoshito Itoh¹⁴, Francesco Di Costanzo¹⁵, Oxana Crystler¹⁶, Maria Reig¹⁷, Yun Shen¹⁸, Jaclyn Neely¹⁹, Marina Tschalka¹⁰, Tami Wisniewski¹⁰, Bruno Sangro¹⁰



Nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks)



Number at risk (patients)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Total	48 (0)	47 (0)	28 (0)	22 (0)	17 (0)	11 (0)	7 (0)	2 (0)	0 (0)
Sorafenib naive	24 (0)	24 (0)	14 (0)	12 (0)	9 (0)	5 (0)	3 (0)	1 (0)	0 (0)
Sorafenib treated	24 (0)	23 (0)	14 (0)	10 (0)	8 (0)	6 (0)	4 (0)	1 (0)	0 (0)

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

Journal of Hepatology 2021 vol. 75 j 600–609

DIALÍTICOS

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

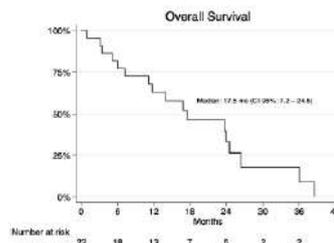
ORIGINAL ARTICLE

Liver INTERNATIONAL WILEY



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

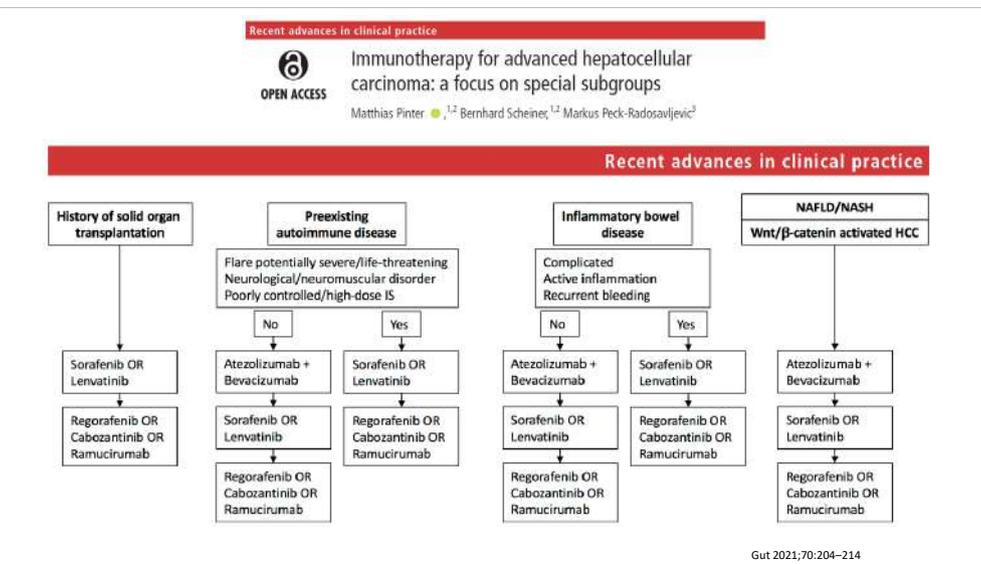
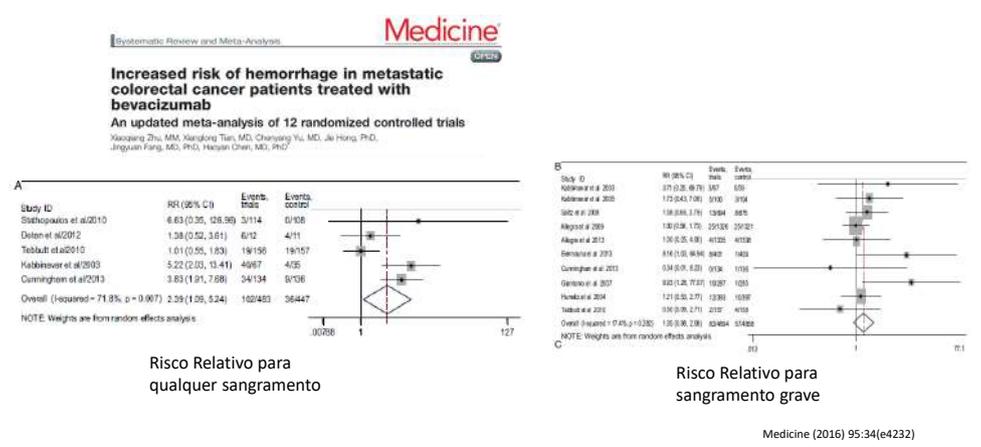
22 pacientes
Perfil de segurança idêntico ao SHARP
Introdução com metade da dose = mais tempo no estudo



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

Outros grupos/situações especiais

Risco aumentado de sangramento com Bevacizumabe



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

Cláudia Oliveira

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



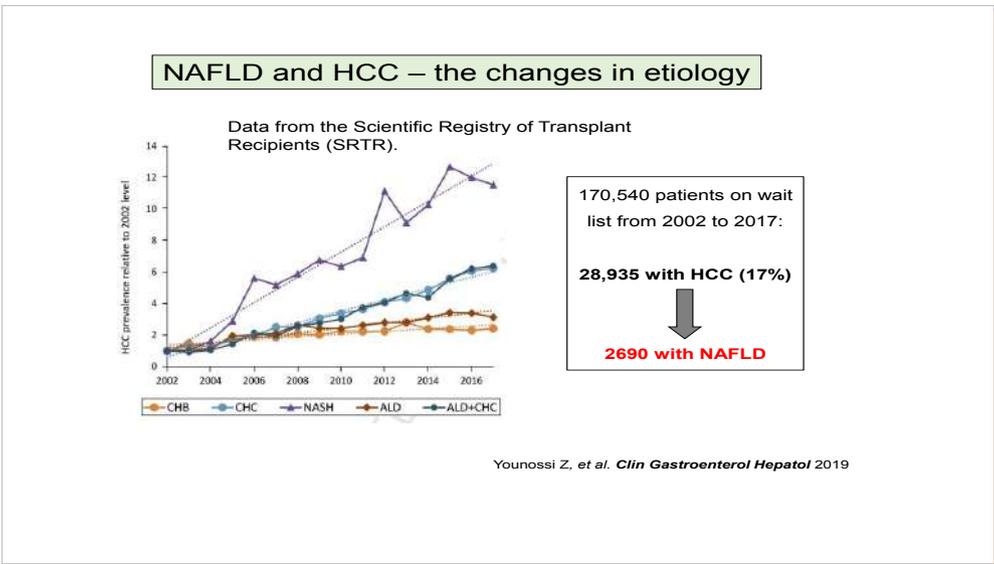
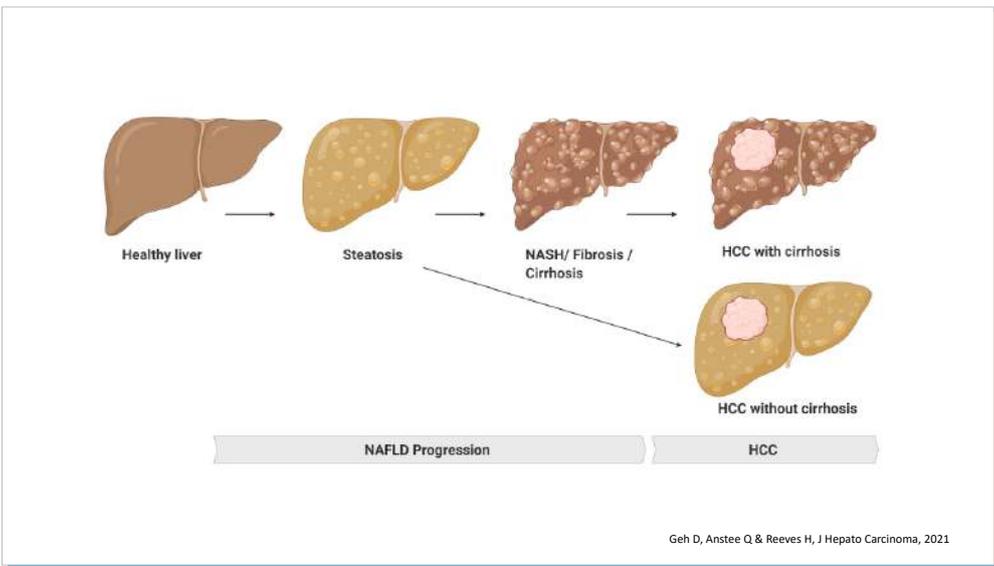
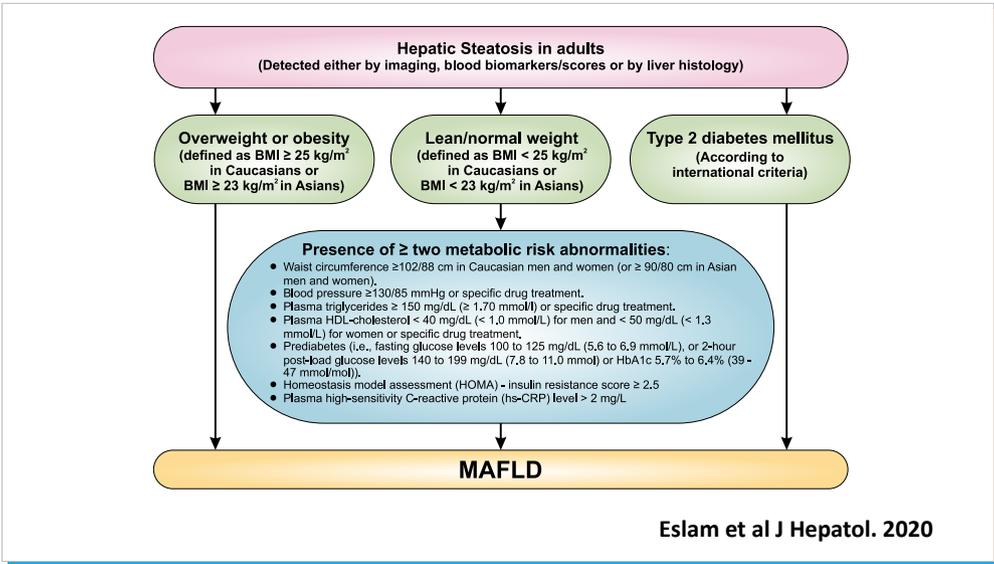
“Existe lugar da terapia imunológica nos pacientes com CHC e MAFLD?”

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

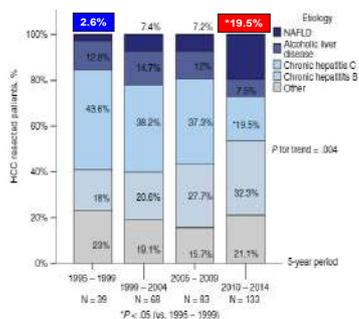
A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement

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

J Hepatol. 2020



NAFLD and HCC – changes in etiology



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

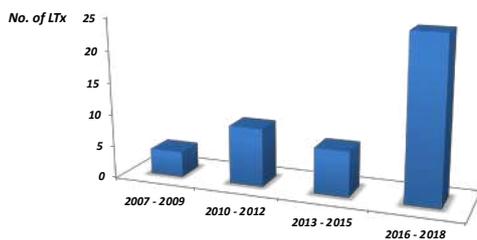
Pais R, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2017

Emergent HCC in Latin America

Liver Transplant for HCC – NASH in São Paulo, Brazil

• Brazilian Registries (2013 - 2017)

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



LTx indication for HCC -NASH HC-FMUSP

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

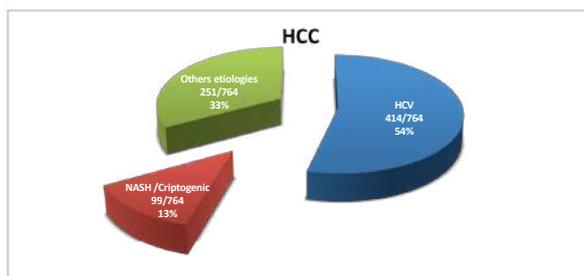
D'ALBUQUERQUE LAC et al. Personal communication, 2018; www.abto.org.br

HCC associated with NASH

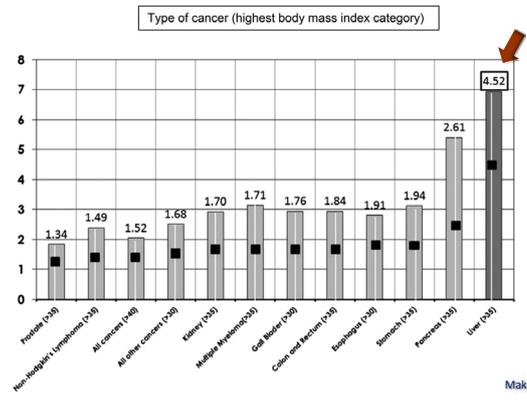
Hospital das Clínicas – São Paulo

June 2010 – March 2017

No. Of cases = 764

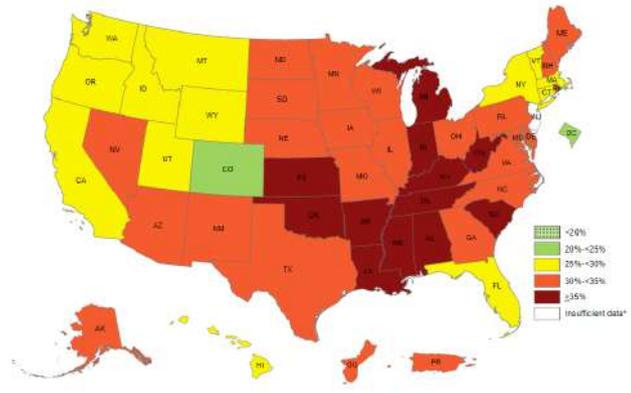


Risco Relativo de Morte por Câncer na Presença de Sobrepeso e Obesidade



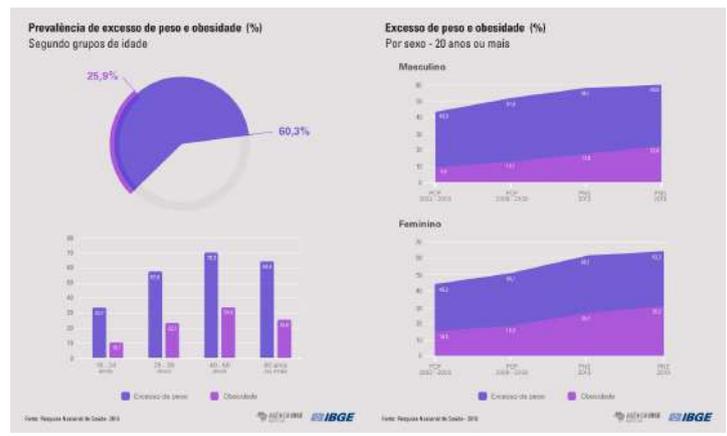
Mak et al., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018
 asco.org/edbook

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



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

Prevalência do Sobrepeso e Obesidade no BRASIL



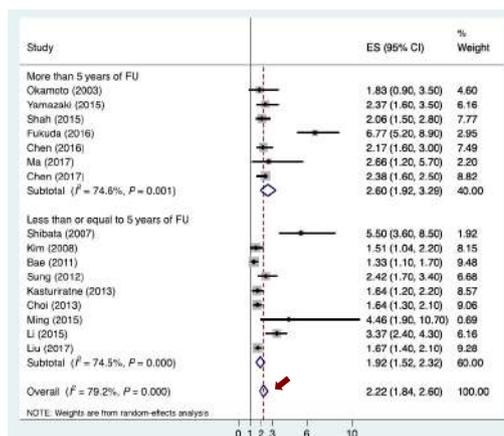
Prevalência global de DHGNA em diabéticos



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

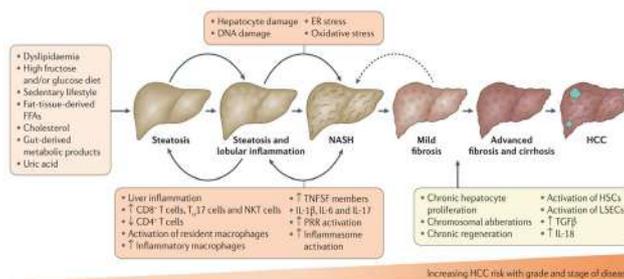
Golabi, et al., *Medicine*, 2018; Younossi et al., *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; Younossi et al., *Hepatology*, 2018.

Diabetes Mellitus Tipo 2 como fator de risco para DHGNA

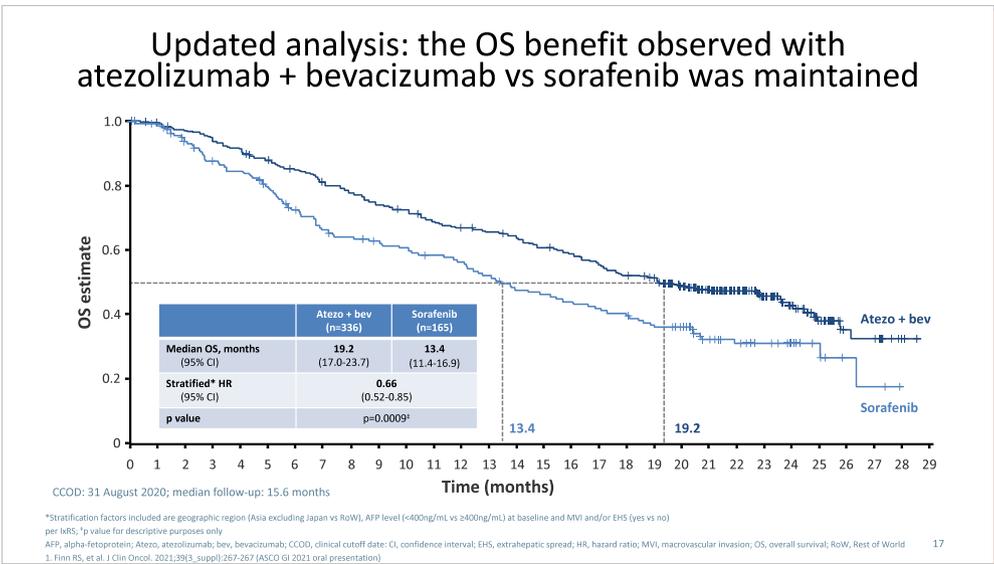
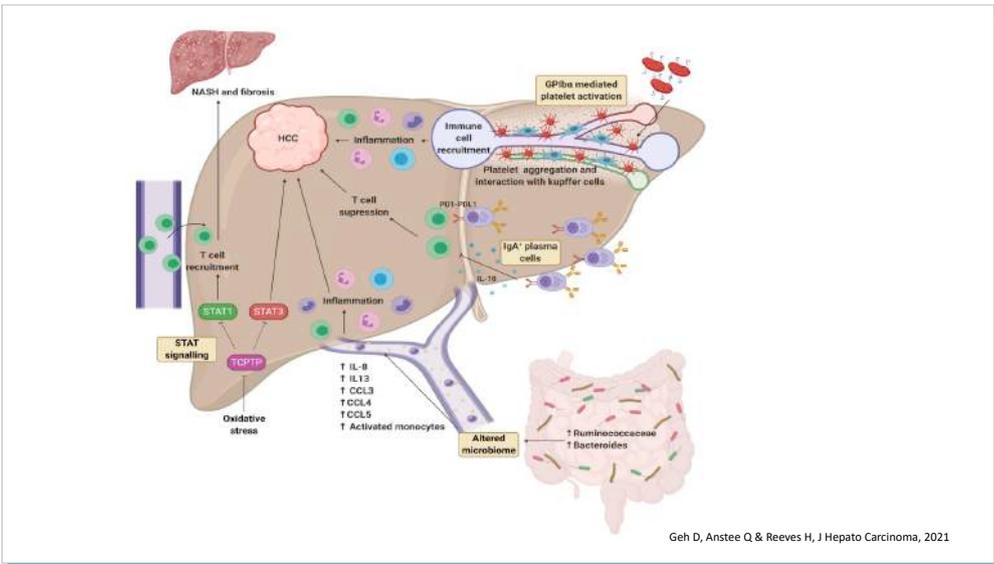
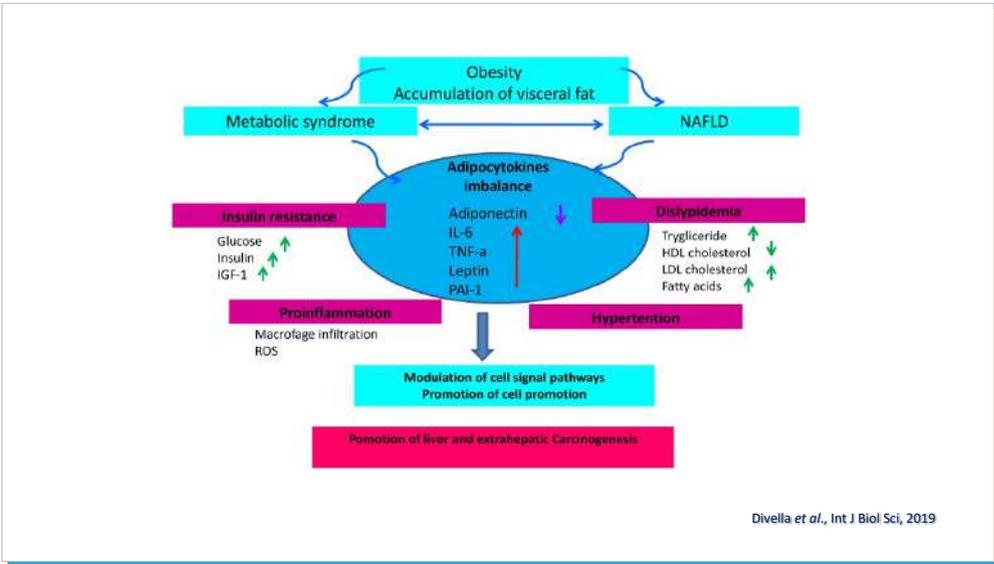


Mantovani et al., *Diabetes Care*, 2018

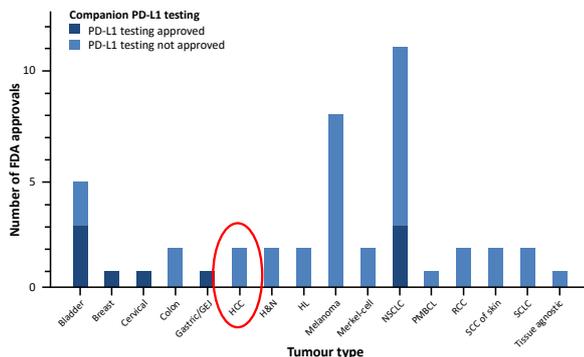
NASH-RELATED HCC pathogenesis: environmental and gut-derived factors



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



PD-L1: Role as a Treatment Response Biomarker



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

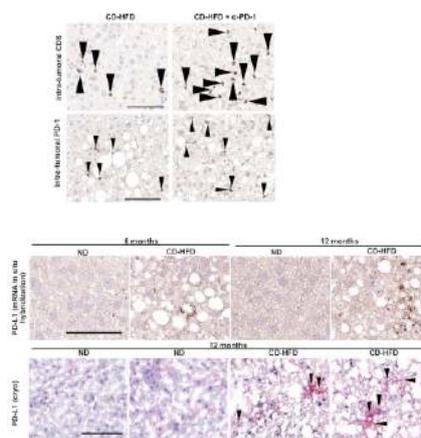
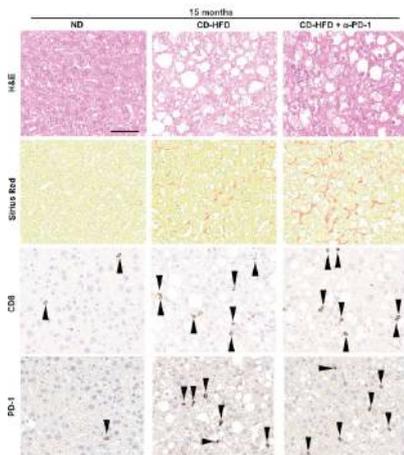
FDA, Food and Drug Administration; GEJ, gastro-esophageal junction; H&N, head and neck; HCC, hepatocellular carcinoma; HL, Hodgkin's Lymphoma; MSI, microsatellite instability; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma; RCC, renal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

18

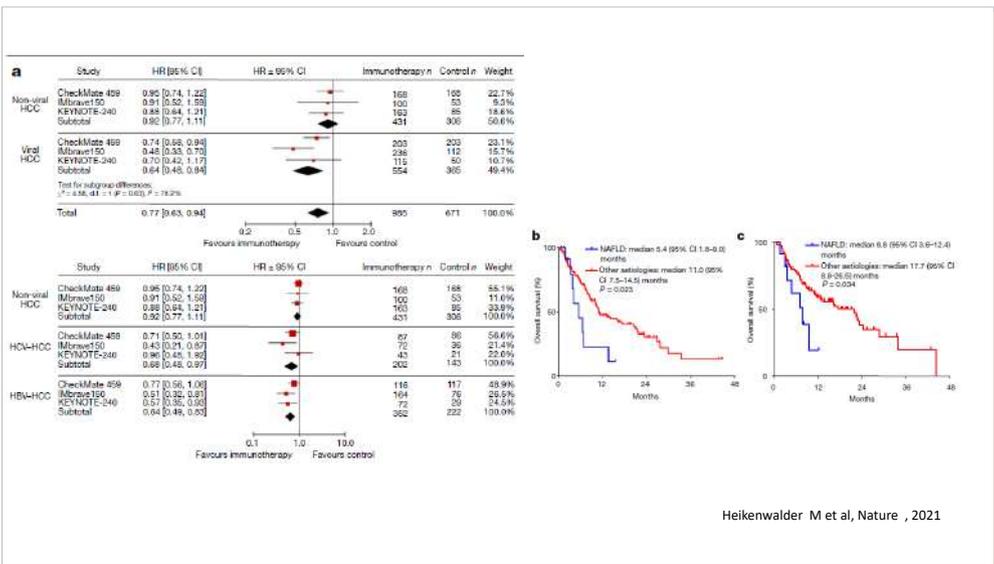
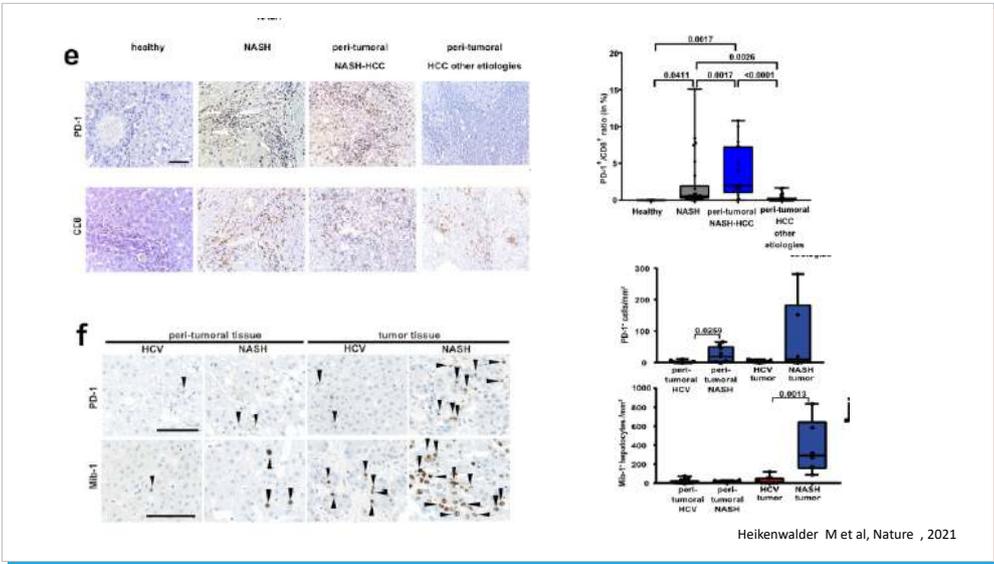
Article

NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC

Dominik Pfister^{1,2}, Nicolás Gonzalo Núñez¹, Roser Pinyol¹, Olivier Govaere¹, Matthias Pinter^{3,4}, Marta Szydlowska¹, Revant Gupta^{1,5}, Mengjie Qiu¹, Aleksandra Deczkowska¹, Assaf Weiner^{1,6}, Florian Müller¹, Ankit Sinha^{1,6}, Ekaterina Friebel¹, Thomas Engeltnier^{1,6,7}, Daniela Longgenhagen^{1,6}, Anja Monczek¹, Danijela Heide¹, Kristin Striml¹, Jan Krala¹, Elvira Korcilić¹, Valentina Loewen^{1,8}, Michael Dusdek¹, Suhail Younis¹, Donato Inverso^{1,9,10}, Indrabahadur Singh^{1,11}, Ana Teixeira¹, Florian Caster¹, Carla Montironi¹, Philipp K. Haber¹, Dina Tiniakos^{1,12}, Pierre Bedossa¹, Simon Cockel^{1,3}, Ramy Younes^{1,13}, Michele Vacca¹, Fabio Marra¹, Jörn M. Schattenberg¹, Michael Allison¹, Elisabetha Buglianesi¹, Viad Ratzliff¹, Tiziana Pressiani¹, Antonio D'Alessio¹, Nicola Personeni^{1,14}, Lorenza Rinnasa^{1,15}, Ann K. Daly¹, Bernhard Scheiner¹, Katharina Pome¹, Martha M. Kirstein^{1,16}, Arndt Vogel¹, Markus Peck-Radosavljevic¹, Florian Huckle¹, Fabian Finkelmeier¹, Oliver Waidmann¹, Jörg Trojan¹, Kornelius Schulze¹, Henning Wege¹, Sandra Koch¹, Arndt Weinmann¹, Marco Bueter¹, Fabian Rösler¹, Alexander Sieberhüner¹, Sara De Sousa¹, Jan-Philipp Mallin¹, Viktor Umanly^{1,17}, Manfred Jugold¹, Tom Luedde¹, Andrea Schietinger^{1,18}, Peter Schirmacher¹, Brinta Emu¹, Hellmut G. Augustin^{1,19}, Adrian Biller¹, Beat Müller-Stich¹, Hiroto Kikuchi¹, Dan G. Duda¹, Fabian Kitting¹, Dirk-Thomas Waldschmidt¹, Matthias Philip Ebert¹, Nuh Rahbari¹, Henrik E. Meis¹, Axel Ronald Schulz¹, Marc Ringelhan^{1,20,21}, Nisar Matak¹, Stephan Spahn¹, Michael Bitze¹, Marina Ruiz de Galarreta^{1,22}, Amalia Lujambio^{1,23,24}, Jean-François Dufour^{1,25}, Thomas U. Marron^{1,26}, Ahmed Kasab¹, Masatoshi Kudo¹, Yi-Hsiang Huang^{1,27}, Nabil Djouder¹, Katharina Wolter^{1,28}, Lars Zentgraf^{1,29,30}, Parice N. Marche^{1,31}, Thomas Decaens^{1,32,33}, David J. Pinato^{1,34}, Roland Rad^{1,35}, Joachim C. Mertens¹, Achim Weber^{1,36}, Kristian Unger¹, Felix Meisner¹, Susanne Roth¹, Zuzana Macok Jilkova^{1,37,38}, Manfred Claassen¹, Quentin M. Anstee^{1,39}, Ido Amit¹, Percy Knolle¹, Burkhard Becher¹, Josep M. Llovet^{1,40,41} & Mathias Heikenwalder^{1,42}



Heikenwalder M et al, Nature, 2021



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

Histology and Histopathology

Zinn Cell Biology to Tissue Engineering

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

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

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

423 Pacientes com CHC

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

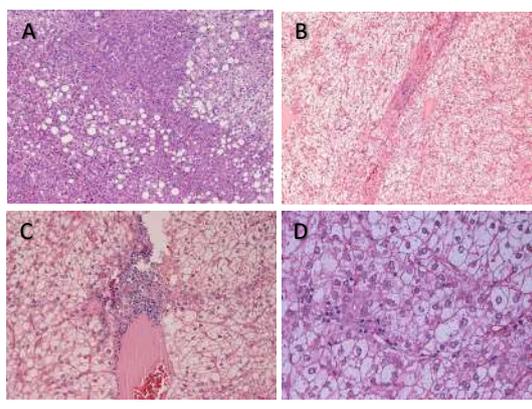
21 PACIENTES CHC/ NASH

35 NÓDULOS DE CHC

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

Flowchart illustrating patient selection and outcomes for CHC/NASH. 423 patients with CHC were identified. Exclusions included 16 patients with chronic liver disease without metabolic syndrome risk factors, 7 patients with insufficient data, 26 patients positive for hepatitis C, 44 patients positive for hepatitis B, 50 patients with alcohol abuse history, and 21 patients with chronic liver disease from other well-defined causes. 21 patients with CHC/NASH were identified, leading to 35 CHC nodules. Of these, 18 were resected and 17 were transplanted.

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



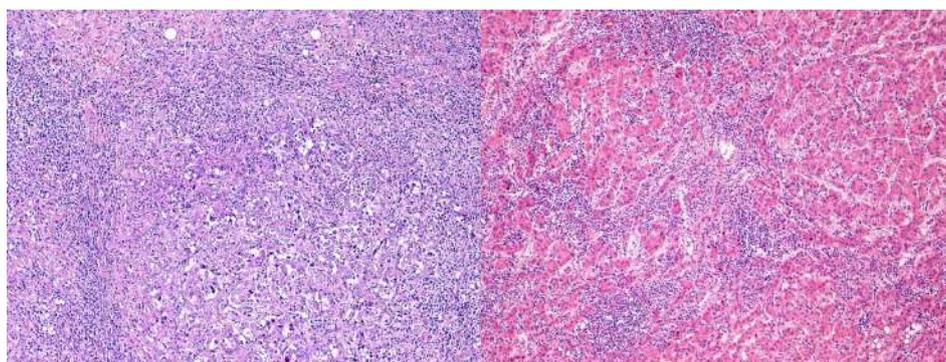
A - HCC, grade 2, NASH subtype [microvacuolar steatosis, ballooning, Mallory bodies] (HE, x200)

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

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

Campos et al., *Histol Histopathol*, 2020

HCC subtype



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

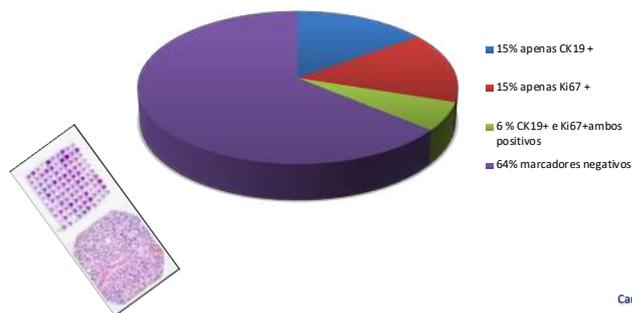
Edmondson & Steiner Classification 35 NASH HCC nodules

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

Campos et al., *Histol Histopathol*, 2020

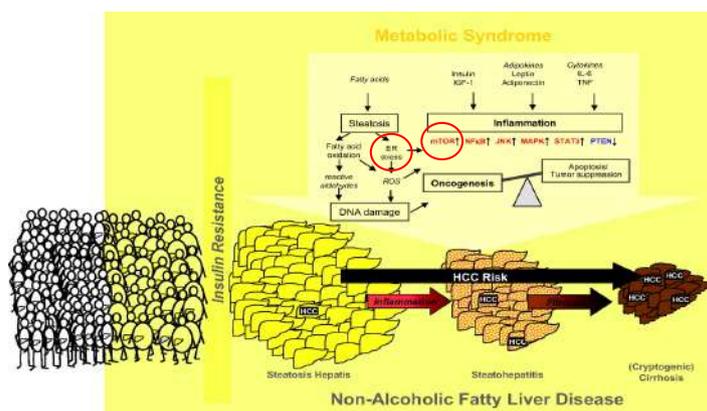
Avaliação Imuno-Histoquímica Marcadores de Proliferação/ Células Progenitoras

Expressão de marcadores Ck19 e Ki67

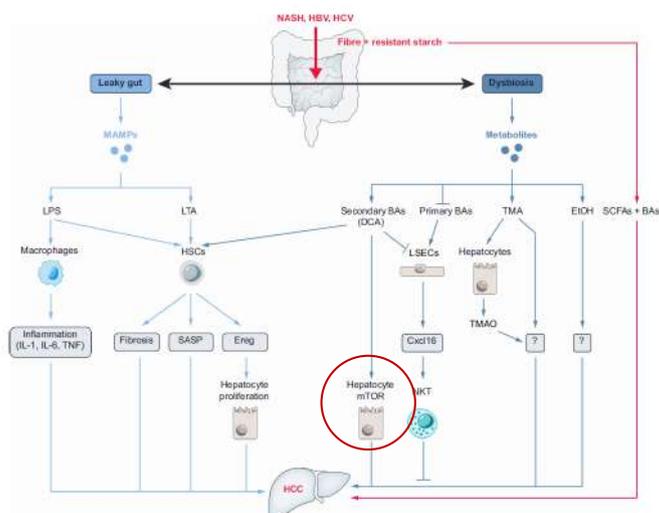


Campos et al., *Histol Histopathol*, 2020

Mecanismos Moleculares que Associam a DHGNA ao Desenvolvimento do CHC



Stickel F & Hellerbrand C, *Gut*, 2010



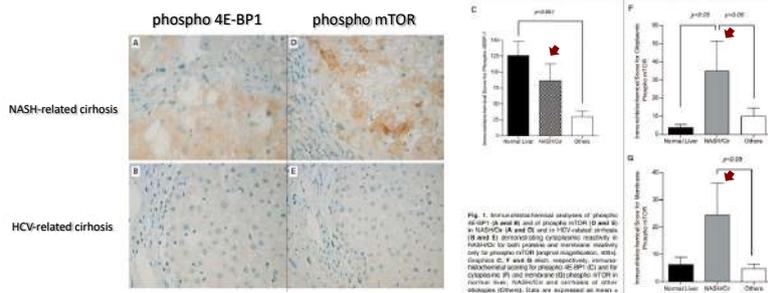
Schwabe RF & Greten TF, *J Hepatol*, 2020

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

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

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

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



CONCLUSÕES:

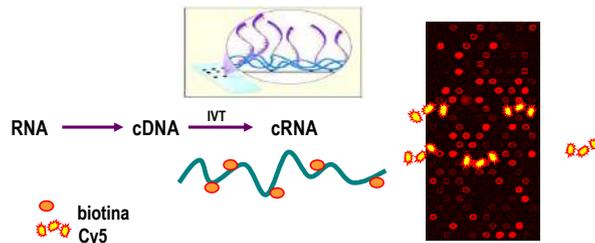
- Estes dados corroboram a participação da via mTOR na cirrose secundária à NASH;
- Sugere-se que avaliação da proteína mTOR fosforilada pode ser de útil na prática clínica como um potencial marcador na identificação da NASH em casos considerados equivocadamente como cirrose criptogênica, devido à escassez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

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

CLINICAL STUDIES

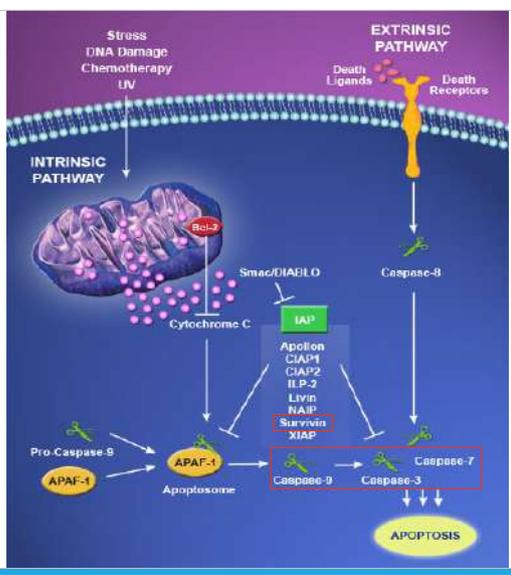
Decreased immunoeexpression of survivin could be a potential marker in human non-alcoholic fatty liver disease progression?

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



Apoptosis Pathways

<http://www.imgenex.com>

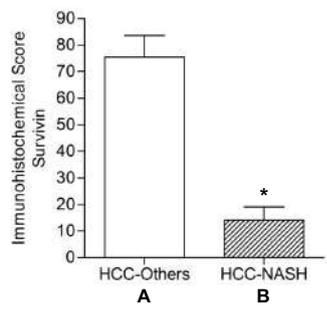
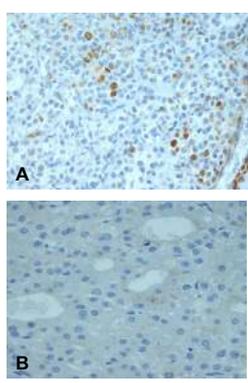
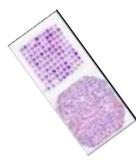


Casuística e Métodos

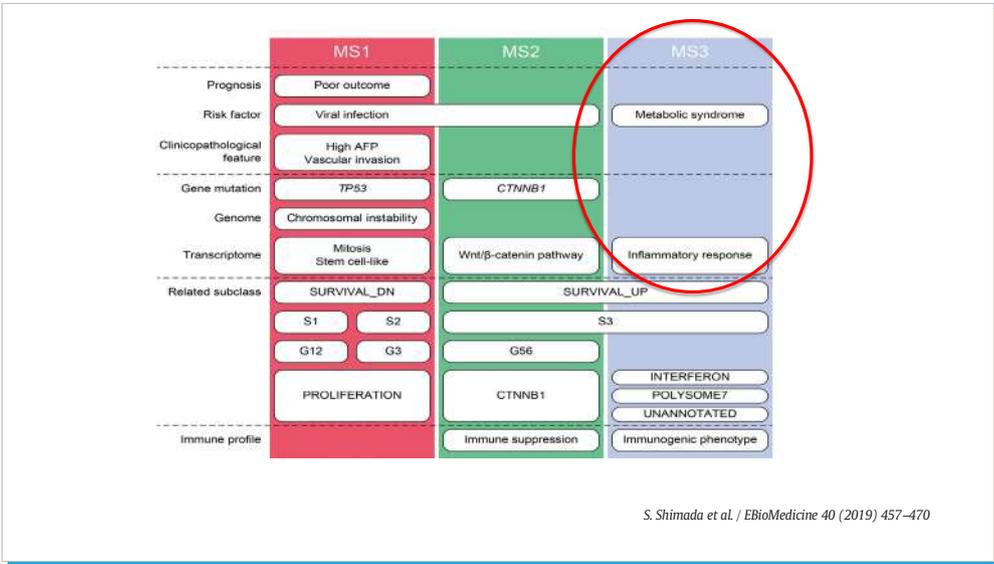
- 18 Esteatoses
- 21 NASH
- 10 Cirroses secundárias à NASH
- 6 CHC secundários à NASH
- 71 CHC relacionados a outras causas
- 12 Tecidos Hepáticos livres de doença

❖ Imunohistoquímica

(Tissue Microarray – TMA)



Stefano et al., Liver Int., 2011



Journal Pre-proof

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

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




J Hepatol. 2021

METODOLOGIA

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

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

METODOLOGIA

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

5) Para análise de Transcriptômica

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

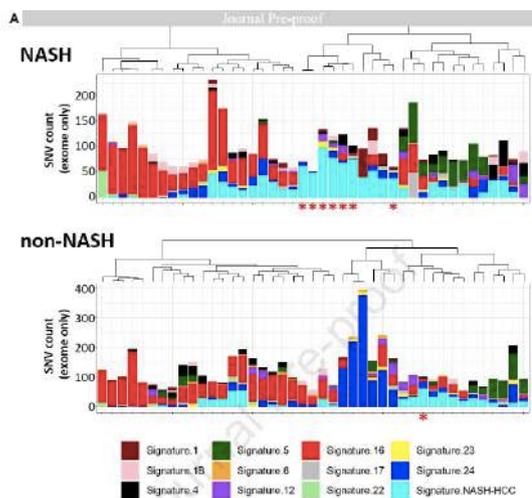
6) Whole Exome Sequency (45 amostras vírus/álcool)

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

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

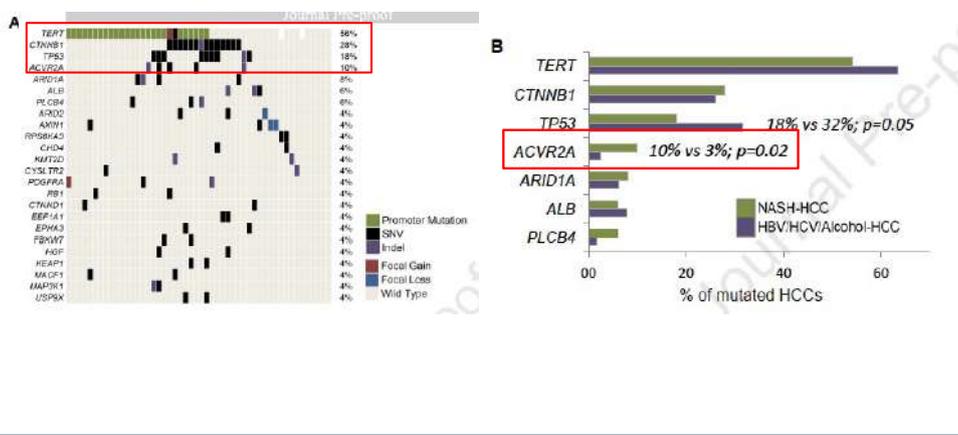
Table 1. Clinicopathological characteristics of NASH-HCC and NASH cohorts

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

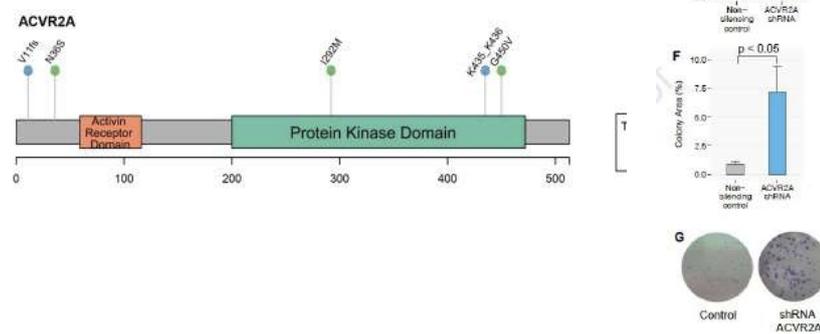


RESULTADOS

Microarray- identificados 1.653 genes mutados ; 96 genes alterados

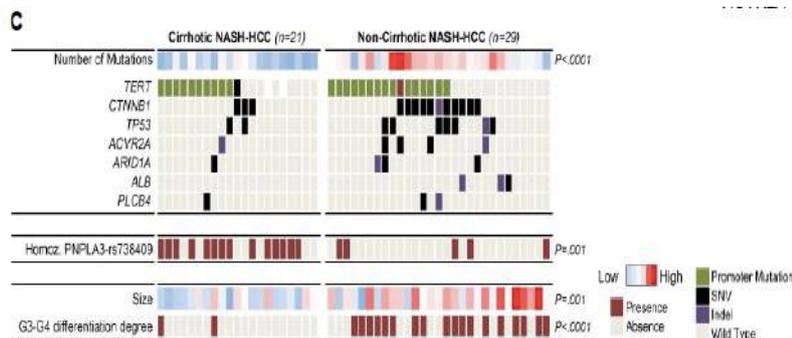


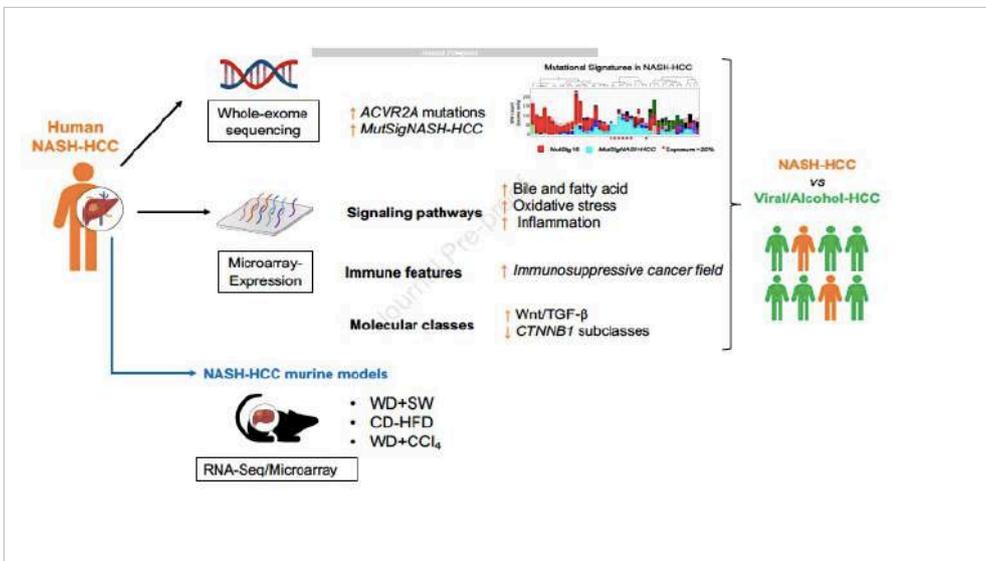
NASH-CHCs exibem características moleculares únicas, incluindo taxas mais altas de mutações ACVR2A e a presença de uma assinatura mutacional identificada recentemente.



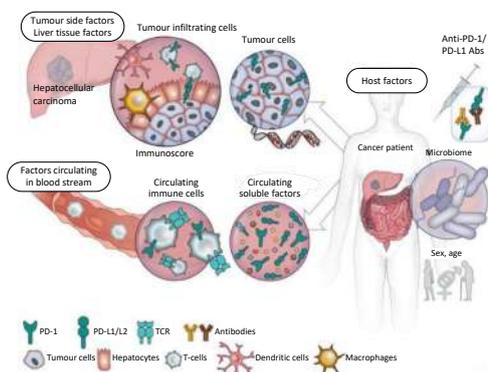
RESULTADOS

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





Several Treatment Response Biomarkers of Interest



Tumour and Immunologic Factors

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

Tumour mutations and microsatellite instability

- Tumour mutation burden
- MSI-high status

Circulating factors

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

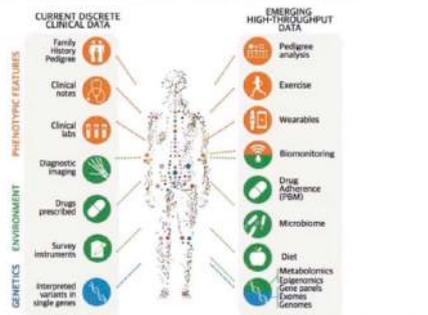
Host factors

- Male sex and older age
- Gut microbiome

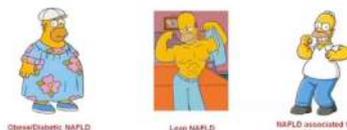
MSI, microsatellite instability; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; TGF, transforming growth factor; TCR, T-cell receptor
 Jilkova ZM, et al. *Cancers*. 2019;11(10):1554

46

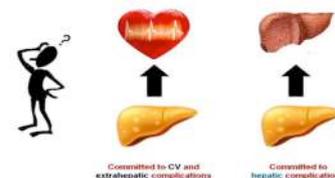
Precision Medicine



Is NAFLD an Heterogeneous Disease?



Is NAFLD an Heterogeneous Disease?



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

SIM

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

CHC e DHGNA - O que deve ser feito?

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

A wireframe model of a liver, composed of interconnected lines and dots, set against a dark green background. The model is positioned in the upper left quadrant of the page.

CURSO PRÉ-CONGRESSO II

CIRURGIA HEPÁTICA E TRANSPLANTE DE FÍGADO

A photograph of a surgeon in white scrubs, partially obscured by a green overlay. The surgeon is wearing a surgical cap and mask, and is holding a pair of surgical instruments. The image is positioned in the lower right quadrant of the page.A network pattern of white lines and dots is overlaid on the entire page, creating a grid-like structure. The dots are connected by thin white lines, forming a complex web of connections. The pattern is most prominent in the lower half of the page.

ÍNDICE

Corpo docente.....	113
Programação.....	114
Transplante de fígado no Brasil pandêmico	118
Seleção do doador	127
Condutas no receptor com COVID-19 antes e após o transplante	131
Transplante e cirurgia no câncer de fígado	135
CHC e NASH.....	136
CHC - menor que 2 cm de diâmetro - Quando Transplantar?.....	138
CHC - menor que 2 cm de diâmetro - Quando Ressecar?	141
CHC entre 1 e 2 cm de diâmetro, como tratar: observação, ablação ou ressecção.	144
Transplante para cirrose e Hepatite alcoólica	152
Exceções do MELD no Brasil - análise do estado atual	154
Exceções do MELD no Brasil - precisamos de mudanças?.....	159
Quando o transplante é útil?	164
Trombose portal não-tumoral - condutas e limites para o transplante.....	167
Pacientes em ACLF - quando indicar o transplante	170
CHC fora de critérios de Milão - critérios para o downstaging no Brasil.....	173
Há lugar para ressecção e radioablação no downstaging	176
Recidiva do CHC após transplante de fígado	178
Máquina de perfusão hepática: projetando o seu impacto no transplante de fígado no Brasil	183

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



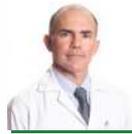
Júlio Coelho



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 Sevá 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 fútil?

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)*



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)

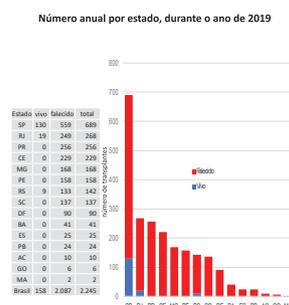
Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



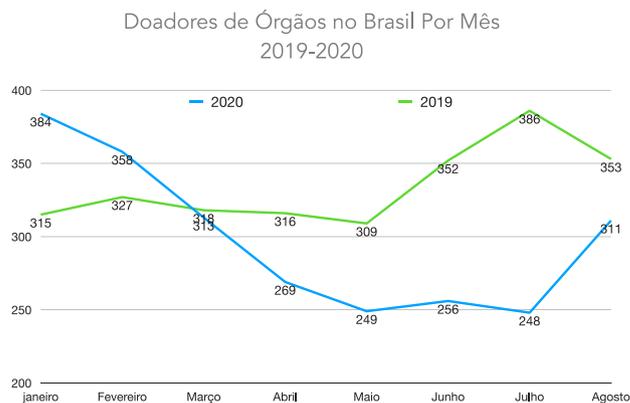
Prof. Titular Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará
Chefe dos Serviços de Transplante de Fígado dos Hospitais Universitário e São Carlos

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

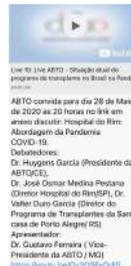
Recomendações SNT / MS – Nota técnica de 25/03/2020

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



ABTO - Lives semanais



Live de Lançamento ABTO Campanha Setembro Verde Doação de Órgãos.

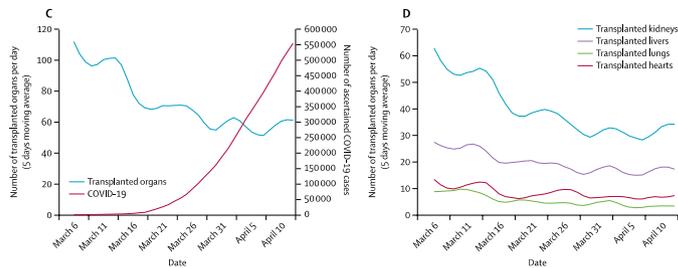


Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

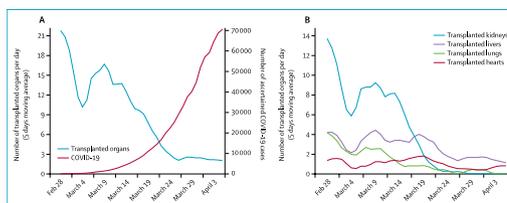
Estados Unidos



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

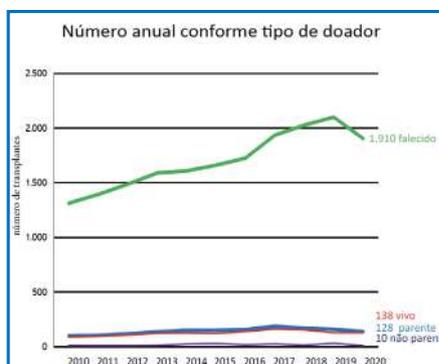


Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado



	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



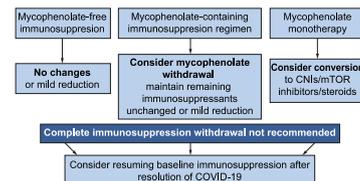
Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

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

Jordi Colmenero^{1,2,3}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,3,4}, Magdalena Salcedo^{2,4}, Ana Arias-Milla⁵, Alejandro Muñoz-Serrano⁶, Javier Graus^{7,8}, Javier Nullo⁹, Mikel Gastaca⁹, Javier Bustamante-Schneider¹⁰, Alba Carnero¹¹, Laura Iñáñez¹², Aránzazu Caballero¹³, Ainhoa Fernández-Yunquera¹⁴, Carmelo Loínaz¹⁵, Inmaculada Fernández¹⁶, Constantino Fondevila¹⁷, Miquel Navasa¹⁸, Mercedes Iñarrairaegui¹⁹, Lluís Castell^{20,22}, Sonia Pascual²¹, Pablo Ramírez²³, Carmen Vinaso²⁴, María Luisa González-Beguer²⁵, Rocio González-Grande²⁶, Loreto Hierro²⁷, Flor Noguera²⁸, Alejandra Otero²⁹, José María Alamo³⁰, Gerardo Blanco-Fernández³¹, Emilio Fábrega³², Fernando García-Pajares³³, José Luis Montero³⁴, Santiago Torre³⁵, Glòria de la Rosa³⁶, José Antonio Pons³⁷

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

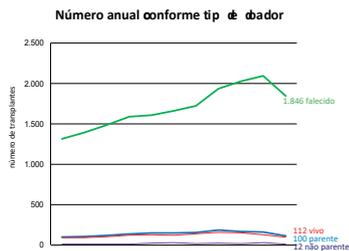
Lições Aprendidas na Pandemia COVID-19

- ✓ 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

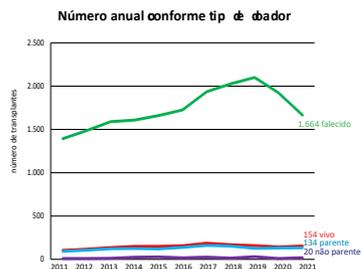
- ✓ Paraná = 44,1
- ✓ Santa Catarina = 40



Fonte: RBT/ABTO

1º semestre de 2021 – 13,7 doadores pmp

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



Impacto da pandemia Covid -19 no transplante de fígado

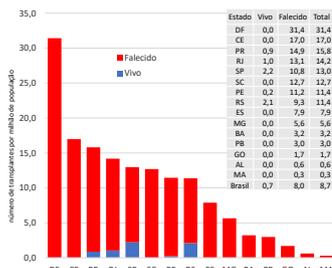
1º semestre de 2021

(15 estados - 67 centros atuantes)



Fonte: RBT/ABTO

Número por milhão de população por estado, entre janeiro e junho de 2021



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	Pedidórico	Total	Pedidórico	Total	Pedidórico	Total	Pedidórico	Total	Pedidórico	Total	Pedidórico	Total	Pedidórico	Total	Pedidórico
Total - Brasil	5.312	273	1.546	163	221	33	82	5	28	0	82	0	9.484	296	16.755	670
Mortalidade	542	2	181	10	48	9	12	0	0	0	10	0	60	0	853	22

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

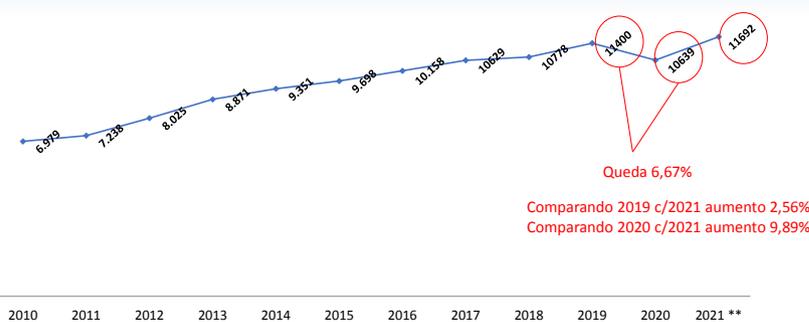
Estratégias

- 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.

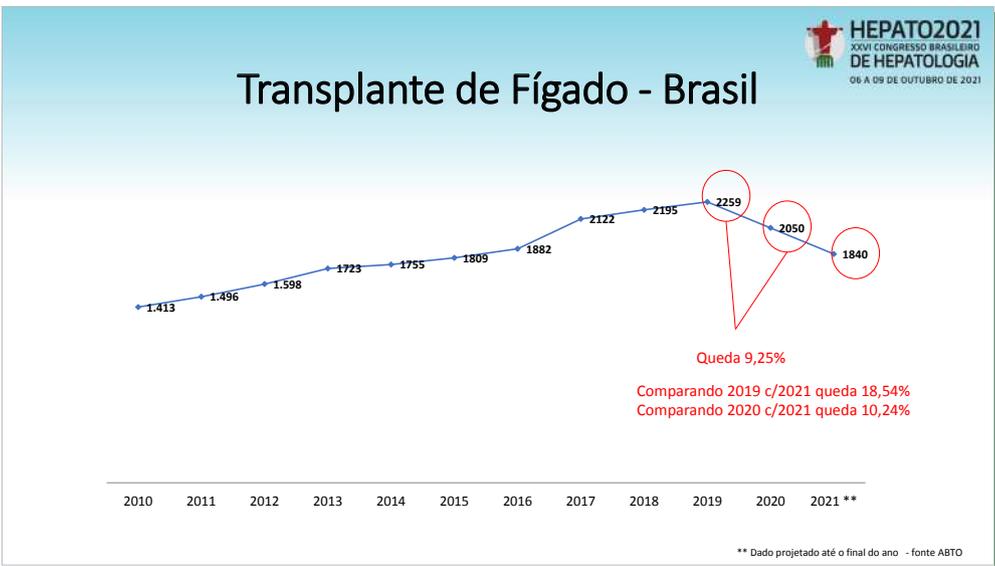
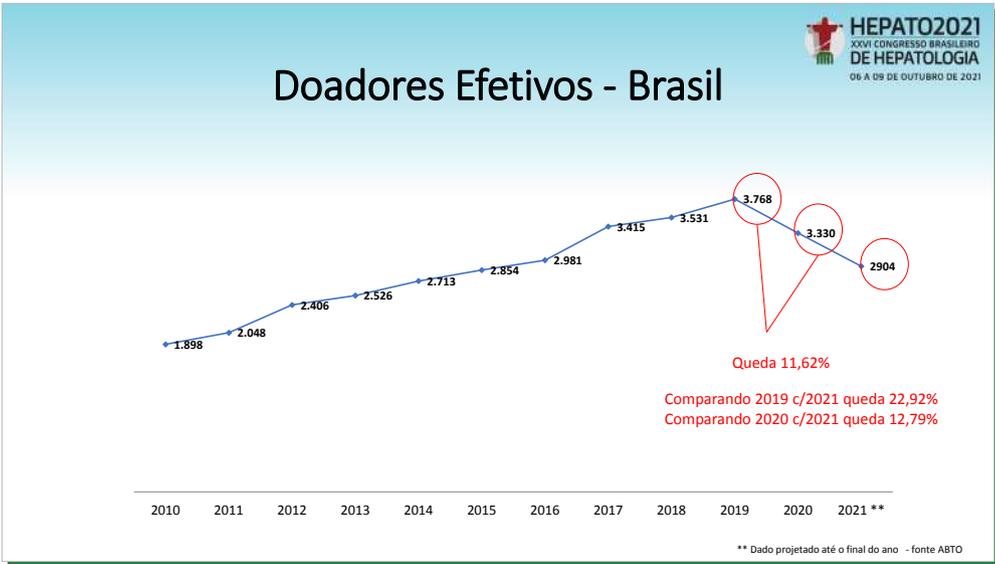
Estratégias

- 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



Evolução na União Européia

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

Datos Donación y Trasplante en la UE-28	2017	2018	2019	2020	
Donantes fallecidos	11.346	11.325	11.492	9.447	⇓ 17,7%
Tx Riñón	21.102	21.227	21.235	16.890(*)	⇓ 12,4%
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	

(*) 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

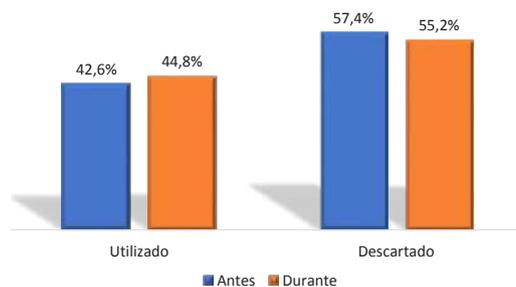
Ministerio De Sanidad. España mantiene su liderazgo mundial en donación de órganos en 2020, a pesar de la pandemia

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

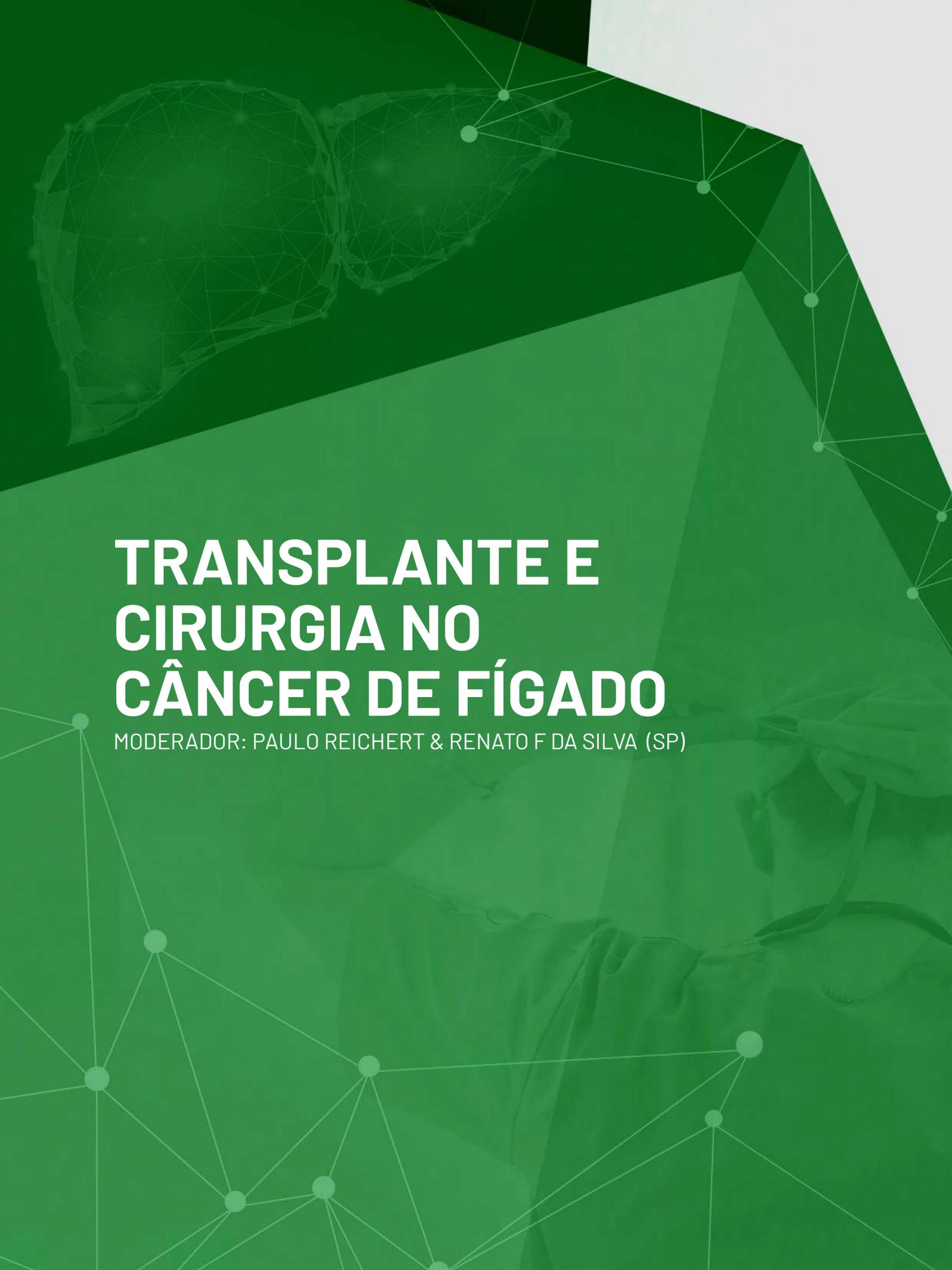
Hospitalização precoce deve ser sempre considerada para pacientes com cirrose e transplantados de fígado infectados com SARS-CoV-2. Exceto para cuidados de suporte, nenhum outro tratamento específico direcionado ao SARS-CoV-2 ou a resposta inflamatória associada é recomendado no ambiente ambulatorial. 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 sobrevivência 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. *Hepatology* 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.



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 sobrevivência 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 ≤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, Chris-

tian 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. Sapisochin, D. von Ahrens, V.G. Agopian, 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^[3e4].

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 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^[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-5 - 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

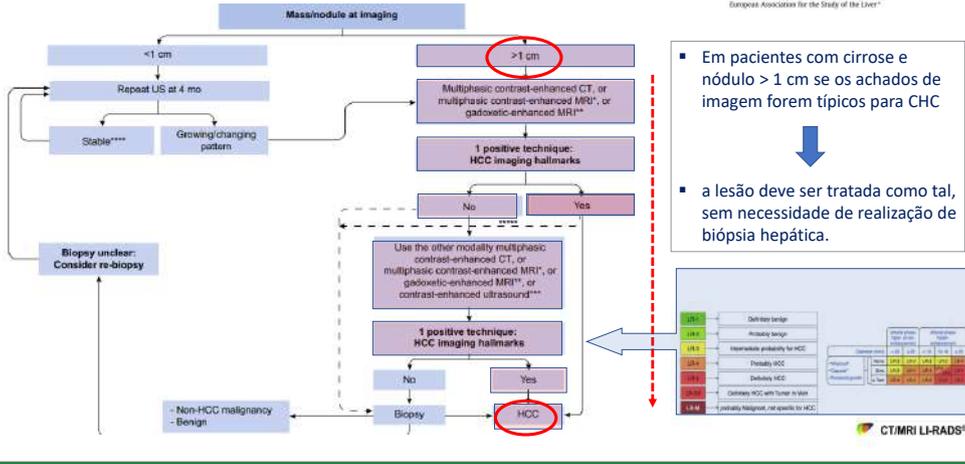


Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Classifications Carcinome hépatocellulaire

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

European Association for the Study of the Liver



Em pacientes com cirrose e nódulo > 1 cm se os achados de imagem forem típicos para CHC

↓

a lesão deve ser tratada como tal, sem necessidade de realização de biópsia hepática.

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

Observação, Ablação ou Ressecção ?

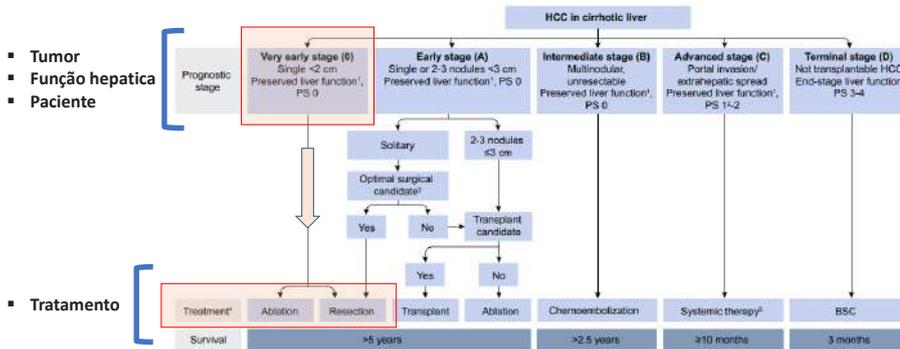


Um tratamento deve ser proposto

Clinical Practice Guidelines

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma

European Association for the Study of the Liver



▪ **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

Personalized treatment of patients with very early hepatocellular carcinoma

Alexandros Vitarl^{1,2}, Markus Peck-Rahbaan^{3,4,5}, Eduardo C. Gianini⁶, Eric Vibert⁷, Wolfgang Stiglmayr⁸, Soren Van Poppel⁹, Timothy M. Pawlik¹⁰

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 radical liver disease score, Child-Pugh score 0 or 1, Wobden level) and tumor characteristics (i.e., location, alpha-fetoprotein values, pathologic features such as microvascular invasion, tumor grade and multiplicity). 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 :

Radiofrequency ablation	Microwave ablation	Cryoablation	Irreversible electroporation
<p>Monopolar RFA</p> <p>Active energy deposition: few mm</p> <p>Multibipolar</p> <p>No touch RFA</p> <p>Heat diffusion</p>	<p>Active energy deposition: 2-4 cm</p>	<p>2-4 cm Ice Ball</p> <p>Argon gas</p>	<p>Cell membrane</p>
<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Well established treatment • Confirmed increased ablation volume with multipolar RFA 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperature goals achieved significantly faster than RFA (useful to treat multiple HCC) 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoring ablation margin (ice ball) during treatment 	<p>Advantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence of thermal injury of vital structure
<p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thermal injury of adjacent structure • Heat sink Effect (near major vessels) 	<p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thermal injury of adjacent structure • Superiority compared to RFA not demonstrated 	<p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryoshock with heat device • Limited clinical data available with new devices 	<p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Only preliminary data • Higher rate of local recurrence compared to RFA ? • Required unusual cardiac cycle

▪ **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
 Journal of Hepatology 2013 vol. 59 | 300-307
Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma
 Alessandro Cuccheti¹, Fabio Piscaglia^{2*}, Matteo Cescon¹, Antonio Colechia², Giorgio Ercolani¹, Luigi Bolondi¹, Antonio D. Pinna³
¹Liver and Multitumor Transplant Unit, S. Orsola-Malpighi Hospital, Alma Mater Studiorum - University of Bologna, Bologna, Italy; ²Division of Internal Medicine, Department of Digestive Disease and Liver 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

	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

N = 8420 17 publicações

TNCD 2018

▪ Ablação

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

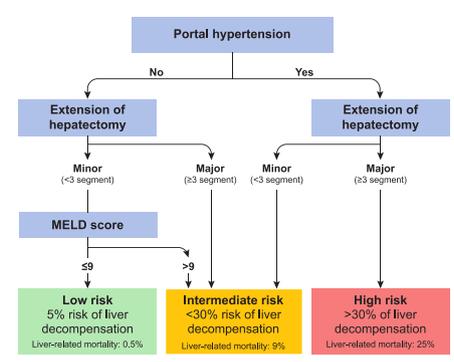
Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Thermal ablation with radiofrequency is the standard of care for patients with BCLC-0 and A tumours not suitable for surgery*	High	Strong
In patients with very early stage HCC (BCLC-0) radiofrequency ablation in favourable locations can be adopted 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 • So far there is no robust evidence to support this therapeutic approach in the management of HCC	Low	Weak

*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.

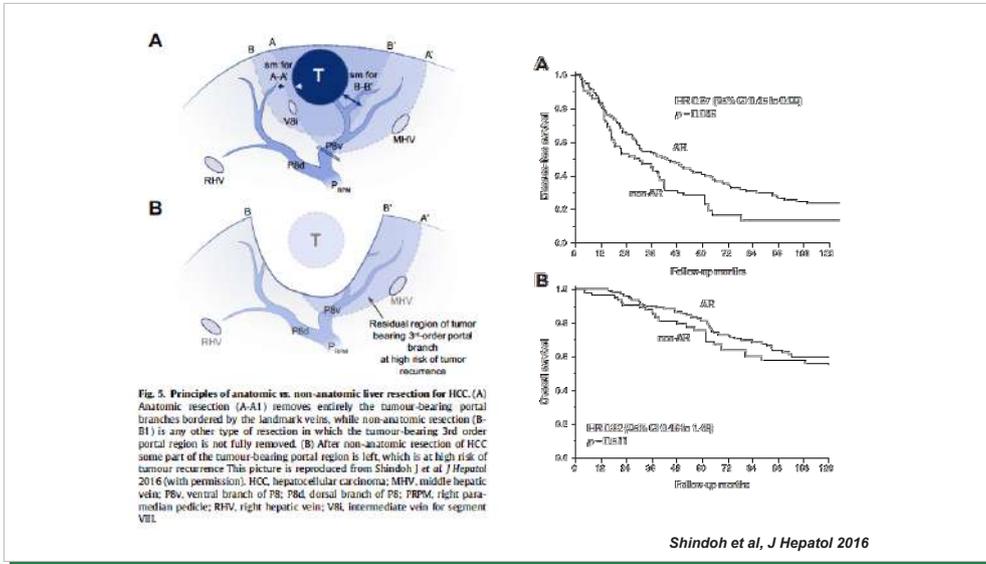
J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019

▪ 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



Cirurgia laparoscopica

ARTICLE IN PRESS
Clinical Practice Guidelines
JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma¹⁰

European Association for the Study of the Liver¹⁰

- In properly trained centres, LR should be considered via laparoscopic/minimally invasive approaches, especially for tumours in anterolateral and superficial locations (evidence moderate; recommendation weak).

ORIGINAL ARTICLE

International Consensus Guidelines 2017

The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery
From Indication to Implementation

Topic 3: Hepatocellular Carcinoma (HCC)
Is LLR Indicated for the Management of HCC? Meta-analysis and large propensity score-matched studies of open versus laparoscopic liver resection for HCC have strongly suggested that LLR for HCC is associated with reduced blood loss, transfusion rate, post-operative ascites, and liver failure and hospital stay with comparable operative time, disease-free margin, and recurrence rates.^{15,20} This has been confirmed for major resections in a recent series.²¹ For minor resections, a laparoscopic approach was found to be the only independent factor to reduce the complication rate in resections for HCC²² (see R4.1, R4.2, R4.3, and R4.4).

What is the Role of LLR in Cirrhotic Patients? No differences in operative time, blood loss, intraoperative complications, hospital stay, and morbidity were found in LLR for cirrhotics compared with noncirrhotics.²³ A laparoscopic approach appears to reduce the incidence of postoperative ascites, liver failure,²⁴ and morbidity assessed in terms of "Comprehensive Complication Index", with no difference in overall or disease-free survival at 2 years.²⁵ The evidence for both LLR in patients with significant portal hypertension, ascites, and Child-Pugh B cirrhotics is limited to single studies,²⁶ and as such the guidelines recommend caution with these patient cohorts (see R5.1, R5.2, and R5.3).

Ann Surg Oncol
https://doi.org/10.1245/s10545-018-4929-3

ORIGINAL ARTICLE - HEPATOBILIARY TUMORS

A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic and Open Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma: Updated Results from the European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery, Southampton, UK, 2017

28 études > 10 malades
N séries coelio : de 10 à 436

	SHORT TERM OUTCOMES			SHORT TERM OUTCOMES			LONG TERM OUTCOMES		
	Complications	Blood loss	Transfusions	Operative time	Recovery time	Mean recurrence margin	By overall survival	By overall survival	By overall survival
Subtype	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot
Overall	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot
Meta-analysis	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot
Reported	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot
Controlled	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot	Forest plot

Ciria et al. *Ann Surg Oncol* 2018

Liver INTERNATIONAL

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 Nyun Kim, So Yeon Kim, Young-Suk Lim, Seong Ho Park, Heung-Kyu Ko, Sung-Cyu 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.

Volume 39, Issue 12
December 2019
Pages 2397-2407

Comparative Study | > Am J Surg. 2020 Oct;220(4):958-964. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.05.017. Epub 2020 Mar 25.

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-Muak Ho³, Iso-Ming Wu⁴, Po-Huang Lee⁵, Ming-Chih Ho⁶

Affiliations: = collapse

387 pacientes:

SR group = 156
RFA group = 231

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

CHC unico < 2 cm subcapsular

Ressecção > Ablação

▪ **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

American Journal of Surgery
October 2020 Volume 220
Issue 4p803-1126

Digestive Surgery

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^{a,d}

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 Glissonianos.
- CHC em contato com pedículos Glissonianos devem tratados por ressecção (aberta ou laparoscópica)

^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

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

Observação, Ablação ou Ressecção ?



Tratamento individualizado (função hepática, comorbidades, hipertensão porta, localização do tu)

Levando-se em conta os recursos disponíveis e a experiência da equipe



- Lesões superficiais e /ou em contato com outros órgãos : **Ressecção ou ablação (via laparoscopia)**
- Lesões profundas : **Ablação**
- Lesões profundas em contato com pedículos glissonianos : **Ressecção (laparotomia ou laparoscopia)**



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 relapse 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, ChId-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.

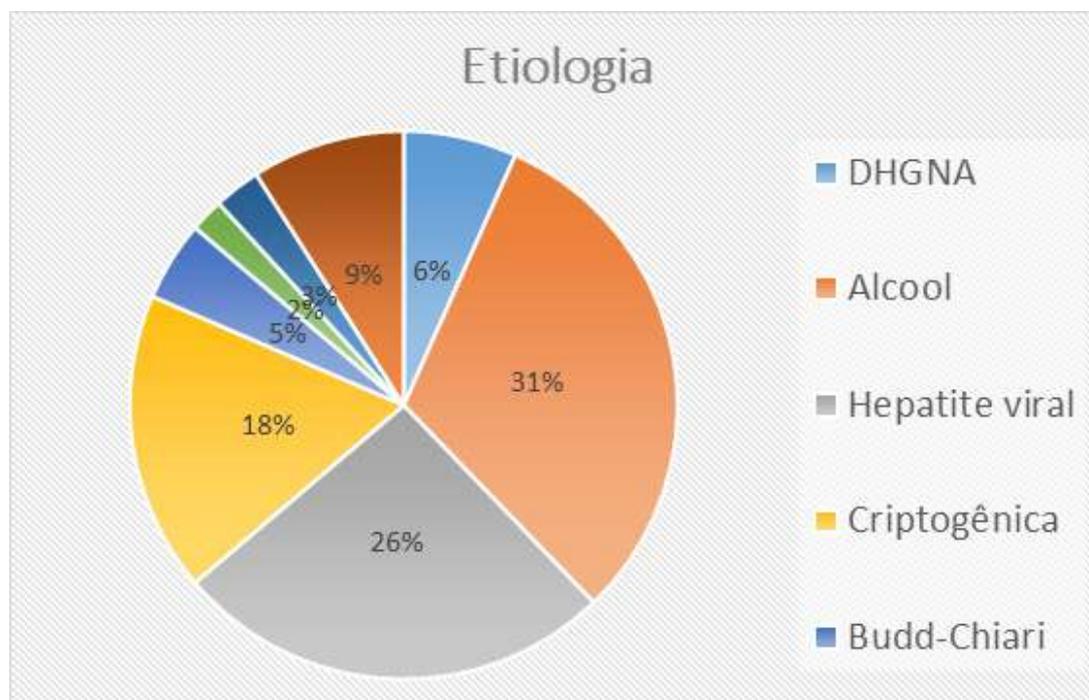
O resultado do transplante em 1.322 casos de CHC e de 168 casos de DWS, no estado de São Paulo apresentaram nos últimos 10 anos sobrevida ao redor 62% e representaram 28,6% dos transplantes realizados. No restante do Brasil representara, 22,8% dos transplantes realizados e apresentaram SV também ao redor 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 hidroeletrólíticos.

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.



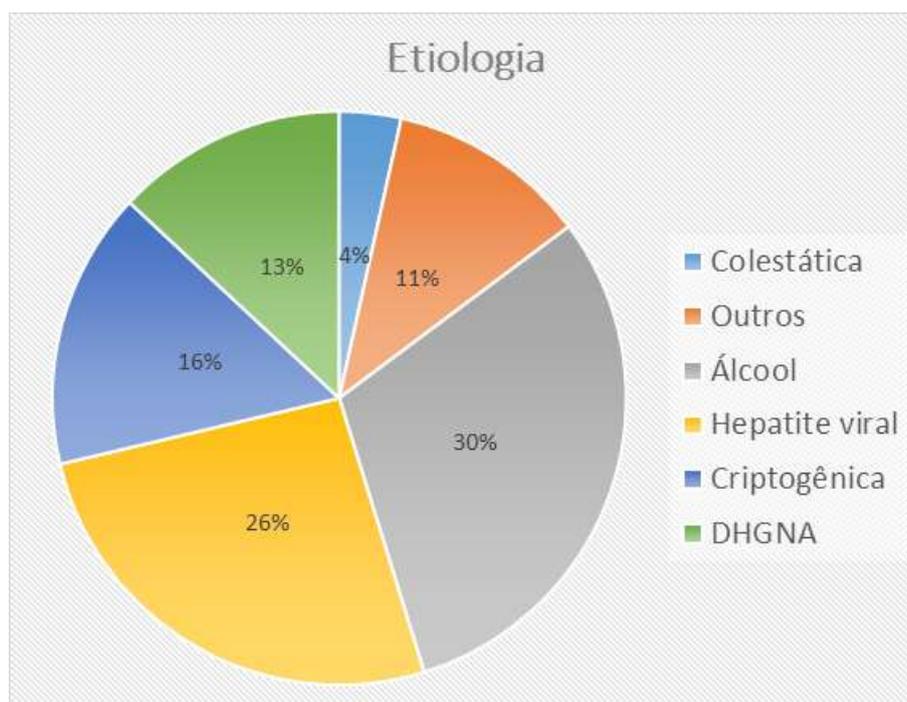
Pelo SNT/MS avaliamos de 2010 a 2020, um total de 254 casos, sendo 178(70,1%) homens, com idade média de 56 ± 10 anos, idade média do doador foi de 39 ± 15 anos, o tempo de isquemia fria foi em média de 381 ± 36 min, o tempo de isquemia quente foi de 36 ± 21 min e 173(68,1%) estão vivos após quase 10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

tivermos 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 15.0 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.

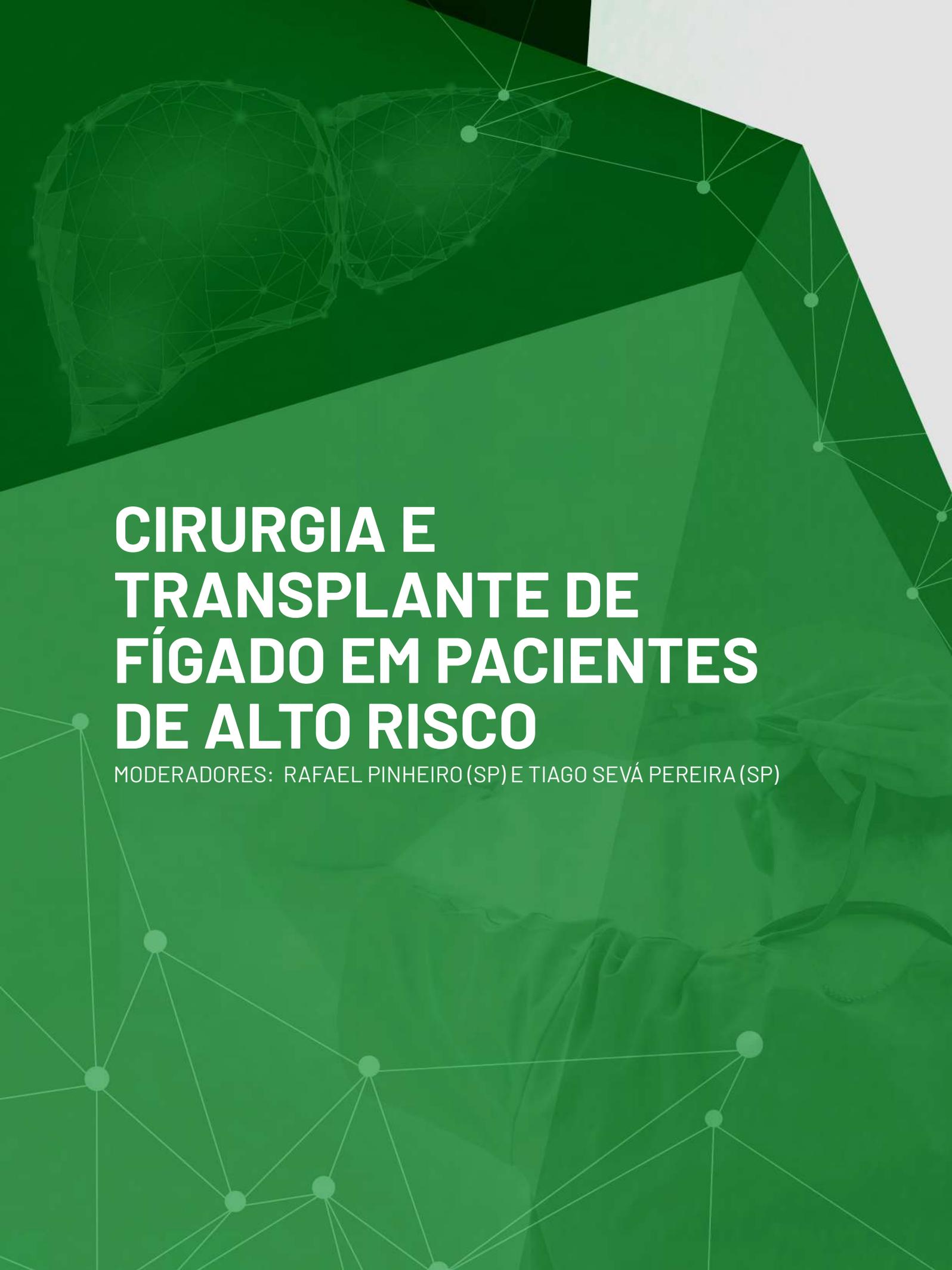
O impacto da atual política de pontuação para as exceções do MELD também tem sido avaliado em nosso país. Rodríguez e cols¹³ analisaram, retrospectivamente, uma coorte de 825 pacientes adultos incluídos em lista, entre janeiro de 2007- dezembro de 2016, para TxH com doador falecido. Destes, 429 (52%) 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. Rodriguez 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.



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
- Contraindicação 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. Conseqüentemente 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.

Crítérios 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;1051471-1481.
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 tromboectomia/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. Thrombendvenectomy 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 ≥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

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

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

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



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 hepatopatia crônica. 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 sobrevivida 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, po-

dendo 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. De'Angelis 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, Busuttill 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.

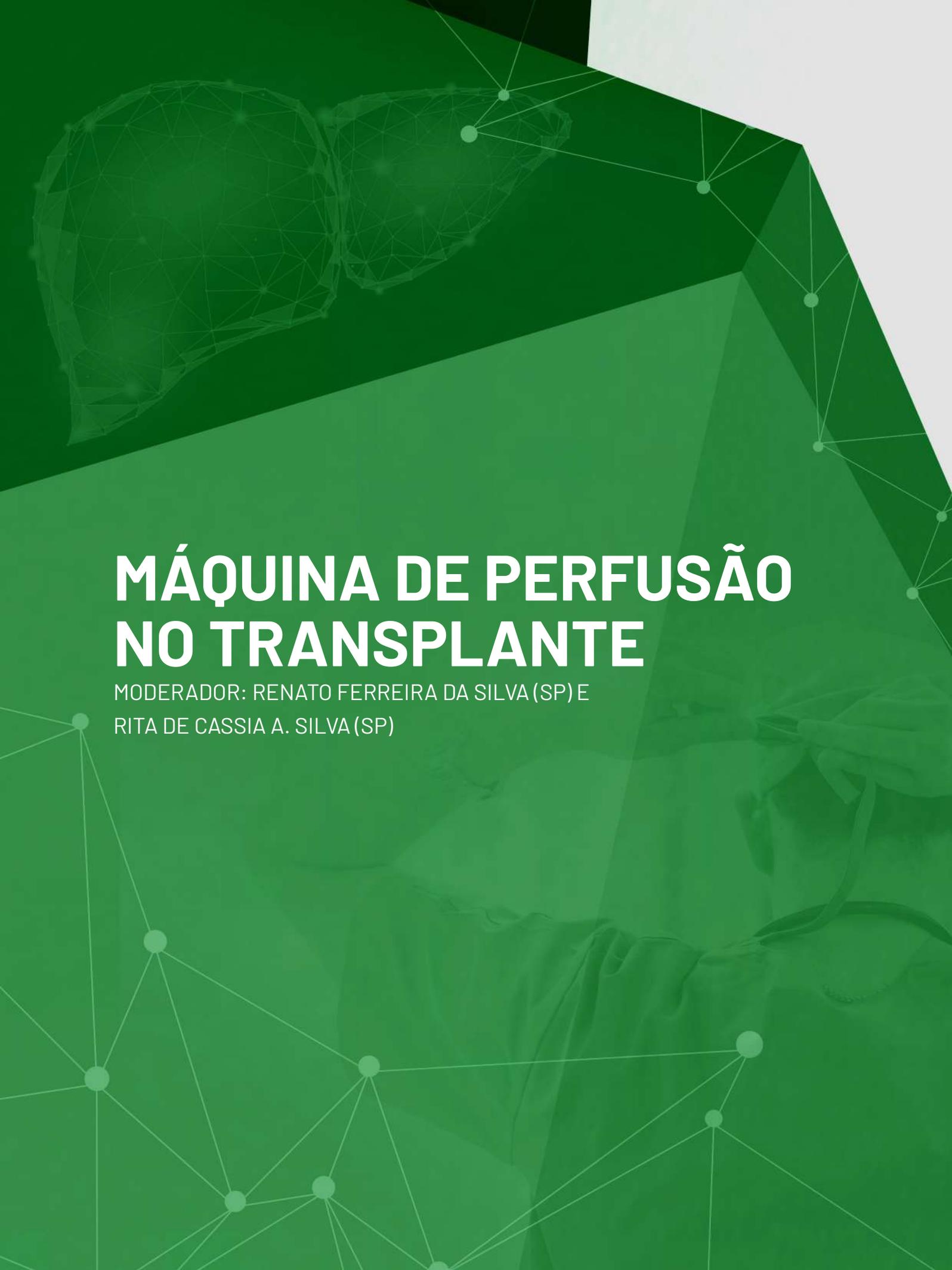
15. Charrière B, Maulat C, Suc B, Muscari F. Contribution of alphafetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(21):881-90.

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⁽⁶⁾: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⁾.

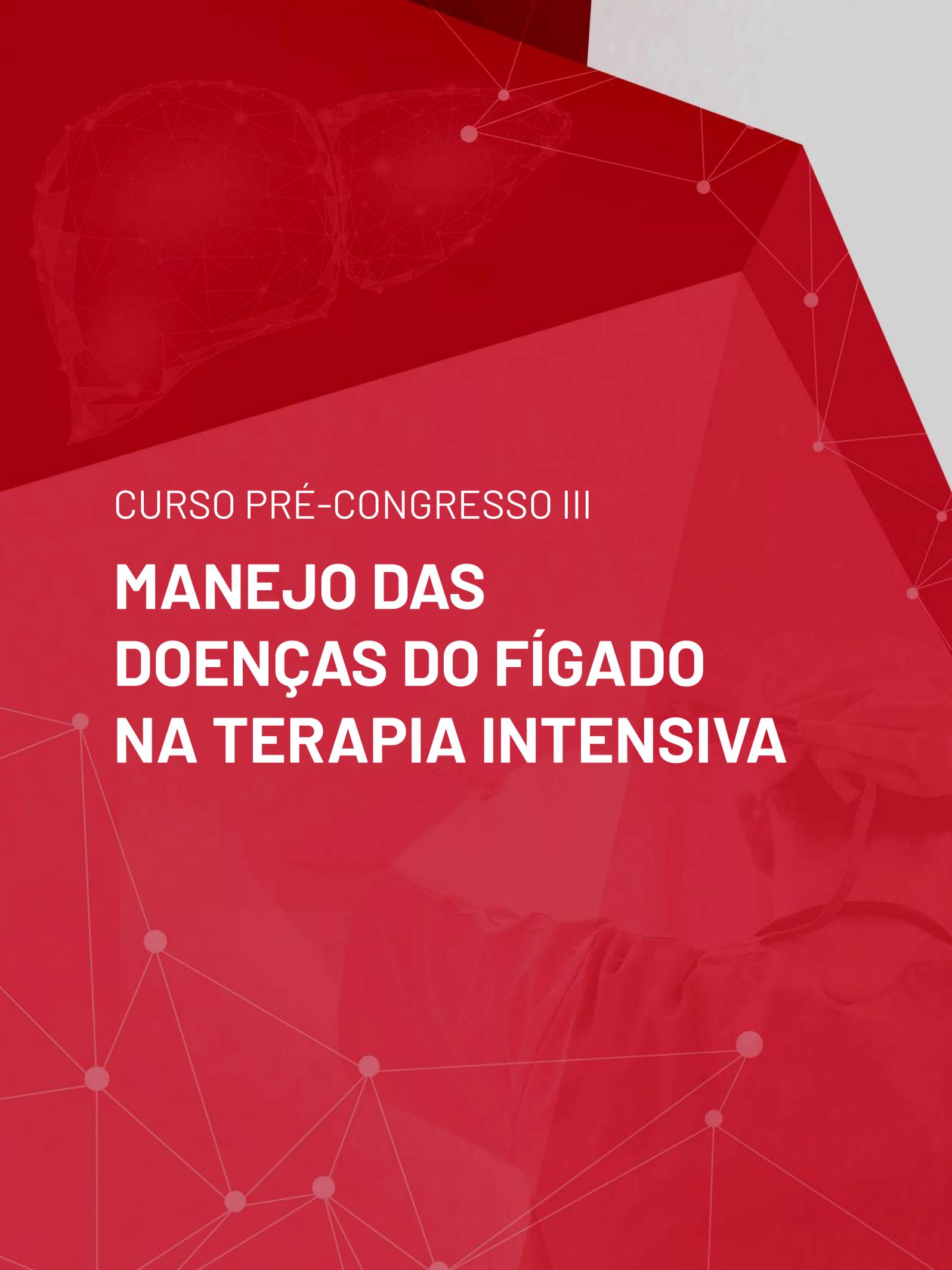
6. Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion (HOPE) Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-Transplant Outcomes in Extended Criteria Donation (ECD) Liver Transplantation from Donation After Brain Death (DBD): Results from 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.



CURSO PRÉ-CONGRESSO III

**MANEJO DAS
DOENÇAS DO FÍGADO
NA TERAPIA INTENSIVA**

ÍNDICE

Corpo docente.....	188
Programação.....	189
ACLF: Qual a melhor definição para o Brasil?	192
Encefalopatia hepática.....	194
Disfunção orgânica na cirrose: quando optar por transplantar ou por limitar suporte em UTI	203
Complicações da cirrose	208
Sangramento por coagulopatia: como prevenir e tratar?	217
Hepatite alcoólica: como prevenir disfunção orgânica	221
Recomendações práticas: sedoanalgesia, ventilação, tromboprolaxia, profilaxia de úlcera de estresse.....	223
Manejo da COVID-19 no hepatopata).....	229
Manejo da insuficiência hepática aguda grave	233

CORPO DOCENTE

Manejo das Doenças do Fígado na Terapia Intensiva



Alberto Farias (SP)



Angelo Zambam de Mattos (RS)



Cacilda Pedrosa (AMIB/SBH)



Carlos Terra



François Durand (FRANCE)



Gerson Macedo (AMIB)



Jasmohan Bajaj (USA)



Jonel Trebicka



José Eymard de Medeiros Neto
(AMIB/SBH)



Liana Codes (BA)



Luana Fernandes Machado
(AMIB)



Luiz Marcelo
Maubouisson (SP)



Manuel Mendizabal (ARG)



Mario Reis



Nicolas Intagliata (USA)



Paolo Angeli



Pere Gines (ESP)

MÓDULO 1:

DISFUNÇÃO ORGÂNICA NA CIRROSE

Moderadores: Paulo Lisboa Bittencourt (BA) e Suzana Margareth Ajeje Lobo (SP)

14h00-14h20 - ACLF: Toward the best definition in Brazil (ACLF: Qual a melhor definição para o Brasil?)

Angelo Zambam de Mattos (RS)

14h20-14h40 - ACLF from the CLIF perspective (ACLF: Na perspectiva do CLIF)

Paolo Angeli (Itália)

14h40-15h00 - Hepatic encephalopathy (Encefalopatia hepática)

Jasmohan Bajaj (USA)

15h00-15h20 - Organ failure in cirrhosis: when to transplant and when to withhold ICU support (disfunção orgânica na cirrose: quando optar por transplantar ou por limitar suporte em UTI)

François Durand (França)

Discussão

MÓDULO 2:

COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

Moderadores: Alberto Queiroz Farias (SP) e Mario Reis Alvares-da-Silva (RS)

16h00-16h20 - Infections (infecções)

Carlos Terra (RJ)

16h20-16h40 - Variceal Bleeding (sangramento varicoso)

Jonel Trebicka (Alemanha)

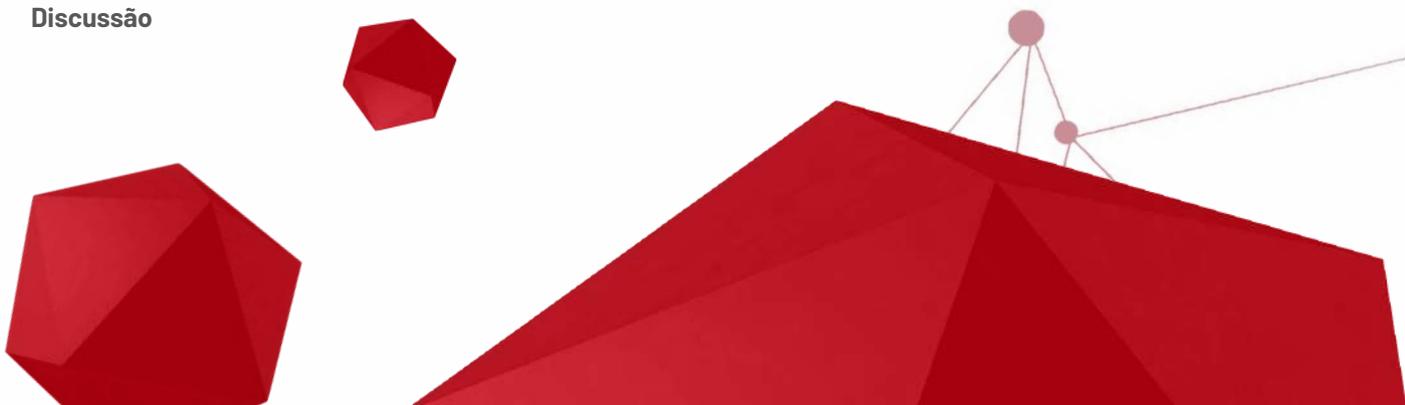
16h40-17h00 - Hepatorenal Syndrome: Current Treatment and Future Perspectives (síndrome hepatorenal)

Pere Gines (Espanha)

17h00-17h20 - Bleeding due to coagulopathy: how to prevent and how to treat ? (Sangramento por coagulopatia: como prevenir e tratar?)

Nicolas Intagliata (USA)

Discussão



MÓDULO 3: MANEJO DO HEPATOPATA CRÍTICO

Moderadores: José Eymard de Medeiros Filho (PB) e Cacilda Pedrosa de Oliveira (GO)

18h00-18h20 - Alcoholic hepatitis: how to prevent organ failure and death (Hepatite alcoólica: como prevenir disfunção orgânica)

Liana Machado de Codes Foulon (BA)

18h20-18h40 - Practice recommendations for volume resuscitation, vasopressors, corticosteroids and glucose control (Recomendações práticas: ressuscitação volêmica, vasopressores, corticóides e controle glicêmico)

Gerson Luiz de Macedo (RJ)

18h40-19h00 - Practice recommendations for sedoanalgesia, ventilation, tromboprophylaxis and stress ulcers prophylaxis (Recomendações práticas: sedoanalgesia, ventilação, tromboprofilaxia, profilaxia de úlcera de estresse)

Luana Fernandes Machado (SP)

19h00-19h20 - Management of COVID-19 in patients with cirrhosis (Manejo da COVID-19 no hepatopata)

Manuel Mendizabal (Argentina)

19h20-19h40 - Management of acute liver failure (Manejo da insuficiência hepática aguda grave)

Luiz Marcelo Malbouisson (SP)

Discussão



DISFUNÇÃO ORGÂNICA NA CIRROSE

MODERADORES: PAULO BITTENCOURT (SBH) E SUZANA LOBO (AMIB)

ACLF: QUAL A MELHOR DEFINIÇÃO PARA O BRASIL?

Ângelo Zambam de Mattos

As descompensações agudas da cirrose manifestam-se através do desenvolvimento de ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva ou infecções. A falência hepática crônica agudizada (acute-on-chronic liver failure – ACLF) encontra-se no extremo mais grave das descompensações agudas da cirrose e caracteriza-se pela presença de uma ou mais falências orgânicas e elevada mortalidade de curto prazo. A importância da ACLF fica evidente pela elevada incidência desta condição entre cirróticos internados por descompensação aguda (cerca de 35% em todo o mundo e 29% em estudos sul-americanos) e por sua alta mortalidade (cerca de 58% em 3 meses, sendo ainda mais alta na América do Sul, onde atinge 73%)¹.

As 3 definições mais estudadas para ACLF são aquelas propostas pela Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)², pelo Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C)³ e pelo North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD)^{4,5}. Os estudos que caracterizaram a ACLF no Brasil utilizaram os critérios do CLIF-C 6-8.

Quando foram comparadas as definições da APASL e do CLIF-C em um estudo sul-coreano, a definição do CLIF-C foi capaz de diagnosticar ACLF em uma maior parcela dos pacientes internados por descompensação aguda da cirrose, além de identificar os pacientes com a pior sobrevida⁹. Já em um estudo norte-americano, que avaliou uma grande base de dados de cirróticos ambulatoriais, embora a definição do CLIF-C novamente detectasse um maior número de pacientes com ACLF, as populações identificadas pelas definições da APASL e do CLIF-C pareciam muito distintas, sugerindo que as definições não se referissem à mesma condição clínica¹⁰. Isso possivelmente seja explicado pelo fato de que a definição da APASL, diferentemente das outras duas, inclui pacientes não cirróticos, exige que o fator desencadeante da ACLF seja um insulto hepático e que a falência orgânica inicial seja hepática, o que talvez possa ter alguma utilidade em países asiáticos, com alta prevalência de hepatite B, mas dificilmente será útil em países ocidentais, com menores prevalências desta hepatite viral.

Quando a definição do CLIF-C foi comparada àquela do NACSELD, ainda que ambas identificassem grupos de elevada mortalidade, a definição do NACSELD pareceu ser excessivamente restritiva, identificando menos de 10% dos cirróticos internados por descompensação aguda como tendo ACLF, enquanto a definição do CLIF-C identificava entre 21% e 29,3% dos pacientes como sendo portadores de ACLF. Além disso, os pacientes que seriam diagnosticados pelos critérios CLIF-C e que deixavam de ser identificados quando eram utilizados os critérios NACSELD ainda apresentavam alta mortalidade de curto prazo¹¹⁻¹³.

Alguns estudos avaliaram o desempenho dos diferentes critérios diagnósticos de ACLF na

predição do prognóstico dos pacientes. Quando as definições da APASL e do NACSELD foram comparadas, não houve diferença significativa entre elas⁵. Quando as definições do CLIF-C e do NACSELD foram comparadas, aquela se mostrou muito superior a esta¹³. Finalmente, quando as 3 definições foram comparadas, a definição do CLIF-C demonstrou uma acurácia significativamente superior à das demais na predição da mortalidade¹⁴.

Assim, considerando que a definição proposta pelo CLIF-C possui maior sensibilidade em identificar pacientes com ACLF, que ela tem melhor desempenho na predição de mortalidade, que ela foi validada no Brasil e que a hepatite B não tem elevada endemicidade em nosso meio, entendemos ser esta a melhor definição de ACLF para nosso país.

Referências:

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

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

3-Moreau R, et al. *Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis*. Gastroenterology 2013;144:1426-37.

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

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

6-Silva PE, et al. *Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis*. Liver Int 2015;35:1516-23.

7-Picon RV, et al. *Chronic liver failure-consortium acute-on-chronic liver failure and acute decompensation scores predict mortality in Brazilian cirrhotic patients*. World J Gastroenterol 2017;23:5237-45.

8-Pereira G, et al. *Combination and sequential evaluation of acute-on-chronic liver failure (ACLF) and hyponatremia and prognosis in cirrhotic patients*. Dig Liver Dis 2020;52:91-7.

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

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

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

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

13-Li F, et al. *EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in*

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Hepatic encephalopathy

Jasmohan Bajaj (USA)

Organ failure in Cirrhosis: Hepatic Encephalopathy

Jasmohan S Bajaj, MD, FAASLD, AGAF, FACP, FRCP
Division of Gastroenterology, Hepatology, and
Nutrition, Virginia Commonwealth University and
McGuire VA Medical Center,
Richmond, Virginia

Outline

- Brain in critical care
- Cirrhosis, ACLF and brain
- Definition of brain failure
- Management
 - Focused on brain in critical care
 - Focused on cirrhosis
- Long-term consequences
- Future needs and biomarkers

Definition of Hepatic Encephalopathy (HE)

- Hepatic encephalopathy is brain dysfunction caused by liver insufficiency and/or porto-systemic shunting
- It manifests as a wide spectrum of neurological/psychiatric abnormalities ranging from subclinical alterations to coma

AASLD EASL 2014 Guidelines Hepatol/J Hepatol.

Everyone has the same definition for brain failure!

Type	Grade	Time Course	Presence of precipitating
Failing organ	Asian Pacific Association for the Study of the Liver organ failures definition (4, 5)	European Association for the Study of Liver-Chronic Liver Failure organ failures definition (9)	North American Consortium for Study of End-stage Liver Disease organ failures definition (7)
Liver	Total bilirubin ≥ 5 mg/dL and INR ≥ 1.5	Bilirubin level of >12 mg/dL	—
Kidney	Acute Kidney Injury Network criteria	Creatinine level of >2.0 mg/dL or renal replacement	Need for dialysis or other forms of renal replacement therapy
Brain	West-Haven hepatic encephalopathy grade 3-4	West-Haven hepatic encephalopathy grade 3-4	West-Haven hepatic encephalopathy grade 3-4
Circulation	—	Use of vasopressor (terlipressin and/or catecholamines)	Presence of shock defined by mean arterial pressure <60 mm Hg or a reduction of 40 mm Hg in systolic blood pressure from baseline, despite adequate fluid resuscitation and cardiac output
Respiration	—	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ of ≤ 200 or $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ of ≤ 214 or need for mechanical ventilation	Need for mechanical ventilation
systemic Bypass or shunt without cirrhosis)	3	(further episode within 6 mths)	Spontaneous (no precipitating factor found)
C (Cirrhosis)	4	Persistent (never resolved)	

EASL/AASLD Guidelines 2014

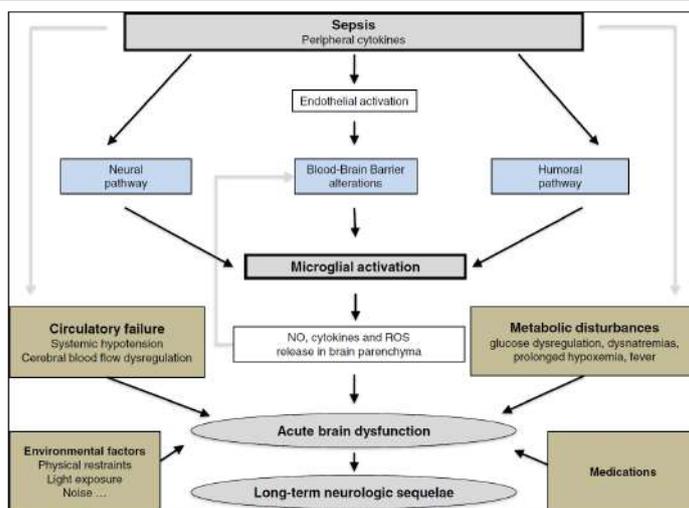
Prevalence of Brain Dysfunction

One of the most common organ failures

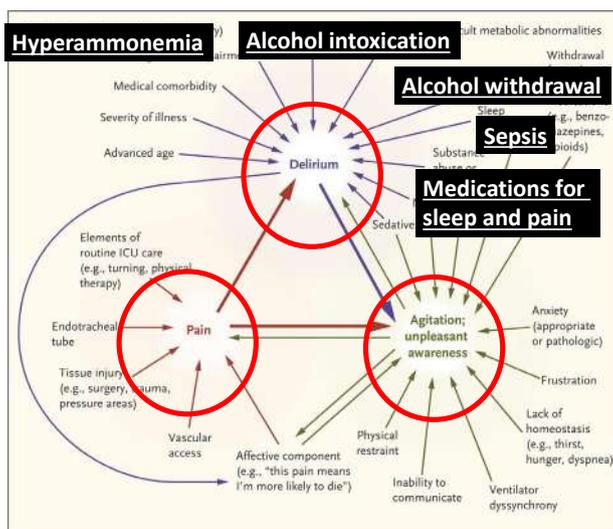
- CANONIC study: 7.4% prevalence of Grade III-IV
- NACSELD: 18% prevalence of Grade III-IV
- APASL: 50% HE prevalence

Moreau et al 2013, Bajaj et al 2016, Choudhury et al 2017

Brain dysfunction in the ICU with and without cirrhosis



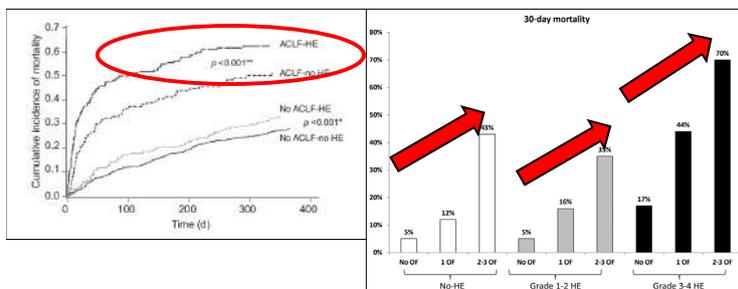
Sonneville et al Annals of Critical Care 2013



Reade et al NEJM 2015

Hepatic Encephalopathy

More Organ Failures with HE=Higher mortality



In the NACSELD Cohort, on regression analysis, HE severity was significantly associated with in-hospital and 30-day mortality independent of any extra-hepatic organ failure, WBC count, SIRS and MELD (OR 3.3, $p < 0.0001$).

Cordoba et al J Hepatol 2014, Bajaj et al Clin Gastro Hep 2016

Overt HE: Important Questions During the Acute Episode

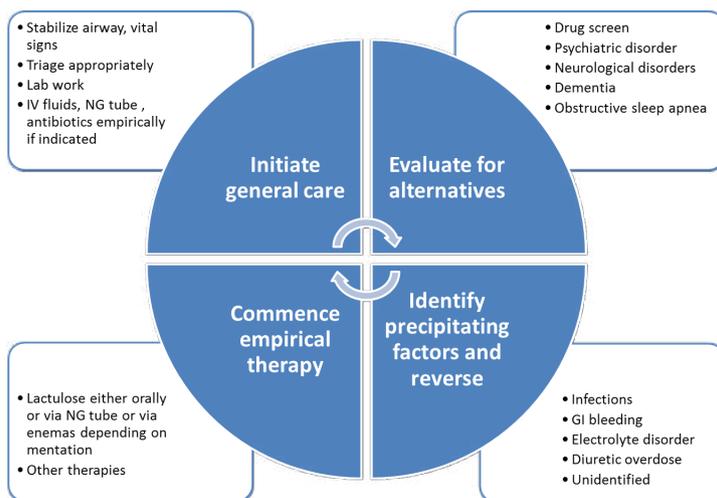
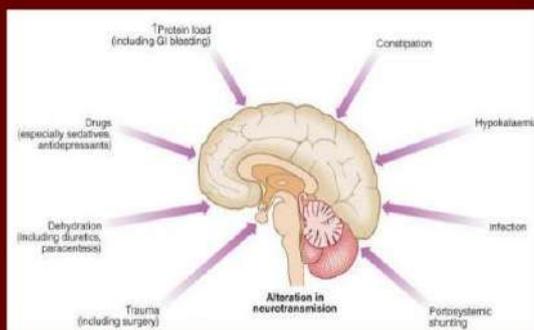
- Is it really overt HE?
- Is the patient's airway safe?
- What precipitated it?
- Should we check for ammonia levels?
- Should we restrict protein intake?
- Has the patient become alert after treatment? And if not, why not?

Differential Diagnosis of HE

Diabetic (hypoglycemia, ketoacidosis, hyperosmolar, lactic acidosis)
Alcohol (intoxication, withdrawal, Wernicke)
Drugs (benzodiazepines, neuroleptics, opioids)
Renal dysfunction
Electrolyte disorders (hyponatraemia and hypercalcemia)
Neurological infections
Non-convulsive epilepsy
Psychiatric disorders
Intracranial bleeding and stroke
Severe medical stressful events (organ failure and inflammation)

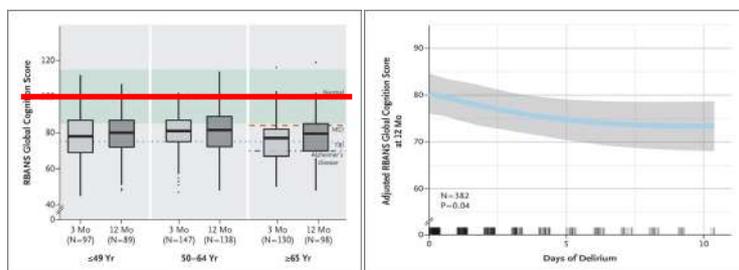
Nadim et al J Hepatol 2016, AASLD/EASL HE Guidelines 2014

ETIOLOGY & PRECIPITATING FACTORS



Acharya et al Am J Gastro 2018

Long-term cognitive impairment after discharge from critical care



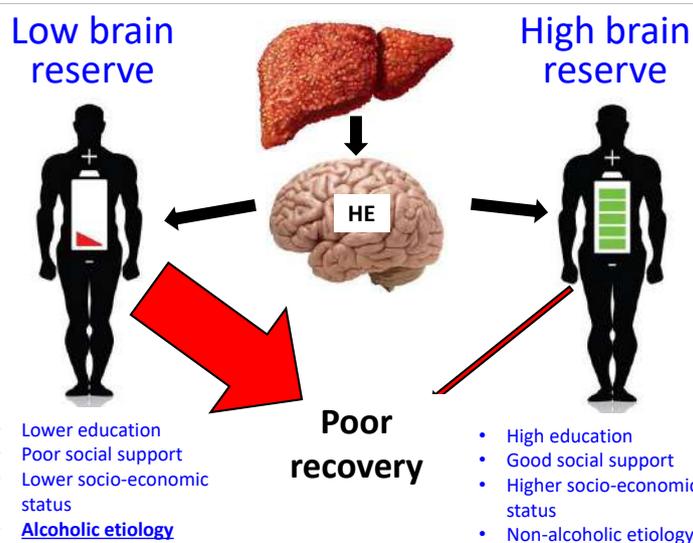
- Worse recovery in older patients and in those with longer duration of delirium
- Almost a third of patients also developed depression

Multiple HE episodes can lead to persistent functional impairment

After recovery from episodes of HE

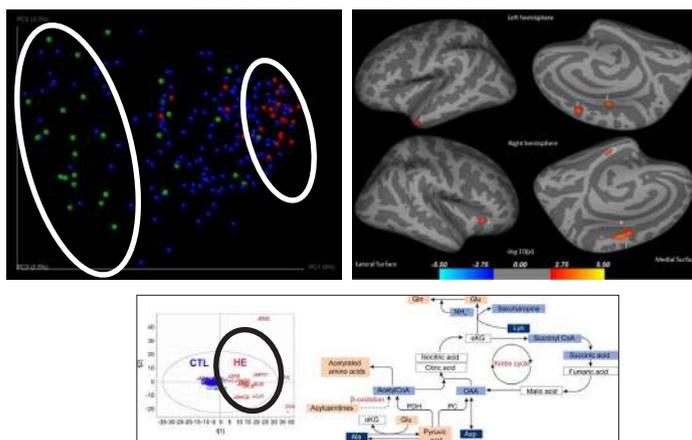
- There is a persistent impairment of daily functioning
- Higher burden on caregivers
- Learning ability is lost on several cognitive tests
- Patients and caregivers have difficulty adjusting to their roles and often have traumatic experiences

Bajaj et al Gastro 2010, Bajaj et al Am J Gastro 2011, Riggio et al Clin Gastro Hep 2011
Umapathy et al Am J Gastro 2014, Acharya et al Liver Transpl 2017, GrønkJær et al
Gastrointest Nurs 2017



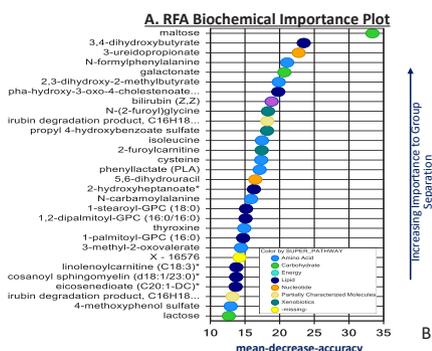
Improving biomarkers

Gut Microbiota, CSF Metabolomics, Cortical Thinning have been studied in ACLF



Bajaj JS et al J Hepatol 2014, Weiss et al J Hepatol 2016, Yadav et al J Transl Med 2015

Metabolomics to predict who develops brain failure



Bajaj et al NACSELD

Summary and Take-Home Messages

- Brain failure is a major component of ACLF, the definition of which is similar across all consortia
- Although hepatic encephalopathy is the major cause of brain failure, other etiologies of mental status changes can co-exist or precipitate or mimic HE.
- In the critical care setting, in addition to HE therapy, careful pharmacological and non-pharmacological assessment for pain and other impairments are needed.
- HE and critical care experiences can have long-term consequences on daily functioning and cognitive status.
- Newer biomarkers to predict brain failure are needed.

NACSELD: North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease



Acknowledgements: NACSELD PIs and coordinators, Grifols, NIH

- VCU: JS Bajaj, Melanie White, Nicole Noble, Ariel Unser
- Richmond VA: JS Bajaj, Edith Gavis, James Hovermale
- Baylor Dallas: Jacqueline O'leary
- U Penn: Rajender Reddy, Sam Brayer
- U Toronto: Florence Wong, M Khokar
- Mayo Rochester: Patrick Kamath, Siddharth Singh
- U Texas Houston: Michael Fallon, Sachin Batra
- Yale: Guadalupe Garcia-Tsao
- U California San Francisco: Jennifer Lai
- U Rochester: Benedict Maliakkal, K Doyle
- Mercy Medical Center, Baltimore: Paul Thuluvath, A Poonia
- Emory University: Ram Subramanian
- MUSC: David Koch
- U California San Diego: Heather Patton
- Beth Israel Deaconess: Raza Malik
- U Alberta, Edmonton: Puneeta Tandon

DISFUNÇÃO ORGÂNICA NA CIRROSE: QUANDO OPTAR POR TRANSPLANTAR OU POR LIMITAR SUPORTE EM UTI

Organ failure in cirrhosis: when to transplant and when to withhold ICU support

François Durand (FRANCE)

Hepatology & Liver Intensive Care

University of Paris

Hospital Beaujon, Clichy, France

1. Definitions

Beyond episodes of decompensation (ascites, variceal bleeding, encephalopathy...), the occurrence of organ failures is not uncommon in patients with advanced cirrhosis, and it is well known that extra-hepatic organ failures are associated with an especially high mortality rate in this population. A definition of the syndrome corresponding to extra-hepatic organ failures in patients with cirrhosis, termed “acute-on-chronic liver failure” (ACLF) has been proposed in 2013 following a European multicenter study including 1343 consecutive patients.^[1] According to the findings in this study, ACLF defines a syndrome including cirrhosis, rapid onset of organ(s) failure(s) and a mortality rate of 15% or more at 28 days. Bacterial infection was the most common precipitating factor of ACLF. However, 43% of patients with ACLF had no identifiable precipitating factor and 23% of patients did not have previous episodes of decompensation.^[1] Then, ACLF was categorized into 3 grades of increasing severity depending upon the nature and the severity of each organ failure. Grade 3 ACLF which is defined by 3 or more organ failures was associated with a 77% mortality rate at 28 days and almost 80% at 90 days. To facilitate prognostication, a specific score termed CLIF-SOFA score has been created with a score ranging from 0 to 4 points for each organ failure and a total score ranging from 0 to 24 points, which covers a wide spectrum of disease severity.

2. The issue of cirrhosis and intensive care

A sickest-first allocation policy has been adopted for liver transplantation in the United States in 2002 and then, this policy has also been adopted in most Western countries. The sickest-first allocation policy relies on the MELD or MELD-Na scores^[2,3] Indeed, the MELD or MELD-Na scores are simple, readily available and objective prognostic markers in cirrhosis, providing an estimate of the probability of death without transplantation.^[3,4] According to this allocation policy, the higher the MELD score, the higher the risk of early mortality without transplantation and the higher the probability to be offered an organ.^[5] Interestingly, implementation of this policy was not associated with a deterioration in post-transplant outcomes. Since patients with high MELD/MELD-Na scores are prioritized for transplantation and these patients are the most likely to have organ failures, attention focused on the management of critically ill cirrhotic patients in the ICU as well as rescue transplantation in patients with ACLF since

the early 2000s.^[6] Several series have shown acceptable outcomes in patients with cirrhosis admitted in the ICU. However, even if cirrhotic patients admitted in the ICU are selected, mortality rates are of about 50% in average.^[7-10] In the light of these studies, cirrhosis should no longer be considered a contraindication for admission in the ICU. However, in hospital mortality rates are still high. Extracorporeal liver assist devices failed to show any survival benefit in ACLF.^[11] Therefore, in selected patients, a reasonable approach is a trial of unrestricted support in the ICU for three days followed by withdrawal or limitation of life sustaining treatments if 3 or more organ failures persist.^[7]

3. Liver transplantation and ACLF: what can be expected

Since an increasing number of cirrhotic patients are admitted in the ICU, the issue of rescue transplantation for ACLF has been raised in recent years. Several studies have been published reporting single center or multicenter experience of transplantation either in patients categorized by uncapped MELD score > 40 or in patients meeting the criteria for ACLF.^[12-17] Patients were obviously highly selected even if selection criteria are not precisely defined in most studies. Except in studies conducted based on the US OPTN registry,^[18] the number of patients included in each study was small. However, the results of these studies are relatively homogeneous, showing that one-year survival rates as high as 80% can be achieved in selected patients with ACLF. Contrasting data have been reported concerning transplantation in patients with ACLF grade 3. One series report one-year survival rate of only 40%^[16] while another study reports one year survival rate of 84% which is encouraging. Discordances are probably related to different experience in the management of critically ill cirrhotic patients and, more importantly, on different selection criteria. A study based on a large series from the UNOS registry in the US (4,714 patients) suggests that liver transplantation may be safe in selected patients with up to 5-6 organ failures with one year survival rate exceeding 80%. However, these results have to be interpreted with caution since not all the variables needed to define organ failures according to the CLIF-SOFA score are captured in the UNOS registry and extrapolations are needed, especially for respiratory failure.^[18] Extrapolations and missing data are a significant source of bias. Overall, there is clear evidence that good results can be achieved with rescue transplantation in selected patients with up to grade 3 ACLF. Even if post-transplant survival is slightly worse in patients with ACLF as compared to patients with decompensated cirrhosis or HCC, transplant benefit may be higher in ACLF as survival is very low with medical management alone. Evidence is weak in patients with more than 3 organ failures and decision for transplantation should be especially cautious.

4. The issue of transplant futility in patients with ACLF

Another issue raised by transplantation in ACLF is that of futility. There is a general agreement that in a context of organ shortage, transplantation is hardly justified if the expected 5-year survival is less than 50%. This cut off value is empirical and in clinical practice, much higher survival rates are an absolute prerequisite by regulatory agencies. Futility can be related to the severity of the underlying liver disease, the severity of extrahepatic organ failures, age and comorbidities. Until now, objective variables and clear cut off values that would define futility have not been identified. Not all organ failures weight equally on post-transplant mortality and respiratory failure is unlikely to recover. Recently, recommendations have been established by an international panel of multidisciplinary experts. The

consensus raised by this panel was that transplantation for ACLF is likely to be futile in patients with (i) respiratory failure with PaO₂/FiO₂ ratio < 150 mmHg and/or (ii) circulatory failure with norepinephrine dose > 1 µg/Kg/min and/or (iii) serum lactate level > 9 mmol/L.^[19] However, beyond threshold values related to organ failures, a decision for transplantation in patients with ACLF should also be balanced according to age and comorbidities.

References:

[1] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437, 1437 e1421-1429.

[2] Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S100-107.

[3] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.

[4] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.

[5] Durand F, Antoine C, Soubrane O. Liver Transplantation in France. *Liver Transpl* 2019;25:763-770.

[6] Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717-735.

[7] Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108-2116.

[8] Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*. *Crit Care Med* 2014;42:1666-1675.

[9] Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014;60:570-578.

[10] McPhail MJW, Parrott F, Wendon JA, Harrison DA, Rowan KA, Bernal W. Incidence and Outcomes for Patients With Cirrhosis Admitted to the United Kingdom Critical Care Units. *Crit Care Med* 2018;46:705-712.

[11] Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153-1162.

[12] Alexopoulos S, Matsuoka L, Cho Y, Thomas E, Sheikh M, Stapfer M, et al. Outcomes after liver transplantation in patients achieving a model for end-stage liver disease score of 40 or higher. *Transplantation* 2013;95:507-512.

[13] Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708-715.

[14] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of

acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-252.

[15] Knaak J, McVey M, Bazerbachi F, Goldaracena N, Spetzler V, Selzner N, et al. Liver transplantation in patients with end-stage liver disease requiring intensive care unit admission and intubation. *Liver Transpl* 2015;21:761-767.

[16] Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daures JP, Landais P, Feray C, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 2017;37:684-693.

[17] Nekrasov V, Matsuoka L, Kaur N, Pita A, Whang G, Cao S, et al. Improvement in the Outcomes of MELD \geq 40 Liver Transplantation: An Analysis of 207 Consecutive Transplants in a Highly Competitive DSA. *Transplantation* 2017;101:2360-2367.

[18] Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol* 2018;69:1047-1056.

[19] Weiss E, Saner F, Asrani SK, Biancchiofiore G, Blasi A, Lerut J, et al. When Is a Critically Ill Cirrhotic Patient Too Sick to Transplant? Development of Consensus Criteria by a Multidisciplinary Panel of 35 International Experts. *Transplantation* 2021;105:561-568.



COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

MODERADORES: ALBERTO QUEIROZ FARIAS (SP) E
MARIO REIS ALVARES DA SILVA (RS)

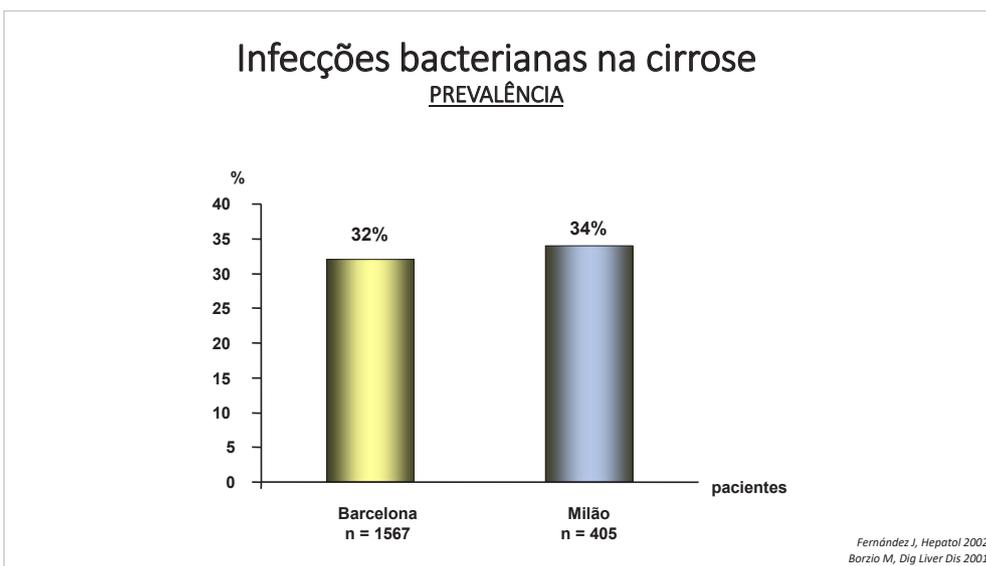
Carlos Terra



Manejo atual das infecções bacterianas na cirrose

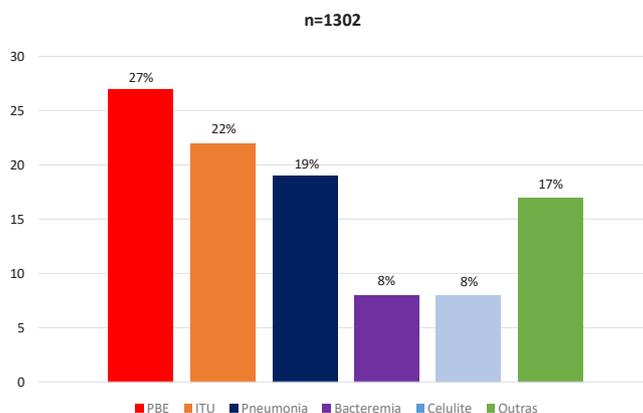
Eduardo Sica
Médico do serviço de Hepatologia do HUCFF – UFRJ
Mestrando em Clínica Médica/Hepatologia - UFRJ

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



Infecções bacterianas na cirrose

TIPOS DE INFEÇÃO



Piano S et al, Gastroenterol 2019

Infecções bacterianas na cirrose

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

EVENTOS PRECIPITANTES	ACLF (n=303)
Infecção bacteriana	98 (32%)
Hemorragia digestiva	40 (13%)
Alcoolismo ativo	69 (24%)
Outros	25 (8%)
Nenhum	126 (44%)

Moreau, Gastroenterology 2013

Infecções bacterianas na cirrose

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cirróticos descompensados com DA (235) ou ACLF (407)

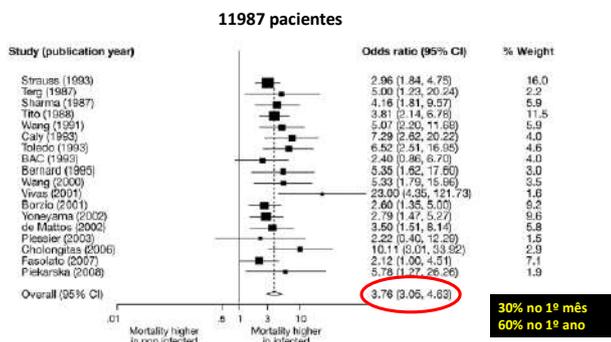
	Momento do diagnóstico		Durante a internação (149)	
	DA	ACLF	DA	ACLF
Prevalência de infecção n, (%)	59 (25)	152 (37)	32 (18)	117 (46)

 $p=0.001$ $p=0.001$

DA = Descompensação aguda
 ACLF = Acute on chronic liver failure

Fernandez J, Gut 2018

Infecções bacterianas na cirrose PROGNÓSTICO



Arvaniti V, Gastroenterol 2010

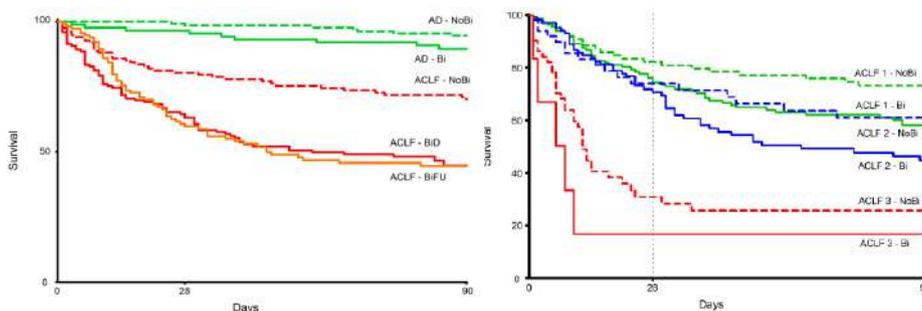
Infecções bacterianas na cirrose PROGNÓSTICO

	ACLF associado a infecção (152)	ACLF não associado a infecção (255)	p
Insuficiência cerebral	31%	17%	<0.01
Insuficiência respiratória	20%	10%	<0.05
Insuficiência circulatória	34%	18%	<0.001
Pontuação CLIF-C ACLF	54±11	48±9	<0.05
Ventilação mecânica	38%	22%	<0.001
Depuração extra-renal	33%	21%	<0.01
Mortalidade 90 dias	51%	38%	<0.05

Fernandez J, Gut 2018

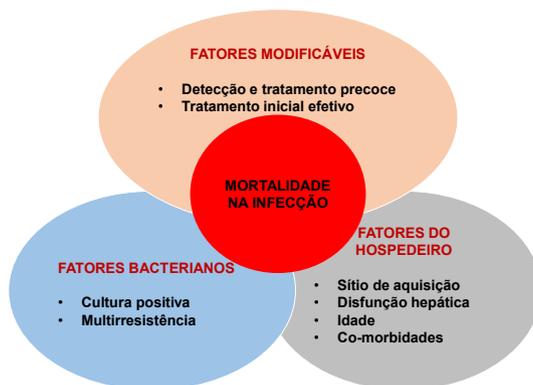
Infecções bacterianas na cirrose PROGNÓSTICO

Sobrevida livre de transplante em pacientes com descompensação aguda (AD) ou ACLF com e sem infecção



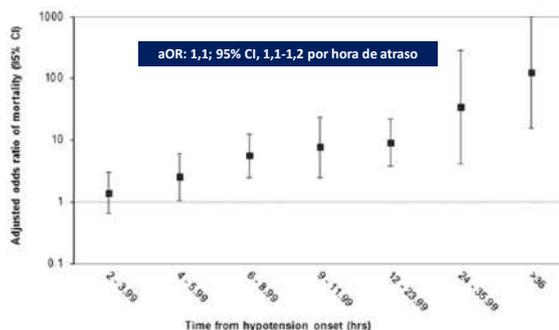
Fernandez J, Gut 2018

Infecções bacterianas na cirrose PROGNÓSTICO



Infecções bacterianas na cirrose TRATAMENTO

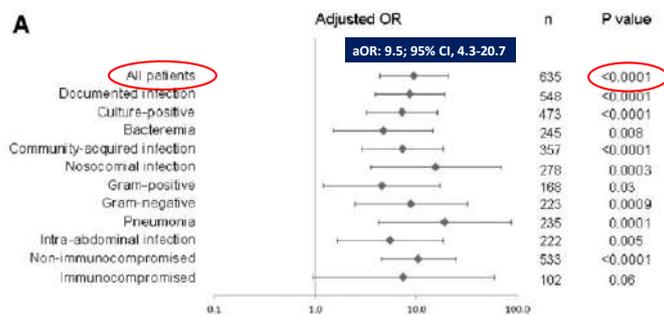
Tempo para o início da terapia e mortalidade



Arabi et al, Hepatol 2012

Infecções bacterianas na cirrose TRATAMENTO

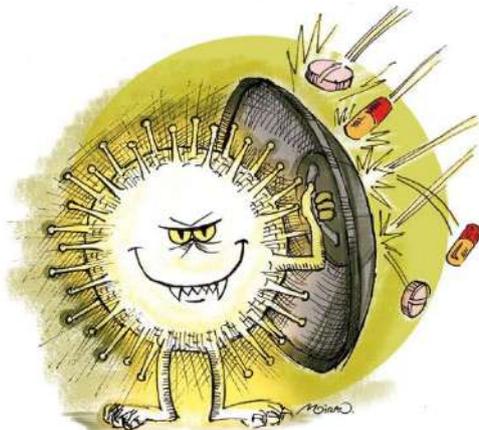
Impacto da inadequação da terapia empírica na mortalidade hospitalar



Arabi et al, Hepatol 2012

Infecções bacterianas na cirrose

MULTIRRESISTÊNCIA



MDR: multidrug resistant

Resistência a pelo menos 1 ABT de 3 famílias distintas

XDR: Extensively drug resistant

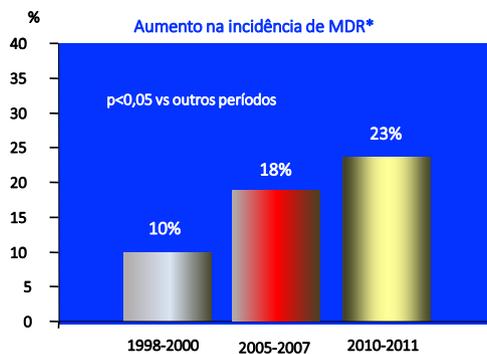
Resistência a pelo menos 1 antibiótico de todas as famílias exceto a no máximo 2

PDR: Pan drug resistant

Resistência a todos os ABT

Infecções bacterianas na cirrose

MULTIRRESISTÊNCIA - INCIDÊNCIA



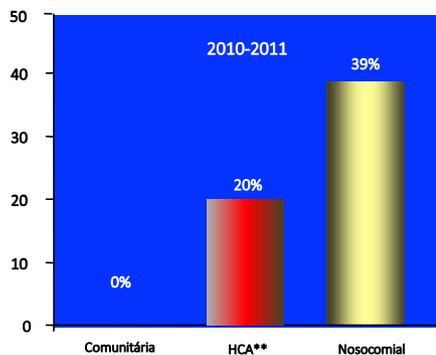
* Multidroga resistência

Fernández J, Hepatol 2002 e 2012

Infecções bacterianas na cirrose

MULTIRRESISTÊNCIA - INCIDÊNCIA

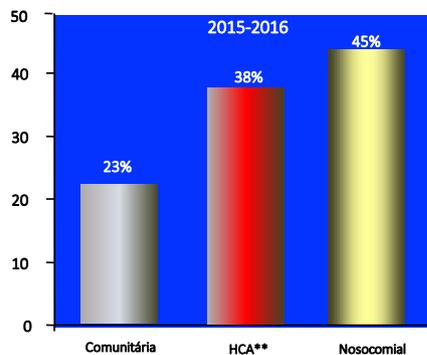
MDR* segundo o tipo da infecção



* Multidroga resistência

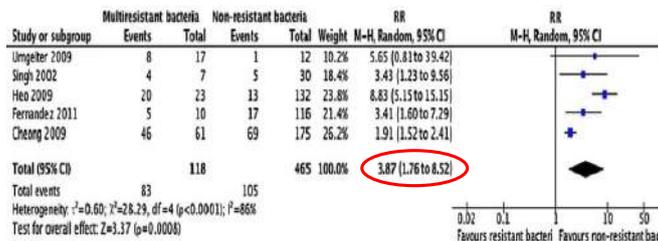
** Healty care associated

Fernández J, Hepatol 2012



Piano et al, Gastroenterology 2019

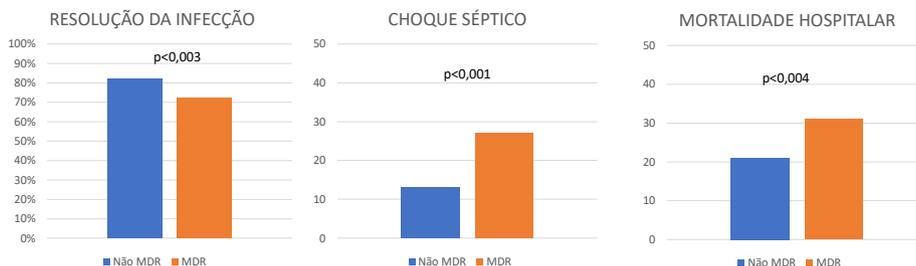
Infecções bacterianas na cirrose MULTIRRESISTÊNCIA - PROGNÓSTICO



Wiest, Gut 2012

Infecções bacterianas na cirrose MULTIRRESISTÊNCIA - PROGNÓSTICO

Impacto da resistência antimicrobiana no prognóstico (n=1302)



Piano et al, Gastroenterology 2019

Infecções bacterianas na cirrose MULTIRRESISTÊNCIA

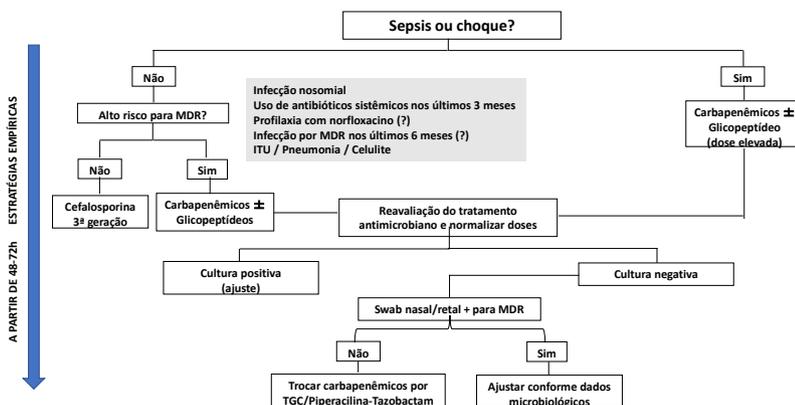
Fatores de risco

	Odds ratio	95% IC	p
Infecção nosocomial	2,65	1,75 – 4,01	<0,001
HCA*	1,62	1,04 – 2,52	0,032
Antibiótico sistêmico nos últimos 3 meses	1,92	1,32 – 2,80	0,001
ITU	2,48	1,59 – 3,87	<0,001
Pneumonia	3,20	1,83 – 5,59	<0,001
Celulite	2,92	1,41 – 6,09	0,04

* Healy care associated

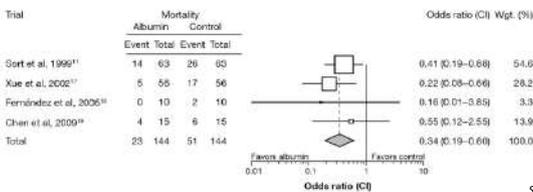
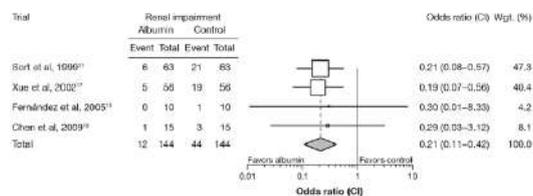
Piano et al, Gastroenterology 2019

Infecções bacterianas na cirrose ALGORITMO DE TRATAMENTO



Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

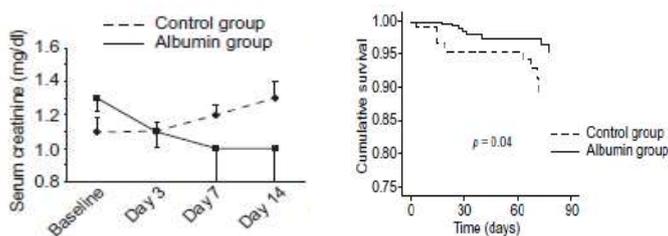
PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA



Salerno et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

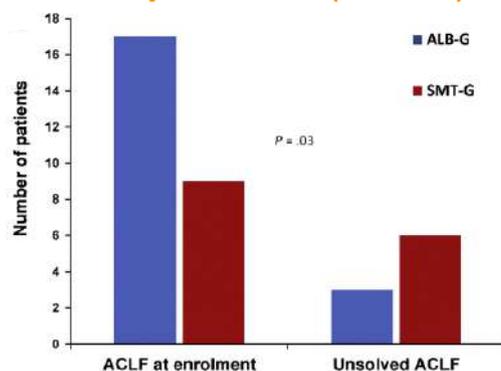
INFECÇÕES NÃO-PBE (INFECIR-1)



Guevara & Terra, J Hepatol, 2013

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

INFECÇÕES NÃO-PBE (INFE CIR-2)



Fernández et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2020

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

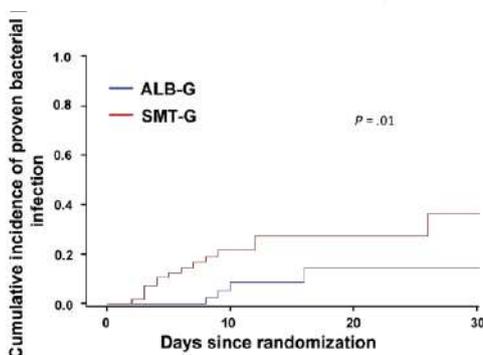
INFECÇÕES NÃO-PBE (INFE CIR-2)

VARIÁVEL	ALBUMINA + ABT (n=61)	p	ANTIBIÓTICOS (n=57)	p
CREATININA SÉRICA (mg/dL)				
Basal	1.3±0.7		1.1±0.4	
Dia 3-7	1.1±0.6	0.0116	1.1±0.4	0.1513
SÓDIO SÉRICO (mEq/L)				
Basal	131.2±6.2		132.7±5.4	
Dia 3-7	134.9±5.7	<0.0001	133.5±5.1	0.0905
PAM (mmHg)				
Basal	78.1±11.7		79.1±11.0	
Dia 3-7	82.1±11.8	0.0167	80.1±10.5	0.4758
RENINA PLASMÁTICA (μUI/m)				
Basal	242 (46-903)		125 (34-399)	
Dia 3-7	161 (18-393)	0.0002	91(25-768)	0.4426

Fernández et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2020

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

INFECÇÕES NÃO-PBE (INFE CIR-2)



Fernández et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2020

Infecções bacterianas na cirrose

PAPEL DA ALBUMINA

INFECÇÕES NÃO-PBE (INFE CIR-2)

PACIENTES COM CIRROSE AVANÇADA E INFECÇÕES NÃO-PBE QUE RECEBEM A COMBINAÇÃO DE ALBUMINA E ANTIBIÓTICOS TÊM MELHORES RESULTADOS DO QUE PACIENTES QUE RECEBEM APENAS ANTIBIÓTICOS.

VARIÁVEL	ALBUMINA + ABT	ANTIBIÓTICOS	p
RESOLUÇÃO DO ACLF	14/17 (82%)	3/9 (33%)	0.03
NOVA INFECÇÃO	6/61 (9,8%)	14/57 (24,5%)	0.03
MELHORA DA FUNÇÃO CIRCULATORIA E RENAL			

Fernández et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2020

SANGRAMENTO POR COAGULOPATIA: COMO PREVENIR E TRATAR?

Bleeding due to coagulopathy: how to prevent and treat?

Nicolas Intagliata, MD

Associate Professor of Medicine

University of Virginia, Charlottesville

The coagulopathy of liver disease is an emerging field of active study.^{1,2} It is now well accepted that routine coagulation parameters do not predict bleeding or thrombosis in patients with cirrhosis. Rather, coagulation in cirrhosis is a rebalanced, but fragile hemostatic system that may tilt towards bleeding or thrombosis via diminished pro/anti-coagulant pathways. Moreover, hypercoagulability, once anathema to the patient with cirrhosis, is now an accepted and frequently observed phenomenon in cirrhosis.³ As standard indices of coagulation are inaccurate in liver disease patients (e.g. INR), alternative, more global measures of coagulation have been evaluated, such as viscoelastic testing (VET) and thrombin generation assay (TGA). These tests may offer a more accurate assessment of the entire coagulation system.⁴⁻⁶

One major goal of this field is to develop a clearer understanding of the coagulation system in cirrhosis so clinicians can predict and prevent bleeding and thrombosis. Our understanding of the pathophysiology of cirrhosis and hepatic decompensation is rapidly expanding. Patients with acute decompensation are at risk for developing acute on chronic liver failure (ACLF) and are at high risk for mortality.⁷ The re-balanced coagulation system in cirrhosis is particularly susceptible to exogenous perturbations during hepatic decompensation (e.g. infection, liver failure, and acute kidney injury (AKI)).^{8,9} However, the causal role of these events in relationship to the risk of bleeding and thrombosis remains under-investigated.^{10,11}

Patients with decompensated liver disease are frequently hospitalized and undergo multiple invasive procedures. Current strategies using conventional coagulation parameters to direct pre-procedural prophylaxis likely lead to unnecessary over-transfusion.⁴ Data are lacking to assist clinicians in prediction of bleeding events associated with invasive procedures common to hospitalized patients.

Studies examining bleeding in patients with cirrhosis undergoing procedures vary tremendously in study design, patient population, and outcome definitions.¹² It is challenging to compare prevalence of bleeding events in these studies as they did not adhere to uniform bleeding definitions and were conducted in patients with varying degrees of hepatic decompensation in outpatient and/or inpatient settings. It is also important to recognize that bleeding from procedures depends on the risk of the procedure and is not uniform. Studies conducted examining safety of procedures in general¹³ or specific procedures in cirrhosis, such as paracentesis^{14,15}, have been published and overall report generally low rates of associated bleeding. Most of these studies are retrospective, highly variable, do

not control for prophylaxis, and lack uniform outcome definitions.

De Pietri et al. conducted a randomized control trial of patients undergoing procedures with decompensated cirrhosis (majority Child-Turcotte-Pugh (CTP) C).⁴ They report one bleeding event (major bleed, defined by WHO bleeding score) in 60 patients (1.7%). Another study conducted in advanced cirrhotic patients listed for liver transplantation (mean MELD 22) reported a higher prevalence of procedural related bleeding in 20% of patients (10/50).¹⁶ This study did not use a validated definition of bleeding. A retrospective study in a large cohort of majority compensated cirrhosis (278/363 (77%) CTP A or B) found a low prevalence of bleeding events (defined by WHO bleeding score) with only 10 post-procedural bleeding events or 2.8% of the cohort.¹³ Recently 2 large multicenter randomized control trials have investigated the efficacy and safety of thrombopoetin agonists (TPO) to improve thrombocytopenia for planned procedures in patients with cirrhosis.^{17,18} Both studies were conducted in a cohort of majority compensated cirrhosis and included mainly low risk procedures. A range of incident bleeding events (minor and major defined by WHO bleeding score) was 2.6% to 5.6%.

Other studies have reported varying rates of in-hospital bleeding in patients with decompensated cirrhosis. Drolz et al. studied 211 patients in the intensive care unit with decompensated cirrhosis (CTP C) and ACLF.¹⁹ While reported rates of bleeding included both portal hypertension and non-portal hypertension bleeding, 6.7% of patients developed bleeding (ISTH definition of bleeding) unrelated to portal hypertension with the majority of these (10/14) related to procedures or surgical interventions.

The literature in this field suffers from a lack of uniform outcome definitions and widely varying cohorts.¹² The true incidence or prevalence of procedural-related bleeding events in patients with cirrhosis is likely dependent on multiple factors including the severity of liver disease, pre-procedural characteristics, and the level of risk of procedure.

Recent guideline recommendations from the AASLD address the challenge surrounding prediction of procedural related bleeding in patients with cirrhosis and provide guidance on management.²⁰ Conventional parameters, such as platelet count and INR, do not accurately reflect the state of the hemostatic system and using these as guides for prophylaxis or treatment of bleeding is discouraged. Rather, this complex system is subject to myriad dynamic factors which can change rapidly in patients and future research should continue to work to reveal potential predictors of bleeding.

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.

2. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491-1506.

3. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, et al. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010;52:355-61.

4. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepa-*

tology 2016;63:566-73.

5. Vuyyuru SK, Singh AD, Gamanagatti SR, et al. A Randomized Control Trial of Thromboelastography-Guided Transfusion in Cirrhosis for High-Risk Invasive Liver-Related Procedures. *Dig Dis Sci* 2020;65:2104-2111.

6. Rocha LL, Neto AS, Pessoa CMS, et al. Comparison of three transfusion protocols prior to central venous catheterization in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2019.

7. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S131-43.

8. Fisher C, Patel VC, Stoy SH, et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. *J Crit Care* 2018;43:54-60.

9. Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D, et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study. *Liver Int* 2019;39:694-704.

10. Intagliata NM, Davis JPE, Lafond J, et al. Acute kidney injury is associated with low factor XIII in decompensated cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2019;51:1409-1415.

11. Zanetto A, Rinder HM, Campello E, et al. Acute Kidney Injury in Decompensated Cirrhosis Is Associated With Both Hypo-coagulable and Hyper-coagulable Features. *Hepatology* 2020;72:1327-1340.

12. Schepis F, Turco L, Bianchini M, et al. Prevention and Management of Bleeding Risk Related to Invasive Procedures in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2018;38:215-229.

13. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017;38:79-82.

14. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L, et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:906-9.

15. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-8.

16. Giannini EG, Greco A, Marenco S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:899-902; quiz e109.

17. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology* 2019;70:1336-1348.

18. Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018;155:705-718.

19. Drolz A, Ferlitsch A, Fuhrmann V. Management of Coagulopathy during Bleeding and Invasive Procedures in Patients with Liver Failure. *Visc Med* 2018;34:254-258.

20. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by



MANEJO DO HEPATOPATA CRÍTICO

MODERADORES: JOSÉ EYMARD DE MEDEIROS NETO (AMIB/SBH) E
CACILDA PEDROSA (AMIB/SBH)

HEPATITE ALCOÓLICA: COMO PREVENIR DISFUNÇÃO ORGÂNICA

Liana Codes

Mensagens

- *Hepatite alcóolica (HA) é uma condição grave, associada a complexas alterações imunológicas. É um dos principais fatores desencadeantes da insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA).*
- *HA é frequentemente associada a infecções bacterianas e fúngicas. É fundamental a adoção de estratégias adequadas para o tratamento de infecções nesses casos.*
- *Corticoterapia continua sendo a primeira linha de tratamento, mas é ineficaz em pacientes com HA e ACLF de alto grau. Deve-se identificar precocemente a não resposta ao corticóide, pois a ausência de resposta se associa a prognóstico reservado (Lille > 0.56: sobrevida 25-30 % em 6 meses).*
- *O transplante hepático é considerado como terapia de resgate para casos altamente selecionados de HA grave.*
- *A abstinência etílica melhora a sobrevida de curto e longo prazo. Abordagem multidisciplinar e medidas educativas são essenciais. O tratamento da dependência química reduz os desfechos negativos da DHRA*

Doença hepática relacionada ao álcool (DHRA) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Hepatite alcoólica (HA) é uma das formas de apresentação da DHRA, caracterizada pela icterícia de início recente e sinais de insuficiência hepática em indivíduos com o consumo ativo e recente de álcool. A HA grave, caracterizada pela Função Discriminante (Maddrey) ≥ 32 se associa a um alto risco de mortalidade em curto prazo.

Estudos recentes mostram que nos últimos anos houve um aumento das hospitalizações por DHRA, sobretudo entre os indivíduos jovens, do sexo feminino, com menos de 35 anos, que cursam com HA grave associada a insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA), gerando necessidade de internações prolongadas, uso de suportes artificiais, altos custos hospitalares e mortalidade intra hospitalar ainda importante^[1].

Em 2020, o estudo PREDICT^[2] sugeriu que a descompensação aguda (DA) da cirrose esteja relacionada sobretudo ao processo inflamatório sistêmico, havendo fenótipos distintos com riscos diferentes de falências orgânicas e desfechos negativos em curto prazo. Nesse estudo, observou-se

que 97.4% dos pacientes com fatores precipitantes identificados de DA tinham infecções bacterianas ou hepatite alcoólica grave, juntas ou isoladamente. Desta forma, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento desses fatores precipitantes são pontos-chaves na melhora do prognóstico da cirrose descompensada.

O corticóide continua sendo opção de tratamento para pacientes com HA grave, mas seus benefícios são limitados. A presença de IHCA e sua gravidade são associadas com diminuição das chances de resposta à corticoterapia^[3]. Apenas 37.5% dos pacientes tratados com prednisona foram respondedores na presença de IHCA graus 2 e 3. Esses índices de resposta são muito baixos para corroborar o uso de corticóide em pacientes com IHCA de alto grau. O PREDICT mostrou ainda que a mortalidade com 28 e 90 dias não foi significativamente diferente em pacientes que recebem ou não corticoterapia. Por outro lado, o mesmo estudo mostrou que estratégias de cobertura antibiótica para flora multirresistente foi mais efetiva em resolver infecções do que o emprego de esquemas clássicos de antibióticos. O planejamento de antibiotioterapia adequada diminuiu a incidência cumulativa de IHCA em pacientes com descompensação aguda, bem como mortalidade em 90 dias.

O transplante hepático precoce para pacientes graves, com critérios de seleção bem definidos, tem sido cada vez mais realizado com resultados bastante favoráveis. A percentagem de recidiva do consumo alcoólico tem sido inferior a 15%. Alguns especialistas sugerem a redução do período de abstinência de 6 para 1-3 meses, embora esta estratégia, em termos de ganhos de sobrevida, pareça inferior ao transplante precoce. Um score avaliando parâmetros sociais e de adicção está sendo avaliado de forma prospectiva pelo grupo de Lille^[4]

Vale ainda ressaltar a importância do manejo multidisciplinar com a adoção de terapia comportamental e farmacoterapia em alguns casos. Estudos mostram que o tratamento da dependência química tem melhorado os desfechos em pacientes com cirrose relacionada ao álcool^[5]

Referências

1. Singal AK, Arora S, Wong RJ et al. Increasing burden of acute-on-chronic liver failure among alcohol-associated liver disease in the young population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2019,001:1-8.doi.org/1014309/ajg.0000000000000411
2. Trebicka J, Fernandez J, Papp M et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of Hep* 2021, 74 :1097-1108. Doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019
3. Sersté T, Cornolle A, Njimi H et al. The prognostic value of acute-on-chronic-liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J of Hep*, 2018, 69:318-324. Doi.org/10.1016/j.jhep.201802.022
4. Mathurin P. Early liver transplantation for acute alcoholic hepatitis:we can't say no. *J of Hep*, 2021, doi .org/10.1016/j.jhep.2021.05.019.
5. Rogal S, Youk A, Zhang H et al.Impact of alcohol use disorders treatment on clinical outcomes

RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS: SEDOANALGESIA, VENTILAÇÃO, TROMBOPROFILAXIA E PROFILAXIA DE ÚLCERA DE ESTRESSE

Luana Fernandes Machado

Mensagens

- *Analgesia deve ser considerada antes da sedação*
- *Sedativos devem ser usados para induzir apenas sedação leve*
- *Utilizar escala de monitoramento de sedação e protocolo de sedação leve*
- *Utilizar preferencialmente sedativos não benzodiazepínicos nas menores doses possíveis para atingir o alvo de sedação*

Pacientes críticos são sujeitos a inúmeros procedimentos causadores de dor. Aproximadamente 75% dos pacientes reportam dor severa, 30% dor em repouso e 50% durante os procedimentos de enfermagem. Pela dificuldade em sua avaliação e controle a dor é muitas vezes menosprezada, podendo comprometer a recuperação e o bem-estar do paciente.

A agitação é comum em paciente críticos e pode ser decorrente de muitas etiologias. Devemos identificar e tratar imediatamente as causas da agitação, como delírio, encefalopatia hepática, dor, hipoxemia, hipotensão, hipoglicemia, abstinência de álcool ou drogas. É importante aperfeiçoar o ambiente com controle do ruído, redução da exposição do paciente e controle de temperatura do ambiente.

Idealmente a analgesia deve ser considerada antes da sedação. Quando for necessário sedação os sedativos devem ser usados para induzir sedação leve. Deve-se ter como meta a redução diária da dose do sedativo através de:

- **Protocolos de sedação:** Algoritmos para ajuste dos sedativos pela enfermagem com intuito de manter o paciente em sedação superficial;
- **Não sedação:** Opção por manter o paciente em analgesia sem sedação que deve ser utilizada de acordo com a necessidade e por curtos períodos de tempo;

• Despertar diário: Suspender a sedação pela manhã até o paciente apresentar algum despertar, incômodo ou indícios de má adaptação à ventilação mecânica (tosse, movimentos, fâcies de dor). Em seguida, deve-se retornar a metade da dose, e titulá-la conforme necessário.

As melhores escalas para avaliação de dor em UTI são:

• **Escala BPS – Behavioral Pain Scale (Ferramenta de Avaliação de Dor Comportamental):** avalia expressão facial, movimentos de membros superiores e adaptação ao ventilador.

• **Escala CPOT – Critical Care Pain Observation Tool (Ferramenta de Observação da Dor Crítica):** avalia expressão facial, movimentos corporais, tensão muscular e adaptação ao ventilador.

A escala mais utilizada para avaliação de Sedação é a Escala de RASS demonstrada na tabela abaixo. Devemos manter idealmente o paciente entre -2 e 0.

Pontuação	Classificação	Descrição
4	Combativo	Combativo, violento, risco para a equipa
3	Muito agitado	Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador
1	Inquieto	Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos
0	Alerta e calmo	Alerta, calmo
-1	Sonolento	Adormecido, facilmente despertável, mantém contacto visual por mais de 10 segundos
-2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
-3	Sedação moderada	Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual
-4	Sedação intensa	Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta a estímulo verbal ou físico

Em relação a droga de escolha devemos evitar o uso de benzodiazepínico por ser uma droga metabolizada no fígado de meia vida longa no paciente hepatopata. Sedativos não benzodiazepínicos são recomendados para melhorar os resultados clínicos de pacientes em ventilação mecânica e para reduzir a incidência de delirium. O propofol é útil para fornecer sedação leve com rápido despertar após a interrupção do medicamento e geralmente são necessárias doses menores. A dexmedetomidina é uma boa opção e é permitida para pacientes que não estão intubados. Portanto sua infusão não precisa ser interrompida durante o desmame para extubação. Seu metabolismo

é hepático sendo necessária dose menor em paciente hepatopata assim como preconizado para o propofol.

O ajuste de dose em pacientes hepatopatas é complexo. Dados sobre a modificação da dose do medicamento para pacientes com hepatopatia crônica são limitados. A redução empírica da dose combinada com monitoramento clínico é a melhor estratégia. A seleção de medicamentos, o ajuste de dose e o monitoramento do paciente envolvem uma abordagem multidisciplinar (hepatologia, intensivista, equipe de enfermagem, farmácia e outras subespecialidades médicas).

Ventilação Mecânica

• **Estratégia de ventilação mecânica protetora com baixas pressões de via aéreas e baixos volumes correntes**

• **Atenção às medidas de prevenção de pneumonia associada a ventilação mecânica**

O paciente hepatopata crítico pode necessitar de intubação orotraqueal e ventilação mecânica durante sua internação em UTI por: alteração de nível consciência com Escala de Glasgow < 8 ou Agitação psicomotora perigosa secundária a EH grau III ou IV, instabilidade hemodinâmica ou insuficiência respiratória e/ou hipoxemia.

Assim como qualquer outro paciente crítico deve-se utilizar estratégia de ventilação mecânica protetora com baixas pressões de vias aéreas e baixo volume corrente que deve ser ajustado para peso predito pela altura do paciente. Utilizar a menor PEEP possível para não comprometer o retorno venoso.

Os parâmetros devem ser ajustados de forma semelhante a outros pacientes críticos conforme as recomendações:

- FIO₂ necessária para manter a saturação arterial de oxigênio entre 93 a 97%.
- Volume corrente até 6 mL/kg e manter a pressão de platô menor que 30 cmH₂O
- Modo assistido controlado a Volume (VCV) ou pressão (PCV)
- Frequência Respiratória inicial controlada entre 12- 16 rpm
- PEEP que evite colapso pulmonar guiada pela FiO₂ necessária para manter oxigenação adequada

É importante instituir medidas para prevenção de pneumonia associada a ventilação mecânica como: manutenção da cabeceira elevada a 30°, controle rigoroso de pressão de cuff (Manter entre 25 e 30 cmH₂O) e realização de teste de ventilação espontânea diariamente para avaliar a retirada da ventilação. O balanço hídrico positivo está associado a maior tempo de ventilação me-

cânica e piores desfechos em UTI. Portanto, devemos evitar hipervolemia evitando a congestão pulmonar.

O paciente hepatopata crítico pode apresentar hipertensão intra-abdominal e isso pode se relacionar com a ventilação mecânica. O impacto da alta pressão expiratória final positiva (PEEP > 12 cmH₂O) na PIA é considerado leve e adiciona 1-2 mmHg no valor. O aumento da PIA por ser transmitido ao tórax e predispõe colapso. O ajuste da Peep deve levar em consideração o valor da PIA e devemos evitar PEEP baixa em paciente com PIA > 12 cmH₂O.

Tromboprofilaxia

• O hepatopata crítico deve receber tromboprofilaxia farmacológica exceto se alto risco para sangramento (plaqueta < 50.000) ou sangramento ativo

A trombocitopenia ou disfunção plaquetária associadas a anormalidades da coagulação são comuns em pacientes hepatopatas. Aproximadamente 75% dos pacientes cirróticos apresenta trombocitopenia leve (75.000 a 150.000 / mL) e 13% trombocitopenia moderada (50.000 a 75.000 / mL). No entanto, esses pacientes apresentam alta incidência de trombose venosa portal e idiopática, o que significa que a coagulopatia da cirrose não protege contra a trombose. As situações associadas à trombocitopenia leve/ moderada (> 50.000/mm³) não devem interferir nas decisões de prevenção de TEV. Na trombocitopenia grave (<50.000/mm³), no entanto, a profilaxia deve ser considerada individualmente.

As recomendações da American College of Chest Physicians sugerem o uso tromboprofilaxia com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular para todos os pacientes gravemente enfermos, exceto se alto risco de sangramento (plaqueta < 50.000, sangramento nos últimos 3 meses ou úlcera gastroduodenal ativa) ou sangramento ativo. Para pacientes criticamente enfermos que estão sangrando ou tem alto risco de sangramento sugere-se Tromboprofilaxia mecânica até o risco de sangramento diminuir. Quando o risco de sangramento diminuir, deve-se iniciar tromboprofilaxia farmacológica.

Todos os pacientes hepatopatas internados em UTI devem receber Tromboprofilaxia farmacológica exceto se alto risco para sangramento (plaqueta < 50.000) ou sangramento ativo. A profilaxia farmacológica deve ser preferencialmente com heparina de baixo peso molecular (40 mg SC 1 vez ao dia). Se não estiver disponível ou houver contra indicação deve-se utilizar heparina não fracionada 5.000U SC 2 a 3 vezes ao dia.

Profilaxia de úlcera de Estresse

• Profilaxia de úlcera de estresse está indicada para a maioria dos pacientes hepatopatas internados em UTI

O paciente hepatopata tem altíssimo risco de sangramento gastrointestinal, sendo indicado profilaxia farmacológica para úlcera de estresse para a grande maioria dos pacientes hepatopatas internados em unidade de terapia intensiva.

Segundo as Diretrizes da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para profilaxia de úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva a insuficiência hepática crônica é considerada um fator de risco menor para sangramento do trato gastrointestinal. Essa diretriz sugere o seguinte algoritmo para definição da prescrição de profilaxia de úlcera de estresse:

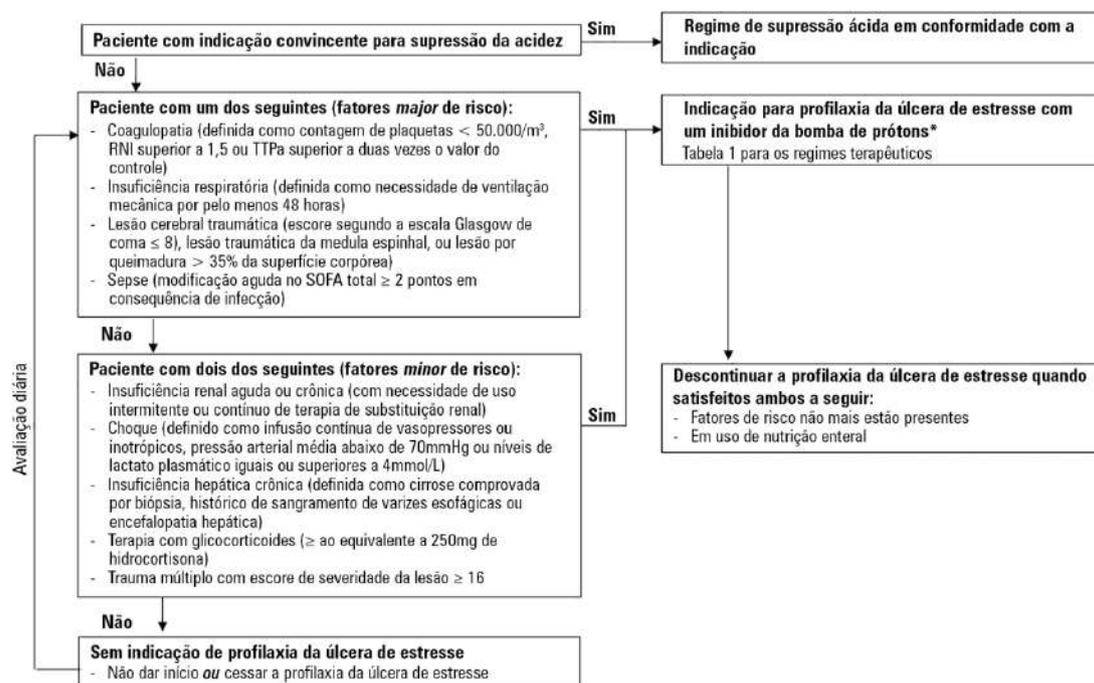


Figura 1 - Algoritmo para profilaxia de sangramento da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. * Em caso de infecção por *Clostridium difficile* e indicação de profilaxia da úlcera de estresse, dar preferência a antagonistas do receptor H2 da histamina. RNI - Razão Normalizada Internacional; TTPa - tempo de tromboplastina parcialmente ativada; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment.

A melhor droga para profilaxia de úlcera de estresse ainda é um assunto controverso. Os inibidores de bomba de prótons parecem estar associados com maior incidência de pneumonia associada a ventilação e não serem superiores a antagonista de receptor H2 da histamina na prevenção de sangramento gastrointestinal. Mas não existe recomendação objetiva da superioridade de antagonistas de receptor H2 de histamina. Sugere-se ajuste de dose para inibidores de bomba de prótons em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, mas a dose adequada é desconhecida. Os antagonistas de receptores H2 da histamina devem ser ajustados em paciente com insuficiência renal e clearance de creatinina < 50 mL/min/m². A melhor droga é a que você tiver disponível no seu serviço e deve ser definida conforme protocolo institucional.

Referências bibliográficas:

1. Manejo do paciente hepatopata crítico. *Arq gastroenterol.* 2015(supl1):55-72.
2. Diretrizes de prática clínica para a prevenção e tratamento da dor, agitação / sedação, delirium, imobilidade e perturbação do sono em pacientes adultos na uti. *Crit care med.* Setembro de 2018; 46⁽⁹⁾: e825-e873. Doi: 10.1097 / ccm.0000000000003299
3. Pinheiro, ARPQ; Marques, RMD. Behavioral pain scale e critical care pain observation tool para avaliação da dor em pacientes graves intubados orotraquealmente. Revisão sistemática da literatura. *Rev bras ter intensiva.* 2019;31⁽⁴⁾:571-581
4. Diretrizes brasileiras de ventilação mecânica. Associação de medicina intensiva brasileira e sociedade brasileira de pneumologia e tissologia. 2013
5. De late, i.e., malbrain, m.l.n.g. & de waele, j.j. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit care* 24, 97(2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1>
6. Sogaard kk, horváth-puhó e, grønbaek h, jepsen p, vilstrup h, sørensen ht. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am j gastroenterol.* 2009 jan;104⁽¹⁾:96-101. Doi: 10.1038/ajg.2008.34. Pmid: 19098856.
7. Tufano a, guida a, di minno mn, prisco d, cerbone am, di minno g. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin thromb hemost.* 2011 apr;37⁽³⁾:267-74. Doi: 10.1055/s-0031-1273090. Epub 2011 mar 31. Pmid: 21455860.
8. Chindamo et al. Bleeding risk assessment for venous thromboembolism prophylaxis. *J vascul bras.* 2021;20:e20200109. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200109>.
9. Kahn sr, lim w, dunn as, cushman m, dentali f, akl ea, cook dj, balekian aa, klein rc, le h, schulman s, murad mh. Prevention of vte in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 feb;141(2 suppl):e195s-e226s. Doi: 10.1378/chest.11-2296. Pmid: 22315261; pmcid: pmc3278052.
10. Beitland s, sandven i, kjærvik lk, sandset pm, sunde k, eken t. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care med.* 2015 jul;41⁽⁷⁾:1209-19. Doi: 10.1007/s00134-015-3840-z. Epub 2015 may 14. Pmid: 25971389.
11. Wang y, ye z, ge l, siemieniuk rac, wang x, wang y, hou l, ma z, agoritsas t, vandvik po, perner a, møller mh, guyatt gh, liu l. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. *Bmj.* 2020 jan 6;368:l6744. Doi: 10.1136/bmj.l6744. Pmid: 31907166; pmcid: pmc7190057.
12. Ye z, reintam blaser a, lytvyn l, wang y, guyatt gh, mikita js, roberts j, agoritsas t, bertschy s, boroli f, camsooksai j, du b, heen af, lu j, mella jm, vandvik po, wise r, zheng y, liu l, siemieniuk rac. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *Bmj.* 2020 jan 6;368:l6722. Doi: 10.1136/bmj.l6722. Pmid: 31907223.
13. Mendes, jj; silva, mj; miguel, ls; gonçaves, ma; oliveira, mj; oliveira, cl; et al. Diretrizes da sociedade portuguesa de cuidados intensivos para profilaxia da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. *Rev bras ter intensiva.* 2019; 31⁽¹⁾: 5-14.

MANEJO DA COVID-19 NO HEPATOPATA

Management of COVID-19 in patients with cirrhosis

Manuel Mendizabal (ARG)

Hepatology and Liver Transplant Unit, Austral University Hospital, Pilar, Argentina

Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)

Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsible for the coronavirus disease 2019 (COVID-19), causes substantial pulmonary disease. Chronic liver disease and cirrhosis are common conditions presenting a systemic immunocompromised status⁽¹⁾. Thus, bacterial infections are a common cause of liver-related complications in patients with cirrhosis⁽²⁾. Viral infections have been less described in this population. Circulating cytokines and chemokines have been proposed to further contribute to hepatocyte and endothelial damage and the consequent hepatic decompensation⁽³⁾. SARS-CoV-2 infection in patients with cirrhosis has been associated with detrimental outcomes. We know from different retrospective studies that mortality in this population is high, ranging from 16% to 42%⁽⁴⁻⁹⁾. A large international study identified greater age and alcohol-related liver disease as risk factors for death in patients with cirrhosis hospitalized for COVID-19⁽¹⁰⁾. As expected, high rates of acute hepatic decompensation and acute-on-chronic liver failure (ACLF) were also observed in patients with cirrhosis and SARS-CoV-2 infection^(4,5,10). This short review describes the impact of COVID-19 in patients with cirrhosis and the limited therapeutic options we have in this critical population.

Impact of COVID-19 in patients with cirrhosis

Cirrhosis is associated with immune dysfunction, which is related to a bad COVID-19 prognosis⁽³⁾. In patients with severely decompensated cirrhosis, systemic inflammation can affect the function of tissue somatic cells and modify the clinical manifestation of cirrhosis⁽¹⁾. An analysis from 2286 patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection from 11 countries in Latin America revealed that cirrhosis was strongly associated with death (aOR, 3.1; 95% CI, 1.9-4.8)⁽¹¹⁾. A multinational study including 745 patients with chronic liver disease also identified cirrhosis to be associated with detrimental outcomes (OR, 9.3, CI 95% 4.8-18.1). Importantly, in both studies, the main cause of death was lung injury, with only 19% to 22% of the patients dying due to cirrhosis-related complications. These findings strongly suggest that cirrhosis is a driving force in lung injury development, and this relationship could be due to cirrhosis-associated immune dysfunction^(1,3).

Interestingly, an analysis of 88,747 COVID-19-positive individuals revealed that patients with cirrhosis were less likely to test positive than patients without cirrhosis (8.5% vs. 11.5%; OR, 0.83; 95% CI, 0.69 to 0.99)⁽⁸⁾. As previously described, patients with cirrhosis exhibited increased 30-day mortality and ventilation rates (17.1% and 13.0%, respectively), being 4.1 times more likely to undergo mechanical ventilation and 3.5 more likely to die^(5,11). In the previously mentioned prospective

study from LATAM the mortality rate in patients with cirrhosis was 46%⁽¹¹⁾. This finding was strikingly higher than the rate reported in studies from Europe and North America (30-34%) and similar to a small cohort from India (42%)^(4,5,10) (Table 1). We can speculate that this might be the consequence of treating patients with advanced liver disease and multi-organ failure in a region with a fragile health care system. Despite this potential limitation, infected patients with cirrhosis have a uniformly worse crude prognosis compared to uninfected patients⁽²⁾. Whether SARS-CoV-2 infection outcomes are similar to other acute precipitants, including bacterial infection in patients developing ACLF, remains uncertain. A study from Italy reported significantly higher mortality in patients with cirrhosis and SARS-CoV-2 compared with bacterial infection⁽⁵⁾. Viral infections in patients with cirrhosis have also been associated with high mortality rates. Influenza virus infection has been associated with an 18% mortality rate in patients with cirrhosis⁽¹²⁾. These studies underscore the concept that infections are associated with ACLF and excessive systemic inflammation leading to organ dysfunction through direct deleterious effects on microcirculatory homeostasis and mitochondrial function⁽³⁾.

Treatment of COVID-19 in patients with cirrhosis

The pandemic represents a challenging scenario for patients with cirrhosis and their treating physicians. There is a strong association between liver disease severity and death after SARS-CoV-2 infection, highlighting the importance of carefully monitoring these patients guided by individual risk, institutional resources and the local burden of COVID-19^(11,13). The accepted strategy for the management of ACLF is treating the precipitating factor whilst providing intensive monitoring and support of failing organs. Specific treatment against SARS-CoV-2 has not been evaluated in patients with cirrhosis. Table 2 describes drugs commonly used in patients with COVID-19 and their association with liver injury. Thus far, no specific therapy was associated with increased survival in this population. Recently, mRNA-based vaccines for SARS-CoV-2 were associated with a 64.8% decrease in the development of COVID-19 infection after the first dose and a 78.% decrease after the second dose⁽¹⁴⁾. They also appear to be highly associated with a reduction in hospitalization and death due to COVID-19. These findings strengthen the hope that these vaccines may mitigate the effects of COVID-19 pandemic on individuals with cirrhosis. We still need more data regarding effectiveness in this population of other vaccine types more widely used in Latin America (i.e. inactivated virus or viral vectors).

Table 1. Reported mortality in patients with cirrhosis and SARS-CoV-2 infection

Author [Ref]	Population	Only hospitalized patients	N	Mortality
Bajaj ^[4]	NACSELD	Yes	11/37	30 %
Iavarone ^[5]	North of Italy	Yes	17/50	34 %
Mendizabal ^[11]	LATAM	Yes	46/96	46 %
Ge ^[6]	N3C	No	80/8.941	8.9 %

Shalimar ^[7]	India	Yes	11/26	42%
Ioannou ^[8]	Veterans	No	55/305	18 %
Bellj ^[9]	ELITA/ELTR	No	3/1137	32.7%

Table 2. Association between specific COVID-19 therapies and liver injuries

Drugs	Liver injury
Lopinavir-ritonavir	Increased AST/ALT and Bilirubin
Remdesevir	increased AST/ALT
Tocilizumab	Significant increased ALT
Antibiotics	multiple presentations
Corticosteroids	Increased liver enzymes

References

- Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.* 2014;61:1385-1396.
- O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:2367-2374.
- Martinez MA, Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression . *Hepatol. Commun.* 2021;5:1138-1150.
- Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2020;70:531-536.
- Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J. Hepatol.* 2020;73:1063-1071.
- Ge J, Pletcher MJ, Lai JC. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: a N3C Study. *Gastroenterology* 2021 [online ahead of print]
- Shalimar, Elhence A, Vaishnav M, et al. Poor outcomes in patients with cirrhosis and Corona Virus Disease-19. *Indian J. Gastroenterol.* 2020;39:285-291.
- Ioannou GN, Liang PS, Locke E, et al. Cirrhosis and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in US Veterans: Risk of Infection, Hospitalization, Ventilation, and Mortality. *Hepatology* 2021;74:322-335.

9. Belli LS, Duvoux C, Cortesi PA, et al. COVID-19 in liver transplant candidates: Pretransplant and post-transplant outcomes - An ELITA/ELTR multicentre cohort study. *Gut* 2021;1-11.
10. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J. Hepatol.* 2021;74:567-577.
11. Mendizabal M, Ridruejo E, Piñero F, et al. Comparison of different prognostic scores for patients with cirrhosis hospitalized with SARS-CoV-2 infection. *Ann. Hepatol.* 2021;25:100350.
12. Schutte A, Ciesek S, Wedemeyer H, et al. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2019;70:797-799.
13. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:1008-1016.
14. John B V, Deng Y, Scheinber A, et al. Association of BNT162b2 mRNA and mRNA-1273 Vaccines With COVID-19 Infection and Hospitalization Among Patients With Cirrhosis. *JAMA Intern. Med.* 2021 [online ahead of print].

MANEJO DA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

Luiz Marcelo Maubouisson

Livre-Docente FMUSP

Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica Instituto Central

Hospital das Clínicas – FMUSP

Manejo da insuficiência hepática aguda grave

Luiz Marcelo Sá Malbouisson, PhD
Livre-Docente FMUSP
Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica
Instituto Central
Hospital das Clínicas – FMUSP
(luiz.malbouisson@hc.fm.usp.br)



Definição de Insuficiência hepática aguda definição atual

- Lesão/Necrose hepatocelular aguda
- Caracterizada por coagulopatia e encefalopatia
- Ausência de doença crônica do fígado*
- Curso de evolução de dias a semanas
- Evolução para falência múltipla de órgãos

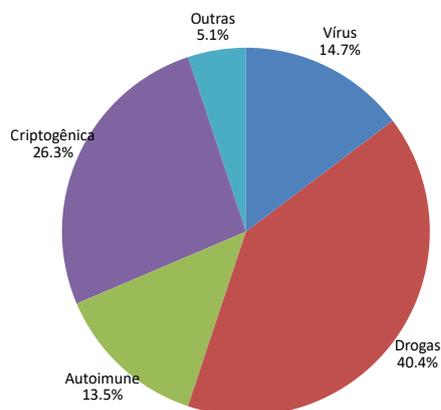
Curr Opin Crit Care 2020, 26:163–170

O problema da insuficiência hepática aguda

- Síndrome rara, de incidência variável:
 - Países desenvolvidos 5-6/1.000.000 pessoas
 - Etiologia múltipla da IHA, com grande variação geográfica
- **Dados retrospectivos**
- **Poucos estudos prospectivos**

Am J Gastroenterol 2007; 102: 2459-2463
 BMC Gastroenterol 2019; 19:18

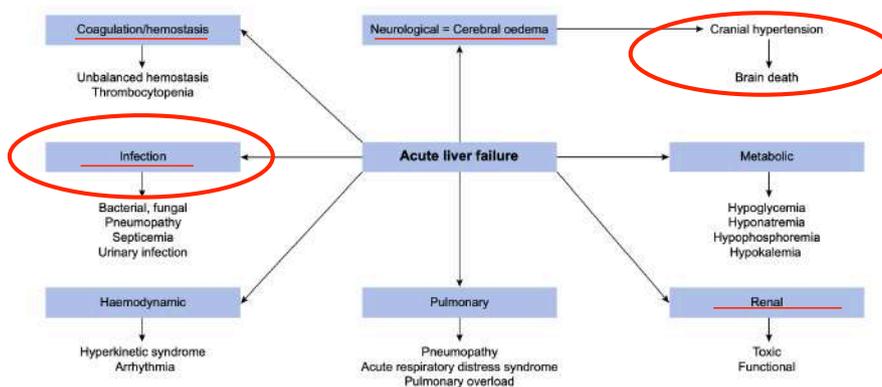
Causas de IHA atendidas no HC FMUSP



■ 156 PACIENTES COM IHA

Idade	37,7 ± 15,9 anos
Sexo	116 (74,4%) feminino 40 (25,6%) masculino

Disfunções orgânicas associadas à IHAG em consequência à SIRS



EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*

Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | 1047-1081

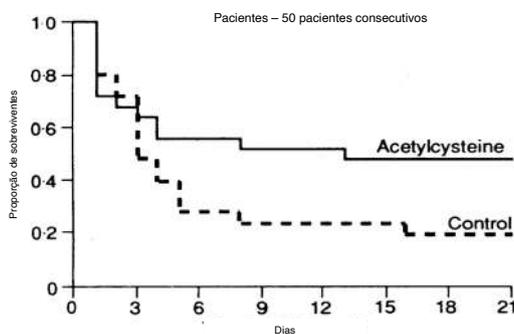
TRATAMENTO ETIOLÓGICO DA IHAG

Paracetamol →	NAC ?!?!
Drogas não paracetamol →	NAC ??
Hepatite B →	Lamivudina ??
HSV →	Aciclovir ???
Autoimune →	Corticoide ??
Lesão hepática na gestação →	Parto!

Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | 1047-1081

Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial

R Keays, P M Harrison, J A Wendon, A Forbes, C Gove, G J M Alexander, Roger Williams



BMJ VOLUME 303 26 OCTOBER 1991

Manejo Clínico na Terapia Intensiva

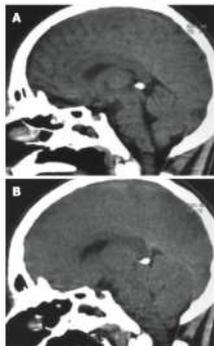
- Avaliação diagnóstica inicial (diagnóstico de causa de base)
- Proteção das vias aéreas se encefalopatia > 2 e medidas de neuro-proteção
- CVVH precoce para pacientes com IHAG aguda e hiperaguda
- Iniciar antibioticoprofilaxia precoce (fluconazol e cefotaxima/ceftriaxona)
- Transferencia / avaliação para transplante hepático

Original Articles

Elevated Intracranial Pressure and Computed Tomography of the Brain in Fulminant Hepatocellular Failure

SANTIAGO J. MUÑOZ,¹ MURRAY ROBINSON,² BRUCE NORTHROP,² ROBINY BELL,³ MICHAEL MORITZ,⁴ BRUCE JARBELL,⁴ PAUL MARTIN⁴ AND WILLIS C. MADREY⁴

Departments of ¹Medicine, ²Neurosurgery, ³Neurology and ⁴Surgery, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania 19107



Cerebral herniation is a leading cause of death in patients with fulminant hepatocellular failure. Classical signs of elevated intracranial pressure are often absent in these patients. A reliable noninvasive method by which the presence of cerebral edema could be determined is much needed. To assess the efficacy of computed tomography of the brain in this setting, we compared the radiographic findings to the intracranial pressure measured by an epidural monitor in patients with fulminant hepatic failure. Unfortunately, a considerable difference existed between the presence of cerebral edema diagnosed by computed tomography of the brain and elevation of the intracranial pressure. Our observations suggest that in patients with fulminant hepatic failure and advanced hepatic encephalopathy, computed tomography of the brain is of little value in detecting cerebral edema. Pressure monitoring is most important to establish the presence and guide the therapy of intracranial hypertension. (HEPATOLOGY 1991;13:209-212.)

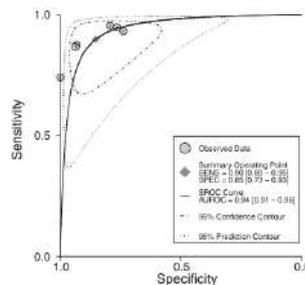
HEPATOLOGY 1991; 13:209-212

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-011-2224-2

REVIEW

Julie Dubourg
Étienne Javonhey
Thomas Geeraerts
Mahmoud Messerer
Behrouz Kassai

Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis



Intensive Care Med DOI 10.1007/s00134-011-2224-2

Insuficiência Hepática Aguda
Manejo Neurológico



Monitorização neurológica

- Avaliação da bainha do nervo óptico por US
- US Doppler transcraniano
- Tomografia computadorizada

Quando indicar PIC na IHAG ???

- Pergunta sem resposta clara
- Encefalopatia grau III ou IV (IHAG hiperagudo ou aguda)
- Choque circulatório com difícil controle pressóricos
- Piora neurológica rápida
- Equipe com experiência no método



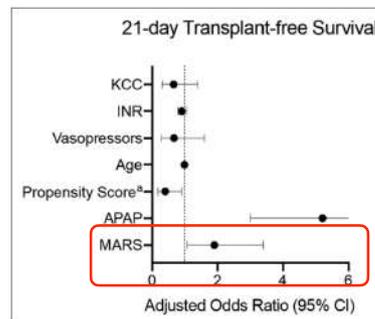
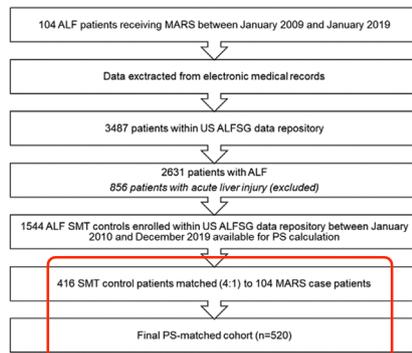
Continuous Renal Replacement Therapy Is Associated With Reduced Serum Ammonia Levels and Mortality in Acute Liver Failure

TABLE 4. Association of Renal Replacement Therapy Use on Day 1 With 21-Day Post Study Admission Transplant-Free All-Cause Mortality for Patients With ALF (n = 1,186)

	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	aOR (95% CI)	P Value ^d	aOR (95% CI)	P Value ^d	aOR (95% CI)	P Value ^d
RRT	0.99 (0.64-1.51)	0.96	NA	NA	NA	NA
IRRT	NA	NA	1.68 (1.04-2.72)	0.035	NA	NA
CRRT	NA	NA	NA	NA	0.47 (0.26-0.82)	0.008

HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 2, 2018

Use of the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute Liver Failure: Results of a Multicenter Propensity Score-Matched Study



www.ccmjournal.org

XXX 2021 • Volume XX • Number XXX

Bleeding Complications in Acute Liver Failure

1770 patients in the ALF Study Group Registry between 1998 and 2016

- Bleeding complications were observed in only 187 patients (11%),
 - 173 spontaneous and 22 post-procedural.
 - 84% of spontaneous - upper gastrointestinal source and rarely resulted (RBC) transfusion
- Conclusions—Despite a perceived bleeding diathesis, clinically significant bleeding is uncommon in patients with ALF. Bleeding complications in patients with ALF are markers of severe systemic inflammation rather than of coagulopathy and so, portend a poor prognosis.

Hepatology. 2018 May ; 67(5): 1931–1942. doi:10.1002/hep.29694.

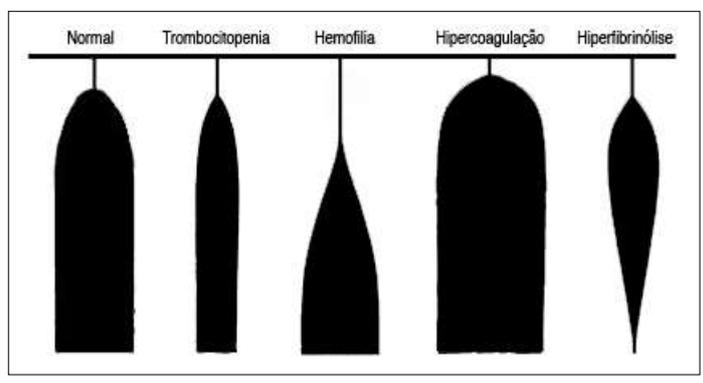
Manejo da coagulopatia na IHAG

Quando possível TEG
Exames tradicionais pouco efetivos de coagulopatia

Sem Sangramento = sem transfusão

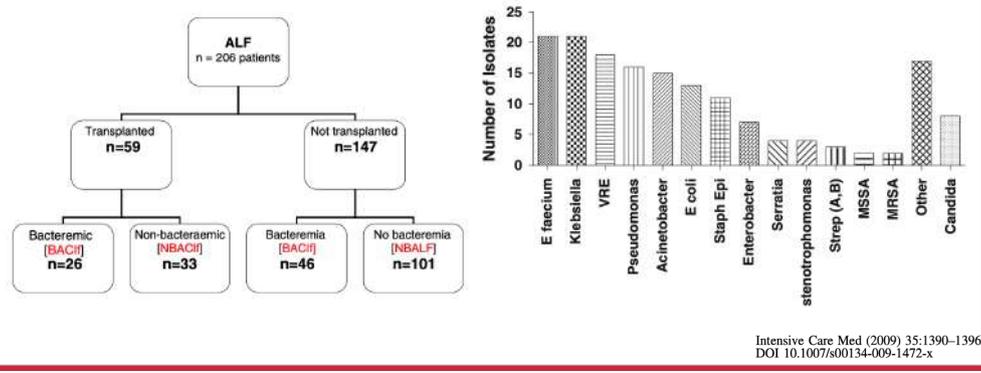
Procedimento cirúrgicos = transfusão habitual

Tromboelastografia orienta melhor transfusão



Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure

35% dos pacientes com bacteremia e/ou fungemia

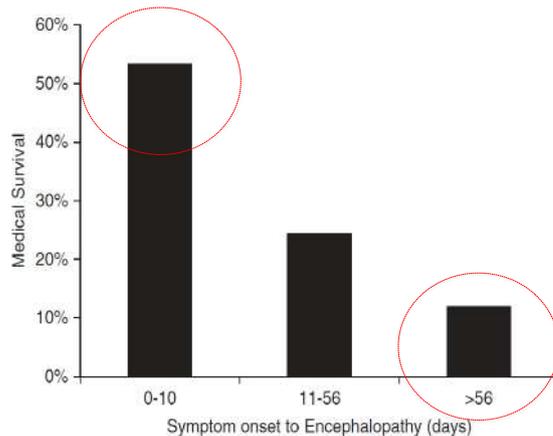


Intensive Care Med (2009) 35:1390-1396
DOI 10.1007/s00134-009-1472-x

Outras Disfunções

- Disfunção respiratória**
Cuidado com BH
- Hipoglicemia**
Controle da glicemia e infusão contínua de glicose 50%
- Disfunção Adrenal Relativa**
Corticoides
- Hipercatabolismo**
Suporte nutricional enteral quando possível

Insuficiência Hepática Aguda Grave



INTERNATIONAL ANESTHESIOLOGY CLINICS 2017



Prognosis indicator in acute liver failure: Is there a place for cell death markers?

Main criteria used as Prognosis indicators in acute liver failure. Other criteria can be found at Ref. [4].

Criteria	Poor prognostic factors affecting outcome of patients
Clichy-Villejuif [1,7]	Coma and confusion (encephalopathy stage 3-4) and factor V <20% if under 30 years or Coma and confusion (encephalopathy stage 3-4) and factor V <30% if over 30 years
KCH criteria [5,6]	INR >6.7 or any three of the following: Drug toxicity Indeterminate cause of acute liver failure Age <10 or >40 years Jaundice to coma interval >7 days Bilirubin >300 µm/L INR >3.5
Non-paracetamol	Lactate >3.5 Mmol/L
Paracetamol	Arterial pH <7.3, or lactate >3 mmol/L after adequate volume resuscitation or Encephalopathy grade 3 or 4 + creatinine >300 µm/L + INR >6.5
MELD score [11,12]	$10 \times (0.957 \text{Ln}_{\text{Creatinine}}[\text{mg/L}] + 0.378 \text{Ln}_{\text{Total Bilirubin}}[\text{mg/dL}] + 1.12 \text{Ln}_{\text{INR}} + 0.643$
CK18/M65 MELD score [13]	$10 \times (0.957 \text{Ln}_{\text{Creatinine}}[\text{mg/L}] + 0.378 \text{Ln}_{\text{M65}}[\text{U}/\mu\text{l}] + 1.12 \text{Ln}_{\text{INR}} + 0.643$

Journal of Hepatology 2010 vol. 53 | 593-595

Tranplante na IHA

Table 5. Primary or secondary causes of ALF and need for transplantation.

Disease group	Hepatic/primary ALF (Emergency transplantation may be a treatment option)	Extrahepatic/secondary liver failure and AoCLF (Emergency transplantation is not a treatment option)
Acute liver failure	<ul style="list-style-type: none"> Drug related Acute viral hepatitis Toxin-induced ALF Budd-Chiari syndrome Autoimmune Pregnancy related 	Ischaemic hepatitis (IH) Systemic diseases: <ul style="list-style-type: none"> • Haemophagocytic syndromes • Metabolic disease • Infiltrative disease • Lymphoma • Infections (e.g., malaria)
Chronic liver disease presenting with a phenotype of ALF	<ul style="list-style-type: none"> Fulminant presentation of Wilson disease Autoimmune liver disease Budd-Chiari HBV reactivation 	Liver resection for either secondary deposits or primary liver cancer Alcoholic hepatitis

IHA com indicação de Transplante

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*

Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | 1047–1081

Mensagens

- SIRS / falência de múltiplos órgãos
- Transferir o paciente para centro com experiência
- Prevenção / tratamento precoce das complicações:
 - Controle da hipertensão intracraniana
 - HD contínua para remover amônia
 - Antibióticoprofilaxia
- Transplante como modalidade de tratamento efetivo

CURSO PRÉ-CONGRESSO IV

**EPIDEMIOLOGIA
E DIAGNÓSTICO DAS
HEPATITES VIRAIS
E COINFEÇÃO**

ÍNDICE

Corpo docente.....	245
Programa	246
Hepatite B - Epidemiologia e História Natural	250
Hepatite B - Marcadores sorológicos	254
Hepatite B - Avaliação da Histologia e Métodos não Invasivos de Fibrose	259
Hepatite B - Caso clínico - Infecção pelo VHB.....	266
Hepatite B - Condução na Infecção pelo VHB	267
Hepatite B - Caso Clínico - Hepatite pelo VHB	270
Hepatite B - Tratamento da Hepatite pelo VHB.....	272
Hepatite B - Co-infecção HIV e VHB	277
Hepatite B - Tratamento co-infecção HIV e VHB.....	280
Hepatite B - A importância da biologia molecular no diagnóstico das hepatites B e C	283
Hepatite C - Epidemiologia e História Natural	294
Hepatite C - Estadiamento da fibrose na hepatite C	297
Hepatite C - Cuidados pré-Tratamento.....	300
Hepatite C - Caso clínico Genótipo 1.....	305
Hepatite C - Tratamento hepatite C genótipo 1	308
Hepatite C - Caso clínico Genótipo 3	312
Hepatite C - Tratamento Genótipo 3.....	315
Hepatite C - Cuidados com o paciente Cirrótico	319
Hepatite C - Co-infecção HIV e VHC	322

CORPO DOCENTE

Epidemiologia e Diagnóstico das Hepatites Virais e coinfeção



Adalgisa Ferreira



Aline Oba



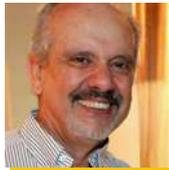
Ana Carolina Cardoso



Ana Maria Pittella



Edna Strauss



Edson Parise



Fernanda Fernandes



Francisco Souto



Giovanni Faria



Hugo Cheinquer



Ibrahim El Bacha



João Marcello de Araújo Neto



Leticia Nabuco



Maria Lúcia Gomes Ferraz



Mônica Vianna



Patricia Lofego Gonçalves



Paulo Abrão



Rodrigo Sebba



Rosamar Rezende



Suzane Ono

HEPATITE B

Moderadora: *Fernanda Fernandes Souza (SP)*

14h00-14h15 - Epidemiologia e História Natural

Adalgisa de S. Paiva Ferreira (MA)

14h15-14h30 - Marcadores sorológicos

Suzane Kioko Ono (SP)

14h30-14h45 - Avaliação da Histologia e Métodos não Invasivos de Fibrose

Mônica Salum Valverde B. Viana (SP)

Discussão

HEPATITE B

Moderadora: *Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)*

15h00-15h10 - Caso clínico - Infecção pelo VHB

Aline Satie Oba Kuniyoshi (PR)

15h10-15h20 - Condução na Infecção pelo VHB

Francisco J. Dutra Souto (MT)

15h20-15h30 - Caso Clínico - Hepatite pelo VHB

Patricia Lofego Gonçalves (ES)

15h30-15h45 - Tratamento da Hepatite pelo VHB

Leticia Cancelli Nabuco (RJ)

Discussão

HEPATITE B

Moderador: Paulo Roberto Lérias de Almeida (RS)

16h00-16h15 - Co-infecção HIV e VHB

Francisco J. Dutra Souto (MT)

16h15-16h30 - Tratamento co-infecção HIV e VHB

Mário Guimarães Pessoa (SP)

16h30 - 16h45 - A importância da biologia molecular no diagnóstico das hepatites B e C

João Renato R. Pinho (SP)

Perguntas e respostas

HEPATITE C

Moderadora: Maria Lucia Gomes Ferraz (SP)

17h00-17h15 - Epidemiologia e História Natural

Edna Strauss (SP)

17h15-17h30 - Estadiamento da fibrose na hepatite C

Ana Carolina Cardoso de Figueiredo Mendes (RJ)

17h30-17h45 - Cuidados pré-Tratamento

Ibrahim El Bacha (SP)

Perguntas e respostas

HEPATITE C

Moderadora: Ana Maria Pittella de S. Leite (RJ)

18h00-18h10 - Caso clinico Genótipo 1

João Marcello de Araujo Neto (RJ)

18h10-18h25 - Tratamento hepatite C genótipo 1

Hugo Cheinquer (RS)

18h25-18h35 - Caso clinico Genótipo 3

Rosamar Eulira Fontes Rezende (SP)

18h35-18h50 - Tratamento Genótipo 3

Rodrigo Sebba Aires (GO)

Perguntas e Respostas

HEPATITE C

Moderador: Giovanni Faria Silva (SP)

19h00-19h15 - Cuidados com o paciente Cirrótico

Edison Roberto Parise (SP)

19h15-19h30 - Co-infecção HIV e VHC

Paulo Roberto Abrão Ferreira (SP)

Perguntas e Respostas



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

HEPATITE B

MODERAÇÃO: FERNANDA FERNANDES



EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE B

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

*Prof. Titular Gastreenterologia-Hepatologia.
Departamento de Medicina I – Curso de Medicina.
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)*

Alessandra Porto de Macedo Costa

*Prof. Curso de Medicina da UNICEUMA.
Médica Hepatologista do Núcleo de Estudos do Fígado
do Hospital Universitário da UFMA*

- *A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) ainda é um problema importante de saúde pública no mundo, apesar de já existir vacina eficaz e segura desde 1986. As taxas mais elevadas de infecção estão principalmente na Ásia e África.*
- *No Brasil há uma distribuição heterogênea entre as regiões, mas em geral as taxas estão abaixo de 2%.*
- *A infecção pelo HBV pode ser assintomática, apresentar-se sob a forma de hepatite aguda ou de infecção crônica.*
- *O principal fator associado à evolução para a forma crônica é a idade em que ocorre a infecção. Quanto mais cedo ocorrer maior a chance.*
- *A história natural da infecção crônica pelo HBV divide-se em fases com base na interação vírus-hospedeiro, podendo evoluir para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular.*

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus de DNA, cuja diversidade genômica o faz ser classificado em dez genótipos nomeados pelas letras de A a J, cuja importância é predominantemente epidemiológica. Os mecanismos de transmissão são por via sexual, perinatal e parenteral. Uma vacina efetiva e segura contra o HBV já está disponível desde 1986.

A prevalência estimada é que haja 290 milhões de portadores crônicos no mundo (HBsAg positivo), identificados em regiões de menor prevalência (< 2%), o que se vê na maioria dos países das

Américas, Europa e Oceania; e áreas com taxas mais elevadas, localizadas principalmente na Ásia e África. O Brasil foi classificado como um país de baixa prevalência, principalmente pelo inquérito realizado entre 2004 e 2009 nas capitais brasileiras, que encontrou prevalência de 0,52% em indivíduos de 16 a 59 anos, estimando o número de portadores em um milhão e cem mil indivíduos. De fato, em uma revisão publicada pelo prof. Francisco Souto em 2016 envolvendo publicações brasileiras entre 1999 e 2015, evidenciou-se que a grande maioria dos estudos, envolvendo populações diferentes apresentava taxas de prevalência abaixo de 2%, com algumas exceções, principalmente em regiões da Amazônia, onde foram descritas taxas com até mais de 6% positividade do HBsAg.

A vacina foi incorporada no Brasil em 1990, inicialmente para regiões hiper endêmicas, como a região Amazônica. A partir de 1998 passou a ser universal ao nascimento, sendo então incorporadas progressivamente outras faixas etárias até que em 2016 toda a população foi incluída independentemente da idade ou fator de risco.

A infecção pelo HBV pode ser assintomática, apresentar-se sob a forma de hepatite aguda clássica ou pode evoluir para infecção crônica. O principal fator associado à evolução para cronicidade é a idade em que o indivíduo se infecta. Na transmissão perinatal, por exemplo, apresenta risco de mais de 90%, enquanto em adultos imunocompetentes este risco cai para menos de 5%. Uma vez portador crônico, o paciente pode progredir para cirrose hepática em cerca de 30% dos casos. Uma vez cirrótico, o paciente pode evoluir para descompensação da doença hepática e/ou desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC). Esta última complicação também pode ocorrer em portadores crônicos não cirróticos, felizmente este é um fenômeno não muito frequente.

O portador crônico do HBV, evoluindo ou não para cirrose hepática, passa por fases não necessariamente sequenciais, levando-se em conta a presença de replicação viral (presença do antígeno HBeAg e do nível de HBV-DNA), os valores da alanina aminotransferase (ALT) e os graus de doença hepática. O curso natural da infecção crônica pelo HBV pode ser dividido em quatro fases com base na interação vírus-hospedeiro:

A descrição destas fases da infecção pode ser melhor compreendida em infectados no período perinatal:

- Fase de imunotolerância (Infecção Crônica HBeAg positivo): uma criança que tenha se infectado ao nascer, terá ainda o sistema imunológico imaturo e não identificará o HBV como estranho. Apresenta HBsAg e HBeAg positivos. Como consequência à tolerância imunológica, tem alta carga viral e ALT normal. Esta primeira fase pode durar até quatro décadas, mas em média na segunda ou terceira década o portador perde a tolerância ao HBV.

- Fase de imunorreatividade (Hepatite Crônica HBeAg positivo): nessa fase a tolerância imunológica ao vírus é perdida e o sistema imunológico inicia um ataque aos hepatócitos infectados. Ao identificar o vírus como agente nocivo, ocorre inflamação, o HBeAg ainda está positivo, a ALT se eleva e o nível do HBV-DNA diminui. Quanto mais longa e mais intensa for esta fase maior será a chance de evoluir para cirrose hepática.

- Fase de portador inativo (Infecção Crônica HBeAg negativo): o indivíduo pode entrar nesta terceira fase, onde perde o HBeAg com aparecimento do anti-HBe, cai o nível do HBV-DNA tornando-se indetectável ou muito baixo, a ALT normaliza, podendo haver mínima lesão hepática, exceto se a fase anterior tenha sido muito longa e/ou muito intensa e tenha deixado seqüela residual importante. Pode permanecer nesta fase por toda a vida ou passar para uma quarta fase.

- Fase de reativação (Hepatite Crônica HBeAg negativo): ocorrem flutuações no HBV-DNA e nos níveis da ALT, espontaneamente ou por algum grau de imunossupressão. Mantem o HBeAg negativo. Pode haver atividade inflamatória moderada ou grave com quantidades variáveis de fibrose na biópsia hepática.

Na infecção crônica pelo HBV o fator mais importante para a evolução para cirrose e/ou CHC parece ser o nível da carga viral. Entretanto, sexo masculino, idade avançada, obesidade, abuso de álcool, infecções concomitantes com HIV, HCV e HDV e genótipo viral são preditores adicionais de progressão da doença.

Referências:

1. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Acesso Julho 2021
2. Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historico-das-acoes-de-hepatites-virais>. Acesso Agosto/2021.
3. Razavi-Shearer. *Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study*. Polaris Observatory Collaborators. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 383-403.
4. Michael H Le , Yee Hui Yeo , Ramsey Cheung , Linda Henry , Anna S Lok , Mindie H Nguyen . *Chronic Hepatitis B Prevalence Among Foreign-Born and U.S.-Born Adults in the United States, 1999-2016*. *Hepatology*. 2020; 71: 431-443.
5. Razavi H *Global Epidemiology of Viral Hepatitis*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:179-189.
6. Souto F. *Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2016;49⁽¹⁾ Jan-Feb. 2016.
7. *Boletim Epidemiológico/Hepatitis Virais*. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Julho/2020.
8. *Boletim Epidemiológico/Hepatitis Virais*. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Julho/2021
9. *The elimination of hepatitis B*. In: Buckley. *Eliminating the public health problem of hepatitis B and C in the United States: Phase One Report*. 2016.
10. Uchenna H Iloeje , Hwai-I Yang, Chien-Jen Chen. *Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed?* *Liver Int*. 2012; 32: 1333-1341.

11. G Fattovich, G Giustina, S W Schalm, S Hadziyannis, J Sanchez-Tapias, P Almasio, E Christensen, K Krosgaard, F Degos, M Carneiro de Moura Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995; 21:77-82.
12. G. Fattovich, F. Bortolotti, F. Donato. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*. 2008; 48: 335-352.
13. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 11595-11617.
14. Myron J Tong, Calvin Q Pan, Hie-Won Hann, Kris V Kowdley, Steven-Huy B Han, Albert D Min, Truong-Sinh Leduc. The management of chronic hepatitis B in Asian Americans. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 3143-3162.
15. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67: 370-378.
16. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trial. *Likhitsup A & Lok A. Clin Liver Dis* 2019; 23: 401-416
17. Chien-Jen Chen , Hwai-I Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You, Sheng-Nan Lu, Guan-Tarn Huang, Uchenna H Iloeje, REVEAL-HBV Study Group Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
18. Uchenna H Iloeje , Hwai-I Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You, Chien-Jen Chen, Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-86
19. Mindie H. Nguyen, Grace Wong, Edward Gane, Jia-Horng Kao, Geoffrey Dusheiko. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 33⁽²⁾: 1-38.

HEPATITE B - MARCADORES SOROLÓGICOS E MOLECULARES

Prof Dra Suzane Kioko Ono

Prof. Associada do Departamento de Gastroenterologia - FMUSP

Dr. Luis Cláudio Alfaia Mendes

Médico assistente do ambulatório de Hepatite B - Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica

Dra. Cassiana Alves

Médica assistente do ambulatório de Hepatite B - Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica

Marcadores virais para o diagnóstico e acompanhamento da hepatite B, aguda ou crônica incluem:

- os marcadores sorológicos (sorologia para hepatite B) e
- moleculares (quantificação do DNA do HBV por PCR em tempo real e sequenciamento para genotipagem e determinação de mutações de resistência antiviral).
- O rastreamento para a hepatite B é recomendada para todas as mulheres grávidas, doadores de sangue e pacientes com fatores de risco para hepatites virais¹.
- O rastreamento deve ser realizado com os marcadores sorológicos AgHBs e anti-HBs¹.
- O anti-HBc deve ser realizado também em pacientes portadores de HIV e aqueles submetidos a tratamento com imunossupressão¹.

Durante o curso da infecção pelo HBV, o AgHBs é o primeiro marcador a aparecer, sendo que na hepatite aguda ele persiste por até 24 semanas após a infecção e desaparece com posterior surgimento do anti-HBs nos casos que evoluem para soroconversão. Por outro lado, a presença do AgHBs por mais de seis meses é indicativa de hepatite crônica^{2,3}. Existe a possibilidade de se realizar a quantificação do AgHBs e isso pode ser útil para pacientes AgHBs negativos e em pacientes que são tratados com interferon alfa⁴.

O anti-HBs é, em geral, o último marcador sorológico a aparecer, na maioria das vezes entre 1 e 10 semanas, usualmente (mas nem sempre) após o desaparecimento do seu respectivo antígeno (AgHBs), constituindo o marcador indicativo da resolução da infecção. O período após a infecção, no qual não se detecta nenhum dos dois marcadores, é conhecido como janela imunológica. Embora o anti-HBs seja dirigido apenas contra o envelope do HBV, em geral, confere imunidade ao indivíduo. Esse anticorpo é também encontrado em indivíduos vacinados⁵. É importante ressaltar que alguns pacientes não desenvolvem o anti-HBs ou diminuem, chegando a desaparecer com o tempo, caracterizando os pacientes chamados de portadores de anti-HBc total isolado.

O AgHBe é o segundo marcador a aparecer e indica intensa replicação viral. São marcadores essenciais para determinar a fase de hepatite crônica. A persistência desse marcador por 8 ou 10 semanas após o surgimento dos sintomas pode ser um indicativo de evolução para infecção crônica. Esse antígeno é encontrado apenas na presença do AgHBs, associando-se com o período de maior infectiosidade. Quando o desaparecimento do AgHBe ocorre na fase aguda, sendo sucedido pelo desaparecimento do AgHBs, é sugestivo de evolução para "cura". O aparecimento do anti-HBe é, em geral, um fator de bom prognóstico, pois indica redução da replicação viral,⁶ exceto nos casos de mutante pré-core ou na região promotora.

O período de janela imunológica no sistema HBe não é uniforme, isto é, há pacientes nos quais se detecta o anticorpo imediatamente após a negativação do AgHBe, enquanto em outros há uma lacuna no tempo entre o desaparecimento do AgHBe e o aparecimento do anti-HBe⁵.

No início dos sintomas, em resposta ao antígeno do capsídeo do vírus B, predominam os anticorpos da classe IgM (anti-HBc-IgM), que persistem por 2 a 3 meses, diminuindo ou desaparecendo após esse período. Sendo assim, o anti-HBc IgM auxilia na distinção entre hepatites B aguda e crônica. No entanto, resultados positivos podem ser observados nas exacerbações das hepatites B crônicas. O anti-HBc total apresenta títulos progressivamente crescentes na fase aguda, permanecendo detectável pelo resto da vida na maioria dos indivíduos infectados. Portanto, enquanto o anti-HBc IgM representa importante auxílio diagnóstico na fase aguda da infecção, o anti-HBc total é o principal marcador clínico-epidemiológico dessa infecção, por ser o mais sensível marcador de contato prévio com o HBV⁵.

No período de janela imunológica, ou seja, período da infecção em que não se detecta no soro tanto o AgHBs quanto seu respectivo anticorpo anti-HBs, os marcadores sorológicos que estão presentes no soro são o anti-HBc IgM e total, que auxiliam no diagnóstico perante os resultados clínico laboratoriais.

Outro exame importante no diagnóstico e seguimento é a realização da carga viral do HBV pela técnica da PCR em tempo real. Os valores da carga viral irão auxiliar no diagnóstico da fase de infecção pelo HBV.

A genotipagem do HBV não é necessária embora possa ser útil para selecionar pacientes que poderiam ser tratados com interferon alfa ou avaliação de risco para o carcinoma hepatocelular⁴.

Um resumo dos marcadores e significado clínico é apresentado na tabela 1. No quadro 1 encontra-se resumido a interpretação mais rotineira do conjunto de marcadores sorológicos para hepatite B.

Em algumas situações a pesquisa de mutações de resistência antiviral pode ajudar a identificar pacientes não respondedores e que não estão aderindo ao tratamento antiviral (carga viral detectável com ausência de mutações de resistência).

Tabela 1. Marcadores de hepatite B e significado clínico.

Marcador	Significado Clínico
Anti-HBct total	Marcador de contato prévio com a infecção
Anti-HBc IgM	Infecção recente; permanece por até 32 semanas após o contato inicial (mas pode aparecer na exacerbação da hepatite crônica)
AgHBs	Primeiro marcador da infecção; desaparece em até 24 semanas na hepatite aguda; persiste na cronificação
Anti-HBs	Infecção passada ou marcador de vacinação; confere imunidade
AgHBe	Indica replicação viral e alta infectividade; quando persiste após o terceiro mês da infecção indica tendência à cronificação
Anti-HBe	Aparece após o desaparecimento do AgHBe; término da fase de replicação viral (exceto no mutante pré-core)
DNA do HBV	Marcador de replicação viral

Quadro 1. Marcadores sorológicos para hepatite B e interpretação

Marcador	Resultado	Interpretação
AgHBs	negativo	Susceptível
Anti-HBc	negativo	
Anti-HBs	negativo	
AgHBs	negativo	Imune devido a infecção natural
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBs	positivo	

AgHBs	negativo	Imune devido à vacinação contra hepatite B
Anti-HBc	negativo	
Anti-HBs	positivo	
AgHBs	positivo	Agudamente infectado ou exacerbação
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBc IgM	positivo	
Anti-HBs	negativo	
AgHBs	positivo	Infectado cronicamente
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBc IgM	negativo	
Anti-HBs	negativo	
AgHBs	negativo	1. Infecção resolvida (mais comum) 2. Anti-HBc falso-positivo, portanto suscetível 3. Infecção crônica - baixo nível 4. Infecção aguda em resolução
Anti-HBc	positivo	
Anti-HBs	negativo	

Novos antivirais estão em estudo clínico com o objetivo de se obter tratamento de duração limitada e que levem à cura funcional (negativação do AgHBs). Em paralelo, para a melhor avaliação do desfecho de cura funcional e identificação de pacientes com risco de recorrência da infecção, novos marcadores já estão em avaliação e disponíveis no exterior (quantificação mais sensível do AgHBs, antígenos relacionados ao core e quantificação do RNA do HBV)⁷.

Referências:

1 FERRAZ, M. L. et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Braz J Infect Dis*, v. 24, n. 5, p. 434-451, 2020 Sep - Oct 2020. ISSN 1678-4391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32926839> >.

2 LOK, A. S.; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, v. 50, n. 3, p. 661-2, Sep 2009. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714720> >.

3 ABBAS, Z. et al. Hepatitis B. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. in press 2015.

4 EASL. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, v. 67, n. 2, p. 370-398, 08 2017. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875> >.

5 LC, D. S.; CFH, G. *Importância clínica dos marcadores virais*. In: VIRAIS, I. C. D. M. (Ed.). *Hepatites agudas e crônicas*. 2. São Paulo: Sarvier, 1995.

6 RH, D. *Diagnosis of acute and chronic hepatitis B*. In: AJ, Z. e HC, T. (Ed.). *Viral hepatitis: Scientific bases and clinical management*. 2. London: Churchill Livingstone, 1998. p.201-15.

7 Vachon, A.; Osiowy, C. *Novel Biomarkers of Hepatitis B Virus and their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management*. *Viruses*. 2021 May 21;13⁽⁶⁾:951. doi: 10.3390/v13060951. PMID: 34064049; PMCID: PMC8224022.

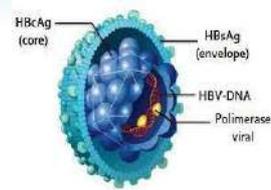
ELASTOGRAFIA NA HEPATITE B

Dra. Mônica Valverde Viana

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

Hepatite B – Epidemiologia e História Natural

248 milhões de portadores de HBsAg
686 000/ ano por complicações
História natural complexa e dinâmica:
Resposta imune do hospedeiro x carga viral
Cirrose : 8% a 20% dos não tratados
Risco de descompensação da cirrose: 20% em 5 anos
Risco CHC nos cirróticos: 2-5% ao ano



WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.

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

Elastografia na Hepatite B

Elastografias por USG :
Acurácia adequada: fibrose avançada/cirrose

Sempre considerar:
1- Nível de aminotransferases (flare)
2- Presença de esteatose hepática
3- Uso prévio ou atual de antivirais.

Biópsia Hepática:
Discordância entre os métodos
Esteatose hepática
Afastar: DILI, HAI.



Elastografia na Hepatite B

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

Elastografia transitória ou fibroscan 20 anos de experiência

Maioria dos estudos



Muita experiência já com ARFI (pSWE e 2D SWE)



<7 kPa (1.5 m/seg) exclui fibrose significativa.



EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017
. *Ultraschall Med* 2017;38(4):e16-e47

Elastografia na Hepatite B

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

EASL Guidelines

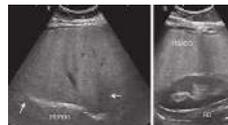
Follow-up na hepatite B



Delta em kPa entre exames x valores absolutos

Monitorar:

HBsAg, HBeAg, HBV DNA, ALT, elastografia ou biópsia



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370-398

Elastografia na Hepatite B

HEPATO2021
XXVI CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA
2021

EASL Guidelines

Testes não invasivos devem ser interpretados por hepatologistas (clínica, bioquímica, exames de imagem e endoscopia (A1))

TE: Operador experiente (>100 exames), jejum ≥ 2 horas, supina, braço direito em abdução, 10 medidas válidas (A1)

Aminotransferases devem ser avaliadas em paralelo à TE, principalmente na hepatite B com "flares"

TE é bem validado e tem performance semelhante na hepatite B e C (A1)



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370-398

EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 237-264

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

HBV com HBV DNA >20,000 IU/ml and ALT >2xULN devem iniciar a terapia independente do grau de fibrose (Evidência nível II-2, grau de recomendação 1)

Se supressão da carga viral por terapia e risco basal alto para CHC devem ser mantidos em vigilância para CHC mesmo se perderem o HBsAg (evidência III, e grau de recomendação1).



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370-398

Elastografia na Hepatite B

EASL Guidelines

TE é confiável para diagnóstico de cirrose e é melhor para excluir do que diagnosticar cirrose (c VPN > 90%) (A1)

pSWE/ARFI tem performance semelhante à TE para fibrose significativa e cirrose (A1)

TE é melhor em detectar fibrose nos pacientes com viremia ativa (HBV DNA >2000 IU/ml) e ALT normal (A1)

TE pode excluir fibrose severa e cirrose em portadores inativos (HBeAg -, (HBV DNA < 2.000 e ALT normal).

Bx hepática deve ser realizada em caso de dúvida à TE (A1)



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370-398

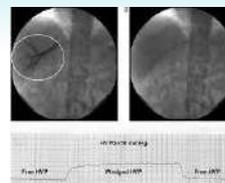
EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 237-264

Elastografia na Hepatite B

EASL Guidelines

Se HVPG não for disponível, TE pode ser considerada para estratificar o risco de hipertensão portal (A2)

TE pode ser útil para identificar os pacientes sob risco de CHC, mais dados para integrar este exame ao protocolo de rastreamento (A1)



EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 237-264

Hepatite B - Guidelines



	AASLD 2018	EASL 2017	APASL 2016	PCDT 2017
HBV DNA	≥ 20.000 (HBeAg+) ≥ 2.000 (HBeAg-)	≥ 2.000	≥ 2.000	Reagente (HBeAg+) >2.000 (HBeAg-)
ALT	≥ 2X LSN (♂:35 U/L; ♀:25 U/L) > 40 anos	> 1X LSN (40 U/L) > 30 anos	> 1X LSN (40 U/L) > 30 anos	> 2X LSN > 30 anos
Fibrose	< 2X LSN Biópsia ≥ F2 (A2 ou A3) Elastografia ≥9kPa.	≤ 1X LSN Biópsia > F2 (A2 ou A3) Elastografia >9kPa.	≤ 1X LSN Biópsia > F2 (A2 ou A3) Elastografia >9kPa.	< 2X LSN Biópsia ≥ A2/F2 ou Elastografia >7kPa

MEH=manifestação extra-hepática

CHC=carcinoma hepatocelular

LSN=limite superior da normalidade

Terrault N, et al. *Hepatology*, 2018;67(4):1560-1599. EASL 2017. *J Hepatol* 2017. Sarin SK et al. *Hepatol Int* (2016) 10:1-08. PCDT MS BR 2017. Ferraz, ML et al. *Braz J Infec Dis* 2020;24(5): 434-481.

Elastografia na Hepatite B – Risco de carcinoma hepatocelular



The Liver Imaging Reporting and Data System® (LI-RADS®) Foi desenvolvido pelo colégio americano (ACR) de radiologia para padronizar dados coletados em TC e RNM para CHC

Em 2014, o ACR identificou grupo de radiologistas e hepatologistas com expertise em CEUS LI-RADS®

Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS)



Piscaglia Fabio et al. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* 2017; 38(03): 320 - 324

Elastografia na hepatite B – Risco de carcinoma hepatocelular



Estudo retrospectivo
CEUS LI-RADS tem boa acurácia na hepatite B usando o ponto de corte de LSM ≥ 9.1 kPa.

CHC com hepatite B	CHC sem hepatite B	Sem CHC sem hepatite B
9,72 kPa	8.23 kPa	4.97 kPa

AUROC CEUS LI-RADS	LSM ≥ 5.8 kPa	LSM ≥ 6.8 kPa	LSM ≥ 9.1 kPa	LSM ≥10.3 kPa
sensibilidade	94.2% a 95.3%)	92 a 96,2%	98.1 a 98.6%	98.8%

Li J, Ling W, Chen S, Yang L, Ma L, Lu Q, Luo Y. *Front Oncol*. 2021 Apr 30;11:662680

Elastografia na Hepatite B

Revisão sistemática e meta-análise (The PubMed, the Cochrane Library, and the Web of science databases)

9 estudos de MRE com n=1470 e 15 estudos de Fibroscan 3641

MRE maior acurácia que a elastografia transitória no diagnóstico de fibrose na hepatite B, principalmente na fibrose avançada.

Acurácia MRE X ET	FIBROSE SIGNIFICATIVA	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE
Sensibilidade	0.981 X 0.796	0.0.972 X0.893	0.972 X 0.905

Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11)

Elastografia na Hepatite B

Revisão sistemática e meta-análise (The PubMed, the Cochrane Library, and the Web of science databases)

9 estudos de MRE com n=1470 e 15 estudos de Fibroscan 3641

Fibroscan teve sensibilidade e especificidade principalmente para a fibrose avançada e cirrose.



FIBROSCAN	FIBROSE SIGNIFICATIVA	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE
SENSIBILIDADE	71.7%	79%	80%
ESPECIFICIDADE	81.6	84.6%	86.6%

Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11)

OUTRAS ELASTOGRAFIAS – pSWEA E 2D- SWE:

Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. *Med Sci Monit*. 2017;23:3585-92.

Pswa Acurácia	F1	F2	F3	F4
AUROC	0,83	0,86	0,94	0,94
M/SEG	1,21	1,59	1,74	1,92

Xie X, Feng Y, Lyu Z, Wang L, Yang Y, Bai Y, et al.. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(2):101421.

2D-SWE ACURÁCIA	F1	F ≥2	F ≥3	F4
Ponto de corte	5,4 kPa	7,3kPa	8 KpA	10kPa
AUROC	0,81 (81,1% e 90,1%)	0,91 (83,1% e 87,1%)	0,91 (94% e 77,9%)	0,94 (90,6 e 89,7%)

Considerações Finais

A elastografia hepática tem excelente acurácia para excluir cirrose principalmente nos não tratados.

O ponto de corte entre 7kPa e 9 kPa variam de acordo com a literatura para indicação de tratamento. (EASL, AASLD, PCDT)

Podem ser úteis no monitoramento na hepatite B crônica e variação do resultado em kPa deve alertar para a possibilidade de evolução e da possibilidade de surgimento de CHC

Repetir a elastografia e interpreta-la sempre em associação à ALT e HBV DNA.

Se resultados discordantes com a clínica realizar a biópsia hepática

Normalização da ALT pode alterar o resultado e este deve ser interpretado com cautela principalmente nos com uso prévio ou atual de terapia antiviral.

Não há recomendação do resultados do exame inferir suspensão de rastreio de e/ou hipertensão portal.

Grupo de Fígado do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

OBRIGADO !

Dra. Paula Poletti
Mônica Salum Valverde Borsoi Viana
Denise Vanni
Eliane Taddeo
Lucila Capellano
Renata da Silva Moutinho
Rogério Camargo Alves
Raul Wahl
Sílvia Soares





EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

HEPATITE B

MODERAÇÃO: MARIA LÚCIA GOMES FERRAZ



CASO CLÍNICO: INFEÇÃO PELO VHB

Kuniyoshi, Aline S. Oba

Objetivo: Avaliar um caso clínico de infecção pelo VHB mostrando as fases de replicação viral, associação de VHC, e decisão pelo tratamento no momento certo.

Resumo: Paciente EAF, fem de 25 anos que em 2009 iniciou acompanhamento, vinda de Toledo, assintomática, hígida, com antecedentes de importância: irmãos portadores de hepatite B e transfusão sanguínea em 2003 na primeira gestação. Exames iniciais: AgHBs e AntiHBc e AntiHBc positivos, AntiHBs e AgHBe negativos, assim como Anti HCV também negativo. Apresentava transaminases e testes de função hepática normais, e US de abdome também normais. PCR DNA-VHB 20.444 UI/mL, sendo então decidido por biópsia hepática devido sua carga viral elevada, com o resultado de AOF1. Orientada então a conduta expectante, e retorno em 6 meses. Voltou apenas em 2013 gestante com AST e ALT normais, e PCR DNA-VHB de 1.664 UI/mL. Orientada então a vacina e HBIG na criança. Em 2014 a carga viral variou de 218 a 10.717 UI/mL no mesmo ano, mas decidimos por conduta expectante, pois não havia atividade inflamatória, e orientada a voltar em 6 meses. Em 2015, antes do período do retorno, apresentou nova gestação, agora com aparecimento de anti HCV, que interpretamos como falso positivo, pois PCR RNA-VHC era indetectável. O PCR DNA-VHB encontrava-se baixo 3.817 UI/mL, então a única conduta foi orientar vacina e HBIG no nascimento da criança. No 4º mês do puerpério em 2016, retornou para nova avaliação, com positividade do PCR RNA do VHC-4.775 UI/mL e PCR DNA -HBV de 3.718 UI/mL. Decidimos então pelo tratamento do VHC com sofosbuvir e daclatasvir de acordo com o protocolo de Hepatites Virais do Ministério da Saúde de 2017. Após a cura do VHC, em 2017, decidimos pelo tratamento do VHB, mesmo com carga viral não tão elevada (PCR DNA-VHB- 3275 UI/mL), pois ao realizar um fibroscan, notamos a piora da fibrose com resultado de 8,0Kpa (F2), além de história de um irmão com aparecimento de hepatocarcinoma com 50 anos. Desde então vem com AST e ALT normais, função hepática normal, e cargas virais do PCR DNA-VHB e PCR RNA-VHC indetectáveis até hoje.

Conclusão: Este caso trouxe muito aprendizado, tanto no seguimento, quanto nas tomadas de decisão sobre o tratamento, levando em conta coinfeção com o VHC, piora da fibrose, e história familiar.

CONDUÇÃO NA INFECÇÃO PELO VHB

Francisco Souto

A infecção crônica pelo VHB é uma doença complexa e pleomórfica que costuma acompanhar suas vítimas por toda a vida, desafiando os clínicos. Requer acompanhamento prolongado e avaliações periódicas, com ferramentas diagnósticas que permitam classificação acurada de replicação viral e atividade inflamatória hepática.

Cinco fases diferentes podem se suceder na sua história natural. Cada uma delas durando períodos bastante variáveis, que dependem, em especial, da idade em que se dá a infecção e do seu perfil imunogenético de cada um. As quatro primeiras fases necessitam monitoração e, algumas, de tratamento antiviral. São elas: ⁽¹⁾ infecção crônica HBeAg+ (fase imunotolerante), ⁽²⁾ hepatite crônica (HC) HBeAg+ (fase imunorreativa), ⁽³⁾ infecção crônica HBeAg- (portador inativo), e ⁽⁴⁾ HC HBeAg- (quando o VHB desenvolve escape mutagênico). A maior parte dos pacientes com infecção crônica pelo VHB encontra-se na fase de portador inativo. Entre as HC, a forma HBeAg- é hoje mais comum que a HBeAg+, principalmente no Ocidente. Com isso, um dos principais dilemas do seguimento desses pacientes é diferenciar os portadores inativos dos pacientes com HC HBeAg-. Essa forma pode alternar episódios de atividade viral e inflamatória (flares), passando por períodos de defervescência, momento em que pode gerar confusão com o portador inativo.

Para classificar e acompanhar os pacientes com infecção crônica pelo VHB, usamos um tripé de métodos diagnósticos, que nos dão diferentes informações. ⁽¹⁾ Avaliação da replicação viral, através do status HBeAg/anti-HBe, quantificação do DNA-VHB e do HBsAg. Este último, não disponível em nosso meio atualmente. ⁽²⁾ Avaliação da atividade necroinflamatória, através da dosagem das aminotransferases, especialmente da ALT. ⁽³⁾ Estadiamento da fibrose hepática, para o qual, contamos com parâmetros laboratoriais, tais como testes de função hepática, scores de biomarcadores (APRI e FIB-4), além de métodos gráficos, principalmente a elastografia, em suas diferentes vertentes. Apesar de ainda ser considerada como o método padrão-ouro, a biopsia hepática vem sendo progressivamente substituída pela elastografia, por não ser invasiva e por sua crescente difusão. O estadiamento da fibrose é ponto vital nessa avaliação, pois trata-se de um divisor de águas. Evidências de fibrose moderada ou maior (METAVIR ≥ 2) já definem indicação de tratamento, independente dos outros parâmetros.

Na avaliação inicial de paciente com infecção crônica pelo VHB confirmada (HBsAg+ por mais de 6 meses), os casos classificáveis como HC, tanto HBeAg+, como HBeAg-, têm indicação de iniciar tratamento. Depois de iniciado, devem ser monitorados com dosagem de aminotransferases e quantificação do DNA-VHB a cada 3 a 6 meses. Nos HBeAg+, o status HBeAg/anti-HBe também

será monitorado. Depois de se atingir normalização da ALT e queda acentuada da carga viral, esse monitoramento pode passar a ser feito a cada 6 a 12 meses.

Quanto aos pacientes com infecção crônica HBeAg+, o monitoramento deve ser feito com ALT a cada 3 a 6 meses, e HBeAg e DNA-VHB a cada 6 a 12 meses. A qualquer sinal de atividade inflamatória, o paciente deve iniciar tratamento ou ser reavaliado quanto ao estágio de fibrose por métodos não-invasivos ou biopsia. Se não ocorre mudança no padrão de imunotolerância, o seguimento continua sem tratamento. A partir dos 30 anos, para os europeus, os pacientes devem iniciar tratamento, pelo risco maior da incidência das complicações no futuro. A mesma conduta é recomendada no PCDT-VHB do MS e nas diretrizes formuladas pela SBH e SBI.

Os portadores inativos (HBeAg-, ALT normais e DNA-VHB <2.000 UI/ml) não têm indicação de tratamento. No entanto, o confundimento com casos de HC HBeAg- são comuns, havendo importante “zona cinza” que confunde esses dois grupos, com ALT limítrofe e DNA-VHB >2.000 e <20.000 UI/ml. Por conta disso, a recomendação para um paciente classificado inicialmente como portador inativo é que seja monitorado a cada 3 meses no primeiro ano, através de ALT e DNA-VHB. Após esse período, se o perfil de baixa replicação viral e ausência de atividade inflamatória persistir, é provável que se trate realmente de portador inativo. A monitoração pode então passar a ser feita a cada 6 meses. Como a diferenciação entre portadores inativos e HC HBeAg- pode ser difícil, o médico acompanhando esses casos não precisa decidir por tratamento quando ainda tem dúvida sobre a real classificação. A doença evolui lentamente e observar por mais tempo antes de tomar uma decisão não acarretará piora ao paciente ou evolução para cirrose.

Independentemente da fase em que se encontra, todos os portadores do VHB devem ser monitorados para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC), o que deve ser feito com ultrassonografia e dosagem de alfafetoproteína a cada 6 a 12 meses. O risco é bem menor entre os portadores inativos, mas ainda é maior que na população sem o VHB.

Highlights:

- *A infecção crônica pelo VHB costuma ser longa e complexa, necessitando de boa adesão do paciente e monitorização médica que pode perdurar por décadas.*
- *Aspecto fundamental na avaliação da infecção crônica pelo VHB é a diferenciação entre os portadores inativos e os pacientes com hepatite crônica HBeAg-.*
- *A decisão sobre início de tratamento não precisa ser tomada de imediato. Repetir os exames em períodos mais curtos e observar por mais tempo podem ajudar o clínico a decidir, sem proporcionar piora ao paciente.*

REFERÊNCIAS

1. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssens HL, Lau DT, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18035.
2. Galizzi-Filho J, Teixeira R, Fonseca JC, Souto FJ. Clinical profile of hepatitis B chronic infection patients of Brazilian liver reference units. *Hepato Int* 2010; 4⁽²⁾:511-515.
3. European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:370-398.
4. Ferraz MM, Strauss E, Perez RM, Schiavon L, Ono SK, Pessoa MG, Ferreira AP, Nabuco L, Carvalho-Filho R, Tovo C, Souto FJ, Abrão PR, Reuter T, Dantas T, Viganò A, Porta G, Ferreira MS, Paraná R, Cimerman S, Bittencourt PL. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of hepatitis B. *Braz J Infect Dis* 2020; 24⁽⁶⁾:434-451.
5. BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e coinfeções 2017. 1ª edição. Brasília, 2017.
6. Terrault N, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018; 67⁽⁴⁾:1560-1647.
7. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int* 2016; 36(Suppl 1):100-104.

CASO CLÍNICO HEPATITE POR VHB

Patrícia Lofêgo Gonçalves

NJM, 38 anos, sexo feminino, branca, separada, ajudante de cozinha, natural e residente em Colatina, ES. Descobriu ser portadora do vírus da hepatite B há 7 anos, durante o pré natal. Assintomática. Nega doenças. Nega transfusão de sangue. Relata história familiar de hepatite B em irmãs. 1 filho hígido. Nega tabagismo, etilismo e uso de drogas. Exame físico: Altura 1,72 Peso 65 Kg IMC 21,9. Bom estado geral, lúcida, orientada. Hidratada, normocorada, anictérrica, acianótica. Abdome: flácido, indolor, sem visceromegalias, Traube livre. Ausência de sinais periféricos de hepatopatia crônica. Ausência de edemas. PA 120/80 mmHg. Restante do exame físico normal. Feita a hipótese diagnóstica de Hepatite B e solicitados exames laboratoriais e orientada investigação familiar de hepatite B. Exames laboratoriais: Hb 13,4 Htc 39,2 Leucócitos 8.110 Plaquetas 216.000 AST 50 ALT 71 HBsAg(+) HBeAg(-) anti HBe(+) Anti VHC(-) Anti VHA IgG(+) anti HIV(-) HBV DNA fevereiro 2012: 957.000 UI/ml 5,9 log. Ultrassom abdome com fígado, baço e demais órgãos de aspecto normal e sem sinais de hipertensão portal. Novos exames, em setembro de 2012, revelaram HBV DNA: 29.500.000 UI/ml 7,4 log AST 150 ALT 325 albumina 4,4 Bb 0,66 TAP 87% AFP 1,34 ureia 21 creatinina 0,9 glicose 80 colesterol 172 HDL 49 triglicerídeos 51 EAS normal. Não havia disponibilidade para realização de elastografia hepática.

Considerando que a paciente era HBsAg(+), HBeAg negativo e Anti HBe(+) com transaminases elevadas e carga viral alta foi feito diagnóstico de hepatite crônica B HBeAg negativa (mutante pré core) e de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil, pacientes HBeAg (-), com HBVDNA >2.000 UI e ALT acima de duas vezes o limite superior da normalidade tem indicação de tratamento. Foi iniciado tratamento antiviral com tenofovir 300 mg /dia, análogo nucleosídeo com elevada potência e alta barreira genética, e a paciente foi acompanhada no ambulatório com consultas e exames laboratoriais a cada 3 a 4 meses, incluindo monitorização da função renal, além de carga viral e ultra som de abdome a cada 6 meses.

A paciente evoluiu com negatificação da carga viral em 2014. A carga viral manteve-se negativa em 2015, porém em 2016, 2017 e 2018 a paciente apresentou uma baixa viremia (conforme demonstrado na tabela 1). Foi reforçada a orientação de uso regular da medicação e mantido o tenofovir com boa adesão, sendo que a partir de 2018 a carga viral se manteve indetectável. Durante todo o período de acompanhamento a paciente manteve transaminases, função hepática, plaquetas, alfafetoproteína normais. Da mesma forma, ureia, creatinina e EAS se mantiveram normais e a paciente não apresentou efeitos adversos ao tratamento com tenofovir como alteração de função renal ou alteração do metabolismo ósseo. Em 2017, a paciente apresentou cólica biliar, realizou ultrassom de abdome que revelou colecistopatia calculosa e foi submetida a colecistectomia em 2018.

Em junho 2020 foi diagnosticada com câncer de mama, submetida a mastectomia e em janeiro de 2021 foi iniciado quimioterapia. Paciente mantém o uso do tenofovir e monitorização da carga viral.

Tabela 1. Evolução laboratorial

Exames	2012	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
HBsAg	(+)						(+)				(+)
HBeAg	(-)						(-)				(-)
Anti HBe	(+)						(+)				(+)
HBVDNA	957.000	29.500.000	31	ND	ND	13	49	12	ND	ND	<10
AST	50	150	27	17	23	19	20	18	21	18	26
ALT	71	325	33	20	25	24	21	22	19	14	27

ND: não detectável

Na investigação familiar de hepatite B diagnosticamos 6 de 12 irmãos com HBsAg + (2 com cirrose hepática, 1 com hepatite crônica B e 3 com infecção crônica HBeAg negativo), além de 3 sobrinhos HBsAg+ (1 com hepatite crônica B e 2 com infecção crônica HBeAg negativo). Os familiares foram encaminhados para acompanhamento e tratamento ambulatorial. O filho da paciente apresentava sorologia: HBsAg (-) anti HBc (+) e anti HBs (+) indicando contato prévio e imunidade para VHB.

Referências Bibliográficas:

1-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

2-European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67⁽²⁾:370-398.

3- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr;67⁽⁴⁾:1560-1599.

TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA B

Leticia Nabuco

MD, PhD, FAASLD

Serviço Hepatologia HUCFF-UFRJ

Objetivo do tratamento: O objetivo do tratamento da hepatite crônica B é o de prevenir a evolução para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) através da erradicação viral. Entretanto, com os tratamentos atuais: tenofovir (TDF); entecavir (ETV); tenofovir de alafenamida (TAF) e interferon-peguilado, não conseguimos erradicar o HBV e alcançar a cura completa da infecção ou esterilização (perda do HBsAg, erradicação do HBV-DNA incluindo o ccc-DNA intra-hepático e o DNA integrado). Assim, ao contrário da hepatite C, a decisão sobre quando iniciar tratamento na hepatite B ou quando aguardar e manter o monitoramento regular para possível indicação de terapia futura, deverá ser uma conduta individualizada e compartilhada com o paciente.

Indicações de tratamento: A decisão sobre iniciar tratamento é baseada na avaliação clínica do risco de progressão de doença; níveis de ALT; HBV-DNA e estágio da doença, avaliado pela biópsia hepática ou métodos não-invasivos como elastografia hepática transitória (EHT). Os guidelines atuais recomendam tratar pacientes com cirrose hepática compensada ou descompensada; pacientes não-cirróticos com infecção crônica HBeAg positivo ou HBeAg negativo, com HBV-DNA >2.000 UI/ml e ALT elevada e/ou atividade necroinflamatória ou fibrose moderada/grave (Metavir A \geq 2 e/ou F \geq 2). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B do Ministério da Saúde (PCDT-HBV), publicado em 2016, recomenda também o tratamento antiviral de todo paciente com infecção crônica pelo HBV com EHT acima de 7kPa, independente dos níveis de ALT e da carga viral. Entretanto, a adoção desse critério isoladamente é um tema controverso uma vez que pacientes com infecção crônica por HBV com ALT normal e valores de EHT entre 6-9kPa são considerados como tendo fibrose indeterminada, não sendo possível afastar ou confirmar a presença de fibrose significativa^{1,2,3}.

Indicações de tratamento em situações especiais:

1- Pacientes portadores inativos e imunotolerantes:

Nessas fases não há indicação de tratamento antiviral, exceto em situações especiais como: história familiar de CHC ou cirrose; profilaxia de reativação viral; profilaxia de transmissão perinatal em gestantes com HBV-DNA >200.000 UI/ml; coinfeções (HCV/HIV/HDV) e manifestações extra-hepáticas. Entretanto, os guidelines recomendam iniciar tratamento nos pacientes imunotolerantes (HBeAg positivo, ALT normal e HBV-DNA >107 UI/ml) com idade acima 30-40 anos. O racional para tratamento nesses pacientes se baseia no estudo Reveal, onde 67% dos pacientes com idade >39 anos com níveis de HBV-DNA >2.000 UI/ml apresentaram risco aumentado de CHC, cirrose e óbito⁴.

2- Pacientes com infecção crônica pelo HBV com indicação de quimioterapia (QT) ou terapia IMSS:

Pacientes HBsAg positivo ou com infecção passada pelo HBV (HBsAg negativo com anti-HBc positivo) com indicação de QT para neoplasia hematológica ou uso de rituximab, ofatumumab, alentuzumabe tem risco elevado de reativação viral (>10%) e devem iniciar profilaxia com ETV ou TDF, 1 semana antes do tratamento e manter por 12 meses após a suspensão da IMSS⁵.

Pacientes HBsAg positivo ou HBsAg negativo e anti-HBc positivo, com indicação de uso isolado de IMSS tradicional: azatioprina, 6-MP e methotrexate, não necessitam de profilaxia, pois não há evidências consistentes de risco de reativação viral (<1%).

Pacientes HBsAg positivo, com indicação de terapia com anti-TNF, inibidores de tirosina kinase, corticoterapia por mais de 4 semanas (<10mg) apresentam risco moderado de reativação viral (1-10%) e devem iniciar profilaxia antiviral, entretanto, naqueles com passado de infecção (HBsAg negativo e anti-HBc positivo) duas condutas podem ser tomadas: manter vigilância com HBV-DNA, ALT e HBsAg a cada 3-6 meses e iniciar tratamento pré-emptivo (na vigência de reativação) ou iniciar a profilaxia precoce, antes da IMSS^{6,7}.

3- Pacientes na fase indeterminada ou grey zone:

O curso da infecção crônica pelo HBV é dinâmico, com flutuações dos níveis de HBV DNA e ALT ao longo da história natural. Estudos recentes avaliaram pacientes que não se enquadravam nas fases definidas de infecção crônica, por apresentarem níveis de HBV-DNA elevados com ALT normal ou níveis de HBV-DNA baixos com ALT elevada. Esses pacientes são definidos como categoria indeterminada, pacientes na zona cinzenta (grey zone), sendo esse perfil mais frequente nos pacientes HBeAg negativo (38-55%)⁸.

Pacientes HBeAg negativo, com ALT persistentemente normal e níveis de HBV-DNA >2.000 <20.000 UI/ml e EHT < 6kPa devem manter o monitoramento com determinação da ALT e carga viral a cada 6 meses, EHT anual e iniciar tratamento antiviral caso haja elevação de ALT ou EHT >9 kPa. A maioria desses pacientes quando submetida a biópsia hepática não apresenta fibrose hepática significativa e representa verdadeiro portador inativo, sem indicação de tratamento ou de biópsia hepática⁹.

Pacientes HBeAg negativo, com ALT ou carga viral na zona cinzenta, devem manter monitoramento a cada 6-12 meses e EHT anual. A maioria (85%) permanece inativo e 15% fazem a transição para fase de atividade. Deve-se excluir outras causas de elevação de ALT como fígado gorduroso, álcool e drogas. Com o aumento da prevalência de obesidade na população mundial, avaliar a síndrome metabólica nos pacientes com hepatite crônica B deve fazer parte da investigação inicial, pois a elevação de ALT nos pacientes com carga viral baixa pode estar relacionada a doença hepática gordurosa não-alcóolica¹⁰. Nos pacientes HBeAg positivo e HBeAg negativo na zona cinzenta da infecção, com ALT borderline ou pouco elevada, principalmente com idade acima de 40 anos, a biópsia hepática é indicada para avaliação de doença histológica significativa.

Qual deve ser o tratamento de primeira linha?

A seleção do tratamento se baseia na segurança, eficácia, riscos de resistência e preferência do paciente. Apesar do tratamento com IFN ser por tempo finito, com taxas elevadas de soroconversão HBeAg e perda do HBsAg, principalmente no genótipo A, os análogos (TDF, ETV e TAF) são a classe de medicamentos preferenciais e mais utilizada no mundo. Os análogos atuais tem potente atividade antiviral, elevada barreira a resistência podendo ser utilizados na cirrose descompensada. ETV e TDF são drogas mais utilizadas e estudadas, demonstram segurança e eficácia até 10 anos de observação, com supressão da replicação viral em 94-98% dos pacientes, soroconversão HBeAg em 40%, perda do HBsAg (cura funcional) em 3% dos pacientes HBeAg positivo e reversão da fibrose e cirrose hepática. Entretanto, a perda do HBsAg é rara nos pacientes HBeAg negativo. O TAF apresenta maior estabilidade plasmática, com menor efeito adverso renal e ósseo quando comparado com o TDF, entretanto até o momento não foi incorporado ao PCDT-HBV. Pacientes com idade acima de 65 anos, com risco de doença renal ou óssea devem utilizar preferencialmente ETV ou TAF. Pacientes previamente experimentados com lamivudina, não devem utilizar ETV pelo risco de resistência cruzada (51% em 5 anos)¹¹.

Quando suspender o tratamento?

A suspensão do tratamento com análogos é recomendada nos pacientes não-cirróticos, HBeAg positivo, 12 meses após soroconversão consolidada, HBeAg negativo/anti-HBe positivo. Nos pacientes HBeAg negativo, a suspensão do tratamento é controversa e só recomendada após a perda do HBsAg (cura funcional), entretanto, esse é um evento raro, observado em menos de 1% dos pacientes. Recentemente, foi publicado estudo evidenciando que após descontinuação dos análogos em pacientes HBeAg negativo, 20% dos pacientes atingem a cura funcional (perda do HBsAg) e 50-75% permanecem como portadores inativos. A perda do HBsAg nos pacientes HBeAg negativo é maior após a suspensão dos análogos do que o uso continuado, porém a taxa de sucesso (cura funcional) ainda é modesta, 20% em 3-5 anos de seguimento. Nos pacientes cirróticos HBeAg positivo ou HBeAg negativo a recomendação é de não suspender o tratamento, exceto se houver a perda do HBsAg¹².

Key points

- *As terapias atuais com análogos suprimem a carga viral, reduzem a fibrose e podem reverter a cirrose, porém não eliminam a infecção e a taxa de cura funcional é baixa.*
- *Pacientes que não tem indicação de terapia antiviral no momento inicial deverão manter acompanhamento regular com determinação dos níveis de ALT, HBV-DNA e elastografia anual e em caso de dúvida realizar biópsia hepática.*
- *A suspensão do tratamento nos pacientes HBeAg negativo é possível, porém o relapse virológico e flare de ALT são frequentes e, portanto, a aderência do paciente para o monitoramento após suspensão deve ser assegurada.*

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67:370-398.
2. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown Jr. Natalie H. Bzowej, and John B. Wong. Hepatology, Vol. 67, No. 4, 2018.*
3. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e coinfeções-2016 MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.
4. Iloeje U, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678-686.
5. Hepatitis B Virus Reactivation What Is the Issue, and How Should It Be Managed? *Sirina Ekpanyapong, K. Rajender Reddy. Clin Liver Dis* 24 (2020) 317-333.
6. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148⁽¹⁾: 221-44.
7. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis Brazilian *J infect dis* 2020;24⁽⁵⁾: 434-451.
8. Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers; *Adrian M. Di Bisceglie, Manuel Lombardero, Jeffrey Teckma, Lewis Roberts, Harry L. A. Janssen, Steven H. Belle, Jay H. Hoofnagle, for the Hepatitis B Research Network (HBRN) J Viral Hepat.* 2017 April; 24⁽⁴⁾: 320-329.
9. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review *George V. Papatheodoridis, Spilios Manolakopoulos Yun-Fan Liaw, Anna Lok. Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 196-202.
10. Phase Transition is Infrequent Among North American Adults with e-Antigen Negative Chronic Hepatitis B and Low-level Viremia *Kali Zhou, Abdus S. Wahed, Stewart Cooper, Adrian M. Di Bisceglie, Robert J. Fontana, Marc G. Ghany, Mandana Khalil, Anna S. Lok, Robert Perrillo, William Lee, Daryl Lau, Richard Sterling, Harry L.A. Janssen Norah A. Terrault. Am J Gastroenterol.* 2019 November; 114⁽¹¹⁾: 1753-1763.
11. Nucleos(t)ide analogue therapy: The role of tenofovir Alafenamide *Maria Buti, Cristina Marcos-Fosch Rafael Esteban. Liver International.* 2021;41(Suppl. 1): 9-14.
12. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study *Thomas Berg, Karl-Georg Simon, Stefan Mauss, Lothar Gallo, Tobias Warger. Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 918-924.



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

HEPATITE B

MODERAÇÃO: PAULO ROBERTO LERIAS DE ALMEIDA

CO-INFECÇÃO HIV E VHB

Francisco J. Dutra Souto

No final dos anos 70, o mundo foi impactado pelo surgimento de casos de uma doença caracterizada por grave imunodeficiência, causando infecções oportunistas letais. Depois do diagnóstico, poucos indivíduos sobreviviam por dois anos. Nos anos 80, a doença se disseminou por todo o mundo. Esforços sem precedentes levaram à identificação de um retrovírus (HIV), como causador da doença, ao desenvolvimento de testes diagnósticos e à produção de medicamentos com ação antirretroviral. Os primeiros deles, como o AZT, inibiam a enzima transcriptase reversa, essencial para o HIV. Nos anos 90, a associação de medicamentos e o desenvolvimento de fármacos mais eficazes permitiram controle efetivo da replicação viral, com reversão da imunossupressão. A terapia antirretroviral (TARV) de alta potência revolucionou a evolução da doença, evitando novas infecções oportunistas e tornando a AIDS uma infecção crônica controlável¹. A expectativa de vida dos portadores do HIV se prolongou, aproximando-se gradativamente da esperança de vida geral.

Porém, condições crônicas, como doenças cardiovasculares e diabetes, passaram a incidir nesses pacientes. No início do século, as hepatopatias crônicas se mostraram importantes causas de mortalidade nos portadores do HIV, com elevada incidência de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Contribuíram para isso, as coinfeções pelos vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC), mais frequentes nesses indivíduos por compartilharem os mesmos modos de transmissão do HIV². A UNAIDS estima que 37 milhões de pessoas convivem com o HIV e que 5% a 20% deles estejam coinfectados com o VHB³. Revisão sistemática estimou que a prevalência de portadores do VHB entre os indivíduos HIV+ na América Latina é de 7%, e no Brasil de 4,9%⁴. Os dados brasileiros de hepatite B mostram que a prevalência de coinfectados com o HIV, entre 2009 e 2019, variou de 4,4% a 5,9%⁵.

Além da agressão do VHB ao fígado em coinfectados, os distúrbios imunológicos gerados pelo HIV levam a maior atividade inflamatória hepática^{6,7}. Contribui o fato do HIV infectar hepatócitos, células de Kupffer e de Ito. Nos pacientes que desenvolvem imunossupressão, barreiras físicas e imunológicas na mucosa intestinal perdem integridade, facilitando a passagem de produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos, para a circulação portal. Tais fenômenos levam a maior quimiotaxia de linfócitos T CD4+ e CD8+, monócitos e células NK, gerando grande produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio, o que aumenta o estímulo à inflamação, fibrogênese e carcinogênese. Em uma coorte de mais de 5.000 homens que faziam sexo com homens (48% deles HIV+ e 4% coinfectados com o VHB), constatou-se que o risco de morte por causa hepática foi 8X maior entre os coinfectados que nos monoinfectados pelo HIV⁸. Esse risco esteve associado a imunossupressão mais intensa e a maior sobrevida proporcionada por esquemas mais potentes de TARV.

Estatísticas vitais mostram que a incidência de CHC vem aumentando progressivamente⁹. Na subpopulação que convive com o HIV, essa tendência se repete, mas com incidência 5X maior que

no geral. Esse impacto é atribuído às coinfeções com o VHB ou VHC, além de NASH e etilismo. O surgimento de CHC nessa coorte esteve associado a um nadir menor linfócitos CD4+ e a cargas virais do VHB mais elevadas.

Por essas razões, avaliar a saúde do fígado e a presença de coinfeção com o VHB ou o VHC são ações fundamentais no seguimento dos portadores do HIV. Análise da função e de enzimas hepáticas é obrigatório¹⁰. O status sorológico em relação às hepatites A, B e C precisa ser verificado, não só para detectar os indivíduos coinfectados, como para identificar aqueles suscetíveis às infecções pelos vírus A e B, passíveis de proteção por vacinas.

A reconstituição do sistema imune é um fenômeno comum que se verifica em pacientes HIV+ que tiveram grave imunossupressão, depois que iniciam TARV e recuperam suas populações de CD4+. Reações inflamatórias contra diferentes microorganismos ou parasitas são manifestadas, conforme o sistema imune recupera a capacidade de combatê-los. Isso também tem sido descrito em relação aos coinfectados com o VHB⁶. Eles podem desenvolver flares de inflamação hepática, seguido de controle espontâneo do VHB, caracterizado por soroconversão HBeAg para anti-HBe ou mesmo por perda do HBsAg, mais frequente que entre os VHB monoinfectados^{11,12}. Matthews et al. (2013) seguiram 47 pacientes coinfectados HIV-VHB, imunossuprimidos (média de 48 céls CD4+/mm³)¹³. Depois de follow up de três anos, 13% indivíduos perderam o HBsAg. Dos 27 pacientes HBeAg+, 12 (44%) soroconverteram.

Em suma, no acompanhamento de pacientes coinfectados HIV-VHB é vital avaliar a função hepática e marcadores sorológicos de HAV e HCV. Devem ser instituídas medidas gerais de proteção ao fígado, como evitar bebidas alcoólicas e sobrepeso. O início da TARV, recomendada atualmente para qualquer nível de CD4+, será feita incluindo pelo menos um antirretroviral inibidor de transcriptase reversa com ação também contra o VHB.

HIGHLIGHTS

- *A melhora da expectativa de vida das pessoas convivendo com o HIV levou ao crescimento das mortes de causa hepática, com grande impacto da coinfeção pelo VHB.*
- *A imunossupressão severa causada pelo HIV pode levar a aumento do ambiente inflamatório no fígado, aumentando a fibrogênese e a carcinogênese hepáticas.*
- *É fundamental avaliar a função hepática e a presença de vírus hepatotrópicos nos portadores do HIV, na avaliação inicial e periódica desses pacientes.*

BIBLIOGRAFIA

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017; 4⁽⁸⁾:e349-e356
2. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, Lam JO, Towner WJ, Yuan Q, Horberg MA, Silverberg MJ. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Network Open* 2020 3⁽⁶⁾:e207954.
3. UNAIDS. *Global AIDS Update*. Geneva: United Nations; 2016
4. Tengan FM, Abdala E, Nascimento M, Bernardo WM, Barone AA. Prevalence of hepatitis B in people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17⁽¹⁾:587.
5. BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2021. Número especial*. Brasília, Jul 2021.
6. Singh KP, Crane M, Audsley J, Lewin SR. HIV-Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. *AIDS* 2017; 31⁽¹⁵⁾: 2035-2052.
7. Chang, CC., Crane, M., Jaworowski, A., Lloyd, A., French, MA., Lewin, SR. Immunopathogenesis of HIV Coinfections. In: Hope, TJ. Stevenson, M., Richman, D., editors. *Encyclopedia of AIDS*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 1-15.
8. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL, Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002; 360(9349):1921-1926.
9. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *Aids*. 2014; 28⁽⁶⁾:881-890.
10. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília, Dez 2018.
11. Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP, et al. Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfecting with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012; 206⁽⁶⁾:974-980.
12. Avihingsanon A, Matthews GV, Lewin SR, Marks P, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Assessment of HBV flare in a randomized clinical trial in HIV/HBV coinfecting subjects initiating HBV-active antiretroviral therapy in Thailand. *AIDS Research and Therapy* 2012; 9⁽¹⁾:6.
13. Matthews GV, Ali RJ, Avihingsanon A, Amin J, Hammond R, Bowden S, et al. Quantitative HBsAg and HBeAg predict hepatitis B seroconversion after initiation of HAART in HIV-HBV coinfecting individuals. *PLoS One*. 2013; 8⁽⁴⁾:e61297.

TRATAMENTO CO-INFECÇÃO HIV E VHB

Mário Guimarães Pessoa

Médico Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Professor de Pós-graduação do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Sumário

- Todos os pacientes com coinfeção HBV e HIV devem receber terapia
- Incluir 2 medicamentos com atividade contra o HBV, mais um terceiro agente ativo contra HIV
- Não usar Tenofovir, lamivudina ou entricitabina como agentes únicos
- ETV só deve ser usado em combinação com um regime de HIV totalmente supressor
- Se a terapia do HIV for alterada, os medicamentos eficazes contra o HBV não devem ser interrompidos para evitar reativação de hepatite

Aproximadamente 37 milhões de pessoas estão infectadas com HIV em todo o mundo e 5 a 20% também estão coinfectadas com HBV. Em um estudo com 2242 pacientes em atendimento ambulatorial em São Paulo, 105 pacientes eram portadores de infecção crônica pelo HIV HBV (4,7%).

A infecção pelo HIV tem um impacto significativo na história natural da infecção crônica pelo vírus B, com níveis aumentados de HBV DNA, progressão acelerada da doença hepática e aumento da mortalidade associada ao fígado em comparação com a monoinfecção pelo VHB.

Em um estudo onde 816 homens portadores de HIV foram acompanhados por um período médio de 7 anos em uso de esquema antiretroviral (TARV), 350 nunca haviam sido infectados pelo VHB, 357 tinham infecção pregressa, 45 tinham infecção crônica pelo VHB e 64 eram apenas positivos para o anticorpo anti-HBc. Apesar do TARV, a mortalidade relacionada à AIDS foi a causa mais comum de morte (8,3 / 1000 pessoas-ano). E foi ainda mais elevada nos portadores do vírus B (17/1000 PYs) e mais baixa entre aqueles nunca infectados por HBV (2,9 / 1000 PYs). A mortalidade não relacionada ao HIV também foi maior entre aqueles pacientes com infecção crônica pelo VHB (22/1000 PYs), principalmente devido à doença hepática. Os autores concluíram que nos pacientes infectados pelo HIV recebendo TARV de longo prazo, o status do HBV não influenciou a supressão do HIV ou o aumento de CD4. No entanto, a mortalidade foi maior entre aqueles com HBV e foi principalmente devido a doença hepática, apesar do TARV HBV-ativa.

O início precoce da TARV ativa para o VHB melhorou substancialmente a história natural da coinfeção por HBV-HIV, mas a prevalência de doença hepática permanece elevada nesta população. A terapia antirretroviral combinada reduziu dramaticamente a mortalidade e morbidade relacionadas ao HIV e aumentou a expectativa de vida entre aqueles que vivem com HIV. No cenário de coinfeção com o vírus da hepatite B, a disponibilidade de TARV, com atividade contra o HIV e VHB, particularmente tenofovir, levou a melhorias significativas nos resultados.

Em um estudo com 115 indivíduos co-infectados com HIV-HBV participando de um ensaios clínicos randomizados de diferentes regimes anti-retrovirais, receberam uma única droga anti-HBV, lamivudina ou emtricitabina (N = 56) ou terapia dupla anti-HBV com tenofovir (TDF) mais lamivudina ou emtricitabina (N = 59). A proporção de pacientes com HBV DNA <200 UI / ml foi de 60% em 24 semanas e 79% em 144 semanas. Um número maior de pacientes no grupo de terapia dupla atingiu HBV DNA <200 UI / mL (P = 0,007). Os autores concluíram que a terapia antirretroviral dupla ativa contra o HBV baseada em TDF é preferida para tratar pacientes co-infectados com HIV-HBV.

Uma revisão sistemática recente demonstrou que regimes contendo tenofovir são eficazes na estimulação da perda de HBeAg (24,9%), soroconversão de HBeAg (23,7%), perda de HBsAg (7,3%) e soroconversão de HBsAg (5,5%) em pacientes co-infectados com HIV-HBV. A análise de fatores preditores de perda do HBsAg mostrou que etnia asiática, exposição prévia a lamivudina e uma carga viral de HBV de base não detectável estão associados a menor probabilidade de perda de HBsAg.

No entanto, mesmo com a supressão efetiva da replicação do HIV e do VHB, a morbidade e a mortalidade são significativamente maiores naqueles com coinfeção por HIV-VHB do que com o HIV sozinho. Uma revisão recente mostrou que 10 a 20% dos pacientes com coinfeção apresentam progressão da doença hepática apesar do controle da viremia (indetectação do HBV DNA). Os autores sugerem um mecanismo multifatorial para explicar essa progressão contínua na presença de TARV ativo para HBV: interação direta de HIV e HBV em células-alvo, como o hepatócito, infecção direta do HIV em múltiplas células no fígado; aumento da translocação microbiana e aumento de lipopolissacarídes nas circulações portal e sistêmica, ativando as células de Kupffer e células estreladas hepáticas; e exaustão de células T específicas de HBV.

Referências:

Singh KP, Crane M, Audsley J, Lewin S. HIV-Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment AIDS 2017

Toscano AL and Correa MC. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV coinfecting patients: a case study. Rev Saúde Pública 2017,

Thio CL, SMEATON L, HOLLABAUGH K, SAULYNAS M, HWANG H, SARAVANAN S, KULKARNI S et al. Comparison of HBV-active HAART regimens in an HIV-HBV multinational cohort: outcomes through 144 weeks. AIDS 2015.

Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Witt MD, D'Acunto K, Phair J, and Thio CL. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in co-infected HAART recipients. AIDS 2009.

Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, Brandão-Mello CE, Casseti I, Mendes-Corrêa MC et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. AIDS 2008

McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, et al. The HBV drug entecavir- effects on HIV-1 replication and resistance. NEJM 2007

A IMPORTÂNCIA DA BIOLOGIA MOLECULAR NO DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES B E C

João Renato R. Pinho

Funcionário público estadual.

Membro do Comitê Assessor Permanente de Hepatites Virais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Funcionário da Sociedade Brasileira Israelita Albert Einstein

A importância da biologia molecular no diagnóstico das hepatites B e C

**João Renato Rebello Pinho
2021**



Conflito de interesse:

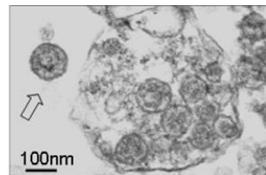
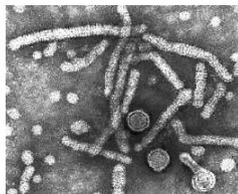
Funcionário público estadual.

Membro do Comitê Assessor Permanente de Hepatites Virais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Funcionário da Sociedade Brasileira Israelita Albert Einstein

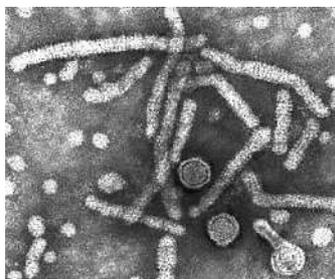
Biologia Molecular e Vírus das Hepatite B (HBV) e C (HCV)

- Diagnóstico
 - Testes Laboratoriais
 - Testes Laboratoriais Remotos / Point of Care Testing (TLR) (POCT)
- Prognóstico
- Tratamento
 - Indicação
 - Acompanhamento
- Testes
 - (Sorologia
 - HBSAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc total e IgM
 - Anti-Delta
 - Anti-HCV
 - Quantificação do Ácido Nucléico Viral (Carga Viral)
 - Genotipagem
 - Detecção de resistência aos antivirais



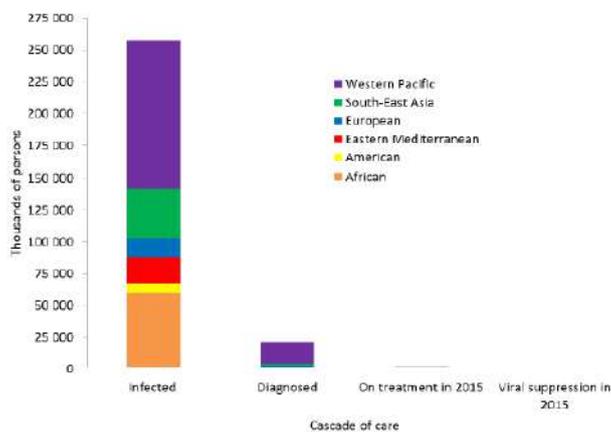
3

Vírus da Hepatite B (HBV)



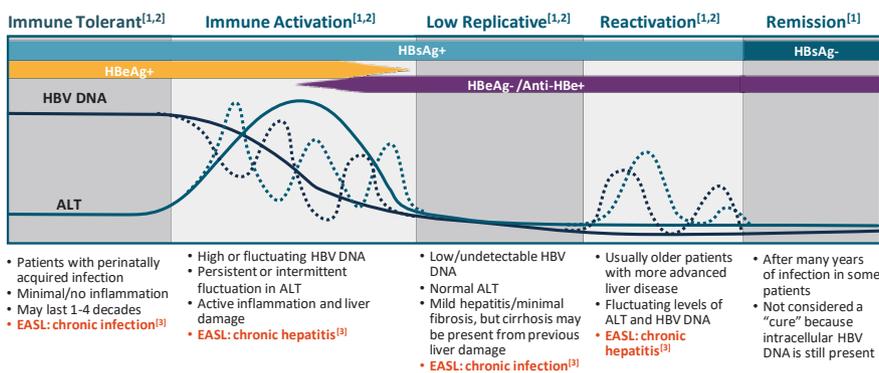
4

Cascade 1. HBV cascade of care estimates by WHO region, 2015



Web Annex C. Estimates of the coverage of diagnosis and
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/>
 World Health Organization · 2018

Course of HBV Infection



CHB follows a nonlinear clinical course; not all patients will go through each phase.

1. Tong. Dig Dis Sci. 2011;56:3143. 2. Yim. Hepatology. 2006;43:5173. 3. EASL. J Hepatol. 2017;67:370.

Slide credit: clinicaloptions.com

Treatment Indications in the Different Phases of HBV Infection

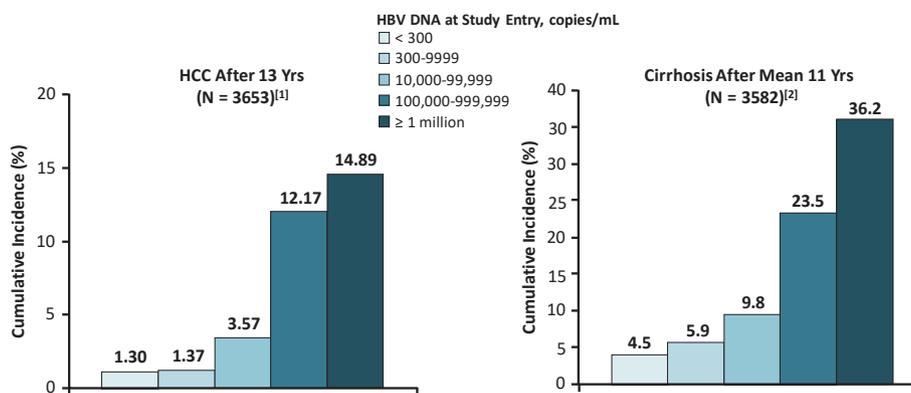
	HBeAg Positive		HBeAg Negative		Resolved HBV Infection
	Chronic Infection	Chronic Hepatitis	Chronic Infection	Chronic Hepatitis	
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative, anti-HBc positive
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ to 10 ⁷ IU/mL	<2000 IU/mL*	>2000 IU/mL	Undetectable
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated [†]	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None [‡]
Disease progression	Low	Moderate to high	Low	Moderate to high	None (HCC)
Treatment	Not indicated [‡]	Indicated	Not indicated	Indicated	Not indicated [§]

*HBV DNA levels up to 20,000 IU/mL can occur without signs of chronic hepatitis. [†]Persistently or intermittently. [‡]Treatment is indicated in some patients. [§]Prophylaxis for select cases. [¶]Patients may have developed cirrhosis before HBsAg loss and those patients may have residual HCC risk.

EASL. J Hepatol. 2017;67:370.

Slide credit: clinicaloptions.com

REVEAL-HBV: HBV DNA Levels and Long-term Outcomes



1. Chen. JAMA. 2006;295:65. 2. Iloeje. Gastroenterology. 2006;130:678.

Slide credit: clinicaloptions.com

HBV Treatment Candidacy in Patients Without Cirrhosis Across Guidelines

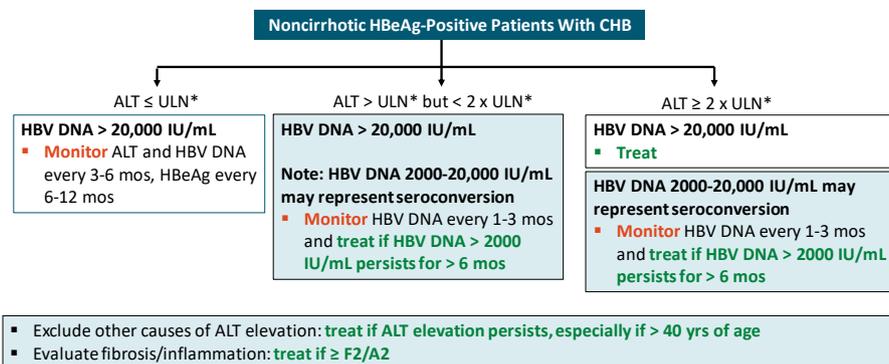
Treatment Threshold	APASL ^[1] (2015)	EASL ^[2] (2017)	AASLD ^[4] (2018)
HBV DNA, IU/mL			
▪ HBeAg positive	> 20,000	> 2000*	> 20,000
▪ HBeAg negative	> 2000	> 2000*	≥ 2000
ALT	> 2 x ULN	> ULN*	≥ 2 x ULN
▪ ULN for men	40 IU/mL	40 IU/L	35 U/L
▪ ULN for women	40 IU/mL	40 IU/L	25 U/L
Key factors	HBV DNA, ALT	HBV DNA, ALT, age	HBV DNA, ALT
Biopsy	Consider in certain groups		

*If at least moderate necroinflammation and/or fibrosis.

1. Sarin. Hepatol Int. 2016;10:1. 2. EASL. J Hepatol. 2017;67:370. 3. Martin. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:2071. 4. Terrault. Hepatology. 2018;67:1560.

Slide credit: clinicaloptions.com

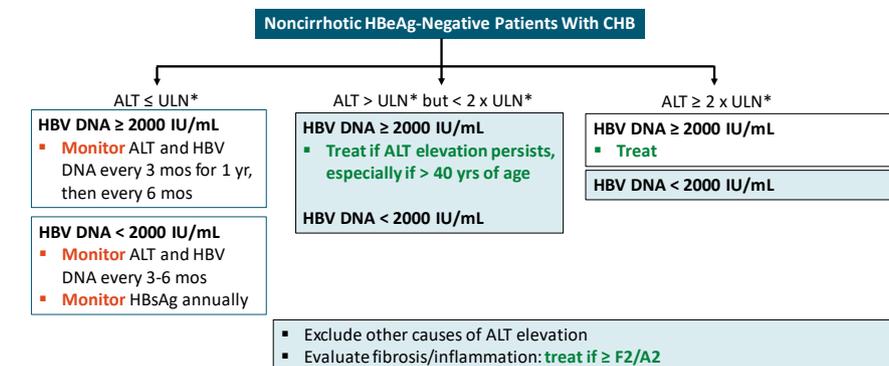
AASLD Guidance: HBeAg-Positive Chronic HBV Infection



*ALT ULN of 35 IU/L for males and 25 IU/L for females recommended.
Terrault. Hepatology. 2018;67:1560.

Slide credit: clinicaloptions.com

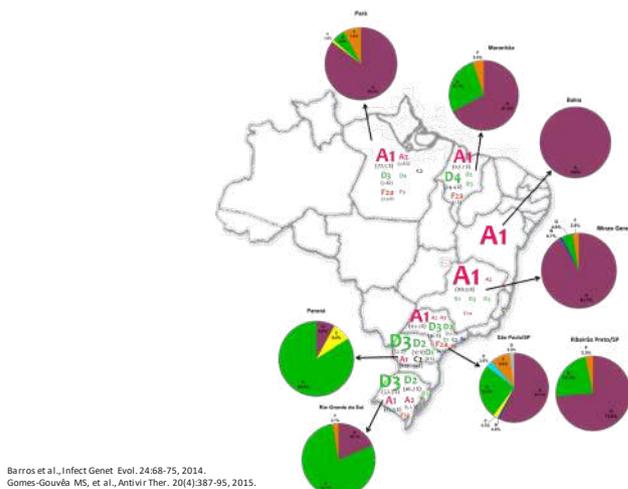
AASLD Guidance: HBeAg-Negative Chronic HBV Infection



*ALT ULN of 35 IU/L for males and 25 IU/L for females recommended.
Terrault. Hepatology. 2018;67:1560.

Slide credit: clinicaloptions.com

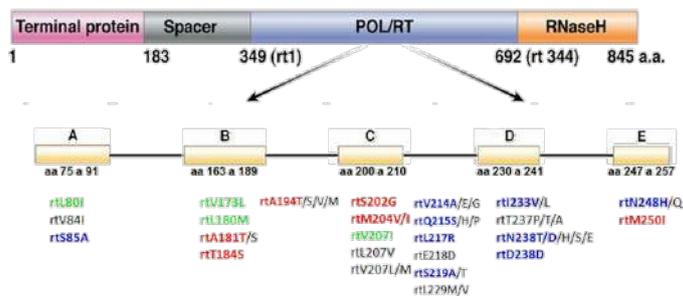
Subgenótipos do HBV - Brasil



Barros et al., Infect Genet. Evol. 24:68-75, 2014.
Gomes-Gouvêa MS, et al., Antivir Ther. 20(4):387-95, 2015.

Pesquisa de mutações na polimerase do HBV

22 posições são aquelas onde já foi descrito a ocorrência de mutações relacionadas com resistência aos AN



- mutações de resistência total ou parcial
- mutações compensatórias
- mutações potencialmente relacionadas com resistência ao adefovir ou entecavir (rtS219A);
- novos padrões de mutações não relacionadas a resistência que foram observadas em posições nas quais ocorrem mutações relacionadas a resistência

First-line Treatment Options for CHB

Status	Treatment	Notes
Preferred	ETV, TAF*, or TDF†	<ul style="list-style-type: none"> ▪ High potency, high genetic barrier to resistance
	PegIFN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Less safe with cirrhosis (reserve for mild CHB), contraindicated with decompensated cirrhosis
Not preferred	LAM, ADV, or TBV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Low genetic barrier to resistance

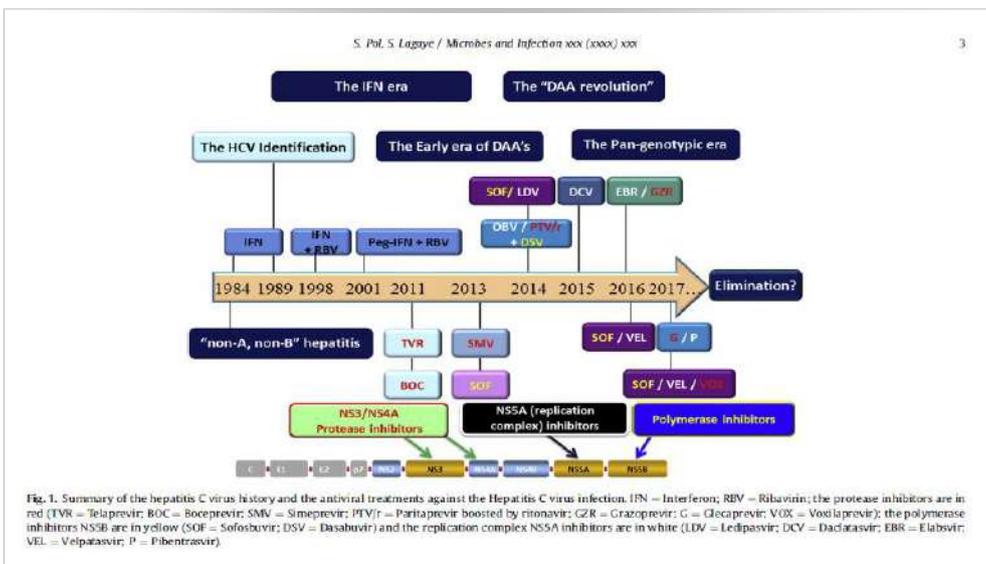
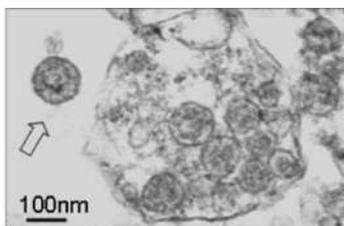
*Efficacy and safety of TAF have not been established for CHB in patients with decompensated cirrhosis, pregnant women, or children; recommendations for these populations are subsequently limited. †If TDF is chosen, monitor renal function and BMD in at-risk patients.

ETV, TAF, and TDF have very favorable safety and resistance profiles

Terrault. Hepatology. 2018;67:1560. EASL. J Hepatol. 2017;67:370.

Slide credit: clinicaloptions.com

Vírus da Hepatite C



WHO Vision: Eliminate Viral Hepatitis as a Major Health Threat by 2030

 *“A world where viral hepatitis transmission is halted and everyone living with hepatitis has access to safe, affordable and effective care and treatment services”*

90% reduction in new chronic HCV infections

Treatment of 80% of eligible persons with chronic HCV infection

65% reduction in mortality rates

WHO. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>. Accessed November 17, 2020.

Slide credit: clinicaloptions.com

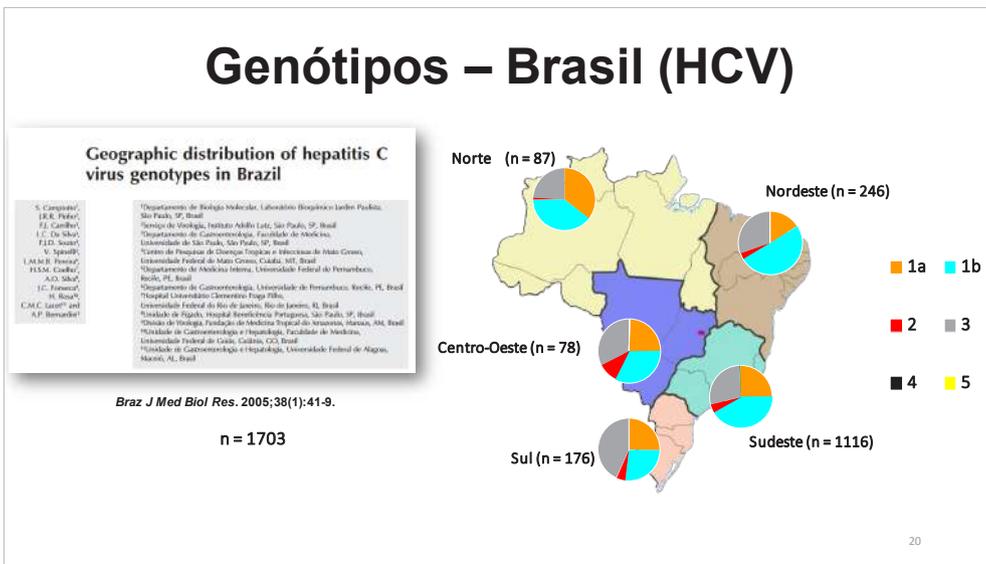
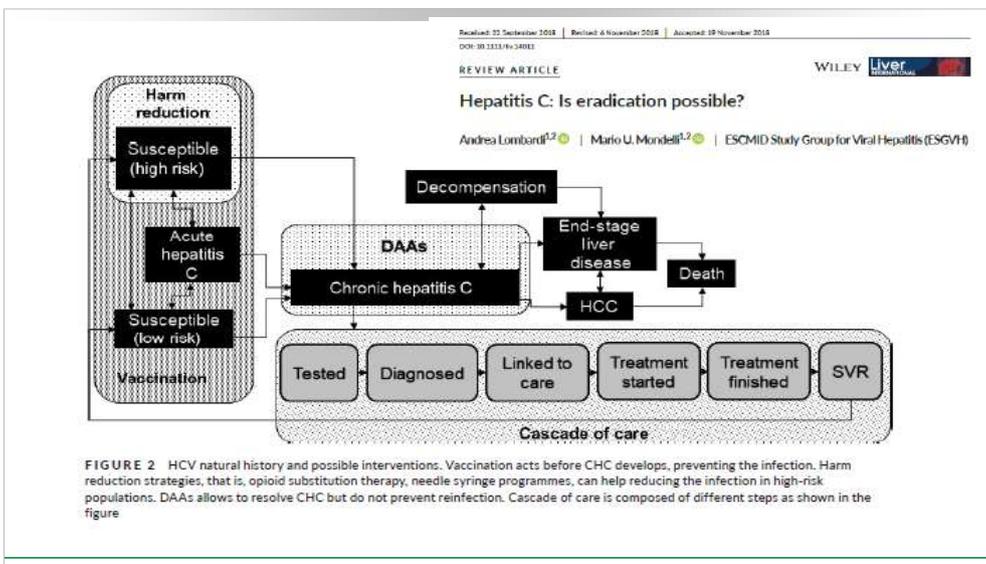
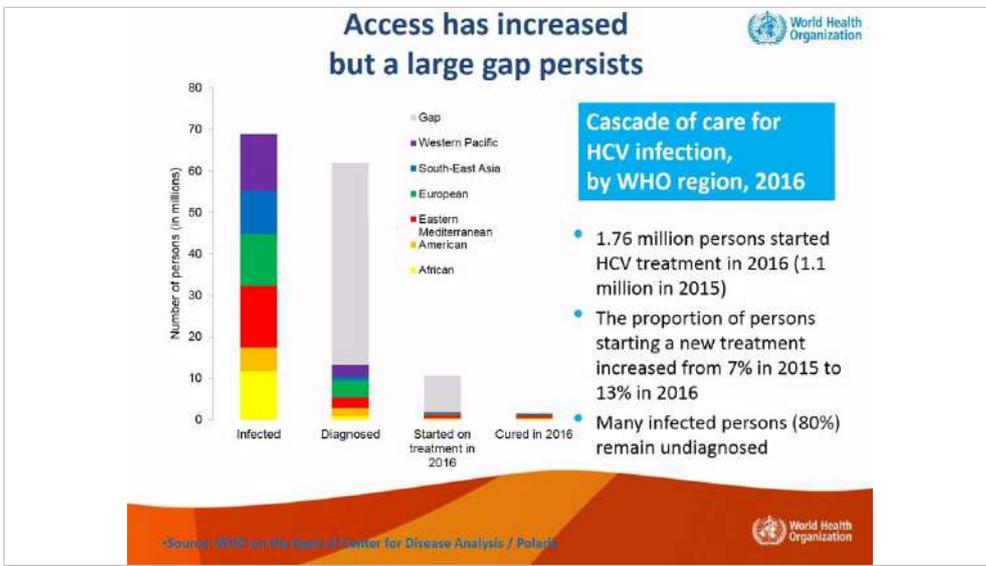


Table 2. Clinically Important RASs by DAA Regimen and Genotype

DAA Regimen	Genotype		
	1a	1b	3
Ledipasvir/sofosbuvir	Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	L31V Y93H	NA
Elbasvir/grazoprevir	M28A/T Q30H/R L31M/V Y93C/H/N	Y93H	NA
Sofosbuvir/velpatasvir	NA	NA	Y93H

www.hcvguidelines.org/evaluate/resistance

Prevalence of NS5A natural RAS in Brazil

Table 1 Frequencies of amino acid substitutions detected in HCV NS5A protein from mono-infected and HIV/HCV co-infected patients

Amino acid residues	HCV (n = 156)			HIV/HCV (n = 101)		
	1a (n = 41)	1b (n = 84)	3a (n = 31)	1a (n = 77)	1b (n = 9)	3a (n = 15)
M/L28*	V (1; 2.4%) I (1; 2.4%) L (1; 2.4%)	V (1; 1.2%)	-	I (3; 3.9%)	-	-
Q/R/A30*	H (4; 9.8%) R (1; 2.4%)	-	-	T (1; 1.3%) H (1; 1.3%) R (1; 1.3%)	-	-
	-	P (1; 1.2%)	-	-	-	-
	-	-	K (5; 16.1%)	-	-	-
	-	Q (3; 3.6%)	-	-	Q (1; 11.1%)	-
	-	-	S (1; 3.2%)	-	-	S (1; 6.7%)
	-	-	-	L (1; 1.3%)	-	-
L31†	-	F (1; 1.2%) V (2; 2.4%)	-	-	-	-
Y93	-	H (2; 2.4%)	H (2; 6.5%)	-	H (1; 11.1%)	-
Total (RAS)	14.6% (6/41)	6.0% (5/84)	22.6% (7/31)	3.9% (3/77)	11.1% (1/9)	0% (0/15)

Jose Carrilho

AASLD/IDSA Simplified Treatment Guidelines for Treatment-Naïve Patients Without Cirrhosis

- Exclude Advanced Fibrosis/Cirrhosis (No biopsy required)
- Screen for DDI HIV/HBsAg testing
- Pangenotypic Therapy GLE/PIB 8 weeks or SOF/VEL 12 weeks
- Minimal Monitoring (No HCV-related laboratory monitoring required)
- Assess for Cure → SVR12 Risk Reduction

<https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment>

Slide credit: clinicaloptions.com

Simplified HCV Treatment Algorithm for Treatment-Naïve Adults Without Cirrhosis

WHO IS ELIGIBLE FOR SIMPLIFIED TREATMENT

Adults with chronic hepatitis C (any genotype) who do not have cirrhosis and have not previously received hepatitis C treatment

WHO IS NOT ELIGIBLE FOR SIMPLIFIED TREATMENT

Patients who have any of the following characteristics:

- Prior hepatitis C treatment
- Cirrhosis (see simplified treatment for treatment-naïve adults with compensated cirrhosis)
- HIV or HBsAg positive
- Current pregnancy
- Known or suspected hepatocellular carcinoma
- Prior liver transplantation

↓

PRETREATMENT ASSESSMENT*

- **Calculate FIB-4 score.**
- **Cirrhosis assessment:** Liver biopsy is not required. For the purpose of this guidance, a patient is presumed to have cirrhosis if they have a FIB-4 score >3.25 or any of the following findings from a previously performed test:
 - Transient elastography indicating cirrhosis (eg, FibroScan stiffness >12.5 kPa)
 - Noninvasive serologic tests above proprietary cutoffs indicating cirrhosis (eg, FibroSis, Enhanced Liver Fibrosis Test, etc)
 - Clinical evidence of cirrhosis (eg, liver nodularity and/or splenomegaly on imaging, platelet count <150,000/mm³, etc)
 - Prior liver biopsy showing cirrhosis
- **Medication reconciliation:** Record current medications, including over-the-counter drugs, and herbal/dietary supplements.
- **Potential drug-drug interaction assessment:** Drug-drug interactions can be assessed using the AASLD/DIOGA guidance or the University of Liverpool drug interaction checker.
- **Education:** Educate the patient about proper administration of medications, adherence, and prevention of reinfection.

- **Pretreatment laboratory testing**
Within 6 months of initiating treatment:
 - Complete blood count (CBC)
 - Hepatic function panel (ie, albumin, total and direct bilirubin, aspartate aminotransferase [ALT], and aspartate aminotransferase [AST])
 - Calculated glomerular filtration rate (eGFR)
- **Any time prior to starting antiviral therapy:**
 - Quantitative HCV RNA (HCV viral load)
 - HIV antigen/antibody test
 - Hepatitis B surface antigen
- **Before initiating antiviral therapy:**
 - Serum pregnancy testing and counseling about pregnancy risks of HCV medication should be offered to women of childbearing age.

↓

Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg)

taken with food for a duration of 8 weeks

Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg)

for a duration of 12 weeks

Moving Toward a Single-Visit Hepatitis C Diagnosis

Decreased visits and time to diagnosis

Grebely. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17:1109. Slide credit: clinicaloptions.com

At distance pan-genotypic therapy is feasible

Phase 4 multi-national, open-label, prospective, interventional study of patients receiving SOF/VEL for 12 weeks as part of a minimal monitoring strategy

A broad population of 399 participants from 5 countries

Compensated cirrhosis
9%

PWID (former/current)
34%

Female at birth
35%

HIV coinfection
42%

Treatment with SOF/VEL for 12 weeks in a simplified, minimal monitoring approach

1. ~~GT 1+6~~ FIB-4 liver assessment and no pre-treatment genotyping
2. SOF/VEL 12 weeks All 84 tablets dispensed at initiation
3. Remote contact at Weeks 4 and 22 (SVR scheduling) – no on-treatment clinics/labs

Solomon S, et al. AASLD 2020. L07 Primary endpoint at Week 24 (-2/+4 weeks): SVR= 95% (95% CI: 92.4-96.7). FIB-4: fibrosis-4; GT: genotype; PWID: people who use drugs; SOF: sofosbuvir; SVR: sustained virological response; VEL: velpatasvir

Projetos em Andamento



1) ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DAS HEPATITES VIRAIS AGUDAS EM SERVIÇOS DE SAÚDE BRASILEIROS



2) REDE DE PREVENÇÃO E CUIDADO INTEGRAL DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

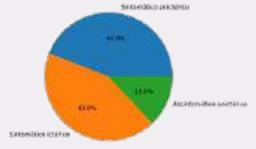


Projetos

Resultados Parciais



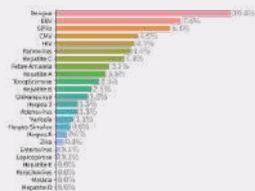
Crítérios de Inclusão



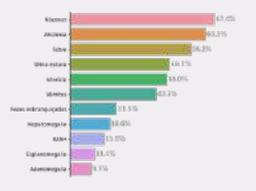
Exames Bioquímicos

Exame	<3x	3-8.3x	8.3-2x	2-3.97x	>3.97x
TPPACT	12%	12%	28%	31%	17%
Gamma-GT (GGT)	2%	10%	44%	23%	21%
IGGAS1	7%	15%	35%	26%	21%
Bilirrubina direta	6%	11%	35%	27%	21%
Fosfatase alcalina	7%	12%	38%	24%	19%
EE ou Lútil / Indútil	7%	12%	38%	24%	19%

Etiologias identificadas



Sintomas



HEPV

Abrangência Ano 1

- Nacional
- Realização de censo 596 CTAs
- Desenvolvimento de curso de EAD
- Seleção e visitação de 18 sítios
- Apresentação dos relatórios de visita
- Reestruturação de 18 sítios
- Apresentação dos resultados da Fase 1

Abrangência Ano 2 e 3

- Nacional
- Visitação dos 32 sítios
- Apresentação dos relatórios de visita
- Reestruturação de 32 sítios
- Visitação de Cooperação Horizontal
- Estabelecer sítios sentinelas de vigilância epidemiológica dos agravos não notificáveis dentre os definidos no escopo deste estudo

CTA



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

HEPATITE C

MODERAÇÃO: MARIA LUCIA GOMES FERRAZ



EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

Edna Strauss

A Hepatite C é uma epidemia silenciosa, de impacto mundial. Calcula-se que existam 71 milhões de pessoas contaminadas em todo o mundo. As estimativas no Brasil foram revistas em 2017, com dados que apontam para 0,7% de nossa população com viremia, o que corresponde a cerca de 657.000 pessoas. Na maioria assintomáticas, elas não sabem que albergam o vírus e podem transmiti-lo.

O vírus da Hepatite C (VHC) é de transmissão sanguínea ou parenteral, através de componentes do sangue, por via de materiais cortantes ou perfurantes contaminados. O tempo de incubação é longo, de dois a seis meses e raramente os indivíduos apresentam sinais clínicos de hepatite aguda. Assim, sem apresentar qualquer sintoma, a grande maioria dos contaminados evolui para as formas crônicas da hepatite C. Estas características da doença dificultam sobremaneira tanto a detecção precoce como o conhecimento adequado das formas de contaminação.

Historicamente, até os anos 90, a transfusão sanguínea foi a principal causa de disseminação da hepatite C, embora imunizações com agulhas compartilhadas, tatuagens e procedimentos odontológicos também contribuíram para sua difusão. Estudos epidemiológicos caracterizaram alguns grupos de maior risco de contaminação, como os usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e renais crônicos em hemodiálise, cirurgias prévias e atendimentos médicos emergenciais, prisioneiros e moradores de rua, profissionais de saúde expostos a acidentes com material contaminado.

Algumas formas de contaminação, menos alardeadas, porém existentes e eficientes, são os materiais da manicure, os aparelhos de barbear e a própria escova de dentes compartilhada. Nos diferentes estudos publicados, os conhecidos fatores de risco nem sempre estiveram presentes, evidenciando um grupo grande, de cerca de 40% de casos, sem evidências de fator contaminante.

Dessa forma, nos últimos quinze anos houve uma mudança de paradigma. Embora os grupos de risco devam ser continuamente vigiados e monitorados, o diagnóstico da hepatite C precisa ser mais abrangente e toda pessoa, com mais de 18 anos deve fazer a pesquisa do marcador do VHC, pelo menos uma vez na vida. Esta conduta deveria ser amplamente adotada pelos médicos generalistas. Há dados pertinentes, mostrando que o vírus atinge igualmente ambos os sexos, sendo mais prevalente nas faixas etárias acima de trinta anos e abaixo de setenta anos.

Dessa forma crianças e adolescentes, assim como os idosos só precisam ser testados se pertencerem a algum grupo de risco.

Atualmente, na lista de prioridades para testagem diagnóstica, o grande grupo de risco passível de transmitir a infecção pelo VHC são os indivíduos com viremia, ou seja, com RNA-VHC positivo, geralmente assintomáticos, esparsos na comunidade.

É interessante analisarmos com cautela a possível transmissão sexual do VHC. Diferentemente da hepatite B, cuja transmissão sexual é muito eficaz, isso não ocorre com o VHC. Em casais heterossexuais monogâmicos, as taxas de contaminação sexual costumam ser baixas. Alguns fatores podem favorecer a transmissão sexual, como lesões nos órgãos genitais com exsudação ou práticas sexuais traumáticas. A existência de múltiplos parceiros também se constitui em fator de risco. Porém, o grupo mais propenso a se contaminar são os portadores de HIV, principalmente homens que fazem sexo com homens (HSH). Segundo estudo recente, as taxas de contaminação chegam a 6,5 por mil pessoas. Além do comportamento de risco, costuma haver o uso de drogas. Na comunidade de HIV positivos há uma tendência a não utilização de preservativos, o que facilitaria a propagação do VHC. Outro problema relevante é a reinfeção de pacientes tratados e curados da Hepatite C. A continuidade das práticas de alto risco faz com que 5% a 15% dos indivíduos tratados voltem a se infectar, podendo fazê-lo duas ou mais vezes.

O grande desafio da investigação epidemiológica é a falta de conhecimentos da população em geral e dos médicos generalistas sobre a importância do diagnóstico precoce e seu tratamento. Em pesquisas populacionais, solicitadas pela SBH e realizadas pelo Data Folha em 2011 e 2015 os índices de conhecimento da doença e realização de testes foi de 16% e 36% respectivamente, mostrando percentuais extremamente elevados de indivíduos na comunidade, que desconhecem sua condição sorológica de eventuais portadores do VHC.

A história natural da hepatite C é bem conhecida, com 80% dos indivíduos contaminados que evoluem para as formas crônicas. Durante a fase de hepatite C crônica assintomática, estudos demonstram piora da qualidade de vida desses indivíduos, que melhora com a simples eliminação da viremia. Projeções demonstram que os percentuais de desenvolvimento de complicações da cirrose hepática, desenvolvimento de câncer de fígado e necessidade de transplante hepático vêm aumentando nos últimos anos.

Esses dados epidemiológicos e de história natural induziram a Organização Mundial da Saúde, em 2015 a lançar a campanha mundial de controle e tentativa de erradicação da Hepatite C, através de testagem sistemática da população e tratamento com as eficazes drogas atuais. No Brasil, a campanha foi pactuada com o governo e estaria em progresso, mas a pandemia dificultou sua evolução, sendo necessário retomarmos os esforços e desenvolvermos as ações pertinentes para sua continuidade.

Referências

1. Geneva: World Health Organization. *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. WHO Guidelines - 2015*
2. Perazzo H, Jorge MJ, Silva JC, Avellar AM, Silva PS, Romero C, et al. *Micro-costing analysis of guideline-based treatment by direct-acting agents: the real-life case of hepatitis C management in Brazil. BMC Gastroenterol. 2017;17:119.view Committee; 2016. PMID: 27227200.*
3. Strauss E, Teixeira MCD. *Quality of life in hepatitis C. Liver Int. 2006;26: 755-65.*
4. Strauss E - *Chronic hepatitis C is still a problem for the public health care system in Brazil. Arq Gastroenterol. 55 (04) • Oct-Dec 2018 • <https://doi.org/10>*
5. Hegazi A et al. *J STD AIDS, 2017*
6. *Center for disease control and prevention - Sexually transmitted infections treatment guidelines 2021 - CDC Recommendations and report - vol 70 n. 4 - 2021*
7. Alessandra Pereira da Silva, 1 Andresa Pereira Silva, 2 Lohana Marques Leal de Souza, 2 Natália de Oliveira Peixoto, 3 Evonnildo Costa Gonçalves, 4 and João Lídio da Silva Gonçalves Vianez, Júnior 1 - *Incidence of viral hepatitis in Brazil from 2009 to 2018: an epidemiological study of confirmed cases of viral hepatitis. Rev Soc Bras Med Trop. 2021; 54: e00892020.*
8. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. *Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology 2013;57:881-9.*
9. Lockart I, Matthews GV, Danta M. *Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. Curr Opin Infect Dis 2019;32:31-7.*
10. Barbosa C, Fraser H, Hoerger TJ, et al. *Cost-effectiveness of scaling-up HCV prevention and treatment in the United States for people who inject drugs. Addiction 2019;114:2267-78.*

ESTADIAMENTO DA FIBROSE NA HEPATITE C

Ana Carolina Cardoso

Claudio de Figueiredo Mendes

Resumo

As elastografias hepáticas ultrassônicas como a elastografia transitória (EHT), por point shear wave (P-SWE) e por two-dimensional shear wave (2D-SWE) devem ser usadas para estadiar fibrose hepática nos pacientes com hepatite crônica C. Não há pontos de corte validados para o seguimento dos pacientes após tratamento para hepatite C.

A hepatite C é uma doença viral de grande prevalência, sendo uma das principais causas de transplante hepático em vários países, entre eles o Brasil¹. Apesar dos tratamentos antivirais de grande eficácia atualmente disponíveis, o estadiamento do grau de fibrose hepática ainda é de grande importância para determinação do prognóstico. Estudo publicado em 2010 que avaliou 307 pacientes com fibrose avançada ou cirrose tratados com terapias baseadas no Interferon (convencional ou peguilado) evidenciou que os pacientes com resposta virológica sustentada (RVS) tinham menor incidência de carcinoma hepatocelular e complicações relacionadas ao fígado². Entretanto, os autores verificaram que, principalmente nos cinco primeiros anos após terapia antiviral, mesmo indivíduos com RVS poderiam apresentar complicações. Logo, identificar os pacientes com doença avançada que devem continuar a ser acompanhados após o tratamento antiviral, independente do desfecho, é imperativo. Há várias formas de avaliar o grau de fibrose dos pacientes com hepatite crônica C, seja através de métodos séricos ou de elastografia hepática ultrassônica. Dentre as elastografias, a mais validada é a elastografia hepática transitória (EHT). A EHT, como já demonstrado em algumas meta-análises, tem boa acurácia para o diagnóstico de fibrose significativa e excelente para cirrose³. A elastografia por point shear wave (P-SWE), utilizada em muitos serviços em nosso país, também apresenta boa acurácia para o diagnóstico de fibrose significativa e excelente para cirrose³. A elastografia por two-dimensional shear wave (2D-SWE), apesar de apresentar menos dados disponíveis na literatura, apresenta resultados semelhantes aos da EHT e da P-SWE nos pacientes com hepatite crônica C. Abaixo, seguem os pontos de corte mais utilizados nos diferentes equipamentos de elastografia propostos pela Diretriz conjunta da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)³:

Table 3
Cutoff values of the different ultrasound elastography systems available.

Method/equipment	Unit	F2	F3	F4
VCTE Fibroscan® [14]	kPa	7.1	9.5	≥12.5
p-SW (Siemens) [79]	m/s	1.34–1.54	1.55–1.79	≥1.80
2D-SW (Supersonic Aixplorer) [87]	kPa	7.2–9.2	9.3–13.0	>13.0
p-SW ElastPQ (Philips) [72]	kPa	6.4	6.7	8.9
2D-SW GE (Logiq E9) [58]	kPa	6.7	8.2	9.3

Atualmente, devido ao grande número de pacientes tratados e com RVS, o seguimento através de métodos não invasivos adquiriu maior importância. Os pontos utilizados nos diferentes métodos de elastografia foram validados em pacientes virgens de tratamento. Um dos primeiros estudos que abordou a avaliação após terapia antiviral e a possível regressão da fibrose foi de D'Ambrosio e colaboradores⁴. Através da análise morfológica de 38 biópsias hepáticas pareadas, pré e pós-tratamento, de cirróticos com RVS observou-se redução da fibrose, de pelo menos um ponto do Score de METAVIR, em 61% dos pacientes. Essa redução foi observada também na EHT, embora os resultados sugiram que o exame seja melhor para diagnosticar os que persistem após o tratamento com cirrose do que para excluir a presença desta. Em meta-análise publicada em 2018, que analisou 24 estudos (2.934 pacientes incluídos com hepatite crônica C, 75% com RVS e 6 estudos que avaliaram pacientes submetidos a terapia com DAAs [direct acting antivirals]), os indivíduos com RVS apresentaram queda significativa nos valores de elastografia após o tratamento enquanto os não respondedores apresentaram valores de EHT praticamente estáveis em todas as avaliações, do baseline aos 12 meses pós terapia⁵. Essa redução nos valores após tratamento ocorre também quando utilizamos outros métodos de elastografia hepática ultrassônica após o tratamento do vírus C⁶. Ainda não há pontos de corte validados para as elastografias hepáticas ultrassônicas em pacientes com vírus C submetidos a tratamento antiviral.

Referências

- 1 - WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Hepatitis C [On-line]. Atualizado 18 jul. 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 24 dez. 2018.
- 2 - Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2010 May;52(5):652-7. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.028. Epub 2010 Mar 4.
- 3 - Cardoso AC, Villela-Nogueira CA, de Figueiredo-Mendes C, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian College of Radiology practice guidance for the use of elastography in liver diseases. *Ann Hepatol.* May-Jun 2021;22:100341. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100341. Epub 2021 Mar 15.
- 4 - D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):251-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.013. Epub 2013 Mar 23.

5 - Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;16(1):27-38.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038. Epub 2017 May 4.

6 - Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Aug;44(4):346-55. doi: 10.1111/apt.13695. Epub 2016 Jun 13.

HEPATITE C CRÔNICA: CUIDADOS PRÉ-TRATAMENTO

Ibrahim El Bacha

Resumo

O paciente portador de hepatite C crônica antes de iniciar a terapia anti-viral com os novos antivirais de ação direta deve ser bem avaliado em busca das manifestações extra-hepáticas do vírus C, comorbidades e uso de medicamentos afim de evitar interações medicamentosas e avaliação criteriosa da função hepática, grau de fibrose hepática e co-infecções.

Os exames laboratoriais e imagem devem ser solicitados a todos os pacientes de acordo com as comorbidades e achados clínicos individual, mas todos os pacientes, antes de iniciar a terapia antiviral, devem realizar um hemograma completo, provas de função hepática e renal, avaliação dos hormônios tireodíacos, perfil glicêmico, HCV-RNA quantitativo e genotipagem do vírus C recentes. Os pacientes também devem realizar um exame para avaliação do grau de fibrose hepática e quando necessário exames de imagem complementar para rastreamento do carcinoma hepatocelular em pacientes com fibrose hepática avançada, cirrose hepática e/ ou pacientes com histórico de descompensação hepática recente ou prévia.

Indicar o tratamento a todas as mulheres em idade fértil e orientar os possíveis riscos da transmissão materno fetal, complicações da gestação associada a presença do vírus C e da ausência de dados de segurança do uso dos DAAs durante a gestação, além disso orientar o tratamento a todas as crianças acima de 3 anos e adolescentes, reduzindo assim o risco de comorbidades futuras.

O tratamento antiviral com os DAAs também estão indicados nos pacientes descompensados e nos pacientes com maior risco de carcinoma hepatocelular ou nos já tratados.

As manifestações extra-hepáticas são múltiplas e devem ser identificadas antes de iniciar o regime terapêutico com os DAAs para que se possa avaliar a necessidade de seguimento ou tratamento concomitante com outra especialidade afim do melhor resultado final, pois os tratamentos com os novos antivirais de ação direta, mesmo após RVS, as manifestações extra-hepáticas podem permanecer e necessitar de terapias complementares.

A abordagem do paciente portador de hepatite C crônica deve inicialmente constar de uma boa anamnese e exame físico completo afim de detectar manifestações extra hepáticas e de exames laboratoriais para diversas finalidades, tais como definir o momento de início do tratamento, estabelecer o esquema terapêutico recomendado, avaliar a qualidade da resposta obtida com a

estratégia terapêutica e auxiliar no rastreamento de câncer, além disso, podemos determinar o melhor monitoramento clínico e auxiliar no melhor uso dos recursos técnicos e financeiros e avaliar individualmente a necessidade de exames complementares extras. Os exames adicionais ou modificações na rotina poderão ocorrer conforme a presença de comorbidades e na decisão de iniciar ou não o tratamento antiviral. As consultas adicionais devem ser realizadas considerando-se o estado clínico do paciente, o tratamento em curso e a gravidade da doença hepática ou das comorbidades associadas.

As interações medicamentosas com os antivirais de ação direta devem também serem observadas com cautela antes da escolha terapêutica. As interações medicamentosas podem ser observadas em pacientes que estão em uso de outros medicamentos e estas podem potencializar ou diminuir a ação tanto dos DAAs ou dos outros medicamentos em uso concomitantes podendo levar a uma menor resposta anti-viral ou a efeitos colaterais importantes associados a toxicidade que possam interferir no resultado final do tratamento. Os principais grupos de medicamentos que podem interferir com os DAAs são os antivirais em co-infetados, imunossuppressores em pacientes transplantados, estatinas, antiarrítmicos, novos anticoagulantes orais, anti-convulsivantes de primeira geração, os anti-tuberculostáticos e anti-ácidos como inibidores de bomba de prótons e anti-histamínicos H2.

Um real cuidado adicional devemos ter com as mulheres em idade fértil antes de iniciar a terapia anti-viral. Nos últimos, nos EUA, vem-se notando um aumento da infecção crônica do vírus C nas mulheres, sugerindo-se testagem em todas as mulheres pois se enquadram em um grupo de alto risco de exposição, no entanto, quando se compara com os homens, as mulheres apresentam taxas mais altas de eliminação espontânea do VHC após a exposição e progressão mais lenta para cirrose, mas são mais suscetíveis aos danos ao fígado decorrentes do uso de álcool mais abusivo concomitante. Todas as mulheres em idade fértil com VHC devem ser aconselhadas sobre os riscos do tratamento antiviral durante a gravidez e o potencial risco de transmissão vertical do VHC para seus filhos, uma vez que também não há dados de segurança do uso dos antivirais de ação direta na gravidez. Além disso a gestação em pacientes portadoras de VHC pode aumentar o risco de colestase intra-hepática, diabetes gestacional, prematuridade e baixo peso ao nascimento.

Importante também ressaltar que todos as crianças acima de 3 anos e adolescentes devem ser tratados com os novos DAAs assim que identificado, afim de evitar o aparecimento de manifestações extra-hepáticas e fibrose avançada.

Todos os pacientes devem ser avaliados quanto aos status de sua fibrose hepática, para definir a melhor escolha terapêutica e melhor rastreamento das manifestações extra-hepáticas e do carcinoma hepatocelular que são mais prevalentes em doentes com fibrose mais avançada ou portadores de cirrose hepática. O tratamento antiviral deve ser realizado nos pacientes descompensados uma vez que a resposta virológica sustentada já demonstrou, tanto em estudos clínicos e vida real, melhora da função hepática e do escore MELD neste grupo de pacientes, devendo apenas priorizar o transplante hepático nos pacientes com MELD > 20. Outro dado importante a

ser ressaltado é que não há dados na literatura que evidenciem o aumento do carcinoma hepatocelular e ou recidiva nos pacientes tratados com os novos DAAs.

As principais sociedades do fígado preconizam que o exame de carga viral deve ser realizado antes de iniciar a terapia antiviral e a genotipagem do vírus C deve ser realizada nos pacientes que forem submetidos ao regime terapêutico não pangênótico.

As manifestações extra-hepáticas da hepatite C são múltiplas e de frequência variável, podendo preceder a apresentação clínica da doença hepática crônica, e em alguns pacientes, direcionando a pesquisa diagnóstica para o vírus C. Entre as principais manifestações estão as vasculites, podendo originar polineurites, artrites, glomerulopatias e lesões dérmicas. As manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite C podem ser dermatológicas (vasculite cutânea necrotizante, líquen plano, porfiria cutânea tarda, eritema nodoso, eritema multiforme, malacopláquia, urticária e prurido), endócrinas (hipertireoidismo, hipotireoidismo, doença de Hashimoto e diabetes melitos), glandulares salivares (sialoadenites), oculares (uveítes e úlcera de córnea de Mooren), hematológicas e linfóides (crioglobulinemia, vasculite, anemia aplástica e linfoma não-Hodgkin B), renais (glomerulonefrite), neuromusculares (fraqueza muscular e neuropatia periférica), articulares (artrite e artralgia), e outras (poliarterite nodosa, fibrose pulmonar, síndrome de CREST, vasculite pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, granulomas, hepatite auto-imune e auto-anticorpos).

Todas as manifestações extra-hepáticas devem ser reconhecidas e avaliadas antes da terapia antiviral, pois em alguns casos há necessidade de terapias concomitantes com outras especialidades, além disso alguns estudos na literatura vem demonstrado que aproximadamente 50% dos pacientes que obtêm resposta virológica sustentada mantêm manifestações extra-hepáticas.

A doença glomerular renal é uma manifestação extra-hepática do HCV e a glomerulonefrite membranoproliferativa é a doença glomerular mais frequente associada ao HCV. Ocorre comumente em pacientes com síndrome de crioglobulinemia mista relacionada ao VHC. Pacientes com doença glomerular relacionada ao VHC têm sido historicamente um grupo de difícil tratamento. O arsenal terapêutico para a doença glomerular relacionada ao VHC agora inclui regimes antivirais, drogas imunossupressoras seletivas ou não específicas, imunomoduladores e agentes sintomáticos, portanto, o tratamento da doença glomerular associada ao VHC depende da apresentação clínica do paciente pré-tratamento antiviral devendo todos os pacientes terem uma avaliação da taxa de filtração glomerular e a escolha do DAAs deve ser baseada de acordo com o grau de lesão renal já estabelecido e em alguns casos a avaliação de um nefrologista pode ser importante antes de iniciar a terapia antiviral com DAAs. Na literatura foi observado alguns casos de novo aparecimento ou recidiva de doença glomerular em pacientes com HCV tratados com sucesso com DAAs.

Autor: Ibrahim Ahmad h El Bacha

Bibliografia:

Fabrizio Fabrizi,^{1,*} Roberta Cerutti,¹ Giulia Porata,¹ Piergiorgio Messa,^{1,2} and Ezequiel Ridruejo³. Direct-Acting Antiviral Agents for HCV-Associated Glomerular Disease and the Current Evidenc. *Pathogens*. 2019 Dec; 8(4): 176

Elise J. Smolders, Anouk M. E. Jansen, Peter G. J. ter Horst, Jürgen Rockstroh, David J. Back, David M. Burger. *Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update*

Clin Pharmacokinet. 2019; 58(10): 1237-1263

Yong-yu Mei, You-ming Chen, Yuan-kai Wu, Xiao-hong Zhang, Wen-xiong Xu. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Agents Treatment for Patients with Genotype 3/6 Hepatitis C Virus Infection. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 2020: 8872120.

Jolien J. M. Freriksen, Minou van Seyen, Ali Judd, Diana M. Gibb, Intira J. Collins, Rick Greupink, Frans G. M. Russel, Joost P. H. Drenth, Angela Colbers, David M. Burger Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct; 50(7): 738-750.

Srikanta Dash, Yucel Aydin, Kyle E Widmer, Leela Nayak. Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment. *J Hepatocell Carcinoma*. 2020; 7: 45-76.

Roncero C, Villegas JL, Martínez-Rebollar M, Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis c and psychotropic drugs. *M.Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Oct;11(10):999-1030.

Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A The Drug-Drug Interaction Potential of Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Drug Metab Dispos*. 2018 Aug;46(8):1212-1225.

Mohanty A, Salameh S, Butt AA Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019 Oct;16(5):389-394.

Sagnelli E, Sagnelli C, Russo A, Pisaturo M, Camaioni C, Astorri R, Coppola N Impact of DAA-Based Regimens on HCV-Related Extra-Hepatic Damage: A Narrative Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1323:115-147

Freriksen JJM, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R, Russel FGM, Drenth JPH, Colbers A, Burger DM Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct;50(7):738-750.

Espinosa C, Jhaveri R, Barritt AS Unique Challenges of Hepatitis C in Infants, Children, and Adolescents. *Clin Ther*. 2018 Aug;40(8):1299-1307.



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

HEPATITE C

MODERAÇÃO: ANA MARIA PITTELLA



CASO CLÍNICO

HEPATITE C - GENÓTIPO 1

João Marcello de Araujo Neto

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Resumo: Trata-se do caso de um paciente com hepatite C crônica genótipo 1 difícil de tratar, uma vez que, apresenta fibrose avançada e já falhou a tratamento prévio com inibidor de NS5A.

Caso Clínico: Identificação: 71 anos, masculino, viúvo, ator aposentado, natural e morador da cidade do Rio de Janeiro.

HDA: Paciente 71 anos descobriu ser portador de hepatite C crônica, há 5 anos, durante campanha de testagem em assintomáticos. Foi tratado, em 2017, com sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas. Contudo, o PCR-HCV realizado 12 semanas após o tratamento foi positivo. Não foi possível realizar pesquisa de RAS (resistance-associated substitutions).

HPP: Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus em tratamento regular (metformina 850mg 1 comprimido 12/12h + valsartano 80mg 1 comprimido por dia).

H. familiar: nada pertinente ao caso.

H. social: etilismo de 2 taças de vinho por dia desde a aposentadoria há 5 anos. Nega tabagismo. Sedentário desde o início da pandemia (há 1 ano e meio), tendo, no período, aumentado seu peso corporal em 3 Kg.

Exame físico: Peso: 87 Kg Altura: 1,84 m IMC: 28 Kg/m²

Restante normal. Não há sinais de doença hepática crônica.

Exames laboratoriais:

EXAME	RESULTADO
Hb	13,5 g/dL
Leucócitos	5.000/mm ³
Plaquetas	190.000/mm ³
Ureia	30 mg/dL
Creatinina	1,0 mg/dL
AST	55 U/L
ALT	60 U/L
Albumina	3,8 d/dL

EXAME	RESULTADO
Fosfatase alcalina	70 U/L
GGT	40 U/L
INR	1,1
Bilirrubinas totais	1,1 mg/dL
HBsAg	Negativo
Anti-HCV	Positivo
PCR-HCV	8,3 log
Genotipagem	1A

Exames complementares:

Elastografia transitória: 10,1 kPa

Elastografia 2D shear wave: 9,6 kPa

Ultrassonografia de fígado:

Fígado com volume normal e contornos irregulares. Apresenta textura do parênquima heterogênea e ecogenicidade discretamente aumentada. Não há lesões focais.

Evolução do caso:

Realizou segundo tratamento com glecaprevir e pibrentasvir por 16 semanas. O PCR-HCV na 12a semana após o término do tratamento foi negativo, configurando resposta virológica sustentada (RVS).

Discussão:

Trata-se de um paciente masculino de 71 anos com hepatite C crônica e provável fibrose hepática avançada (possível, F3 METAVIR). Os exames laboratoriais evidenciam boa função hepática. O paciente apresentou falha prévia ao tratamento antiviral com sofosbuvir (inibidor de polimerase - NS5B) e daclatasvir (inibidor NS5A). Não foi possível realizar testagem de RAS.

Neste caso, a melhor opção terapêutica é por esquemas que contenham drogas com alta barreira de resistência, principalmente para RAS mais comuns em pacientes falhados a drogas inibidoras da região NS5A. Os esquemas mais recomendados para este perfil de paciente são: sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir (recomendação mais comum nos EUA e Europa, porém esquema não previsto no PCDT do Ministério da Saúde v.2019) ou glecaprevir-pibrentasvir (associados ou não ao sofosbuvir - disponível no PCDT do Ministério da Saúde v.2019).

O estudo MAGELLAN-1^(parte 2) foi um ensaio clínico desenhado para avaliar o tratamento de pacientes com genótipo 1 e 4, com ou sem cirrose e com falha prévia a antivirais de ação direta. Neste estudo, os pacientes foram submetidos ao tratamento com glecaprevir-pibrentasvir (300mg/120mg) sem ribavirina por 12 ou 16 semanas e apresentaram RVS12 de 89 e 91%, respectivamente⁽¹⁾.

Em 2019, foi publicado um estudo clínico com 177 pacientes genótipo 1 falhados ao esquema prévio com sofosbuvir e inibidores NS5A⁽²⁾. Os pacientes foram submetidos a esquema com glecaprevir-pibrentasvir ± ribavirina. No subgrupo de pacientes sem cirrose, a RVS12 foi de 90% e 94%, respectivamente, para os tratamentos com 12 e 16 semanas sem ribavirina. Nos pacientes com cirrose compensada, a SVR12 para pacientes que usaram glecaprevir-pibrentasvir+ribavirina por 12 semanas foi de 86% e para aqueles que usaram glecaprevir-pibrentasvir por 16 semanas foi de 97%.

O estudo MAGELLAN-3 avaliou o uso de glecaprevir-pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina em um grupo pequeno de pacientes falhados a tratamento prévio com glecaprevir-pibrentasvir⁽³⁾. Foram realizados tratamentos de 12 e 16 semanas. Dos 23 pacientes do estudo, houve apenas 1 falha terapêutica (SVR12 de 96%).

Outros pequenos estudos avaliaram a combinação de glecaprevir-pibrentasvir + sofosbuvir em pacientes falhados a tratamentos prévios com antivirais de ação direta, corroborando a possibilidade do seu emprego neste cenário clínico.

Atualmente, o principal esquema terapêutico utilizado para falhas de tratamento nos EUA e Europa é a combinação de sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir. O uso de glecaprevir-pibrentasvir +/- sofosbuvir é recomendado em situações especiais. Nosso atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda para pacientes sem cirrose (ou com cirrose Child A) e que falharam previamente ao tratamento com inibidores NS5A que seja realizado tratamento com esquema glecaprevir-pibrentasvir + sofosbuvir por 12 semanas ou glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas.

Referências:

1. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecap- revir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct- acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253-1260.
2. Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology*. 2020;157⁽⁶⁾:1506-1517.e1.
3. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2019;70:1019-1023.

TRATAMENTO DA HEPATITE C GENÓTIPO 1

Hugo Cheinquer

Professor Titular de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Hepatologista do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Especialista em Hepatologia pela Universidade de Miami, FL, EUA.

Cristina Coelho Borges Cheinquer

Acadêmica de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo, RS.

Take home messages

- Esquemas pangênóticos (SOF/VEL ou G/P) constituem, atualmente, as melhores opções para tratamento de pacientes com hepatite C.
- Por sua alta eficácia e alta barreira genética, esses esquemas quase nunca precisam de RBV ou prolongamento do tratamento.
- Por questões econômicas, o PCDT no Brasil optou por tratar o genótipo 1 do VHC com SOF/LDV, esquema genótipo específico que necessita RBV e/ou aumento do tempo de uso em pacientes com certas combinações de fatores desfavoráveis de resposta (cirrose, falha a interferon e/ou GT1a).

INTRODUÇÃO

Atualmente, os antivirais de ação direta (AADs) mais usados para tratamento do genótipo 1 (GT1) do vírus da hepatite C (VHC) podem ser classificados em dois tipos: 1) Esquemas AADs genótipo específicos e 2) Esquemas AADs pangênóticos.

ESQUEMA GENÓTIPO ESPECÍFICO

Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) em pacientes GT1

- 1) SOF/LDV em pacientes virgens de tratamento (naive)

Estudo ION-1^[1]: 865 pacientes naive (16% com cirrose; 67% GT1a) foram randomizados para 12 vs 24 semanas de SOF/LDV ± RBV. RVS global variou entre 97% e 100% em todos os braços,

sem impacto de cirrose ou GT1a.

Estudo ION-3^[2]: 647 pacientes naive (todos sem cirrose; 80% GT1a), foram randomizados para SOF/LDV ± ribavirina (RBV) 8 semanas vs SOF/LDV sem RBV 12 semanas. RVS global variou entre 93% e 96%, porém, houve maior recidiva no grupo tratado sem RBV por 8 vs 12 semanas (5% vs 1%). Análise post hoc dos pacientes tratados 8 semanas sem RBV identificou percentual baixo de recidiva com carga viral basal <6 milhões de UI/ml^[3], especialmente em pacientes não afrodescendentes e não co-infectados pelo HIV^[4-8].

2) SOF/LDV em pacientes experimentados a interferon peguilado e RBV (PEG-IFN/RBV) ± boceprevir ou telaprevir (BOC/TVR)

Estudo ION-2^[9]: 440 pacientes experimentados (20% cirrose; 79% GT1a) foram randomizados para 12 vs 24 semanas de SOF/LDV ± RBV. No braço de 12 semanas, pacientes com cirrose tratados sem e com RBV tiveram RVS de 86% e 82%, respectivamente. Por outro lado, aqueles tratados por 24 semanas, independente do uso de RBV, obtiveram 100% de RVS. Estudos subsequentes indicaram que SOF/LDV + RBV por 12 semanas em indivíduos experimentados com cirrose, foi capaz de obter RVS similar a alcançada pelos pacientes tratados com SOF/LDV sem RBV por 24 semanas^[10,11].

3) Descompensados

Estudos SOLAR-1 e SOLAR-2^[12,13]: 188 pacientes com cirrose descompensada, tanto naive quanto experimentados, foram randomizados para 12 vs 24 semanas de SOF/LDV + RBV. Em pacientes Child B (N=102), a RVS variou entre 87% (12 semanas) e 92% (24 semanas). Em pacientes Child C (N=86), a RVS variou entre 88% (12 semanas) e 83% (24 semanas).

ESQUEMAS PANGENOTÍPICOS

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) em pacientes GT1

1) SOF/VEL em pacientes sem cirrose ou com cirrose Child A

Estudo ASTRAL-1^[14]: 328 pacientes GT1 (19% com cirrose; 64% GT1a), tanto VT quanto experimentados a PEG-IFN/RBV ± BOC/TVR, com RVS de 99% após SOF/VEL 12 semanas. Resultado idêntico também foi alcançado na vida real, com 1613 pacientes GT1 provenientes da Europa, EUA e Canadá^[15].

2) Descompensados (com cirrose Child B/C)

Estudo ASTRAL-4^[16]: 207 pacientes GT1 Child B, naive ou experimentados a PEG-IFN/RBV ± BOC/TVR, randomizados para SOF/VEL ± RBV 12 semanas vs SOF/VEL 24 semanas. RVS global com SOF/VEL + RBV por 12 semanas (95%) foi semelhante à obtida com SOF/VEL sem RBV por 24 se-

manas (92%). Ambas foram superiores a RVS alcançada com SOF/VEL 12 semanas sem RBV (88%).

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) em pacientes GT1 (somente compensados)

Análise integrada de nove estudos Fase II ou III, incluindo 2041 pacientes sem cirrose, naive ou experimentados, mostrou RVS em 99% dos 474 pacientes GT1 tratados por 8 semanas [17].

Estudo EXPEDITION-8 [18] incluiu 231 pacientes GT1, todos naive com cirrose, mostrando RVS de 98% após somente 8 semanas de G/P sem RBV.

Estudo EXPEDITION-1 [19]: incluiu 87 pacientes GT1, tanto naive quanto experimentados, mostrando RVS de 99% após 12 semanas de G/P sem RBV.

ESQUEMAS PARA GT1 RECOMENDADOS ATUALMENTE NO PCDT [20]

Sem cirrose: SOF/LDV 12 semanas; opção de 8 semanas para não afrodescendentes, com RNA VHC \leq 6 milhões e sem coinfeção com HIV.

Cirrose Child A: SOF/LDV 12 semanas (indicação de RBV a criterio médico)

Cirrose Child B/C: SOF/LDV + RBV 12 semanas ou 24 semanas sem RBV

GT1 com DCE $<$ 30mL/min: G/P 8 semanas sem cirrose e 12 semanas Child A

REFERÊNCIAS

[1]. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1889-98.

[2]. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879-88

[3]. Kowdley KV, An D, Pang PS, Wyles D. Analysis of subgroup differences in the ION-3 trial of ledipasvir-sofosbuvir in chronic hepatitis C infection. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv056.

[4]. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antivir Ther* 2017; 22:481-93.

[5]. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, et al. Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCVmonoinfected and HIV-HCV-coinfected individuals: results from the German hepatitis C cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016; 63:1320-4.

[6]. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/ sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the Veterans Affairs national health care system. *Gastroenterology* 2016; 151:457-71e5.

- [7]. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017; 65: 1094-103.
- [8]. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, et al; HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* 2016; 151:1131-1140.e5.
- [9]. Afdhal NH, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370:1483-1493.
- [10]. Bourliere M, Bronowicki J, de Ledinghen V, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 397-404.
- [11]. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz EJ, Marcellin P, Welzel TM, et al. *Hepatology*. 2015; 62: 79-86.
- [12]. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 649-59.
- [13]. Manns M, Samuel D, Gane EJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 685-97.
- [14]. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2599-607.
- [15]. Mangia A, Milligan S, Khalili M, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int*. 2020; 40: 1841-1852.
- [16]. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2618-28.
- [17]. Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69: 293-300.
- [18]. Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020; 72: 441-449.
- [19]. Fornis X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 1062-1068.
- [20]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepates Virais. CGAHV/DCCI/SVS/MS. NOTA INFORMATIVA Nº 13/2019-COVIG/CGVP/ DIAHV/SVS/MS- 31/10/2019. <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-132019-covigcgvpdiahvsms> (acesso em 15/08/2021).

CASO CLÍNICO: HEPATITE C, GENÓTIPO 3

Rosamar Eulira Fontes Rezende

Médica Assistente – Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP).
Médica Responsável do Ambulatório de Hepatites do Centro de Referência em Especialidades de Ribeirão Preto- SP
Doutorado pela FMRP-USP
Pós Doutorado pela FM-USP (São Paulo)

Key Concepts

- A hepatite C é um grave problema de saúde mundial.
- Aproximadamente 85% dos indivíduos infectados evoluem para forma crônica, podendo evoluir de forma assintomática para cirrose (20% em 20 a 30 anos) e para o carcinoma hepatocelular (risco de 1 a 5% ao ano, após o desenvolvimento da cirrose hepática).
- A Organização mundial de saúde em 2016 lançou uma meta para eliminação das hepatites virais no mundo até 2030, que consiste em diagnosticar 90%, diminuir em 90% novas infecções e a mortalidade em 65%.
- No Brasil, desde 2015 os antivirais de ação direta (DAAs) foram incorporados no SUS, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.
- Atualmente o tratamento da hepatite C no Brasil com os DAAs é universal, oferecido para todo indivíduo infectado pelo vírus C, independente do grau de fibrose hepática, com taxas de cura superiores a 95%.
- Indivíduos com fibrose moderada com doença hepática gordurosa metabólica associada, devem manter seguimento clínico, assim como os indivíduos com fibrose avançada ou cirrose devem manter vigilância do carcinoma hepatocelular com o hepatologista, independente da obtenção de resposta virológica sustentada (RVS).

Caso Clínico: Homem, 55 anos, branco, casado, representante de vendas, natural e procedência de Ribeirão Preto (SP). Assintomático, em outubro de 2011, em exames de rotina com clínico geral na atenção primária, detectado Elisa anti-HCV positivo, confirmado com PCR-RNAHCV quantitativo 182.291 UI/ml, log 5,2. Encaminhado ao ambulatório de hepatites virais do Centro de Referência em Especialidades de Ribeirão Preto (CRE de RP, nível secundário) para tratamento específico. A primeira consulta neste serviço ocorreu em fevereiro/2012, paciente encontrava-se assintomático, negava fatores de risco para aquisição da hepatite C. Relatava hipertensão

arterial sistêmica controlada, etilismo de 20g/etanol/dia por cerca de 20 anos, interrompido há 40 dias e tabagismo por 29 anos, suspenso há 7 anos. O exame físico chamava atenção para IMC de 36 kg/m² (obesidade grau 2) e CA de 125 cm. Paciente realizou exames laboratoriais (tabela 1), sorologias negativas para HIV, sífilis e hepatite B (recebeu 3 doses da vacina para hepatite B), e apresentava sorologia positiva para hepatite A. A genotipagem do vírus da hepatite C revelou genótipo 3 e biópsia hepática percutânea em novembro/2012 evidenciou Classificação de Metavir A2F2 (Figuras 1 e 2). Paciente inicialmente foi tratado em novembro de 2013 com interferon peguilado e ribavirina por 24 semanas (recidiva viral), em maio de 2016 com sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina por 12 semanas (não respondedor) e em fevereiro de 2020 retratamento com sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir e ribavirina por 12 semanas, obtendo PCR-RNA-HCV de 12 semanas pós término de tratamento indetectável (RVS). Durante seguimento, não houve controle do peso corporal, manteve-se com IMC 36 kg/m² e evoluiu com resistência insulínica, posteriormente com diabetes melitus tipo 2, hiperuricemia e esteatose hepática leve, detectada por ultrassom de abdome. Atualmente paciente mantém em seguimento com hepatologista, devido possuir fibrose hepática moderada, e doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (MAFLD), apesar da cura virológica da hepatite C. No ambulatório do CRE de RP foi solicitado investigação da esposa, sendo detectada hepatite C. Na avaliação foi detectado genótipo 3a, biópsia hepática (abril/2013, Metavir A1F1), elastografia hepática transitória Fibroscan^R, probe M (dezembro/2015, mediana da elasticidade hepática: 6,1 kPa, IQR/mediana 15%, taxa de sucesso 100% e CAP 158 dB/m). Paciente realizou tratamento em setembro/2013 com interferon peguilado e ribavirina por 24 semanas (não respondedor) e retratamento em outubro/2016 com sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina por 12 sem, obtendo RVS. Devido paciente com cura virológica, fibrose leve, sem comorbidades, recebeu alta do serviço em setembro/2018.

Referências:

1. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2019. Avaliado: www.aids.gov.br, acesso em 15/08/2021.

Tabela 1: Exames laboratoriais, pré-tratamento da hepatite C crônica

Exames	04/05/ 2012
HB (g/dl)	15,7
Leucócitos / Plaquetas (mm ³)	8.570 / 233.000
Albumina (g/dl)	4,51
INR	0,91
BT / BD (mg/dl)	0,81 / 0,25

AST / ALT (U/L)	44 / 32 (nl)
GamaGT/ Fosfatase alcalina (U/L)	58/42 (nl)
Ferritina (ng/ml), saturação de transferrina	657 / 40%
Glicemia (mg/dl) / GTT 2h	102 / 135
Colesterol total / Triglicerídeos (mg/dl)	149 / 96
HDL / LDL (mg/dl)	45 / 85
Creatinina/ uréia (mg/dl)	0,9 / 25
TSH (MUI/mL)	4,19

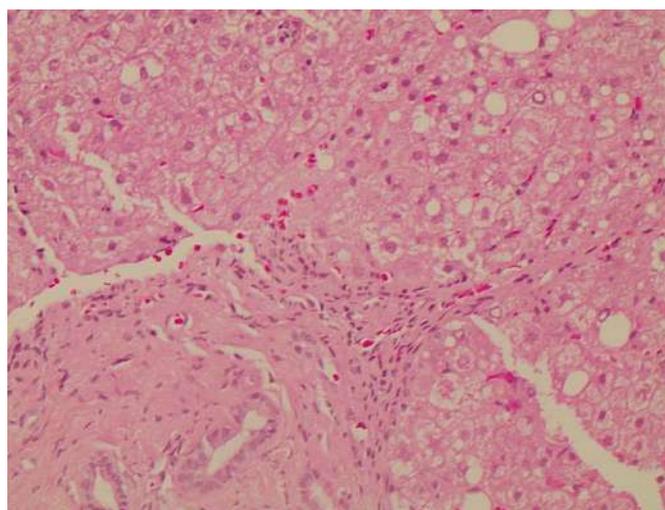


Figura 1:
HE 40X: Infiltrado
inflamatório linfocitário
portal moderado.

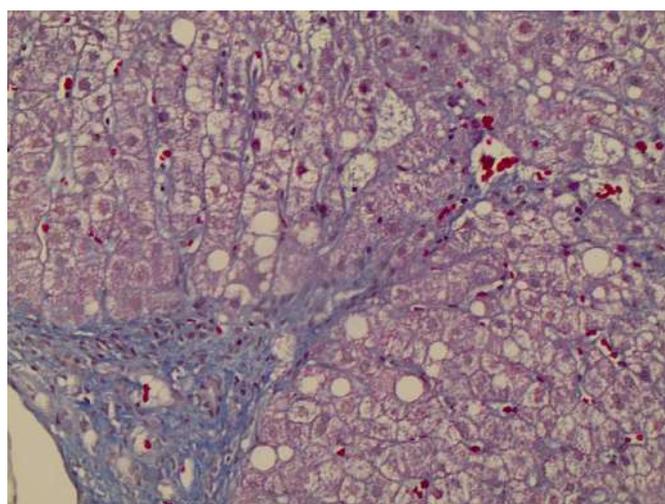


Figura 2:
Tricrômico de Masson
40X: Fibrose portal
com formação de raros
septos.

TRATAMENTO DA HEPATITE C: GENÓTIPO 3

Rodrigo Sebba

Resumo

- A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) tem uma prevalência estimada em torno de 1,6% da população mundial, sendo de cerca de 0,7% no Brasil, e a maioria desses pacientes não estão ainda diagnosticados ou tratados.
- Os genótipos do HCV têm distribuição diferente, no Brasil notamos o predomínio do genótipo 1.
- O genótipo 3 apresenta evidências de evolução mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).
- Atualmente, com os tratamentos disponíveis, temos elevadas taxas de resposta virológica sustentada (RVS), independentemente do genótipo.

A hepatite C tem prevalência estimada no mundo de cerca de 1,6%, e 0,7% no Brasil, sendo a principal causa de óbitos dentre as hepatites virais. De acordo com dados estimados, temos ainda um grande número de portadores não diagnosticados no Brasil, que precisam ser tratados antes de desenvolverem doença hepática avançada.

O genótipo 1 predomina no Brasil e em vários outros países, entretanto o genótipo 3 se mostra em alguns estudos com maior potencial de desenvolvimento de cirrose e CHC, complicações que podem ser evitadas com o tratamento adequado e consequente cura virológica (RVS).

Na época em que se tratava a hepatite C com esquemas contendo Interferon, o genótipo 3 era considerado como o que apresentava melhores taxas de resposta, se beneficiando muitas vezes de tempos mais reduzidos de tratamento. Entretanto, com a chegada dos primeiros antivirais orais (Boceprevir e Telaprevir) em 2011, o genótipo 3 acabou se tornando mais difícil, pois tais medicamentos eram específicos para genótipo 1. Posteriormente, com a introdução dos novos antivirais de ação direta (DAAs) baseados no uso do Sofosbuvir em combinações com outras substâncias, inicialmente se recomendou esquemas mais simples para os pacientes com genótipo 3, como a associação apenas de Sofosbuvir com Ribavirina, fato que logo se mostrou ineficaz, e a partir de então passou-se a recomendar os esquemas terapêuticos mais eficazes para todos os pacientes, independentemente do genótipo.

De acordo com o último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado no

Brasil, em 2019, se estabeleceram critérios para tratamento universal dos portadores crônicos do HCV, independente do grau de fibrose, e esquemas terapêuticos foram sugeridos para genótipo 1 ou não 1, incluindo nesses últimos o genótipo 3. Para tal tratamento foi disponibilizado o tratamento com a associação de dois DAAs, o Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL), administrado diariamente durante 12 semanas para pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A). Para pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C), se estabeleceu o tratamento por 12 semanas associado à Ribavirina, ou durante 24 semanas da combinação SOF/VEL isoladamente. Estudos de registro dos medicamentos, assim como estudos de vida real, comprovaram a elevada eficácia em termos de se alcançar RVS, chegando a níveis acima de 95% nos pacientes infectados pelo genótipo 3, com ou sem cirrose. O PCDT definiu ainda que o esquema com SOF/VEL não deve ser recomendado para pacientes com função renal comprometida, caracterizada por clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto, e que tais pacientes devem ser tratados com a combinação Glecaprevir/Pibrentasvir (GP), com duração variando entre 12 e 16 semanas, a depender do grau de comprometimento hepático; entretanto, vale ressaltar que tal combinação é contra indicada para pacientes com cirrose avançada (Child-Pugh C), pelo fato de conter um inibidor de protease, que não deve ser utilizado em tais pacientes.

Por fim, devemos sempre nos lembrar que a RVS promove uma melhor qualidade de vida aos pacientes, além de índices significativamente menores de descompensação e CHC nos pacientes com cirrose, e menores taxas de mortalidade e transplante hepático em todos os pacientes tratados. Para tanto, precisamos diagnosticar e tratar em tempo relativamente curto os pacientes portadores assintomáticos do HCV, para que seja possível alcançarmos a meta de eliminação das hepatites virais até o ano de 2030, estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

REFERÊNCIAS

1. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. New England J Med* 1999; 341:556-62.
2. Backus LI, Belperio P, Shahoumian T, Loomis T, Mole L. *Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all oral therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. Antivir Ther* 2017; 22: 481-493.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico v. 50, n. 17, 2019.*
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília, Ministério da Saúde, 2019.*
5. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. *Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz J Med Res* 2005; 38: 41-49.
6. Ferret M, Pineda J, Panero J, Rodriguez M, Morillas R, Esteban R, et al. *Safety and efficacy of SOF/VEL with and without ribavirin in genotype-3 HCV infected patients with cirrhosis. ILC 2018; Abstract #PS-035.*

7. Foster G, Afdhal N, Roberts S, Brau N, Gane E, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman M, Cooper C, Towner W, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *New Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617.

8. Mangia A, Piazzolla V, Losappio R, Mazzola M et al. High SVR rates in patients with and without cirrhosis treated in real life with SOF/VEL combination for 12 weeks without ribavirin. *ILC 2018; Abstract #THU-323*.

9. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. PEG-Interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.

10. Nkontchou G, Ziol M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat* 2011; 18: 516-522.



EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO
DAS HEPATITES VIRAIS E COINFECÇÃO

HEPATITE C

MODERAÇÃO: GIOVANNI FARIA



CUIDADOS COM O PACIENTE CIRRÓTICO

Edison Roberto Parise

Key concepts

- *Diagnóstico de cirrose hepática por testes não invasivos acelera tratamento e erradicação da hepatite C mas tem baixo valor diagnóstico (50%-60%).*
- *Cirróticos com depuração de creatinina <30ml/min não devem utilizar medicamentos com sofosbuvir e cirróticos descompensados não devem receber inibidores de protease. Avaliar sempre o risco de interações medicamentosas*
- *Cirróticos com MELD <20 devem ser tratados com terapêutica antiviral, enquanto aqueles com maior pontuação devem ser avaliados individualmente pelo risco de não completar o tratamento ou MELD purgatório*
- *Pacientes com CHC ativo podem ter menor taxa de RVS e o tratamento viral pós tratamento do CHC precoce melhora morbi-mortalidade mas não impede a recidiva do tumor.*
- *Gravidez, co-infecção pelo vírus B e HIV e manifestações extra-hepáticas devem ser investigadas e tratadas de acordo com cada caso.*

Visando agilizar o tratamento e a política de eliminação da infecção pelo vírus C, há tendência à simplificação no diagnóstico de cirrose, aceitando para esse fim valores de FIB-4 > 3,25 ou APRI > 2,0 ou ainda FibroScan > 12,5 kPa. Entretanto é preciso reconhecer que apesar de elevado VP negativo (~90%) apenas 50% e 60% dos casos diagnosticados serão realmente cirróticos.

Os tratamentos pangenotípicos mais utilizados em nosso meio são glecaprevir/ paritasprevir, que (segundo o PCDT brasileiro) deve ser usado por 12 semanas em cirróticos Child A e 8 semanas em não cirróticos e o Sofosbuvir/Velpastavir por 12 semanas independente da presença ou não de cirrose. Em geral, portadores de cirrose genótipo 3 tendem a apresentar RVS menor em virtude de mutação AK30 do NS5A. Pelo baixo impacto e baixa prevalência dessa mutação, o FADA tem recomendado GLECA/PARI por 8 semanas também em portadores de cirrose Child A.

Inibidores de polimerase (a base de Sofosbuvir) devem ser evitados se a depuração de creatinina <30ml/min, pelo risco de anemia, efeitos adversos graves e piora ainda maior da função renal. Já pacientes com descompensação hepática não devem receber inibidores de protease também em decorrência de efeitos adversos. Além disso, segundo nosso PCDT, estes pacientes

se beneficiariam com curso mais longo de tratamento (24 semanas).

A pontuação do MELD<20 tem sido utilizada para indicar o tratamento antiviral, em cirróticos descompensados, enquanto aqueles com maior pontuação, deveriam aguardar o transplante para serem tratados. Pacientes com MELD avançado apresentam maior risco de falha terapêutica e, naqueles com RVS pode haver melhora da função hepática que os retire das primeiras posições da lista, mas não o suficiente para evitar o Tx. (MELD purgatório)

Hepatotoxicidade pelo uso de DAAS é rara e se deve à não observância das restrições ao seu uso como citado anteriormente. Deve ser avaliada a interação dos DAAs com medicamentos de uso habitual dos pacientes. Em estudo de vida real mais de 40% dos casos apresentavam risco de interação medicamentosa e, 9% dos pacientes apresentavam associação com contra-indicação absoluta.

Estudo avaliando o tratamento na vigência de carcinoma hepatocelular (CHC), mostrou menor taxa de RVS nestes pacientes com DAAs de 2ª geração, quando comparados aos pacientes sem carcinoma. Outro estudo, em pacientes com HCV, tratados anteriormente de CHC precoce (resseção/radioablação) mostrou que a despeito de menores índices de descompensação hepática e óbito nos pacientes com RVS, não houve diferença na taxa de recidiva do tumor de acordo com a resposta virológica obtida. Com as novas terapêuticas para CHC, teremos de discutir qual o menor manejo do paciente cirrótico HCV+ com indicação para imunoterapia.

Pacientes com co-infecção pelo vírus B, especialmente aqueles com HBsAg positivos e HBV-DNA detectável podem apresentar reativação do HBV em 24% dos casos e risco de hepatite associada em torno de 10% dos casos. O tratamento concomitante da hepatite B ou monitorar a carga viral para tomar essa decisão são as condutas mais adotadas.

Pacientes cirróticas a despeito da baixa fertilidade podem engravidar e, nesses casos, devem ser consideradas como gestação de alto risco. O tratamento deve ser postergado para depois do puerpério, sempre que possível.

Finalmente, a crioglobulinemia apresenta maior prevalência em cirróticos e idosos, por isso deve ser investigada em todo paciente cirrótico com alteração função renal, polineuropatia, artralgias e purpura.

Bibliografia

Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients..J Hepatol. 2019; 71: 265-273

Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, et al, Diagnostic accuracy of Fibroscan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (FIBROSTIC study). J Hepatol. 2010; 53: 1013-21.

FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease FDA Drug Safety Podcasts 09/11/2019

Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagiuoli S, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int.* 2020;40:1841-52.

Mangia A, Scaglione F, Toniutto P, Pirisi M, et al. Drug-Drug interaction in Italian patients with chronic hepatitis C treated with pangenotypic direct acting agents: Insights from a real-world study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18:7144

Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 172-180

Oliveira AC, El-Bacha I, Vianna MV, Parise ER. Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2016; 15: 326-32.

Parise ER, de Oliveira AC, Ferraz ML, Pereira AB, Leite KR. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007; 49: 67-72.

Peribañez-Gonzalez M, Cheinquer H, Rodrigues L, Lima MP, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 in Brazil. *Ann Hepatol.* 2021; 20:100257.

Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, et al. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2017; 66: 1173-1181

Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, et al, HCV-TARGET. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function Varun Saxena et al. *Liver Int.* 2016; 36⁽⁶⁾: 807-816

COINFECÇÃO HIV - HCV

Paulo Roberto Abrão Ferreira

Professor Adjunto da Disciplina de Infectologia
Escola Paulista de Medicina - Unifesp

Caso Clínico

- 29 anos, enfermeiro, HSH, relação estável (aberta), 20 parcerias em 6 meses, usa cocaína, vodca 1 a 2 L/final de semana, *club drugs*, preservativos menos da metade das vezes. Vem com a parceria para buscar PrEP.
- Anti-HIV NR, Sífilis NR, anti-HBs R, anti-HCV NR, anti HAV total R
- Iniciada a PrEP
- Terceira visita ALT 350 UI/mL e anti-HCV NR
- HCV RNA 6,7 log₁₀ e GT 1a
- RVS

Oportunidades de Microeliminação

Usuários de drogas

Hemodiálise

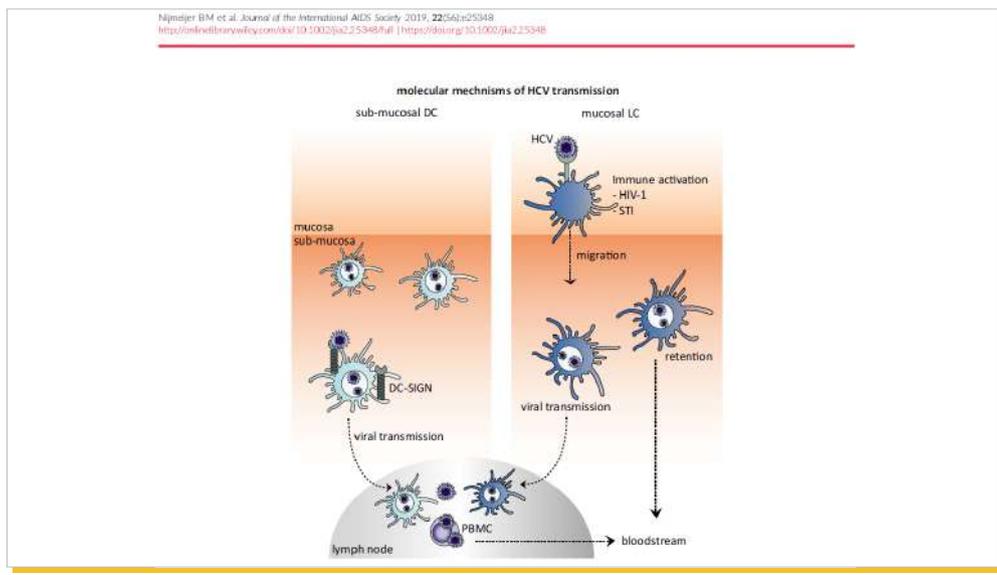
Pessoas vivendo com HIV/aids

Pessoas vulneráveis às IST

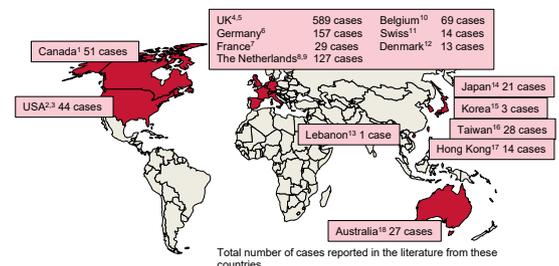
Transmissão Sexual do HCV em PVHA

- HCV RNA no plasma é mais elevado em pessoas vivendo com HCV-HIV
- HCV RNA é mais frequente, no sêmen, em HCV-HIV (37,8% vs 18,4%)
- Perda da barreira mucosa ano-retal de proteção em PVHA
- IST com inflamação e ulcerações
- I=I e aumento do “serosorting”, recentemente (15,3% 1993 e 38,8% 2001)

Page EE and Nelson M. Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 2: 189–192

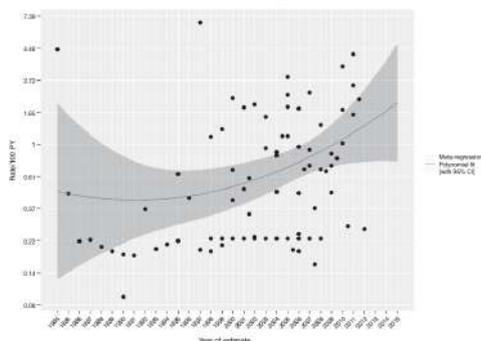


INFECÇÃO AGUDA por HCV: Relatos em HSHs HIV+ ao redor do mundo



1. Burchell AN, et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2015;26:17-22; 2. Luetkemeyer A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41:31-6; 3. Cox A, et al. Gastroenterology 2009;136:26-31; 4. Giraudon I, et al. Sex Transm Infect 2008;84:111-6; 5. Rafi M, et al. Euro Surveill 2008;13:1-3; 6. Vogel M, et al. Clin Infect Dis 2009;49:317-8; 7. Gambodi L, et al. Euro Surveill 2005;10:115-7; 8. Urbanius A, et al. AIDS 2009;23:F1-F7; 9. Arenas JE, et al. Neth J Med 2011;69:43-9; 10. Botteau E, et al. Euro Surveill 2010;15:1-8; 11. Rauch A, et al. Clin Infect Dis 2005;41:395-402; 12. Berford TS, et al. Scand J Infect Dis. 2014;145-8; 13. Doenne-Odom J, et al. Lancet Infect Dis 2008;8:775-80; 14. Nishijima T, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;65:213-7; 15. Lee S, et al. Korean J Intern Med 2016; doi: 10.3904/kjim.2015.353; 16. Sun YH, et al. J Clin Microbiol 2012;50:781-7; 17. Lin AWC, et al. J Int AIDS Soc 2014;17:19662; 18. Mathews GV, et al. Clin Infect Dis 2009;48:650-8

Incidência de HCV Sexualmente Transmitida em HSH com HIV-aids: Revisão Sistemática e Metanálise



- A soroconversão do HCV aumentou de 1991: 0.42/100 paciente-anos para 2010: 1.09/100 paciente-anos e 2012: 1.34/100 pessoas-anos
- As infecções foram atribuídas a comportamento de alto risco, incluindo sexo traumático e sexo com uso de metanfetaminas

Hagan et al. AIDS 2015

Importante associação entre infecção pelo HCV Genótipo 4 em Pessoas Vivendo com HIV, no Brasil

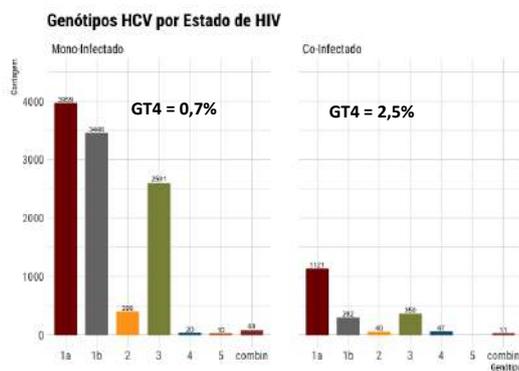
Lilian Rachel Nogueira Avilla¹; Simone de Barros Tenore^{1,2}; Fabio Nascimento Nogueira²; Paulo Abrão Ferreira^{1,2}.

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil;
2. CRT DST AIDS de São Paulo, SP - Brasil;

- Em **monoinfectados HCV, de 0,2% (2/959).**
- A prevalência de GT4 em coinfectados **HIV-HCV foi de 4,7% (11/234).**
- Observou-se forte associação entre infecção pelo HCV GT4 e infecção pelo HIV (**OR 21,3; IC 95% 4,65-98,17; p<0,001**).

Pôster apresentado no Congresso Brasileiro de Infectologia, 13-09-2017, 10:30h-11:30h.

Aumento Recente de Infecções pelo GT4 no Brasil



Nutini MFR, et al. Plos One. 2020 Jan 6;15(1):e0227082

Aumento Recente de Infecções pelo GT4 no Brasil

Região	Feminino	Masculino
Sul	3	11
Sudeste	25	138
Centroeste	2	6
Nordeste	3	7
Norte	1	0

Nutini MFR, et al. Plos One. 2020 Jan 6;15(1):e0227082

Hepatite C Pode ser Curada Resposta Viroológica Sustentada

RVS = HCV RNA indetectável 12 semanas após o fim do medicamento

Infecção aguda Infecção crônica RVS

Soriano V, et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62:1-4. Smith BD, et al. MMWR. 2012; 61(4): 1-32. Metzner KJ. Future Virol. 2006; 1(3): 377-391.

Reinfecção pelo HCV em Pessoas com Risco

Risco	Reinfecção (%)	Recorrência (%)
Baixo risco	~1	~1
Alto risco*	~9	~11
Coinfecção HCV/HIV	~15	~15

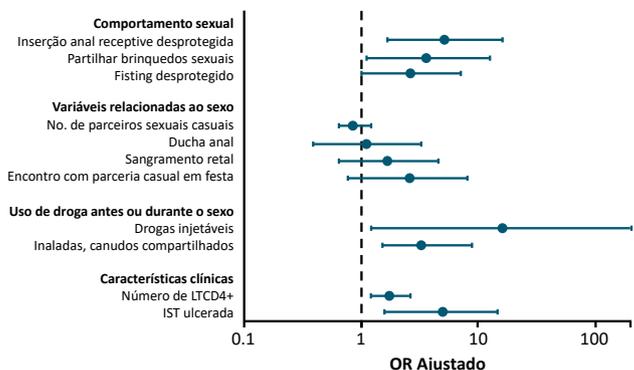
*Compartilhamento de seringas e material de inalação Simmons B, et al. Clinical Infectious Diseases. 2016;62(6):683-694

Martin TCS et al. Infect Dis Clin N Am 32 (2018) 395–405

Table 1
HCV reinfection incidence among HIV and MSM in Europe

Center	Incidence Reinfections/100 Person-Years (95% CI)	No. of Reinfections	Person-Years of Follow-up
Dusseldorf (n = 59)	8.1 (4.6–14.3)	12	148
Hamburg (n = 73)	5.0 (2.9–8.7)	13	258
Berlin (n = 95)	8.2 (5.6–12.1)	26	316
Bonn (n = 11)	4.8 (0.7–33.7)	1	21
London – Chelwest (n = 190)	7.0 (5.3–9.1)	52	746
London – Royal Free (n = 69)	5.7 (3.7–8.7)	21	369
Paris (n = 27)	21.8 (11.3–41.8)	9	41
Vienna (n = 28)	16.8 (8.7–32.3)	9	54

MOSAIC: Comportamento Sexual de Risco em HSH vivendo com HIV Associados com Infecção pelo HCV



Vanhommerig. Open Forum Infect Dis. 2015;2:ofv115. Prins. Global Hepatitis Summit 2018.

Hepatite C e Chemsex

© 2018 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12629
HIV Medicine 12(2018)

ORIGINAL RESEARCH

Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics

Table 1 HIV, acute hepatitis C and new sexually transmitted infection (STI) diagnoses by chemsex participation

STI	No chemsex [% (n)]	Chemsex [% (n)]	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)*	P-value
HIV diagnosis ¹	1.8 (21/1202)	8.6 (16/187)	5.26 (2.69–10.28)	5.06 (2.56–10.02)	< 0.001
Acute bacterial STI ²	24.0 (347/1448)	57.0 (163/286)	4.20 (3.23–5.47)	3.94 (3.01–5.17)	< 0.001
Rectal STI	10.4 (150/1448)	36.4 (104/286)	4.94 (3.68–6.64)	4.45 (3.27–6.06)	< 0.001
Hepatitis C	0.2 (3/1448)	2.8 (8/286)	13.86 (3.65–52.57)	9.16 (2.31–36.27)	0.002
Any STI	39.9 (577/1448)	70.3 (201/286)	3.57 (2.71–4.70)	3.51 (2.65–4.65)	< 0.001

Metanálise de Incidência de HCV em HSH

▪ HSH sem HIV

- Sem PrEP **0•12** por 1000 pessoas-ano (95% IC 0•00-0•72)
- Com PrEP **14•80** por 1000 pessoas-ano (95% IC 9•65-20•95)

▪ HSH com HIV

- **8•46** por 1000 pessoas-ano (95% IC 6•78-10•32).

Jin F, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;6(1):39-56.

Estratégias de Vigilância do HCV em PVHIV

- Vigilância anual? Semestral? Trimestral? para anti-HCV em todos pacientes
- Anti-HCV como exame de rotina basal e depois anualmente nos susceptíveis (janela imunológica de até 10 semanas!). Se suspeita de caso agudo => HCVRNA
- Rastreamento de reinfeção direcionado (HCV RNA):
 - Pacientes com elevação de transaminases
 - Pacientes com evidências de comportamento de risco (ISTs, uso de drogas injetáveis, “chemsex”...)

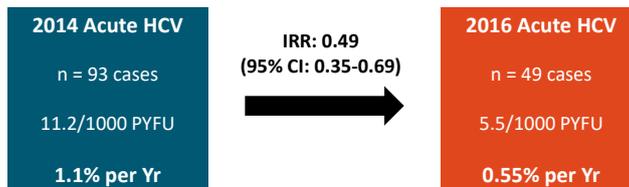
<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

Hepatite C Aguda – Tratar Imediatamente ou Aguardar?

- Depende do risco de transmissão para outras pessoas
- Medicação prontamente disponível no SUS (componente estratégico)
- Demora do resultado de CV e genótipo do HCV
- Perda de seguimento
- Aconselhamento do uso de comunicar contactantes e usar preservativos até a cura. Rever o comportamento de vulnerabilidade

Tratamento como Prevenção contra a Hepatite C na Holanda

- Universal DAA access began November 2015; by February 2017, **83% (844 of 1022) all HCV/HIV-coinfected MSM had SVR**, 6% awaiting DAA treatment results
- Prevention effect: **50% decrease in acute HCV incidence from 2014 to 2016**



- During same period, significant increase in positive test rates at sexual health clinics for syphilis (+2.2%) and gonorrhea (+2.8%) – thus, acute HCV decrease not likely to reflect decrease in risk behavior

Boerekamp. Clin Infect Dis. 2018;66:1352. Boerekamp. Clin Infect Dis. 2018;66:1360.

Conclusões

- Rastrear mais, com frequência conforme o risco do indivíduo
- Comunicar parcerias
- Tratar se demora, se maior risco de transmissão
- Abordar as mudanças comportamentais (ChemSex)
- Compensação de risco na PrEP
- Explicar sobre reinfecção
- Vacinas no futuro...
- ISTs não são doenças benignas!

Muito Obrigado!

paulo.abrao.ferreira@gmail.com

VEM AÍ...

**XXVII CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA**

SÃO PAULO - 2023

