



CURSO PRÉ-Congresso

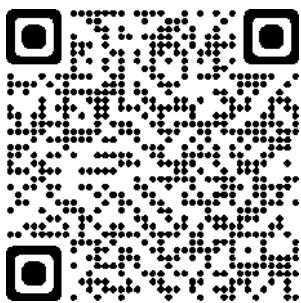
POSTGRADUATE COURSE



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.

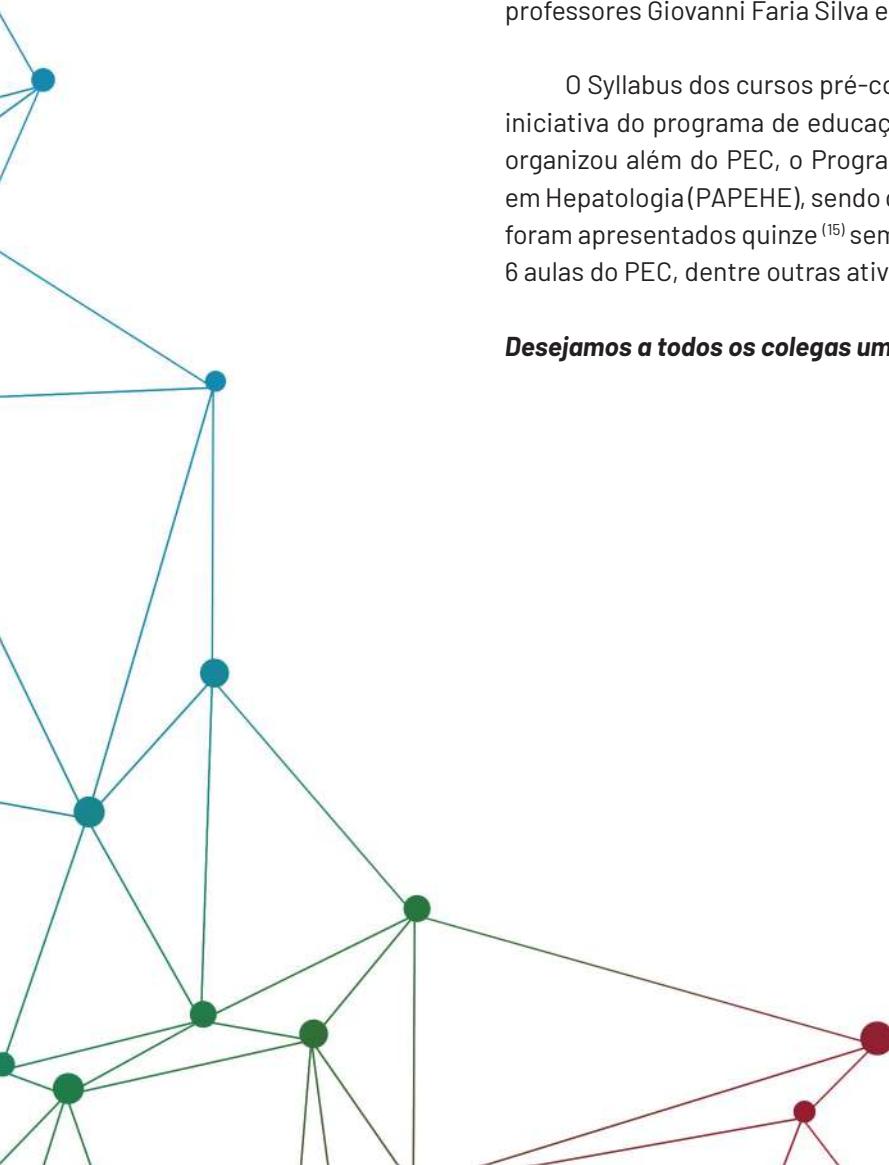
Nas décadas que se seguiram de 80 e 90, imensos avanços ocorreram na implementação das novas técnicas de biologia molecular, no diagnóstico sorológico das hepatites, no avanço das novas e revolucionárias técnicas de diagnóstico por imagem com o advento do ultrassom, da tomografia e da ressonância magnética.

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 2^a 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 convededores desses assuntos em nosso meio e de experts internacionais e, dessa maneira, decidimos organizar quatro cursos pré-congresso, em formato de *posgraduate course*, simultaneamente.

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

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

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

Carlos Eduardo Brandão
Presidente

DIRETORIA SBH

BIÊNIO 2020-2021



Carlos Eduardo Brandão
Presidente



Giovani Faria Silva
1º Vice Presidente



Fábio Marinho
2º Vice Presidente



**Leonardo de Lucca
Schiavon**
3º Vice Presidente



Cristiane Villela
Secretária Geral



Roberto Carvalho-Filho
Secretário Adjunto



**Claudio Figueiredo
Mendes**
1º Tesoureiro



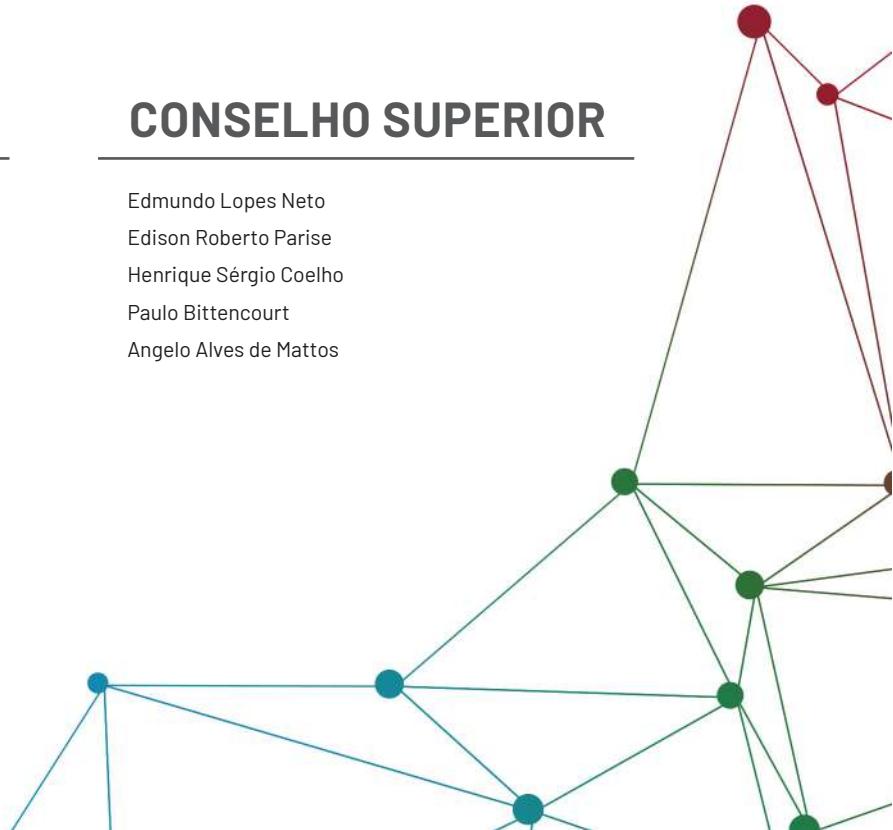
Fabio Pace
2º Tesoureiro

CONSELHO CIENTÍFICO

Renata Mello Perez
Francisco J. Dutra Souto
Antonio Eduardo Benedito Silva
Edmundo Pessoa de A. Lopes Neto
Aécio Flávio 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 III

MANEJO DAS DOENÇAS DO FÍGADO NA TERAPIA INTENSIVA

ÍNDICE

Corpo docente.....	7
Programação.....	8
ACLF: Qual a melhor definição para o Brasil?	11
Encefalopatia hepática.....	13
Disfunção orgânica na cirrose: quando optar por transplantar ou por limitar suporte em UTI	22
Complicações da cirrose	27
Sangramento por coagulopatia: como prevenir e tratar?	36
Hepatite alcoólica: como prevenir disfunção orgânica.....	40
Recomendações práticas: sedoanalgesia, ventilação, tromboprofilaxia, profilaxia de úlcera de estresse.....	42
Manejo da COVID-19 no hepatopata).....	48
Manejo da insuficiência hepática aguda grave	52

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 ACLF. *J Hepatol* 2021. Online ahead of print.
- 14-Leão GS, et al. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol* 2019; 18:373-8.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Hepatic encephalopathy

Jasmohan Bajaj (USA)

Organ failure in Cirrhosis: Hepatic Encephalopathy

Jasmohan S Bajaj, MD, FAASLD, AGAF, FACG, 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			
Liver	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)
Kidney	Total bilirubin ≥ 5 mg/dl, and INR ≥ 1.5 Acute Kidney Injury Network criteria	Bilirubin level of >12 mg/dL 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
Musculoskeletal	–	–	–
Circulation	–	Use of vasoressor (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	–	PaO ₂ /FiO ₂ of ≤ 200 or SpO ₂ /FiO ₂ of ≤ 214 or need for mechanical ventilation	Need for mechanical ventilation
systemic			
Bypass or shunt without cirrhosis	3	Overt	(further episode within 6 mths)
C (Cirrhosis)	4		Persistent (never resolved)
			Spontaneous (no precipitating factor found)

EASL/AASLD Guidelines 2014

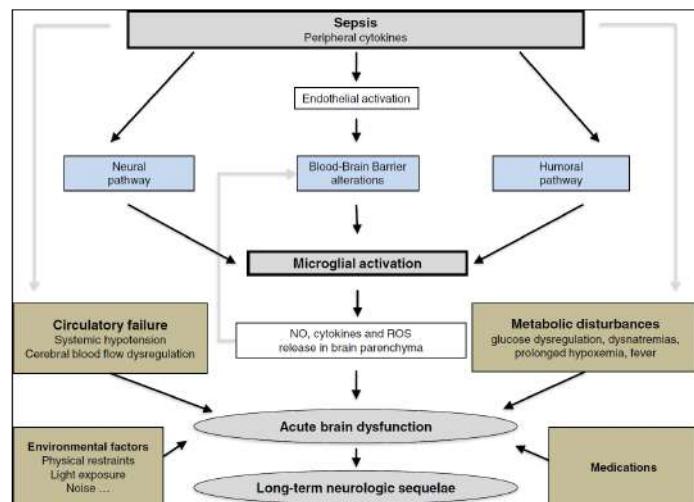
Prevalence of Brain Dysfunction

One of the most common organ failures

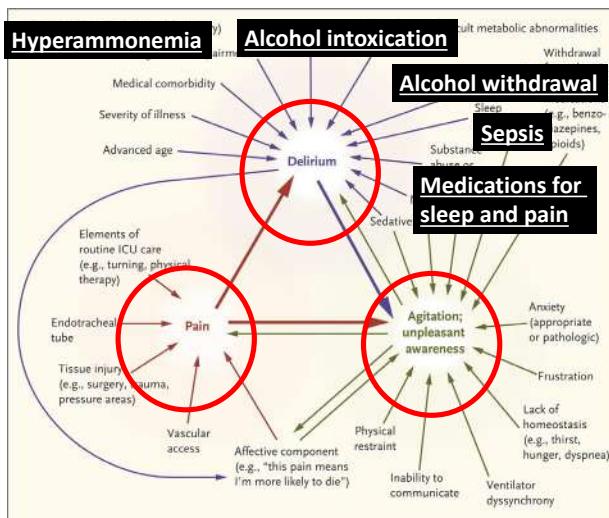
- CANONIC study: 7.4% prevalence of Grade III-IV
- NACSELD: 18% prevalence of Grade III-IV
- APASL: 50% HE prevalence

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

Brain dysfunction in the ICU with and without cirrhosis



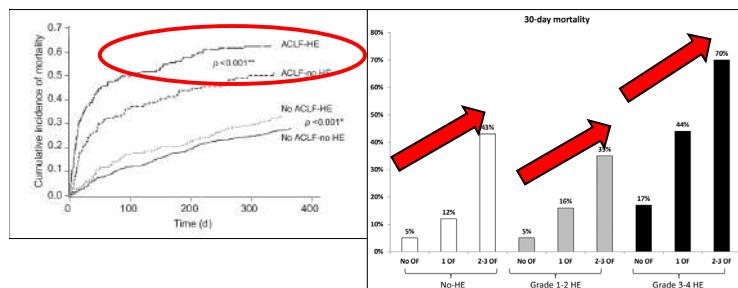
Sonneville et al Annals of Critical Care 2013



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

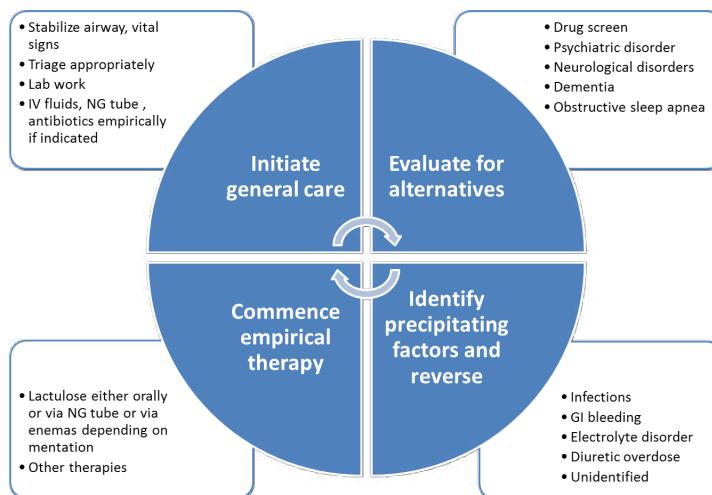
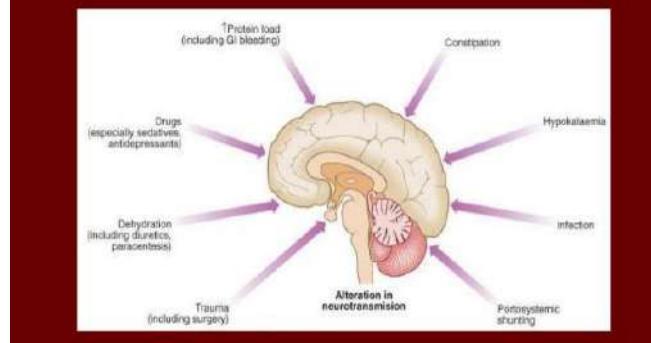
- ▶ Is it really overt HE?
- ▶ Is the patient's airway safe?
- ▶ What precipitated it?
- ▶ Should we check for ammonia levels?
- ▶ Should we restrict protein intake?
- ▶ Has the patient become alert after treatment? And if not, why not?

Differential Diagnosis of HE

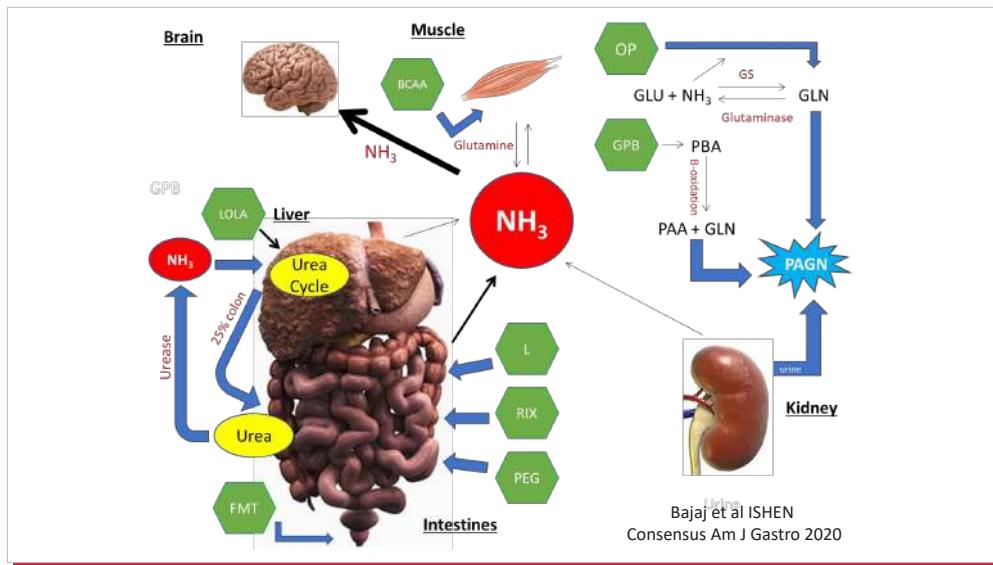
Diabetic (hypoglycemia, ketoacidosis, hyperosmolar, lactic acidosis)
Alcohol (intoxication, withdrawal, Wernicke)
Drugs (benzodiazepines, neuroleptics, opioids)
Renal dysfunction
Electrolyte disorders (hyponatraemia and hypercalcemia)
Neurological infections
Non-convulsive epilepsy
Psychiatric disorders
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

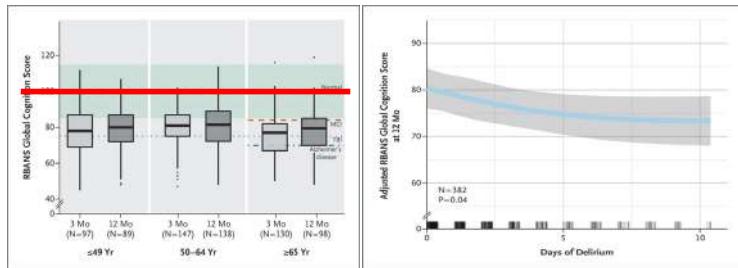


Potential strategies to reduce brain dysfunction in ICU patients

Pharmacological measures
Reduce use of benzodiazepines and opioids
Perform daily sedation stops
Use dexmedetomidine (versus benzodiazepines or propofol) as sedative
Pain assessment: sedation – analgesia – delirium protocol
Prevention of metabolic disturbances
Nonpharmacological measures
Sleep protocol
Reorientation and cognitively stimulating activities
Rehydration
Use of eyeglasses, magnifying lenses, and hearing aids
Avoid use of physical restraints
Early mobilization

Long-term consequences of brain failure

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

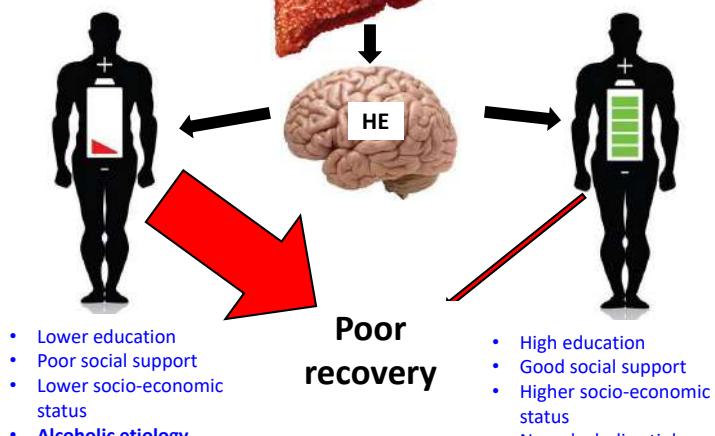
Multiple HE episodes can lead to persistent functional impairment

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

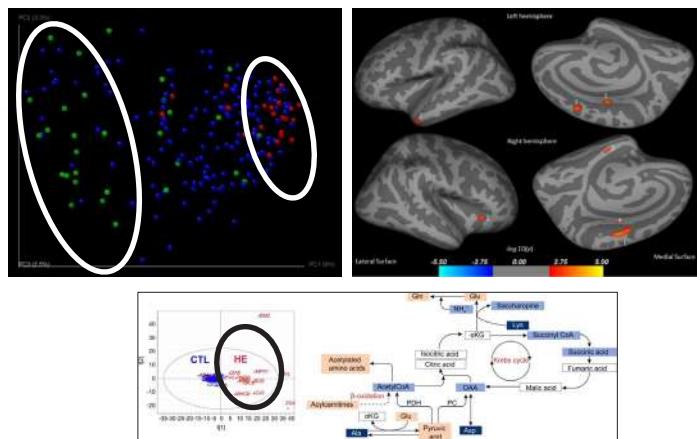
Bajaj et al Gastro 2010, Bajaj et al Am J Gastro 2011, Riggio et al Clin Gastro Hep 2011
Umapathy et al Am J Gastro 2014, Acharya et al Liver Transpl 2017, Grønkjær et al Gastrointest Nurs 2017

Low brain reserve vs High brain reserve



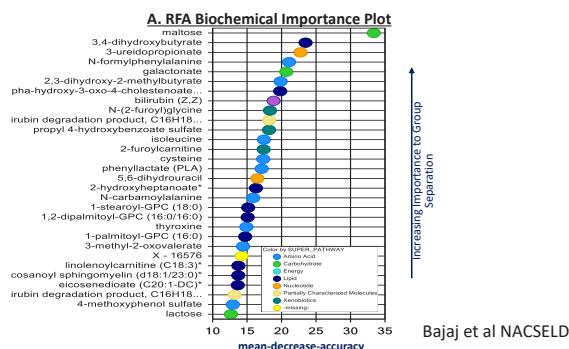
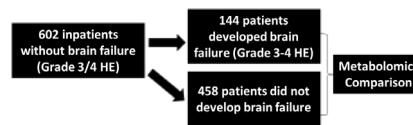
Improving biomarkers

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



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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 150 mmHg and/or (ii) circulatory failure with norepinephrine dose > 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 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, Aegeuter 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 ≥ 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, Biancofiore 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)

INFECÇÕES

Carlos Terra



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

Manejo atual das infecções bacterianas na cirrose

Eduardo Sica

Médico do serviço de Hepatologia do HUCFF – UFRJ

Mestrando em Clínica Médica/Hepatologia - UFRJ

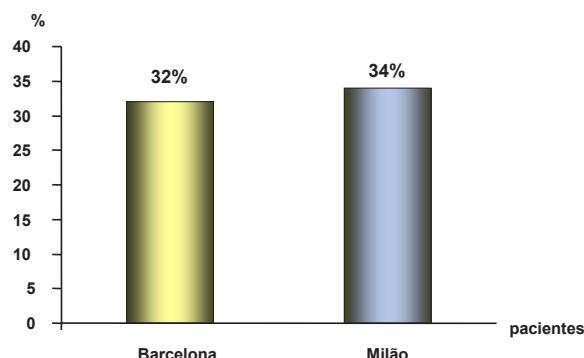
Carlos Terra

Professor adjunto doutor da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Hepatologista do Hospital Federal da Lagoa - MS

Infecções bacterianas na cirrose

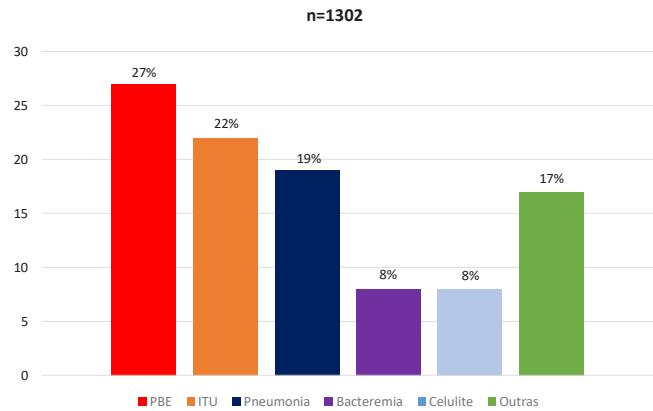
PREVALÊNCIA



Fernández J, Hepatol 2002
Borzi M, Dig Liver Dis 2001

Infecções bacterianas na cirrose

TIPOS DE INFECÇÃO



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)

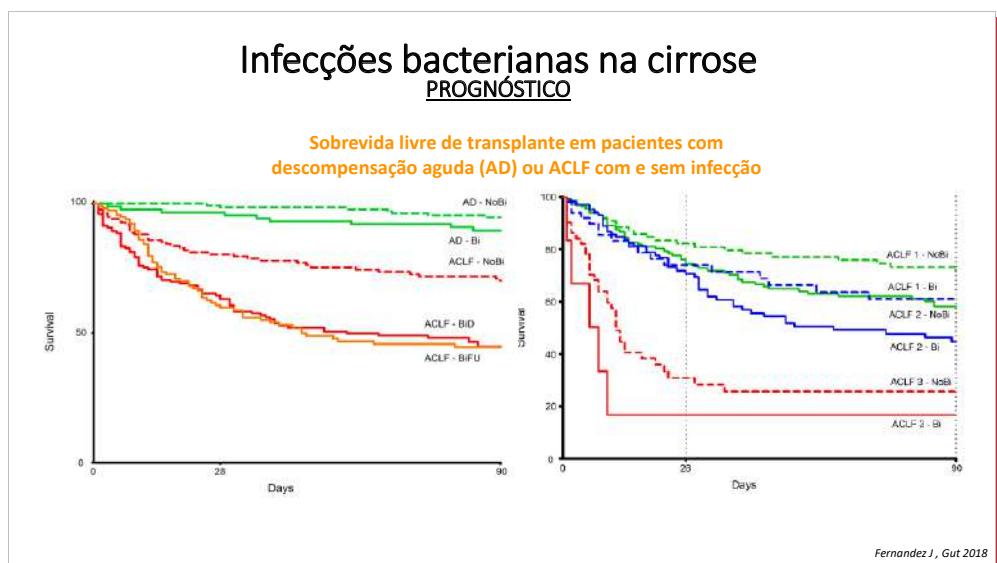
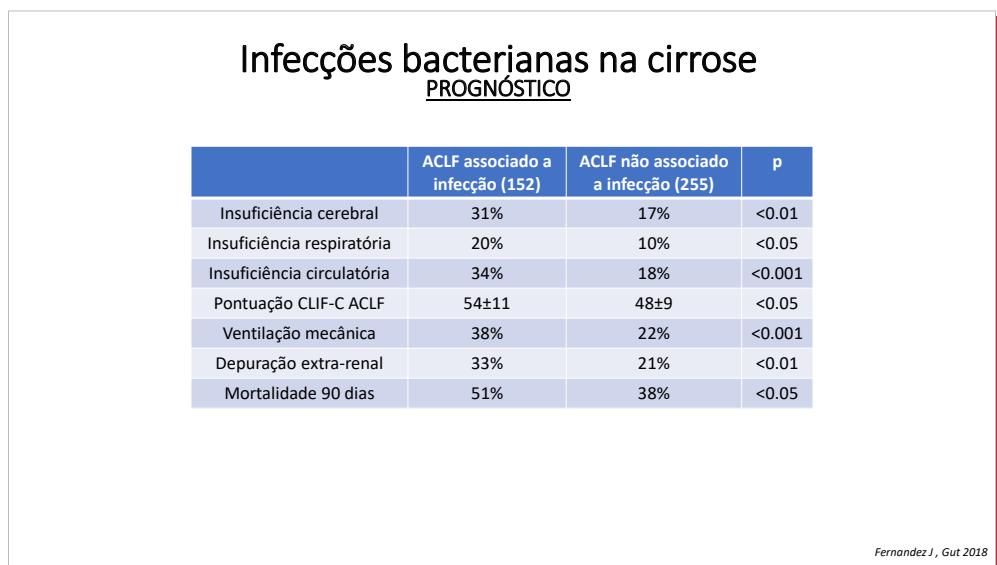
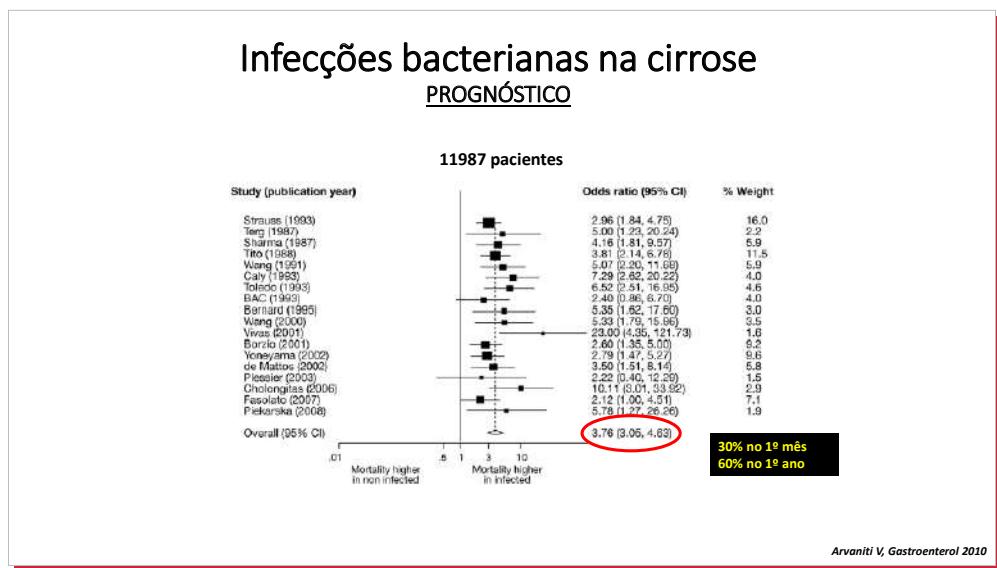
p=0.001

p=0.001

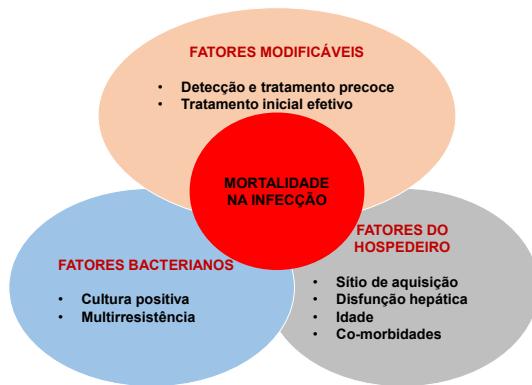
DA = Descompensação aguda

ACLF = Acute on chronic liver failure

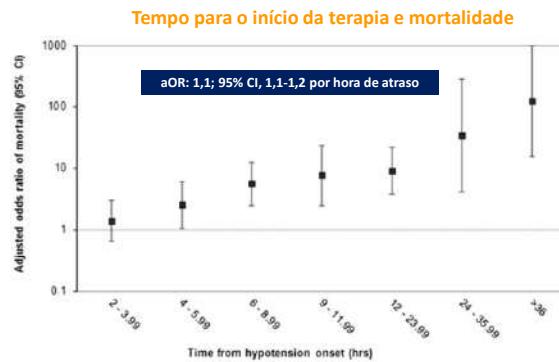
Fernandez J , Gut 2018



Infecções bacterianas na cirrose PROGNÓSTICO



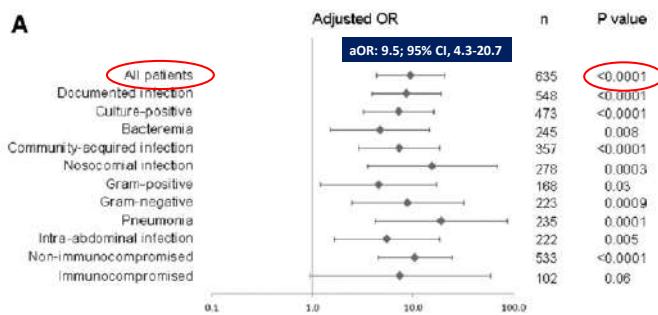
Infecções bacterianas na cirrose TRATAMENTO



Arabi et al, Hepatol 2012

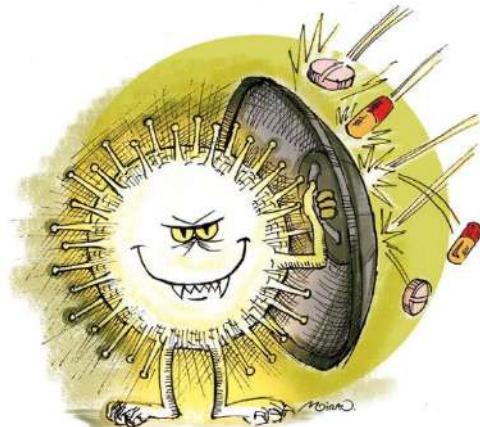
Infecções bacterianas na cirrose TRATAMENTO

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

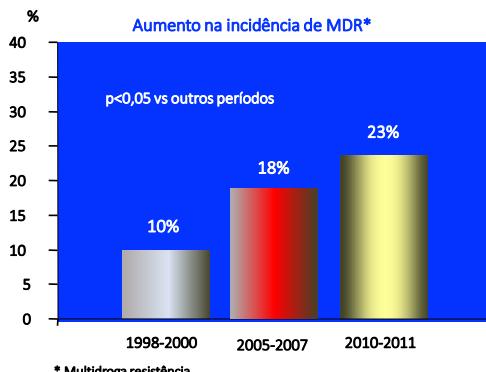
XDR: Extensively drug resistant

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

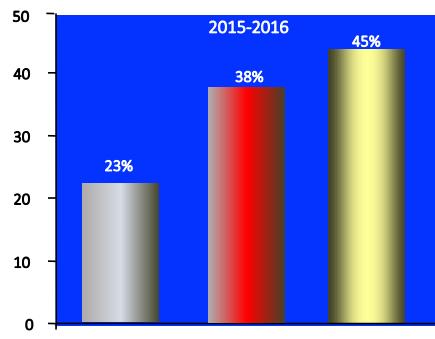
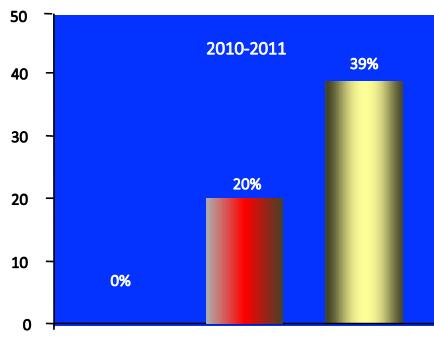
PDR: Pan drug resistant

Resistência a todos os ABT

Infecções bacterianas na cirrose MULTIRRESISTÊNCIA - INCIDÊNCIA

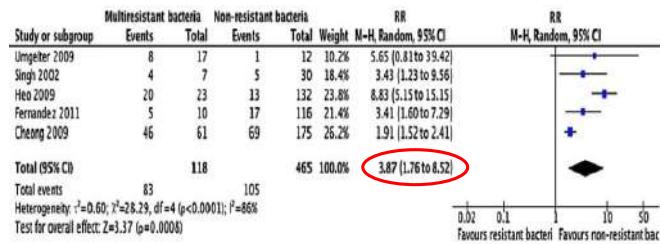
*Fernández J, Hepatol 2002 e 2012*

Infecções bacterianas na cirrose MULTIRRESISTÊNCIA – INCIDÊNCIA

MDR* segundo o tipo da infecção

Infecções bacterianas na cirrose

MULTIRRESISTÊNCIA - PROGNÓSTICO

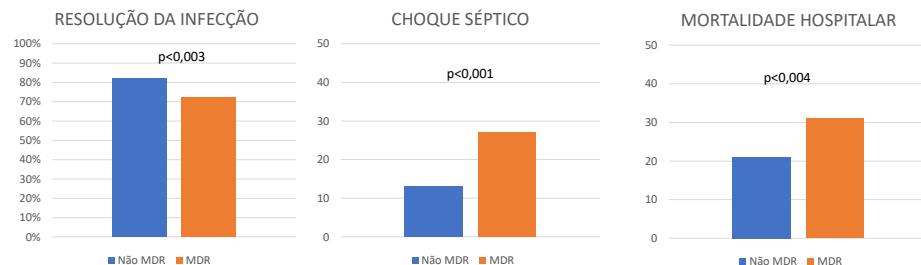


Wiest, Gut 2012

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

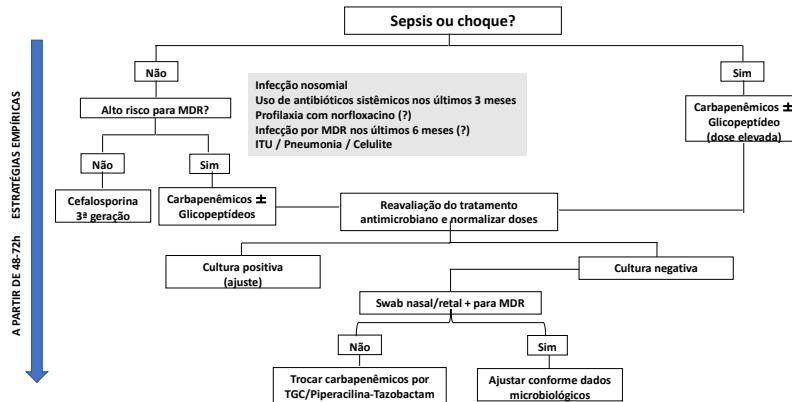
	Odds ratio	95% IC	p
Infecção nosocomial	2,65	1,75 – 4,01	<0,001
HCA*	1,62	1,04 – 2,52	0,032
Antibiótico sistêmico nos últimos 3 meses	1,92	1,32 – 2,80	0,001
ITU	2,48	1,59 – 3,87	<0,001
Pneumonia	3,20	1,83 – 5,59	<0,001
Celulite	2,92	1,41 – 6,09	0,04

* Health care associated

Piano et al, Gastroenterology 2019

Infecções bacterianas na cirrose

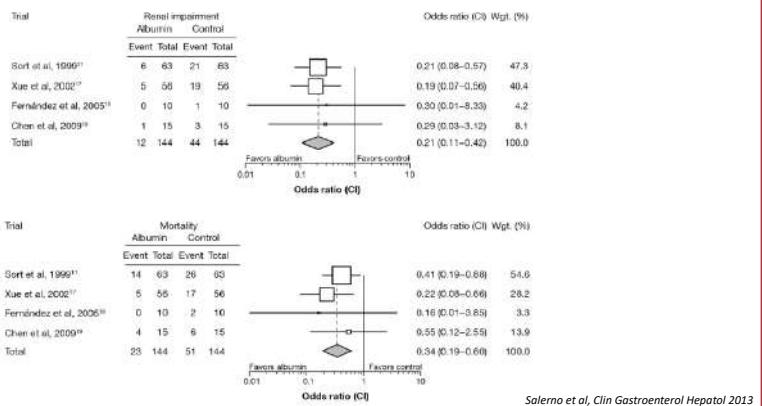
ALGORITMO DE TRATAMENTO



Infecções bacterianas na cirrose

PAPEL DA ALBUMINA

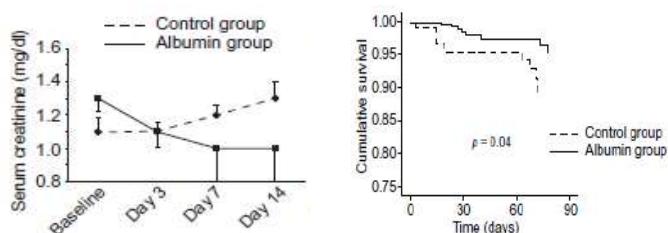
PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA



Infecções bacterianas na cirrose

PAPEL DA ALBUMINA

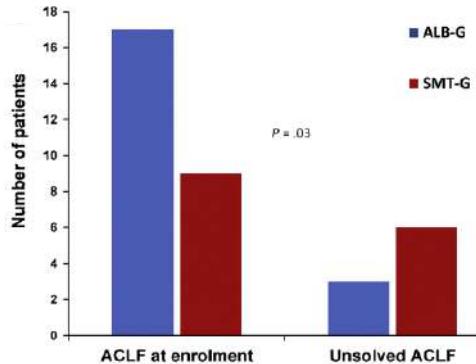
INFECÇÕES NÃO-PBE (INFECIR-1)



Guevara & Terra, J Hepatol, 2013

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

INFECÇÕES NÃO-PBE (INFECIR-2)



Fernández et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2020

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

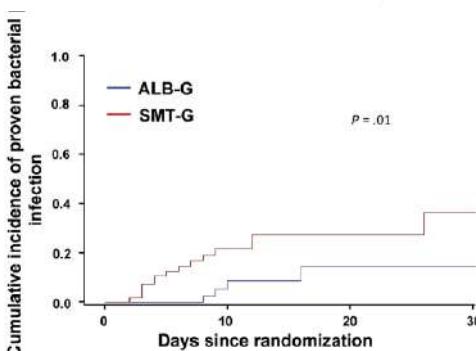
INFECÇÕES NÃO-PBE (INFECIR-2)

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 (INFECIR-2)



Fernández et al, Clin Gastroenterol Hepatol, 2020

Infecções bacterianas na cirrose PAPEL DA ALBUMINA

INFECÇÕES NÃO-PBE (INFECIR-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 CIRCULATÓRIA 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 de-

compensated 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 thrombopoietin 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. *Hepatology* 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, Cragg SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-8.
16. Giannini EG, Greco A, Mareno 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 the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:366-413.

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 alcoólica (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 bacte-

nas 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 adição 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 among patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2020; 71 n° 6, 2080-92, doi: 10.1002/hep.31042

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, fácies 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 benzodiazepínicos 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 mecânica 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 transmi-

tido ao tórax e predispor colapso. O ajuste da Peep deve levar em consideração o valor da PIA e devemos evitar PEEP baixa em paciente com PIA > 12 cmH20.

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 de 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:

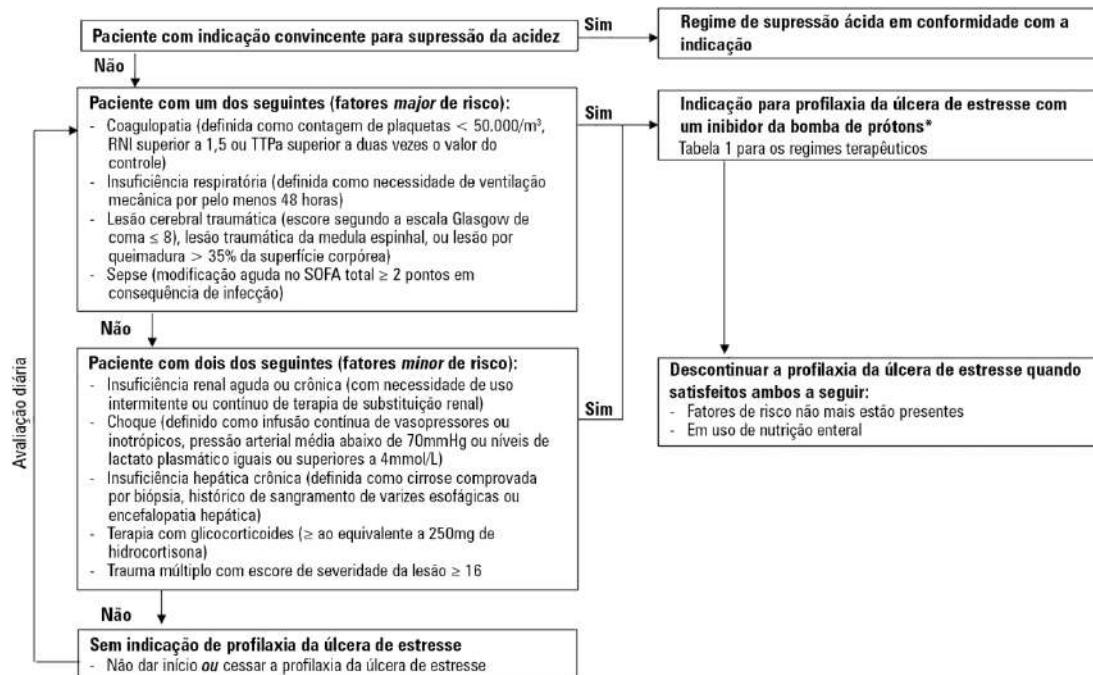


Figura 1 - Algoritmo para profilaxia de sangramento da úlcera de estresse na unidade de terapia intensiva. * Em caso de infecção por *Clostridium difficile* e indicação de profilaxia da úlcera de estresse, dar preferência a antagonistas do receptor H2 de histamina. RNI - Razão Normalizada Internacional; 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, delírium, 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 tisiologia. 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](https://doi.org/10.1186/s13054-020-2782-1)

6. Søgaard 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 vasc bras. 2021;20:e20200109. [Https://doi.org/10.1590/1677-5449.200109](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, kjærviik 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, camsooksa 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; gonçalves, 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.

14. Cook, d; guyatt, g. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. N engl j med. 2018. N engl j med 378:26.

15. Weinhouse, gl; manaker, s; finlay, g. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit - up-to-date. Literature review current through: may 2019. The topic last updated: jan 21, 2019.

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. inactive virus or viral vectors).

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

Author [Ref]	Population	Only hospitali-zed 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 %
Belli ^[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
Remdesivir	increased AST/ALT
Tocilizumab	Significant increased ALT
Antibiotics	multiple presentations
Corticosteroids	Increased liver enzymes

References

1. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.* 2014;61:1385-1396.
2. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, et al. NACELD acute-on-chronic liver failure (NACELD-ACL) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:2367-2374.
3. Martinez MA, Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression . *Hepatol. Commun.* 2021;5:1138-1150.
4. 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.
5. 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.
6. 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]
7. 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.
8. 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 multipla de órgãos

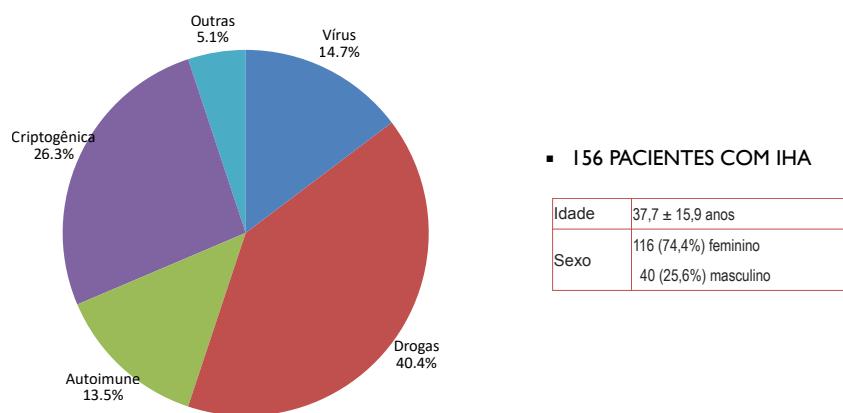
Curr Opin Crit Care 2020; 26:163–170

O problema da insuficiência hepática aguda

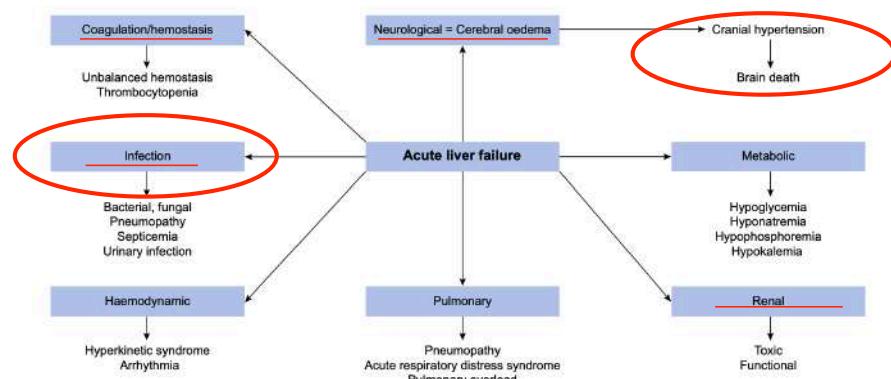
- Síndrome rara, de incidência variável:
- Países desenvolvidos 5-6/1.000.000 pessoas
- Etiologia múltipla da IHA, com grande variação geográfica
- Dados retrospectivos
- Poucos estudos prospectivos

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

Causas de IHA atendidas no HC FMUSP



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 ???

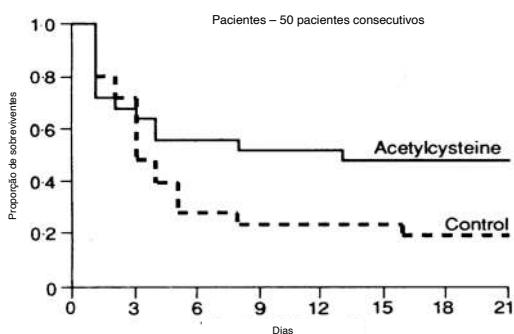
Autoimune → Corticoide ??

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

Edema cerebral na insuficiência hepática aguda Mecanismos

- *Shunt* porto-sistêmico total agudo por necrose hepática
- Acumulo de amônia e toxinas no SNC
- Ativação de resposta inflamatória sistêmica
- Intensidade do edema cerebral proporcional a intensidade da encefalopatia

Identificação do risco de edema cerebral e hipertensão intra-craniana

- Risco de HIC de acordo com a clínica (West-Haven)
 - WH I e II - risco desprezível
 - WH III - risco de 25 a 35 %
 - WH IV - risco de 65 a 75 %
- Tempo icterícia-encefalopatia
 - Risco maior em hiperaguda que em subaguda

Munoz SJ, Semin Liver Dis 1993; 13: 209-12

Arterial Ammonia and Clinical Risk Factors for Encephalopathy and Intracranial Hypertension in Acute Liver Failure

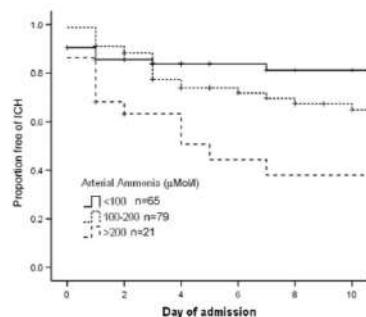
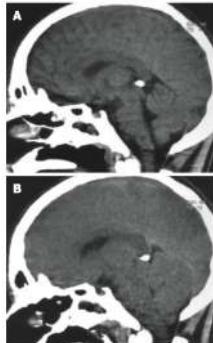


Fig. 4. Kaplan-Meier plot of ICH in 165 patients with ALF according to the arterial ammonia concentration on admission. For the log-rank test, $P < 0.01$.

Bernal W et al., HEPATOLOGY 2007;46:1844-1852.

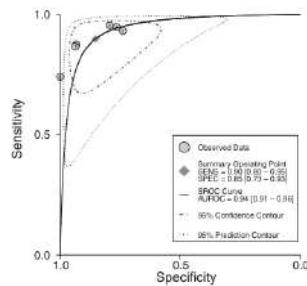
Original Articles**Elevated Intracranial Pressure and Computed Tomography of the Brain in Fulminant Hepatocellular Failure**SANTIAGO J. MUÑOZ,¹ MURRAY ROBINSON,² BRUCE NORTHRUP,² RODNEY BELL,² MICHAEL MORITZ,¹BRUCE JARRELL,⁴ PAUL MARTIN¹ AND WILLIS C. MADRIGAL¹Departments of ¹Medicine, ²Neurosurgery, 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. (HEPATOL 1991;13:209-212.)

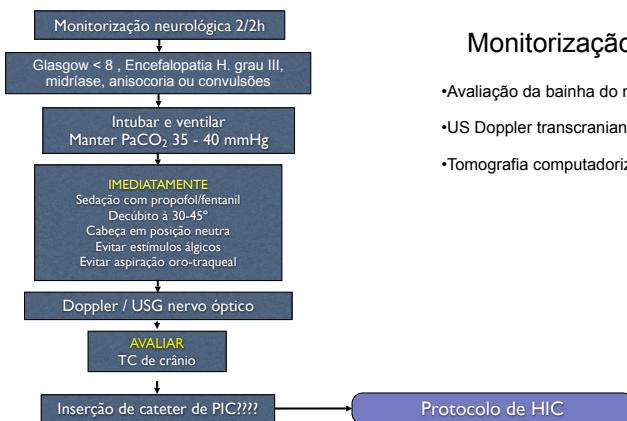
HEPATOLGY 1991; 13:209-212

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

Julie Dubourg
Etienne Javouhey
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

???

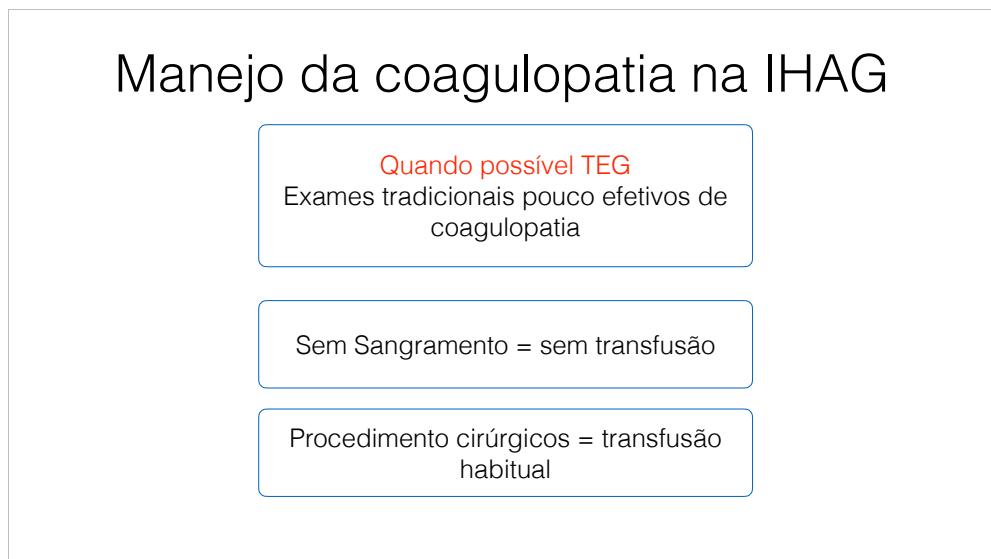
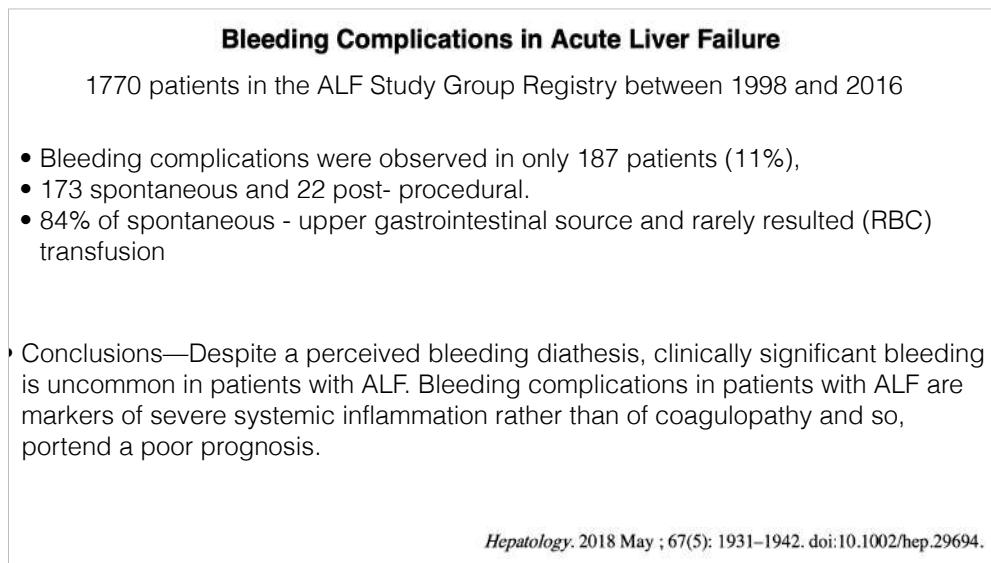
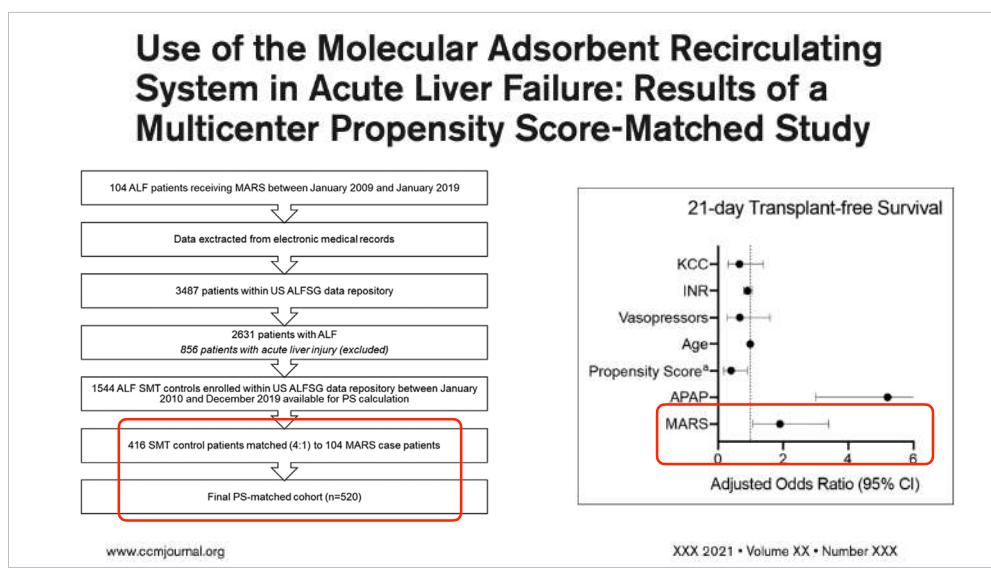
- Pergunta sem resposta clara
- Encefalopatia grau III ou IV (IHAG hiperagudo ou aguda)
- Choque circulatório com difícil controle pressóricos
- Piora neurológica rápida
- Equipe com experiência no método



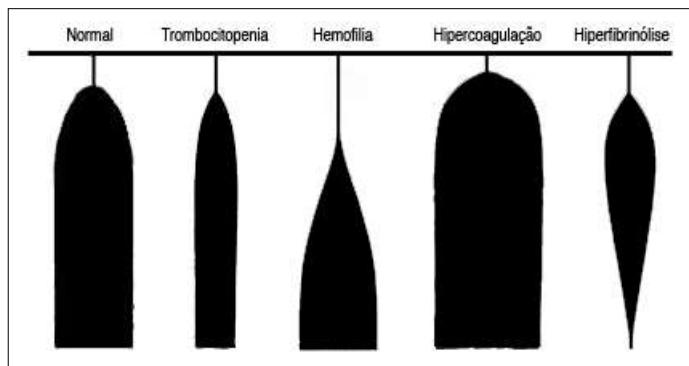
Continuous Renal Replacement Therapy Is Associated With Reduced Serum Ammonia Levels and Mortality in Acute Liver Failure

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*		Model 2†		Model 3‡	
	aOR (95% CI)	P Value§	aOR (95% CI)	P Value§	aOR (95% CI)	P Value§
RRT	0.99 (0.64-1.51)	0.95	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

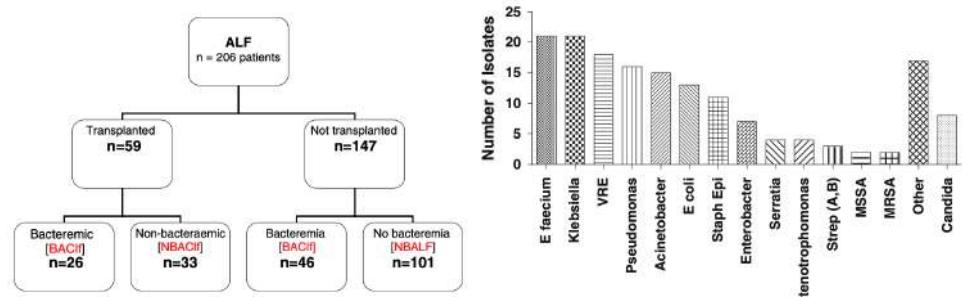


Tromboelastografia orienta melhor transfusão



Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure

35% dos pacientes com bacteremia e/ou fungemia



Outras Disfunções

Disfunção respiratória

Cuidado com BH

Hipoglicemia

Controle da glicemia e infusão contínua de glicose 5%

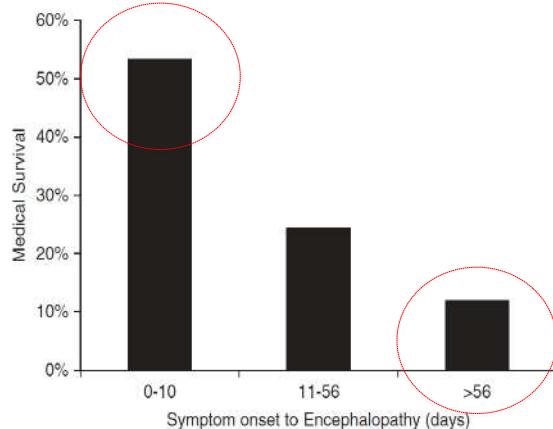
Disfunção Adrenal Relativa

Corticoides

Hipercatabolismo

Supporte nutricional enteral quando possível

Insuficiência Hepática Aguda Grave



INTERNATIONAL ANESTHESIOLOGY CLINICS 2017

Transplante de fígado



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 µmol/L INR >3.5
Non-paracetamol	Lactate >3.5 mmol/L Arterial pH <7.3, or lactate >3 mmol/L after adequate volume resuscitation or Encephalopathy grade 3 or 4 + creatinine >300 µmol/L + INR >6.5
Paracetamol	10 × (0.957 Ln ₁₀ [Creatinine[mg/L]] + 0.378 Ln ₁₀ [Total Bilirubin[mg/dL]] + 1.12 Ln ₁₀ [INR] + 0.643
MELD score [11,12]	10 × (0.957 Ln ₁₀ [Creatinine[mg/L]] + 0.378 Ln ₁₀ [MELD[U/µL]] + 1.12 Ln ₁₀ [INR] + 0.643
CK18/M65 MELD score [13]	

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	Drug related Acute viral hepatitis Toxin-induced ALF Budd-Chiari syndrome Autoimmune Pregnancy related	Ischaemic hepatitis (HH) 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	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 Tranplante

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
 - Antibiotícoprofilaxia
- Tranplante como modalidade de tratamento efetivo

VEM AÍ...

XXVII CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA

SÃO PAULO - 2023

