



Curso Pré-Congresso

Postgraduate Course



Sociedade Brasileira
de **Hepatologia**

SAUDAÇÃO AOS CONGRESSISTAS

Com grande alegria agradecemos a todos os colegas pelo comparecimento, neste retorno de nosso evento científico ao modelo presencial.

Estávamos com saudades deste intercâmbio harmonioso e frutífero que é o encontro de hepatologistas em seu congresso bianual.

A participação de cada um, em diferentes atividades, que visam o aprendizado e a troca de experiências em doenças do fígado, além de indispensável é extremamente preciosa.

As novidades são muitas, o avanço da ciência se faz em progressão geométrica, e por mais que estejamos conectados aos artigos científicos recentemente publicados, é difícil estar em dia com todos os assuntos.

Como é tradição na SBH, no dia que precede o congresso são oferecidos cursos nas áreas mais requisitadas e inovadoras da especialidade. Este Syllabus tem a finalidade de lhes fornecer uma síntese das diferentes palestras em cada um dos quatro cursos deste ano.

Agradecemos imensamente aos palestrantes desses cursos que enviaram seus textos, dentro das regras acordadas, possibilitando aos congressistas recordar ou conhecer o conteúdo de suas apresentações.

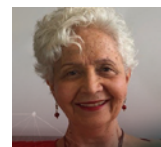
Pedimos desculpas aos congressistas pela ausência de algumas aulas, cujo palestrante, certamente muito ocupado com seus mil afazeres não pode cumprir com essa tarefa, tão valiosa e desejada.

Estas poucas ausências, entretanto, não chegam a empanar o brilho das apresentações aqui transcritas, fruto de muito estudo, trabalho e dedicação à Hepatologia, como ciência e arte.

Para terminar, gostaria de lembrar que a finalidade primeira de todo nosso estudo e nossos esforços em aprimoramento é o cuidado eficiente e seguro dos nossos queridos pacientes com enfermidades do fígado.

Sejam todos bem-vindos!

Dra. Edna Strauss
Presidente da Comissão
Científica Congresso SBH 2023

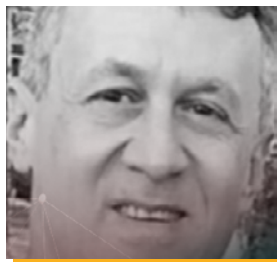


Diretoria SBH

Biênio 2022-2023



Giovanni Faria Silva (SP)
Presidente



Rodrigo Sebba Aires (GO)
1º Vice-presidente



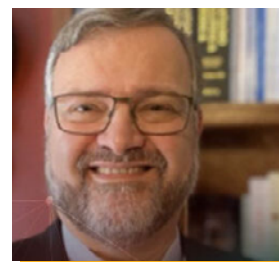
José Eymard Medeiros Filho (PB)
2º Vice-presidente



Angelo Zamban Mattos (RS)
3º Vice-presidente



Mônica Salum Valverde B. Viana (SP)
Secretária Geral



Hugo Cheinquer (RS)
Secretário adjunto



Ana Carolina C. Mendes (RJ)
Secretária Adjunta 2



Elze Maria Gomes de Oliveira (SP)
1ª Tesoureira



Liliana S. Costa Mendes (DF)
2ª Tesoureira

COMISSÃO ORGANIZADORA

Giovanni Faria Silva (SP)
Presidente

Isaac Altikes (SP)
Conselho Defesa Profissional

Mônica Salum Valverde B. Viana (SP)
Secretária Geral

Edison Roberto Parise (SP)
Diretor Científico

COMISSÃO CIENTÍFICA SBH 2023

Giovanni Faria Silva (SP)
Presidente do Congresso

Edna Strauss (SP)
Presidente da Comissão Científica

Roberto de Carvalho Filho
Coordenador Científico

MEMBROS DA COMISSÃO CIENTÍFICA

Edison Roberto Parise (SP)

João Marcello de Araújo Neto (RJ)

Leonardo de Lucca Schiavon (SC)

Mário Guimarães Pessoa (SP)

Mônica Salum Valverde B. Viana (SP)

Tiago Sevá Pereira (SP)



Curso 1:
Síndrome Metabólica
e Fígado

ÍNDICE

Intolerância à glicose, diabetes mellitus e hepatopatias.....	9
Ainda há espaço para hipoglicemiantes orais?.....	14
Qual o benefício dos Inibidores da SGLT-2 no tratamento da diabetes mellitus?.....	18
Esteatose Hepática Metabólica e Risco Cardiovascular	22
Avaliação do risco cardiovascular	26
Exercício físico: o ideal e o possível	30
Neoplasias extrahepáticas e síndrome metabólica: qual a relação?	34
Carcinoma Hepatocelular e Doença estatótica do fígado: aspectos epidemiológicos.....	37
Polimorfismos genéticos associados ao CHC relacionado com MASLD	41
Imunoterapia para HCC em pacientes com NASH: quais as evidências atuais?	46
Mudança do estilo de vida no tratamento da obesidade na síndrome metabólica	49
Escolha da melhor dieta no paciente com Doença Hepática Gordurosa	53
Tratamento medicamentoso atual da obesidade.....	58
Doença hepática gordurosa não alcoólica e cirurgia bariátrica	62
O futuro do tratamento da obesidade.....	65



Corpo Docente

Síndrome Metabólica e Fígado



**Ana Cláudia
de Oliveira**



Bruno Gualano



Cintia Cercato



Claudia Oliveira



**Cristiane Alves
Villela Nogueira**



Edison Roberto Parise



**Helma Pinchemel
Cotrim**



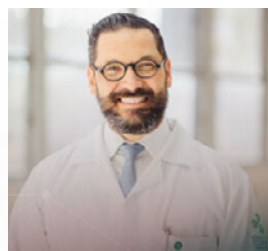
Marcio Hiroshi Miname



Marco Aurelio Santo



**Maria Elizabeth
Rossi da Silva**



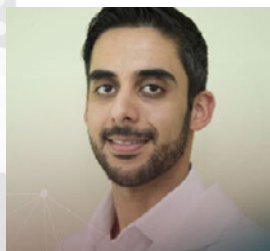
**Mario Reis
Alvares-da-Silva**



**Nathalie Carvalho
Leite**



Rodrigo O Moreira



**Sebastião Mauro
Bezerra Duarte**

Módulo 1

Metabolismo da glicose e o fígado

Moderadora: *Nathalie Carvalho Leite, RJ*

Secretária: *Cristiane Valle Tovo, RS*

Intolerância à glicose, diabetes mellitus e hepatopatias

Nathalie Carvalho Leite, RJ

Tratamento atual da diabetes mellitus: ainda há espaço para hipoglicemiantes orais?

Maria Elisabeth Rossi da Silva, SP

Papel das incretinas no controle da diabetes mellitus

Cynthia Valério, RJ

Qual benefício dos inibidores SGLT2 no tratamento atual da diabetes mellitus?

Rodrigo Moreira, MG

Caso Clínico

Nathalie Carvalho Leite, RJ

Discussão

Módulo 2

Síndrome metabólica e risco cardiovascular

Moderador: *Edison Roberto Parise, SP*

Secretária: *Rita de Cássia Martins da Silva, SP*

Doença gordurosa do fígado e risco cardiovascular

Edison Roberto Parise, SP

Avaliação do risco cardiovascular

Marcio Hiroshi Miname, SP

Exercício físico: o ideal e o possível

Bruno Gualano, SP

Tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia no hepatopata

Marcio Hiroshi Miname, SP

Discussão

Módulo 3

Neoplasias e síndrome metabólica

Moderadora: Cláudia Pinto Marques Oliveira, SP

Secretário: João Marcello de Araújo Neto, RJ

Neoplasias extra-hepáticas e síndrome metabólica: qual a relação?

Cristiane Villela, RJ

Carcinoma hepatocelular e MASLD: aspectos epidemiológicos atuais

Helma Pinchemel Cotrim, BA

Escores poligênicos no carcinoma hepatocelular por MASH

Cláudia Pinto Marques Oliveira, SP

Imunocheckpoints e carcinoma hepatocelular na MASH: quais as evidências atuais?

Mario Reis Alvares-da-Silva, RS

Caso Clínico

Cláudia Pinto Marques Oliveira, SP

Discussão

Módulo 4

Obesidade – Novas opções terapêuticas

Moderadora: Helma Pinchemel Cotrim, BA

Secretário: Edison Roberto Parise, SP

Mudança do estilo de vida e tratamento da obesidade na síndrome metabólica

Ana Cláudia de Oliveira, SP

Dietas: quais opções e cuidados no cirrótico com obesidade

Sebastião Mauro Bezerra Duarte, SP

Tratamento medicamentoso atual da obesidade

Cintia Cercato, SP

Tratamento cirúrgico da obesidade grave

Marco Aurélio Santo, SP

O futuro do tratamento da obesidade

Cintia Cercato, SP

Caso Clínico

Helma Pinchemel Cotrim, BA

Discussão

Intolerância à glicose, diabetes mellitus e hepatopatias

Nathalie Carvalho Leite

Destaques

- *Indivíduos com Pré Diabetes (PréDm) apresentam maior risco de eventos cardiovasculares e complicações microvasculares.*
- *É importante identificar o subgrupo de indivíduos com Pré Diabetes com maior risco de progressão para diabetes tipo 2 (DM2) e benefício de intervenção terapêutica.*
- *A presença de esteatose hepática pode reduzir a sensibilidade à ação da insulina, contribuindo com o aparecimento do PréDM e DM2.*
- *DM2 é um fator de risco para EHmet, contribuindo para formas mais graves de apresentação histopatológica.*
- *A prevalência de PréDM e DM2 é alta em outras hepatopatias, como Hepatite C e Hemocromatose hereditária e em pacientes com Cirrose Hepática, independente da etiologia.*
- *A doença hepática crônica requer uma abordagem diferenciada no acompanhamento e tratamento do diabetes.*

Introdução

O papel do fígado é fundamental no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. O fígado é o sítio de produção e armazenamento de glicogênio, da gliconeogênese e da degradação de insulina. Sendo assim, o fígado tanto participa dos mecanismos fisiopatológicos do diabetes como sofre as consequências das alterações encontradas no metabolismo glicídico.

Indivíduos com pré diabetes (PreDM) (definição vide Figura 1), em especial aqueles com mais de 65 anos, sobrepeso ou obesidade, síndrome metabólica, doença cardiovascular, história familiar de diabetes ou história prévia de diabetes gestacional apresentam maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A elevação da hemoglobina glicada não deve ser interpretada apenas

como uma variável de definição categórica. Na verdade, a hemoglobina glicada é um fator de risco contínuo para o desenvolvimento de complicações micro ou macrovasculares de longo prazo. Sendo assim, não é incomum a presença de neuropatia, retinopatia e/ou microalbuminúria no momento do diagnóstico do DM2. De forma semelhante, há dados que sugerem que valores de hemoglobina glicada ainda inferiores aos utilizados para a definição de DM2 podem se correlacionar com maior morbi-mortalidade cardiovascular.

Pré Diabetes, Diabetes e Esteatose Hepática Metabólica

Existe uma relação bidirecional e complexa entre PreDM/DM2 e Esteatose Hepática Metabólica (EHmet). DM2 é um fator de risco para EHmet, contribuindo para formas mais graves de apresentação histopatológica. Por outro lado, a presença de esteatose hepática pode reduzir a sensibilidade à ação da insulina, contribuindo com o aparecimento do pré diabetes (PréDM) e DM2. Há evidências de que até 85% dos pacientes com EHmet têm intolerância à glicose e/ou DM2 quando submetidos ao teste de tolerância à glicose. Em estudos de seguimento, o risco de DM2 foi 2 a 3 vezes maior em pacientes com EHmet, levando-se em consideração demais fatores de risco importantes para o desenvolvimento de DM2. Além disso, a presença de EHmet está associada tanto com maior risco de complicações micro e macrovasculares como com o aumento das doses necessárias de insulina para o controle glicêmico.

Diagnóstico de Pré-DM

✓ Pelo menos um dos critérios laboratoriais

100 a 125

- Glicemia de Jejum (mg/dl) (por mais de 8 horas)

5,7 a 6,4

- HbA1c (%); hemoglobina glicada (método CLAE e validação pelo NGSP)

140 a 199

- Glicemia após 2h (mg/dl) de TOTG (75 g de glicose anidra)

Glicemia de jejum alterada, HbA1c na faixa de Pré-DM, Intolerância à glicose.

Em uma metanálise recente, foram incluídos 156 estudos com um total de 1 832 125 pacientes. As prevalências de EHmet e de EHmet com esteato-hepatite foram de 65% e 32%, respectivamente. Dentre os pacientes com EHmet, 36%

tinham fibrose significativa (F2-F4), enquanto 15% tinham fibrose avançada (F3-F4). Em um estudo prévio do nosso grupo, as prevalências foram maiores em pacientes com DM2 selecionados pela evidência de EHmet na ultrassonografia abdominal e/ou aminotransferases elevadas. As prevalências de EHmet com esteato-hepatite forma de 78% e de fibrose significativa variando de 34% a 60%, pois houve importante discordância entre os dois patologistas responsáveis pelas análises histológicas de nossos pacientes. Nenhum parâmetro laboratorial foi capaz de prever gravidade da EHmet nesses pacientes e nenhuma característica relacionada ao DM2 foi associada com estágios mais graves de EHmet.

Em estudos longitudinais com reavaliação do estadiamento de fibrose por histologia ou por métodos não invasivos, a presença de DM2 contribuiu para a progressão da fibrose. Em pacientes com EHmet, a presença de DM2 foi um preditor independente de desfechos clínicos relacionados ao fígado, como descompensação da cirrose e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Tendo em vista os mecanismos fisiopatológicos que EHmet e DM2 compartilham (figura 2), há justificativa clínica para o uso de fármacos do arsenal terapêutico do DM2 no tratamento de EHmet com esteato-hepatite. Os fármacos com maior benefício atuam na redução do peso e aumento da sensibilidade à insulina, a despeito de sua eficácia no controle glicêmico. Até o presente momento, há incerteza sobre benefício, metas e duração do controle glicêmico na progressão da EHmet em pacientes com DM2.

Outras hepatopatias e alterações do metabolismo da glicose

Hemocromatose hereditária (HH): DM2 pode estar presente em aproximadamente 20% dos pacientes com HH na fase pré cirrótica. O acúmulo de ferro no tecido hepático leva ao aumento da resistência à insulina enquanto a deposição de ferro nas células β do pâncreas diminui a secreção de insulina e peptídeo C. Entretanto, não há melhora significativa do controle glicêmico do DM2 com redução do acúmulo de ferro tecidual.

Hepatite C: DM está associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), independente do estadiamento da fibrose e ou presença de cirrose. A prevalência de DM é de cerca de 15%, enquanto a de intolerância à glicose chega a 40%. O VHC apresenta diferentes mecanismos indutores de DM: disfunção de células beta pancreáticas por mecanismos citotóxicos diretos ou ativação de linfócitos e indução de resposta auto-imune, redução da sinalização dos receptores de insulina por ativação do SOCS-3. Com a introdução do tratamento do VHC com drogas de ação direta (DAAs), a taxa de erradicação é próxima de 100%, independente do genótipo e estadiamento de fibrose. A eliminação do VHC pode resultar num benefício no controle glicêmico a curto prazo.

Cirrose Hepática: Em pacientes com cirrose hepática (CH), pelo menos 20% podem apresentar DM e 60% intolerância à glicose. DM2 é um fator de risco para

doença hepática crônica e, em geral, está presente por anos do diagnóstico da CH em associação com demais componentes da síndrome metabólica e EHmet. Além disso, a própria CH, por mecanismos ligados à insuficiência hepática e hipertensão porta, pode levar ao desenvolvimento de DM. Há também o DM hepatogênico (DH), o qual surge após o diagnóstico da CH, sem associação com complicações macro e microvasculares, sem história familiar de DM2 e sem antecedentes de componentes da síndrome metabólica. Os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia do DH são disfunção hepática, presença de shunts porto-sistêmicos levando a redução do clearance de insulina, hiperinsulinemia e disfunção progressiva de células beta pancreáticas, liberação de citocinas com aumento da resistência periférica à insulina.



A presença de DM em CH está associada a maior risco de complicações da CH (encefalopatia hepática, sangramento por varizes esofagianas, infecções bacterianas, carcinoma hepatocelular) e mortalidade. DM também aumenta a morbi-mortalidade do transplante hepático em pacientes com CH. O DH pode melhorar com o transplante hepático, mas persiste no pós-transplante em 30% dos casos. O DM pós transplante compromete a sobrevida do enxerto e aumenta a incidência de complicações infecciosas, cardiovasculares, renais e biliares, diminuindo a sobrevida do transplante a longo prazo.

O tratamento do DM em pacientes com CH deve priorizar a redução do risco de hipoglicemia, levando em consideração o grau de acometimento da função hepática, a expectativa de vida, a presença de complicações da CH. Fármacos secretagogos, como sulfoniluréias e glímidas são metabolizadas pelo fígado através do citocromo P450 e podem acumular em pacientes com CH, aumentando o risco de hipoglicemia. Mesmo com tratamento com insulina, há alguns cuidados para os pacientes com CH. Como a insulina humana é metabolizada no fígado

através da insulínase, pode ser necessária a redução de doses. Os análogos de insulina, tanto rápidos como de longa ação, parecem sofrer menos alteração de sua farmacocinética. Necessidades de insulina são maiores em pacientes com cirrose child A, com obesidade e com DM2 do que em pacientes com cirrose descompensada, com IMC normal ou reduzido.

Bibliografia

1. 1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Feb 01;: PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
2. 2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al on behalf of the American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S41-S48. doi: 10.2337/dc23-S003. PMID: 36507633; PMCID: PMC9810464.
3. 3. Giacaglia L, Barcellos C, Genestreti P, Silva M, Santos R, Vencio S, Bertoluci M. Tratamento farmacológico do pré-diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)*. DOI: 10.29327/557753.2022-9, ISBN: 978-65-5941-622-6.
4. 4. Silva Júnior WS, Fioretti A, Vancea D, Macedo C, Zagury R, Bertoluci M. Atividade física e exercício no pré-diabetes e DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)*. DOI: 10.29327/557753.2022-8, ISBN: 978-65-5941-622-6.
5. 5. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665-73. doi: 10.2337/dc09-1939. PMID: 20587727; PMCID: PMC2890379.
6. 6. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VL et al. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int*. 2011 May;31(5):700-6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02482.x. Epub 2011 Feb 20. PMID: 21457442.
7. 7. Huang DQ, Noureddin N, Ajmera V, et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep;8(9):829-836. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00157-7. Epub 2023 Jul 4. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul 17;: PMID: 37419133.
8. 8. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023 Jul 25;gutjnl-2023-330110. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110. Epub ahead of print. PMID: 37491159.
9. 9. García-Compeán D, Orsi E, Kumar Ret al Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2022 Feb 28;28(8):775-793. doi: 10.3748/wjg.v28.i8.775. PMID: 35317103; PMCID: PMC8900578.
10. 10. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022 May;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010. PMID: 35569886.

Ainda há espaço para hipoglicemiantes orais?

Maria Elizabeth Rossi da Silva

Chefe da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.
Responsável pelo Laboratório de Investigação Médica LIM-18 da FMUSP

Destaques

- *A primeira opção no tratamento do diabetes é a metformina , associada a mudanças no estilo de vida*
- *Dentre os hipoglicemiantes orais:*
- *Os mais potentes no controle glicêmico são a metformina, sulfoniluréias e pioglitazona.*
- *Os inibidores da DPP-4 e do SGLT2 reduzem a progressão da doença renal e não causam hipoglicemia*
- *Os inibidores de SGLT2 reduzem a progressão da DCV, as internações por ICC e o peso corpóreo*
- *A pioglitazona reduz a progressão da DCV e do AVC*
- *As sulfoniluréias estão associadas a ganho de peso e hipoglicemias*

Diabetes é uma síndrome de etiologia múltipla, doença crônica de alta prevalência, caracterizada por: hiperglicemia crônica, distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Resulta de anormalidades que incluem aumento da produção hepática de glicose, alterações da secreção/ação da insulina e dos hormônios incretínicos, aumento da secreção de glucagon, da reabsorção renal de glicose e da lipólise, além de alterações do sistema nervoso central. No paciente magro predomina a deficiência da secreção insulínica e, no obeso, a resistência.

Vários estudos clínicos como o DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), o United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS 33 e UKPDS-35 e o Steno-2 Study atestaram os benefícios do controle intensivo da glicemia nas complicações do diabetes e na redução da morbi-mortalidade..

No entanto, tratamento intensivo pode favorecer as hipoglicemias. Por isto, as metas terapêuticas devem ser individualizadas, segundo idade, complicações

associadas e limitações dos pacientes. Controle glicêmico mais intensivo é indicado nos jovens, nas gravidezes, cirurgias e infecções e, menos intensivo, em idosos, pacientes com expectativa de vida limitada ou graves comorbidades. Redução da HbA1c em 1% diminui a doença microvascular, o infarto do miocárdio e a mortalidade em 37%, 14% e 21% respectivamente. Por outro lado, tratamento intensivo da dislipidemia e da hipertensão trazem benefícios inequívocos a todos os pacientes.

Para cumprir estes objetivos, o tratamento do DM tipo 2 deve ser abrangente. Dispomos de medicamentos orais que atuam nos vários mecanismos responsáveis pela hiperglicemia, listados a seguir:

Reduzem a resistência à ação da Insulina: biguanidas e tiazolidinedionas

O primeiro enfoque terapêutico é a redução da resistência à ação da insulina- através de modificações no estilo de vida- orientações sobre dieta hipocalórica (pois a maioria dos pacientes tem sobrepeso ou obesidade), exercícios físicos e a introdução da metformina

A metformina é potente- reduz a glicemia de jejum e pós-prandial e a HbA1c em 1-2%. Por ser sensibilizador da ação insulínica não aumenta sua secreção, tendo baixo risco de hipoglicemia . Reduz a inflamação, a produção hepática de glicose e altera a microbiota intestinal

A pioglitazona, também é sensibilizador da ação insulínica, com potência semelhante à da metformina, reduzindo as glicemias de jejum e pós prandiais e a inflamação

As duas medicações atuam na prevenção do DM2, na redução da inflamação, dos níveis lipídicos, da pressão arterial e do risco cardiovascular. A pioglitazona é efetiva também na redução da esteatose hepática e na incidência de AVC em pacientes com AVC prévio em 47% (estudo ProActive).

Efeitos colaterais da metformina são principalmente gastro-intestinais (diarreia, flatulência). Para amenizar o risco de acidose láctica, não utilizar em pacientes com insuficiência hepática, renal ou pulmonar e sempre suspender a metformina antes de cirurgias e do uso de contraste iodado. A deficiência de B12 deve ser avaliada anualmente e tratada

As glitazonas estão associadas a ganho de peso, maior risco de edema e insuficiência cardíaca, fraturas (principalmente em mulheres). Raros relatos de câncer de bexiga e edema de mácula

Aumentam a secreção de insulina: sulfoniluréias

As sulfonilureias são também drogas potentes- reduzem as glicemias de jejum e pós-prandiais e a HbA1c em 1-2%. Mas úteis nos pacientes com duração do

diabetes até 5 anos, com reserva pancreática de insulina. O risco de hipoglicemia (até 24% com a glibenclamida) está reduzido com a glimepiride (11,5%) e com a gliclazida (4,6%), que é a sulfoniluréia de escolha. Podem induzir ganho de peso (1-5kg). Por causarem fechamento dos canais de potássio poderiam intervir na vasodilatação e comprometer a funcionalidade cardíaca e favorecer hipertensão não confirmado com as sulfoniluréias de última geração. Falência terapêutica parece ser mais precoce nos usuários de sulfoniluréias em relação às glitazonas

Com efeito incretina: inibidores da enzima dipetidil peptidase-4 (DPP-4)

Os inibidores da enzima DPP-4 (que degrada os hormônios incretínicos GIP e GLP-1) atuam no efeito reduzido das incretinas no DM2, aumentando os níveis de GLP-1. São várias as gliptinas no mercado, com potência semelhante-diminuem a HbA1c em 0,6-0,8% e podem ser utilizadas em uma única tomada, exceto a vildagliptina, Requerem ajuste de dose nas insuficiências hepáticas e renal (saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina), mas não a linagliptina e evogliptina. As gliptinas têm efeito neutro no risco e prevenção da DCV (exceto a saxagliptina na ICC), e reduzem a progressão da microalbuminúria e fibrose renal. Entre os efeitos colaterais, há raros relatos de infecções de vias aéreas superiores, angioedema, lesões de pele, linfopenia. A vildagliptina foi associada a elevação de transaminases hepáticas

Inibem a reabsorção renal de glicose:

Os inibidores dos transportadores de glicose acoplados ao sódio (SGLT2) dos túbulos renais- saxa, cana e empagliflozina- aumentam a excreção renal de glicose e reduzem a glicemia de jejum e pós-prandial, a HbA1c em 0,8-1%, a pressão arterial e o risco de DCV, principalmente internação por ICC em até 30% e a progressão da doença renal em até 50%

Orientações Gerais

Os hipoglicemiantes orais são drogas muito úteis no tratamento do DM2

Segundo os consensos da SBD, ADA e EASD, a terapêutica do DM2 deve ser iniciada com mudanças no estilo de vida e uso da metformina, sensibilizador da ação da insulina, exceto naqueles pacientes com doença cardíaca ou renal já instituídas. Se a terapia não for satisfatória após 2-3 meses, ou na presença de sinais e sintomas de hiperglicemia sem cetose, associar outros medicamentos. A preferência é a associação de drogas com mecanismos de ação diferentes.

Os hipoglicemiantes orais podem ser efetivos no controle glicêmico como as sulfoniluréias, a metformina e a glitazona (reduzindo a HbA1c em 1-2%) e têm

a vantagem de terem baixo custo. Os hipoglicemiantes orais atuam também de forma importante na redução da inflamação (sensibilizadores) e na redução do peso corpóreo (metformina e inibidores de SGLT2).

Efeitos cardiovasculares benéficos foram observados com as seguintes medicações: sulfoniluréia (gliclazida), glitazona (pioglitazona) e inibidores de SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina). Apenas a canagliflozina foi associada a maior risco de amputações de membros inferiores e de fraturas. Os inibidores de SGLT2 favorecem a proteção renal e a prevenção de internação por insuficiência cardíaca o que favorece sua indicação nos pacientes com complicações cardiovasculares e renais.

Os inibidores da DPP-4 foram neutros para eventos cardiovasculares, (com exceção da saxagliptina, associada a maior risco de internação hospitalar por insuficiência cardíaca) mas auxiliam na proteção renal, com redução da fibrose e albuminúria. Pelo baixo risco de hipoglicemia são seguros no tratamento de idosos.

A escolha das medicações deve considerar a presença de complicações macro e microvasculares, risco de hipoglicemia, efeitos no peso corpóreo, efeitos colaterais, custo e preferências do paciente. As associações podem contemplar 3 ou mais medicações, sendo avaliadas a cada 3 meses, evitando a inércia terapêutica.

Nos pacientes idosos, ou com risco de hipoglicemias, é prudente evitar as sulfoniluréias. Naqueles casos onde ainda persiste a hiperglicemia pós-prandial ou quando ela se manifesta isoladamente, pode ser indicada a acarbose (inibidor das alfa-glicosidases intestinais) e, nos obesos, os inibidores das lipases intestinais (orlistate).

Automonitoração:

Aferições seriadas da HbA1c e monitoração domiciliar da glicemia (pré e 1-2h após as refeições, ao deitar e às 3h da manhã), auxiliam no ajuste das doses e previnem hipo / hiperglicemias.

Referências

1. Diretrizes da SBD 2023;
2. Standards of Medical Care in Diabetes 2023. (American Diabetes Association)

Qual o benefício dos Inibidores da SGLT-2 no tratamento da diabetes mellitus?

Rodrigo O Moreira

CRM-RJ 52.69011-2.

Endocrinologista colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (IEDE); Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) Biênio 2019/2020; Presidente da Comissão do Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia (CTEEM) Biênio 2021/2022 e 2023/2024.

Destaques

- *Os Inibidores da SGLT-2 são antidiabéticos que promovem redução da glicemia, do peso corporal e da pressão arterial.*
- *Os estudos de desfechos cardiovascular demonstraram que Empagliflozina e Dapagliflozina promoveram redução da hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular.*
- *Os estudos de desfechos renal demonstraram que Empagliflozina e Dapagliflozina promoveram redução de desfechos renais, incluindo diminuição da função renal, diálise e transplante.*
- *Os estudos de Empagliflozina e Dapagliflozina sugerem que a classe possa ter um efeito diminuindo esteatose hepática.*

Os Inibidores da SGLT-2 (“Sodium Glucose Transporter-2”) são uma classe de medicação que vêm revolucionando o tratamento de diversas doenças, principalmente do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Seu mecanismo primário de ação envolve o bloqueio da reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal, o que leva a uma perda de aproximadamente 70 gramas de glicose na urina por dia. Além da perda de glicose, a classe também tem efeito sobre a pressão arterial sistólica e diastólica e sobre o peso corporal (explicado pela perda de aproximadamente 350 Kcal/dia).

Dois benefícios principais, além dos descritos acima, podem ser atribuídos a dapagliflozina e empagliflozina (dois principais representantes da classe). Os estudos EMPA-REG OUTCOME e DECLARE-TIMI demonstraram que tanto Empagliflozina como Dapagliflozina (respectivamente) promoveram uma redução significativa da hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Tais resultados levaram a estudos posteriores em pacientes com Insuficiência

Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFeP) e Preservada (ICFeR), com redução dos desfechos primários e secundários. Tais estudos levam a ampliação da indicação da classe para ambas as doenças.

Além do efeito cardioprotetor acima descrito, resultados extremamente significativos foram evidenciados do ponto de vista renal. Dados do EMPAREG OUTCOME e do DECLARE indicavam que a medicação poderia ter também feito retardando a progressão da Doença Renal do Diabetes. Por conta destes resultados, estudos específicos foram conduzidos em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) que demonstraram que tanto Empagliflozina como Dapagliflozina reduzem desfechos renais, incluindo quedas significativas na Taxa de Filtração Glomerular estimada, diálise, transplante e morte renal. Assim como para insuficiência cardíaca, tais estudos ampliaram a indicação da classe para doença renal crônica.

A combinação das evidências acima descritas fez com que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) aprovasse, em 2020, a incorporação da dapagliflozina para o tratamento de pacientes com DM2 acima de 65 anos e doença cardiovascular estabelecida. Posteriormente, a incorporação também para ICFeP e DRC foi aprovada, demonstrando o imenso potencial da classe. Em março de 2023, a CONITEC aprovou a ampliação da dapagliflozina para paciente com DM2 e mais de 40 anos com múltiplos fatores de risco cardiovascular. A ampliação da indicação, combinada com a redução do custo de tratamento e dos múltiplos benefícios, provavelmente levará a uma melhora no tratamento das 03 doenças acima citadas no Brasil.

Estudos mais recentemente começaram também a avaliar os possíveis benefícios da classe para pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcolica. Embora a maioria dos estudos tenha um número pequeno de participantes e seja focado principalmente em exames de imagem, os resultados iniciais sugerem que a tanto dapagliflozina como empagliflozina podem ter um efeito benéfico sobre a esteatose hepática. Os efeitos da medicação sobre a esteatohepatite, fibrose e cirrose hepática ainda precisam ser mais bem estudados.

Em maio de 2023, foi publicada a “2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes”. O documento foi elaborado por 04 sociedades médicas de Brasil e Portugal: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SBP) e Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM). O documento é resultado de um esforço conjunto de especialistas dos 02 países para a elaboração de uma diretriz completamente baseada em evidências. Um pequeno resumo das recomendações pode ser encontrado abaixo:

- É recomendado que todos os pacientes com DM2 tenham seu risco cardiovascular avaliado, assim como a função renal e o peso corporal;

- Inibidores da SGLT-2 e Análogos de GLP-1 foram classificados como AD1; isto é, medicamento que, além de seu benefício sobre o controle glicêmico, tem efeito demonstrado sobre desfechos cardiovasculares (incluindo IC) ou desfechos renais;

- Para pacientes com DM2 recém-diagnosticado e HbA1c entre 7,5 e 9,0%, é recomendada a utilização de terapia dupla. Em pacientes com alto ou muito alto risco cardiovascular, a associação de um AD1 deve ser considerada;

- Para pacientes com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica, AD1 são recomendados para redução de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular;

- Para pacientes com DM2 e ICFeP ou ICFeR, Inibidores da SGLT-2 são recomendados para redução de hospitalização por IC e morte cardiovascular;

- Para pacientes com DM e DRC, Inibidores da SGLT-2 são recomendados para redução de desfechos renais.

Embora resumidamente, as recomendações acima reforçam a importância da Empagliflozina e Dapagliflozina no tratamento de pacientes com DM2 desde o momento do diagnóstico até as fases mais avançadas da doença, principalmente pelo potencial da classe em reduzir algumas das principais complicações da doença.

Referências

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357
2. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, DagogoJack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
3. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):382-90. <https://doi.org/10.1111/dom.14226>.
4. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
5. Nufeld Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebocontrolled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8).
6. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(5):1237-50. <https://doi.org/10.1111/dom.13648>.
7. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;24(12):45. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00551-1>.

8. Bertoluci, M.C., Silva Júnior, W.S., Valente, F. et al. 2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 15, 160 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01121-x>

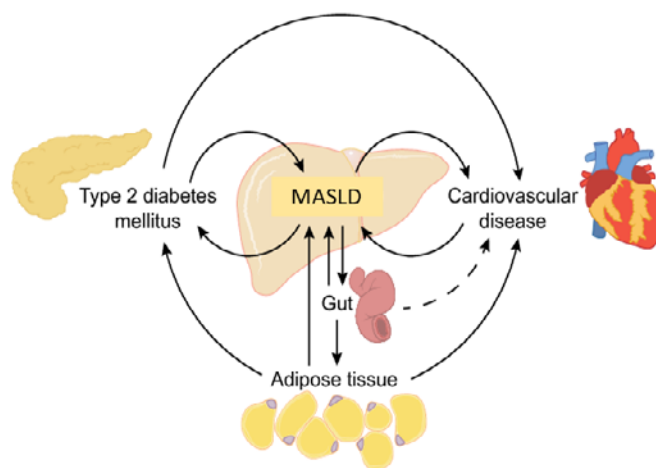
Esteatose Hepática Metabólica e Risco Cardiovascular

Edison Roberto Parise

Professor Associado Universidade Federal de São Paulo

Desde o reconhecimento no passado de que, a então chamada, doença hepática gordurosa não alcoólica se relacionava diretamente com a resistência à insulina, síndrome metabólica e dislipidemia, ela passou a ser encarada como a manifestação hepática de um quadro metabólico sistêmico, que foi realçada quando foi proposto a modificação do nomenclatura para doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD), e agora, como Esteatose Hepática Metabólica (EHM) com estabelecimento de critérios metabólicos para o diagnóstico.

Exatamente por esta associação com fatores metabólicos, uma interrelação entre obesidade (especialmente visceral), diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e esteatose hepática metabólica, tem sido proposta desde há muito tempo (Fig 1).



Interrelação entre Esteatose Hepática Metabólica (MASLD), Diabetes mellitus tipo 2 e Doença Cardiovascular

Modificado de Francque S, van der Graaf D, Kwanten W. *J Hepatology* 2016

Estudos demonstram que a fibrose hepática é o fator mais importante na determinação do aparecimento das comorbidades e também como fator de sobrevivência, especialmente a fibrose avançada que é o fator com maior associação com a mortalidade desses pacientes por causas hepáticas e não hepáticas.

Entre os pacientes com EHM, a intolerância à glicose e o DM2 são frequentemente encontrados e associados à significativo aumento na

prevalência de EHNA, progressão da fibrose hepática e maior risco de carcinoma hepatocelular. Por outro lado, a presença de EHM aumenta significativamente o risco do desenvolvimento do DMT2, pior controle da doença endócrina e aumento da mortalidade.

Já a interrelação entre EHM e doença cardiovascular é mais debatida. Enquanto não reste dúvida que a doença cardiovascular, seja a principal causa de óbito para os pacientes com EHM, a EHM como fator causal de DCV não é aceita por muitos cardiologistas. Para eles, os poucos estudos que mostram associação entre essas doenças apresentam sérias limitações metodológicas no sentido de sua heterogeneidade e a presença de fatores confundidores concomitantes.

R.D. Santos et al.

Atherosclerosis 282 (2019) 110–120

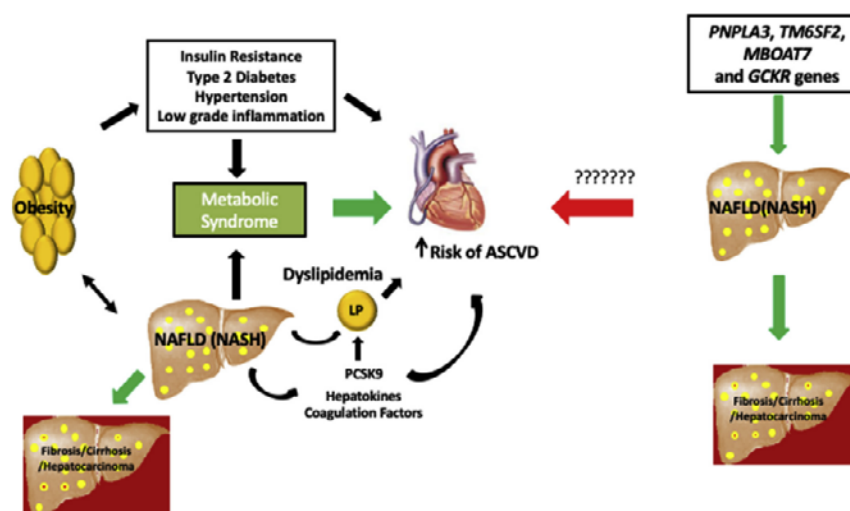


Fig. 2. Summary of controversies of NAFLD as an independent cause of atherosclerotic cardiovascular disease.

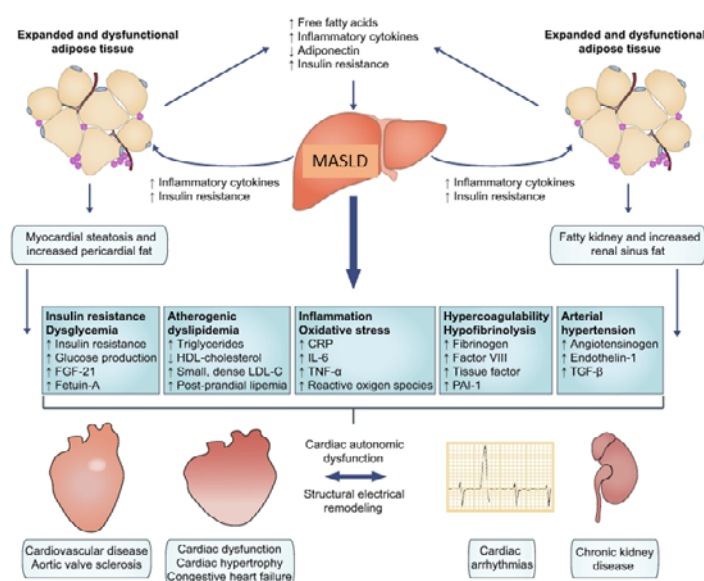
Outra evidência contrária à essa associação seriam estudos das variantes genéticas de duas mutações esteatogênicas, as variantes PNPLA3 e TM6SF2 que, apesar de estarem associadas a maior risco de progressão e fibrose da EHM não mostraram associação com maior risco cardiovascular em vários estudos, incluindo um grande coorte dinamarquesa. (gráfico 2).

Ao contrário, várias evidências têm sido citadas a favor de um papel causal da EHM no desenvolvimento de DCV. Clinicamente, na doença aterosclerótica, a presença de placas nas paredes arteriais é mais frequente e elas progridem mais rapidamente em pacientes com EHM que pacientes sem a doença. Por outro lado, em várias metaanálises, quando se comparam pacientes com DMT2, obesidade, síndrome metabólica ou outro fator de risco, com e sem hepatopatia esteatótica associada, há um claro aumento na incidência de eventos cardiovasculares não fatais nos pacientes com doença hepática, mas não de eventos fatais, o que poderia contrariar a importância da EHM nestes pacientes. Entretanto a maioria dos estudos não leva em conta a gravidade da doença hepática esteatótica, limitando-se a determinar a presença ou ausência de esteatose ao exame de imagem ou através de métodos indiretos. Entretanto, quando algum parâmetro de gravidade é incluído, como enzimas hepáticas, marcador indireto de fibrose

ou avaliação histológica além de aumentar a associação das doenças, pode se observar relação com eventos CV fatais.

Vários mecanismos têm sido relacionados ao aumento do risco de aterogênese nos pacientes com doença hepática, como marcadores de estresse oxidativo, fatores procoagulantes (fibrinogênio, PAI1, fator VII) citocinas e marcadores inflamatórios (IL-6, TNF alfa, MCP-1, PCRreativa) que apresentam níveis séricos mais elevados do que pacientes com a mesmas comorbidades, mas sem evidência de doença hepática significativa. (gráfico 3).

Além do aumento de risco de doença coronariana isquêmica, outras anormalidades da função e estrutura cardíaca têm sido associadas à presença de EHM como a disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, esclerose da válvula aórtica e arritmias (fibrilação atrial, por exemplo).



Representação esquemática dos possíveis mecanismos envolvidos na contribuição de MASLD para o aumento do risco cardiovascular, doença crônica renal e outras doenças cardíacas estruturais e arritmias. Modificado de Byrne CD, Targher G. *J Hepatol* 2015

Em acordo com esses pensamentos, recentemente a American Heart Association fez um "scientific statement" afirmando que a presença de EHM está associada com aumento do risco CV quando comparado a indivíduos com os mesmos fatores de risco para a doença mas que não apresentam EHM e, assim, ela deve ser considerada como fator de aumento de risco na avaliação das doenças cardiovasculares

Referências

1. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
2. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 389-97.
3. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, Cohen DE, Horton JD, Pressman GS, Toth

- PP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscl, Thromb, Vasc Biol.* 2022; 42:e168-e185
4. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Orelus L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
 5. Lauridsen BK, Stender S, Hriestensen TS, Kofoed FK, Kober L, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. *Eur Heart J* 2018; 39 :385-393.
 6. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL, Salles GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 8377-8392.
 7. Madan SA, John F, Pysopoulos N, Pitchumoni C. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015, 27: 1237-1248.
 8. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis *Diabetes Care* 2018;41:372-382.
 9. Santos RD, Valenti L, Romeo S. Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis.* 2019; 282:110-120.
 10. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Hepatol.* 2016; 65: 589-600.

Avaliação do risco cardiovascular

Marcio Hiroshi Miname

Professor colaborador da FMUSP
Doutor em cardiologia pela FMUSP
Médico assistente da Unidade Clínica de Lipídeos do InCor HCFMUSP

Destaques

- *Os Inibidores da SGLT-2 são antidiabéticos que promovem redução da glicemia, do peso corporal e da pressão arterial.*
- *Os estudos de desfechos cardiovascular demonstraram que Empagliflozina e Dapagliflozina promoveram redução da hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular.*
- *Os estudos de desfechos renal demonstraram que Empagliflozina e Dapagliflozina promoveram redução de desfechos renais, incluindo diminuição da função renal, diálise e transplante.*
- *Os estudos de Empagliflozina e Dapagliflozina sugerem que a classe possa ter um efeito diminuindo esteatose hepática.*

A esteatose hepática é caracterizada por acúmulo de triglicérides nos hepatócitos. Pode estar associada ou não ao consumo de álcool. Essa última condição é definida com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) com fisiopatologia definida e associada ao quadro de obesidade. Entretanto na prática clínica sabemos que é muito comum a sobreposição de fatores causadores de DHGNA com consumo de álcool, dessa forma, foi criada a definição de doença metabólica associada a gordura no fígado. Os critérios são: presença de esteatose hepática mais um dos seguintes: sobrepeso/obesidade; diabetes mellitus tipo 2; evidência de desregulação metabólica(1). Independente de definições, sabemos que a prevalência da DHGNA é muito elevada: 24% da população geral e 80% dos obesos apresentam DHGNA na América Latina(2).

A associação de DHGNA com doença cardiovascular é muito bem estabelecida por diversos estudos e metanálises(1). Essa associação ocorre não apenas com doença aterosclerótica cardiovascular, mas também com insuficiência cardíaca e arritmias (fibrilação atrial)(3). A presença de DHGNA aumenta risco cardiovascular em duas vezes. A gravidade da DHGNA está associada com risco cardiovascular mais elevado ainda: portadores de fibrose hepática apresentam aumento de risco cardiovascular em 4 vezes(4). É muito importante, dessa forma, avaliar o risco cardiovascular desses pacientes.

Os fatores de risco clássico como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia contribuem para elevar mais ainda o risco desses pacientes. A dislipidemia dos portadores de DHGNA apresenta um perfil bem característico: triglicérides elevado, HDL-c baixo e partículas pequenas e densas de LDL(5).

A estratificação de risco cardiovascular envolve aplicação de equações de risco que procuram a estimar risco de evento em determinado período de tempo (em geral 10 anos). Não existem equações de risco específicas para portadores de DHGNA, dessa forma, devem ser empregadas as equações de risco para população geral(5). Também existem evidências de que portadores de DHGNA apresentam maior carga de doença aterosclerótica subclínica, em particular maior calcificação das artérias coronárias (escore de cálcio)(6). Ainda precisamos de evidências para determinar o quanto o escore de cálcio poderia estar associado com desfecho cardiovascular nessa população e o quanto essa ferramenta pode auxiliar na estratificação de risco e auxiliar a guiar terapêutica hipolipemiante na população portadora de DGHNA.

O manejo para reduzir o risco cardiovascular dos pacientes com DHGNA envolve controle adequado dos fatores de risco cardiometabólicos, com foco na modificação do estilo de vida. A perda de peso tem impacto preponderante nesse controle.

Tratamento da dislipidemia

A modificação do estilo de vida deve ser a base do tratamento: redução do peso, cuidado dietético e atividade física apresentam um papel fundamental para controle da dislipidemia nos portadores de DHGNA.

A estatina representa a principal medicação no tratamento farmacológico da dislipidemia nos portadores de DGHNA. Existe inclusive evidência que estatina pode atenuar progressão da DHGNA. Pacientes que apresentam DHGNA e elevação de transaminases acima de 3x devem iniciar com dose baixa de estatina e monitorizar transaminases com intervalo de 4 a 12 semanas a cada aumento de dose(5). Os pacientes que não atingirem a meta de LDL-c a despeito da dose máxima tolerada de estatina potente, podem ter terapia associada com ezetimiba.

Pacientes que já estão em dose máxima tolerada de estatina e ezetimiba e que persistem acima da meta, em particular de prevenção secundária, devem ser considerados candidatos a tratamento com inibidor de PCSK9(4).

A presença de hipertrigliceridemia é muito comum em portadores de DHGNA. O seu tratamento deve focar em controle de peso, dieta adequada e atividade física. A estatina continua sendo terapia de eleição em caso de necessidade de tratamento farmacológico. O fibrato não demonstrou redução de evento aterosclerótico cardiovascular quando em combinação com estatina(7), dessa forma, seu uso acaba restrito para prevenção de pancreatite em pacientes com hipertrigliceridemia grave.

Estudo com ômega 3 EPA (etil icosapent) demonstrou redução de evento cardiovascular a favor do grupo que recebeu etil icosapent comparado ao placebo. Nesse estudo, os pacientes eram diabéticos com hipertrigliceridemia moderada, sendo que 2/3 dos pacientes eram portadores de doença cardiovascular prévia(8). Entretanto, precisamos de estudos para avaliar eficácia, segurança e benefício cardiovascular do etil icosapent em portadores de DHGNA.

Tratamento da hipertensão arterial

A hipertensão arterial é um fator de risco com elevada prevalência e associada a presença de síndrome metabólica. A modificação de estilo de vida e redução de peso apresentam impacto favorável no controle da pressão arterial. Em relação a terapia farmacológica, existem pequenos estudos demonstrando que uso de inibidores da enzima de conversão e bloqueadores do receptor de angiotensina podem ter benefício hepático(9). Dessa forma, essas classes de anti-hipertensivos seriam medicações de preferência em portadores de hipertensão arterial e DHGNA. O uso de associação de medicação anti-hipertensiva deve ser feita em caso de manutenção de pressão arterial acima da meta.

Conclusões

A DHGNA é uma condição de alta prevalência associada ao aumento no risco de doença cardiovascular. Devemos colocar os portadores de DHGNA em um patamar de risco mais elevado e tratar todos os demais fatores de risco de forma intensiva.

Referências

1. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022;42(6):e168-e85.
2. Rojas YAO, Cuellar CLV, Barron KMA, Arab JP, Miranda AL. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Annals of hepatology*. 2022;27(6):100706.
3. Alon L, Corica B, Raparelli V, Cangemi R, Basili S, Proietti M, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2022;29(6):938-46.
4. Gheorghe L, Nemteanu R, Clim A, Botnariu GE, Costache, II, Plesa A. Risk Scores for Prediction of Major Cardiovascular Events in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A No Man's Land? *Life*. 2023;13(4).
5. Martin A, Lang S, Goeser T, Demir M, Steffen HM, Kasper P. Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current atherosclerosis reports*. 2022;24(7):533-46.
6. Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K, Budoff MJ, Blankstein R, Szklo M, et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2015;239(2):629-33.
7. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with

Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *The New England journal of medicine*. 2022;387(21):1923-34.

8. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine*. 2019;380(1):11-22.

9. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(9):979-85.

Exercício físico: o ideal e o possível

Bruno Gualano

PhD – Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina

Destaques

- *A atividade física regular tem efeitos terapêuticos abrangentes, incluindo melhorias cardiovasculares, combate à perda muscular e osteoporose, além de redução de riscos de hipertensão, AVC e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.*
- *Exercícios aeróbicos fortalecem o coração, enquanto treinamento de força estimula o crescimento muscular e densidade óssea, especialmente importante no envelhecimento.*
- *A atividade física também reduz ansiedade e depressão, melhorando o humor e autoestima, além de beneficiar a função cognitiva.*
- *A atividade física também serve como catalisador para um estilo de vida saudável, influenciando hábitos alimentares e evitando comportamentos prejudiciais à saúde, como tabagismo e consumo excessivo de álcool.*
- *Mesmo atividades físicas que não atingem as recomendações mínimas da OMS são benéficas à saúde, o que fortalece a premissa de que toda atividade conta.*

A atividade física desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e no bem-estar humano. Ao longo dos anos, a pesquisa científica tem destacado uma série de efeitos terapêuticos que a prática regular de exercícios físicos proporciona para o corpo e a mente. Desde a melhoria da saúde cardiovascular até o combate à depressão, a atividade física demonstrou ser um recurso valioso para alcançar uma saúde integral. Neste resumo, exploraremos os principais efeitos terapêuticos da atividade física, abordando suas implicações na saúde física, mental e emocional.

A atividade física regular é um fator crucial na prevenção de doenças cardiovasculares. Ela fortalece o músculo cardíaco, melhora a circulação sanguínea e reduz os riscos de hipertensão, aterosclerose e acidente vascular cerebral. Exercícios aeróbicos, como corrida, natação e ciclismo, aumentam a capacidade do coração de bombear sangue, melhorando a saúde do sistema cardiovascular como um todo.

O exercício regular fortalece os músculos e os ossos, prevenindo a perda

de massa muscular e a osteoporose. O treinamento de resistência, como levantamento de peso, estimula o crescimento muscular, melhora a densidade óssea e reduz os riscos de fraturas. Isso é especialmente importante à medida que envelhecemos e a fragilidade se torna uma preocupação.

Os efeitos terapêuticos da atividade física também se estendem à saúde mental. O exercício promove a liberação de endorfinas, neurotransmissores associados ao bem-estar e à redução do estresse. Isso ajuda a aliviar os sintomas de ansiedade e depressão, melhorando o humor e a qualidade de vida. Além disso, a prática regular de exercícios pode aumentar a autoestima e a confiança, contribuindo para uma visão mais positiva de si mesmo.

Estudos recentes têm demonstrado que a atividade física está diretamente ligada à saúde cognitiva. Exercícios estimulam a circulação sanguínea no cérebro, aumentando o fornecimento de oxigênio e nutrientes essenciais para o funcionamento cerebral. Isso pode levar a uma melhoria na concentração, na memória e na capacidade de aprendizado. Além disso, a atividade física regular tem sido associada a uma redução no risco de declínio cognitivo relacionado à idade e a doenças como o Alzheimer.

A prática regular de exercícios está associada a um sono de melhor qualidade. Exercitar-se durante o dia ajuda a regular os ritmos circadianos e a promover um sono mais profundo à noite. No entanto, é importante evitar exercícios intensos muito próximos à hora de dormir, pois isso pode ter efeitos contrários.

A atividade física tem um impacto positivo no controle do estresse. A liberação de endorfinas e outros neurotransmissores durante o exercício ajuda a reduzir os níveis de cortisol, o hormônio do estresse. Além disso, a prática de exercícios pode servir como uma forma saudável de lidar com os desafios cotidianos, proporcionando um escape construtivo para a tensão emocional.

Muitas atividades físicas são realizadas em grupo ou em ambientes sociais, o que facilita a interação social e a construção de relacionamentos. Isso é especialmente importante para combater a solidão e fortalecer os laços sociais, contribuindo para a saúde emocional e mental.

Além dos efeitos diretos sobre a saúde física e mental, a atividade física regular também serve como um catalisador para um estilo de vida saudável. Pessoas que se exercitam regularmente tendem a adotar hábitos alimentares mais equilibrados e a evitar comportamentos prejudiciais à saúde, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool.

Os efeitos terapêuticos da atividade física são vastos e abrangentes, englobando benefícios para a saúde cardiovascular, controle do peso, saúde muscular e óssea, bem como impactos significativos na saúde mental, cognitiva e emocional. A prática regular de exercícios não só contribui para a prevenção de doenças, mas também para a promoção de um bem-estar geral. Portanto, incorporar a atividade física de forma consistente em nossa rotina diária é essencial para alcançar uma saúde integral e uma vida mais plena.

Nesse contexto, a atividade física desempenha um papel fundamental no manejo da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Estudos evidenciam que o exercício regular reduz a esteatose hepática e inflamação, diminuindo a progressão para estágios avançados como a esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Além disso, promove perda de peso, regulação da sensibilidade à insulina e melhora dos marcadores metabólicos. Os benefícios incluem redução de fatores de risco cardiovasculares, aprimoramento da saúde hepática e qualidade de vida.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu uma recomendação crucial, enfatizando que todas as formas de atividade física são benéficas para a saúde. Lançada com o objetivo de combater os crescentes índices de sedentarismo e suas consequências para a saúde global, a orientação ressalta que toda atividade conta, independentemente de sua intensidade ou duração. A recomendação enfatiza que inclusões simples, como caminhadas diárias, subir escadas ou realizar tarefas domésticas, contribuem para a melhoria da saúde física e mental. A OMS destaca que adultos devem acumular pelo menos 150 minutos de atividade física moderada por semana, além de exercícios de fortalecimento muscular duas vezes por semana. Crianças e adolescentes também são encorajados a se movimentar regularmente, com recomendação de pelo menos 1 hora de atividade física por dia. Essa recomendação global reflete a importância de abordagens acessíveis para promover um estilo de vida ativo, visando a redução do risco de doenças crônicas e o bem-estar geral da população.

Mas mesmo os que não alcançam as recomendações mínimas de atividade física podem ser beneficiados ao realizar algum movimento. Por exemplo, evidências indicam que pausas regulares no tempo sedentário, mesmo breves e não intensas, estão associadas a melhorias metabólicas e redução do risco cardiovascular. Essas interrupções podem melhorar a regulação da glicose, a função vascular e a composição corporal. Estratégias que promovem a quebra do sedentarismo têm o potencial de impactar positivamente a saúde geral da população.

Além disso, um estudo recente demonstrou que pequenos episódios de atividade intensa, como subir escadas rapidamente, mostraram reduzir significativamente o risco de câncer. Mesmo entre pessoas sem exercícios regulares, a incorporação desses momentos de atividade no dia a dia trouxe benefícios na prevenção do câncer, ressaltando a importância de pequenos esforços físicos intermitentes e de alta intensidade para melhorar a saúde. Evidências científicas recentes sustentam que toda atividade física contribui para a saúde.

Referências

1. Mozaffarian D, et al. (2021). Physical Activity and Cardiometabolic Health. *Circulation*. doi:10.1161/CIR.0000000000000958

2. Peterson MD, et al. (2016). Resistance Exercise for Muscular Strength in Older Adults: A Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*. doi:10.1016/j.arr.2016.03.006
3. Schuch FB, et al. (2020). Exercise as a Treatment for Depression: A Meta-Analysis Adjusting for Publication Bias. *Journal of Psychiatric Research*. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.10.015
4. Northey JM, et al. (2018). Exercise Interventions for Cognitive Function in Adults Older than 50: A Systematic Review with Meta-Analysis. *British Journal of Sports Medicine*. doi:10.1136/bjsports-2016-096587
5. Kredlow MA, et al. (2015). The Effects of Physical Activity on Sleep: A Meta-Analytic Review. *Journal of Behavioral Medicine*. doi:10.1007/s10865-014-9617-6
6. Salmon P. (2001). Effects of Physical Exercise on Anxiety, Depression, and Sensitivity to Stress: A Unifying Theory. *Clinical Psychology Review*. doi:10.1016/S0272-7358(00)00014-2
7. O'Donovan G, et al. (2017). The Association between "Healthy" and "Unhealthy" Subsidized Food and Beverage Purchases and Body Weight Outcomes: Evidence from a Systematic Review. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD012573
8. Hashida R, et al. (2018). Aerobic vs. Resistance Exercise in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Journal of Hepatology*. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.012
9. Biswas A, et al. (2015). Sedentary Time and Its Association with Risk for Disease Incidence, Mortality, and Hospitalization in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. doi:10.7326/M14-1651
10. Pinto A, et al. (2023). Physiology of sedentary behavior. *Physiol Rev* Oct 1;103(4):2561-2622. doi: 10.1152/physrev.00022.2022. Epub 2023 Jun 16.

Neoplasias extrahepáticas e síndrome metabólica: qual a relação?

Cristiane Alves Villela Nogueira

Professor Titular
Faculdade de Medicina, UFRJ

Destaques

- *A esteatose hepática metabólica é o componente hepático da síndrome metabólica.*
- *Pacientes com EH-met tem como segunda causa de mortalidade as neoplasias extra-hepáticas, entre elas, além do cancer colorretal, também as neoplasias de pâncreas, próstata e de mama.*
- *A relação entre a maior incidência e neoplasias colorretais na EH-met justifica-se pela liberação de citocinas inflamatórias, relacionadas à resistência à insulina e aumento do tecido adiposo visceral, mudanças na microbiota e outros fatores carcinogênicos presentes nesta população.*

A esteatose hepática metabólica (EH-met), que atinge cerca de 30% da população mundial, sendo a maior causa de doença hepática crônica no mundo, não é apenas uma doença estritamente relacionada ao fígado. É uma doença sistêmica que requer atenção especial, multidisciplinar e uma visão multidimensional. Está intimamente e bidirecionalmente associada à síndrome metabólica (SM), cujos componentes fisiopatológicos são modificadores chave do desenvolvimento e progressão da EH-met. Estudos prospectivos mostraram que a resistência à ação da insulina basal (RI), aumento da circunferência da cintura, hipertensão arterial, triglicerídeos séricos e níveis de glicose predizem independentemente a incidência de EH-met. Por outro lado, dados de revisões sistemáticas e metanálises demonstram que a EH-met pode antecipar o desenvolvimento de SM e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) durante 5 anos em média. Portanto, a EH-met e a SM fazem parte de um só contexto e são, ao mesmo tempo, causa e consequência.

A SM está associada ao aumento da gravidade histológica da EH-met. Dois grandes estudos epidemiológicos mostraram que, em pacientes com EH-met, um número crescente de componentes da SM é paralelo ao risco

aumentado de mortalidade geral relacionada ao coração e ao fígado às custas de descompensação da doença hepática e carcinoma hepatocelular (CHC).

Apesar da EH-met ter sido identificada há quase 40 anos, apenas recentemente sabemos que as principais causas de mortalidade em pacientes com EH-met são as doenças cardiovasculares (DCV) em primeiro lugar, seguido das neoplasias extra-hepáticas. A mortalidade de causa hepática, caracterizada principalmente pelo surgimento de cirrose descompensada e de carcinoma hepatocelular, ocupa apenas o terceiro lugar. Assim, a EH-met é cada vez mais identificada como um fator de risco para morbidade e mortalidade por câncer.

As doenças neoplásicas estão entre as principais causas de mortalidade, respondendo por até um terço das mortes em pacientes com EH-met e DM2. O espectro de tumores relacionados à EH-met além do CHC, poderia abranger os cânceres extra-hepáticos que estão intimamente associados à obesidade e à RI. Estudo dinamarquês mostrou que pacientes que receberam alta hospitalar com diagnóstico de EH-met apresentaram incidência 30% maior de complicações hepáticas e extra-hepáticas e malignidades do que a população em geral. Números semelhantes foram relatados por um estudo longitudinal coreano, onde a EH-met detectada por ultrassom foi associada a uma taxa de incidência de câncer 32% maior.

Um estudo longitudinal que analisou o curso clínico de pacientes com EH-met comprovada por biópsia observou que enquanto o desenvolvimento de CHC foi um evento clínico inicial comum em pacientes com cirrose, malignidades extra-hepáticas eram responsáveis por 38% de todos os eventos maiores em indivíduos não cirróticos. Até o momento, a maior evidência da associação entre EH-met e tumores extra-hepáticos é com a neoplasia colorretal. Vários estudos transversais e em menor proporção, estudos longitudinais demonstraram que a EH-met, identificada por imagem ou biópsia, é fator de risco independente para tumores colorretais. Metanálise recente de 11 estudos observacionais confirma esses achados, concluindo que a EH-met está independentemente associada com prevalência e incidência moderadamente aumentada de adenoma e carcinoma colorretal. Alguns estudos sugerem que o risco de tumores colorretais pode ser maior para indivíduos com doença hepática mais grave.

Além disso, dados adicionais mostraram que a associação entre EH-met e adenoma e carcinoma colorretal pode ser sexo específico, uma vez que homens com EH-met são mais propensos do que mulheres a desenvolver tumores colorretais.

O estudo dinamarquês já citado anteriormente, demonstrou que os riscos específicos do sítio primário da neoplasia foram significativamente maiores em pacientes com EH-met para neoplasia de pâncreas e de rim. Uma associação independente de EH-met com câncer de próstata e de câncer de mama em mulheres, particularmente naquelas não obesas, tem sido relatado. Porém, esses dados ainda requerem maior evidência.

O racional para a maior incidência de tumores extra-hepáticos em indivíduos com EH-met baseia-se nos efeitos pró-inflamatórios e pró-carcinogênicos da adiposidade visceral bem como na RI que podem aumentar a carcinogênese. Em relação à RI, esta induz efeitos proliferativos e antiapoptóticos da via do IGF-1 estimulada pela hiperinsulinemia; além disso, a inflamação crônica de baixo grau associada à RI favorece o recrutamento de macrófagos e a liberação sistêmica de várias citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, que podem estimular a proliferação celular e progressão tumoral.

Baixos níveis de adiponectina, e elevados níveis de leptina e resistina têm sido associadas a cânceres relacionados à obesidade. Evidências adicionais são também as mudanças qualitativas e quantitativas da microbiota intestinal levando ao aumento da permeabilidade intestinal, que favorece a translocação bacteriana e ativação da cascata do receptor Toll-like, promovendo a tumorigênese.

Em resumo, há uma forte justificativa epidemiológica e biológica para uma associação entre EH-met e algumas neoplasias extra-hepáticas, com maior evidência até o presente momento para tumores colorretais. No entanto, mais estudos são necessários antes que recomendações específicas de triagem para câncer em pacientes com EH-met sejam emitidas.

Referências

1. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 313(22), 2263–2273 (2015).
2. Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 66(6), 1138–1153 (2017).
3. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *J. Hepatol*. 68(2), 335–352 (2018).
4. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 61(5), 1547–1554 (2015).
5. Sorensen HT, Mellekjaer L, Jepsen P et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J. Clin Gastroenterol*. 36(4), 356–359 (2003).
6. Sanna C, Rosso C, Marietti M et al. Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers. *Int. J. Mol. Sci*. 17(5), 717–730 (2016).
7. Ahn JS, Sinn DH, Min YW et al. Non-alcoholic fatty liver diseases and risk of colorectal neoplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 45(4), 345–353 (2017).
8. Yang YJ, Bang CS, Shin SP et al. Clinical impact of non-alcoholic fatty liver disease on the occurrence of colorectal neoplasm: propensity score matching analysis. *PLoS ONE* 12(8), e0182014–0182028 (2017).
9. Choi YJ, Lee DH, Han KD et al. Is nonalcoholic fatty liver disease associated with the development of prostate cancer? A Nationwide study with 10,516,985 Korean men. *PLoS ONE* 13(9), e0201308–0201322 (2018).
10. Kwak MS, Yim JY, Yi A et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with breast cancer in nonobese women. *Dig. Liver. Dis*. 51(7), 1030–1035 (2019).

Carcinoma Hepatocelular e Doença estatótica do fígado: aspectos epidemiológicos

Helma Pinchemel Cotrim

Professora Titular de Gastroenterologia-Hepatologia e do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPGMS)
Faculdade de Medicina da Bahia
Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA)

Kellyane Dias Carvalho

Médica Hepatologista e Doutoranda do PPGMS - FMB-UFBA

Destaques

- *A doença esteatótica do fígado é de amplo espectro e inclui esteatose, esteato-hepatite que podem progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).*
- *DEF é causa crescente de CHC em todo o mundo.*
- *CHC relacionado à DEF é mais prevalente em pacientes com cirrose e estes devem ser incluídos em protocolos para detecção precoce dessa neoplasia.*
- *CHC associado a DEF pode ocorrer em não cirróticos.*
- *Predisposição genética e fatores de risco comuns para DEF e CHC são conhecidos e devem ser avaliados.*

Introdução

A *Steatotic Liver Disease (SLD)*, nova nomenclatura da *Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*, que dominaremos de Doença Esteatótica do Fígado (DEF) até que seja definida a nova nomenclatura oficial em português no Brasil, tem uma prevalência estimada em 30% da população mundial e é considerada uma das mais frequentes causas de carcinoma hepatocelular (CHC). A relação entre DEF e CHC tem despertado cada vez mais interesse entre clínicos e pesquisadores e o objetivo principal deste artigo é discutir os principais aspectos epidemiológicos desta associação.

Aspectos Epidemiológicos do CHC- DEF

O CHC é a quarta principal causa de morte por câncer em todo o mundo. De

acordo com o estudo da Global Burden of Disease/ 2022, houve um aumento de 75% na incidência de câncer de fígado entre 1990 e 2015.

O CHC associado à DEF (CHC-DEF) tem uma prevalência de 1%-38%, a depender da região do mundo avaliada e a cirrose hepática, associada com frequência ao CHC, tem uma incidência anual estimada em 0.5%-2.6%. O CHC-DEF pode também ocorrer na ausência de cirrose em uma incidência estimada entre 0,1 e 0,8 por 1000 pacientes/ano.

Na América do Sul um estudo realizado entre 2005-2015, envolvendo 1.336 cases de CHC provenientes do Brasil, Argentina, Colômbia, Peru, Equador e Uruguai, mostrou que o VHC foi o fator de risco mais frequente, 47%, seguido do consumo alcoólico- 22%, VHB- 14%, DE- 9% e outras causas 8%. Entre 2019-2021 também na América do Sul, outro estudo mostrou que o cenário havia se modificado em relação aos fatores de risco para CHC. Foram avaliados 339 casos de CHC provenientes de Peru, Brasil, Chile, Colômbia, Argentina e Equador. Destes, a DEF ocupava o primeiro lugar entre os fatores de risco, 37%, seguido do VHC- 21%, consumo alcoólico-17%, VHB-12%, outros fatores -6% e não identificados-7%.

No Brasil, um inquérito realizado com membros da Sociedade Brasileira de Hepatologia em 2016, envolvendo 110 casos de DEF com CHC, mostrou que 65% dos casos eram homens, a média de idade dos pacientes foi de 67±11anos, 58 (52,7%) casos diagnosticados por imagem eram cirróticos e 52 (47,3%) foram diagnosticados por biópsia hepática. Entre estes, 70% tiveram diagnóstico de esteato-hepatite com cirrose e 30% não apresentavam cirrose, sugerindo a importância do CHC na ausência de cirrose em nosso meio.

Existem diferenças clínicas relevantes entre CHC- DEF quando comparado com outras etiologias. O CHC- DEF é mais frequente em indivíduos mais velhos comparados ao CHC relacionado à infecção pelo VHC e VHB. Os pacientes CHC-DEF têm maior IMC, mais fatores de risco metabólicos e tem sido diagnosticado em um estágio mais avançado. A ausência de protocolos de rastreamento de CHC em pacientes com DEF sem cirrose pode estar contribuindo para o diagnóstico e tratamento tardios destes pacientes. Estima-se que a prevalência de CHC relacionadas à DEF sejam crescentes e estes dados têm impactados na indicação e transplante de fígado. Nos EUA, a DEF é atualmente a causa de CHC que mais cresce entre receptores e candidatos em lista de espera ao transplante hepático. Este cenário tem sido semelhante em estudos realizados na Europa, Coreia do Sul e Sudeste Asiático.

Fatores de Risco CHC-DEF

Obesidade tem papel relevante no CHC relacionado à DEF. A crescente prevalência da obesidade em todo o mundo tende a aumentar também a prevalência de CHC nos próximos anos. Estima-se que até 2030, 48,9% da população dos EUA será portadora de obesidade e, portanto, com maior risco de

desenvolver todo espectro da DEF como esteatose, esteato-hepatite, cirrose e CHC.

Diabetes Mellitus (DMT2) é também um fator de risco relevante e frequente para CHC associado ou não à DEF. *Kanwal et al/2020* avaliaram os efeitos independentes e combinados dos componentes da síndrome metabólica (SM) sobre o risco de CHC em pacientes com DEF sem cirrose. Incluíram no estudo 271.906 indivíduos nos EUA, dos quais 253 desenvolveram CHC durante o seguimento. DMT2, entre os componentes da SM foi associado ao maior risco de desenvolvimento de CHC e estes resultados do estudo sugerem que os pacientes com DEF com e sem cirrose devem ser rastreados regularmente para diabetes. O controle glicêmico adequado tem sido associado a um risco 31% menor de CHC em pacientes com DEF e DM. Outro dado relevante é sobre o uso da metformina. Este foi associado a um risco 20% menor de CHC.

Tabagismo é outro fator de risco que tem sido associado a um risco aumentado de CHC, no entanto, embora existam alguns dados na literatura sobre o assunto, não são conhecidos estudos que avaliaram especificamente a associação entre tabagismo e CHC relacionado à DEF. Entretanto, tem sido sugerido que indivíduos com DEF devam ser aconselhados a não fumar.

Alterações da microbiota intestinal tem sido discutida como fator de risco para CHC em pacientes com DEF. Alguns estudos têm sugerido que a diminuição de bactérias protetoras levaria a uma maior inflamação intestinal e hepática, contribuindo com a carcinogênese hepática. Estudos adicionais são necessários para melhor esclarecer os mecanismos e o papel da microbiota no CHC.

O polimorfismo genético PNPLA3 tem sido associada com a DEF e a um risco aumentado de CHC em vários estudos e entre eles o de Singal et al/2014, que realizaram uma revisão sistemática da literatura envolvendo 24 estudos e 9.915 pacientes com doença hepática. O polimorfismo PNPLA3 rs738409 foi associado a um maior risco de CHC em pacientes com cirrose e uma análise de subgrupo mostrou um risco aumentado de CHC entre pacientes com cirrose relacionada à DEF ou ao álcool, mas não entre pacientes com cirrose de outras etiologias.

Conclusões

- A prevalência de CHC- DEF é elevada e crescente em várias regiões do mundo.
- Diabetes e obesidade são relevantes fatores de risco para o desenvolvimento de CHC-DEF. No entanto, devem também ser considerados a idade avançada dos pacientes, gênero masculino, presença de cirrose hepática, a microbiota intestinal e polimorfismos genéticos.
- O diagnóstico e tratamento precoce de pacientes com DEF é importante na prevenção e desenvolvimento de formas mais graves da doença como cirrose e CHC.

- Indivíduos com DEF devem ser submetidos a modificações intensivas no estilo de vida para controle da obesidade e diabetes, de fatores de risco para CHC.
- O rastreamento de CHC-DEF é recomendado para pacientes com cirrose, mas deve ser considerado também naqueles com fibrose avançada.

Referências

1. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882782300418X>.
2. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(4): 223–238.
3. Debes JD, Balderramo D, Kikuchi L, Ballerga EG, Prieto JE et al. . Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics, and therapy. *Liver Int*. 2018 Jan;38(1):136-143.
4. Cotrim HP, Oliveira CP, Coelho HS, Alvares-da-Silva MR, Nabuco L, Parise ER, Ivantes C, Martinelli AL, Galizzi-Filho J, Carrilho FJ. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: Brazilian survey. *Clinics* 2016 ;71(5):281-4.
5. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, Addissie BD, Allen AM, Gores GJ, et al. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2020; 71:907–16.
6. Carvalho KSD, Fonseca LE, Cotrim HP. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: relevance and clinical characteristics. *Hepatoma Research* 2018; 4:15.
7. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *JHepatol*. 2005; 42:218–24.
8. Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, Mitsumoto Y, Umemura A, Kanbara Y, et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One*. 2018;13: e0185490.
9. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: association between PNPLA3 genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression. *Hepatol Res*. 2017; 47:1083–92.
10. Cunha V, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho K, Lins-Kusterer L. *Ann Hepatol*. 2020;19(3):232-237.

Polimorfismos genéticos associados ao CHC relacionado com MASLD

Claudia Oliveira

Os estudos de associação ampla do genoma (GWAS) que comparam as frequências alélicas de variantes genéticas em indivíduos com ancestrais semelhantes, são ferramentas importantes para encontrar relações entre genótipo e fenótipo. O GWAS demonstrou a associação entre variantes genéticas e o risco de desenvolvimento da doença; polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são as variantes genéticas mais frequentemente investigadas em GWAS. Alguns SNPs foram identificados como contribuintes para a progressão estável ou não estável da MASLD e um mau prognóstico. Esses SNPs estão envolvidos na fisiopatogênese da MASLD, incluindo metabolismo lipídico, inflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina e fibrogênese.

O polimorfismo rs738409 C>G (I148M) da fosfolipase 3 semelhante à patatina (PNPLA3), um SNP associado ao conteúdo de gordura hepática e ao metabolismo dos triglicerídeos, é a variante genética mais descrita associada à MASLD e suas complicações. Quando em homozigose, pode aumentar em 10 vezes o risco de CHC relacionado a MASLD. Em um estudo italiano prospectivo, os autores mostraram que a variante PNPLA3 C>G foi associada a um maior risco de descompensação de cirrose, CHC e morte relacionada ao fígado, mesmo em pacientes com fibrose F3. A variante genética PNPLA3 I148M também foi associada a um maior risco de CHC em indivíduos gravemente obesos.

O membro 2 da superfamília da transmembrana 6 (TM6SF2) é um gene com função no metabolismo lipídico, e estudos demonstraram que a superexpressão de TM6SF2 em células hepáticas diminuiu os níveis celulares de triglicerídeos (TG). Ao mesmo tempo, sua inibição aumentou a secreção de lipoproteínas ricas em TG (TRLs). A variante TM6SF2 E167K (rs58542926 c.449 C>T) está ligada ao comprometimento do metabolismo lipídico e ao desenvolvimento de fibrose. Liu et al. avaliou uma coorte de 99 pacientes caucasianos do norte da Europa com HCC primário relacionado com MASLD. Na análise univariada, o transporte homozigoto do alelo menor TM6SF2 rs58542926 foi associado a um risco aumentado de MASLD-HCC em comparação com CC (OR 1,922, IC 95% 1,31-2,81; P=6,81 104); no entanto, a significância foi perdida em uma análise multivariada que incluiu fatores de risco conhecidos, como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), DM2 e cirrose (P = 0,42).

Outra proteína, uma acitransferase que participa do ciclo de modificação da cadeia acil de Land e catalisa uma transferência de acil-CoA para lisofosfatidilinositol, chamada MBOAT70, também tem no seu polimorfismo MBOAT7 (rs641738, C>T) implicação na predisposição ao desenvolvimento de fibrose hepática e no CHC. Donati et al. demonstraram que os alelos MBOAT7 T rs641738 T conferem um risco 80% maior de HCC no grupo italiano MASLD (OR 2,18, 95% CI 1,30–3,63; $p = 0,003$).

A proteína reguladora da glucoquinase (GKRP), um inibidor específico do hepatócito da enzima metabolizadora da glicose glucoquinase (GCK), é codificada pelo gene regulador da glucoquinase (GCKR). Uma mutação de codificação frequente no GCKR tem sido associada a uma variedade de características metabólicas, de acordo com estudos de associação do genoma. O aumento da lipogênese de novo é causado por uma mutação de perda de função no gene para o GCKR, que também aumenta a resistência à insulina, inflamação e glicólise em indivíduos com MtS. Este SNP GCKR foi associado a um aumento de 1,5 vezes no risco de MASH, quando comparado a indivíduos saudáveis de controle, e um aumento de 1,8 vezes no risco de MASH-HCC, quando comparado à população em geral.

Por outro lado, as variantes da hidroxisteróide 17-beta desidrogenase 13 (HSD17B13) foram identificadas como importantes para a proteção da MASLD, com muitas variações associadas a um risco menor. A função do HSD17B13 não é completamente conhecida, parece estar envolvida no metabolismo de hormônios esteróides, prostaglandinas, lipídios, xenobióticos e retinóides.

Modelos genéticos para prever o risco de desenvolvimento de CHC estão sendo propostos para a estratificação de risco de pacientes com doença hepática crônica. As pontuações de risco genético (GRS) são pontuações numéricas que quantificam a suscetibilidade genética de uma pessoa a uma característica ou doença com base nas interações de várias variações genéticas de pequeno efeito, comumente SNPs identificados no GWAS. Resumidamente, um peso é atribuído, estabelecido por seu tamanho de efeito, a cada SNP e adicionado ao número de alelos de risco. A soma desses valores produz a pontuação geral de risco.

O GRS pode ser uma ferramenta valiosa em decisões clínicas baseadas em dados, embora os modelos GRS atuais possam relatar apenas algumas variantes de herdabilidade com efeito. Os modelos GRS foram propostos como uma ferramenta para definir melhor os pacientes com alto risco de desenvolvimento de CHC na população MASLD. Seu uso pode ser crítico na vigilância clínica, especialmente em pacientes com eminência de CHC sem cirrose. Até agora, alguns estudos avaliaram GRS na população MASLD. Em uma coorte europeia MASLD incluindo 655 pacientes, Pelusi et al. analisou o impacto de variantes patogênicas raras, além de variantes genéticas comuns (PNPLA3 I148M e TM6SF2 E167K) no risco de CHC. Este modelo detectou variantes genéticas raras associadas à predisposição de CHC relacionada à MASLD. O GRS, incluindo as variantes raras, teve maior

precisão na previsão do CHC e superou a combinação de variantes comuns isoladamente (AUROC 0,74 vs. 0,63, $p < 0,05$). Quando os fatores clínicos (idade, sexo, DM2 e fibrose avançada) foram adicionados ao escore de risco, houve uma melhora no AUROC e um resultado melhor do que apenas os fatores clínicos (0,90 vs. 0,89, $p = 0,03$).

Também combinando fatores clínicos (idade, sexo, obesidade, DM2, fibrose avançada) e fatores de risco genéticos (PNPLA3 I148M, TM6SF2 E167K e alelo MBOAT7 rs641738 T), Donati et al. desenvolveram uma equação para avaliar o risco de CHC [$1/(1 + e^{-((-12,588 + (0,162 * idade) + (0,404 * \text{Sexo: 1 se homem, -1 se mulher}) + (0,259 * \text{Obesidade: 1 presente, -1 ausente}) + (0,587 * \text{T2DM: 1 presente, -1 ausente}) + (1,299 * \text{Fibrose grave: 1 sim, -1 não}) + (0,442 * \text{número de alelos de risco}))})$] e aplicou-o em uma coorte italiana de 765 pacientes com MASLD com 132 CHC. Este modelo teve um AUROC de 0,96 para detecção de CHC, e o ponto de corte ideal teve sensibilidade de 96% e especificidade de 89% para CHC.

Bianco et al. desenvolveram dois GRS para CHC, adicionando um efeito ponderado proporcional à predisposição para esteatose hepática. Primeiro, as variantes PNPLA3-TM6SF2-GCKR-MBOAT7 foram combinadas (denominadas PRS-HFC) e depois ajustadas para o fator protetor do polimorfismo HSD17B13 rs72613567 (denominado PRS-5). Esses escores foram avaliados em uma coorte MASLD de 2.566 pacientes com MASLD (226 com CHC) e validados em uma coorte alemã com 427 pacientes com MASLD (72 com HCC) e 364.048 indivíduos da população geral da coorte UK Biobank (202 com CHC). Para avaliar a conexão causal entre a predisposição geneticamente determinada para CHC, uma análise de randomização mendeliana foi realizada. Ambos os escores podem prever CHC na coorte MASLD (AUROC PRS-HFC 0,64 e PRS-5 0,65). Eles poderiam prever CHC mesmo em pacientes sem fibrose grave, embora com sensibilidade de 43% e especificidade de 79% no melhor ponto de corte. Dados semelhantes foram obtidos na coorte alemã. Posteriormente, o PRS-HFC foi avaliado na população asiática por Thomas et al. no Singapore Chinese Health Study (SCHS), incluindo 24.294 indivíduos da população geral (206 com CHC). Este estudo também propôs um GRS para a população asiática, com base em SNPs previamente associados ao MASLD na ancestralidade do Leste Asiático. O MASLD-PRS do Leste Asiático compreendia três variantes: GCKR rs1260326, domínio de dedo de zinco GATA contendo 2A (GATAD2A) rs4808199 e PNPLA3 rs2896019. O modelo asiático também foi associado a um maior risco de CHC (AUROC 0,57). A previsão de PRS para CHC em ambos os estudos foi superior a variantes de risco genético único.

Avaliando o risco de CHC entre indivíduos da população em geral, Gellert-Kristensen et al. avaliaram a influência de um GRS na doença hepática gordurosa no risco de CHC em 2 grandes coortes (110.761 indivíduos da Dinamarca e 334.691 indivíduos do UK Biobank). Três variantes genéticas (PNPLA3 I148M, TM6SF2 E167K e HSD17B13 rs72613567) foram incluídas e pontuadas de acordo com a presença de alelos que aumentam o risco. Os genótipos foram codificados 0, 1 e 2 para não portadores, portadores heterozigotos e portadores homozigotos,

respectivamente. Comparando todos os indivíduos (ambas as coortes) com pontuação 5-6 e pontuação 0, houve um risco 29 vezes maior de desenvolver CHC.

Embora o GRS tenha se mostrado promissor na determinação da vulnerabilidade genética a características ou doenças específicas, há várias coisas a serem consideradas do ponto de vista crítico. Os modelos GRS existentes representam apenas uma parte das variantes de herdabilidade e podem não abranger todas as variantes de herdabilidade com efeitos substanciais. Ainda é possível que contribuintes genéticos significativos ainda precisem ser descobertos, apesar de tamanhos de amostra maiores e mais variações de impacto sendo descobertas. Essa restrição compromete a abrangência e precisão da avaliação de risco GRS. Além disso, o GRS depende do GWAS, permitindo a sub-representação de várias populações, vies de amostra e dependência de conexões estatísticas em vez de ligações causais.

Perspectivas futuras principalmente na medicina de precisão, requer modelos de previsão de risco de CHC combinando diferentes dados e pesos, dependendo da etiologia da doença subjacente. Entre esses dados, além da etiologia, deve incluir grau de fibrose (invasiva ou não invasiva, como FIB-4, escore MASLD ou elastografia), marcadores séricos (como AFP, AFP-L3, DCP, Albumina, AST, ALT), características dos pacientes (idade, gênero, etnia), comorbidades (T2DM, obesidade, uso de álcool e tabaco) e genética (GRS associada a CHC relacionado a MASLD). Além disso, para um melhor resultado, os modelos de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina (ML) podem superar as pontuações de risco atuais e melhorar a precisão. Nas hepatites B e C, um modelo de ML alcançou um AUROC tão alto quanto 0,962 na previsão de CHC. Não há estudos sobre a previsão de risco de CHC relacionado à MASLD.

A estratificação do risco de desenvolvimento de CHC pode ajudar a melhorar as estratégias de vigilância, especialmente em pacientes com MASLD não cirróticos. O GRS pode ser uma ferramenta essencial para modelos de predição de risco, devido à sua estabilidade e imutabilidade durante a doença. Futuros estudos de escores poligênicos ainda são necessários para uso na prática clínica.

Referências

1. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
2. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology.* 2023;77(1):323-38.
3. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68(2):268-79.
4. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, Celsa C, Cammà C, Di Marco V et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):935-44.

5. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Greten TF, Heikenwälder M, El-Serag HB et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2023:1-17.
6. Lewis ACF, Green RC. Polygenic risk scores in the clinic: new perspectives needed on familiar ethical issues. *Genome Medicine*. 2021;13(1):1-10.
7. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Baselli G, Dongiovanni P, Zanoni I et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol*. 2021;74(4):775-82.
8. Thomas CE, Diergaarde B, Kuipers AL, Adibi JJ, Luu HN, Chang X et al. NAFLD polygenic risk score and risk of hepatocellular carcinoma in an East Asian population. *Hepatol Commun*. 2022;6(9):2310-21.
9. Wang Y, Tsuo K, Kanai M, Neale BM, Martin AR. Challenges and Opportunities for Developing More Generalizable Polygenic Risk Scores. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2022;5:293-320.
10. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*. 2020;72(3):845-56.

Imunoterapia para HCC em pacientes com NASH: quais as evidências atuais?

Mario Reis Alvares-da-Silva

Professor associado IV, Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

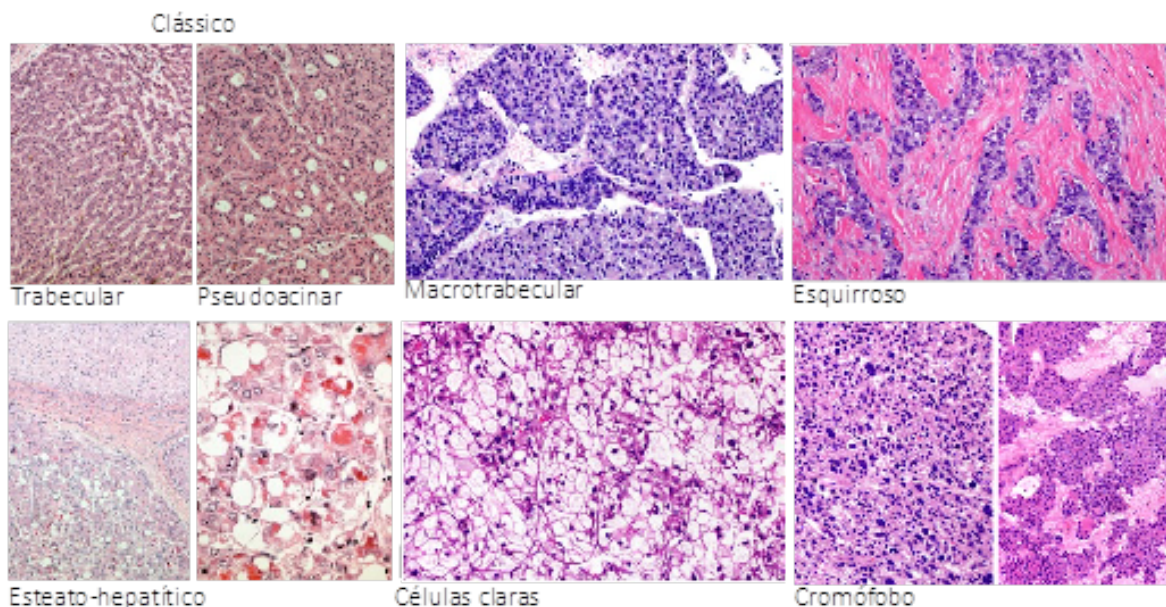
Livre-Docente em Gastroenterologia, Universidade de São Paulo

Destaques

- *Imunoterapia é o tratamento de escolha no carcinoma hepatocelular avançado.*
- *Há evidências que sugerem sua menor eficácia em tumores associados à doença hepática esteatótica.*
- *Não há estudos específicos para o tratamento do carcinoma hepatocelular na dependência da etiologia da cirrose subjacente.*
- *Não é recomendável, no momento, que a seleção do agente antineoplásico seja feita de acordo com a etiologia da cirrose.*

O carcinoma hepatocelular (HCC) é a terceira causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo, e estima-se que até 2040 teremos 1,4 milhão de novos diagnósticos. A maioria dos casos ocorre sobre fígado cirrótico, e a doença hepática esteatótica (do inglês *steatotic liver disease* – SLD) é a causa de cirrose que atualmente mais cresce. Assim, é esperado que o número de casos de HCC em pacientes com SLD aumente de forma bastante expressiva nos próximos anos.

Cada vez mais se sabe sobre o tumor, e quanto mais se sabe mais é evidente a sua heterogeneidade. Uma avaliação que tem sido bastante discutida é aquela que divide os tumores em classes proliferativa e não-proliferativa. A etiologia da cirrose subjacente é um dos fatores que influenciam na classificação. O HCC que ocorre na SLD seria classificado como não-proliferativo, com um prognóstico mais favorável, uma vez que seria menos agressivo, com células mais diferenciadas, menor invasão vascular e níveis de alfafetoproteína mais baixos. Além disso, há subtipos histológicos do tumor, além do HCC clássico, como o macrotrabecular, o esquirroso e o esteato-hepatítico, que muitas vezes ocorre em pacientes com SLD (Figura 1). Esses subtipos têm rotas de mutação distintas e prognóstico variável em comparação ao tipo clássico. O HCC esteato-hepatítico, por exemplo, tem prognóstico que pode ser melhor que o tumor clássico.

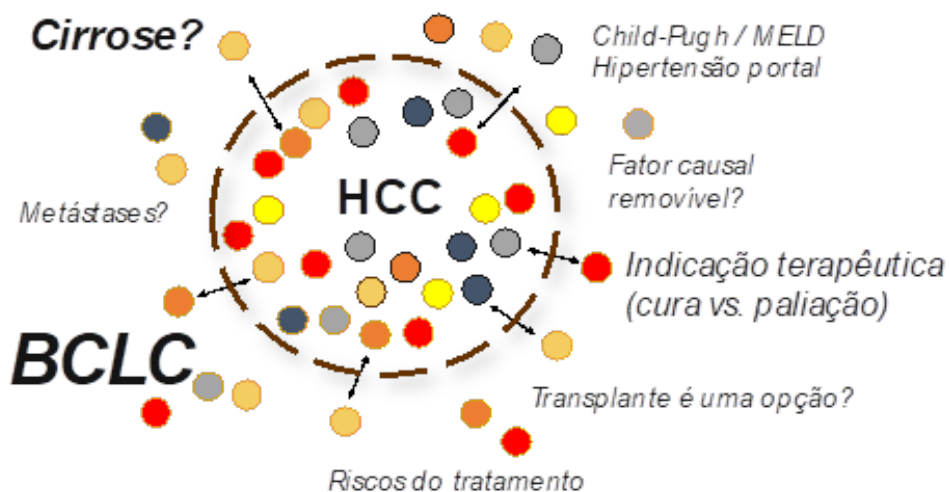


Microfotografias: Prof. Carlos Thadeu Cerski

Figura 1: Subtipos do carcinoma hepatocelular.

Muito tem-se falado na diferença entre os tumores de origem viral (hepatites B e C) e não-viral (SLD, incluindo a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica – MASLD – e a cirrose alcoólica). Os estudos com frequência misturam nos chamados casos não-virais etiologias distintas (MASLD e outras), o que limita a avaliação dos resultados.

O tratamento de escolha para pacientes com HCC localmente avançado ou metastático (classes Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC – B ou C) é a imunoterapia. Atezolizumabe associado à bevacizumabe e durvalumabe associado à tremelimumabe são as opções de primeira linha. Um editorial na revista Nature, publicado em 2021, chamou a atenção para o fato que, dada a diferença entre os tumores, podemos esperar uma resposta diferente aos inibidores de checkpoint imunológico (ou imunoterapia), e que a resposta ao tratamento com imunoterapia seria inferior nos pacientes com tumores relacionados à MASLD, o que abriria o flanco para o uso de inibidores de tirosinacinas nesta população.



BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer

Figura 2: Perguntas a fazer na definição do tratamento do carcinoma hepatocelular.

Desde então, várias tentativas de definir qual o melhor esquema terapêutico no HCC relacionado à SLD têm sido feitos, sem que haja um consenso. De fato, há estudos específicos para HCC de acordo com a etiologia – e é provável que não venham a ser feitos, uma vez que a doença hepática muitas vezes decorre de uma combinação de fatores etiológicos. Na Figura 2 estão listadas algumas perguntas que devem ser feitas frente a um caso de HCC. O tratamento não é guiado ainda pela etiologia da cirrose. A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) em seu recente consenso para o tratamento sistêmico do carcinoma hepatocelular considera que, no momento, a etiologia não deve guiar a escolha terapêutica.

Referências

1. Pfister et al. NASH limits anti-tumor surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021; 592(7854):450-456.
2. Huang et al. Hepatocellular carcinoma surveillance – utilization, barriers and the impact of changing aetiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; doi: 10.1038/s41575-023-00818-8.
3. Chagas et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2023; 60(1):106-131.

Mudança do estilo de vida no tratamento da obesidade na síndrome metabólica

Ana Cláudia de Oliveira

Professora Adjunto da Universidade Federal de São Carlos.
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia.
Certificada pela *American Board of Lifestyle Medicine* e Colégio Brasileiro de Medicina do Estilo de Vida.

Destaques

- *A obesidade deve ser entendida como uma doença crônica, complexa e de etiologia multifatorial. Portanto, é simplista pensar que um único profissional da saúde seria capaz de abordar todas as dimensões dessa condição altamente prevalente.*
- *Ainda que não sejam os únicos fatores, a prática da alimentação não saudável e a inatividade física são fundamentais no ganho de peso em excesso e suas comorbidades, tais como a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, aumentado risco cardiovascular e pulmonar, além de diversos tipos de cânceres.*
- *Somente a informação sobre a importância da adoção de alimentação saudável e a prática da atividade física são sabidamente insuficientes no manejo do peso.*
- *O profissional de saúde que atua no tratamento do excesso de peso e suas comorbidades deve se capacitar para o adequado manejo desse paciente, implementando ferramentas de terapia cognitivo comportamental e entrevista motivacional, de forma a promover mudanças efetivas e sustentadas.*

A obesidade tem sido reconhecida como importante problema de saúde pública global, com crescimento significativo nas últimas décadas e estimativa de afetar mais de 2 bilhões de pessoas até 2030, segundo dados da OMS.

Além do importante impacto no bem-estar e qualidade de vida, a obesidade está relacionada ao aparecimento de várias outras doenças crônicas não comunicáveis. Em 2019, o excesso de peso contribuiu para aproximadamente 5 milhões de mortes por doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença renal crônica, problemas respiratórios, câncer, dentre outros.

Ainda que compartilhe de mecanismo fisiopatológico complexo e etiologia multifatorial, o estilo de vida continua sendo importante determinante no

aparecimento da doença e suas comorbidades. Estima-se que 80% do aparecimento do estado de obesidade se relaciona com hábitos alimentares não saudáveis e o sedentarismo.

O estilo de vida contemporâneo, caracterizado por dietas ricas em calorias vazias, alimentos processados pobres em nutrientes, tem desempenhado um papel crucial no aumento da obesidade. O fácil acesso a alimentos ultraprocessados, com alto teor de gordura saturada, açúcares adicionados e sódio, contribui para o ganho de peso excessivo. A falta de conscientização sobre as escolhas alimentares saudáveis e a preferência por refeições rápidas e convenientes agravam ainda mais a situação.

A falta de atividade física é outro componente significativo do estilo de vida moderno, que contribui para a obesidade e excesso de peso. A inatividade reduz o gasto calórico, desacelerando o metabolismo e promovendo o acúmulo de gordura corporal. A falta de exercício também pode levar a distúrbios metabólicos, como a resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2, importantes componentes da síndrome metabólica.

Além disso, o estresse crônico e privação do sono ou mesmo um sono de má-qualidade, ambos indiscutivelmente associados ao estilo de vida moderno, também estão relacionados à obesidade, por desempenhar importante papel na regulação homeostática do sistema hipotalâmico que regula a fome e a saciedade, aumentando a busca por alimentos de maior densidade calórica e energética. Por outro lado, indivíduos que desfrutam dessas condições provavelmente têm maior dificuldade em manter uma rotina regular de exercícios e escolhas de melhores condições alimentares, exacerbando ainda mais o problema.

Contudo, a resolução da obesidade não é tarefa simples. Requer uma abordagem multifacetada, unindo conhecimentos multiprofissionais, além do conhecimento mais aprofundado sobre os determinantes comportamentais em saúde, aliados a políticas públicas em saúde.

É consenso que medidas de promoção em saúde tais como alimentação saudável e a incorporação regular de atividade física na rotina diária são essenciais para recuperar um peso saudável. Mudanças positivas nos hábitos alimentares, atividade física regular, gestão do estresse crônico e sono de qualidade podem ser eficazes para reduzir o peso e melhorar a saúde geral. Podemos elencar algumas maneiras pelas quais o estilo de vida pode ser usado no tratamento da obesidade:

- 1 - Alimentação saudável: em linhas gerais, uma alimentação equilibrada e rica em nutrientes é essencial para o tratamento da obesidade. A escolha de alimentos naturais e minimamente processados in natura, como frutas, vegetais, grãos integrais, proteínas magras e gorduras saudáveis, aliados a redução de alimentos ultraprocessados, ricos em açúcar adicionados, gordura saturada e sódio, é crucial para controlar as calorias e qualidade da dieta, são fundamentais na abordagem da obesidade. Comer porções menores ajuda a reduzir a ingestão calórica

total, contribuindo para a perda de peso. Várias estratégias dietéticas têm sido sugeridas no tratamento da obesidade, que no final o que impacta realmente é a restrição calórica, aliada a melhor qualidade alimentar.

2 - Atividade física regular: a incorporação regular de atividade física na rotina diária é crucial no manejo da obesidade. O exercício regular ajuda a aumentar o metabolismo, queimar calorias e melhorar a composição corporal. Uma combinação de exercícios aeróbios (caminhada, corrida, ciclismo) e treinamento de resistência (musculação, pilates) tem se mostrado uma estratégia efetiva na perda de peso, principalmente quando aliada à alimentação saudável, bem como no manejo da síndrome metabólica e sinalização de importantes vias hormonais e sinalizadoras do metabolismo.

3 - Gestão do estresse: a incorporação de técnicas de redução do estresse, como meditação, ioga, exercícios de respiração e práticas de relaxamento, bem como a própria prática da atividade física, tem importante papel no manejo do excesso de peso e suas complicações;

4 - Sono de qualidade: Dormir o suficiente e o sono de qualidade tem importante papel na regulação hormonal, sendo essencial como adjuvante na adequada sinalização hipotalâmica e melhor consciência na escolha alimentar mais saudável e provavelmente maior disposição para a prática da atividade física;

5 - Apoio social, familiar e profissional: contar com o apoio de familiares, amigos ou grupos de suporte, pode aumentar a motivação e o sucesso na adoção de um estilo de vida saudável. Além disso, buscar a orientação de profissionais de saúde qualificados, como médico, nutricionistas e educadores físicos, pode fornecer orientações personalizadas e estratégias eficazes.

Além de todos esses fatores, a obesidade é reconhecida como uma condição cognitiva e comportamental, e está diretamente relacionada ao excesso de peso atual, à perda e manutenção do peso perdido. Estudos demonstram que a maioria dos profissionais de saúde até tem conhecimento sobre essa necessidade, porém não apresentam as habilidades necessárias para a adequada abordagem dessa doença crônica tão prevalente, atuando de forma superficial e pouco, ou nada, efetivo no combate à obesidade.

Nessa linha, meta-análise de estudos randomizados foi capaz de demonstrar que a Terapia Cognitivo Comportamental foi efetiva em promover mudanças alimentares e aumentou a prática da atividade física em indivíduos com sobrepeso e obesos.

Igualmente, técnica de Entrevista Motivacional considera as dificuldades no processo de mudança como condições humanas fortemente influenciada por ambivalências, que podem impedir ou dificultar a mudanças de hábitos alimentares e a adoção de um estilo de vida mais saudável. A EM é uma abordagem centrada do paciente, projetada para eliciar, esclarecer e resolver a ambivalência e reforçar positivamente a capacidade em mudar comportamentos do indivíduo e sua prontidão para a mudança levada em consideração.

É importante reconhecer que a abordagem de tratamento da obesidade baseada no estilo de vida requer tempo, comprometimento e paciência, portanto envolve capacitação dos profissionais na adequada abordagem da obesidade. A necessidade de mudança comportamental deve ser abordada de forma empática, respeitosa e embasada em técnicas cognitivo comportamentais e de entrevista motivacional, para que as mudanças sejam duradoras e sustentáveis e promovam a saúde a longo prazo. Auto-monitoramento, reestruturação cognitiva, resolução dos problemas, controle dos estímulos, reforços positivos, programação compartilhada de metas “SMART”, são algumas das estratégias que têm se mostrado efetivas na perda de peso e mesmo na manutenção do peso perdido, promovendo empoderamento do paciente e confiança no ambiente de tratamento, favorecendo o engajamento e enfrentamento da doença.

Toda a abordagem em obesidade focada na adoção de condições saudáveis nos pilares de estilo de vida envolvidos em saúde não exclui o tratamento medicamentoso. Muito pelo contrário, deve ser aplicada em conjunto com as demais ferramentas de intervenção em saúde objetivando o controle, reversão e remissão das condições crônicas não transmissíveis, que assolam a saúde mundial.

Leituras Recomendadas

1. Health service delivery framework for prevention and management of obesity. World Health Organization 2023. ISBN 978-92-4-007323-4 (electronic version).
2. WHO acceleration plan to stop obesity. World Health Organization 2023.
3. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade. Departamento de Nutrição da Associação Brasileira de Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. ABESO 2022.
4. Chopra S et al. Lifestyle related advice in the management of obesity: a step-wise approach. J Educ Health Prom 2020;9:1-8.
5. Galstyan GR et al. Lifestyle modification program LIFE is LIGHT in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: results from a 48 week, multicenter, non-randomized, parallel group open-label study. Obes Sci Pract 2021;7:368-78

Escolha da melhor dieta no paciente com Doença Hepática Gordurosa

Sebastião Mauro Bezerra Duarte

Nutricionista pela Universidade Paulista (UNIP), Mestre e Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Docente de ensino superior. Nutricionista clínico e nutricionista do ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica no Instituto Central do Hospital das Clínicas.

José Tadeu Stefano

Pesquisador do Laboratório de Gastroenterologia Clínica e Experimental (LIM-07) do Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Pós-doutorado pelo Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das formas mais comuns de doença hepática e está relacionada ao aumento progressivo da obesidade. A DHGNA abrange um amplo espectro de doenças que varia desde esteatose até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), que pode evoluir para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes sem história de etilismo. Afeta cerca de 20% a 30% da população geral, sendo mais prevalente em indivíduos obesos. Os principais fatores de risco são: obesidade, síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), estado hormonal e predisposição genética. Devido ao aumento das taxas de obesidade, a DHGNA tornou-se mais prevalente em todas as populações, especialmente no mundo ocidental. No entanto, essa prevalência difere significativamente de acordo com os métodos diagnósticos utilizados e a população estudada.

Tem sido demonstrado que estilo de vida sedentário associado ao consumo de alimentos com alto teor de gordura saturada, frutose e colesterol, carboidratos simples e contaminantes externos, os quais são deficientes em vitaminas e fibras levam à obesidade e comorbidades relacionadas e, o ganho de peso per se, mesmo que moderado (3-5 kg), independente do índice de massa corporal (IMC), são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA.

Fatores endógenos e exógenos agem como hepatotoxinas e estão

relacionados ao desenvolvimento de DHGNA e progressão para EHNA. A dieta é um fator importante no desenvolvimento de DHGNA. Pacientes com DHGNA costumam apresentar maior ingestão de calorias e gorduras saturadas e, quantidades significativamente menores de proteínas e carboidratos complexos.

Dieta hipocalórica

Uma série de estudos demonstram a associação do conteúdo de gordura hepática e ingestão calórica. Tem sido evidenciado que pacientes com DHGNA ingerem quantidades de calorias significativamente maiores, no entanto, a proporção de macronutrientes apresenta apenas desvios moderados quando comparados à composição geral da dieta de indivíduos saudáveis.

Dietas hipocalóricas tem sido utilizadas na tentativa de promover perda de peso rápida e redução significativa do tecido adiposo. Estudos mostram que uma dieta com baixo teor de carboidratos (com base em 10% do total de calorias em uma fase de indução e, em seguida, um aumento gradual para 34%), apresenta maior eficácia na redução peso quando comparada a uma dieta com baixo teor de lipídios. Contudo, esta perda de peso não é sustentada, pois os pacientes apresentam dificuldade em manter seu peso a longo prazo. Evidências sugerem que limitar a ingestão de carboidratos (<20 g/ dia) e manter o déficit calórico de 30% melhoram o NAS (do inglês: Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score), os lipídios hepáticos e as enzimas hepáticas séricas, ou seja, um déficit calórico de 500-750 kcal/ dia pode ser considerado uma intervenção terapêutica apropriada para DHGNA. Preconiza-se que as mulheres devam comer 1.200 kcal/ dia e homens 1.500 kcal/ dia. No entanto, estes valores podem ser ajustados de acordo com o gasto calórico proveniente da sua atividade física (1.500 kcal/ dia para mulheres e 1.800 kcal/ dia para homens).

Dieta com redução de carboidratos (*low carb*)

Nas últimas décadas, os hábitos alimentares evoluíram para o aumento do consumo de alimentos adoçados e gordurosos. Dados demonstram que o aumento do consumo de açúcares, especialmente frutose, está relacionado a maior risco de DM2, SM, DHGNA e doenças cardiovasculares (DCV).

Estudos evidenciam que a ingestão excessiva de carboidratos pode ser prejudicial para pacientes com DHGNA e, esta alta ingestão parece estar associada à inflamação e progressão da doença. Dietas com baixa ingestão de carboidratos ($\leq 45\%$) mostram resultados positivos em relação à perda de peso, redução do conteúdo de TG intra-hepático e melhora de parâmetros metabólicos em indivíduos obesos. Tem sido relatado que a manutenção de dietas com baixo teor de carboidratos por longo período estimula o desenvolvimento de DHGNA e promove intolerância à glicose. Por outro lado, estudo recente avaliando diferentes padrões dietéticos revelou efeito protetor para desenvolvimento e progressão da DHGNA independente da redução de açúcares refinados.

Dieta hiperproteica

Existem poucos estudos mostrando a relação entre a ingestão de proteínas e DHGNA. A quantidade, a qualidade e a composição das proteínas da dieta no desenvolvimento e tratamento da DGHNA ainda não está muito bem elucidada, mas sabe-se que a desnutrição por deficiência proteica pode causar esteatose. Evidências sugerem que uma dieta rica em proteínas pode ser eficaz no tratamento da DHGNA devido ao aumento do gasto energético e da oxidação lipídica hepática, visto que o catabolismo hepático dos aminoácidos ingeridos é um processo de gasto energético intenso. Em mulheres obesas sedentárias, a suplementação de proteína de curto prazo mostrou melhora na esteatose hepática e no perfil lipídico. A proteína de soja também foi utilizada com sucesso neste mesmo cenário, porém as propriedades funcionais da soja relacionadas ao perfil de aminoácidos, AG poli-insaturados e isoflavonoides foram o foco do estudo, não a ingestão de proteínas. Com base em estudos em animais, a proteína de soja tem sido defendida como ideal para pacientes com DHGNA, no entanto, as avaliações clínicas são insuficientes na maioria dos estudos.

Evidências sugerem que uma dieta hiperproteica e hipocalórica está associada à melhora do perfil lipídico, homeostase da glicose e redução de enzimas hepáticas. Estes achados são consistentes com o princípio bem estabelecido de restrição calórica no tratamento dos componentes da SM e melhora da histologia hepática. Adicionalmente, quando comparamos diferentes dietas para o tratamento da EHNA (hiperproteica, hipolipídica e pobre em carboidratos) os resultados são equivalentes, demonstrando redução na gordura intra-hepática, na enzima alanina aminotransferase (ALT), na adiposidade visceral, no peso total e melhora na sensibilidade à insulina.

A ingestão dietética ideal visa garantir tanto a restrição calórica moderada quanto a ingestão adequada de proteínas. De acordo com as diretrizes da sociedade europeia (EASL), embora faltem dados de boa qualidade, deve-se prestar atenção especial à ingestão de proteínas necessária para manter a massa muscular, devido ao risco potencial de exacerbar a sarcopenia durante as intervenções para perda de peso.

Dieta *Plant-based*

O consumo de vegetais e frutas presentes na dieta vegetariana tem demonstrado ter um efeito protetor para as doenças metabólicas, como DMT2, DCV e DHGNA. Esses alimentos são ricos em fibras e vitaminas antioxidantes, sua densidade calórica é baixa e promovem saciedade rapidamente, auxiliando na perda de peso.

As frutas contêm vitaminas e antioxidantes, como vitamina A, C, E e carotenoides, e os vegetais fornecem fibra alimentar e vitaminas A e E, e também, são fontes de fitoquímicos (folato, tocoferóis e carotenoides) que têm demonstrado propriedades antitumorais em diferentes doenças. Devido a um

alto teor de fibras, polifenóis, fitoquímicos e antioxidantes em frutas e outros vegetais, a alta ingestão desses grupos alimentares mostra efeito protetor na DHGNA. Fitoquímicos e antioxidantes são compostos anti-inflamatórios e podem prevenir o desenvolvimento de esteatose hepática e manter a glicose sanguínea, insulina e AG livres dentro dos limites da normalidade. O consumo de vegetais sem amido foi associado com menor deposição de gordura no fígado, e o consumo de vegetais verdes escuros ou alaranjados e/ou amarelados com menor quantidade de gordura visceral e melhor sensibilidade à insulina. Os polifenóis apresentam efeitos benéficos na homeostase metabólica e exercem efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos, inibem a lipogênese de novo e estimulam a β -oxidação na DHGNA.

Dieta mediterrânea

A dieta mediterrânea (DM) tradicional é a estratégia nutricional mais estudada no manejo da DHGNA. Ela desempenha um papel benéfico no perfil metabólico e reduz o risco de DCV e DMT2, comorbidades associadas à DHGNA. Estes resultados podem ser obtidos independentemente da perda de peso.

As principais características da DM é uma maior ingestão de frutas, vegetais, grãos integrais, nozes, azeite, peixes e aves e baixo consumo de laticínios, alimentos processados, gorduras saturadas, carne vermelha, alimentos ricos em açúcar e ingestão moderada de álcool. Estudos têm mostrado que a aderência à DM com maior ingestão de ácido graxo monoinsaturado (MUFA) e PUFA reduzem TG hepáticos, aumentam a sensibilidade à insulina e melhoram EHNA e reduzem o risco de DCV. O consumo de azeite de oliva extravirgem ou nozes presentes na DM resulta numa redução substancial no risco de eventos cardiovasculares em pessoas de alto risco (maiores de 55 anos, fumantes, pacientes hipertensos e DMT2).

Outra característica da DM é a baixa ingestão de carboidratos (40% das calorias), especialmente açúcares simples (sacarose e frutose) e refinados. Redução na ingestão de bebidas adoçadas artificialmente com frutose melhoraram a SM em indivíduos obesos, independentemente do consumo de frutas na dieta. A recomendação do consumo de frutas na DM deve ser mantida com segurança devido aos vários nutrientes saudáveis presentes nas frutas, como fibras e antioxidantes. Os fitoesteróis encontrados em vegetais e derivados (uva escura, laranja, maracujá, ameixa fresca, semente de girassol, grãos de soja, azeite de oliva, amêndoas, gérmen de trigo, farelo de trigo e couve-flor) competem com o colesterol consumido na dieta e diminuem a absorção intestinal de LDL.

A adesão à DM leva a uma diminuição significativa da gordura hepática em pacientes com sobrepeso e DHGNA com ou sem DMT2 e foi incluída como recomendação terapêutica nas diretrizes europeias e latino-americanas para o tratamento de DHGNA.

Referências

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016, 64 (6), 1388-402, DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2018, DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
3. Araba JP, Dirchwolfb M, Álvares-da-Silvac MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 19 (2020) 674-690, DOI: 10.1016/j.aohep.2020.09.006.
4. PlauthM, BernalW, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin. Nutr.* 2019;38(02):485-521, DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
5. Duarte SMB, Stefano JTS, Vanni DS, Carrilho FJ, Oliveira CPM. Impact of current diet at the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arq. Gastroenterol.* 2019. v. 56 nº 4, DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-67.
6. Zelber-Sagi S. Dietary Treatment for NAFLD: New Clinical and Epidemiological Evidence and Updated Recommendations. *Semin. Liver Dis.* 2021; 41:248-262, DOI: 10.1055/s-0041-1729971.

Tratamento medicamentoso atual da obesidade

Cintia Cercato

Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo
Presidente da Abeso nos biênios 2015–2016 e 2021–2022

A obesidade representa uma grande preocupação de saúde pública e um problema econômico no Brasil e no mundo. De acordo com a pesquisa Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019 realizada pelo IBGE, 26,8% dos adultos brasileiros apresentam obesidade, enquanto 60,3% da população na mesma faixa etária apresenta sobrepeso, o que corresponde a 96 milhões de brasileiros aproximadamente. A obesidade ocasiona diversas complicações como hipertensão arterial, diabetes e câncer. A perda de peso, mesmo que modesta, está associada à melhora da saúde e da qualidade de vida.

A fisiopatologia da doença envolve um desequilíbrio no balanço energético. Portanto, o tratamento deve atuar justamente na redução do consumo alimentar e aumento do gasto energético, objetivando-se promover déficit calórico.

O tratamento eficaz e duradouro deve envolver cinco pilares:

- 1 - Tratamento nutricional;
- 2 - Prática de Atividade Física para aumento do gasto energético;
- 3 - Terapia Cognitivo Comportamental para melhora da adesão às medidas de modificação de estilo de vida;
- 4 - Tratamento farmacológico, quando os 3 pilares acima são insuficientes;
- 5 - Tratamento cirúrgico nos casos de obesidade grau 3 ou grau 2 com comorbidades associadas quando após dois anos de tratamento clínico não houve resposta satisfatória.

De acordo com as diretrizes brasileiras de obesidade, publicadas pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) em 2016, são indicações do tratamento farmacológico:

- 1 - Falha no tratamento conservador não medicamentoso da obesidade em paciente com:
- 2 - Índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ou
- 3 - IMC ≥ 25 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² associado a comorbidades agravadas pela obesidade (p. ex., diabetes melito, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome da apneia obstrutiva do sono, osteoartrose, entre outras) ou
- 4 - IMC normal associado a aumento de circunferência abdominal, na presença de comorbidades (indivíduo com obesidade visceral).

É preciso lembrar que os asiáticos podem apresentar comorbidades mesmo com IMC abaixo de 25 kg/m², e, portanto, a presença de gordura visceral aumentada pode justificar a prescrição de medicamentos nesses pacientes,

ainda que o IMC seja normal, desde que apresentem comorbidades causadas ou agravadas pelo excesso de gordura visceral.

Critérios de eficácia

Perda de 5% do peso inicial após 12 semanas de tratamento (FDA)

Perda de 10% do peso inicial após 12 semanas de tratamento [Comitê Europeu para Avaliação de Produtos Medicinais (CPMP)]

Perda de 7% do peso inicial [American Diabetes Association (ADA)].

Essa perda deve sempre ser comparada com o placebo, mantida por pelo menos 1 ano e ser acompanhada de melhora dos parâmetros metabólicos considerados como fatores de risco cardiovasculares.

Se os pacientes não se beneficiarem do uso das medicações antiobesidade, ou seja, não conseguirem alcançar a meta de perda de 5 a 10% de peso na vigência do seu uso, suas medicações devem ser suspensas, pois neste caso o risco de eventos adversos torna-se maior do que o benefício da medicação. Geralmente, a perda máxima de peso costuma ser observada entre 20 e 24 semanas de tratamento nos diversos estudos. Por se tratar de uma doença crônica, o tratamento também deve ser de uso contínuo, como o que ocorre com outras doenças crônicas como Diabetes, Hipertensão arterial e Dislipidemia.

Atualmente estão aprovadas cinco medicações para o tratamento da Obesidade no Brasil. O quadro 1 apresenta um resumo de cada medicação em relação a dose, mecanismo de ação, contra-indicações e principais efeitos adversos.

Medicação	Sibutramina	Orlistate	Liraglutida	Contrave	Semaglutida
Dose	10 a 15 mg 1 vez ao dia via oral	120 mg 3 vezes ao dia via oral	3 mg 1 vez ao dia subcutâneo	180/16 mg 2 vezes ao dia via oral	2,4mg 1 vez por semana via subcutânea
Mecanismo de Ação	Inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina	Inibidor de lipases intestinais	Agonista de GLP1	Inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina associado a antagonista opióide	Agonista de GLP-1
Contra-Indicações	Gravidez Amamentação Doenças Cardiovasculares Doenças Psiquiátricas	Gravidez Amamentação Doença Inflamatória Intestinal Coolestase	Gravidez Amamentação NEM 2 Carcinoma medular de tireóide Pancreatite prévia	Gravidez Amamentação Epilepsia Bulimia Transtorno bipolar afetivo Dependência de Opióides HAS não controlada	Gravidez Amamentação NEM 2 Carcinoma medular de tireóide Pancreatite prévia
Eventos Adversos	Boca seca, obstipação, insônia, elevação de PA e FC	Esteatorréia, cólicas abdominais, redução de absorção de vitaminas lipossolúveis	Náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, eventos biliares	Cefaléia, náuseas, irritabilidade, ansiedade, insônia, elevação da PA	Náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, eventos biliares

Quadro 1: Medicamentos aprovados para o tratamento da Obesidade no Brasil em 2023

Para escolha da medicação alguns parâmetros devem ser avaliados como o padrão alimentar, o perfil das doenças associadas, potencial interação medicamentosa além de experiências prévias.

Em relação a eficácia das drogas aprovadas, a semaglutida é considerada a grande inovação, visto que o conjunto de estudos clínicos demonstra a maior perda de peso já vista, inaugurando uma nova era no tratamento da obesidade com média de perda de peso superior a 15%. Abaixo uma figura com a média de perda de peso com cada uma das drogas aprovadas pelo FDA atualmente.

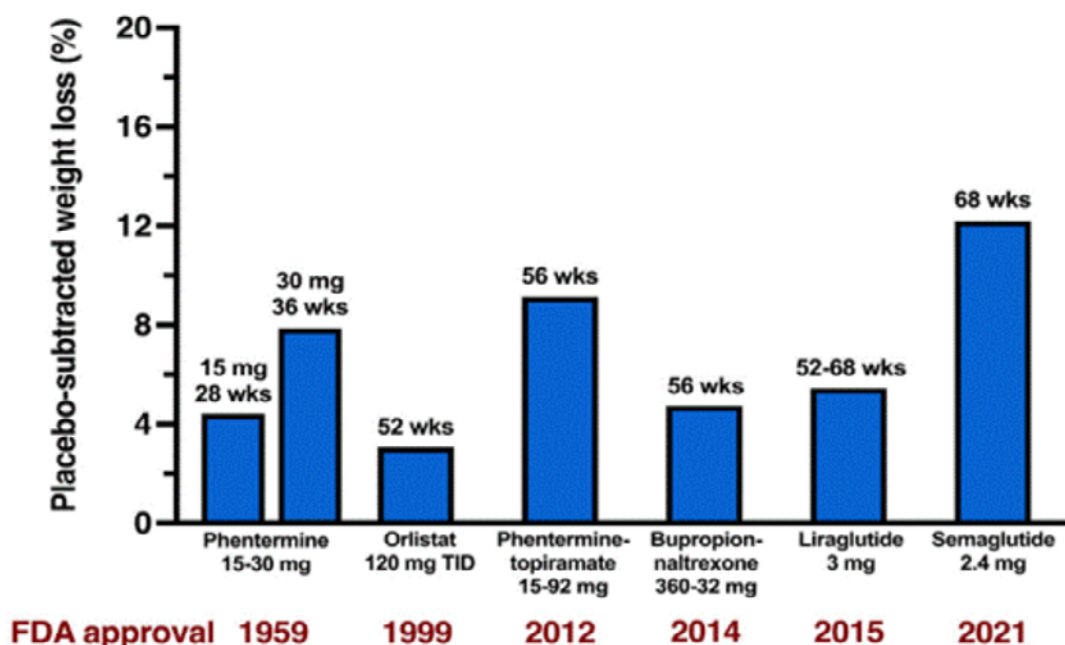


Figura 1: perda de peso subtraída do placebo com as drogas aprovadas pelo FDA. Modificada de Obesity (Silver Spring).2022;30:1718-1721. A Sibutramina apresenta resultados equivalentes ao Contrave. No Brasil não existe aprovação de fentermina isolada ou associada ao topiramato.

Tratamentos heterodoxos ou não-convencionais para perda de peso

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Obesidade, publicadas em 2016, "a definição de tratamento heterodoxo ou não convencional para perda de peso é o que pretende produzir redução do peso ou da gordura corporal e não é correntemente ensinado nas escolas médicas ou recomendado usualmente em ambulatórios de hospitais de ensino."

Nessa definição incluem-se tratamentos que não apresentam evidência científica suficiente para serem recomendados para o tratamento da obesidade, seja porque os estudos realizados foram pequenos, tinham falhas metodológicas importantes, a perda de peso produzida nos estudos foi pequena ou até mesmo pela ausência de estudos que avaliaram o efeito dessas abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade.

A obesidade é uma doença crônica, cujo tratamento nem sempre traz os resultados esperados pelos pacientes. Dentro desse contexto, terapias conhecidas como "alternativas" passaram a ser muito procuradas como indutoras

de perda de peso. No entanto, terapias como acupuntura, aromaterapia, auriculoterapia e hipnoterapia carecem de evidência científica de boa qualidade que leve a recomendação de sua utilização no tratamento da obesidade.

Referências

1. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD; Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):342-62.
2. SALES,P; HALPERN, A; CERCATO, C. O essencial em endocrinologia. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan. 2023.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes brasileiras de obesidade. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.
4. Glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and glucagon receptor polyagonists: a new era in obesity pharmacotherapy. Malik IO, Petersen MC, Klein S. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Sep;30(9):1718-1721.

Doença hepática gordurosa não alcoólica e cirurgia bariátrica

Danilo Mardegam Razente

Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Marco Aurelio Santo

Professor Livre Docente Associado da Faculdade de Medicina da USP e Diretor do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital das Clínicas da FMUSP

A prevalência de obesidade no mundo continua crescendo, e por este fato, a incidência dos efeitos da obesidade e síndrome metabólica no fígado também tem aumentado.(1) A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é atualmente a doença hepática mais comum, e envolve um espectro de condições patológicas caracterizadas pelo prejuízo funcional do fígado devido ao acúmulo excessivo de gordura.(2)(3) O espectro da DHGNA envolve a esteatose hepática, esteatohepatite (*Non Alcoholic Steatohepatitis - NASH*), fibrose e cirrose, esta última elevando o risco para carcinoma hepatocelular (CHC).(4)(5) Estima-se que a prevalência de DHGNA no ocidente seja em torno de 25%, sendo que 20% desses pacientes irão desenvolver NASH, e aproximadamente 20% dos pacientes com NASH desenvolverão cirrose.(6)

Esteatose hepática é caracterizada quando existe mais que 5% de esteatose nos hepatócitos, geralmente com evolução mais favorável. Por outro lado, a esteatohepatite (NASH) é uma condição progressiva e com risco para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.(3) Apesar da existência de métodos diagnósticos não invasivos, o padrão-ouro ainda é a biópsia hepática.(7) Através da biópsia hepática, a DHGNA pode ser diagnosticada e graduada mediante aplicação de escores, como o NAFLD Activity Score (NAS) e o Brunt Score, assim como a presença de fibrose, que pode ser quantificada por meio do escore de Kleiner e escala Metavir.(8)(9)(10)(11)

Mudança do estilo de vida com perda ponderal sustentada por meio de dieta e prática de atividade física é o primeiro passo para o tratamento do NASH, de acordo com os guidelines internacionais.(9) Acredita-se que é necessário perda ponderal de pelo menos 7 a 10% para regressão do NASH.(9) Contudo, somente 10% dos pacientes conseguem atingir esse objetivo com mudança do estilo de vida no período de 1 ano, e menos da metade mantem perda de peso no período de

5 anos.(9) Dessa forma, a cirurgia bariátrica mantém-se consolidada como melhor estratégia de perda ponderal sustentada nesses pacientes com obesidade grave.

Na população obesa submetida à cirurgia bariátrica, a prevalência de DHGNA é maior que 90%, enquanto o NASH aparece em 25%, fibrose em 10% e cirrose em 5%. Dessa forma, a cirurgia bariátrica mostra-se como uma importante estratégia terapêutica para prevenção da progressão da DHGNA na população obesa. Além do mais, advoga-se também que existe um benefício metabólico independente da perda ponderal para a melhora da disfunção hepática. Lassailly et al, em uma coorte prospectiva de 180 pacientes encontrou resolução do NASH sem piora da fibrose em 84% dos pacientes após 5 anos da cirurgia bariátrica.(9) Furuya et al, em sua coorte prospectiva com 18 pacientes com DHGNA, mostrou que após o by-pass gástrico em Y-Roux houve melhora da esteatose e fibrose em 89% e 75% dos pacientes, respectivamente.(12) Caiazzo et al, em uma coorte comparativa entre BGYR e banda gástrica ajustável observou a superioridade do BGYR na melhora da DHGNA, porém não atribuiu exclusivamente a perda ponderal como único fator para melhora da DHGNA, especulando que existem outros fatores independentes.(13)

As técnicas para cirurgia bariátrica mais realizadas são Gastroplastia ou Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR) e a Gastrectomia Vertical (GV), também chamada de Sleeve. O BGYR consiste na criação de uma pequena câmara gástrica proximal (pouch gástrico) com capacidade aproximada de 30 a 50 ml, que é separada do restante do estômago e conectada a uma alça em Y de Roux, formando o "desvio". As alças alimentar e biliopancreática tem um comprimento geralmente de 100 a 150 cm. A GV, por sua vez, consiste em uma gastrectomia longitudinal, realizando secção gástrica pela grande curvatura, por meio de grampeadores, desde o antro até o ângulo de His, removendo de mais de 80% do estômago.

No Brasil, a BGYR é técnica mais realizada, enquanto a GV é a cirurgia bariátrica mais realizada nos EUA e no mundo. Ambas as técnicas são efetivas no tratamento de paciente com DHGNA, inclusive em estágios de NASH com fibrose avançada. Barreto De Brito E Silva M et al (1), em uma metanálise recente que incluiu sete coortes, mostrou que não houve diferença estatística entre BGYR e GV na melhora histológica de pacientes com esteatohepatite e fibrose hepática em diferentes graduações, sendo ambas as técnicas efetivas para melhora tanto do NASH quanto da fibrose hepática, através de avaliação histológica.

No caso de pacientes com obesidade e hepatopatia avançada, como na cirrose hepática, a cirurgia bariátrica tem se mostrado alternativa segura e efetiva, principalmente em pacientes que podem ser candidatos a transplante hepático. Nos casos em associação com hipertensão portal, a cirurgia bariátrica está indicada nas formas leves com varizes de fino calibre e a técnica mais adequada é a GV, devido ao fato de no BGYR não existir possibilidade de acesso fácil e rápido por via endoscópica do fundo gástrico, em caso de hemorragia digestiva

de varizes de fundo gástrico. Além disso, é preferível ter acesso endoscópico fácil ao duodeno, pois em caso de necessidade de realização de transplante hepático existe possibilidade de terapia endoscópica da anastomose biliar. Manzano-Nunez R et al, em uma revisão sistemática recente de 6 artigos, incluindo 32 pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal submetidos a cirurgia bariátrica (GV em 84% dos casos), mostrou segurança no procedimento cirúrgico nesse grupo de pacientes, sem ocorrência de mortalidade, e com resultados positivos no tratamento da obesidade e comorbidades envolvidas, com perda ponderal efetiva em todos os pacientes, e com um estudo evidenciando melhora no fibroscan após a cirurgia.(14).

Referências

1. Barreto De Brito E Silva M, Tustumi F, Afonso A, Neto M, Carolina A, Dantas B, et al. Gastric Bypass Compared with Sleeve Gastrectomy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05412-y>
2. Roeb E. Non-alcoholic fatty liver diseases: current challenges and future directions. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(8):726-726.
3. Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA. Doença hepática gordurosa não alcoólica e cirurgia bariátrica: Uma revisão abrangente. Vol. 135, *Sao Paulo Medical Journal. Associacao Paulista de Medicina;* 2017. p. 277-95.
4. Lefere S, Onghena L, Vanlander A, van Nieuwenhove Y, Devisscher L, Geerts A. Bariatric surgery and the liver—Mechanisms, benefits, and risks. *Obesity Reviews.* Blackwell Publishing Ltd; 2021.
5. Hedderich DM, Hasenberg T, Haneder S, Schoenberg SO, Küçükoglu Ö, Canbay A, et al. Effects of Bariatric Surgery on Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Magnetic Resonance Imaging Is an Effective, Non-invasive Method to Evaluate Changes in the Liver Fat Fraction. *Obes Surg.* 2017 Jul 1;27(7):1755-62.
6. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(12):1175-83.
7. Baldwin D, Chennakesavalu M, Gangemi A. Systematic review and meta-analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Dec 1;15(12):2123-30.
8. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015 Aug 1;149(2):379-88.
9. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* 2020 Oct 1;159(4):1290-1301.e5.
10. Nunez-Manzano R, Rivera-Esteban J, Comas M, Angel M, Flores V, Bañares J, Ciudin A, Vilallonga R, Pericas J. Outcomes of Patients with Severe Obesity and Cirrhosis with Portal Hypertension Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obesity Surgery.* 2023;33:224-233.

O futuro do tratamento da obesidade

Cintia Cercato

Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo
Presidente da Abeso nos biênios 2015–2016 e 2021–2022

Nos últimos anos houve um importante avanço no desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento da obesidade. Resultados de estudos fase 2 e fase 3 demonstraram perda de peso já bastante próximos dos resultados vistos com cirurgia bariátrica.

As principais perspectivas envolvem drogas baseadas no eixo de incretinas, particularmente agentes duplos ou até triplos capazes de ativar receptores de GLP-1, GIP e Glucagon.

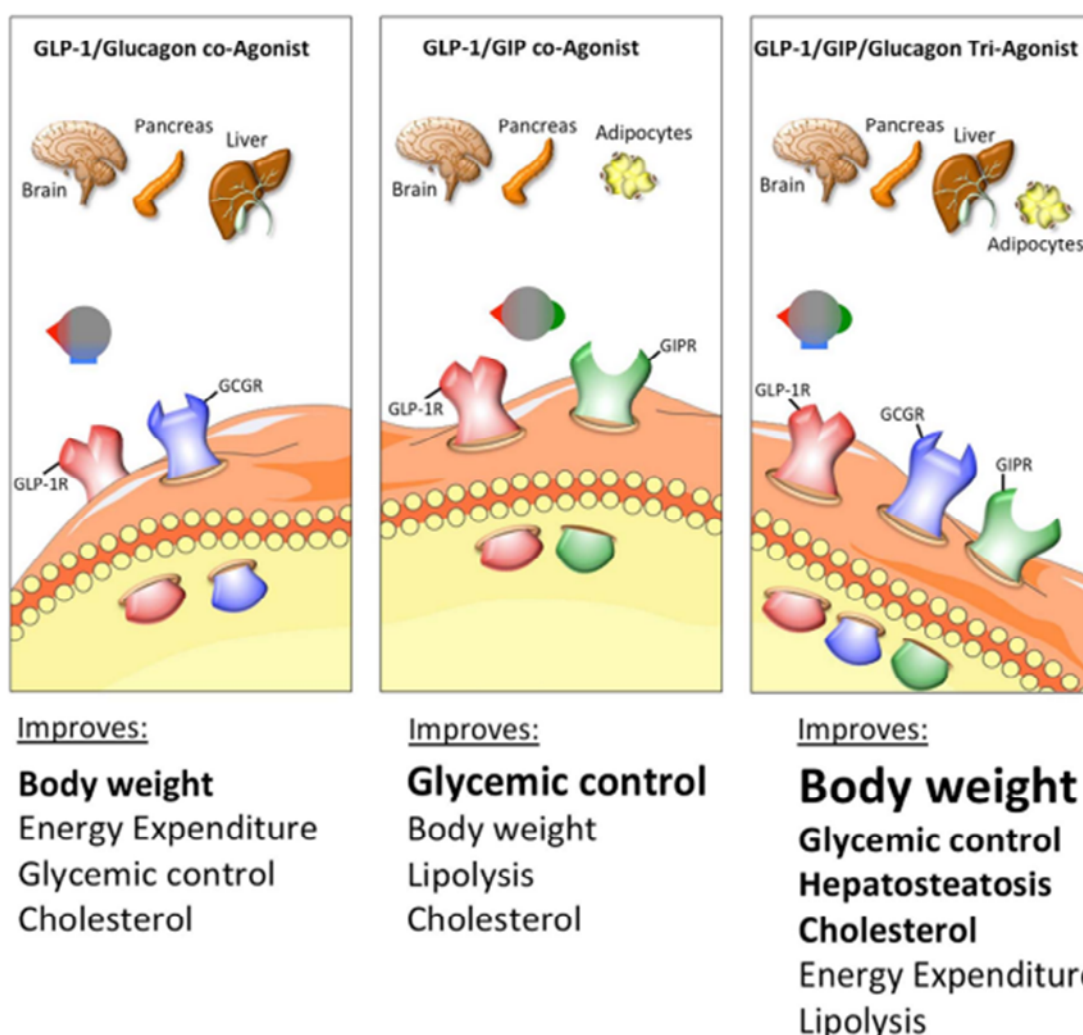


Figura 1: Perspectivas com agentes duplos ou triplos:
Modificado de Sara J. Brandt et al. Peptides 2018; 100 (190-201).

Agonistas GLP-1-GIP

Tirzepatida: Trata-se de um agente agonista duplo de GLP-1 e GIP. Assim, é esperado pela ativação do GLP-1 a redução do apetite, aumento de insulina e redução de glucagon, e retardo do esvaziamento gástrico. Já a ativação do GIP pode reduzir o apetite e peso, aumentar a insulina e um efeito adicional seria o aumento da sensibilidade à insulina a nível do tecido adiposo.

A medicação encontra-se aprovada para o tratamento do diabetes tipo 2 e hoje é considerada a droga mais potente para o tratamento da doença. O conjunto de estudos realizados em pacientes portadores de diabetes tipo 2 chama-se SURPASS, demonstrando importante perda de peso e redução de hemoglobina glicada acima de 2%.

Atualmente esta molécula encontra-se em desenvolvimento para o tratamento da obesidade. O conjunto de estudos com o objetivo de tratar a obesidade chama-se SURMOUNT. O primeiro estudo trouxe resultados importantes demonstrando uma perda de peso média de 16%, 21,4% e 22,5% nas doses de 5, 10 e 15 mg respectivamente. Os principais eventos adversos são semelhantes ao de agonistas de GLP-1 como náusea, vômitos, diarreia, constipação. Outros estudos com pacientes com apneia do sono, doença cardiovascular também estão em andamento.

Agonistas GLP-1 e Glucagon

O glucagon classicamente é um hormônio contrarregulador da hipoglicemia, que a nível hepático vai promover o aumento da liberação de glicose. Mas o glucagon possui outros efeitos como redução de apetite, aumento do gasto energético por ativação do tecido adiposo marrom, sendo portanto um alvo terapêutico interessante para o tratamento da obesidade.

A primeira droga estudada foi a Cotadutida, porém a perda de peso foi semelhante à induzida pela liraglutida. Com a mesma perda de peso houve uma maior redução da gordura hepática e possivelmente seu desenvolvimento será direcionado para o tratamento de doença hepática gordurosa não alcoólica.

Uma outra molécula agonista dual de GLP-1 e Glucagon por sua vez demonstrou resultados bastante promissores em estudos de fase 2 recentemente apresentados no congresso americano de diabetes. A Survodutida levou a uma perda de 18,7 % do peso em 46 semanas e será realizado estudo fase 3 com essa molécula. A tolerabilidade foi baixa, com muita descontinuação por eventos adversos gastrointestinais e provavelmente uma nova proposta de titulação da droga será empregada nos estudos de fase 3.

Agonistas triplos GLP-1, GIP e Glucagon

Várias moléculas estão sendo desenvolvidas com o intuito de estimular os três receptores - GIP, GLP-1 e Glucagon. Existem drogas tanto em fase pré-clínica

quanto em fase clínica de desenvolvimento. A Retatrutida é a droga em fase de desenvolvimento mais avançada, sendo recentemente publicados os resultados do estudo fase 2. Na maior dose estudada- 12mg a droga induziu uma média de perda de peso de 24.2%. Um terço dos pacientes apresentou uma perda maior que 30% do peso inicial, atingindo a perda de peso vista em pacientes que realizam cirurgia bariátrica. Essa droga iniciará um programa de estudos de fase 3 e atualmente se constitui na droga com os maiores resultados de perda de peso já publicados.

Combinação de drogas

Cagrilintide associada a semaglutida: Recentemente foram apresentados os resultados do tratamento combinado com cagrilintide (análogo de amilina) com semaglutida em pacientes portadores de diabetes tipo 2 em uso de metformina e inibidor de SGLT-2. Neste estudo fase 2 de 32 semanas os pacientes que receberam a combinação de drogas apresentaram uma perda de 15,6% do peso, significativamente maior que o uso de cada droga isolada (semaglutida 2,4mg- 5,1% e cagrilintide 8,1%. Essa combinação está sendo estudada para pacientes portadores de obesidade e neste momento encontra-se na fase 3 de pesquisa clínica.

Drogas fora do eixo incretínico

Bimagrumabe- trata-se de um anticorpo monoclonal capaz de bloquear o receptor 2 da activina e com isso inibir o efeito da mioestatina, proteína que tem um efeito inibitório para crescimento de massa muscular. Inicialmente essa droga foi estudada em condições de fraqueza muscular ou sarcopenia, mas os resultados de um estudo em pessoas com obesidade e diabetes tipo 2 trouxe uma nova possibilidade terapêutica. Nesse estudo o mais impressionante foi verificar que com o uso da medicação houve um aumento da massa muscular. Os pacientes foram randomizados para receber uma infusão mensal de bimagrumabe ou placebo e as modificações de composição corporal observadas após 48 semanas foram: Redução de 20,5% na massa gorda, ganho de 3,6% na massa magra e redução de 9 cm na cintura. Já o grupo placebo apresentou 0,5% de redução de massa gorda, redução de 0,8% de massa magra e redução de 0,5cm de cintura. Assim, esta será uma nova droga que poderá auxiliar no tratamento de doenças metabólicas como diabetes tipo 2 e obesidade por um mecanismo de ação até então não estudado.

Referências

1. Effect of Bimagrumab vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, Rooks DS, Laurent D, Petricoul O, Praestgaard J, Swan T, Wade T, Perry RG, Goodpaster BH, Roubenoff R. JAMA Netw Open. 2021 Jan 4;4(1):e2033457.

2. Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes. Brandt SJ, Götz A, Tschöp MH, Müller TD. *Peptides*. 2018 Feb;100:190-201. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.021.
3. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216.
4. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, Hirshberg B, Ambery P. *Diabetes Care*. 2021 Jun;44(6):1433-1442.
5. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):514-526.
6. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Frías JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, Mathieu C, Pedersen SD, Davies M. *Lancet*. 2023 Aug 26;402(10403):720-730.



Curso 2:
Métodos Diagnósticos
em Hepatologia

ÍNDICE

Avaliação laboratorial da fibrose: do FIB4 às fórmulas patenteadas	74
Técnicas de elastografia	78
Uso das elastografias hepática e esplênica conforme o Baveno VII	81
Elastografia esplênica - usos atuais e perspectivas futuras	86
Ultrassom na Rotina do Hepatologista	90
Ultrassom no Diagnóstico e Monitoramento das Hepatopatias Crônicas	96
Diagnóstico dos nódulos benignos do fígado.....	100
Quantificação de Gordura Hepática por ultrassom	104
Quantificação da inflamação hepática de forma não-invasiva	109
Ultrassonografia no rastreamento carcinoma hepatocelular.....	114
Ressonância magnética no rastreamento do carcinoma hepatocelular	119
Carcinoma hepatocelular (CHC): correlação da imagem com o explante	122
Papel da ressonância magnética com primovist na hepatopatia crônica	125
Uso do contraste ultrassonográfico nas lesões focais do fígado.....	129
Carreira do hepatologista em métodos complementares	134
Doppler do sistema porta	137
Medida do gradiente da pressão venosa hepática	145
Biopsia Hepática	150
Projeto SBH: métodos de imagem na mão do hepatologista.....	153

Corpo Docente

Métodos Diagnósticos em Hepatologia



Adriana Souza e Silva



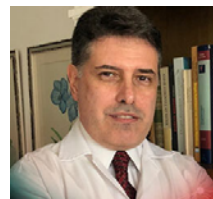
Ana Cláudia de Oliveira



Carla Caparroz Branco



Cláudia Lemos da Silva



Claudio G. de Figueiredo-Mendes



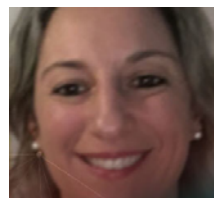
Dimas Carnauba



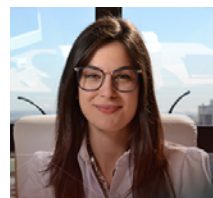
Fernanda Schild Branco de Araujo



Flavia Ferreira Fernandes



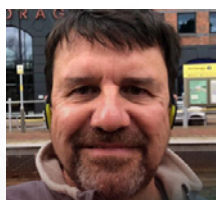
Gabriela Perdomo Coral



Giovana Dal Pozzo Sartori Dumonce



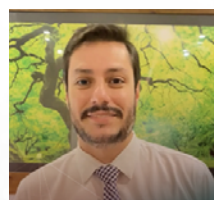
Giovanni Faria Silva



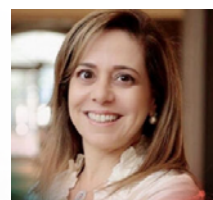
Guilherme Ferreira da Motta Rezende



Hugo Perazzo



João Marcello de Araújo Neto



Maria Cristina Chammas



Mônica Salum Valverde B. Viana



Roberto Balsblag



Venâncio Avancini Ferreira Alves

Módulo 1

Avaliação não invasiva de fibrose hepática

Moderador: João Marcello de Araújo Neto, RJ
Secretária: Giovana Dal Pozzo Sartori Dumoncel, RS

Avaliação laboratorial de fibrose: do FIB-4 às fórmulas patenteadas

Ana Cláudia de Oliveira, SP

O que pode alterar o resultado da elastografia hepática?

Ana Carolina Ferreira Netto Cardoso, RJ

Técnicas de elastografia

Hugo Perazzo, RJ

Uso das elastografias hepáticas conforme o BAVENO VII

Mônica Salum Valverde B. Viana, SP

Elastografia esplênica – usos atuais e perspectivas futuras

Flávia Ferreira Fernandes, RJ

Discussão

Módulo 2

Métodos ultrassonográficos e aplicabilidade clínica

Moderadora: Flávia Ferreira Fernandes, RJ
Secretária: Fernanda Schild Branco de Araujo, RS

Ultrassonografia na rotina do hepatologista

Giovana Dal Pozzo Sartori Dumoncel, RS

Ultrassonografia na hepatopatia crônica

Claudia Lemos da Silva, MG

Diagnóstico dos nódulos benignos do fígado

Fernanda Schild Branco de Araujo, RS

Quantificação da gordura hepática por métodos ultrassônicos

Dimas Carnauba Junior, SP

Quantificação de inflamação hepática de forma não invasiva

João Marcello de Araújo Neto, RJ

Discussão



Módulo 3

Imagem em carcinoma hepatocelular

Moderadora: *Mônica Salum Valverde B. Viana, SP*

Secretário: *Dimas Carnauba Junior, SP*

Ultrassonografia no rastreamento carcinoma hepatocelular

Fernanda Schild Branco de Araujo, RS

Ressonância magnética no rastreamento do carcinoma hepatocelular

Roberto Balsblag, SP

Carcinoma hepatocelular: correlação da imagem com o explante

Gabriela Perdomo Coral, RS

Papel da ressonância magnética com Primovist® na hepatopatia crônica

Carla Caparroz Branco, SP

Uso do contraste ultrassonográfico nas lesões focais do fígado

Cristina Chammas, SP

Discussão

Módulo 4

Importância dos exames complementares

Moderadora: *Fernanda Schild Branco de Araujo, RS*

Secretária: *Mônica Salum Valverde B. Viana, SP*

Carreira do hepatologista em métodos complementares

Claudio G. Figueiredo Mendes, RJ

Doppler do sistema porta

Adriana Souza e Silva, RJ

Medida do gradiente portal

Guilherme Rezende, RJ

Atualização sobre análise de biópsia hepática

Venâncio Avancini Ferreira Alves, SP

Projeto SBH: métodos de imagem na mão do hepatologista

Giovanni Faria Silva, SP

Discussão

Avaliação laboratorial da fibrose: do FIB4 às fórmulas patenteadas

Ana Cláudia de Oliveira

Professora Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Pós-doutorado no Liver Center at Yale University

Destaques

- *A avaliação de fibrose hepática é fundamental na prática clínica, uma vez que tem importância diagnóstica, prognóstica, preditiva de complicações relacionadas e não relacionadas ao fígado, bem como no acompanhamento do tratamento de pacientes portadores de doença hepática crônica.*
- *A biópsia hepática permanece sendo o “padrão-ouro” na avaliação da fibrose hepática, porém sabe-se que se trata de método não perfeito, invasivo, devendo ser considerada suas limitações.*
- *A identificação de marcadores não-invasivos surge como uma ferramenta útil na avaliação da fibrose hepática. São classificados em métodos séricos, ou biomarcadores, e físicos, sendo objeto de análise nessa resenha os métodos séricos não-invasivos.*
- *De uma forma geral, os métodos séricos são particularmente acurados em afastar a presença de fibrose hepática e fibrose avançada, porém os resultados devem ser interpretados com muita cautela a depender de fatores etiológicos, validação interna e externa e reprodutibilidade.*

Em linhas gerais, a fibrose hepática é a via comum de um insulto crônico e mantido no fígado de diversas etiologias. O processo de inflamação continuado e de baixo grau promove uma série de alterações no microambiente hepático que, em última instância, desencadeiam importantes modificações fenotípicas nas células estreladas, que passam de sua forma quiescente para uma forma altamente ativa e produtora de substâncias, promovendo o acúmulo progressivo de componentes da matriz extracelular, aliado à redução na capacidade de lise desses, particularmente nos espaços de Disse e entre células parenquimatosas hepáticas. Esse acúmulo progressivo de matriz extracelular, uma vez não resolvido o insulto hepático, pode levar a fibrose progressiva do órgão, cirrose, hipertensão portal e suas complicações, bem como o aparecimento do carcinoma hepatocelular.

A identificação da fibrose hepática tem se mostrado essencial na avaliação diagnóstica da doença hepática de base, sendo que a definição do grau e distribuição na mesma, no parênquima hepático, constitui-se importante ferramenta na decisão terapêutica e abordagem clínica da doença hepática crônica. Por outro lado, e mais recentemente, a avaliação do grau de fibrose tem adquirido proporções maiores mostrando-se importante na avaliação também evolutiva, prognósticas, e de seguimento por-tratamento, impactando nos desfechos hepáticos e não hepáticos relacionado à hepatopatia crônica.

Por esse motivo, essa avaliação tem sido considerada a “pedra fundamental” na hepatologia e motivo de vários debates na tentativa de se estabelecer qual (is) seria o mais acurado e validado método com esse fim.

A biópsia hepática segue sendo considerada o “padrão ouro” na avaliação da fibrose hepática. Porém é sabido, que se trata de método invasivo, não perfeito, passível de erros amostrais, além de complicações dolorosas ou mesmo cirúrgicas. Variabilidade intra- e inter-observador tem sido descrita, o que tende a ser minimizado com a aquisição de biópsias de comprimento maior que 2cm e, pelo menos 10 espaços-porta, conforme os estudos têm demonstrado. Aliado ao fato de não possibilitar uma análise longitudinal e de seguimento de tratamento, tornando, a realização do procedimento, reservado a casos muito específicos pesando-se custo-benefício e segurança.

Por todos esses motivos, vários têm sido os esforços na tentativa de se identificar marcadores não invasivos, que não ofereçam riscos ao paciente, confiável, acurado e reproduzível na identificação e estratificação da fibrose hepática, aliado à possibilidade para o acompanhamento longitudinal do tratamento, sendo, portanto, importante ferramenta na tomada de decisão clínica e com impacto no melhor seguimento do portador de doença hepática crônica.

Assim nascem os métodos não-invasivos que podem ser divididos em métodos séricos ou biológicos, também chamados de biomarcadores, e os métodos físicos e de imagem. Vale a pena apontar que para um método não-invasivo ser incorporado na prática é desejável que ele seja: de fácil realização e acesso, interpretável, apresente alta acurácia, seja órgão-específico e adequadamente validado. A literatura mostra que a busca por um marcador que preencha esses requisitos é árdua e contínua, com vários estudos que os analisam por meio de diferentes estratégias, objetivando sempre melhorar a capacidade diagnóstica desses testes.

É objeto da nossa discussão abordar os métodos séricos, sendo que os métodos físicos serão objeto de outra análise. Os métodos séricos são divididos em diretos, ou Classe I, e indiretos, ou Classe II. Os métodos diretos Classe I, são decorrentes da avaliação sérica de componentes da matriz extracelular, tais como pro-colágeno tipos III e IV, ácido hialurônico, laminina, metaloproteinases, citoqueratina, dentre outros. Já os métodos indiretos Classe

II, como o próprio nome diz, são medidas séricas que refletem indiretamente a progressão da doença hepática crônica: aspartato e alanina aminotransferases, gamaglutamiltransferase, bilirrubinas, plaquetas, haptoglobina, alfa 2 macroglobulina, dentre outras. Ou seja, são medidas rotineiras podendo ser realizada a beira-do-leito e em ambiente ambulatorial que, teoricamente, podem ser utilizadas facilmente na prática clínica.

Na tabela abaixo (tabela 1) estão reunidos os principais biomarcadores e suas acurácias, nas patologias de maior aplicabilidade. Vejam que alguns são de fácil acesso por incorporar medidas rotineiras da prática clínica e outros são patenteados por seus fabricantes, portanto, que necessitam ser adquiridos através de um custo e logística específica na coleta.

Marcador	Parametros	Doença	AUROC para fibrose	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
AST/ALT	AST e ALT	NAFLD	0,83	74	78
		HCV	-	47	96
BARD score	IMC, AST, ALT, DM	NAFLD	0,76	74	66
APRI	AST, plaquetas	NAFLD	0,67-0,78	27	89
		HCV	-	-	-
Forns Index	Idade, plaquetas, GGT, CT	HCV	0,81-0,86	94	51
PGA e PGAA	Protrombina, GGT, ApoA1, Alfa2macroglobulina	Doença Hepatica Aguda	0,84-0,86	-	-
FIB4	Plaquetas, AST, ALT, idade	HCV	0,74	67	61
		NAFLD	0,77	84	69
			0,85	85	65
NFS	Albumina, BT, AST, ALT, DM(s/n), plaquetas	NAFLD	0,81	78	77
Fibrotest®	Haptoglobina, ApoA1, Alfa2macroglobulina, GGT, BT, idade, sexo	HBV	0,84	61	80
		HCV	0,87	75	85
		DHA	0,83	-	-
		NAFLD	0,77	56	77
Hepascore®	GGT, BT, AH, Alfa2macroglobulina	HCV	0,82	-	-
FibroSpect®	Alfa2macroglobulina, AH, TIMP	HCV	0,82-0,83	77-83	66-73
Fibrometer®	Plaquetas, TAP, AST, ALT, ureia/BUN, Alfa2macroglobulina, GGT, AH	HCV	0,84	75,3	78,1
ELF®	TIMP-1, propeptide tipe III procologen, AH	HCV	0,91	85	67

Tabela 1: Acuracia dos principais marcadores não-invasivos na identificação de fibrose hepática nas diferentes etiologias

NAFLD - *non-alcoholic fatty liver disease*; IMC - índice de massa corporal; HCV - hepatite crônica C; HBV - hepatite crônica B; GGT - gamaglutamiltransferase; BT - bilirrubina total; DHA - doença hepática alcoólica; AH - ácido hialurônico; TIMPS - *tissue inhibitors of metalloproteinase*, ELF - *enhanced liver fibrosis*

Como pode ser visto, algumas limitações relacionadas aos biomarcadores têm sido exaustivamente levantadas. Os resultados dos testes devem ser analisados com muita cautela. A performance dos testes difere de acordo com a etiologia e o profissional de saúde deve estar ciente disso. Não se deve assumir os resultados, por exemplo da hepatite C - patologia mais extensamente estudada, para doenças hepáticas de outras etiologias. A presença de diferentes mecanismos fisiopatogênicos, comorbidades associadas e história natural podem impactar na performance dos testes séricos e provavelmente justificam as variações de acordo com a doença hepática de base.

Igualmente importante são as vantagens e desvantagens dos métodos séricos, patenteados e não-patenteados, resumidos na tabela abaixo (tabela 2), que também devem ser levadas em conta na decisão clínica de qual método empregar na prática clínica.

	NÃO-PATENTEADOS	PATENTEADOS
VANTAGENS	<ul style="list-style-type: none"> - Boa reprodutividade - Alta aplicabilidade (95%) - Sem custos adicionais e parâmetros disponíveis - A beira-leito e pacientes ambulatoriais - O valor prognóstico de alguns tem sido validado para algumas etiologias em nível populacional 	<ul style="list-style-type: none"> - Boa reprodutividade - Alta aplicabilidade (95%) - Bem validado - Pacientes ambulatoriais - O valor prognóstico de alguns tem sido validado para algumas etiologias em nível populacional
DESvantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Não hepatoespecífico - Performance não é tão boa quanto os métodos físicos e de alguns métodos patenteados - Falsos-positivos com FIB4 e NFS para idade >65 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - Custo - Não hepatoespecífico - Performance não é tão boa quanto os métodos físicos para cirrose - Falso-positivo nos casos de inflamação extra-hepática, situações fibrosantes outras fora do fígado, e outros (p.ex. Síndrome de Gilbert, hemólise, etc.)

Tabela 2: Principais vantagens e desvantagens dos marcadores não invasivo Não-patenteados e Patenteados.

Portanto, a utilização dos métodos não-invasivos séricos como método auxiliar na tomada de decisão, exige conhecimento sobre sua aplicabilidade, os pros e contras de cada método, custos agregados e entendimento sobre a acurácia e validação externa nas diferentes etiologias da doença hepática.

Sugestões de Leitura

1. Chen Z et al. Serum biomarkers for liver fibrosis Clin Chim Acta 2022;537:16-25
2. EASL Clinic practice guideline on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-689
3. Kaier N et al. Potential role of noninvasive biomarkers during liver fibrosis. World J Hepatol 2021;13:1919-1935
4. Stasi C et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis: between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. World J Gastroenterol Hepatol 2016;22:1711-1720
5. Tanwar S et al. Noninvasive markers of liver fibrosis: on-treatment changes of serum markers predict the outcome of antifibrotic therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29:289-296

Técnicas de elastografia

Mariana Coelho

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Elio Cunha Castro-Filho

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz
Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Hospital Glória D'Or,
Rede D'Or

Hugo Perazzo

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Elastografia hepática é um método não invasivo para estadiamento da fibrose e/ou diagnóstico de cirrose hepática em pessoas com doenças hepáticas crônicas. Esta técnica baseia-se na avaliação da rigidez hepática (*liver stiffness measurement*) por medida da velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas: quanto mais rígido tecido hepático, maior a velocidade de propagação de ondas de cisalhamento. Existe elastografia ultrassônica e por ressonância magnética. A elasto-ressonância consiste na medida da rigidez hepática durante exame de ressonância magnética abdominal. É um exame que além da informação sobre rigidez hepática permite avaliação da morfologia hepática, avaliação de nódulos e quantificação de depósito de ferro. Porém, é um método caro e pouco disponível. A elastografia ultrassônica é uma técnica de fácil realização, rápida, podendo ser executada a beira do leito, fornecendo resultados instantâneos, com boa reprodutibilidade e isenta de potenciais complicações. Dentre as técnicas de elastografia ultrassônica disponíveis, a medida da elastografia hepática transitória (EHT) por Fibroscan®, é método mais validado para estadiamento da fibrose hepática. Na última década, novos métodos de elastografia hepática por ultrassonografia, chamados de métodos “*shear wave elastography*” (SWE) por “*acoustic radiation force impulse*” (ARFI) vêm sendo validados e são capazes de aferir rigidez hepática de forma semelhante à EHT. Atualmente, há dois tipos de equipamentos de elastografia SWE-ARFI: o “*point shear wave elastography*” (p-SWE) e o “*two-dimension shear wave elastography*” (2D-SWE). Todas as técnicas de elastografia hepática têm a finalidade de realizar estadiamento da fibrose pela avaliação da rigidez hepáticas. Porém, existem diferenças técnicas entre EHT e elastografias SWE-ARFI.

Na EHT, o transdutor emite externamente vibrações mecânicas de média amplitude e baixa frequência (50 Hz), induzindo a propagação de ondas de cisalhamento pelo tecido hepático. Atualmente existem três tipos de sondas para realização da EHT. A sonda S (*small*) destinada para realização de exames na população pediátrica, a sonda M para realização de exames na população adulta

e a sonda XL (*extra-large*), para realização de exame na população adulta que apresente uma distância entre a pele e a cápsula hepática maior que 25mm, achado este frequente na população obesa. As diferenças técnicas entre as sondas M e XL incluem a frequência do pulso ultrassonográfico (3,5 MHz na sonda M vs 2,5 MHz na sonda XL), a amplitude da vibração do pulso (2 vs 3 mm), diâmetro da ponta da sonda (9 vs 12 mm) e a profundidade da medida a partir da pele (25-65 vs 35-75 mm). Cerca de 25% dos pacientes obesos apresentam resultados não interpretáveis quando utilizado a sonda M. Cerca de 5% dos resultados obtidos pela EHT são não interpretáveis, mesmo com sonda XL, sendo a obesidade, presença de ascite e a inexperiência por parte do operador as principais limitações deste método. Uma curva de aprendizado de 100 exames seria o necessário para classificar um operador com experiência, enfatizando a necessidade de treinamento adequado. Além disso, a EHT permite estimar a esteatose hepática através do coeficiente de atenuação, conhecido como *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) (Oeda et al., 2020). As técnicas de EHT tem boa acurácia para detecção de fibrose hepática significativa (METAVIR $F \geq 2$) e excelente acurácia para diagnóstico de DHeCAc/cirrose hepática ($F=4$). Além disso, este método tem sido utilizado para detecção de presença de hipertensão portal.

Nas elastografias tipo ARFI (p-SWE e 2D-SWE), o impulso ultrassônico para avaliação da rigidez é gerado pela sonda diretamente no parênquima hepático. Esta ação resulta em deformidades internas do tecido que são capazes de gerar as ondas de cisalhamento diretamente no parênquima hepático. As técnicas SWE-ARFI são implementadas em equipamentos de ultrassonografia, que proporcionam a visualização do parênquima hepático (modo B ultrassonográfico) permitindo escolher a área onde a aferição deve ser realizada. Isso permite escolher o tamanho e a localização das medidas (region-of-interest, ROI) para aferir a rigidez hepática em uma caixa (box) podendo ser codificada por cores (2D-SWE). Uma vantagem desse método reside em sua capacidade de gerar ondas diretamente no tecido hepático, o que permite a medição da rigidez hepática mesmo em pacientes com ascite. Essa técnica também possibilita a avaliação simultânea da morfologia e realização de dopplerfluxometria, permitindo o rastreamento de lesões focais hepáticas e a avaliação do fluxo venoso do sistema portal. Adicionalmente, o equipamento de ultrassom pode ser usado para realização de exames de ultrassonografia de outros órgãos e dispensa a necessidade de calibração anual das sondas, tornando seu custo-efetividade mais favorável em comparação com o dispositivo de EHT. Embora haja diversos modelos de equipamentos e sistemas disponíveis hoje no mercado, habitualmente a técnica para realização desses procedimentos é semelhante, com o paciente posicionado em decúbito dorsal e com extensão máxima do braço direito para alcançar a janela hepática adequada, sendo visualizado o lobo hepático direito pelo "modo B ultrassonográfico". A região de interesse (ROI) fica posicionada, no mínimo a 1-2 cm e, no máximo, a 6 cm da cápsula hepática, evitando-se área de grandes vasos e as medidas são obtidas com o paciente em apneia transitória até

a aquisição de 10 medidas. A mediana dessas 10 medidas configura o resultado do exame, que é considerado confiável quando a dispersão do IQR é menor do que 30% quando expressa em kilopascal (kPa) e menor que 15% quando expressas em metros por segundo (m/s). A elastografia hepática por métodos SWE-ARFI tem sido reportada com tendo um boa acurácia no estadiamento da fibrose hepática e principalmente no diagnóstico de cirrose, com resultados comparáveis aos da EHT. Esta técnica também permite realização da elastografia esplênica e tem sido utilizada para detecção de hipertensão portal. Embora a elastografia por SWE-ARFI seja um método promissor, apresentando um desempenho diagnóstico adequado, a diversidade de equipamentos e sistemas empregados pode se tornar um obstáculo significativo para a validação e implementação prática dessas técnicas. Nos últimos anos, vários fabricantes de equipamentos de imagem têm disponibilizado tecnologias SWE-ARFI, cada uma com suas especificidades e unidades de medida.

Em conclusão, existem diferentes métodos de elastografia hepática sendo que as elastografias hepáticas ultrassônicas as mais frequentemente utilizadas na prática clínica. Todas baseiam-se na avaliação da rigidez hepática para estadiamento da fibrose e diagnóstico de cirrose hepática. Porém, existem diferenças técnicas entre os tipos de elastografia por ultrassonografia que devem ser consideradas.

Referências

1. BARR, R. et al. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, 2020 v. 296, p. 192437.
2. CASTERA, L.; FORNS, X.; ALBERTI, A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 2008 v. 48, n. 5, p. 835-847.
3. COELHO et al. Accuracy and concordance of two-dimensional shear-wave elastography using transient elastography as the reference in chronic viral hepatitis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 May 1;35(5):583-590.
4. FERNANDES, F. et al. Agreement and accuracy of shear-wave techniques (point shear-wave elastography and 2D-shear-wave elastography) using transient elastography as reference. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v. 34, n. 8, p. 873-881, Aug 1 2022. ISSN 0954-691x.
5. FERRAIOLI, G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med*, v. 38, n. 1, p. 9-14, Jan 2019. ISSN 0278-4297.
6. FERRAIOLI, G. et al. Evaluation of Inter-System Variability in Liver Stiffness Measurements. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 2019, v. 40, n. 01, p. 64-75.
7. PERAZZO, H. et al. Learning curve and intra/interobserver agreement of transient elastography in chronic hepatitis C patients with or without HIV co-infection. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2016 v. 40, n. 1, p. 73-82

Uso das elastografias hepática e esplênica conforme o Baveno VII

Mônica Salum Valverde B. Viana

Coordenadora do Grupo de Fígado Do Serviço de Gastroenterologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
 Coordenadora da Pós-graduação em Gastroenterologia da ART MED
 Mestre em Gastroenterologia pelo Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual de São Paulo
 Certificada em Elastografia Hepática pelo Hospital Clínic em Barcelona (de 2007 a 2008)
 Médica Preceptora dos Serviços de Gastroenterologia e Hepatologia e Clínica Médica do IAMSPE
 Diretora Sociedade Brasileira de Hepatologia
 Diretora da Associação Paulista para Estudos do Fígado
 Médica do corpo clínico e exerce suas funções nos hospitais do Estado de São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital Alemão Osvaldo Cruz

Destaques

- *O novo Consenso traz várias modificações no manejo do paciente cirrótico, com destaque para o papel da elastografia esplênica (SSM- Fibroscan Echosens).*
- *O BAVENO VII estabelece que testes não invasivos são suficientes para diagnosticar Hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) na prática. Como novidade no exame de LSM fica recomendado que se $TE \leq 15$ kPa + plaquetas > 150.000 , deve ser excluída HPCS.*
- *Outra nova recomendação é a que cirróticos compensados com contraindicação ou intolerância a BBNS devem realizar EDA para rastreamento de varizes se $LSM \geq 20$ kPa com plaquetas $< 150.000/mm^3$ com nível de evidência A1.*
- *A SSM combinado ou não a outros testes serve para evitar EDAs, prever descompensação e avaliar prognóstico na cACLD de todas as etiologias.*
- *Outro conceito novo e importante seria o da (re) compensação da doença hepática crônica através da resolução da causa de base ou de seu fator etiológico.*

A reunião de BAVENO existe desde 1990 e é realizada a cada 5 anos na cidade de BAVENO na Itália. As últimas reuniões têm ampliado as perspectivas do cuidado ao paciente com síndrome de hipertensão portal, pela determinação de eventos que definem prognóstico, e pela revisão das evidências científicas sobre a história natural, diagnóstico, prognóstico e terapêutica. Assim, as recomendações originadas nesse evento servem para orientar o manejo desses pacientes.

No Baveno VI, o conceito de doença hepática crônica avançada compensada foi sugerido com base em testes não invasivos, uma vez que o termo “cirrose” poderia limitar o espectro da avaliação da doença. Já o Baveno VII, foi intitulado como Guideline de “Cuidados Personalizados da Hipertensão Portal”, e classificou os portadores de doença hepática crônica avançada, em dois estágios possíveis, com e sem hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS). O conceito de (re)compensação e seus parâmetros foram, pela primeira vez, introduzidos na discussão, baseados em critérios clínicos e parâmetros não-invasivos. O novo Consenso traz várias modificações no manejo do paciente cirrótico, com destaque para o papel da elastografia esplênica (SSM- Fibroscan Echosens), TIPS e do uso de betabloqueador no contexto da hipertensão portal.

A prevalência de doença hepática avançada vem aumentando em todo o mundo. E a prevalência de cirrose descompensada secundária a NASH dobrou entre 1990 e 2017. E a previsão de mortalidade hepática por NASH será pelo menos o dobro até 2030. O tratamento da hipertensão portal deve ser individualizado, e o gradiente venoso portal (GPHV) segue como padrão ouro. Porém está muito bem estabelecida a utilidade e acurácia das ferramentas não invasivas em especial a da elastografia hepática transitória (TE).

O SSM, novo dispositivo acoplado ao Fibroscan ou TE mede a rigidez do baço no modelo Fibroscan 630 Expert, que foi recém lançado. Embora seja disponível apenas com sonda M, o mesmo é acompanhado por um sistema de orientação ultrassônica para a localização do baço. A validação do SSM por Vibration Attenuation Controlled Elastography (VCTE) – FS 630 Expert já conta com 109 publicações, e o - SSM (VCTE) está disponível desde 2012 para pesquisa, e 5 estudos comparativos entre o SSM 100 Hz x 50Hz (hepático) foram publicados nos últimos anos. Este novo dispositivo está disponível na Europa desde 2019, e duas diretrizes internacionais relevantes, o recomendaram: Recomendações da EASL 2012, e o Baveno VII em 2021.

- SSM é útil no manejo da cACLD.
- A média do ponto de corte de SSM em controles normais foi de 18.35 kPa, e o SSM por VCTE foi confiável independente de gênero, IMC e idade.

	LSM	SSM
Shear wave frequency	50 Hz	100 Hz
Measurement depths (M probe)	25 – 65 mm	25 – 55 mm
Ultrasound center frequency	3.5 MHz	3.5 MHz
Stiffness Range	1.5 – 75 kPa	6 – 100 kPa
CAP range	100-400 dB/m	Not applicable

Figura 1: Tabela de comparação entre o SSM (rigidez esplênica) e o LSM (rigidez hepática)

Regra dos 5 (LSM):

Foram recomendados 5, 10, 15, 20, 25 kPa como pontos de corte estabelecidos desde o BAVENO VI como prognósticos.

As medidas de rigidez hepática e esplênica tem valor prognóstico na avaliação do risco relativo de descompensação e morte relacionado a causas hepáticas. E isso vale para qualquer etiologia de doença hepática crônica compensada ou descompensada. A recomendação é para avaliação inicial e seguimento independente da etiologia de doença hepática crônica.

O BAVENO VII estabelece que testes não invasivos são suficientes para diagnosticar HPCS na prática: Com evidência A1 – **(NOVIDADE)** – LSM fica recomendado que se $TE \leq 15 \text{ kPa} + \text{PLAQUETAS} > 150.000$, deve ser excluída HPCS (VPN e sensibilidade $> 90\%$), bem como cACLD por vírus, álcool e NASH (IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$). Já a LSM por $TE \geq 25 \text{ kPa}$ tem acurácia adequada para classificar HPCS (VPP e especificidade $> 90\%$), para prever alto risco de descompensação e evolução para carcinoma hepatocelular.

Com nível de evidência B1 – **(NOVIDADE)** a LSM entre 20–25 kPa + plaquetas < 150.000 (VPN e sensibilidade $> 90\%$) ou LSM entre 15–20 kPa + plaquetas $< 110.000/\text{mm}^3$ deve sugerir hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS). Outra nova recomendação é a que cirróticos compensados com contra-indicação/intolerância a BBNS devem realizar EDA para rastreamento de varizes se LSM $\geq 20 \text{ kPa}$ + plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$ com nível de evidência A1 – **(NOVIDADE)**.

Cirróticos sem indicação de EDA poderão realizar TE anual para acompanhamento + plaquetas. Com nível de evidência B1 foi **MANTIDO** neste diretriz que o Delta (variação) do SSM após 90 dias do exame anterior de ET tem excelente acurácia em HVPG respondedores ao uso de beta bloqueadores e TIPS (AUROC 0.973; 95% CI 0.912–1).

Melhor ponto de corte deste delta no SSM seria a queda de 10% entre dois exames de elastografia transitória com intervalos de 90 dias. (sensibilidade 100%, especificidade 60%, NPV 100% e PPV 90%). Portanto após o início do Carvedilol em HPCS, passa a ser indicado um segundo exame de ET para checar a resposta a este BBNS. Fica estabelecido que o respondedor (ou seja, com queda de 10% SSM – rigidez esplênica) não necessitará realizar EDA para detecção de varizes. A rigidez do baço é melhor para avaliar a hipertensão portal do que a rigidez hepática, bem como avaliar riscos de desfechos e controle de procedimentos terapêuticos.

BAVENO VII B - bloqueadores na hipertensão portal

Delta SSM – excelente acurácia em HVPG respondedores (AUROC 0.973; 95% CI 0.912 -1).
 Melhor cut-off - delta SSM: ↓10%
 (sensibilidade 100%, especificidade 60%, NPV 100% e PPV 90%).

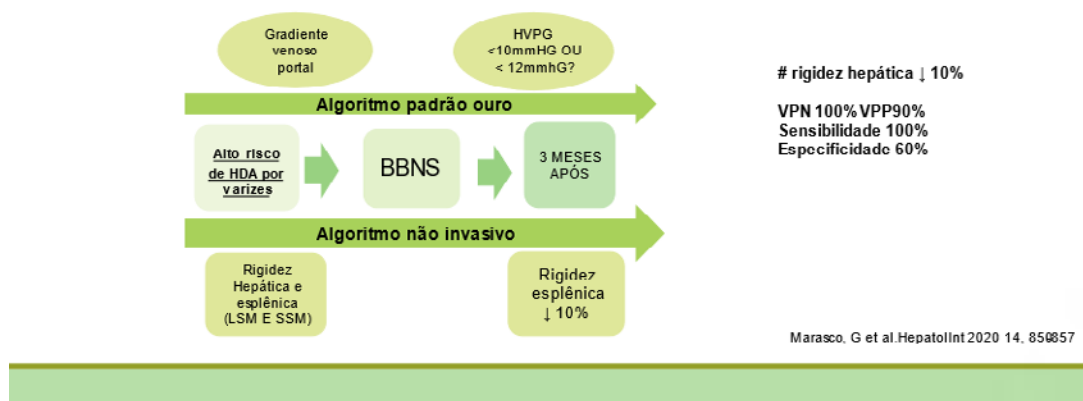


Figura 2: Tabela de controle de SSM após o início de BBNS

Marasco, G et al. Hepatol Int 2020 14, 850-857

A SSM combinado ou não a outros testes serve para evitar EDAs, predizer descompensação e avaliar prognóstico na cACLD de todas as etiologias.

A aplicabilidade da VCTE (%) de SSM-100Hz foi excelente (>90%) nos estudos de hipertensão portal. Os fatores para falha de exames continuam a ser IMC Elevado e tamanho do baço (ou seja baço pequeno).

A Elastografia Hepática Transitória (TE) menor que 10 kPa (na ausência de sinais clínicos e radiológicos) exclui a cACLD). E se ET entre 10 e 15 kPa a presença de cACLD é provável, e se cACLD maior que 15 kPa passa a ser altamente provável o diagnóstico de cACLD.

Baveno VI x Baveno VII

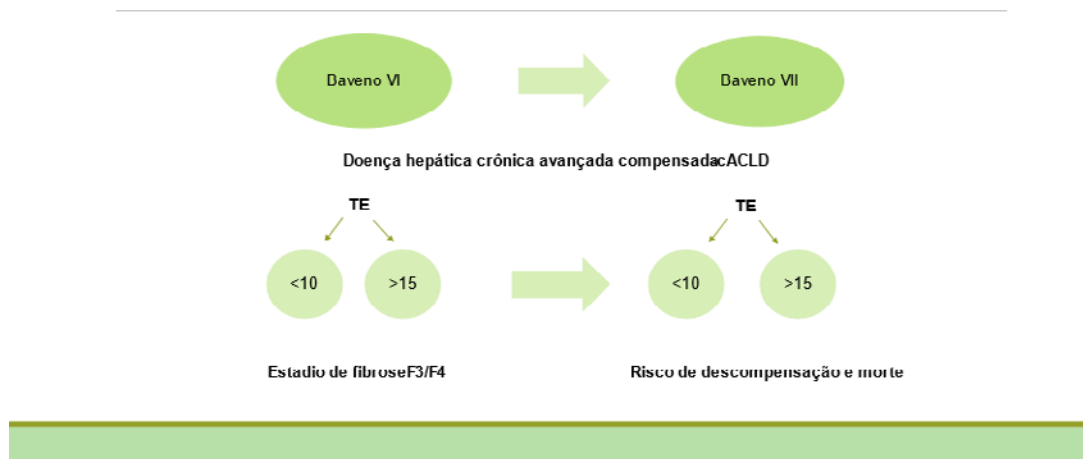


Figura 3: Diferença de interpretação de pontos de corte entre o BAVENO VII

Outro conceito novo e importante seria o da (re) compensação da doença hepática crônica através da resolução da causa de base ou fator etiológico como abstinência alcoólica, cura da hepatite C, perda de 15% do peso na secundária à NASH. Estes pacientes teriam a melhora sustentada da função hepática.

A SSM na TE pode ser usada ainda para excluir e diagnosticar cACLD por HCV não tratada, e HBV tratada ou não, e para excluir ou diagnosticar Hipertensão Portal Significativa -CSPH (se $SSM < 21$ kPa ou $SSM > 50$ kPa, respectivamente). Se a $SSM \leq 40$ kPa por TE existe baixa probabilidade de varizes., e desta forma poderemos decidir por evitar a EDA. Isso é importante principalmente em idosos, e nos pacientes com arritmia ou outras condições com maior risco de realizar a endoscopia digestiva alta. Enfim o BAVENO VII contribuiu para facilitar o monitoramento da HP com métodos não invasivos, em especial o SSM passa a ser de fundamental importância prática.

Referências

1. BavenoVII Guidelines, De Franchis et al. JHepatol2021/J Hepatol .2022 abril;76(4):959-974.
2. Reiberger T. , Hepatol Commun. 2022 May;6(5):950-964.
3. Dajti E et al. Am J Gastroenterol. 2022 Nov 1;117(11):1825-1833.

Elastografia esplênica – usos atuais e perspectivas futuras

Flavia Ferreira Fernandes

Professora Adjunta de Clínica Médica da UERJ
Doutora em Medicina Interna pela UERJ
Mestre em Saúde Coletiva (Epidemiologia) pela UERJ
Hepatologista do Hospital Glória Dor

A hipertensão portal é uma das principais causas de complicações graves (ascite, encefalopatia hepática e hemorragia por varizes gastroesofágicas) e de óbito em pacientes com cirrose. Recomenda-se que pacientes com cirrose sejam avaliados em relação à presença ou à gravidade da hipertensão portal periodicamente, para que medidas profiláticas possam ser implementadas.

O padrão ouro para a determinação da pressão portal é o gradiente de pressão porto hepático. Trata-se de procedimento invasivo que, segundo o consenso europeu para manejo de hipertensão portal (Baveno VII), deve ser reservado para ser utilizado apenas no âmbito de estudos em que novas terapias para reduzir a hipertensão portal estejam sendo avaliadas.

A hipertensão portal também pode estar presente sem que haja cirrose. A hipertensão portal não cirrótica (HPNC) se caracteriza por função hepática preservada associada a citopenias decorrentes da esplenomegalia. Há sinais de hipertensão portal e a manifestação mais comum é a hemorragia digestiva varicosa. A biópsia hepática é mandatória para afastar cirrose.

As varizes esofagogástricas (VEG) são a forma mais relevante de colaterais porto-sistêmicas pois a sua ruptura leva a hemorragia digestiva varicosa, a complicação mais letal da cirrose. As VEG se desenvolvem quando o GPPH está, pelo menos, entre 10 e 12 mmHg. Cerca de 50% dos pacientes com cirrose apresentam VEG, e a sua presença se correlaciona com a gravidade da doença: enquanto 40% dos pacientes com CHILDA apresentam VEG, elas são encontradas em 85% dos pacientes CHILDC.

Até recentemente a pesquisa de VEG por endoscopia digestiva alta (EDA) era a forma mais empregada de detectar hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS). Recomendava-se que todo paciente com diagnóstico de cirrose realizasse pesquisa de VEG e, na presença de VEG de grosso calibre ou de fino calibre com sinais de cor vermelha, iniciasse profilaxia primária de sangramento varicoso. Tanto o GPPH quanto a EDA são métodos seguros, porém invasivos, e que podem gerar desconforto ao paciente, além de elevar o custo do sistema de saúde. Além disso, a prevalência de VEG que indicam profilaxia, em

uma população de cirróticos, está em torno de 15 a 25%, ou seja, a maioria dos pacientes que eram submetidos à EDA ou não apresentam varizes ou não tinham indicação de qualquer medicação.

Nas últimas décadas, marcadores não invasivos de hipertensão portal têm sido estudados, no intuito de reduzir o número de EDAs realizadas. Dentre os métodos estudados, o que mostrou mais evidências de ser capaz de detectar varizes esofagianas é a elastografia transitória, tanto hepática (EHT) quanto esplênica (EET) (Fibroscan®).

A EHT trata-se de um método simples, de rápida aquisição e resultado imediato, pequena variabilidade inter-observador, curta curva de aprendizado, bem aceito pelos pacientes e que pode ser repetido inúmeras vezes, caso seja desejado. Baseia-se na medida de uma propriedade física intrínseca do parênquima dos órgãos sólidos que é a sua elasticidade ou rigidez, de acordo com a quantidade de fibrose presente.

Em 2015, o consenso europeu para manejo de hipertensão portal (Baveno V), propôs que métodos não-invasivos poderiam substituir a realização de EDA na pesquisa de VEG que necessitam de profilaxia. De acordo com o Baveno V, pacientes portadores de cirrose de etiologia viral (hepatite B e C) poderiam ter a sua EDA de rastreio de VEG adiada caso apresentassem EHT < 20 kPa e Plaquetas > 150.000. Estes pacientes deveriam ser seguidos com elastografia e contagem de plaquetas anualmente, e realizar EDA caso a elastografia ultrapasse a medida de 20 kPa ou a plaquetometria caia abaixo de 150.000. Esta estratégia foi prontamente validada em estudos de vida real, com redução geral de EDAs desnecessárias de 20-30%.

No entanto, a partir de um determinado ponto do espectro de gravidade da hipertensão portal, o componente puramente intra-hepático de deposição de matriz extracelular deixa de ser tão significativo e as alterações circulatórias (colaterais porto-sistêmicas) se destacam. Devido a isto, o desempenho da EHT como preditor de varizes em pacientes com GPPH acima de 12 mmHG não é tão satisfatório. O mesmo ocorre na sua utilização como controle de resposta para tratamentos com betabloqueadores, por exemplo.

De longa data, a esplenomegalia é considerada um sinal indireto de hipertensão portal. Inicialmente, o aumento do volume do baço era atribuído apenas aos fatores relacionados ao aumento de fluxo sanguíneo no órgão. No entanto, a esplenomegalia da hipertensão portal não representa apenas congestão passiva do órgão. Além da maior circulação, há também alterações estruturais e funcionais como a proliferação e hiperativação do tecido linfóide esplênico, angiogênese e fibrogênese.

A avaliação do baço como preditor de complicações da hipertensão portal foi primeiramente proposta por Gianini et al com a relação de plaquetas/diâmetro do baço ("plaqueta-baço") como preditora de VEG. Posteriormente, Kim et al propôs a associação de EHT com o "plaqueta-baço" e, finalmente, Berzigotti et

al propuseram o PH risk score, que associava o gênero, além da EHT e “plaqueta-baço”, na predição de VE.

Em seguida, Stafenescu et al propuseram estudo em que avaliaram a EET como um possível método de detecção da progressão da hipertensão portal. Foram comparados os valores da EET de um grupo de controles saudáveis, portadores de hepatite C crônica sem cirrose e portadores de cirrose por VHC. Os valores da EET aumentaram de forma progressiva conforme o tamanho das varizes esofagianas. Para valores de EET acima de 46.4Kpa presença de varizes esofagianas foi detectada com acurácia de 80.45% e com uma AURoc de 0.781. Como fatores que influenciaram no sucesso da obtenção dos valores da EET foram encontrados: diâmetros longitudinal e transversal do baço, bem como sua área total. Quanto menores as dimensões do baço, menor o sucesso na detecção da elastografia. Quando associado os valores da EHT e da EET, a acurácia obtida foi de 88.52%. O autor concluiu que EHT e EET são marcadores independentes de hipertensão portal e, portanto, se somados, podem aumentar a acurácia diagnóstica da elastografia.

Mais recentemente, no consenso de Baveno VII, foi introduzida a avaliação da EET como mais uma ferramenta não invasiva de avaliação de HPCS. Valores de EET avaliados pelo Fibroscan[®] menores que 21kPa afastam a presença de CSPH e valores acima de 50 kPa confirmam a presença de CSPH. Ainda, nos pacientes que apresentam EHT > 20 kPa ou contagem de plaquetas menor que 150.000, que necessitariam realizar EDA, EET < 40 kPa identificaria aqueles com baixo risco de HPCS, portanto, eliminando a necessidade de EDA. Novamente, essa utilidade da EET na prática clínica pode ser confirmada por estudos que demonstraram não inferioridade da EET na detecção de varizes esofagianas, quando comparada à EDA. Além disso, o uso combinado da EHT e da EET permitiria a redução de 50% das EDAs realizadas para rastreamento.

Além da sua aplicação na detecção de HPCS, a EET vem sendo estudada na predição de outros desfechos clínicos relacionados à hepatopatia crônica. Em 2014, Colecchia et al publicaram estudo no qual a EET foi capaz de prever descompensação hepática com acurácia equivalente à do GPPH, no seguimento de 2 anos. De forma interessante, essa associação com desfechos clínicos foi independente da presença de varizes. Pacientes com valores de EET avaliada pelo Fibroscan[®] menores de 54 kPa, teriam baixo risco de eventos clínicos desfavoráveis em 2 anos (VPN 0,975, 95% IC: 0,868-0,999). Em outro estudo, Dajti et al demonstraram que o uso pareado da EET, antes e após o tratamento antiviral de pacientes com hepatite C crônica e HPCS, foi preditor de descompensação clínica no seguimento de 2 anos. Pacientes com EET > 54 kPa pré-tratamento e que não obtiveram uma redução de, pelo menos, 10% deste valor, permaneceram sob maior risco de descompensação, mesmo após a erradicação viral.

Na HPNC a associação da EHT e da EET pode ser muito útil em diferenciá-la da cirrose. Na HPNC, a EHT pode ser normal ou discretamente elevada. Quando

pequenas elevações da rigidez hepática estão associadas a sinais inequívocos de hipertensão portal, deve-se investigar causas de HPNC. Nesse contexto, a EET pode contribuir para o diagnóstico diferencial. A relação EET/EHT é significativamente maior que na HPNC que na cirrose.

A elastografia hepática transitória foi a primeira modalidade de elastografia a ser desenvolvida e implementada na prática clínica. Disponível há cerca de 20 anos, dispõe de vasta literatura de validação e é a única modalidade de elastografia recomendada pelo Consenso de Baveno VII 1 atualizado em dezembro de 2021. Nos últimos dez anos houve grande avanço na área de elastografia por ultrassonografia. Nessa modalidade a rigidez dos tecidos é avaliada por ondas de ultrassom chamadas de shear wave. A elastografia por ultrassonografia pode ser dividida em duas modalidades principais: a point shear wave (pSWE) e a 2D shear wave (2DSWE). Apesar de haver diversos estudos em andamento, ainda não estão estabelecidos na literatura pontos de corte para a elastografia esplênica por US.

A elastografia esplênica é ferramenta útil no diagnóstico e prognóstico da hipertensão portal cirrótica e no diagnóstico diferencial entre a hipertensão portal cirrótica e não cirrótica.

Referências

1. de Franchis R BJ, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2022;76(4):959-74.
2. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *HEPATOLOGY* 1985;5:419-424.
3. Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
4. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-1449.
5. de Franchis R et al. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2010.
6. Kim BK, Kim DY, Han KH, Park JY, Jim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1654-1662.
7. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200-1205.
8. Stafenescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol and Hepatol* 2011; 26:164-170.
9. Colecchia A, Colli A, Casazza G, MAndolesi D, AChiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen Stiffness can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2014; 60(6):1158-64.
10. Dajti E, Ravaioli F, Colecchia A, Marasco G, Reggiani MLB, Colli A, et al. Spleen stiffness measurements predict the risk of hepatic decompensation after direct-acting antivirals in HCV cirrhotic patients. *Ultraschall in Med* 2020; jul 16.

Ultrassom na Rotina do Hepatologista

Giovana Dal Pozzo Sartori Dumoncel

Hepatologista em Ijuí-Rio Grande do Sul
Preceptora da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul- UNIJUÍ

Fernanda Schild Branco de Araújo

Hepatologista em Porto Alegre- Rio Grande do Sul
Professora da Faculdade CETRUS- São Paulo
Ultrassonografista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia

Destaques

• O domínio da técnica ultrassonográfica pode revolucionar a prática da Hepatologia clínica. Permitindo rastreamento de Carcinoma Hepatocelular, acompanhamento de nódulos benignos, diagnóstico de MASLD, cirrose e doenças das vias biliares, é possível acelerar diagnósticos e tratamentos e otimizar recursos em saúde. Diversos softwares adicionais foram lançados recentemente, como a Elastografia Shearwave (SWE), o Coeficiente de Atenuação e a Dispersão SWE, que associados a técnicas anteriores como o Doppler e o Ultrassom com Contraste, fornecem avaliação multiparamétrica do fígado.

A Ultrassonografia foi iniciada no Brasil na década de 70 pelas suas aplicações em Ginecologia e Obstetrícia. Ao longo dos últimos 50 anos, a tecnologia esteve em constante evolução, agregando dispositivos auxiliares como o modo Doppler, o modo 3D e mais modernamente o Ultrassom com Contraste (CEUS), a Elastografia Shearwave, o Coeficiente de Atenuação e o Coeficiente de Dispersão, Softwares que foram desenvolvidos para o estudo do fígado, fornecendo informações diagnósticas e prognósticas a respeito das doenças hepáticas. Por esse motivo, o Ultrassom tem sido visto como o novo estetoscópio do Hepatologista, sendo capaz de revolucionar a maneira que praticamos essa especialidade.

Diversas são as aplicações clínicas do método a serviço do hepatologista. Em primeiro lugar, vivemos uma epidemia de esteatose hepática que atinge aproximadamente 25% da população, doença renomeada recentemente MASLD, sabidamente relacionada ao desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular mesmo na ausência de hepatopatia crônica avançada. O diagnóstico da doença é feito por métodos de imagem, em especial o Ultrassom abdominal,

que é recomendado como ferramenta de primeira linha na guia da EASL de 2021 de métodos não invasivos para avaliação de doenças hepáticas. Esse exame pode ser realizado na própria consulta médica e fornecer diagnóstico imediato, abreviando o tempo até o início do tratamento. Além disso, o ultrassom permite ao médico realizar controle de tratamento com o Modo-B e com os softwares de coeficiente de atenuação que quantificam a esteatose, observando-se redução da graduação e a resolução completa do acometimento hepático.

Sabemos que o diagnóstico de cirrose em pacientes com fator etiológico tratado como nos casos de resposta virológica sustentada em HCV, HBV em tratamento e doença hepática alcoólica em abstinência é dificultado quando se faz uso da Elastografia isoladamente, pois os valores absolutos de rigidez porém ser subestimados devido à resolução da inflamação, tendo nesse cenário maior valor prognóstico que diagnóstico. O diagnóstico de hepatopatia crônica nesses casos pode e deve ser feito pelo Ultrassom modo-B, quando há evidências de alterações morfológicas compatíveis com cirrose. O uso desse método pelo hepatologista já permite inclusive inclusão imediata em programa de screening para Carcinoma Hepatocelular, que será feito no mesmo momento do diagnóstico ultrassonográfico.

Em paciente cirróticos, o Ultrassom traz informações preciosas no estadiamento e manejo da doença, evidenciando sinais de Hipertensão portal clinicamente significativa, traduzidos por aumento do calibre da veia porta ou suas tributárias, esplenomegalia, presença de ascite ou de circulação colateral (shunts). Conforme definido em BAVENO VII, somos autorizados a iniciar profilaxia com betabloqueadores não seletivos na presença de qualquer um desses sinais ao exame de ultrassom, melhorando desfechos de descompensação e sobrevida.

Em episódios de descompensação da cirrose, o ultrassom permite respostas rápidas: houve trombose da veia porta? Há nódulos sugestivos de CHC? Há ascite? O Ultrassom doppler é um grande aliado nessa avaliação, permitindo observar fluxo monofásico nas veias hepáticas e redução na velocidade de fluxo da veia porta ou até mesmo inversão de fluxo (hepatofugal), demonstrando sinais de hipertensão portal. Para manejo de paciente com ascite, o ultrassom na mão do hepatologista é fundamental, permitindo melhor controle de doses de diuréticos e certeza quanto à presença de líquido livre, o que pode ser um grande desafio no exame físico, especialmente em casos de pequena ascite.

As aplicabilidades do Ultrassom na rotina clínica do Hepatologista são inúmeras, cito aqui apenas as principais, lembrando de sua importância no diagnóstico de alterações biliares como colelitíase, colecistite aguda ou crônica, dilatação de vias biliares, identificação e acompanhamento de nódulos benignos, poupando tempo e recurso em ressonâncias e tomografias desnecessárias. Para essa abordagem de nódulos, temos a possibilidade de associar o software de Ultrassom Contrastado (CEUS), fazendo diagnósticos precisos sem necessidade de estudos radiológicos adicionais.

Carcinoma Hepatocelular

O Carcinoma Hepatocelular é a sexta neoplasia mais comum no mundo e a quarta maior causa de mortes relacionadas a câncer globalmente. Mais de 90% dos casos de CHC ocorrem em pacientes cirróticos, com uma incidência anual que varia entre 1 e 6%. Além disso, com o aumento progressivo dos casos de MASLD, espera-se que o número de casos diagnosticados pelo hepatologista seja ainda maior. Outros fatores de risco como Hepatite B crônica e exposição a Aflatoxinas podem levar ao CHC em pacientes não cirróticos, embora nesses casos não exista ainda recomendação de rastreamento regular. O Screening é indicado para pacientes cirróticos, e o método de escolha conforme o Guideline da EASL para manejo de Hepatocarcinoma é o ultrassom, que também é aplicado para monitorar outras condições, como desenvolvimento de hipertensão portal incluindo ascite e trombose portal.

Uma Metanálise que incluiu 19 estudos demonstrou que o rastreamento de CHC por US detectou a maioria dos tumores antes de eles apresentarem-se clinicamente, com sensibilidade de 94%, entretanto, o US foi menos efetivo para detecção de CHC precoce, com sensibilidade caindo para 63%, fato que pode ser atribuído ao preparo técnico dos ultrassonografistas e à qualidade do exame prestado. Em cenários em que o exame foi executado por operador especializado e em máquinas adequadas, a sensibilidade para diagnóstico de CHC precoce ou pequeno pode chegar a 91%, com apenas 1,4% dos tumores diagnosticados sendo maiores que 3cm (Sat et al, 2009). O diagnóstico pode ser ainda melhor quando utilizadas técnicas auxiliares como a ferramenta Doppler e o Ultrassom contrastado (CEUS), esse último sendo capaz de fazer diagnóstico de CHC de acordo com as características da impregnação pelo contraste apresentadas pela lesão. Além disso, o CEUS pode ser utilizado para controle de resposta após tratamento percutâneo de CHC.

No cenário brasileiro, mais de 70% dos CHC são diagnosticados em estágio avançado, dado que expõe a fragilidade do nosso programa de Screening nacional, e a necessidade de o hepatologista empenhar-se em desempenhar o rastreamento nos próprios serviços de ambulatório especializados no cuidado dos pacientes com cirrose hepática, garantindo melhores resultados, tratamento precoce e melhores desfechos em sobrevivência para esses pacientes em risco. É evidente uma necessidade geral de mais profissionais capacitados na técnica ultrassonográfica, visto as demandas crescentes e muitos centros de radiologia sobrecarregados com longas listas de espera, impossibilitando a aplicabilidade de um rastreamento de CHC semestral nos pacientes cirróticos a nível de saúde pública. Além disso, a grande demanda e agendas lotadas implicam em exames realizados com tempo de execução muito curto nas clínicas de ultrassom de todo o país, dificultando a realização de avaliações detalhadas, capazes de identificar pequenos nódulos hepáticos, compatíveis com CHC precoce.

Há mais de 20 anos sabemos em uma pesquisa publicada no Reino Unido que a maioria dos Gastroenterologistas está interessada em treinamento em Ultrassom com foco nas condições hepatobiliares, e em muitos países europeus, treinamento formal em ultrassonografia é considerado parte necessária no currículo de formação em gastroenterologia. Há evidência suficiente na literatura educacional acerca dos benefícios de ensinar estudantes e residentes a manejarem o ultrassom point-of-care (POCUS) em diversas especialidades médicas, o que pode levar a melhores desfechos clínicos. Diversas iniciativas internacionais estão em andamento para capacitar hepatologistas para o uso do Ultrassom como ferramenta de trabalho, como os cursos de Ultrassom e Elastografia Hepática fornecidos pelas organizações internacionais EASL e a ALEH.


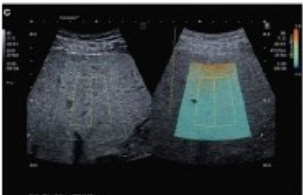
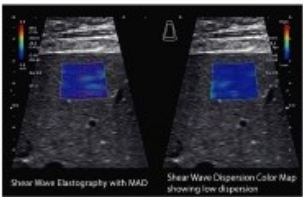

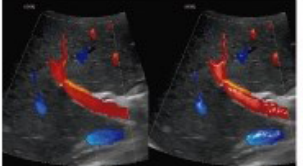
O ultrassom pode transformar-se no estetoscópio do hepatologista, complementando o exame físico tradicional e dando respostas imediatas, disponíveis no atendimento ambulatorial. A importância da elastografia hepática já está muito bem descrita e é parte da nossa prática especialmente na medicina privada, entretanto sabemos que a realidade dos serviços públicos é de incertezas quanto a presença de fibrose e muitas vezes incertezas quanto ao diagnóstico de cirrose, especialmente nos pacientes em que ainda não há hipertensão portal estabelecida. A Elastografia por Ultrassonografia entra no mercado como uma alternativa muito mais acessível do que a Elastografia Transitória, possibilitando que a sua utilização e disponibilidade possa tornar-se realidade em diversos serviços, mesmo nos locais mais remotos.

A disponibilidade de técnicas de ultrassonografia com softwares adicionais como Elastografia, Doppler e Contraste poderiam poupar recursos significativos, evitando a necessidade de outros exames complementares como tomografias, ressonâncias, biópsias hepáticas e endoscopias. Em alguns serviços da Europa, a realização periódica de elastografia já auxilia inclusive na definição da periodicidade do acompanhamento clínico do paciente, sabendo que maiores resultados de dureza hepática representam um paciente que tem maior chance de descompensação, desenvolvimento de CHC e morte, sendo mais um fator a ser considerado na otimização da alocação de recursos em saúde. Além disso, a adesão ao tratamento e às condutas médicas aumenta quanto mais facilitado e rápido é o processo diagnóstico, possivelmente aumentando o número de pacientes tratados e com diagnóstico precoce em todos os serviços do Brasil.

Um dos principais desafios do exame de Ultrassom é o fato de ele ser operador dependente- motivo pelo qual em muitos casos temos dificuldade em confiar em exames realizados em serviços de radiologia que desconhecemos. Não parece natural a conclusão de optar por treinarmos os nossos próprios hepatologistas para executar um exame com excelência, garantindo melhores resultados? Da mesma forma, em locais onde não há serviços de radiologia especializados, o ideal é que os ultrassonografistas tenham treinamentos específicos em ultrassom na hepatologia, assegurando melhor qualidade dos exames oferecidos,

Especialmente em instituições que oferecem Residência Médica em Hepatologia, o ensino do Ultrassom Hepático deveria fazer parte da grade de conteúdos programáticos, trazendo capacitação em exames similarmente à prática de endoscopias nos programas de Gastroenterologia, servindo ao benefício do estudante e dos pacientes atendidos. Nos consultórios privados de hepatologia, disponibilizar exames de Ecografia hepática parece ser o futuro da medicina de excelência, permitindo avaliações avançadas com os Softwares de Elastografia, Atenuação para pesquisa de esteatose, Doppler, Contraste e técnicas de dispersão que são capazes de avaliar inflamação hepática, permitindo um estudo multiparamétrico com informações muito similares às fornecidas pela biópsia hepática, de forma rápida e não invasiva.

Ginecologistas e obstetras vêm realizando ultrassom obstétrico há mais de 30 anos. Cardiologistas revolucionaram a especialidade com a ecocardiografia. Cirurgiões vasculares, ortopedistas, dermatologistas, todos estão especializando-se no domínio do método ultrassonográfico para ampliar fronteiras em suas especialidades. É chegada a nossa vez.

SOFTWARES AUXILIARES NA AVALIAÇÃO DAS DOENÇAS HEPÁTICAS POR ULTRASSOM		
SOFTWARE		APLICAÇÃO
	Elastografia Shearwave	Avaliação de rigidez hepática
	Coefficiente de atenuação	Quantificação de esteatose hepática
	Dispersão Shearwave	Avaliação de inflamação hepática
	CEUS	Ultrassom contrastado
	Doppler	Avaliação de fluxo sanguíneo

Referências

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne C, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer D, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot B, Korenjak M, Kowdley K, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell E, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Jun 24. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Epub ahead of print. PMID: 37363821.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. IARC (2020).
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817. PMID: 29628281.
4. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Lédínghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Gorla O, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Buffet C, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Benhamou Y, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Capron D, Thieffin G, Hillaire S, Di Martino V, Nahon P, Chevret S; ANRS C012 CirVir Group. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS C012 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):737-50. doi: 10.1002/hep.27743. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25678021.
5. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):323-338. doi: 10.1002/hep.32542. Epub 2022 Nov 8. PMID: 35478412; PMCID: PMC9970023.
6. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):37-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19392863; PMCID: PMC6871653.
7. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Kanai F, Obi S, Kato N, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2009 Dec;3(4):544-50. doi: 10.1007/s12072-009-9145-y. Epub 2009 Aug 6. PMID: 19669240; PMCID: PMC2790585.
8. Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography*. 2018 Jan;37(1):25-35. doi: 10.14366/usg.17037. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28830058; PMCID: PMC5769944.
9. Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, Numata K, Kitano M, Kumada T, Izumi N, Sumino Y, Ogawa C, Akazawa K. B-Mode Ultrasonography versus Contrast-Enhanced Ultrasonography for Surveillance of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial. *Liver Cancer*. 2019 Jul;8(4):271-280. doi: 10.1159/000501082. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31602370; PMCID: PMC6738204.
10. Jamieson CP, Denton ER, Burnham WR. Do gastroenterologists want to be trained in ultrasound? A national survey of trainees in gastroenterology. *Gut*. 1999 Jan;44(1):123-6. doi: 10.1136/gut.44.1.123. PMID: 9862838; PMCID: PMC1760057.

Ultrassom no Diagnóstico e Monitoramento das Hepatopatias Crônicas

Cláudia Lemos da Silva

Médica formada pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - USP-RP

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Médica do Serviço de Ultrassonografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - HC-UFU por concurso público federal

Introdução

As hepatopatias crônicas representam um problema de saúde significativo em todo o mundo, com uma ampla gama de etiologias, incluindo hepatites virais crônicas, doença hepática gordurosa não alcoólica, cirrose alcoólica, doenças hepáticas autoimunes, entre outras, representando um desafio diagnóstico e terapêutico significativo. O diagnóstico precoce e a avaliação da extensão do dano hepático são cruciais para orientar o tratamento e prever a progressão da doença.

Nesse contexto, o ultrassom tem sido amplamente utilizado devido às suas vantagens inerentes.

Avaliação Ultrassonográfica

O diagnóstico e monitoramento das hepatopatias crônicas são essenciais para a tomada de decisões clínicas adequadas e o manejo eficaz dessas condições. O ultrassom é uma modalidade de imagem amplamente utilizada devido à sua não invasividade, ampla disponibilidade e capacidade de fornecer informações morfológicas e funcionais do fígado, além do seu baixo custo.

O método ultrassonográfico é baseado na emissão de ondas sonoras de alta frequência e na detecção dos ecos resultantes. Os dispositivos de ultrassom utilizam transdutores para emitir e receber essas ondas sonoras, gerando imagens em tempo real do fígado e de estruturas adjacentes.

É um exame indolor e não envolve a exposição a radiações ionizantes, o que o torna especialmente adequado para crianças, mulheres grávidas e pacientes que precisam ser submetidos a exames repetidos ao longo do tempo.

No ultrassom, os achados morfológicos nas hepatopatias crônicas podem variar dependendo da etiologia da doença. No entanto, algumas características comuns são observadas. Hepatomegalia, irregularidades na superfície hepática, alterações na ecogenicidade e na ecotextura, além de alterações vasculares e esplenomegalia podem ser encontradas em várias condições, como cirrose, hepatite crônica e doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, a presença de nódulos hepáticos sugere a possibilidade de carcinoma hepatocelular. O ultrassom também pode detectar a presença de cistos hepáticos e abscessos, que podem ocorrer em algumas hepatopatias crônicas.

Além da avaliação morfológica, o ultrassom também permite a quantificação do fluxo sanguíneo hepático por meio da técnica de Doppler, fornecendo informações adicionais sobre a função hepática.

A sensibilidade e a especificidade do ultrassom hepático podem variar dependendo da condição específica em consideração. No entanto, é uma ferramenta de triagem útil e não-invasiva que pode detectar uma variedade de anormalidades hepáticas e orientar a necessidade de intervenções adicionais, como biópsia hepática ou estudos de imagem mais detalhados.

O Doppler colorido é uma técnica utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo hepático. Nas hepatopatias crônicas, alterações no padrão de fluxo podem ser observadas. Por exemplo, a presença de hipertensão portal pode ser identificada pela dilatação de vasos portais e colaterais. Além disso, o estudo do fluxo sanguíneo hepático pode fornecer informações sobre a gravidade da fibrose hepática, uma vez que a fibrose avançada pode resultar em alterações no padrão de fluxo.

O ultrassom também é útil para monitorar a progressão das hepatopatias crônicas ao longo do tempo e avaliar a resposta ao tratamento. Através de exames seriados, é possível observar mudanças na morfologia hepática, como o desenvolvimento de cirrose ou a regressão de lesões hepáticas benignas.

O avanço da tecnologia ultrassonográfica tem permitido o uso de novas técnicas de avaliação ecográfica, como a elastografia hepática por ultrassom e a ultrassonografia contrastada. A elastografia hepática é uma técnica não invasiva que mede a rigidez do fígado, fornecendo uma estimativa da fibrose hepática. Através da aplicação de ondas de cisalhamento, é possível avaliar a elasticidade do tecido hepático, auxiliando na classificação e monitoramento da progressão da doença. Essa técnica tem se mostrado promissora no diagnóstico das hepatopatias crônicas, permitindo uma avaliação mais precisa da fibrose hepática quando comparada aos métodos tradicionais de biópsia hepática.

A ultrassonografia contrastada é outra técnica avançada que permite a visualização detalhada da vascularização hepática. Um agente de contraste é injetado na corrente sanguínea do paciente, tornando possível a avaliação do fluxo sanguíneo e a detecção de lesões hepáticas focais, como tumores. A utilização da ultrassonografia contrastada tem demonstrado um aumento na

sensibilidade e especificidade na detecção de lesões hepáticas, além de auxiliar na diferenciação entre lesões benignas e malignas.

Também novos métodos de quantificação da gordura hepática têm sido desenvolvidos pelos diversos fabricantes, permitindo uma classificação mais precisa da esteatose hepática e também melhor seguimento da terapêutica proposta.

O ultrassom hepático também pode ser usado em procedimentos intervencionistas, como a orientação para biópsias de fígado e a colocação de drenos ou cateteres.

Embora o ultrassom seja uma ferramenta valiosa no diagnóstico e monitoramento das hepatopatias crônicas, ele apresenta algumas limitações. Por exemplo, a presença de excesso de gordura no fígado pode dificultar a visualização de estruturas hepáticas profundas. Além disso, a obesidade e a presença de gases intestinais podem afetar a qualidade das imagens. Nessas situações, técnicas de imagem complementares, como a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada, podem ser necessárias.

Além disso, a interpretação das imagens do ultrassom pode ser influenciada pela habilidade e experiência do operador. Portanto, é importante que o ultrassom seja realizado por profissionais treinados e experientes na técnica.

Avanços recentes têm sido feitos para superar essas limitações. Por exemplo, a criação de transdutores de frequência mais alta melhora a resolução das imagens e a capacidade de detectar lesões hepáticas menores.

Conclusão

O ultrassom desempenha um papel fundamental no diagnóstico e monitoramento das hepatopatias crônicas. Sua ampla disponibilidade, baixo custo, ausência de radiação ionizante e capacidade de fornecer informações morfológicas e funcionais do fígado o tornam uma ferramenta de grande utilidade na prática clínica.

Embora apresente algumas limitações, os avanços tecnológicos têm permitido melhorias significativas na qualidade e precisão das imagens ultrassonográficas.

No futuro, espera-se que essas melhorias continuem a aprimorar a capacidade do ultrassom em fornecer informações detalhadas sobre as hepatopatias crônicas, contribuindo para um diagnóstico mais precoce, um monitoramento mais eficaz e um melhor manejo dessas condições, através da avaliação ultrassonográfica multiparamétrica.

Referências

1. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut* 2020;69(3):564.
2. Allan R, Thoires K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3510–20.
3. Son JY, Lee JY, Yi NJ, et al. Hepatic Steatosis: Assessment with Acoustic Structure Quantification of US Imaging. *Radiology* 2016;278:257–64.
4. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, et al. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol* 1992;16:298–303.
5. Ferraioli G, Tinelli C, De Silvestri A, Lissandrin R, Above E, Dellafiore C, Poma G, Di Gregorio M, Maiocchi L, Maserati R, Filice C. The clinical value of controlled attenuation parameter for the noninvasive assessment of liver steatosis. *Liver Int* 2016; 36: 1860-1866.
6. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep* 2017;5(2):79–89.
7. Lai M, Afdhal NH. Liver fibrosis determination. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(2):281–9.
8. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, et al. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology* 2020;296(2):263–74.
9. Park HS, Desser TS, Jeffrey RB, et al. Doppler ultrasound in liver cirrhosis: correlation of hepatic artery and portal vein measurements with model for endstage liver disease score. *J Ultrasound Med* 2017; 36(4):725–30.
10. Barr RG. Ultrasound of diffuse liver disease including elastography. *Radiol Clin North Am* 2019; 57(3):549–62.

Diagnóstico dos nódulos benignos do fígado

Fernanda Schild Branco de Araujo

O achado de nódulo hepático, em geral em exame ultrassonográfico de rotina ou realizado por outros motivos que não a avaliação hepática específica é motivo frequente de procura dos pacientes aos consultórios dos gastrohepatologistas. Precisamos então entender a epidemiologia das lesões mais frequentes, a evolução e principalmente como conduzir a investigação diagnóstica da maneira mais assertiva possível, poupando tempo e reduzindo a angústia do paciente.

Um ponto importante a ser lembrado é que os nódulos hepáticos têm uma abordagem completamente distinta quando se trata do paciente com doença hepática crônica. Aqui abordaremos as lesões focais no fígado sem cirrose e em pacientes sem fatores de risco para o carcinoma hepatocelular.

Dentre as lesões sólidas benignas mais frequentes destacamos o hemangioma, a hiperplasia nodular focal e o adenoma.

O hemangioma é o nódulo mais frequente encontrado nas ultrassonografias de rotina com prevalência descrita de 2% a 5% em estudos de imagem chegando a 20% em séries de autópsias [8,10-14]. São malformações vasculares e não possuem receptores de estrogênio, fato que justifica a ausência de crescimento com o uso de hormônios. Mais comuns em mulheres (3:1 a 6:1) entre 30 e 50 anos. Pode ser uma lesão pequena, únicas ou múltiplas com tamanhos variando de milímetros até 20cm, podem estar associados a nódulos de outras etiologias como hiperplasia nodular focal, adenomas e cistos simples. Em 40-60% dos casos, pode aumentar de tamanho, mas geralmente é um aumento lento e não significativo. São classificados como "gigantes" ou cavernosos quando são maiores de 10 cm de diâmetro. A sua principal complicação é o maior risco de ruptura especialmente se periféricos ou exofíticos.

Se for necessário prosseguimento da investigação o exame mais indicado é a Ressonância com contraste gadolínico convencional. O padrão típico é a hiperintensidade ou "brilho" na sequência T2 e o enchimento na fase arterial é na direção centrípeta com a periferia surgindo como "glóbulos" de contraste que se fundem em direção ao centro até que na fase de equilíbrio ou tardia toda a lesão está hipercaptante ou hiperintensa (cheia de contraste). O Guideline de lesões hepáticas benignas 2022 sugere nenhum seguimento para pacientes com hemangioma assintomático <10 cm e para casos sintomáticos ou com hemangiomas > 10 cm sugerem acompanhamento com ultrassom. Nos hemangiomas >15 cm, pela dificuldade de avaliar variações dimensionais por meio de ultrassom, nesses casos ressonância magnética pode ser mais precisa.

No entanto, reforçam que a qualidade de evidência para estas recomendações é muito baixa (D) e a força da recomendação 2(condicional).

A Hiperplasia Nodular Focal é a segunda lesão nodular benigna mais comum do fígado e geralmente é detectado incidentalmente durante o exame de ultrassonografia. A prevalência é de 3% e mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Geralmente é única com diâmetro inferior a 5cm, no entanto, dimensões maiores não são raras e em até 20% dos pacientes podem ser múltiplas, estarem associadas a hemangiomas hepáticos ou mais raramente a outras lesões arteriais intra-hepáticas, como telangiectasia hemorrágica hereditária. Em relação a etiologia da HNF é considerada uma resposta celular hiperplásica-proliferativa relacionadas a malformações vasculares, constituída de hepatócitos normais contendo ductos biliares desconectados da árvore biliar anatômica. Tipicamente possui uma cicatriz central em forma de estrela com septos fibrosos irradiados contendo artérias de grande calibre. Por estas características os achados ultrassonográficos são de um nódulo isoecogênico com rica vascularização no interior ao doppler que pode apresentar o padrão característico de “roda de carreta”.

A ressonância com gadolínio não diferencia a HNF do adenoma sendo necessário o uso do contraste hepatoespecífico quando a HNF fica hiperintensa na fase hepatobiliar. A evolução geralmente é estável, com crescimento discreto em alguns casos e não há risco de transformação maligna ou sangramento. Quando de dimensões maiores pode comprimir estruturas ou desencadear dor, sendo estas as poucas indicações do tratamento cirúrgico. Em adultos assintomáticos com hiperplasia nodular focal é sugerido não realizar vigilância por imagem. Em pacientes com sintomas de dor ou compressão, recusando tratamento, e em pacientes com lesões localizadas na região subcapsular ou pericaval, o acompanhamento com ultrassonografia pode ser recomendado.

Com relação ao uso de anticoncepcional oral, o maior estudo relata dados de 216 mulheres, nenhuma diferença foi encontrada entre os cinco grupos em número e tamanho das lesões. Apenas em 2,9% dos casos foi detectado crescimento, sem diferença entre os grupos. Assim, a suspensão do uso do ACO não é recomendada em pacientes com HNF. A vigilância durante a gravidez não é necessária devido a baixa probabilidade de crescimento relacionado a atividade estrogênica.

O adenoma hepatocelular é sem dúvida a mais complexa das lesões focais hepáticas benignas, tanto pela dificuldade no diagnóstico devido aos vários subtipos já conhecidos, quanto pelo adequado manejo terapêutico. É um tumor epitelial benigno que geralmente se desenvolve em mulheres jovens, único em 70-80% dos casos e com tamanho que pode variar de milímetros a 20cm.

Os sintomas são mais frequentes em lesões maiores e podem ocorrer complicações, como hemorragia e transformação maligna. Fatores de risco conhecidos para o surgimento dos adenomas são o uso de anticoncepcional oral

(ACO) e esteroides anabolizantes com razão linear em relação a dose e ao tempo de uso, obesidade, síndrome metabólica e abuso de álcool. O maior número de casos diagnosticado nos últimos anos, pode estar relacionado a importante melhoria nas técnicas de diagnóstico e ao aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica. A incidência anual é de 1/1.000.000 em mulheres que nunca usaram ACO, e 30-40/1.000.000 em mulheres que usam ACO sendo o risco maior em mulheres > 30 anos. Quando mais de 10 lesões são encontradas denomina-se adenomatose hepática.

A adenomatose hepática segundo a classificação de Bordeaux identifica seis subgrupos principais de adenomas: HNF1-alfa mutado, inflamatório, ativado por beta-catenina³ e 7-8, Sonic Hedgehog (SH) e não classificado. O subtipo de adenoma inflamatório é o mais prevalente (40-55%) são caracterizados por acentuada dilatação sinusoidal, infiltrado inflamatório e artérias distróficas, normalmente relacionados à obesidade, ao abuso de álcool e doença de armazenamento de glicogênio. No entanto, o risco de transformação maligna é considerado baixo.

O Adenoma HNF1-alfa mutado (30-40%) são caracterizadas por esteatose acentuada sem atipia ou inflamação e tem como principais fatores de risco o uso de estrogênios, e diabetes de início na maturidade dos jovens (MODY). O adenoma beta-catenina mutado representam 10-20% dos adenomas; quando sofreram mutação no exon 3 são mais frequentes no sexo masculino e tem alto risco de transformação maligna. Eles também são observados em combinação com doenças vasculares do fígado e doença de armazenamento de glicogênio tipo 1. Em cerca de 4% dos casos, o adenoma sonic-hedgehog (sH) relacionados a mulheres com sobrepeso e fígado gorduroso e usando ACO mostram risco de sangramento maior do que em outros subtipos de adenomas (71% vs. 14%). No subtipo histológico não classificável com técnicas de imagem, a biópsia está indicada para identificar o adenoma mutado em beta-catenina, com maior risco de transformação maligna, e o subtipo sH associado a sangramento espontâneo. O risco de complicações da biópsia percutânea dos adenomas é considerado baixa.

Os adenomas podem apresentar qualquer padrão de imagem ultrassonográfica, na sua maioria das vezes são hipoecogênicos ou heterogêneos e quando a gordura está presente no interior da lesão podem ser ecogênicos. Invariavelmente será necessário um exame dinâmico contrastado e o de maior acurácia é o contraste hepatoespecífico que o diferenciará da HNF por ser hipointenso na fase hepatobiliar uma vez que estas lesões não contêm ductos biliares no interior.

Como regra geral, a suspensão do ACO pode reduzir o tamanho da lesão, o risco de transformação neoplásica é de aproximadamente 5% e é muito raro em nódulos menores de 5 cm. A ressecção cirúrgica está indicada em lesões de qualquer tamanho nos homens e em adenomas maiores de 5 cm nas mulheres

que após a suspensão do ACO não reduzem de diâmetro. O risco de malignidade é de aproximadamente 5% em mulheres e 45% em homens.

O acompanhamento com RM de 6/6 meses por 18 meses e após exame ultrassonográfico anual é sugerido quando a cirurgia não está indicada. Na gestação abordagem conservadora e vigilância com ultrassonografia deve ser realizada às 14-20-26-32-38 semanas de gravidez e às 6-12 semanas pós-parto. Em mulheres com adenoma hepatocelular que farão uso de hormônios para infertilidade, é recomendada a vigilância com ultrassonografia a cada 6 semanas durante a terapia e 6 e 12 semanas após a descontinuação do tratamento hormonal. Quando há múltiplos adenomas, está indicada a ressecção cirúrgica em caso de degeneração maligna ou sangramento de uma ou mais lesões. O transplante somente é sugerido em caso de degeneração maligna ou com quando há alto risco de descompensação funcional hepática após ressecção.

Referências

1. Maurizio Pompili et al. Benign liver lesions 2022: Guideline for clinical practice of 1. Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), Associazione Italiana di Chirurgia Epatobilio-Pancreatica (AICEP), Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) – Part II - Solid lesions *Digestive and Liver Disease* 54 (2022) 1614–1622
2. Hepatic Adenoma Subtypes on Hepatobiliary Phase of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR* 220:28–39, 2023
3. Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(8):953–65
4. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022 novembro;19:703–716. Tumores benignos do fígado: compreendendo a fisiologia molecular para adaptar o manejo clínico
5. *British J Hosp Med* 2020, 2 de novembro;81(11):1–22. Focal lesions of the liver: imaging appearances and management
6. Matthew DF McInnes, *Radiology* 2015 Nov;277(2):413–23. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging—A Systematic Review
7. Reizine E. Hepatospecific MR contrast agent uptake on hepatobiliary phase can be used as a biomarker of marked-catenin activation in hepatocellular adenoma *Eur Radiol.* 2021 May;31(5):3417–3426.

Quantificação de Gordura Hepática por ultrassom

Dimas Carnaúba

Diretor Clínico e Elastografia Hepática do Centro de Referência e Treinamento de São Paulo
Elastografia Hepática no Hospital dos Servidores Públicos Municipais de São Paulo
Coordenador do Curso de Elastografia da NEXUS – Brasília – DF
Sócio das Sociedades Brasileiras de Hepatologia e Ultrassonografia

Destaques

- *A quantificação da gordura hepática por ultrassom é uma técnica não invasiva utilizada para diagnosticar condições como esteatose hepática e monitorar a progressão dessas condições ao longo do tempo.*
- *Novos métodos de ultrassom quantitativo (QUS) estão sendo desenvolvidos para avaliar o teor de gordura hepática de forma mais precisa e detalhada.*

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), é uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado. Essa acumulação de gordura ocorre em pelo menos 5% dos hepatócitos (células hepáticas) e é de fato, uma das doenças hepáticas mais comuns no mundo ¹. Sua prevalência está relacionada ao aumento da obesidade e aos componentes da síndrome metabólica. Em média, a prevalência varia de 5% a 30% na população geral, dependendo da região geográfica ². No entanto, em pacientes com diabetes tipo 2, a prevalência pode ser ainda maior, atingindo cerca de 55% a 80%. Estimativas sugerem que mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo são afetados por essa condição.²

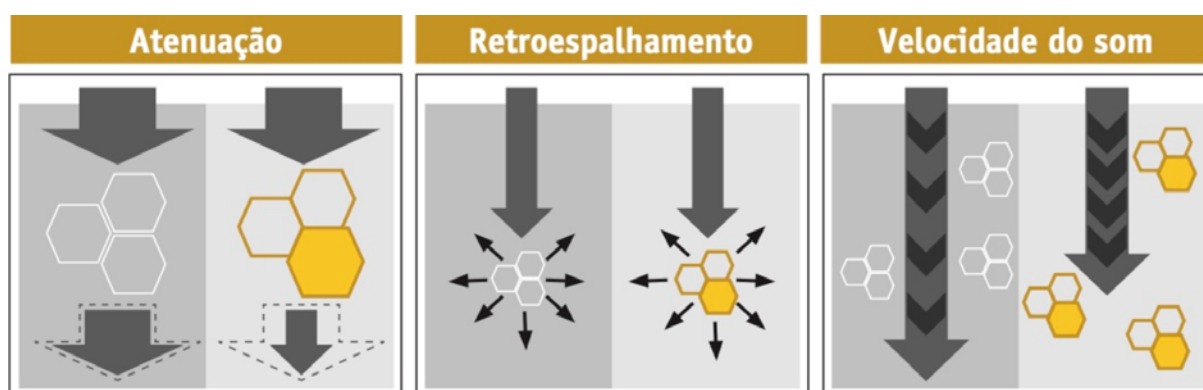
A ecografia convencional de modo B é uma modalidade amplamente utilizada para avaliar a esteatose hepática de forma não invasiva. A esteatose hepática é caracterizada pela hiperecogenicidade (maior brilho na imagem de ultrassom) do tecido hepático e pela atenuação crescente das ondas de ultrassom nas partes mais profundas do fígado conforme a esteatose aumenta. Os resultados da ultrassonografia para detecção de esteatose hepática baseiam-se na avaliação da ecogenicidade do fígado (quão brilhante ele aparece na imagem), no contraste entre o fígado e o rim, na visualização dos vasos dentro do fígado, no parênquima hepático (tecido do fígado) e no diafragma.³

No entanto, é importante notar que a avaliação ultrassonográfica de fígados gordurosos é em grande parte baseada na experiência do operador, e a detecção da quantidade exata de gordura no fígado é frequentemente uma estimativa subjetiva. A sensibilidade relatada para detectar esteatose leve (teor de gordura entre 5% e 33%) usando o ultrassom é de cerca de 60,9% a 65,0%.⁴

Apesar das limitações mencionadas, as diretrizes de prática clínica da Associação Europeia para o Estudo do Fígado, juntamente com a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes e a Associação Europeia para o Estudo da Obesidade, sugerem que, até o momento, a ecografia de modo B é o procedimento preferido para diagnóstico por imagem em adultos com doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD).⁴

Recentemente novos métodos de ultrassom quantitativo (QUS) estão sendo desenvolvidos para avaliar o teor de gordura hepática de forma mais precisa e detalhada. O uso da análise dos ecos de radiofrequência (RF) detectados pelo transdutor ultrassônico é uma abordagem promissora para quantificar a quantidade de gordura presente no fígado.

Quando uma onda ultrassônica passa pelo tecido hepático, ocorrem várias interações que resultam em absorção de energia, reflexão e dispersão. Essas interações são influenciadas pela estrutura local do tecido, incluindo a quantidade de gordura presente. A energia ultrassônica refletida de volta ao transdutor é capturada como o sinal de eco ultrassônico ou sinal RF. Esse sinal RF contém informações detalhadas sobre as propriedades mecânicas e estruturais do tecido, que normalmente são perdidas durante o processamento convencional para produzir imagens em modo B.⁵ A quantificação da atenuação se relaciona com o fato de que o fígado com esteatose apresenta maior atenuação sonora posterior. Nas medidas de retroespalhamento (backscatter), observa-se que o fígado com esteatose promove maior espalhamento do feixe sonoro. A quantificação numérica da velocidade do som se baseia no fato de que esta velocidade é menor no fígado com esteatose ⁶ (Figura 1).



Adaptado de Park et al. Korean J Radiol 2022;23(1):13

Figura 1: Princípios físicos associados à quantificação de esteatose por ultrassonografia.

No caso dos métodos quantitativos de ultrassom, os dados de RF são utilizados diretamente, sem passar pelo processamento convencional usado para criar as imagens em modo B. Isso significa que as informações contidas no sinal RF são preservadas e utilizadas para calcular parâmetros que indicam o teor de gordura no fígado. Essa abordagem evita problemas relacionados ao pós-processamento dos dados adquiridos e às configurações do sistema de ultrassom, tornando a medição mais robusta e menos suscetível a interferências ou variações.

Diferentes técnicas de ultrassom usadas para calcular a atenuação do feixe de ultrassom transmitido através do tecido. Essas técnicas envolvem a análise dos sinais de eco de radiofrequência (RF) detectados pelo transdutor. Aqui está uma breve descrição das técnicas mencionadas:

1. CAP (Controlled Attenuation Parameter): Utilizada no sistema Fibroscan da Echosens em Paris, França. Essa técnica é frequentemente usada para avaliar a saúde do fígado, particularmente para detectar a quantidade de gordura acumulada (esteatose) e a fibrose hepática.
2. Imagens de Atenuação 2-D (ATI): Implementadas nos sistemas de ultrassom da série Aplio i800 ou superior da Canon Medical Systems em Otawara, Japão. Esta técnica envolve a análise de imagens bidimensionais de atenuação para avaliar características dos tecidos.
3. Coeficiente de Atenuação (ATT): Usado nos sistemas Aloka-Arietta da Fujifilm (anteriormente Hitachi Ltd, Japão). Envolve a medição do coeficiente de atenuação do ultrassom através do tecido para fins de diagnóstico.
4. Parâmetro de Atenuação Guiado por Ultrassom (UGAP): Implementado na série LOGIQ E9 ou superior da General Electric em Schenectady, NY, EUA. Essa técnica envolve a orientação do médico durante a aquisição de imagens de ultrassom, usando informações de atenuação para melhorar a qualidade e a precisão do diagnóstico.
5. Fração de Gordura Derivada do Ultrassom (UDFF): Usada nas plataformas Acuson S3000 ou Sequoia Ultrasound da Siemens Healthineers em Erlangen, Alemanha. Essa técnica é usada para avaliar a quantidade de gordura presente nos tecidos.
6. QUS (Quantificação por US): da Samsung Medison (TAI™ e TSI™). As duas ferramentas de quantificação da Samsung, Tissue Attenuation Imaging (TAI™) e Tissue Scatter distribution Imaging (TSI™) medem a atenuação ou a retrodifusão dos sinais de ultrassom para avaliar o grau de esteatose hepática, respectivamente.⁶

Todas essas técnicas exploram diferentes maneiras de avaliar a atenuação do ultrassom enquanto passa pelos tecidos, o que pode fornecer informações valiosas sobre a composição e a condição dos órgãos e tecidos do corpo humano. É importante notar que a disponibilidade e a utilização dessas técnicas podem variar em diferentes instituições de saúde e regiões.

Em resumo, considerações importantes sobre a quantificação da esteatose hepática, incluindo a escolha de métodos, a validação em relação a padrões de referência confiáveis e a importância clínica da medição precisa da esteatose hepática. Isso demonstra a complexidade e a importância da pesquisa clínica e do desenvolvimento de métodos de diagnóstico para abordar as doenças hepáticas gordurosas.

Referências

1. Barr RG. Ultrasound of diffuse liver disease including elastography. *Radiol Clin North Am* 2019;57:549-562.
2. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol* 2019;25:6053-6062.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 1388-1402;
4. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
5. Oelze ML, Mamou J. Review of quantitative ultrasound: Envelope statistics and backscatter coefficient imaging and contributions to diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2016;63:336-351.
6. Park J, et al. *Korean J Radiol* 2022;23(1):13-29 <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0112>
7. Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, Choi BI, Cui XW, Gilja YDOH, Lee JY, Lee DH, Moriyasu F, Piscaglia F, Sugimoto K, Wong GL-H, Wong VW-S, and Dietrich CF. Quantification of liver fat content: WFUMB position paper. *Ultrasound in Medicine & Biology*. Volume 47, Number 10, 2021

Figuras

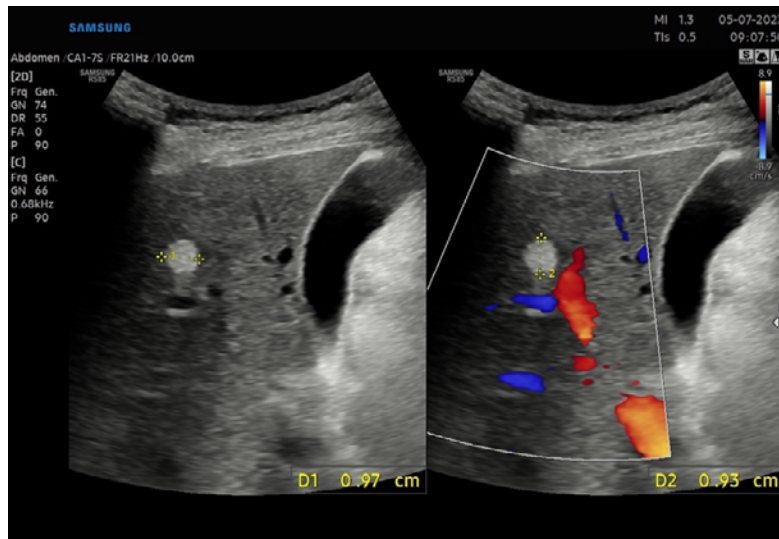


Figura 1: Hemangioma Hepático

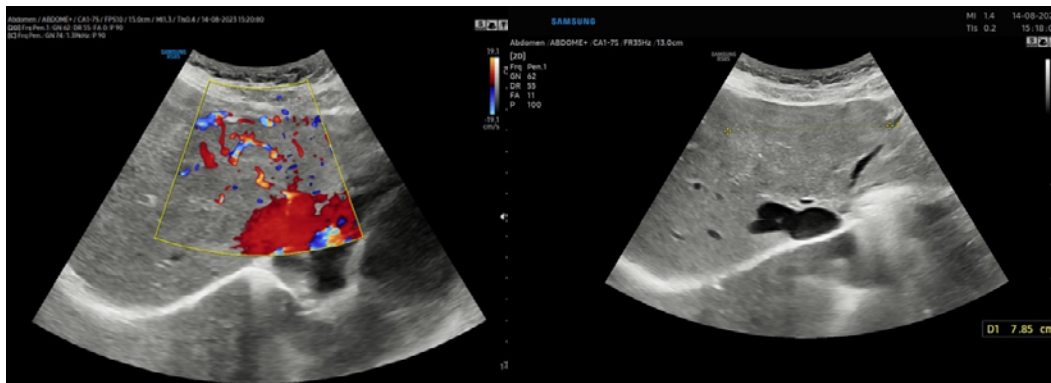


Figura 2: Hiperplasia Nodular Focal – Ultrassonografia com doppler

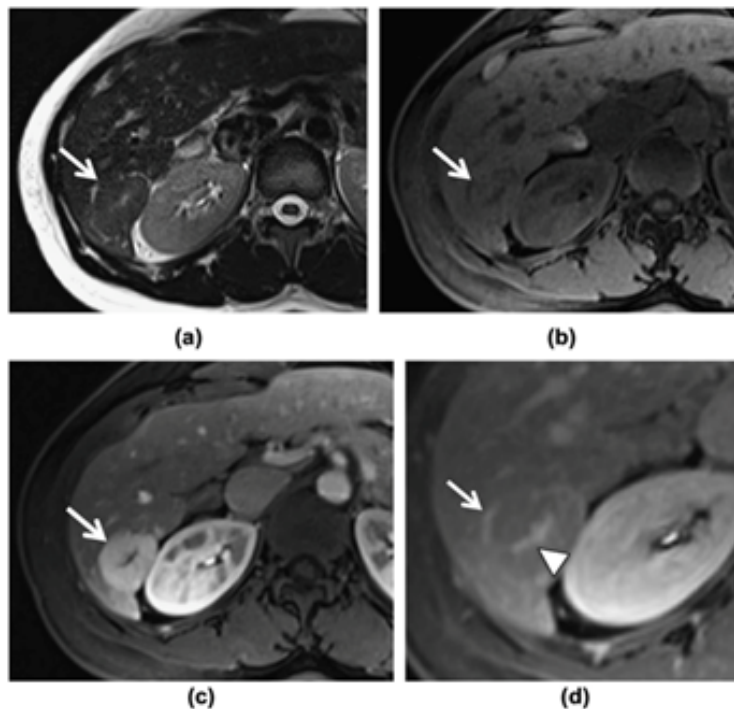


Figura 3: Hiperplasia Nodular Focal – RM com contraste hepatoespecifico
(A.S. Purysko et al. / Clinical Radiology 66 (2011) 673-684)

Quantificação da inflamação hepática de forma não-invasiva

João Marcello de Araujo Neto

MSc, PHD

Professor de Hepatologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Destaques

- *O diagnóstico não invasivo da necro-inflamação hepática ainda é um desafio na Hepatologia. Faremos uma revisão de tecnologias disponíveis e em desenvolvimento para identificar necro-inflamação hepática, principalmente no contexto da esteato-hepatite*

Dizer que, nas últimas décadas, desenvolvemos ferramentas não invasivas eficientes para quantificação de fibrose hepática é apenas repetir o óbvio. Entretanto, ainda há um abismo tecnológico a ser vencido que é o diagnóstico não invasivo da necro-inflamação hepática. Sem ultrapassar esta barreira ainda estaremos atrasados no diagnóstico e, conseqüentemente, no manejo, das doenças hepáticas crônicas.

Hoje, quando estudamos de forma não invasiva um paciente com doença hepática gordurosa, não somos capazes de diagnosticar a esteato-hepatite quando ainda não há fibrose significativa. A propedêutica diagnóstica atual é baseada na análise da rigidez hepática e, com isso, na prática, o manejo do paciente fica dependente da ocorrência de fibrose. Desta forma, não somos capazes de enxergar de forma não-invasiva e, conseqüentemente, tratar aqueles pacientes com esteato-hepatite antes do desenvolvimento da fibrose.

Felizmente, uma série de tecnologias estão sendo desenvolvidas para a identificação não invasiva da necro-inflamação hepática.

Marcadores bioquímicos

As dosagens séricas isoladas de AST e ALT não são bons marcadores para identificação de necro-inflamação, uma vez que em torno de um terço dos pacientes pode ter enzimas hepáticas normais.

Muitos escores clínico-laboratoriais já tiveram seu desempenho estudado para avaliar a capacidade diagnóstica da necro-inflamação. Dentre os principais, destacamos: FLI, Nice model, G-NASH, MACK-3, FIC-22, NIS4. Entretanto,

embora alguns apresentem desempenho razoável, sua aplicabilidade prática é limitada, pois utilizam em seus algoritmos variáveis de difícil obtenção na rotina do hepatologista, como citoqueratina-18, adionectina, resistina, dentre outros.

Metabolômica e lipidômica séricas também foram amplamente estudados. Análises como ácido piroglutâmico, fosfatidilcolina, ácidos graxos, dentre outros, já foram incorporados em diferentes modelos, contudo, não houve nenhum, até o presente momento, que se estabeleceu como padrão diagnóstico para a necro-inflamação.

Ultrassonografia

A ultrassonografia é o exame inicial de escolha para avaliação de pacientes com doenças hepáticas, contudo, não há ao modo B achados específicos para o diagnóstico de necro-inflamação.

No contexto da esteato-hepatite, escores ultrassonográficos como FLI-US e Hamaguchi podem ser ferramentas simples para estratificação de pacientes com maior risco de esteato-hepatite. Estes escores utilizam achados clássicos de esteatose ao US para contabilização de pontos. No FLI-US, por exemplo, pacientes com pontuação maior ou igual a 4 apresentam maior risco de apresentar esteato-hepatite.

Escore composto envolvendo a elastografia transitória e variáveis laboratoriais, como CLA score e FAST score (Fibroscan-AST), também são métodos promissores. Estudos evidenciam AUROC de 0,74 a 0,95 no uso do FAST score para identificação de pacientes com esteato-hepatite (NAS \geq 4) e fibrose (\geq F2).

Ainda são necessários mais estudos e validação nacional destes escores.

Ressonância Magnética

A técnica do T1 corrigido tem sido aplicada para identificação de pacientes com necro-inflamação e fibrose. Em um estudo, a AUROC do T1c e PDFF para diagnóstico de esteato-hepatite foi 0,78 (IC95%, 0,74-0,82). Métodos que combinam achados da RM com variáveis laboratoriais como MEFIB (RM + FIB-4) e MAST (RM + AST) também são promissores.

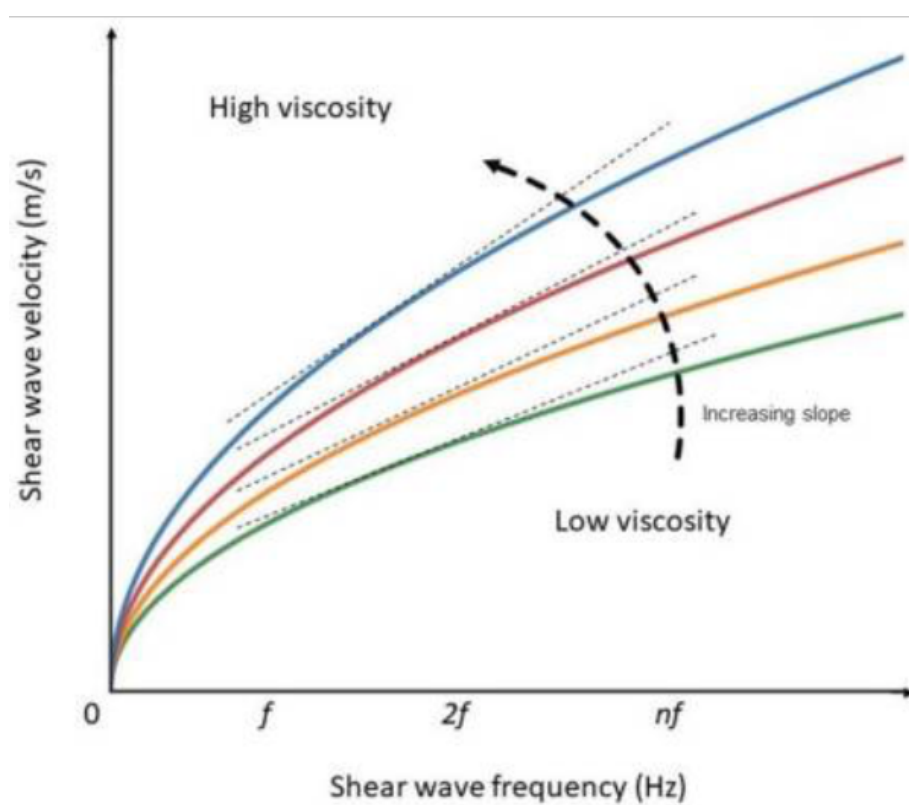
O alto custo da ressonância e seu longo tempo de duração ainda limitam a aplicação destes métodos em larga escala. Também são necessários mais estudos de vida real para avaliação da reprodutibilidade destas tecnologias fora dos centros acadêmicos onde foram desenvolvidos e validados.

Estudo da dispersão

O estudo da elastografia hepática se desenvolveu, nos últimos 20 anos, através da análise da velocidade de propagação e da atenuação das ondas de cisalhamento. A dispersão das ondas de cisalhamento foi, por muito tempo,

desconsiderada na análise das elastografias. Contudo, parece que esta modalidade de estudo ultrassonográfico pode ter aplicabilidade prática. Enquanto o estudo da velocidade de propagação tem correlação com a rigidez hepática, a dispersão se relaciona com a viscosidade tecidual e, possivelmente, com a necro-inflamação hepática.

Um tecido dispersivo tem alta viscosidade e, conseqüentemente, a velocidade do cisalhamento aumenta com a frequência. Dessa forma, a viscosidade pode ser conhecida sabendo-se a velocidade do cisalhamento em uma determinada frequência de onda. Considerando a relação entre velocidade e frequência, é possível derivar a inclinação da curva e indiretamente medir a viscosidade (figura 1).



Adaptado de: Garcovich M, et al. J Pers Med. 2023 Jun; 13(6): 945.

Em um estudo prospectivo envolvendo 111 pacientes submetidos a biópsias hepáticas por suspeita de doença hepática gordurosa, Sugimoto et al. investigaram o papel da análise da dispersão por ondas de cisalhamento no diagnóstico de esteato-hepatite. Os resultados mostraram que a dispersão aumentou significativamente com o grau de inflamação. Usando um valor de corte de 8,5 (m/s)/kHz, a dispersão mostrou uma alta acurácia para identificar a presença de inflamação lobular ≥ 1 com uma AUROC de 0,95 e uma boa capacidade de distinguir o grau de inflamação ≥ 2 e $= 3$ com AUROCs de 0,81 e 0,85, respectivamente. O mesmo grupo de pesquisa propôs a combinação de vários parâmetros de elastografia em um escore chamado LAD-score com ótimo desempenho para identificar pacientes com esteato-hepatite de alto risco.

Recentemente, Jang et al. conduziram um estudo prospectivo multicêntrico com 132 pacientes submetidos a biópsia hepática por suspeita de esteato-hepatite. As AUROCs da medida de dispersão foram 0,86, 0,86 e 0,79 para detecção de graus de inflamação ≥ 1 , ≥ 2 e $= 3$, respectivamente. Este grupo criou, um escore de risco para detecção de esteato-hepatite considerando o coeficiente de atenuação, a dispersão e a elasticidade que mostrou um ótimo desempenho com uma AUROC de 0,94 e sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 81%, 96%, 93% e 88%, respectivamente. Na análise multivariada, a inflamação lobular foi o único fator determinante para a dispersão.

A análise da dispersão tecidual hepática é uma ferramenta promissora que necessita de mais estudos e validação nacional.

Conclusão

Ainda não há nenhuma tecnologia não invasiva que seja universalmente aceita para o diagnóstico necro-inflamação, principalmente, quando ainda não está acompanhada de fibrose. A maioria dos estudos que avaliaram técnicas não-invasivas se limitam a fazer correlações transversais. É altamente desejável que, no futuro, tenhamos avaliações longitudinais, principalmente, após intervenções que tenham como objetivo melhorar a necro-inflamação hepática.

É possível que novos algoritmos se desenvolvam a partir de trabalhos usando tecnologias de machine learning e deep learning. Os estudos nesta área, embora promissores, ainda são embrionários.

Quando tivermos ferramentas diagnósticas validadas, será viável, por exemplo, em grande escala encontrar os pacientes com esteato-hepatite ainda sem fibrose, podendo oferecer um tratamento precoce para esta doença.

Referências

1. Andersson A, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging biomarkers for identifying nonalcoholic steatohepatitis patients at high risk of progression: a multicenter pooled data and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2451-2461.e3.
2. Garcovich M, et al. Shear Wave Dispersion in Chronic Liver Disease: From Physical Principles to Clinical Usefulness. *J Pers Med*. 2023 Jun; 13(6): 945.
3. Jang J.K., Lee E.S., Seo J.W., Kim Y.R., Kim S.Y., Cho Y.Y., Lee D.H. Two-Dimensional Shear-Wave Elastography and US Attenuation Imaging for Nonalcoholic Steatohepatitis Diagnosis: A Cross-Sectional, Multicenter Study. *Radiology*. 2022;305:118-126. doi: 10.1148/radiol.220220.
4. Newsom P, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr; 5(4): 362.
5. Sugimoto K., Moriyasu F., Oshiro H., Takeuchi H., Abe M., Yoshimasu Y., Kasai Y., Sakamaki K., Hara T., Itoi T. The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology*. 2020;296:532-540. doi: 10.1148/radiol.2020192665.

6. Sugimoto K., Lee D.H., Lee J.Y., Yu S.J., Moriyasu F., Sakamaki K., Oshiro H., Takahashi H., Kakegawa T., Tomita Y., et al. Multiparametric US for Identifying Patients with High-Risk NASH: A Derivation and Validation Study. *Radiology*. 2021;301:625–634. doi: 10.1148/radiol.2021210046.
7. Yip TC, et al. Non-invasive biomarkers for liver inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: present and future. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb; 29(Suppl): S171–S183.

Ultrassonografia no rastreamento carcinoma hepatocelular

Fernanda Branco

Hepatologista em Porto Alegre- Rio Grande do Sul
Coordenadora dos cursos de Ultrassom em Hepatologia e Elastografia Hepática da Faculdade CETRUS- São Paulo
Ultrassonografista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia

Giovana Dal Pozzo Sartori Dumoncel

Hepatologista em Ijuí-Rio Grande do Sul
Preceptora da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul- UNIJUÍ
Preceptora da Residência de Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Ijuí – HCI

Destaques

• *A ultrassonografia é a ferramenta diagnóstica de escolha para o rastreamento do carcinoma hepatocelular (CHC) nos pacientes com cirrose, de acordo com as principais guias internacionais. O diagnóstico precoce da cirrose é tão ou ainda mais importante que o diagnóstico do CHC, no entanto vem sendo negligenciado pelos exames de ultrassom realizados na maioria das clínicas radiológicas em nosso país. Para a otimização da técnica e a detecção do carcinoma hepatocelular em uma fase precoce é importante além de um equipamento adequado, médicos com expertise no ultrassom hepático além de tempo adequado para a realização dos exames. Além disso, os pacientes com vírus da hepatite C tratados com Resposta Virologia Sustentada (RVS) permanecem sendo um desafio.*

O Cenário do CHC no Brasil

A incidência do CHC nos pacientes com cirrose é de 1-6% ao ano, ou seja, quanto maior o tempo da doença hepática crônica, maior o risco do surgimento do CHC. No Brasil, mais de 70% dos casos que chegam aos consultórios dos hepatologistas encontram-se em uma fase tumoral avançada, demonstrando a vulnerabilidade do rastreamento deste tipo de neoplasia em nosso país.

Fatores de risco para o CHC

Todo o paciente com Doença Hepática Crônica Avançada compensada (Metavir F3-F4) são de risco para o surgimento do carcinoma hepatocelular.

Além destes, portadores do vírus da hepatite B e pacientes com Doença Hepática Gordurosa Metabólica podem desenvolver o CHC em fases mais precoces, mesmo na ausência de cirrose.

Diagnóstico precoce da cirrose e rastreamento do CHC com ultrassonografia

Aqui está o grande “filtro” de quais pacientes devem entrar em programas de rastreamento do CHC. Ao deixar passar um diagnóstico precoce de cirrose selamos um prognóstico ao paciente que deixará de fazer exame de rotina na busca de uma lesão pequena com potencial de tratamento curativo. Com as novas tecnologias incorporadas aos aparelhos de ultrassom é possível um rastreamento do CHC com alta precisão.

Apesar de ser a ferramenta de escolha pelas principais guias internacionais, a literatura aponta que a sensibilidade do ultrassom é cerca de 65% para o diagnóstico do CHC menor do que 2.0cm. No entanto, a acurácia do método está diretamente relacionada a expertise do médico executor e aparelhos de qualidade. No entanto, mesmo com estas características, o exame ideal ainda não poderá ser executado se o tempo mínimo disponibilizado para cada exame não for minimamente suficiente. Em cenários em que o exame foi executado por operador especializado e em máquinas adequadas, a sensibilidade para o diagnóstico de CHC precoce ou pequeno pode chegar a 91%, com apenas 1,4% dos tumores diagnosticados sendo maiores do que 3cm.

Qualquer nódulo identificado por ultrassonografia no fígado com cirrose deve ser avaliado com cautela. Quando inferior a 1 cm, a chance de ser nódulo de regeneração é maior do que a de CHC. Assim, as principais guias internacionais recomendam que nódulo inferior a 1.0cm deve ser seguido com ultrassonografia a cada 3 meses (e não mais a cada 6 meses como no rastreamento universal da cirrose). Se esta lesão atinge diâmetro maior de 1.0cm ou para aqueles que já inicialmente tem esta dimensão, está indicada a realização de um exame com contraste (tomografia, ressonância ou ultrassonografia com contraste) para a caracterização do padrão de enchimento do contraste no nódulo. Se apresentar captação do contraste na fase arterial e posterior lavagem (washout) o diagnóstico do CHC está confirmado e o paciente deve ser encaminhado para o tratamento de acordo com o diâmetro, performance status, Child-Pugh, comorbidades e localização da lesão.

No paciente com Vírus da Hepatite C tratado com Resposta Viroológica Sustentada (VHC)

Com os novos tratamentos do vírus da hepatite C com antivirais de ação direta (DAAs) a cura dos pacientes passou a ser quase uma regra, em

torno de 95-97%. Esta eficácia é histórica e mudará o cenário desta doença mundialmente a médio prazo, em especial se tratando de uma doença para a qual não foi descoberta uma vacina. No entanto, se por um lado o tratamento ficou amplamente facilitado uma vez que é acessível pelo Sistema Único de Saúde independente do estágio da doença hepática, por outro a angústia pelo pronto tratamento não apenas pelo paciente, mas também pelo médico, tem feito com que não se realize a estratificação da fibrose hepática antes do tratamento. A ultrassonografia pode demonstrar um fígado anatomicamente normal, sem achados de hepatopatia crônica ou hipertensão portal e o paciente pode já ser cirrótico. Isso quando consideramos que o paciente fez ultrassonografia porque em muitos casos nem mesmo este exame amplamente acessível é solicitado antes do tratamento. Com isso, uma vez atingida a cura virológica, o paciente deixa de seguir o acompanhamento médico com o especialista. Infelizmente temos testemunhado a chegada de pacientes com CHC avançado, quando nenhuma opção de tratamento curativo é mais possível, e que foram previamente curados do VHC. O diagnóstico da Doença Hepática Crônica (F3-F4) antes do início do tratamento permite que orientemos os pacientes a não deixarem de seguir o rastreamento com ultrassonografia e exames laboratoriais a cada 6 meses mesmo após a erradicação do vírus, facilitando assim o diagnóstico precoce do CHC. Esta avaliação prévia ao tratamento é ainda mais importante quando consideramos que valores absolutos de rigidez podem ser subestimados devido à resolução da inflamação após a erradicação do vírus, confundindo o diagnóstico dos pacientes cirróticos.

Principais estratégias e perspectivas para mudar esse cenário

- Adotando estratégias personalizadas de acordo com os valores da rigidez hepática na elastografia nos pacientes com cirrose e Hipertensão Portal Clinicamente Significativa (HPCS). Muitos estudos têm apontado que pacientes com cirrose e valores de rigidez hepática acima de 20-25 kPa são de maior risco para o surgimento de descompensação hepática e do CHC quando comparados aos pacientes cirróticos com valores de rigidez mais baixos. Aumentar ou diminuir o intervalo da ultrassonografia de rastreamento de acordo com os valores de rigidez, pode ser uma estratégia custo-efetiva e esperamos os resultados dos estudos em andamento para definir qual melhor direção seguir de acordo com o resultado da elastografia na cirrose e HPCS.

- Treinamento dos ultrassonografistas para o diagnóstico precoce do CHC e em especial para o diagnóstico precoce da cirrose. Com o conhecimento da história natural do CHC nos pacientes de risco e a adoção de laudos mais assertivos será o grande diferencial entre o profissional de referência treinado em hepatologia diagnóstica daquele profissional sem treinamento adequado que seguirá fazendo o exame e o laudo do "dia a dia".

- Treinamento dos médicos que atendem pacientes de risco para a realização da ultrassonografia, seja no consultório ou nos ambulatórios de gastrohepatologia durante a residência médica. A realização do exame com a técnica adequada, o conhecimento da anatomia ultrassonográfica hepática normal e na cirrose e o treinamento contínuo na busca de lesões pequenas, tornará possível cada vez mais diagnósticos em fase iniciais da doença.

- Estimular que sejam inseridas observações nos laudos de ultrassom dos pacientes com cirrose, principalmente quando não for possível a realização do exame com a técnica perfeita, seja por condições relacionadas a obesidade, ausência de jejum, meteorismo intestinal aumentado, lobo direito muito atrófico e em posição alta, entre outros. Nestes casos a indicação do rastreamento com Ressonância com protocolo abreviado deve ser a melhor opção.

Quanto mais otimizado for o rastreamento do CHC, maior número de pacientes com diagnóstico precoce aptos para o tratamento curativo atenderemos na nossa prática clínica, menor necessidade de múltiplos tratamentos e internações prolongadas, fatores que devem ser considerados na otimização dos recursos em saúde.

Referências

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair:: EASL Governing Board representative:: Panel members:. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659-689.
2. AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2023
3. Reig. M. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022 vol. 76 j 681-693
4. Sato T, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2009 Dec;3(4):544-50.
5. Jamieson CP. Et al. Denton ER, Burnham WR. Do gastroenterologists want to be trained in ultrasound? A national survey of trainees in gastroenterology. *Gut*. 1999 Jan;44(1):123-6.
6. Gottfriedová H. et al. Two-dimensional shear wave elastography predicts survival in advanced chronic liver disease. *Gut*. 2022 Feb;71(2):402-414. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323419. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33479052; PMCID: PMC8761995.
7. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):323-338

Figuras

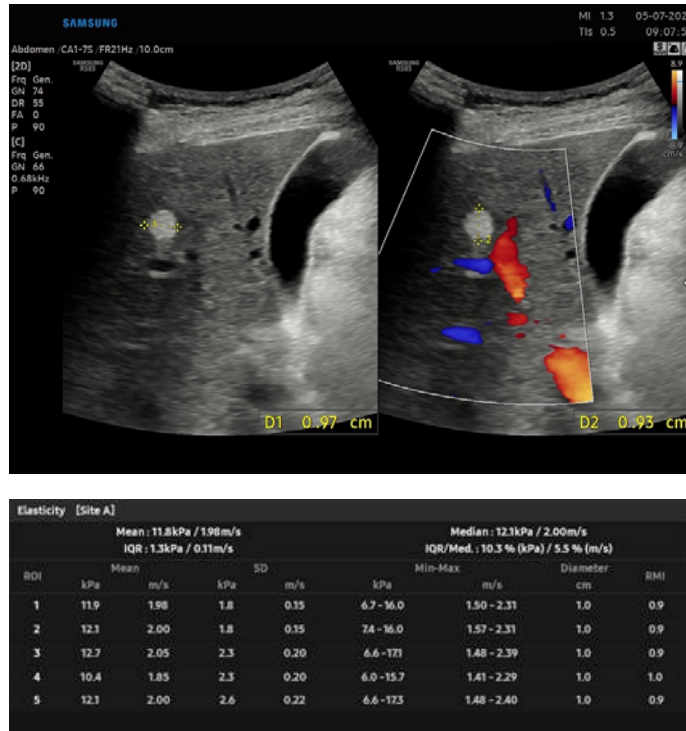


Figura 1: a) Fígado com ultrassom normal com b) valor de rigidez na elastografia compatível com DHCAc

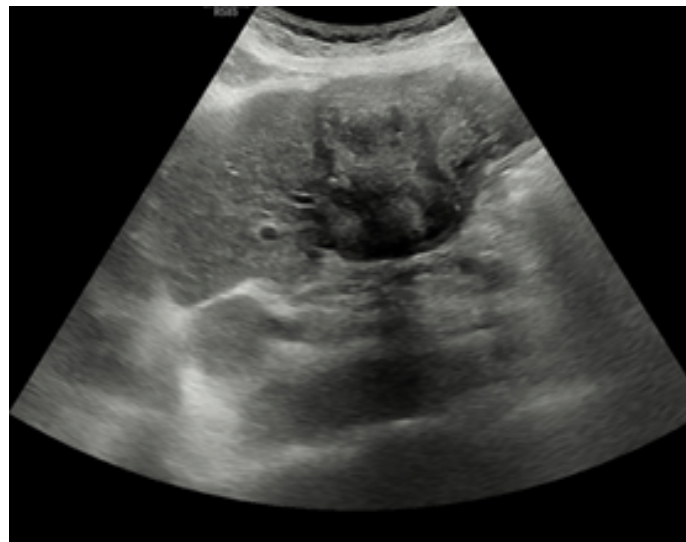


Figura 2: Carcinoma hepatocelular avançado

Ressonância magnética no rastreamento do carcinoma hepatocelular

Roberto Balsblag

Doutor em Radiologia pela FMUSP
Coordenador do CDI do Hospital Moriah
Diretor Médico do Alta Diagnóstico – Grupo DASA-SP

Destaques

- *É possível utilizar a RM para o rastreamento do CHC?*
- *Protocolo abreviado de RM para o rastreamento do CHC.*
- *Uso do meio de contraste hepatoespecífico (Primovist) para o rastreamento do CHC.*
- *Vantagens e limitações do teste.*
- *Dificuldades na implementação em nosso meio.*

A maioria das sociedades de hepatologia recomenda a utilização da ultrassonografia semestral, associada à dosagem sérica de alfafetoproteína, no rastreamento do CHC. Isto se deve prioritariamente à maior disponibilidade do método e seu baixo custo, que propriamente a sensibilidade para a detecção. Sabemos, por intermédio de estudos multicêntricos, que a USG detecta apenas cerca de 50% dos CHC iniciais (aqueles menores que 2,0 cm), em parte pela dificuldade na realização do estudo em virtude da grande heterogeneidade do parênquima hepático.

A literatura é também unânime em dizer que a RM é o melhor método para a detecção do CHC inicial, porém a um custo bem mais elevado e com disponibilidade menor que o USG.

Neste cenário, abriu-se uma janela de oportunidade para o desenvolvimento de protocolos mais breves, objetivando uma única resposta, com custo menor, porém sem redução da sensibilidade do teste.

Vários protocolos foram utilizados, sem o uso de meio de contraste, com o uso de meio de contraste extracelular e ainda com o uso de meio de contraste hepatoespecífico. Todos se mostraram custo-efetivos e com sensibilidade

superior aos encontrados nos modelos de rastreamento tradicionais. Os resultados foram estratificados em apenas 3 respostas:

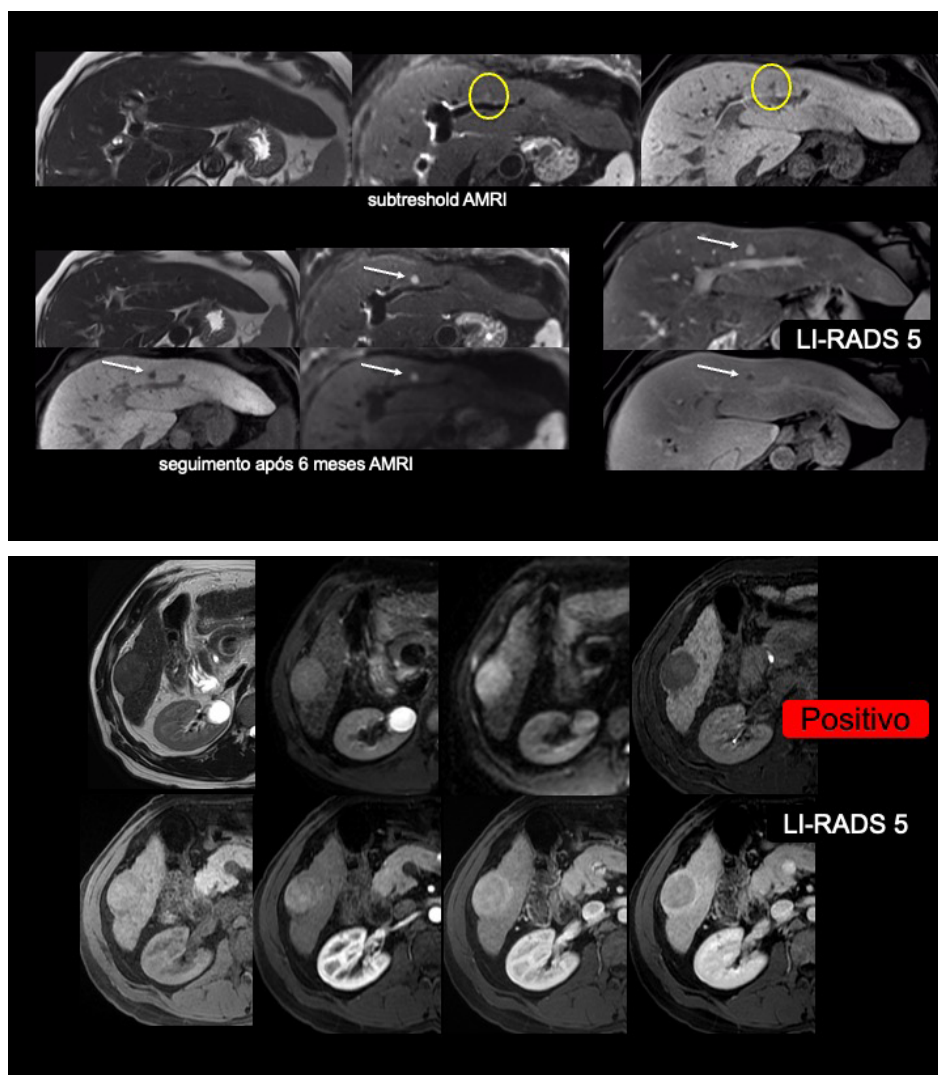
- 1 - Positivo: quando se detectava uma lesão altamente suspeita para CHC;
- 2 - *Subtreshold*: lesões muito pequenas, menores que 1,0 cm
- 3 - Negativo: ausência de lesões suspeitas.

Optamos pela utilização do protocolo abreviado com o uso do meio de contraste hepatoespecífico, por facilidades no fluxo de pacientes, maior reprodutibilidade dos exames e alta sensibilidade na detecção de lesões suspeitas.

Nos casos positivos, o paciente deve ser reconvocado para o estudo dinâmico com o meio de contraste extracelular, para que se possa demonstrar padrão hipervascular e *washout*, e assim enquadrá-lo dentro dos critérios do LIRADS.

Você deve estar se perguntando: mas então qual a vantagem de realizar um protocolo abreviado se terei que reconvocar para fazer um estudo completo? Ocorre que apenas cerca de 5% dos pacientes têm resultado positivo. Ou seja, 95% dos pacientes irão se beneficiar do protocolo abreviado;

Nos casos *subtreshold* e negativo, o esquema de rastreamento semestral deve ser mantido.



Algumas limitações se aplicam ao uso deste protocolo para o rastreamento do CHC. Pacientes ictericos e com disfunção hepática acentuada podem não concentrar e excretar adequadamente o meio de contraste hepatoespecífico, o que reduz de sobremaneira a sensibilidade do teste. Nestes casos, deve-se optar por protocolos alternativos.

A possibilidade de detecção de nódulos com dimensões menores que aqueles observados ao USG, pode permitir a realização do teste anualmente, ao invés de semestralmente, como hoje recomendado. Esta recomendação se baseia no tempo de duplicação da lesão, que para o CHC é em torno de 3 a 6 meses. Portanto uma lesão detectada de 1,0 cm possivelmente ainda estará dentro dos critérios de um CHC inicial após 12 meses. Isto pode contribuir para a maior aderência ao programa pelo paciente e ainda reduzir o custo total do teste. Estes pontos ainda requerem estudos mais robustos.

Apenas como curiosidade, o nome do teste me parece um tanto quanto inapropriado. Talvez, ao invés de protocolo abreviado, onde parece que estamos realizando um exame mais simples e resumido, poderíamos denominar protocolo focado, protocolo alvo (target protocol). Traduz de forma mais fidedigna esta adequação.

Abordaremos os pontos positivos e dificuldades na implementação destes protocolos em nosso meio, que incluirão:

- 1 - comparação de resultados entre os diversos métodos;
- 2 - disponibilidade do teste em nosso país;
- 3 - aderência ao esquema pelo paciente;
- 4 - limitações do teste;
- 5 - cobertura do teste por fontes pagadoras.

Nos curto e médio prazos poderemos ter o auxílio da inteligência artificial para a leitura destes exames, que poderão ser arquivados e sempre comparados com os estudos prévios. Certamente teremos maior reprodutibilidade desta forma.

Referências

1. Abbreviated MRI for Hepatocellular Carcinoma Screening and Surveillance. An JY, Peña MA, Cunha GM, Booker MT, Taouli B, Yokoo T, Sirlin CB, Fowler KJ. *Radiographics*. 2020 Nov-Dec;40(7):1916-1931. doi:10.1148/rg.2020200104.
2. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):108-119. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.041. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548385
3. Hepatocellular carcinoma detection: diagnostic performance of a simulated abbreviated MRI protocol combining diffusion-weighted and T1-weighted imaging at the delayed phase post gadoxetic acid. Besa C, Lewis S, Pandharipande PV, Chhatwal J, Kamath A, Cooper N, Knight-Greenfield A, Babb JS, Boffetta P, Padron N, Sirlin CB, Taouli B. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jan;42(1):179-190. doi: 10.1007/s00261-016-0841-5. PMID: 27448609
4. Gadoteric acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, Inoue D, Ogi T, Yoshida K, Gabata T. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3438-3447. doi: 10.1007/s00330-020-06687-y. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32064560

Carcinoma hepatocelular (CHC): correlação da imagem com o explante

Gabriela Perdomo Coral

Profa. adjunta de clínica médica/gastroenterologia da UFCSPA

Profa. PPG Hepatologia UFCSPA

Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da ISCMPA/UFCSPA

Destaques

- *Diagnóstico de CHC por imagem-LIRADS.*
- *Concordância entre de imagem e explante.*
- *Características histopatológicas associadas a pior prognóstico.*
- *Achado incidental de colangiocarcinoma e tumor misto (hepatocolangiocarcinoma) no explante.*

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a principal neoplasia primária do fígado e a segunda maior causa de morte por câncer em todo o mundo. Os pacientes com cirrose, independentemente da etiologia têm risco aumentado de desenvolver esta neoplasia. O risco cumulativo de desenvolver CHC é de cerca de 50% em 7-10 anos, motivo pelo qual, estes pacientes devem ser submetidos a rastreamento com ultrassonografia e alfa feto proteína semestralmente.

A hepatocarcinogênese compreende quatro estágios: macronódulo regenerativo, nódulo displásico de baixo grau, nódulo displásico de alto grau e CHC. O CHC pequeno (menor que 2cm) pode ser subdividido em precoce (aparência nodular mal delimitada e tumor bem diferenciado do ponto de vista histológico) e avançado (aparência nodular distinta e tumor moderadamente diferenciado com invasão microvascular frequente). Além disso pode ser encontrado diferentes graus de diferenciação no mesmo nódulo (padrão nódulo em nódulo).

Quando um nódulo, com 1 cm ou mais, é identificado na ultrassonografia, o paciente é submetido à exame dinâmico, TC abdome ou RM com contraste. O diagnóstico do CHC por imagem é baseado no arranjo vascular peculiar dessa neoplasia durante as suas diferentes fases de carcinogênese, associada com uma alta probabilidade pré-teste de CHC na população com cirrose. Nódulo maior

de 1 cm com características típicas (hipervascular na fase arterial e washout na fase venosa ou tardia) confirma o diagnóstico de CHC. A classificação de LI-RADS 4 e 5 correlacionam-se fortemente com o diagnóstico de CHC, embora o diagnóstico não invasivo possa apresentar resultados falso-positivos em até 20% dos pacientes e a análise histológica do explante possa demonstrar nódulos pequenos não identificados no exame de imagem.

Ressalta-se que a análise do explante permite avaliar em detalhe cada macronódulo identificado (nódulo diferente em cor ou tamanho) para posterior correlação com a microscopia. Além disso, as características macroscópicas da neoplasia, o tamanho, o número de nódulos bem como a presença de nódulos satélites, invasão vascular e o grau de diferenciação da neoplasia são importantes para definição prognóstica.

Com relação ao aspecto macroscópico, os subtipos vagamente nodular ou nodular têm melhor prognóstico, enquanto o infiltrativo, o multinodular ou o nodular com extensão perinodal tem pior prognóstico e estão associados à presença de lesões satélites.

O subtipo histológico também se correlaciona com o prognóstico, sendo os subtipos: esteato-hepatítico, células claras, fibroso e o fibrolamelar os com melhores prognósticos.

O grau diferenciação da neoplasia é fator independente para recorrência pós transplante, bem como a presença de invasão microvascular, a qual pode estar presente em cerca de 10-20% dos casos impactando na sobrevida global e na livre de doença.

Por outro lado, a incidência de colangiocarcinoma intra-hepático (ICC) e tumor misto (hepatocolangiocarcinoma) também é aumentada nesse grupo de pacientes. Nossa experiência no Sul do Brasil, em estudo avaliando 22 anos de transplante hepático em pacientes com diagnóstico pré-transplante de CHC por imagem, demonstrou uma prevalência de 1.7% de ICC e 1.5% de hepatocolangiocarcinoma. O transplante hepático de pacientes com ICC foi associado a piores desfechos quando comparado ao transplante por CHC. O prognóstico dos pacientes com tumor misto (CHC e ICC) foi semelhante ao dos pacientes transplantados por CHC.

Referências

1. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
2. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018. doi:10.1002/hep.29086.
3. Wanless IR. International consensus on histologic diagnosis of early hepatocellular neoplasia. *Hepatology Research* 2007;37(suppl.2):S139-141.
4. Roncalli M, Terraccianob, Di Tommaso L, Davidc E, Colombo M. Liver precancerous lesions and

hepatocellular carcinoma: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:S361-72.

5. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS). 2018.
6. Torbenson MS. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(2): 365-391.
7. Gunsar F. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant.* 2017; 15.
8. Jhaveri KS, Babaei Jandaghi A, Bhayana R et al. Prospective evaluation of Gadoxetate-enhanced magnetic resonance Imaging and computed tomography for hepatocellular carcinoma detection and transplant eligibility assessment with explant histopathology correlation. *Cancer Imaging* 2023 feb 25;23 (1):22 doi: 10.1186/s40644-023-00532-3.
9. Brandão ABM, Rodriguez S, Fleck Jr AM, et al. Propensity-matched analysis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular -cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma undergoing a liver transplant. *World J Clin Oncol* 2022 Aug 24;13 (8):688-701. Doi: 10.5306/wjco.v13.i8.688.

Papel da ressonância magnética com primovist na hepatopatia crônica

Carla Caparroz Branco

MD. M.Ed, PhD

Médica Radiologista especialista em Radiologia Gastrointestinal e Hepática
Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Comitê multidisciplinar de manejo de hepatopatias crônicas – Grupo
Prevent Senior

Mestrado e Doutorado pela Universidade de Barcelona, Espanha.

Destaques

- *A capacidade do contraste à base de ácido gadoxético de fornecer informações estruturais e funcionais em estudos de RM tem auxiliado o diagnóstico de lesões hepáticas hepatocelulares primárias, a investigação de metástases hepáticas, o estudo anatômico e funcional das vias biliares e a determinação da função hepática em diversos contextos clínicos.*
- *A RM-AG tem ocupado um papel crescente no rastreamento e diagnóstico não invasivo do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes cirróticos.*
- *Em pacientes cirróticos, seja por função hepática prejudicada e/ou porque apresentam hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS), o parênquima hepático pode mostrar uma captação reduzida de contraste em exames de RM-AG. Esta condição pode tornar o estudo menos sensível para o rastreamento de CHC, em estudos com protocolos abreviados e para o diagnóstico de lesões hepáticas focais.*
- *A valorização do hipossinal da lesão em fase transicional e/ou FHB como critério diagnóstico por imagem certamente aumenta a sensibilidade do método, mas ao custo de diminuir a especificidade, o que dificulta o diagnóstico conclusivo de CHC e poderia levar a indicações terapêuticas errôneas se a lesão não for confirmada por biópsia.*
- *A captação paradoxal do meio de contraste hepatoespecífico na FHB pode ocorrer em aproximadamente 10% dos CHCs, sem que isso indique de que se trata de uma lesão de melhor prognóstico.*
- *A prevenção dos artefatos transitórios relacionados ao movimento respiratório (ATMRs) em estudos de RM-AG é fundamental para garantir uma melhor capacidade diagnóstica do método e, portanto, um manejo mais adequado de pacientes com maior risco de CHC.*

A constante evolução da tecnologia dos exames de ressonância magnética (RM) mudou o panorama de manejo das doenças hepáticas. Um dos avanços mais importantes foi o desenvolvimento de agentes de contraste órgão-específicos:

ácido benciloxipropiónico de tetraacetato de gadolínio (Gd-BOPTA), e ácido gadolínio-etoxibencil-dietilentríamino-penta-acético, também conhecido como ácido gadoxético (AG). Ambos são contrastes combinados que são capazes de se distribuir nos espaços intravascular e intersticial durante as fases dinâmicas arterial, portal e venosa dos estudos de Ressonância Magnética (RM), e são progressivamente captados pelos hepatócitos, fornecendo hipersinal parenquimatoso hepático nas imagens da fase hepatobiliar (FHB). O contraste é excretado pelo sistema glomerular renal e biliar.

A capacidade do contraste à base de AG de fornecer informações estruturais e funcionais tem auxiliado na caracterização de lesões hepáticas hepatocelulares primárias, investigação de metástases hepáticas e no estudo anatômico e funcional das vias biliares. Além disso, a RM com contraste a base de ácido gadoxético (RM-AG) também tem demonstrado interesse crescente na determinação da função hepática em diversos contextos clínicos, como por exemplo, na melhor predição de insuficiência hepática pós-operatória em pacientes submetidos à ressecção hepática.

Finalmente, existe vasto volume de dados que avalia a capacidade da RM-AG no rastreamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes cirróticos bem como no seu diagnóstico não invasivo. Para entender melhor sua aplicabilidade neste contexto é preciso estudar sua farmacocinética e como se inter-relaciona com a carcinogênese do próprio CHC. A incorporação do AG para dentro dos hepatócitos e a excreção depende da presença de transportadores de membrana específicos. Evidências emergentes sugerem que os níveis de expressão destes transportadores podem estar diminuídos ou disfuncionais no CHC, e esta condição se traduz em diferentes padrões de captação na RM-AG. A captação da molécula de ácido gadoxético pelo hepatócito é ilustrada a seguir na Figura 1.

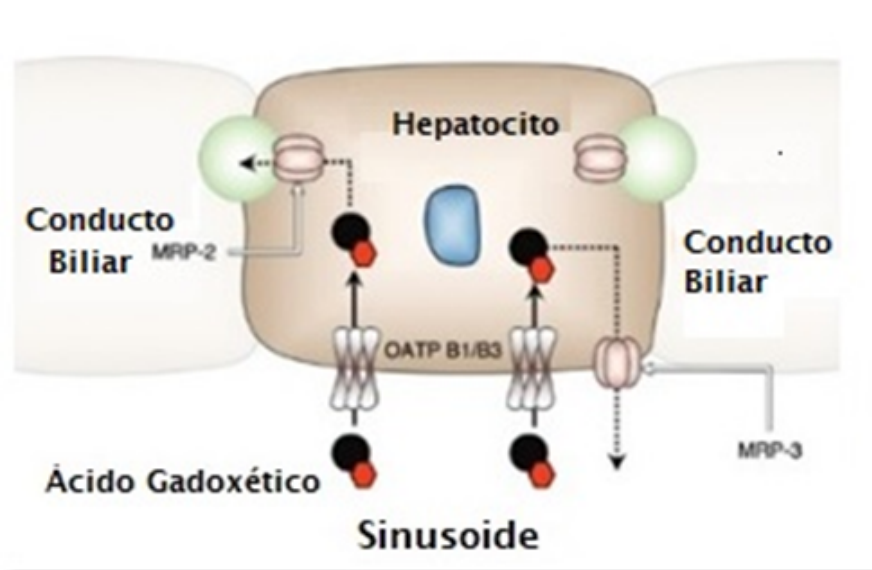


Figura 1: A ilustração mostra que os hepatócitos saudáveis captam o ácido gadoxético por meio de transportadores específicos de OATP na membrana celular, resultando em um pico de realce durante a fase hepatobiliar. A macromolécula de contraste à base de ácido gadoxético é então progressivamente excretada pelo sistema biliar ou de volta ao interstício por meio de proteínas transportadoras de membrana multirresistentes (MRPs).

Inicialmente se extrapolou aos exames de RM-AG o conceito de que a lavagem de contraste (“washout”) nas fases venosas portal e tardia das imagens de TC e RM-EC se devem à redução progressiva da vascularização portal da lesão, o que hoje sabemos que não é verdade. Essa interpretação equivocada levou a uma superestimação da sensibilidade da RM-AG para o diagnóstico de CHC, que variou de 70-100%. Na última atualização das diretrizes de manejo do CHC publicadas pela EASL e AASLD, os estudos de RM-AG são aceitos como uma técnica válida para o diagnóstico por imagem do CHC, embora a valorização da lavagem da lesão na fase venosa seja limitada apenas à fase portal, pois o hipossinal da lesão que pode ser observado nas fases transicional e hepatobiliar, são fases mistas ou exclusivamente hepatobiliar. Portanto, a valorização do hipossinal da lesão em fase transicional e/ou FHB como critério diagnóstico por imagem certamente aumenta a sensibilidade, mas a custo de diminuir a especificidade, o que dificultaria o diagnóstico conclusivo de CHC e poderia levar a indicações terapêuticas errôneas.

Existem inúmeros dados disponíveis na literatura que sugerem uma maior sensibilidade da RM-AG em relação à TC e a RM-EC para o diagnóstico de CHC. No entanto, não fornecem dados sobre sua especificidade, são estudos com desenho retrospectivo, com viés de seleção e utilizam critérios de imagem não validados para a confirmação final do diagnóstico de CHC. Além disso, a grande maioria vem da Ásia, onde o CHC surge principalmente em pacientes com infecção crônica pelo VHB, sem cirrose hepática estabelecida, fato que pode contribuir para diferenças no desempenho desse exame de imagem quando aplicado a uma população composta por pacientes com cirrose hepática. Por outro lado, existem também alguns estudos prospectivos que avaliaram a eficácia diagnóstica da RM-AG em comparação com a RM-EC. A depender do desenho de cada estudo, demonstram semelhança ou piora na sensibilidade e piora na especificidade quando se compara RM-AG com RM-CE. Portanto, de acordo com os dados atualmente disponíveis, a RM-AG não oferece vantagens sobre a RM-CE para o diagnóstico de CHC.

Além disso, a captação paradoxal do meio de contraste hepatoespecífico na FHB pode ocorrer em aproximadamente 10% dos CHCs. Estudos recentes mostraram que a captação de AG em CHCs pode ser o resultado de mutações genéticas que causam também disfunção dos receptores OATPs e MRPS ao longo do processo de carcinogênese, traduzindo um iso ou hipersinal paradoxal na FHB do CHC. Estes fatos podem ser considerados como um fator limitante no diagnóstico não invasivo do CHC, pois sua presença não exclui o diagnóstico de CHC nem indica que se trata de uma lesão bem diferenciada e menos agressiva.

A presença de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) em pacientes cirróticos, ainda que em pacientes com função hepática preservada (Child A), também tem sido descrita como condição limitante para uma adequada captação parenquimatosa hepática do contraste a base de ácido gadoxético na fase hepatobiliar. Alterações estruturais e bioquímicas a nível sinusoidal próprias

da hipertensão portal e que contribuem para o fechamento de suas fenestrações parece ter papel central em dificultar a passagem da molécula de contraste do espaço endovascular para o espaço de Disse. Esta especial condição pode comprometer o reconhecimento de lesões hipointensas e, portanto, limitar a detecção de CHC pequeno em pacientes com cirrose e HPCS.

Por fim, algo que também deve ser levado em consideração é que tem sido descrita alta incidência de artefatos transitórios relacionados ao movimento respiratório (ATMRs). A detecção de realce na fase arterial é um pilar fundamental para o diagnóstico não invasivo do CHC, portanto a presença de artefatos nesta fase poderia reduzir a capacidade do estudo em estabelecer um diagnóstico de CHC. Várias publicações têm relacionado a menor presença desses artefatos com a velocidades reduzidas de injeção do contraste ou de volume injetado. Outra estratégia promissora que tem sido discutida e testada é a incorporação de múltiplas fases arteriais nos estudos de RM-AG. A prevenção dos ATMRs em estudos de RM-AG é fundamental para garantir um manejo mais adequado de pacientes com maior risco de CHC.

Referências

1. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kühn J, Jia J, Grube M, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos*. 2010 Jul 1;38(7):1024–8.
2. Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):2227–37.
3. Ayuso C, Forner A, Darnell A, Rimola J, García-Criado Á, Bianchi L, et al. Prospective evaluation of gadoxetic acid magnetic resonance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in newly detected nodules ≤ 2 cm in cirrhosis. *Liver Int*. 2019 Jul 1;39(7):1281–91.
4. Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, Bashir MR, Ba-Ssalamah A, Huppertz A, et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol*. 2016 Mar 13;26(3):674–82.
5. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, et al. Gadoxetic acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. *Eur Radiol*. 2020 Jun 1;30(6):3438–47.
6. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol [Internet]*. 2021;75(1):108–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.041>
7. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul 1;69(1):182–236.
8. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug 1;68(2):723–50.
9. Caparroz C, Forner A, Rimola J, Darnell A, García-Criado Á, Ayuso JR, Reig M, Bruix J, Ayuso C. Portal hypertension may influence the registration of hypointensity of small hepatocellular carcinoma in the hepatobiliary phase in gadoxetic acid MR. *Radiol Oncol*. 2022 Aug 14;56(3):292–302.
10. Rimola J, Darnell A, Belmonte E, Sapena V, Caparroz C, Llarch N, Reig M, Forner A, Bruix J, Ayuso C. Does transient arterial-phase respiratory-motion-related artifact impact on diagnostic performance? An intra-patient comparison of extracellular gadolinium versus gadoxetic acid. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6694–6701.

Uso do contraste ultrassonográfico nas lesões focais do fígado

Maria Cristina Chammas

Diretora do Serviço de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InRad- HCFMUSP), membro fundadora da ICUS (*International Contrast Ultrasound Society*). *Past-President* da WFUMB (*World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology*) (2023-2025)

Julia Diva Zavariz

Médica radiologista.
Assistente e pesquisadora do InRad do HCFMUSP

Destaques

- Definir o que são contraste ultrassonográficos, breve introdução sobre o tema.
- Discutir os fundamentos do diagnóstico ultrassonográfico das lesões hepáticas focais benignas e malignas.
- Como utilizar o contraste de microbolhas em US (CEUS) e suas contraindicações.
- Conhecer os principais padrões vasculares das lesões hepáticas focais (CEUS).
- Entender o valor potencial, bem como as limitações da US com contraste (CEUS) na lesão hepática focal.

Introdução

O contraste em ultrassonografia (CEUS) são constituídos por microbolhas de gás agem por ressonância com o feixe sonoro contraindo-se e expandindo-se em resposta às variações de pressão emitidas pela onda do ultrassom, produzindo intensidade de sinal ecográfico centenas de vezes maiores que os tecidos moles adjacentes. Assim, melhoram a caracterização de estruturas vasculares no Modo-B e no ultrassom Doppler. Uma vantagem do CEUS é poder avaliar a contrastação em tempo real. Além disso, apresenta excelente tolerância e segurança, permitindo repetir a administração de contraste na mesma sessão, quando necessário¹.

As microbolhas de gás são estabilizadas com diferentes substâncias e possuem a vantagem de não ser excretadas como os contrastes iodados,

permanecendo por mais tempo no interior da circulação. Assim, potencializa o efeito do ultrassom. Enquanto apenas a excreção da cápsula das bolhas faz-se pelo fígado, o restante do contraste é excretado pelos pulmões, não havendo eliminação através dos rins.

No Brasil, temos disponível comercialmente apenas o SonoVue®, liberado pela ANVISA, desde 2014.

CONTRAINDICAÇÕES PRINCIPAIS

Não deve ser administrado em pacientes com “shunts” cardíacos (essa restrição retirada pelo FDA), e nem por via arterial;

Não deve ser utilizado por um período de 24 horas antes de tratamento de litotripsia extra-corpórea;

Utilizar com cautela em pacientes portadores de doença pulmonar grave – principalmente doença obstrutiva crônica (DPOC) e doença arterial coronariana grave

RECOMENDAÇÕES: usar índice mecânico baixo, ter disponibilidade de material para ressuscitação

Ultrassonografia

O principal papel do CEUS nas lesões hepáticas focais, tanto em fígado cirróticos como em não cirróticos, é distinguir as lesões benignas das malignas. Os principais padrões de vascularização das lesões hepáticas focais serão resumidamente descritas a seguir.

O diagnóstico das lesões hepáticas focais é baseado na associação dos achados clínicos e ultrassonográficos (tanto ao modo B quanto ao padrão de vascularização dessas lesões).

Uma vez que a lesão hepática focal está presente, é essencial descrever os principais achados das lesões. Os nódulos observados à US devem ser caracterizados quanto à localização (segmento hepático), número de lesões (se 3 ou mais nódulos), tamanho (pelo menos 2 eixos), ecotextura, ecogenicidade, presença de necrose, calcificação, halo perinodular, margem (regularidade, definição).

As fases do contraste no fígado, após a injeção do contraste por microbolhas são similares aos demais métodos diagnósticos por imagem, quando utilizamos o SonoVue, sendo elas:

Fase arterial: inicia-se aos 10 – 20” à 25-35” pós-contraste

Fase portal: início aos 30 – 45” à 120” pós-contraste

Fase tardia: após 120” pós-contraste até desaparecer o contraste (pode durar cerca de 5-6 minutos em função da hemodinâmica hepática).

Existem alguns termos que adotamos ao utilizar o contraste por microbolhas como:

“Wash in” ou realce: sinal intenso da lesão em uma determinada fase

“Wash out” ou clareamento: lesão tem sinal mais intenso (ou forte) na fase

arterial e menos intenso na fase portal (maligna)

Realce contínuo: quando há sinal mais intenso (ou forte) na fase arterial e permanece intenso na fase portal (benigna).

Lesões Hepáticas Benignas

As lesões hepáticas focais sólidas incidentais mais freqüentes na prática clínica são os hemangiomas e a hiperplasia nodular focal (HNF). Ambos apresentam um padrão de realce típico, muito semelhante ao encontrado nos métodos de imagem seccionais.

Alguns autores sugerem a possibilidade de se finalizar a investigação diagnóstica quando no US com contraste, forem encontrados hemangioma ou HNF típicos. Nas demais lesões sugere-se prosseguir a investigação diagnóstica.

Os hemangiomas típicos à US convencional apresentam-se hiperecogênicos e bem delimitados, porém quando atípicos, tornam a sua diferenciação com outras lesões focais mais difícil. O padrão de realce dos hemangiomas é característico, sendo observado inicialmente um realce periférico no fim da fase arterial ou na fase portal, de padrão globuliforme, descontínuo e centrípeto, observando-se enchimento progressivo da lesão pelo meio de contraste.

A HNF apresenta-se iso ou hipoecogênica no estudo US modo-B. A HNF apresenta um suprimento vascular central na fase arterial precoce, com enchimento centrífugo, ou seja, inicia-se o realce na fase arterial pela região central da lesão progredindo para periferia e sustentando o realce até a fase tardia. Em cerca de 20 a 30% dos casos pode haver a caracterização da cicatriz central na fase tardia como hipoecogênica. Quando presente a cicatriz central o CEUS faz o diagnóstico com 100% de sensibilidade.

Os adenomas em geral são iso ou hipoecogênicos ao estudo US modo-B. Após a injeção do meio de contraste por microbolhas inicia-se o realce pela região periférica da lesão, na fase arterial, de padrão não globuliforme e não em halo, progredindo para centro (centripetamente) e em geral sustentando o realce até a fase tardia, sem formação de cicatriz central. Nas fases portal e tardia pode haver lavagem do nódulo, tornando-se isoecogênico ou hipoecogênico em relação ao restante do parênquima hepático, em função do tipo do adenoma. Quando apresentam esse padrão não típico de benigna, deve-se continuar a investigação diagnóstica a fim de descartar lesão maligna.

Lesões Hepáticas Malignas

Serão apresentadas as principais lesões hepáticas focais malignas (CHC, colangiocarcinoma e metástases).

Uma vez que a lesão hepática focal está presente, é essencial descrever os principais achados das lesões.

Além desses achados, é muito importante caracterizar se há infiltração/

trombose vascular (veia porta, veias hepáticas, ICV). Se houver trombose do sistema portal: o estadiamento é útil (dar segmentos afetados, extensão). Outro ponto é tentar definir a origem da trombose (hematogênica ou tumoral). Presença de dilatação das vias biliares deve ser relatada, assim como ascite.

Deve ser relatado o padrão do parênquima hepático: doença hepática crônica ou não/redistribuição de volume e outros sinais de cirrose.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a malignidade hepática primária mais comum e a maioria dos pacientes está em risco de cirrose hepática conhecida ou desconhecida. O modo -B geralmente são lesões hipocogênicas e bem definidas, quando menores que 1-2 cm apresentam margens parcialmente definidas ou indefinidas. Ode haver presença de halo periférico. Há pouca literatura sobre o valor do CEUS no diagnóstico de CHC no fígado não cirrótico. Geralmente, os padrões de realce do CHC no fígado não cirrótico no CEUS são semelhantes aos do CHC no fígado cirrótico. O CHC tipicamente é hiperrealçado na fase arterial, com um padrão vascular caótico e se iniciando pela perfieria, sem formar um halo. Na fase portal e na fase tardia apresenta-se iso ou hiporrealçado. O wash-out ou clareamento da lesão se faz de forma mais tardia e tenue. Ou seja, geralmente ocorre após de 1 minuto da injeção do contraste e de forma leve. No entanto, alguns autores descrevem lavagem precoce e marcada. Na presença de condições em que há indicação pode-se aplicar o CEUS-LIRADS.

O Colégio Americano de Radiologia (ACR) lançou em 2017 uma classificação para o estudo dos nódulos hepáticos, chamada CEUS LI-RADS baseado no tamanho do nódulo e seu comportamento nas fases arterial e de clareamento (wash out).

Colangiocarcinoma (carcinoma colangiocelular intra-hepático, CCI) é o segundo tumor hepático maligno primário mais comum e geralmente surge no parênquima hepático saudável. O risco de CCI é aumentado em pacientes com cirrose hepática, mas apenas 1 a 2% dos nódulos detectados em um fígado cirrótico são CCIs. Devido às diferentes abordagens de tratamento e prognóstico, esses casos precisam ser diferenciados do CHC.

À US convencional, geralmente são lesões hipocogênicas e limites imprecisos.

Há controvérsias sobre o diagnóstico diferencial de CHC e ICC com CEUS. Comparado ao CHC, o colangiocarcinoma mostra um realce menos intenso na fase arterial e um washout precoce (< 60 segundos) e marcado em comparação com um washout tipicamente tardio e leve no CHC.

As metástases hepáticas são as lesões malignas mais comuns do fígado, decorrentes principalmente de cânceres do trato gastrointestinal, mama, pâncreas ou pulmão. O padrão ao modo-B é muito variável, podendo ser iso, hiper ou hipocogênico. A presença de halo perilesional é um achado frequente.

Tipicamente as metástases hepáticas exibem pelo menos algum realce na fase arterial, exibindo às vezes um realce marcante e caótico. O realce da borda

ou também descrito como em halo é frequentemente visto.

Quando hiperrealçadas na fase arterial, as metastases têm realce precoce e clareamento marcado e rápido da lesão, ou seja, o washout é de grau acentuado e com início precoce, geralmente antes de 60 segundos após a injeção de contraste., tornando-se hiporrealçada nas fases portal e tardia, com raras exceções.

Porém os padrões hemodinâmicos podem ser variáveis em função da sua origem. As metastases podem ser hiporrealçadas na fase arterial, porém quase que invariavelmente apresentam clareamento da lesão durante a fase portal e tardia. Na fase tardia, metástases muito pequenas podem se tornar visíveis e lesões que estavam ocultas à US modo-B podem ser detectadas.

Referências

1. Claudon M, Dietrich CF, Choi BJ, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP et al. Guidelines and good practise recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012. *Ultraschall in Med* 2013; 34:11-29.
2. Dietrich CF, Nolsoe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2020. *Ultrasound in Med. & Biol* (ARTICLE IN PRESS).
3. Eisenbrey J, Greis C. Ultrasound contrast agents: Lumason/Sonovue. In: Dietrich CF, Sidhu PS, Wilson SR editores. *Fundamental of CEUS*. 1a ed. Elsevier; 2019. P.20-23.
4. Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role?. *Radiology* 2010; 257: 24-39.
5. Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, Dietrich CF, Duran C, Franke D et al. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall in Med* 2017; 38(01): 33-43.
6. Schwarze, V, Marschner C, Figueiredo N G, Mueller-Peltzer K, Neumann J et al. SonoVue® Does Not Appear to Cross the Placenta as Observed During an Examination Aimed at Confirming a Diagnosis of Liver Echinococcosis in a Pregnant Woman. *Ultraschall in Med* 2020; 41: 29-35
7. ACR CEUS LI-RADS [homepage na internet]. Categorias diagnósticas CEUS LI-RADS 2017 [acesso em 09 mar 2020]. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-2017>
8. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Nielsen MB et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practise of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med* 2012; 33:33-59.
9. Dietrich CF, Averkiou MA, Correias JM, Lassau N, Leen E, Piscaglia F. An EFSUMB introduction into dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-CEUS) for quantification of tumor perfusion. *Ultraschall in Med* 2012; 33:344-351.
10. Blomley, M. J K, Cooke JX, Unger EC, MOnaghan MJ, Cosgrove DO. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ* 2001; 322(19):1222-1225.
11. Chammas MC, Oliveira AC, D Ávilla MJ, Moraes PH, Takahashi MS. Characterization of malignant portal vein thrombosis with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(1):50-55.
12. Takahashi MS, Yamanari MGI, Suzuki L, Pedrosa ÉFNC, Lopes RI, Chammas MC. Use of contrast-enhanced ultrasound in pediatrics. *Radiol Bras*. 2021;54(5):321-8.
13. Chammas MC, Bordini AL. Contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of malignant focal liver lesions. *Ultrasonography*. 2022 Jan;41(1):4-24.

Carreira do hepatologista em métodos complementares

Cláudio G. de Figueiredo–Mendes

Destaques

- *Nos anos 30 do século passado, os médicos que cuidavam das doenças do fígado utilizavam, basicamente, avaliações de exames de sangue, de urina e da radiologia.*
- *Nas últimas décadas, exames de imagem, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, passaram a integrar o currículo dos cursos de formação do hepatologista.*
- *Em sequência, a endoscopia digestiva, assim como o ultrassom endoscópico e a colangiopancreatografia retrógrada também chamaram a atenção dos hepatologistas. Igualmente a biópsia hepática passou a fazer parte da rotina das enfermarias de hepatologia.*
- *Há quase vinte anos, surgiu a elastografia hepática transitória que, diferentemente de vários métodos citados anteriormente, passou a ser executado preferencialmente por hepatologistas, em nosso País.*
- *Nossa especialidade precisa oferecer treinamento para profissionais já experientes na clínica ou ainda jovens que buscam conhecer e manejar esses métodos complementares a ela relacionados.*

Nos anos 30 do século passado, quando a hepatologia brasileira começou a se tornar uma área de importância no cenário médico, através dos estudos de Clementino Fraga e, posteriormente, de Figueiredo Mendes, os profissionais utilizavam, basicamente, avaliações de exames de sangue, de urina e de radiologia. Nenhum desses exames, entretanto, era realizado pelos médicos assistentes, e sim por médicos de outras especialidades, muitas vezes, sem o conhecimento necessário das informações sobre o caso clínico do paciente, para auxiliar no diagnóstico. Dessa forma, durante muitos anos, a formação do médico dedicado às doenças do fígado sempre teve sua base nos conhecimentos clínicos e com atividades limitadas aos ambulatórios e enfermarias. Os médicos recebiam, obviamente, ensinamentos na área de exames complementares, mas, normalmente, não os aplicavam na execução dos métodos.

Nas últimas décadas, devido ao aumento das taxas de doenças do fígado em

todo o mundo, a hepatologia se aproximou dos métodos complementares, que pertenciam, quase que exclusivamente, a outras especialidades da medicina. Como consequência, a formação do hepatologista passou a incluir, de forma mais consistente, os métodos complementares que podem auxiliar diretamente na definição do diagnóstico, da conduta e do prognóstico dos pacientes. Exames de imagem, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e, posteriormente, a ressonância nuclear magnética, passaram a integrar o currículo dos cursos de formação do hepatologista. No início de maneira tímida, mas, nos últimos anos, mais frequentemente.

A endoscopia digestiva, assim como o ultrassom endoscópico e a colangiopancreatografia retrógrada também chamaram a atenção dos hepatologistas, não somente pelos aspectos diagnósticos, mas também pelas possibilidades terapêuticas. A avaliação de pacientes com varizes esofagianas e o tratamento dessa condição, entre outras, tem justificado o interesse dos hepatologistas pela área da endoscopia.

Além desses, um método já tradicional na hepatologia ganhou mais destaque. A biópsia hepática passou a fazer parte da rotina das enfermarias de hepatologia, faltando apenas treinamento mais frequente na interpretação do fragmento obtido. A análise do fragmento em conjunto com as informações clínicas acelera o diagnóstico, oferecendo um melhor cenário para o paciente. O problema associado a biópsia hepática é o fato de se tratar de um procedimento invasivo, e, como tal, poder se associar com complicações, eventualmente fatais.

Diante desse cenário, há quase vinte anos, surgiu a elastografia hepática transitória. O método, uma novidade impactante em uma especialidade com forte viés clínico, veio para ficar e modificar de forma radical o panorama da especialidade, tanto no hospital quanto no consultório. A elastografia hepática transitória, a primeira disponível, diferentemente dos métodos citados anteriormente, surgiu como um método da hepatologia, executado, muitas vezes, por hepatologistas. A possibilidade, absolutamente inédita em nossa especialidade, ampliou de forma significativa as ações do hepatologista. Como um exame de beira de leito ou ambulatório, a realização da elastografia passou a oferecer, muitas vezes de forma imediata, durante a consulta, informações que antes só poderiam ser obtidas através da biópsia hepática ou de outros métodos complementares.

A elastografia hepática transitória, através do aparelho denominado FibroScan®, foi submetida, em seus primeiros anos, a inúmeros protocolos clínicos, permitindo a adequada validação do método, inicialmente nas hepatites virais e na doença gordurosa do fígado e, posteriormente, em outras doenças do fígado, como as canaliculares. A interpretação dos resultados da elastografia hepática deve ser feita sempre em conjunto com outras informações clínicas, como exames de sangue, história médica do paciente e outros exames de imagem. A combinação de dados clínicos é essencial para uma avaliação precisa do paciente.

O Fibroscan®, ainda hoje produzido na França, tem os necessários registros no Brasil e é utilizado em diversos centros de nosso país. Além da elastografia hepática transitória, estão disponíveis também outros métodos de elastografia, como a p-shear wave e a 2D shear wave, ambas tendo como base aparelhos de ultrassonografia. Todos os métodos têm diversos estudos de validação, mas a transitória ainda é a mais validada.

A realização do exame de elastografia hepática envolve procedimentos relativamente simples, sendo importante lembrar que a elastografia hepática é um procedimento seguro e não invasivo e que não requer anestesia ou sedação. Os pacientes podem retomar suas atividades normais imediatamente após o exame. A realização do exame de elastografia hepática é uma ferramenta valiosa na avaliação de doenças hepáticas e na orientação do tratamento, e pode ser realizada rotineiramente. Cada um desses métodos tem suas próprias vantagens e limitações, e a escolha da técnica depende do equipamento disponível, da experiência do operador e das necessidades clínicas específicas do paciente.

Como alguns desses métodos podem ser realizados de forma relativamente fácil, na maioria dos pacientes, sua utilização deve fazer parte da rotina dos serviços de hepatologia e dos programas de treinamento dos médicos interessados em doenças do fígado. A curva de aprendizado não demanda muitos pacientes, mas, mais importante que um número elevado de paciente, merece destaque a variedade dos pacientes, tanto em suas doenças, quanto em seus biotipos. Dessa forma, não basta que o treinamento seja feito com indivíduos, por exemplo, com índice de massa corpórea normal, a que se treinar também com pacientes com obesidade e/ou com biotipos variáveis, dando ao futuro operador a experiência necessária para que a taxa de insucesso seja mínima.

Nossa especialidade precisa oferecer treinamento para profissionais já formados a mais tempo e que tenham interesse no método, mas, mais importante, deve estimular, entre os mais jovens, a busca pelo método complementar, através de programas de residência médica ou de pós-graduação, para tornar mais ágil, tanto o diagnóstico quanto a conduta a ser oferecida a nossos pacientes.

Doppler do sistema porta

Adriana Souza e Silva

Destaques

- O Doppler colorido do sistema porto-hepático é um exame não invasivo que pode ser usado para estudar padrões normais e patológicos de fluxo vascular.
- No exame é avaliada presença ou ausência de fluxo, sentido anterógrado ou retrógrado e características da onda espectral como velocidades e índices de resistência e pulsatilidade.
- As alterações do Doppler colorido do sistema porto-hepático podem ser usadas para sugerir diferentes causas de hepatopatias e para mostrar gravidade da doença.
- O Doppler colorido do sistema porto-hepático também pode ser usado para monitorar a resposta ao tratamento das hepatopatias.

Introdução

As hepatopatias difusas são um grupo de doenças causadas por uma variedade de fatores, incluindo doenças metabólicas, infecções, intoxicações por medicações ou ervas e doenças autoimunes.

Esse grupo de doenças pode evoluir de forma assintomática ou apresentar uma série de sintomas: agudos (icterícia, astenia, náusea, vômitos, tontura, inapetência, dor abdominal, diarreia, febre, prurido, sangramentos e alterações do nível de consciência); crônicos (astenia, desconforto em hipocôndrio direito, náusea e icterícia) ou avançados (manifestações clínicas da cirrose).

O diagnóstico precoce das hepatopatias difusas é realizado com base nos exames laboratoriais e de imagem.

O Doppler colorido do sistema porto-hepático faz parte da análise multiparamétrica do fígado por US. Essa avaliação por imagem consiste na realização do ultrassom de abdome; do Doppler colorido do sistema porto-hepático e das elastografias do fígado e, quando indicado, do baço.

O ultrassom do abdome é realizado com o transdutor convexo para avaliação do volume / distribuição volumétrica; contorno; bordas; textura; ecogenicidade e avaliação das lesões focais. O transdutor linear pode ser usado para estudar o contorno e melhor qualificação da textura.

O Doppler colorido inclui o estudo do mapeamento vascular e / ou análise espectral dos vasos: veias esplênica, mesentérica e porta (tronco principal e ramos direito e esquerdo); artérias hepática e esplênica; veias hepáticas e cava inferior e circulação colateral portossistêmica.

As elastografias são realizadas para análise da fibrose através do Fibroscan (elastografia transitória) e / ou ARFI (acoustic radiation force impulse) pelo point shear wave ou 2D-shear wave.

Protocolo de exame multiparamétrico			
Modo		Localização anatômica	Principais conclusões
Modo B	Sonda linear	Fígado inteiro Ductos biliares Vesícula biliar	Cápsula hepática (lisa ou nodular)
	Sonda convexa		Morfologia Tamanho do fígado Nodularidade da cápsula Textura Ecogenicidade Lesões focais
Doppler colorido e análise espectral		Veia esplênica Veia mesentérica Veia porta e ramos Artéria hepática Veias hepáticas Veia cava inferior Artéria esplênica Circulação colateral	Perviedade Calibre Sentido do fluxo Padrão espectral Presença ou não de circulação colateral
Elastografia		Fígado Baço	Rigidez do fígado Rigidez do baço em pacientes cirróticos

No Doppler colorido do sistema porto-hepático, a aparência da curva espectral “normal” tem características próprias, logo é fácil interpretar se o fluxo está normal ou não, apenas avaliando o padrão espectral.

A maioria das doenças hepáticas causa apenas um número limitado de padrões de forma de onda “anormais”, o que também facilita a interpretação do exame.

NO ESTUDO DO DOPPLER COLORIDO DO SISTEMA PORTO-HEPÁTICO

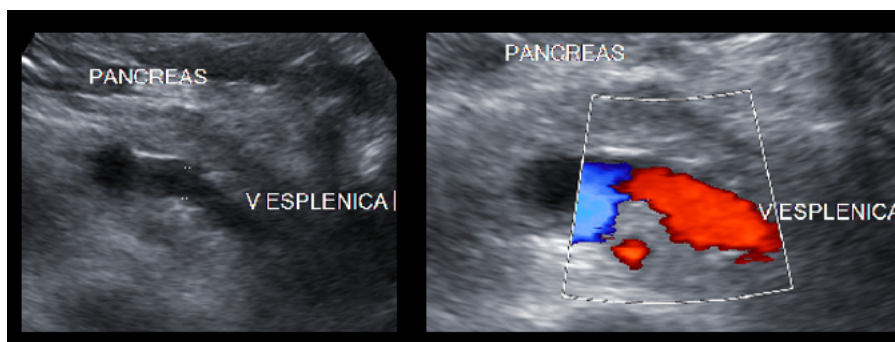
O QUE PROCURAR PARA INTERPRETAR COMO “NORMAL”?

VEIAS ESPLÊNICA E MESENTÉRICA:

Perviedade preservada.

Diâmetro normal até 0,9cm (mensuração da parede interna do vaso).

Sentido do fluxo anterógrado.



VEIA PORTA (estudar o tronco principal e os ramos direito e esquerdo):

- 1 - Perviedade preservada.
- 2 - Diâmetro normal até 1,2cm (mensuração da parede interna do vaso).
- 3 - Avaliar se há aumento do diâmetro, durante a inspiração profunda. Quando não há aumento do diâmetro acima de 20% na inspiração profunda, pensar em hipertensão portal.
- 4 - Sentido do fluxo hepatopetal (anterógrado) no Doppler colorido e espectral.
- 5 - Curva espectral levemente ondulada, com variação de velocidades à custa da respiração. A razão entre as velocidades mínima e máxima indica o índice de pulsatilidade (normal > 0,5), que avalia se a variação de velocidades está dentro da normalidade.
- 6 - Informar a velocidade máxima (normal > 15cm/s); a média das velocidades máximas (normal > 13cm/s) e o volume de fluxo (normal > 400ml/min).
 - Responsável por 70% do sangue que passa pelo fígado e por 50% da oxigenação.
 - Velocidade normal entre 16-40cm/s.
 - A velocidade pode aumentar a inspiração profunda, no aumento da pressão intra-abdominal e após o consumo de alimentos.
 - A velocidade pode diminuir no jejum, após exercícios, na posição ortostática e quando houver circulação colateral portossistêmica.
 - 2% da população pode apresentar fluxo helicoidal fisiológico. Esse é patológico nos Shunts portossistêmicos, na invasão tumoral, no pós-operatório imediato de transplante ou quando houver desproporção dos diâmetros da anastomose portal e pós TIPS.

ARTÉRIA HEPÁTICA:

- 1 - Perviedade preservada.
- 2 - Diâmetro normal até 0,3cm.
- 3 - Fluxo pulsátil e de baixa resistência.
 - Índice de resistência normal entre 0,55-0,70.
 - Índice de pulsatilidade normal entre 1,16-1,24.
- 4 - Pico de velocidade sistólica máxima de 30-40cm/s (normal até 70cm/s).
- 5 - Velocidade diastólica final entre 10-15cm/s.
- 6 - Relação velocimétrica artéria hepática / veia porta normal < 3,5.
- 7 - Índice vascular hepático (IVH): relação velocidade média da veia porta / IP da artéria hepática (normal > 12cm/s). Quando < 12cm/s indica cirrose e HP.
 - Responsável por 30% do sangue que passa pelo fígado e por 50% da oxigenação.

ARTÉRIA ESPLÊNICA:

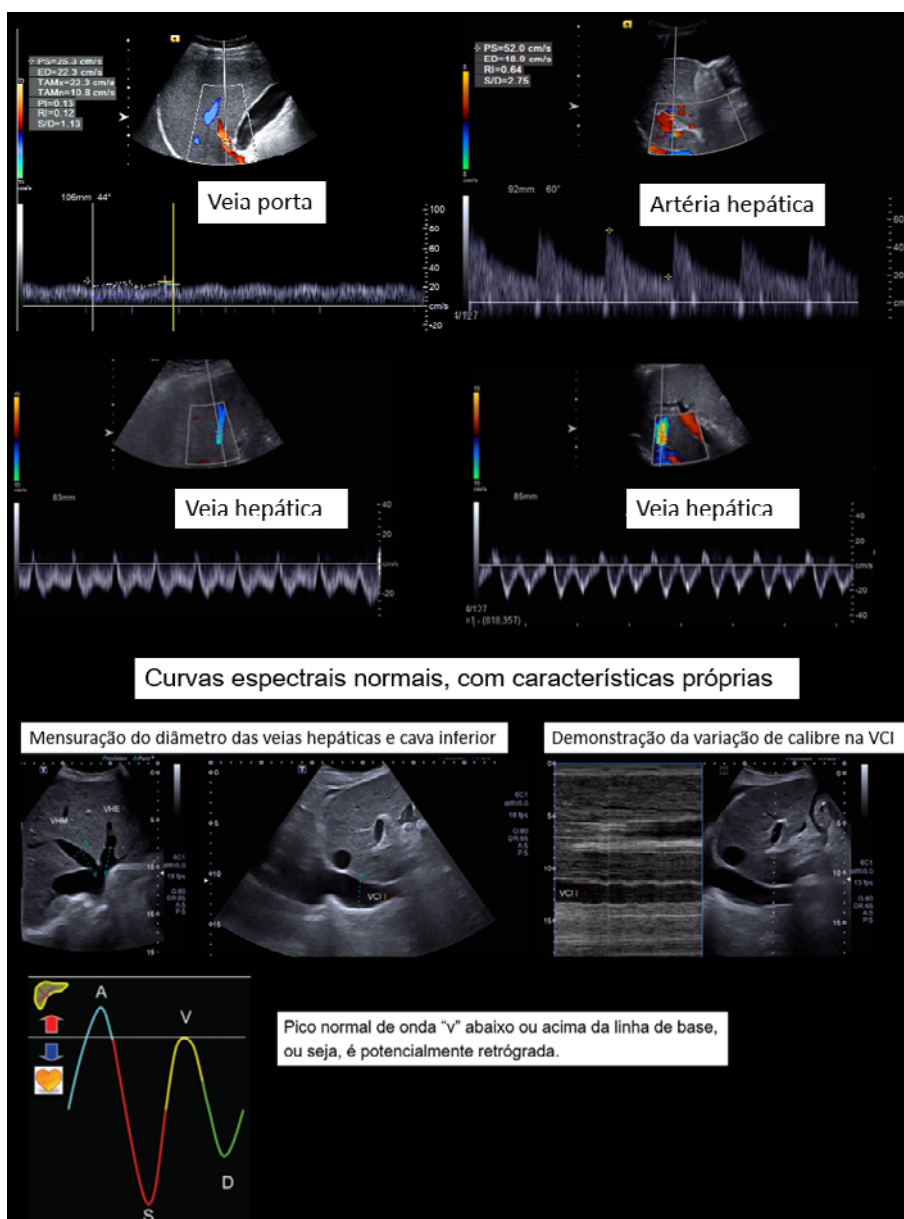
- 1 - Perviedade preservada.
- 2 - Fluxo pulsátil com índice de resistência até 0,64.
- 3 - Pico de velocidade sistólica máxima entre 40-80cm/s.

VEIAS HEPÁTICAS:

- 1 - Perviedade preservada.
- 2 - Diâmetros normais abaixo de 1cm.
- 3 - Forma de onda multifásica, predominantemente anterógrada.
 - Pico de onda retrógrada "a" corresponde a contração atrial
 - Pico de onda "v" corresponde a abertura da válvula tricúspide
 - Onda "v" < "a"
- 4 - Índice de achatamento da onda (velocidade mínima / máxima) < 0,6.
 - Diâmetro < 1cm (medir a 2cm do diafragma e posicionar o caliper na parede interna)
 - Fluxo em direção a VCI
 - Fluxo multifásico semelhante ao da VCI (insonar entre 2-4cm do diafragma)
 - Veia cava inferior: medir calibre entre 0,5-3cm do diafragma e posicionar o caliper na parede interna (normal máximo de 2cm). Mostrar dinâmica do vaso ao modo M.

COLATERAIS PORTOSSISTÊMICAS:

- Ausentes.



NO ESTUDO DO DOPPLER COLORIDO DO SISTEMA PORTO-HEPÁTICO O QUE PROCURAR PARA INTERPRETAR COMO “ANORMAL”?

Padrões de fluxo anormal na veia porta

1 - Aumento da pulsatilidade (forma de onda pulsátil)

2 - Fluxo venoso portal lento

3 - Fluxo venoso hepatofugal (retrógrado)

4 - Fluxo venoso ausente (afásico)

5 - Estenose veia porta pós transplante

1. Aumento da pulsatilidade (forma de onda pulsátil)

- Causas de fluxo pulsátil na veia porta
 - Insuficiência valvular tricúspide
 - Insuficiência cardíaca de câmaras direitas
 - Cirrose com formação de shunt arterioportal
 - Telangiectasias hemorrágicas hereditárias (Osler-Weber-Rendu) com formação de fístulas arteriovenosas

2. Fluxo venoso portal lento

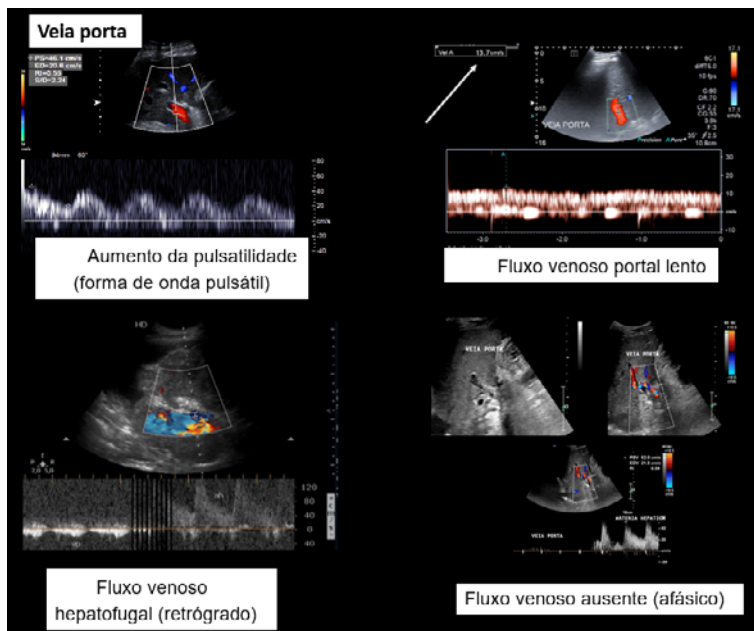
- Ocorre quando a pressão de retorno limita a pressão de avanço
- Diagnóstico de hipertensão portal
 - Dilatação da veia porta
 - Fluxo portal lento < 15cm/s
 - Fluxo portal hepatofugal
 - Shunts portossistêmicos

3. Fluxo venoso hepatofugal (retrógrado)

- Ocorre quando a pressão de retorno excede a pressão de avanço

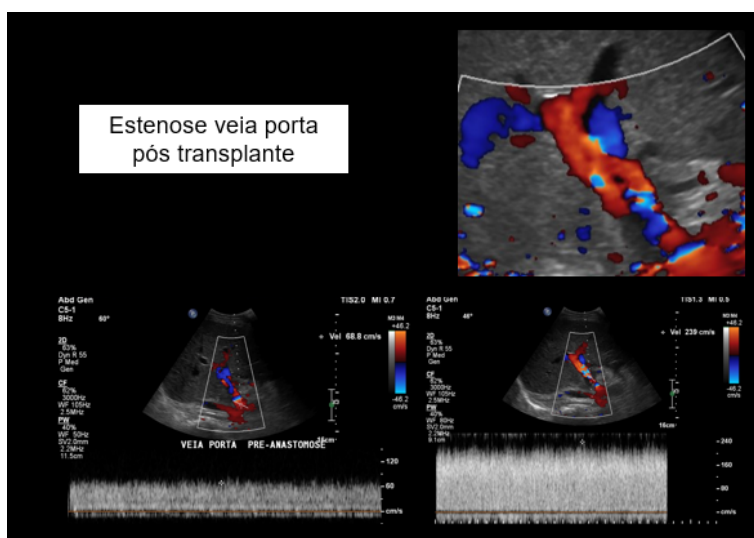
4. Fluxo venoso ausente (afásico)

- Aspectos ao modo B:
 - Trombo agudo: anecogênico / hipoecogênico e com distensão venosa
 - Trombo crônico: mais ecogênico e com retração (permite recanalização parcial ou total da veia). Transformação cavernomatosa.
 - Aumento do diâmetro da AH
- Aspectos ao Doppler colorido:
 - Ausência de cor
 - AH proeminente
 - Colaterais periportais e perivesiculares
- Aspectos ao Doppler espectral:
 - Ausência de fluxo
 - Fluxo compensatório na AH (velocidades aumentadas e IR < 0,50)



5. Estenose veia porta pós transplante

- Redução do calibre
- Dilatação pós-estenótica
- Razão de velocidade 3-4 vezes
- Sinais de hipertensão portal



Padrões de fluxo anormal na artéria hepática

1 - Alteração de velocidade

2 - Alteração de resistência

3 - Alteração de aceleração - Estenose artéria hepática

1 - Alteração de velocidade na arterialização hepática compensatória

- Calibre > 0,3cm
- Pico de velocidade sistólica máxima > 100-120cm/s
- IR < 0,55, normal ou > 0,70 - depende do balanço entre o número de capilares, dos shunts arteriovenosos e do grau de fibrose do parênquima hepático

2 - Alteração da resistência

- Artéria hepática com IR reduzido (< 0,55)
 - Estenose proximal (anastomose, ateromatose)
 - Síndrome do ligamento arqueado
 - Cirrose com HP (formação de fistulas arterioportal ou arteriovenosa)
 - Telangiectasias hemorrágicas hereditárias (Osler-Weber-Rendu) com formação de fístulas arteriovenosas
- Artéria hepática com IR elevado (> 0,70)
 - Fisiológico
 - Idosos
 - Pós-prandial
 - Patológico
 - Doença hepática crônica (cirrose)
 - Congestão venosa hepática
 - Rejeição de transplante

3 - Estenose na anastomose da artéria hepática

- Forma de onda "tardus parvus"
- VPS > 200cm/s e/ou 2x VPS
- TA > 80ms (tempo de aceleração sistólica prolongado)
- IR < 0,5 (baixo índice de resistência)

Padrões de fluxo anormal nas veias hepáticas**1 - Forma de onda pulsátil – Regurgitação tricúspide****2 - Forma de onda pulsátil – Insuficiência cardíaca direita sem regurgitação tricúspide****3 - Diminuição da fasicidade e alargamento espectral****4 - Fluxo ausente****1 - Forma de onda pulsátil - Regurgitação tricúspide**

- Forma de onda com flutuações dramáticas entre ondas retrógradas anormalmente altas e ondas anterógradas anormalmente profundas.
- Associada a onda venosa portal pulsátil
- A insuficiência tricúspide permite fluxo retrógrado durante o final da sístole, resultando na onda "S" reduzida. E quando muito grave, resulta na onda "S" invertida. Também onda "v" anormalmente alta.

2 - Forma de onda pulsátil - Insuficiência cardíaca direita sem regurgitação tricúspide

- Forma de onda pulsátil, com "a" e "v" altos e relação normal entre "S" e "D" ("S" mais profundo).

3 - Diminuição da fasicidade e alargamento espectral

- A diminuição da fasicidade resulta da compressão da veia hepática por constrição fibrótica ou pelo edema parenquimatoso.
- O alargamento espectral ocorre pelo estreitamento do calibre da veia.
- Há perda da complacência (capacidade de acomodar o fluxo retrógrado).

- Existem graus de gravidade, sendo necessário reparar qual a posição do componente de onda "a", entre a linha de base e o pico negativo do componente "S".

4 - Fluxo ausente

- Achados ao modo B e Doppler:

- Dilatação da veia porta, com redução da velocidade
- Artéria hepática com IR aumentado e velocidade reduzida (sangue não sai)
- Veias hepáticas dilatadas com material hipocogênico ou ecogênico
- Veias hepáticas não delimitadas, nem com o Doppler
- Aspecto de cordão fibrótico, quando a veia hepática estiver colabada
- Veias hepáticas com aliasing e fluxo com altas velocidades (trombose parcial no local de estenose)
 - Veias hepáticas com fluxo monofásico (trombose parcial pós estenose)
 - VCI e veias hepáticas passam de fluxo multifásico para ausente
 - Pode ser em um ramo ou em todas as veias hepáticas
 - Hepatomegalia, aumento do lobo caudado / dor / esplenomegalia
 - Colaterais intra-hepáticas anormais - veias tortuosas na periferia

A - Forma de onda pulsátil - Regurgitação tricúspide: fluxo retrógrado durante o final da sístole, resultando na onda "S" reduzida

B - Forma de onda pulsátil - Regurgitação tricúspide: onda "S" invertida

C - Forma de onda pulsátil - Insuficiência cardíaca direita sem regurgitação tricúspide

D - Diminuição da fasicidade e alargamento espectral

COLATERAIS PORTOSSISTÊMICAS:

- 1 - Recanalização da veia paraumbilical
- 2 - "Shunt" esplenorrenal
- 3 - Veia gástrica esquerda
- 4 - Veias gástricas curtas

Referências

1. Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography Radiol Clin N Am - (2019) <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.01.003>
2. RadioGraphics 2011; 31:161-188

Medida do gradiente da pressão venosa hepática

Guilherme Ferreira da Motta Rezende

Destaques

- A medida do gradiente de pressão venosa hepática é segura e relativamente simples, apesar de invasiva.
- É especialmente útil na investigação de hipertensão portal em pacientes com rigidez por elastografia hepática transitória (Fibroscan®) entre 10 e 20 kPa, para diferenciação entre cirrose hepática e causas não cirróticas.
- É o método de escolha para avaliação da resposta hemodinâmica ao tratamento farmacológico da hipertensão porta cirrótica.
- A familiaridade com o método é importante para a prática clínica da Hepatologia.

Introdução

A síndrome de hipertensão portal é uma das principais complicações da cirrose hepática e se deve a uma elevação patológica da pressão da veia porta. Como consequência, há aumento da diferença entre as pressões deste vaso e da veia cava, o que permite definir a hipertensão portal como a presença de um gradiente da pressão venosa hepática (GPVH) acima de 5mmHg. Manifestações clínicas da hipertensão portal, como hemorragia varicosa, costumam surgir quando este gradiente ultrapassa 12mmHg.

Embora diversas causas possam levar à hipertensão portal, sejam elas secundárias a uma alteração pré sinusoidal, sinusoidal ou pós sinusoidal, a maioria dos casos de hipertensão portal nos países do ocidente estão relacionados à cirrose hepática. Um exemplo de hipertensão portal não cirrótica do tipo pré sinusoidal é a esquistossomose hepatoesplênica, doença ainda bastante prevalente em algumas regiões do Brasil, cuja evolução difere significativamente daquela observada na hipertensão porta derivada da cirrose hepática. De fato, a grande maioria dos estudos descrevendo a história natural da hipertensão portal, assim como as medidas para prevenir suas complicações, se baseia na observação de indivíduos cirróticos, não se devendo estender as mesmas conclusões para os portadores desta síndrome por outras causas (1).

Medida do GPVH

O método atualmente mais utilizado para avaliação da pressão da veia porta é a medida do GPVH, um método indireto descrito há mais de 6 décadas (2), no qual as pressões são obtidas através do posicionamento de um cateter balonado em um ramo calibroso das veias hepáticas, após punção e cateterismo de uma veia central, como a jugular interna. Como o óstio do cateter se localiza na extremidade distal do mesmo, a pressão percebida neste ponto será transmitida ao transdutor, permitindo a medida das pressões das veias hepáticas e da veia cava inferior, caso o balonete esteja vazio. Quando o balonete é insuflado, ocorre oclusão da veia hepática, não se percebendo mais a pressão da coluna de sangue proveniente do átrio direito e da veia cava, mas aquela formada pelo retorno do sangue a partir do sistema porta. A diferença entre estas duas pressões - livre e ocluída - é o que se chama de GPVH ou sua sigla equivalente em inglês, *HVPG* (Figura 1).

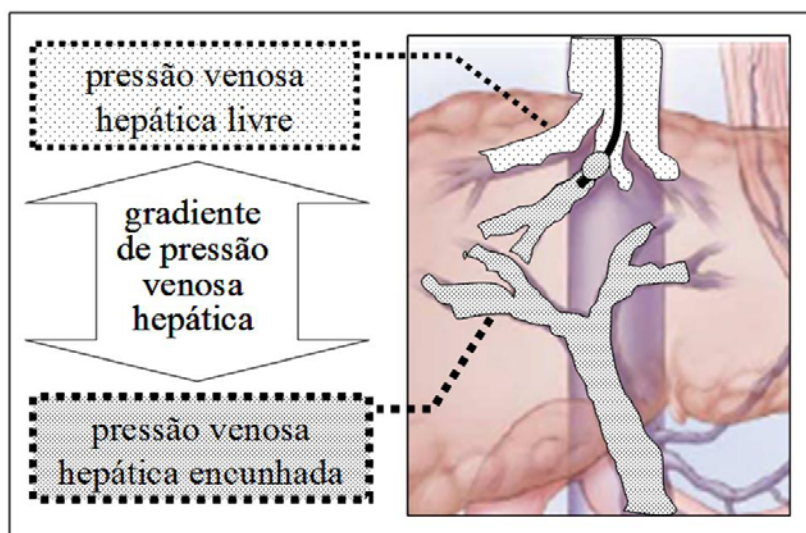


Figura 1: Procedimento de medida do gradiente de pressão venosa hepática

Embora haja uma diferença de poucos mmHg entre a medida da pressão portal obtida por punção direta da veia porta e aquela obtida por oclusão das veias hepáticas, esta diferença se torna menos expressiva quando o procedimento é realizado em pacientes com cirrose hepática, devido ao fechamento das comunicações entre os sinusóides hepáticos, conseqüente ao depósito de colágeno no interstício (Figura 2).

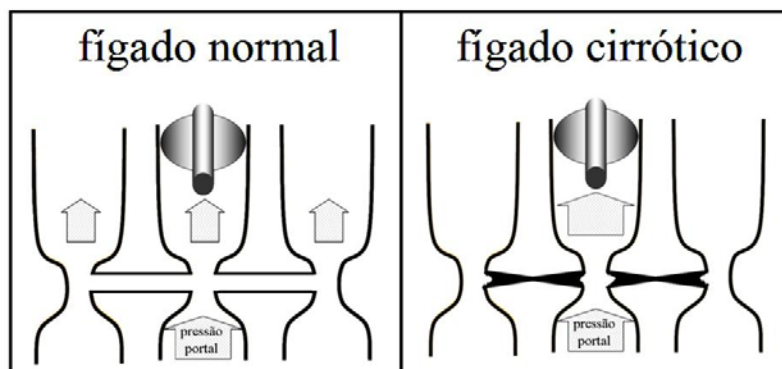


Figura 2: Medida indireta da pressão portal no fígado normal e cirrótico

Para realização da medida do GPVH, há necessidade de jejum de 6 horas, sedação consciente e monitoração contínua dos sinais vitais e eletrocardiográficos. A punção venosa profunda, usualmente da veia jugular interna, é guiada por ultrassom, o cateter é posicionado sob radioscopia e as medidas pressóricas são gravadas em um monitor multiparamétrico. Normalmente, o procedimento completo dura cerca de 40 minutos, descrevendo-se uma taxa de sucesso na realização do cateterismo das veias hepáticas superior a 95%. Embora seja um procedimento invasivo, tem baixo índice de complicações, como hematoma relacionado à punção venosa e arritmias transitórias durante a passagem do cateter pelo átrio direito. Não há descrição de óbito relacionado à medida do GPVH (3).

Indicações

No contexto da pesquisa clínica e desenvolvimento de novos fármacos para tratamento da hipertensão portal relacionada à cirrose, a medida do GPVH é considerada o padrão ouro, uma vez que permite aferir a variações agudas e crônicas da pressão venosa em resposta aos medicamentos. Uma vez estabelecida a resposta hemodinâmica, ensaios clínicos de longa duração são desenhados para avaliar desfechos clínicos relevantes, como hemorragia varicosa (4).

Na cirrose hepática complicada pelo surgimento de varizes esofagianas, o risco de hemorragia digestiva varicosa é praticamente eliminado quando β -bloqueadores não seletivos induzem redução do GPVH para valores inferiores a 12mmHg. Caso este nível não seja atingido, mas ocorra redução do GPVH maior que 20%, haverá também redução significativa do risco de sangramento. Lamentavelmente, menos da metade dos pacientes que fizerem uso correto destes medicamentos desenvolverá a resposta esperada (5). Na prática clínica, embora seja possível traçar um paralelo entre o esfigmomanômetro utilizado para controle da hipertensão arterial sistêmica e a medida do GPVH para avaliação de resposta a β -bloqueadores não seletivos, o fato de ser um método invasivo e pouco disponível limita a disseminação de seu uso.

Contudo, uma indicação clínica de medida do GPVH tem se tornado bastante frequente e, na experiência deste autor, aumentou o interesse dos hepatologistas pelo método. Nas últimas décadas, houve um significativo progresso na compreensão da história natural da hipertensão porta, tanto no contexto da cirrose hepática quanto na ausência desta, resultando em mudanças conceituais e da nomenclatura relacionada. De forma sintética, houve valorização do significado clínico e prognóstico das diversas causas de hipertensão porta. Como exemplos, o termo funcional “doença hepática crônica avançada” em seus estágios compensado ou descompensado foi proposto em substituição à “cirrose hepática” (6), cuja definição remetia à comprovação histológica da presença de nódulos de regeneração. Uma nova condição mórbida relacionada ao acometimento predominante da circulação hepática também foi definida, a

“desordem vascular porto-sinusoidal (DVPS)”, englobando a maioria das causas de hipertensão portal não cirrótica (7). Embora compartilhem a hipertensão portal, estas duas entidades são bastante distintas, no que se refere às etiologias, história natural e tratamento. A medida do GPVH é o método de escolha para diferenciá-las, caso não haja sinais claros de insuficiência hepática que apontem para cirrose hepática, ou valores extremos de elastografia hepática transitória (Fibroscan®) fortemente sugestivos de cirrose (>20kPa) ou de DVPS (<10kPa)(8).

A propriedade da medida do GPVH que permite esta diferenciação é, curiosamente, sua impossibilidade de identificar aumento da pressão portal quando esta se dá em um nível pré-sinusoidal. A exemplo, condições como a trombose da veia porta e a esquistossomose hepatoesplênica cursam com GPVH normal (5-10mmHg). De maneira oposta, na presença de cirrose, o desenvolvimento de varizes esofágicas e a ruptura destas ocorrem, caracteristicamente, com valores elevados de GPVH, usualmente >10 e >12mmHg, respectivamente. Valores normais ou discretamente elevados de GPVH (5-10mmHg) são descritos na presença de hipertensão portal por DVPS. Mesmo causas pós sinusoidais de hipertensão porta, como a síndrome de Budd-Chiari e a insuficiência ventricular direita, podem ser identificadas pela medida do GPVH, caso o diagnóstico ainda não tenha sido confirmado por outro método de imagem. A Tabela 1 ilustra os padrões pressóricos encontrados na medida do GPVH conforme o nível em que a hipertensão portal ocorre.

Condição	Pressão venosa hepática	Pressão portal (encunhada)	GPVH
Pré sinusoidal	normal	normal	normal
Sinusoidal	normal	aumentada	aumentado
Pós sinusoidal	aumentada	aumentada	normal

Tabela 1: Valores pressóricos dos parâmetros aferidos na medida do gradiente de pressão venosa hepática de pacientes com hipertensão portal de acordo com o nível de acometimento vascular

Legenda: GPVH = gradiente de pressão venosa hepática

Conclusão

Apesar da medida do GPVH ser relativamente simples, segura e reprodutível, sua maior limitação é sua natureza invasiva. É essencial que a técnica seja executada de maneira correta, seguindo-se as recomendações para que haja reprodutibilidade das medidas. Nos centros em que está disponível, o método vem sendo absorvido na prática clínica diária, principalmente para distinguir a origem da hipertensão portal (pré sinusoidal, sinusoidal ou pós sinusoidal). Paralelamente, a medida do GPVH foi estabelecida como o método de escolha para avaliação da resposta hemodinâmica a novos tratamentos da hipertensão porta. A disseminação deste método de investigação diagnóstica e a familiarização dos especialistas com o mesmo parecem ser importantes para a prática clínica e para o desenvolvimento científico da Hepatologia em nosso país.

Referências

1. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974.
2. Parikh S. Hepatic Venous Pressure Gradient: Worth Another Look? *Dig Dis Sci* 2008.
3. Groszmann R, Vorobioff JD, Gao H. Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clin Liver Dis* 2006;10:499-512, viii
4. Bai W, Al-Karaghoul M, Stach J, Sung S, Matheson GJ, Abraldes JG. Test-Retest Reliability and Consistency of HVPG and Impact on Trial Design: A Study in 289 Patients from 20 Randomized Controlled Trials. *Hepatology.* 2021 Dec;74(6):3301-3315.
5. Bellot P, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Bosch J. Primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:532-540.
6. deFranchisR; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52.
7. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;4(5):399-411.
8. Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, Paradis V, Magaz M, Blaise L, Rubbia-Brandt L, Moga L, Durand F, Payancé A, Plessier A, Chaffaut C, Valla D, Malphettes M, Diaz A, Nault JC, Nahon P, Audureau E, Ratzu V, Castera L, Garcia Pagan JC, Ganne-Carrie N, Rautou PE; ANRS C012 CirVir Group. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease With Portal Hypertension. *Hepatology.* 2021 Jul;74(1):364-378.

Biopsia Hepática

Venâncio Avancini Ferreira Alves

Professor Titular, Departamento de Patologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Sócio, Diretor – Técnico
CICAP , Anatomia Patológica, Hospital Alemão Oswaldo Cruz

A biópsia hepática é instrumento valioso de diagnóstico, avaliação prognóstica e monitoramento terapêutico em diversas doenças do fígado. Nos tempos atuais, sua indicação, execução e interpretação dos achados histopatológicos tem permitido grande contribuição assistencial e acadêmica, principalmente quando integrada às evidências clínicas e aos novos meios propedêuticos de imagem, elastografia, bioquímica e biologia molecular.

CONTRA-INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES

A relação risco-benefício, essencial em qualquer atitude profissional, deve ser considerada na indicação da BH, já que nos casos em que a biópsia é mandatória para o diagnóstico e a terapêutica, as contra-indicações tornam-se relativas, segundo o critério e a experiência da equipe médica.

As principais contra-indicações da BH incluem suspeita de cistos parasitários, de tumores vasculares como o hemangioma cavernoso do fígado, tempo de protrombina prolongado, plaquetopenia. Outras contra-indicações incluem a ascite, a obesidade mórbida, distúrbios hematológicos e infecções na cavidade abdominal ou na cavidade pleural direita.

REPRESENTATIVIDADE DO FRAGMENTO

A BH guiada por métodos de imagem ou por visão laparoscópica acrescenta dados macroscópicos cuja documentação fotográfica deve ser oferecida ao médico patologista para análise integrada com os achados histológicos, melhorando o desempenho diagnóstico. A qualidade e representatividade da amostra hepática colhida é essencial, já que a finalidade da BH é diagnosticar doenças em fragmentos de menos de 100 mg, ou seja, 1/100.000 da massa total do órgão. Tal precisão deve-se ao caráter difuso da maioria das doenças hepáticas, como hepatites agudas e crônicas, esteatose, doenças de depósito e cirrose. Cabe portanto ao médico clínico, radiologista ou cirurgião que colhe a amostra garantir material suficiente para análise conclusiva pelo médico patologista, levando-se sempre em consideração a heterogeneidade dos diversos processos patológicos, inclusive as inflamações e as neoplasias.

Os principais consensos recomendam que a amostra tenha mais de 1,5 cm de extensão, 0,2 cm de calibre e pelo menos 10 espaços portais completos. É importante repetir que, enquanto as chamadas agulhas finas (gauge 20 ou mais) propiciam células soltas que podem auxiliar na identificação de neoplasias, o estudo mais preciso dos distúrbios arquiteturais e a atividade histológica de hepatopatas difusas requer o uso de agulhas grossas (gauge 16 ou 14). Amostras de menor extensão e, principalmente, de menor calibre (com agulhas mais finas) levam ao sub-estadiamento das diversas doenças difusas do fígado.

Finalmente, biópsias cirúrgicas feitas com pinças ou em cunha devem ser desencorajadas, pois geram amostras subcapsulares, onde estão espaços-porta naturalmente maiores, não representando adequadamente o padrão arquitetural do fígado como um todo. Por isto, mesmo durante ato operatório, a BH deve ser efetuada por agulha, no começo da cirurgia, para evitar as alterações histológicas secundárias à manipulação cirúrgica.

BH EM DOADORES DE SANGUE COM ELEVAÇÃO DE ALT

A BH tem se mostrado também útil na elucidação de alterações bioquímicas em doadores de sangue, assintomáticos e soronegativos para os diversos agentes infecciosos. Estudando 119 doadores adultos com ALT > 1,5xnl, Torezan-Filho e cols detectaram obesidade em 30,2% e alcoolismo em 28,6%, com 9,2% dos indivíduos sem qualquer manifestação clínica. Dentre os 40 indivíduos que consentiram em se submeter à BH, 35% mostraram esteatose, 30% esteatohepatite, 12,5% "fígado reacional" e apenas 15% com fígado histologicamente normal. Mesmo neste grupo de assintomáticos, a BH detectou cirrose alcoólica em 2 indivíduos, fibrose portal esquistossomótica (F3) em 1 e hemocromatose (F3) em um caso.

Outro uso valioso da BH é o controle de qualidade dos procedimentos de serviços de saúde: Sonia Venancio e cols, 2014 avaliaram a dispensação de medicamentos para o tratamento da Hepatite C e, dentre 643 prontuários estudados, com base dos laudos anatomopatológicos, estimaram que apenas 64,5% dos pacientes teriam indicação de tratamento.

BH NA AVALIAÇÃO DE LESÕES FOCAIS/ TUMORES NO FÍGADO

A atuação integrada dos radiologistas intervencionistas com os patologistas tem permitido a análise da representatividade da amostra durante o ato de coleta, garantindo maior resolutividade, além de já oferecer ao patologista detalhes da apresentação macroscópica da lesão. A mudança radical do comportamento dos estudiosos das neoplasias hepáticas, atualmente incrementando em muito as biópsias tem trazido avanços na diferenciação entre tumores de natureza inflamatória, hiperplasias e neoplasias primárias ou metastáticas, permitindo o reconhecimento de subtipos específicos com prognóstico diferenciado, trazendo informes histopatológicos e moleculares com potencial inclusive para definição de novas estratégias terapêuticas.

O PAPEL DA BH NA ERA DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

Trabalho atualmente em andamento comparando a prática da biópsia hepática em 2013 e em 2017 em 19 centros internacionais em 11 países, (Brasil representado pelos professores Luiz A.R.Freitas, Evandro S.Mello e Venancio A F Alves) tem como resultados preliminares a redução global de 20,5 % de casos biopsiados. Além da marcada redução de biópsias de casos de Hepatites B e C, a principal mensagem do estudo é que , atualmente, os clínicos indicam biópsia em casos de natureza desconhecida ou na reconhecida co-existência de dois ou mais fatores etiológicos. Sua expectativa é que o estudo anatomo-patológico elucidar, no contexto clínico, qual (ou quais) das moléstias mostra-se mais relacionada às lesões predominantes e portanto merece prioridade nas intervenções terapêuticas.

Referências

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001 ;344:495-500.
2. Piccinino F, Sagnelli E et al. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicenter retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 2: 165-73, 1986.
3. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, and Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 39: 239-244, 2003.
4. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 38: 1356-1358, 2003.
5. Bedossa P, Dargere D, and Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 1449-1457, 2003
6. Torezan-Filho et al. Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: a follow-up study. *Liver International* 2004; 24: 575-581
7. Androutsakos T, Dimitriadis K, Revenas K et al Liver Biopsy: To Do or Not to Do - A Single-Center Study. *Dig Dis.* 2023 Aug 23;1. doi: 10.1159/000533328.
8. Simon TG, Roelstraete B, Hagström H et al. Progression of nonalcoholic fatty liver disease and long-term outcomes: A nationwide paired liver biopsy cohort study. *J Hepatol.* 2023 Aug 19:S0168-8278(23)05063-8. doi:10.1016/j.jhep.2023.08.008.: Chen MY, Yang AY, Hu YF, Yang YF, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX. Transjugular liver biopsy: enlarge the indications for liver biopsy with reliable diagnostic quality. *BMC Gastroenterol.* 2023 Aug 14;23(1):282. doi:10.1186/s12876-023-02917-x.
9. Mitten EK, Rutherford A. How Hepatologists Use Liver Biopsy in the Evaluation of Liver Disease? *Surg Pathol Clin.* 2023 Sep;16(3):443-456.
10. Venancio SI et al. Avaliação do processo de dispensação de medicamentos aos portadores de hepatite C crônica em farmácias de componentes especializados da Sec.da Saúde de São Paulo em 2010. *Epidemiol.Serv. Saúde* 23 (4): 701-710, 2014
11. Stueck A et al . The changing role of liver biopsy in the post-DAA era – preliminary data. *Laennec Liver Pathology Society*, 2023

Projeto SBH: métodos de imagem na mão do hepatologista

Giovanni Faria Silva

Destaques

- *Um dos protagonistas pelo avanço no conhecimento da história natural das doenças hepáticas crônicas foi o desenvolvimento da biópsia hepática*
- *Em sequência ocorreu a incorporação de métodos de imagem como a ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética.*
- *Nova tecnologia, a elastografia hepática, pouco a pouco ocupou espaço de relevância no diagnóstico e estadiamento da doença hepática crônica.*
- *A atual gestão da SBH idealizou e concretizou cursos para apresentar aos hepatologistas a tecnologia da ultrassonografia do fígado e treinamento da elastografia hepática por ultrassom.*
- *Nossa proposta é inserir o ensino da ultrassonografia e da elastografia por ultrassom em todos os programas de residência médica em Hepatologia em nosso país.*

A doença hepática crônica tem algumas características peculiares, como apresentar um longo período de estagio de doença assintomática, e com ausência de sinais clínicos específicos. Todas as etiologias das doenças hepáticas crônicas levam a processos inflamatórios com subsequente produção de matriz extracelular e substituição do tecido hepático por tecido fibroso, este fato acontece de uma forma dinâmica e resulta na progressão deste tecido fibroso até levar ao desarranjo na arquitetura hepática, ou seja a cirrose e consequentemente surge o aumento da pressão portal, e esta é quem dirige as complicações da cirrose hepática.

Um dos protagonistas pelo avanço no conhecimento da história natural das doenças hepáticas crônicas foi o desenvolvimento da biópsia hepática, desde as definições das lesões histológicas de necrose e inflamação e posteriormente com o entendimento da progressão da fibrose hepática, com o estadiamento semi-quantitativo da fibrose. Neste mesmo tempo ocorreu a incorporação de métodos de imagem como a ultrassonografia, tomografia e ressonância magnética. Entretanto, estes métodos de imagem não permitiam uma objetiva

e sensível graduação da doença hepática, apenas apresentavam uma maior acurácia quando já instalava a cirrose bem como com o aparecimento da hipertensão portal.

Após um hiato, surgiu uma nova tecnologia, a elastografia hepática, que pouco a pouco ocupou espaço de relevância no diagnóstico e estadiamento da doença hepática crônica, como também mais recentemente no diagnóstico de doença hepática crônica avançada compensada e hipertensão porta clinicamente significativa. A elastografia hepática transitória (Firoscam®) foi a pioneira e posteriormente surge a elastografia por ultrassom. A técnica da elastografia hepática transitória foi disseminada em nosso meio na gestão do Professor Parise, que possibilitou o treinamento desta ferramenta à vários hepatologistas no Brasil.

Entretanto, temos uma realidade em nosso país, muitos colegas hepatologistas não dominam estas tecnologias e referenciam pacientes para centros de radiologia e ultrassonografia, e alguns destes não sabem as peculiaridades do paciente e de sua doença hepática, e finalizam os exames em uma “sopa” de kPas, sem consonância com a patologia específica. Além do exame de elastografia propriamente dito, o conhecimento e o domínio da técnica do exame de ultrassonografia, propiciará ao hepatologista incorporar em seu arsenal um método que oferecerá aos seus pacientes resultados ímpares com domínio e precocidade no diagnóstico das doenças do fígado.

Para diminuir este viés, a atual gestão da SBH idealizou um curso para apresentar aos hepatologistas a tecnologia da ultrassonografia do fígado e treinamento da elastografia hepática por ultrassom. Este curso foi constituído de 3 fases, inicialmente organizamos um livro que foi lançado no congresso de hepatologia de 2021, com autores hepatologistas que dominam a ultrassonografia e elastografia por ultrassom. Uma segunda fase foram aulas hospedadas no site da SBH, que versam sobre temas como anatomia ultrassonográfica e segmentação hepática e da vesícula biliar, princípios da ultrassonografia, morfologia hepática, achados na doença hepática crônica e de hipertensão porta, nódulos hepáticos benignos e malignos e elastografia em diversas etiologias. Além destas aulas, realizamos e, também ficou disponibilizada em nosso site uma “webinar: Hands on line de US e elastografia”. A fase prática foi em seguida, realizada em São Paulo (4 turmas) e Recife (1 turma), totalizando 108 colegas hepatologistas. Uma fase seguinte aconteceu em alguns centros, em locais onde trabalham os colegas que participaram da parte prática, aparelhos de US com elastografia ficaram por 2 semanas, propiciando o reforço do aprendizado prévio.

Entretanto, sabemos que este curso, nestes moldes, não conseguirá ter uma penetração massiva em todo o território brasileiro e se firmar como uma ferramenta de uso rotineiro nos consultórios e ambulatórios dos hepatologistas. Mas, alguns colegas se estimularam a prosseguir no treinamento do exame ultrassonográfico, no entanto em um número ainda não satisfatório para o objetivo

de incorporar esta tecnologia aos especialistas em fígado. A nossa proposta seria termos políticas para inserir o ensino da ultrassonografia e da elastografia por ultrassom nos programas de residência médica em nosso país, como já existe em alguns centros. Desta forma, seguramente a ultrassonografia do fígado seria incorporada na prática clínica como o estetoscópio do hepatologista.

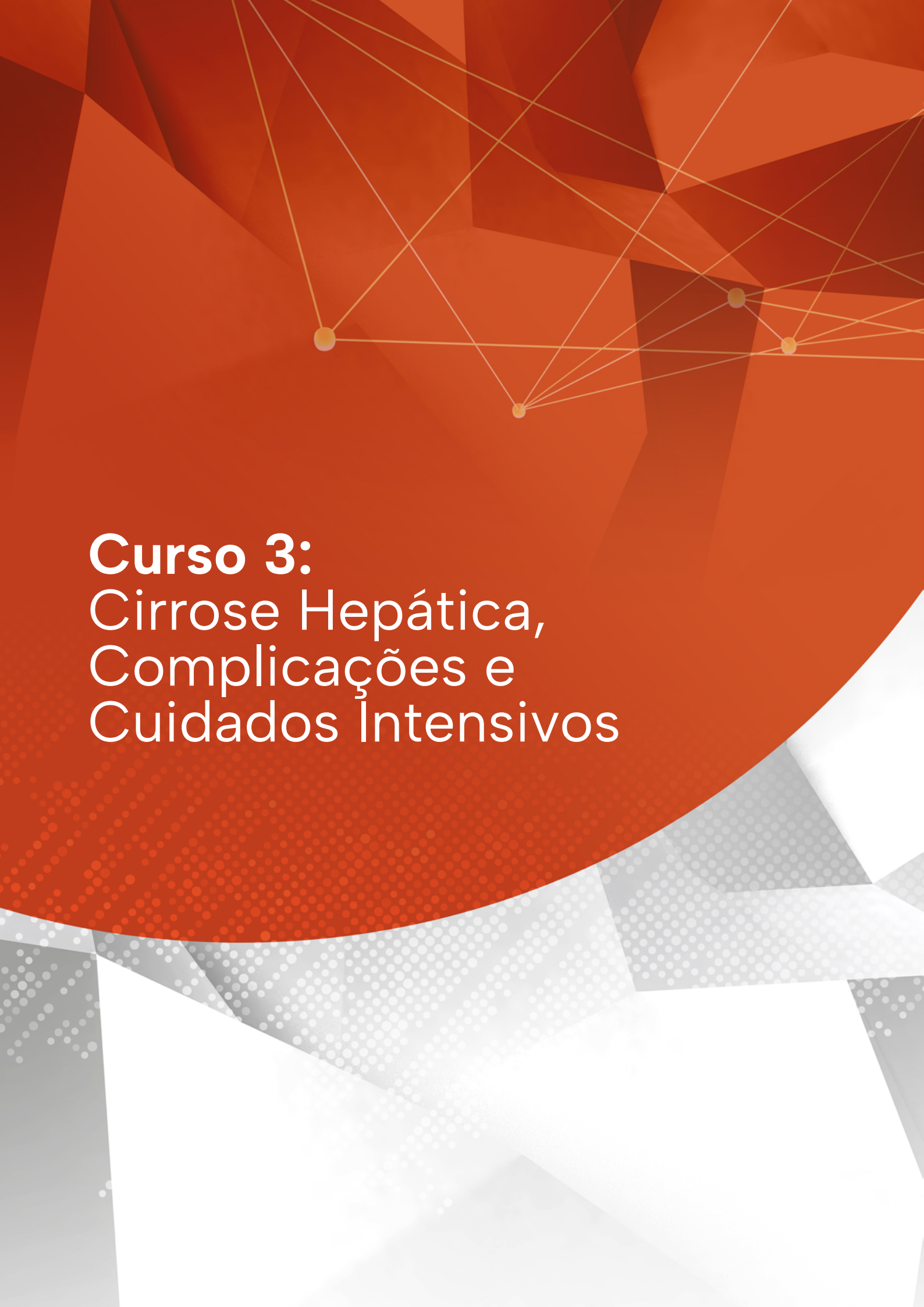


ULTRASSONOGRAFIA E ELASTOGRAFIA HEPÁTICA



ORGANIZAÇÃO:





Curso 3:
Cirrose Hepática,
Complicações e
Cuidados Intensivos

ÍNDICE

Diagnóstico da doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc) e hipertensão portal clinicamente significativa	161
Estratificação de risco no rastreamento do Carcinoma Hepatocelular	164
Estratégias para mudar a história natural da doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc).....	167
Desnutrição, sarcopenia e fragilidade	171
Álcool: uso, abuso e abstinência	176
Síndrome metabólica em pacientes com DHeCA	181
Ascite Refratária	184
Tratamento da encefalopatia hepática: já é hora de mudarmos a nossa conduta?	187
Novas abordagens no tratamento da hemorragia varicosa	189
Avanços no tratamento e prevenção das complicações: Como prevenir descompensações adicionais?	194
Injúria renal aguda na cirrose	199
Infeções e sepse na cirrose: o que há de novo?	202
Como guiar a expansão volêmica no cirrótico crítico?	207
ACLF na prática clínica	213



Corpo Docente

Cirrose Hepática, Complicações e Cuidados Intensivos



Alberto Queiroz Farias



**Ângelo Zambam
de Mattos**



**Carlos Antônio
Rodrigues Terra Filho**



**Fabio Heleno
de Lima Pace**



**Guilherme Ferreira da
Motta Rezende**



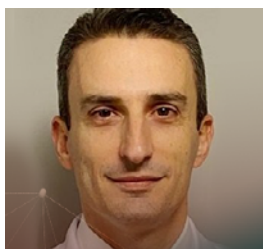
**Gustavo Henrique
Pereira**



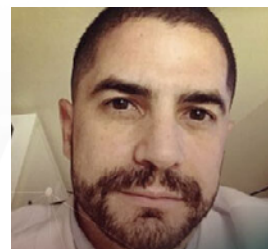
Hugo Perazzo



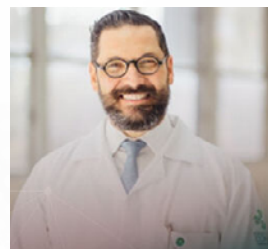
**José Eymard Moraes
de Medeiros Filho**



**Leonardo de Lucca
Schiavon**



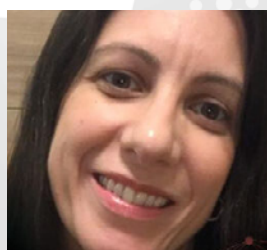
Marlone Cunha



**Mario Reis
Alvares-da-Silva**



**Roberto de
Carvalho Filho**



Patricia Scherer



**Rogério Camargo
Pinheiro Alves**

Módulo 1

A hepatologia após o Baveno VII

Moderador: Henrique Sérgio Moraes Coelho, RJ

Secretário: Alexandre de Araújo, RS

Diagnóstico da doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc) e hipertensão portal clinicamente significativa

Hugo Perazzo, RJ

Discussão

Estratificação de risco no rastreamento do carcinoma hepatocelular

Rogério Camargo Pinheiro Alves, SP

Discussão

Estratégias para mudar a história natural da DHeCAc

Gustavo Henrique Pereira, RJ

Discussão

Comentários finais

Módulo 2

Além do fígado

Moderador: Roberto de Carvalho Filho, SP

Secretário: Alcindo Pissaia Júnior, PR

Desnutrição, sarcopenia e fragilidade

Fabio Heleno de Lima Pace, MG

Discussão

Álcool: uso, abuso e abstinência

Roberto de Carvalho Filho, SP

Discussão

Síndrome metabólica em pacientes com DHeCA

Mario Reis Alvares-da-Silva, RS

Discussão

Módulo 3

Avanços no tratamento e prevenção das complicações

Moderador: Angelo Alves de Mattos, RS

Secretário: Rafael Oliveira Ximenes, GO

Ascite refratária: qual a melhor estratégia terapêutica?

Angelo Zambam de Mattos, RS

Discussão

Tratamento da encefalopatia hepática: já é hora de mudarmos a nossa conduta?

Marlone Cunha da Silva, SP

Discussão

Novas abordagens no tratamento da hemorragia varicosa

Guilherme Rezende, RJ

Discussão

Como prevenir descompensações adicionais?

José Eymard Moraes de Medeiros Filho, PB

Discussão

Comentários finais

Módulo 4

Terapia intensiva no hepatopata

Moderador: Leonardo de Lucca Schiavon, SC

Secretária: Alicia Araujo de Oliveira, RJ

Lesão renal aguda na cirrose: novidades no diagnóstico e tratamento

Carlos Antônio Rodrigues Terra Filho, RJ

Discussão

Infecções e sepse na cirrose: o que há de novo?

Leonardo de Lucca Schiavon, SC

Discussão

Como guiar a expansão volêmica no cirrótico crítico?

Patricia Faria Scherer, SP

Discussão

ACLF na prática clínica

Alberto Queiroz Farias, SP

Discussão

Comentários finais

Diagnóstico da doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc) e hipertensão portal clinicamente significativa

Elio Cunha Castro-Filho

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Hugo Perazzo

Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Hospital Glória D'Or, Rede D'Or

A doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc) pode ser provocada por diversas etiologias, e se caracteriza por processo inflamatório crônico acarretando ativação das células estreladas, promovendo uma expansão da matriz extracelular e estimulando a progressão da fibrose até cirrose hepática. A hipertensão portal é uma complicação da cirrose hepática, onde existe aumento da resistência vascular intra-hepática, distúrbios microvasculares e hemodinâmicos, como a vasodilatação arteriolar mesentérica e a baixa responsividade aos vasoconstrictores endógenos, resultando no aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico. A presença de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) não só sinaliza a progressão da doença hepática, mas também prediz complicações, como ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e a formação de varizes esofagogástricas. Os métodos padrão-ouro para avaliar a presença de DHeCAc e hipertensão portal são biópsia hepática e a medida do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH). No entanto, trata-se de métodos invasivos, associados com potenciais complicações, pouco aceito por pacientes e muitas vezes restritos a centros terciários de alta complexidade. A presença de valores de GPVH > 10 mmHg determinam diagnóstico de HPCS. Nos últimos anos diversos métodos não invasivos para detecção de DHeCAc/cirrose hepática e HPCS vêm sendo descritos e validados como alternativa à biópsia hepática e/ou GPVH.

As técnicas de elastografia hepática são baseadas na avaliação da rigidez hepática (liver stiffness measurement) por medida da velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas. Quanto mais rígido tecido hepático, maior a

velocidade de propagação de ondas de cisalhamento. A elastografia hepática é o método não-invasivo que apresenta a praticidade de realização à beira do leito, rápida execução (menos que 10 minutos), com rápida curva de aprendizado e excelente acurácia para diagnóstico de fibrose avançada/cirrose hepática. Dentre as técnicas de elastografia disponíveis, a medida da elastografia hepática transitória (EHT) por Fibroscan® (EchoSens, Paris, França), é método mais validado para estadiamento da fibrose hepática. Nesta técnica o transdutor emite externamente vibrações mecânicas de média amplitude e baixa frequência (50 Hz), induzindo a propagação de ondas de cisalhamento pelo tecido hepático. Na última década, novos métodos de elastografia hepática por ultrassonografia, chamados de métodos "shear wave elastography" (SWE) vêm sendo validados e são capazes de aferir rigidez hepática de forma semelhante à EHT. Atualmente, há dois tipos de equipamentos de elastografia SWE-ARFI: o "point shear wave elastography" (p-SWE) e o "two-dimension shear wave elastography" (2D-SWE).

As técnicas de elastografia hepática tem boa acurácia para detecção de fibrose hepática significativa (METAVIR F \geq 2) e excelente acurácia para diagnóstico de DHeCAc/cirrose hepática (F=4). Valores de EHT \geq 10 kPa define a presença de DHeCAc. Um painel de experts recomenda a "regra de quatro" para as técnicas de elastografia por SWE nas etiologias por hepatites virais e doença hepática gordurosa: (i) alta probabilidade de ser normal em caso de rigidez hepática < 5 kPa, (ii) exclusão de DHeCAc se rigidez hepática < 9 kPa na ausência de outros sinais clínicos de cirrose e (iii) valores maiores que 13 kPa são altamente sugestivos de DHeCAc. Observa-se que os pontos de corte para DHeCAc podem ser menores em pessoas com doença hepática gordurosa e uso de exames adicionais são recomendados naquelas pessoas com valores entre 7 e 9 kPa. Uma revisão sistemática e meta-análise, envolvendo 71 estudos e 11.345 pacientes, avaliou o desempenho tanto do 2D-SWE quanto do p-SWE para o estadiamento de fibrose hepática. Este estudo reportou que os dois métodos têm alta sensibilidade e especificidade para detectar todos os estágios de fibrose, com valores de AUROC entre 0,85 e 0,95. Estudos brasileiros vêm descrevendo a acurácia e pontos de corte para diagnóstico de DHeCAc

O valor diagnóstico das técnicas de elastografia hepática vem sendo validado na literatura. EHT \geq 20 kPa ou elastografia por SWE \geq 17 kPa seriam altamente sugestivas de presença de HPCS. O consenso de Baveno recomenda que EHT < 20 kPa associada com contagem de plaquetas > 150.000 / mm³ indicaria baixa probabilidade da presença de varizes de esôfago de alto risco, dispensando a realização de EDA. Esta recomendação, foi posteriormente validada por diversos estudos, incluindo uma análise realizada no Brasil. A meta-análise conduzida por Zhang e cols., que incluiu 24 estudos e 3.867 pacientes, encontrou valores de desempenho diagnóstico apenas moderados da p-SWE e da 2D-SWE para prever HPCS, pela avaliação de varizes de esôfago. Estudo brasileiro validou uso de elastografia por SWE em associação com contagem de plaquetas no diagnóstico de varizes de esôfago.

O diagnóstico de HPCS pode ser realizado por técnicas de elastografia esplênica. No contexto da cirrose hepática, o baço passa por alterações substanciais em seu parênquima que vão além da congestão passiva devido à hipertensão portal. Fatores como o aumento da fibrose, angiogênese e hiperativação do compartimento linfóide esplênico não apenas contribuem para a esplenomegalia, mas também resultam em um aumento na rigidez esplênica. Estudos vêm descrevendo a acurácia da elastografia esplênica para diagnóstico de HPCS.

Em conclusão, biópsia hepática e GVHP são os exames de referência para diagnóstico de DHeCAc e HPCS, respectivamente. Porém, métodos de elastografia hepática, associados ou não com contagem de plaquetas séricas, e a elastografia esplênica podem ser alternativas não invasivas com boa acurácia para substituir biópsia hepática e GVHP.

Referências

1. BARR, R. et al. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, 2020 v. 296, p. 192437
2. CASTRO FILHO É, C. et al. Validation of the Baveno VI criteria to rule out high-risk varices using hepatic shear-wave elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v. 35, n. 5, p. 559-567, May 1 2023. ISSN 0954-691x.
3. COELHO et al. Accuracy and concordance of two-dimensional shear-wave elastography using transient elastography as the reference in chronic viral hepatitis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 May 1;35(5):583-590.
4. FERNANDES, F. et al. Agreement and accuracy of shear-wave techniques (point shear-wave elastography and 2D-shear-wave elastography) using transient elastography as reference. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v. 34, n. 8, p. 873-881, Aug 1 2022. ISSN 0954-691x.
5. FERRAIOLI, G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med*, v. 38, n. 1, p. 9-14, Jan 2019. ISSN 0278-4297.
6. FIERBINTEANU-BRATICEVICI, C. et al. Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies. *Sci Rep*, 2019 v. 9, n. 1, p. 16190,.
7. GINÈS, P. et al. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2021 v. 398, n. 10308, p. 1359-1376,
8. PERAZZO, H. et al. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno's VI consensus. *J Hepatol*, v. 63, n. 4, p. 1048-1049, 2015 2015. ISSN 0168-8278.
9. PROCOPET, B. et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*, 2015 v. 62, n. 5, p. 1068-75
10. ZHANG, X. et al. Accuracy of 2D and point shear wave elastography-based measurements for diagnosis of esophageal varices: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Interv Radiol*, 2022v. 28, n. 2, p. 138-148,.
11. ZHOU, X. et al. Comparison of 2-D Shear Wave Elastography and Point Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2021 v. 47, n. 3, p. 408-427.

Estratificação de risco no rastreamento do Carcinoma Hepatocelular

Rogério Camargo Pinheiro Alves

Presidente da Associação Paulista do Fígado 2023–2024
Mestre em ciências da saúde pelo IAMSPE

Bruno Parisi Marlière

Residente de Gastroenterologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE)

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a forma mais comum de câncer primário no fígado respondendo por cerca de 75% do total de casos. Atualmente corresponde à segunda causa mais comum de mortalidade por câncer. Seu prognóstico ainda é muito ruim visto que apesar das recomendações sobre a importância do rastreamento sistemático em populações de risco, a grande maioria dos pacientes recebe o diagnóstico em estágio avançado da doença, limitando as abordagens terapêuticas

A estratificação de risco no rastreamento do Carcinoma Hepatocelular (CHC) é um processo importante para identificar pacientes com maior probabilidade de desenvolver essa forma de câncer no fígado

O rastreamento do CHC é realizado de forma igual em todas as causas de cirrose hepática, preferencialmente com realização de ultrassonografia e dosagem de alfa-feto proteína sérica a cada 6 meses conforme recomendado pelas principais diretrizes atuais

O objetivo fundamental do rastreamento consiste em detectar o CHC em estágios iniciais, quando as opções de tratamento são mais amplas e eficazes, resultando subsequentemente em maior sobrevida

A estratificação de risco consiste em avaliar vários fatores a fim de determinar quais pacientes têm maior probabilidade de desenvolverem o CHC e portanto, exigem vigilância mais ostensiva

Alguns dos fatores que são avaliados na determinação do risco de evolução para o Hepatocarcinoma são:

1 - Presença de Cirrose: Pacientes com cirrose têm um risco significativamente aumentado de desenvolver CHC. A gravidade da cirrose e a etiologia subjacente também podem influenciar o risco.

2 - Infecção por Vírus da Hepatite B ou C: Pacientes cronicamente infectados com o vírus da hepatite B ou C têm um risco maior de desenvolver CHC, especialmente se infecção ativa. Além disso, indivíduos de origem asiática, sobretudo aqueles que adquiriram a

infecção pelo vírus B por transmissão vertical também encontram-se sob maior risco

3 - Histórico Familiar de CHC: Indivíduos com história de CHC em parentes de primeiro grau podem estar sob maior risco

4 - Idade: O risco de CHC aumenta com a idade, especialmente após os 50 anos.

5 - Sexo: Homens tendem a ter um risco maior em comparação com mulheres (Proporção aproximada de 3:1)

6 - Esteatose Hepática Não Alcoólica (NASH): A esteatose hepática, que é o acúmulo de gordura no fígado, pode levar à inflamação crônica, fibrose e, eventualmente à cirrose, aumentando o risco de CHC. Importante ressaltar que pacientes com NASH podem desenvolver o Hepatocarcinoma mesmo não sendo cirróticos, à semelhança do que ocorre em portadores de Hepatite B Crônica. Especial atenção deve ser dada àqueles que já apresentam fibrose clinicamente significativa (estágio F2 em diante) dado o maior risco de evolução para cirrose e CHC

7 - Consumo Excessivo de Álcool: O consumo excessivo e crônico de álcool também pode aumentar o risco de CHC.

8 - Susceptibilidade Genética: Algumas condições tais como a Hemocromatose Hereditária (Homozigose do C282Y) e a Deficiência de Alfa-1-Antitripsina são considerados fatores de risco para a instalação da Cirrose Hepática e do CHC

9 - Outras Condições: Tabagismo, Diabetes, Obesidade e Hipertensão também podem aumentar o risco de CHC.

Existem alguns scores matemáticos que foram desenvolvidos com o objetivo de aprimorar o desempenho dos programas de rastreamento e refinar a estratificação de risco para o CHC. No cálculo de tais scores são incorporadas informações como idade, gênero e a dosagem de biomarcadores séricos como a Des-gama-carboxi-protrombina (DCP) e a fração L3 da Alfafetoproteína (AFP-L3). Vide imagem abaixo:

GALAD ⁴	Patients with chronic liver disease	Probability of concurrent HCC	MDCalc	https://www.mdcalc.com/galad-model-hepatocellular-carcinoma-hcc
REACH-B ⁵	Untreated patients with chronic hepatitis B	Probability of developing HCC (at 3, 5 and 10 y)	MDCalc	https://www.mdcalc.com/reach-b-score-hepatocellular-carcinoma-hcc
PAGE-B ⁶	Patients with chronic hepatitis B treated with entecavir or tenofovir	Probability of developing HCC (at 5 y)	Supplemental Digital Content 1	Not available
HCC Risk ^{7,8}	Patients (a) who have undergone antiviral treatment for hepatitis C, (b) alcohol-related cirrhosis, or (c) NAFLD cirrhosis	Probability of developing HCC (at 3 and, for alcoholic and NAFLD cirrhosis, at 5 y)	Dedicated site	http://www.hccrisk.com/index.html
MESIAH ⁹	Ambulatory patients with HCC	Probability of survival (1 to 36 mo)	Mayo Clinic site	https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-model-to-estimate-survival-in-ambulatory-hcc-patients-mesiah/itt-20434722
ALBI grade ¹⁰	Patients with established HCC, any stage	Prognosis (vs. Child-Pugh score)	MDCalc	https://www.mdcalc.com/albi-albumin-bilirubin-grade-hepatocellular-carcinoma-hcc
Decompensation risk after resection ¹¹	Patients undergoing major or minor liver resection for HCC	Postoperative decompensation risk, length of hospital stay	MDCalc	https://www.mdcalc.com/liver-decompensation-risk-hepatectomy-hepatocellular-carcinoma-hcc
PHLF after hepatectomy ¹²	Pathologically confirmed cirrhotic undergoing hepatectomy	Probability of PHLF, graded as no/grade A, grade B, and grade C	Dedicated site	https://prodeau.shinyapps.io/shiny/
ERASL ¹³	Patients undergoing liver resection for HCC	Recurrence risk and cure rates	Dedicated site	https://jscale.io/calc/Fu3bREKIIInObXc
Metroticket 2.0 ¹⁴	Patients undergoing liver transplantation for HCC	Prediction of HCC specific 5-year survival post-transplantation	Dedicated site	http://www.hcc-olt-metroticket.org/

Referências

1. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, et al. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol*. 2018;69: 1088-1098.
2. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, et al. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol*. 2019;71: 523-533.
3. Yang JD, Kim WR, Park KW, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012;56:614-621.
4. Yoon JH, Lee JM, Lee DH, Joo I, Jeon JH, Ahn SJ, Kim ST, et al. A Comparison of Biannual Two-Phase Low-Dose Liver CT and US for HCC Surveillance in a Group at High Risk of HCC Development. *Liver Cancer* 2020;9:503-517.
5. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, Won HJ, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:456-463.
6. Kim HL, An J, Park JA, Park SH, Lim YS, Lee EK. Magnetic Resonance Imaging Is Cost-Effective for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in High-Risk Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2019;69:1599-1613.
7. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:144-153.
8. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021; 73 Suppl 1:4.
9. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020; 72:250.

Estratégias para mudar a história natural da doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc)

Gustavo Henrique Pereira

O prognóstico da doença hepática crônica avançada compensada (DHeCAc) depende da presença e desenvolvimento de descompensações da doença. Pacientes portadores de cirrose compensada tem uma probabilidade de sobrevida de 91% enquanto que após o surgimento da primeira descompensação da hepatopatia, a sobrevida a 5 anos é de apenas 50% (1).

A história natural da DHeCAc é de uma doença com risco crescente de descompensações, com estudos mostrando uma incidência 3,5%/100 pacientes-ano e probabilidade de aproximadamente 40% em 15 anos (2). Estes dados, ainda que baseados em séries relativamente antigas (mais de 10 ou mesmo 20 anos) e que não levam em conta uma série de avanços no tratamento de diversas formas de hepatopatia, como o uso de antivirais para tratamento das hepatites B e C, mostram a importância da implementação de medidas que possam diminuir a incidência da primeira descompensação e, conseqüentemente, mudar a história natural da DHeCAc.

A formas mais comuns de descompensação da DHeCAc são ascite, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta. A frequência de cada uma destas está exposta na figura 1. Consideram-se ainda como descompensações da doença hepática crônica a injúria renal aguda (acute kidney injury - AKI) e as infecções bacterianas. Cerca de 50% dos pacientes cirróticos hospitalizados desenvolvam AKI durante a hospitalização e o seu surgimento, especialmente de formas mais graves (estágios 2 e 3 do escore AKIN-ICA), se associa a redução de sobrevida no curto prazo(3). Infecções bacterianas são diagnosticadas em 25 a 35% dos pacientes hospitalizados, frequência esta cerca de 4 vezes superior à observada em populações gerais. Esta elevada frequência se deve, dentre outros fatores, a alterações no sistema imune e a translocação bacteriana a partir do trato gastrointestinal destes indivíduos. Uma vez estabelecidas, as infecções levam a profundas alterações na resposta inflamatória sistêmica, disfunção circulatória, celular e mitocondrial, levando a maior risco das demais descompensações da cirrose, especialmente a insuficiência hepática crônica agudizada (acute-on-chronic liver failure - ACLF)(4).

Fatores de risco

Tão importante como identificar os pacientes com cirrose compensada é avaliar possíveis fatores que identifiquem quais indivíduos estão sob risco de descompensação. Estudos prévios identificam a presença de hipertensão portal como um elemento chave para o surgimento de descompensações. Em especial, indivíduos com hipertensão portal (HPCS), especialmente aqueles com varizes de esôfago, estão sob maior risco de descompensação e óbito(5).

Medidas para evitar descompensações

Ascite: apesar de tratar-se da forma mais frequente de primeira e se associar a uma mediana de sobrevida de 2 anos, apenas recentemente foi-se capaz de demonstrar uma medida segura e eficaz para prevenir o surgimento de ascite. Em pacientes com HPCS o uso de beta bloqueadores seletivos associou-se a menor incidência de surgimento de ascite quando comparado com placebo(6). Em especial, dentre os beta bloqueadores, o carvedilol mostrou maior capacidade de redução da pressão portal, devendo este ser a droga de escolha.

Hemorragia digestiva alta varicosa: pacientes com varizes de esôfago de grosso calibre e/ou com sinais de cor vermelha apresentam elevado risco de sangramento digestivo por ruptura dos mesmos. A profilaxia primária tanto com beta bloqueadores quanto por ligadura elástica tem eficácia e segurança comparáveis, com redução significativa na incidência de sangramento. Cabe ressaltar que a combinação de ambas as técnicas não demonstrou superioridade em relação ao uso de cada uma isoladamente e não é recomendada.

Encefalopatia Hepática: um único ensaio clínico randomizado demonstrou que a utilização de lactulose (30-60ml divididos em 2 a 3 doses diárias) reduziu a incidência de encefalopatia hepática overt (grau 2 ou superior segundo a escala West-Haven) em 60 %(7). Este mesmo trabalho demonstra que esta redução da incidência ocorre em paralelo e concomitantemente a redução na prevalência de EH mínima, uma condição sabidamente associada a maior risco de EH clinicamente evidente. Apesar de diversos trabalhos demonstrarem efeitos positivos de outras terapêuticas sobre a EHM, como rifaximina e probióticos, nenhum destes avaliou a frequência de EH clinicamente evidente e não podem ser recomendados para este fim.

AKI: as principais causas de AKI na cirrose são hipovolemia, necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal. Medidas para evitar o surgimento desta complicação incluem o uso criterioso de dissacarídeos não-absorvíveis e diuréticos para tratamento de constipação/EH e ascite/edemas, bem como evitar o uso de drogas potencialmente nefrotóxicas como anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos como aminoglicosídeos e vancomicina(8).

Infecções bacterianas: o uso de antibióticos da classe das quinolonas e cefalosporinas de 3 geração está recomendado para prevenção de infecções espontâneas, especialmente peritonite bacteriana, em pacientes com hemorragia digestiva alta. Contudo, ainda que deva ser aplicada mesmo a pacientes com sangramento digestivo não varicoso, esta não é exatamente uma medida de profilaxia primária, uma vez que na maioria dos casos se aplica a pacientes com uma descompensação (HDA varicosa) em curso. Da mesma forma, o uso de quinolonas é recomendável em pacientes cirróticos com ascite sem passado de PBE que tenham baixa concentração de albumina no líquido ascítico, mas estes por definição já apresentam uma descompensação da cirrose (ascite). O uso de inibidores de boba de prótons se associa a rico aumentado de PBE em cirróticos descompensados ao longo de 6 meses e deve ser evitado sempre que possível, de forma análoga, em pacientes compensados(9)

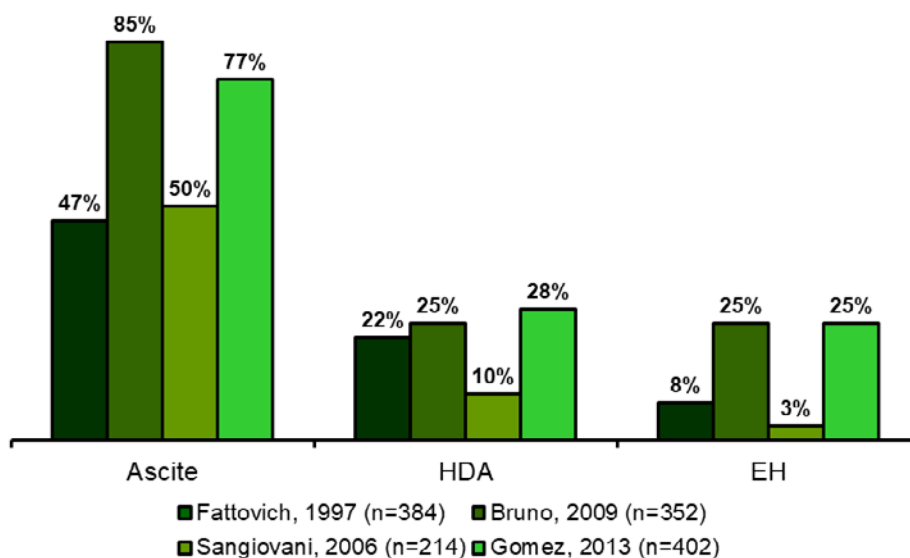


Figura 1: Tipos de complicações da cirrose à primeira descompensações

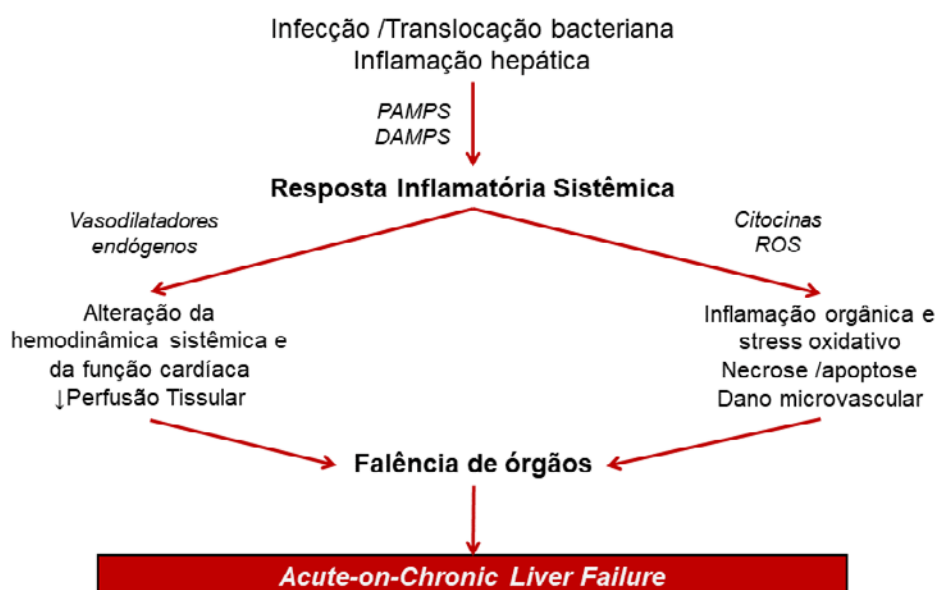


Figura 2: relação entre infecções bacterianas e descompensações da cirrose

Referências

1. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-72.
2. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1147-58.
3. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):474-81.
4. Piano S, Angeli P. Bacterial Infections in Cirrhosis as a Cause or Consequence of Decompensation? *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):357-72.
5. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.
6. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-608.
7. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(8):1329-35.
8. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
9. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):753-9.e1-2.

Desnutrição, sarcopenia e fragilidade

Fábio Heleno de Lima Pace

Professor Associado de Gastroenterologia da Universidade Federal de Juiz de Fora

Doutor em Gastroenterologia Universidade Federal de São Paulo – EPM
Chefe do Serviço de Gastroenterologia clínica do HU da Universidade Federal de Juiz de Fora

Kátia Valéria Bastos Dias Barbosa

Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Suprema
Doutora em Gastroenterologia Universidade Federal de Minas Gerais
Médica do Serviço de Gastroenterologia do HU da Universidade Federal de Juiz de Fora

Destaques

- *Sarcopenia, desnutrição e fragilidade são condições interrelacionadas que acometem frequentemente pacientes com cirrose hepática.*
- *A presença dessas condições está associada a desfechos negativos como maior risco de descompensação e morte. Portanto, devem ser rotineiramente rastreadas no seguimento de pacientes com cirrose hepática preferencialmente com ferramentas de fácil execução e amplamente disponíveis.*
- *Os mecanismos fisiopatogênicos são complexos. Na sarcopenia, a miostatina e a hiperamonemia são determinantes importantes.*
- *Medidas gerais de controle da doença, suporte nutricional com aporte calórico e proteico adequados, atividade física aeróbica e resistiva regular, administração de micronutrientes e terapia hormonal são intervenções necessárias para estabilização ou reversão do processo.*

Sarcopenia, fragilidade e desnutrição são condições frequentes em pacientes com cirrose hepática acometendo 30% a 70%, 17% a 43% e 20% a 80% dos pacientes, respectivamente. Metaanálise, que incluiu 22 estudos e 6965 pacientes, evidenciou a presença de sarcopenia em 28%, 38% e 47% dos pacientes Child A, B e C, respectivamente o que demonstra sua relação com o grau de disfunção hepática.

São condições intimamente relacionadas cujas definições operacionais (específicas, mensuráveis e úteis na prática clínica) foram recentemente estabelecidas pela AASLD para pacientes com cirrose hepática. Dessa forma, sarcopenia é a representação fenotípica da redução da massa muscular, fragilidade

do comprometimento da função muscular e desnutrição um desequilíbrio de nutrientes que ocasiona efeitos adversos objetivos na composição corporal, função ou desfecho clínico. Fragilidade e sarcopenia são associadas a maior risco de descompensação hepática, comprometimento da qualidade de vida, reinternação, resultados adversos após transplante hepático e morte.

A patogênese é complexa e inter-relacionada. A hiperamonemia é um dos mediadores principais na gênese da sarcopenia por atuar nas vias de sinalização da miostatina e autofagia muscular. Outros participantes são a endotoxemia, disbiose intestinal e redução da folistatina, aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), testosterona e hormônio do crescimento. Deficiências de micronutrientes, como zinco, magnésio, vitamina D e tiamina, prevalentes em pacientes com cirrose hepática, também contribuem para sarcopenia e fragilidade.

Por serem prevalentes, dinâmicas e relacionadas a desfechos clínicos desfavoráveis a AASLD recomenda que essas condições sejam verificadas, anualmente, nos pacientes com cirrose compensada e a cada 6 a 8 semanas nos descompensados. Há diversas ferramentas avaliativas embora nenhuma delas seja absoluta e definitiva. Na prática clínica, a ferramenta avaliativa ideal é aquela disponível, reprodutível e de fácil execução.

O "Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT)" tem sido o instrumento mais validado para diagnóstico e rastreio da desnutrição. Segundo ele, os pacientes são categorizados em baixo, moderado ou alto risco nutricional. Pacientes CHILD C e com IMC inferior a 18.5 são considerados de alto risco nutricional. Para determinação da sarcopenia, existem diferentes métodos entretanto, a maioria ainda sem definições claramente estabelecidas em pacientes com cirrose hepática. O índice de musculatura esquelética (área muscular transversal a nível de L3 corrigido pela altura ao quadrado - IME TC L3) atualmente considerado o padrão ouro, define sarcopenia como $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ no homem e na mulher, respectivamente. Bioimpedância com medida do ângulo de fase (AF) foi proposto pelo estudo de Ruiz-Margain et al, 2021 no qual foram incluídos 136 pacientes, 47% com ascite, onde observaram uma correlação adequada ($r=0.58$) entre AF (H: < 5.6 / M: < 5.4) e IME TC L3. Eriksen et al, 2021, avaliaram o IME em braços por dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) em 315 pacientes com cirrose hepática e identificaram $1.6 \text{ kg}/\text{m}^2$ como relacionado ao grau de disfunção hepática e mortalidade. Nesse estudo, não houve comparação com o IME TC L3. O Handgrip (H: $< 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ e M: $15 \text{ kg}/\text{m}^2$) avalia a função muscular mas pode sinalizar de forma indireta a presença de sarcopenia.

Para verificação de fragilidade clínica frailty scale (CFS), liver frailty index (LFI) e teste da caminhada de 6 minutos (TC6M) são os mais utilizados. Lin et al, em 2021, demonstraram ótima concordância (86%) entre LFI e teste de caminhada de 6 minutos em 779 pacientes candidatos ao transplante hepático. Nesse estudo, segundo o LFI e o TC6M, 23% e 26% dos pacientes foram considerados frágeis, respectivamente. Embora os métodos diagnósticos ainda não estejam

claramente estabelecidos o mais importante é aplicar sistematicamente o teste que está disponível na prática e, diante de testes positivos verificar os fatores envolvidos e implementar estratégias terapêuticas multidisciplinares adequadas.

Medidas como erradicação do VHC, supressão da replicação viral do VHB, interrupção sustentada do consumo de álcool e tratamento da resistência insulínica podem contribuir para reversão da sarcopenia e fragilidade, assim como o controle da ascite e encefalopatia hepática. Estudo interessante de Huang et al, 2023, avaliou o IME TC L3 antes e 6 meses pós implantação de TIPS em 111 pacientes com cirrose hepática e sarcopenia. Foi observado melhora significativa da sarcopenia pós TIPS sobretudo naqueles pacientes que obtiveram maior redução do gradiente de pressão portal. Entretanto, TIPS não deve ser indicado somente pela presença de sarcopenia. Medidas de controle da hiperamonemia devem ser implementadas de acordo com indicações clínicas habituais. Exercício físico (um plano de atividade física estruturado) deve ser prescrito, preferencialmente por um educador físico, considerando o preceito FITT, isto é, frequência (aeróbico 4 a 7 x semana e resistivo 2 a 3 x semana), intensidade (moderada), tempo (aeróbico 150 minutos/semana e resistivo 10 a 15 repetições) e tipo (aeróbico: caminhada, ciclismo, natação, corrida; resistivo: musculação e funcional; flexibilidade e equilíbrio). A atividade física pode reduzir os níveis de pressão portal conforme demonstrado por Berzigotti et al., 2017 em cirróticos compensados com hipertensão portal e IMC \geq 26 Kg/m² após uma programa intensivo com dieta hipocalórica e atividade física supervisionada por 16 semanas.

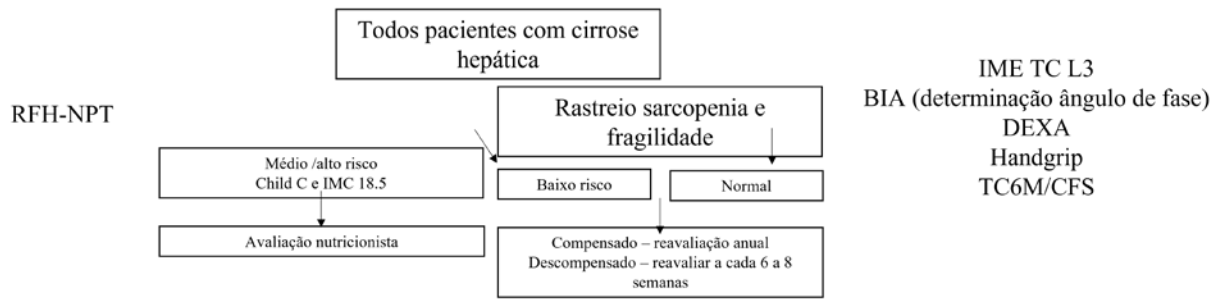
A abordagem nutricional (preferencialmente recomendada por um nutricionista) deve contemplar a realização 6 refeições ao longo do dia, lanche noturno (antes de deitar-se) e um café da manhã robusto totalizando em torno de 35 Kcal/dia e 1.2 a 1.5 g/Kg/dia. Metaanálise publicada em 2019, demonstrou que o lanche noturno é capaz de reverter a resistência anabólica, melhorar a sarcopenia e a qualidade de vida de pacientes com cirrose hepática. Os pacientes com cirrose hepática tem baixo estoque de glicogênio hepático e aumento da gliconeogênese a partir da degradação proteica (proteólise); portanto, reduzir o tempo de jejum, sobretudo o noturno, é primordial.

A suplementação de BCAA (aminoácidos de cadeia ramificada) para tratamento da sarcopenia ainda é assunto controverso. BCAA, especialmente a leucina, são precursores do crescimento muscular. Atuam na regulação de vias de sinalização intracelular envolvidas na síntese proteica e na redução da proteólise. Em metaanálise publicada em 2022 (20 estudos randomizados) foi verificado discreto, mas significativo aumento da massa muscular avaliado por índice de musculatura esquelética e circunferência muscular do médio braço a favor da suplementação oral de BCAA. A dose preconizada é de 0.25g/Kg/dia (17.5 g/dia indivíduo 70Kg) com uma relação 2:1:1 (Leucina: Isoleucina; Valina). Na prática, tal reposição apresenta elevado custo. A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com cirrose hepática e níveis baixos tem sido associados a sarcopenia em diferentes populações. De acordo com as

recomendações atuais pacientes com cirrose hepática devem manter níveis séricos acima de 30. L-carnitina e HMB (Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate) também tem sido estudados. O HMB é um metabólito da leucina cuja suplementação exógena aumenta a síntese proteica por ativação das vias mTOR/ IGF-1 e hormônio de crescimento. Além disso, reduz a proteólise por inibir a autofagia e a via ubiquitina-proteasoma. Um estudo piloto com a suplementação de 3 g/dia por 12 semanas em pacientes com cirrose hepática (90% Child A), demonstrou melhora da fragilidade (TC6M) e da massa muscular (US quadríceps). A Reposição hormonal com testosterona (Undecanoato de testosterona 1.000 mg a cada 12 semanas) em 101 pacientes com cirrose hepática e baixos níveis de testosterona promoveu melhora da massa muscular e da densidade óssea ao final de 12 meses. Portanto, um plano terapêutico e até mesmo preventivo de cunho multidisciplinar com a participação do hepatologista, nutricionista e educador físico deve ser implementado na presença de tais condições, que devem ser rotineiramente rastreadas, uma vez que tem relação direta com desfechos negativos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10).

Referências

1. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611–44.
2. Wang S, Limon-Miro AT, Cruz C, Tandon P. CAQ Corner: The practical assessment and management of sarcopenia, frailty, and malnutrition in patients with cirrhosis. *Liver Transplant*. 2023;29(1):103–13.
3. Eriksen CS, Kimer N, Suetta C, Møller S. Arm lean mass determined by dual-energy X-ray absorptiometry is superior to characterize skeletal muscle and predict sarcopenia-related mortality in cirrhosis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(5):G729–40.
4. Bunchorntavakul C. Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis: Assessment and Management. *Med Clin North Am*. 2023;107(3):589–604.
5. Lattanzi B, Bruni A, Di Cola S, Molfino A, De Santis A, Muscaritoli M, et al. The effects of 12-week beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in patients with liver cirrhosis: Results from a randomized controlled single-blind pilot study. *Nutrients*. 2021;13(7).
6. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: A randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48(2):557–66.
7. Deng N, Mallepally N, Peng FB, Kanji A, Marcelli M, Hernaez R. Serum testosterone levels and testosterone supplementation in cirrhosis: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(10):2358–70.
8. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktijnjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol [Internet]*. 2022;76(3):588–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>
9. Lin, Fei-Pi; Visina, Jacqueline M.; Bloomer, Pamela M.; Dunn, Michael A.; Josbeno, Deborah A.; Zhang, Xingyu et al. Prehabilitation-Driven Changes in Frailty Metrics Predict Mortality in Patients With Advanced Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2105–17.
10. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Agustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65(4):1293–305.



Tratamento				
Medidas gerais	Nutrição	Exercício	Reposição micronutrientes	Terapia hormonal
<ul style="list-style-type: none"> . Controle do fator agressor . Tratamento hipertensão portal, encefalopatia hepática e ascite 	<ul style="list-style-type: none"> . 6 refeições diárias (↓intervalo jejum) . Lanche noturno e café da manhã robusto . 35 Kcal/dia e 1.2 a 1.5 g/dia . Suplementação proteica, se ingestão diária habitual reduzida 	<ul style="list-style-type: none"> . FITT . Aeróbico (caminhada, natação...) 4 a 7 x semana; 150 min/semana . Resistivo (funcional, musculação...) 2 a 3 x semana; 10 a 15 repetições . Intensidade moderada 	<ul style="list-style-type: none"> . Vitamina D > 30 . BCAA 0.25 g/Kg/dia . HMB 3 g/dia . L-carnitina.... 	<ul style="list-style-type: none"> . Reposição testosterona, se deficiência

Adaptado de Wang et al. 2022

Álcool: uso, abuso e abstinência

Roberto de Carvalho Filho

Destaque

- *A morbimortalidade associada ao uso de álcool é multifatorial e não se restringe apenas ao próprio usuário.*
- *Não existe um nível de consumo regular de álcool que se associe a benefícios à saúde ou que seja isento de riscos.*
- *O reconhecimento precoce da presença de transtorno por uso de álcool (TUA) pode prevenir o desenvolvimento e o agravamento da DHA.*
- *Indivíduos com DHA devem se manter abstêmios, a fim de prevenir o agravamento da hepatopatia e evitar prejuízos adicionais à saúde.*
- *Recomenda-se a implementação de protocolos de assistência integrada que ofertem cuidados hepatológicos associados ao tratamento do TUA.*

Uso, abuso e transtorno por uso de álcool

O uso abusivo de bebidas alcoólicas constitui grave problema de saúde pública em todo o mundo. Além de causar agravos à saúde do usuário, o consumo de etanol comumente causa diversas consequências nocivas à sua vida de relação, como violência familiar e danos às relações de trabalho. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 2,3 bilhões de pessoas consomem bebidas alcoólicas. No ano de 2016, o consumo mundial estimado de etanol puro foi de 6,4 L/pessoa/ano e de 15,1 L/pessoa/ano entre pessoas que não se declararam abstêmios. No Brasil, naquele ano, a média geral de consumo de etanol foi de 7,8 L/pessoa/ano e de 19,3 L/pessoa/ano entre não abstêmios (WHO, 2018). Ainda segundo a OMS, em 2016, agravos à saúde associados à ingestão de álcool foram responsáveis por cerca de três milhões de mortes em todo o mundo, correspondendo a 5,3% de todos os óbitos, alcançando 13,5% na faixa etária entre 20 e 39 anos (WHO, 2018).

A morbimortalidade associada ao uso de álcool é multifatorial e atinge diversos órgãos, destacando-se lesões externas (acidentes, homicídio, suicídio ou intoxicações exógenas), distúrbios neurológicos, alterações cardiovasculares e metabólicas, diversas neoplasias e doenças do trato digestório. Estas últimas respondem por cerca de 20% das causas de óbito atribuíveis ao álcool, sendo a doença hepática crônica avançada (DHeCA) presente em mais de 90% dos casos (WHO, 2018).

Os estudos mais recentes têm demonstrado não existir um nível de consumo regular de álcool que se associe a benefícios à saúde. Da mesma forma, não existe um limite de uso que possa ser considerado isento de riscos, já há evidências de que qualquer consumo regular de bebidas alcoólicas pode causar agravos à saúde (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018). Além disso, há grande variabilidade individual na predisposição a danos orgânicos decorrentes da ingestão abusiva de álcool, provavelmente secundária a uma complexa interrelação entre o perfil genético e a exposição a fatores ambientais protetores e agressores. Assim, os termos “abuso”, “consumo abusivo” ou “uso abusivo” deveriam ser substituídos por “uso/consumo de moderado ou alto risco”. No entanto, as definições de “uso/consumo de baixo risco” são também bastante variáveis conforme o país. Por exemplo, o consumo etílico é considerado de baixo risco para ambos os sexos até o limite de duas doses/semana no Canadá e até 10 doses/semana na França, enquanto nos Estados Unidos da América, o limite é de sete doses/semana para mulheres e 14 doses/semana para os homens.

O uso continuado de bebidas alcoólicas a despeito da percepção de danos físicos, cognitivos e/ou sociais por parte do próprio indivíduo constitui achado frequente em pacientes com DHA, o que dificulta enormemente o manejo clínico destes indivíduos. Este fenômeno é uma das características do chamado transtorno por uso de álcool (TUA), termo proposto em 2013 pela American Psychiatric Association para substituir as expressões clássicas “uso abusivo de álcool” e “dependência de álcool”. A Tabela 1 mostra outras características do TUA. A identificação de comportamentos psicopatológicos que sugerem a presença de TUA é de suma importância para o diagnóstico precoce da DHA e para a prevenção do desenvolvimento das formas graves da doença.

Tabela 1 – Quando suspeitar de transtorno por uso de álcool	
<i>Característica</i>	<i>Descrição</i>
Perda de controle no uso de álcool	Comportamento distinto do planejado quanto ao início (impulsividade), fim e quantidade de uso.
Priorização da busca de álcool	Anedonia, aumento progressivo do tempo gasto para uso de álcool e recuperação dos seus efeitos, uso em momentos inadequados.
Uso a despeito de danos	Ingestão etílica persistente, mesmo quando há a percepção de danos físicos, cognitivos e/ou sociais.
Fissura (<i>craving</i>)	Desejo intenso de consumo.
Estreitamento do repertório	Mudança do padrão de uso para os dias de semana, beber sozinho ou durante o dia.
Tolerância	Aumento progressivo das doses para obter os mesmos efeitos satisfatórios.
Abstinência e seu alívio	Sinais físicos, afetivos e sensoriais secundários à falta de uso de álcool. Uso consciente ou não do álcool como intervenção terapêutica ou preventiva.

Doença hepática alcoólica e impacto da abstinência

Especificamente com relação ao risco de desenvolvimento de doença hepática alcoólica (DHA), há evidente discordância sobre os limites “seguros” de ingestão diária de etanol para pessoas sem evidências pré-existentes da doença. Idade, sexo, magnitude e frequência de consumo excessivo crônico ou episódico (binge drinking), perfil genético e presença de comorbidades hepáticas são fatores que influenciam no risco de DHA (Roerecke et al., 2019). Diretrizes francesas recomendam não exceder o consumo de 14 doses/semana (equivalente a 140 g de etanol) para mulheres e 21 doses/semana para homens, como limites associados a risco aumentado de cirrose alcoólica (Louvet et al., 2022). Por outro lado, admite-se que aqueles que já apresentam indícios de DHA possuam conjuntura biopsicossocial favorável à progressão da doença. Assim, é recomendado que indivíduos com DHA devam se manter abstinência, a fim de prevenir o agravamento da hepatopatia e evitar prejuízos adicionais à saúde (Louvet et al., 2022). Deve-se ressaltar, entretanto, que esta recomendação é baseada em quatro estudos realizados em pacientes com cirrose (Thun et al., 1997; Pessione et al., 2003; Louvet et al., 2023; Hofer et al., 2023) e em um estudo com pacientes que sobreviveram a um episódio de hepatite alcoólica (Louvet et al., 2017).

Como alcançar a abstinência

Com algumas poucas exceções, estratégias não farmacológicas e medicamentos antifissura, quando testados em ensaios clínicos, tipicamente excluíram indivíduos com DHA, fato que limita enormemente a lista de intervenções terapêuticas baseadas em evidências. Além disso, potencial toxicidade hepática, indisponibilidade comercial, custo elevado e associação frequente com comorbidades clínicas servem de obstáculo adicional para o uso de farmacoterapia no manejo destes pacientes. Por fim, suporte sociofamiliar instável, baixa renda, presença de encefalopatia hepática, comorbidades psiquiátricas e a dificuldade de acesso a profissionais treinados, que compõem realidade comum entre pessoas com DHA, dificultam a adesão às diversas formas de psicoterapia.

Em consequência das peculiaridades descritas, o tratamento específico do TUA em portadores de DHA é frequentemente negligenciado, a despeito das inúmeras evidências de que o tratamento conjunto da hepatopatia e do TUA resulta em melhor evolução (Wakeman, 2023). Desta forma, é altamente recomendada a implementação de protocolos de assistência integrada, adaptados à conjuntura logística de cada serviço, que possam oferecer cuidados hepatológicos associados a suporte psicoterápico e farmacoterapia para o TUA e comorbidades psiquiátricas. A Tabela 2 cita opções de abordagens psicoterápicas e de fármacos para o tratamento do TUA.

Tabela 2 – Intervenções terapêuticas para o transtorno por uso de álcool.

<i>Técnicas de psicoterapia</i>	<i>Medicamentos antifissura</i>
Intervenções breves	Naltrexona
Entrevista motivacional	Baclofeno
Terapia cognitivo-comportamental	Acamprosato
Terapia dialética-comportamental	Topiramato
Psicanálise	Gabapentina
Grupos de ajuda mútua	Ondansetrona
Outros: ioga, meditação, ludoterapia, terapias online, etc.	

Referências

- World Health Organization. Global Status Report On Alcohol And Health 2018. WHO <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639> (2018).
- GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1015–1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
- Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, Chrystoja BR, Cruz M, Lee R, Neuman MG, Rehm J. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct;114(10):1574–1586. doi: 10.14309/ajg.0000000000000340.
- Louvet A, Trabut JB, Moreno C, Moirand R, Aubin HJ, Ntandja Wandji LC, Nourredine M, Ningarhari M, Ganne-Carrié N, Pageaux GP, Bailly F, Boursier J, Daepfen JB, Luquiens A, Nguyen-Khac E, Anty R, Orban T, Donnadieu-Rigole H, Mallat A, Bureau C, Pariente EA, Paupard T, Benyamina A, Perney P, Mathurin P, Rolland B; for the Groupe collaboratif AFEF-SFA Maladie du foie liée à l'alcool. Management of alcohol-related liver disease: the French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int*. 2022 Jun;42(6):1330–1343. doi: 10.1111/liv.15221.
- Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1705–14. doi: 10.1056/NEJM199712113372401.
- Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, Valla DC. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int*. 2003 Feb;23(1):45–53. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x.
- Louvet A, Bourcier V, Archambeaud I, d'Alteroche L, Chaffaut C, Oberti F, Moreno C, Roulot D, Dao T, Moirand R, Duclos-Vallée JC, Gorla O, Nguyen-Khac E, Pol S, Carbonell N, Gournay J, Elkrief L, Fouchard-Hubert I, Chevret S, Ganne-Carrié N; CIRRAL group. Low alcohol consumption influences outcomes in individuals with alcohol-related compensated cirrhosis in a French multicenter cohort. *J Hepatol*. 2023 Mar;78(3):501–512. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.013.
- Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Bauer DJM, Balcar L, Paternostro R, Schwabl P, Semmler G, Scheiner B, Staettermayer AF, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Alcohol Abstinence Improves Prognosis Across All Stages of Portal Hypertension in Alcohol-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;21(9):2308–2317.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.033.
- Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, Lollivier J, Lemaître E, Dharancy S, Lassailly G, Canva-Delcambre V, Duhamel A, Mathurin P. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1464–1473. doi: 10.1002/hep.29240.

10. 10. Wakeman, Sarah E. Medications for alcohol use disorder among patients with alcohol-associated cirrhosis: An underutilized intervention that could save lives. *Hepatology Communications* 7(7):e00202, July 2023. | DOI: 10.1097/HC9.000000000000202.

Síndrome metabólica em pacientes com DHeCA

Mario Reis Alvares-da-Silva

Professor associado IV, Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Livre-Docente em Gastroenterologia, Universidade de São Paulo

Destaque

- É importante definir a presença de doença hepática crônica avançada compensada na avaliação da hepatopatia crônica.
- Síndrome metabólica é frequente na cirrose e pode ser causa ou consequência da doença hepática.
- Acompanhar a progressão dos fatores associados à síndrome metabólica num dado paciente pode indicar o prognóstico da doença.

Na abordagem terapêutica de um paciente com cirrose é altamente recomendável reconhecer em que fase o paciente se encontra, pois é distinto o que deve ser feito em cada uma delas. A Figura 1 resume os estágios da cirrose, desde a doença compensada até a acute-on-chronic liver failure (ACLF).

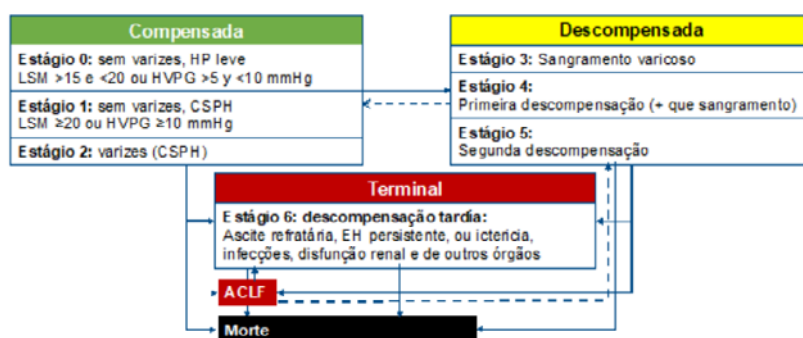


Figura 1: Estágios da cirrose (modificado de D'Amico et al, 2018)

HP=hipertensão portal; LSM= elastografia (FibroScan); HVPG= gradiente de pressão venosa hepática; CSPH= hipertensão portal clinicamente significativa; ACLF= acute-on-chronic liver failure.

Esta figura mostra, ainda, uma tendência, a incorporação de novas siglas na nossa prática clínica. Muitas delas ainda em inglês, quer por serem relativamente novas, como CSPH, ou pelo uso consagrado, como HVPG. O fato é que, recentemente, outra sigla tem se incorporado, a cACLD, ou doença hepática crônica avançada compensada, referida no título deste resumo em português como DHeCA. Como esta é uma sigla nova e ainda não consagrada pelo uso, para facilitar a correlação com dados publicados na literatura a sigla em inglês cACLD será utilizada no texto.

A Figura 2, adaptada da mais recente reunião de consenso de Baveno (Baveno VII), mostra quando pensar em cACLD. Esta condição permeia o paciente com cirrose compensada, ainda assintomático, mas a sua definição já mostra o avanço da doença e maior risco associado. O diagnóstico pode ser feito através da elastografia, como demonstra a figura abaixo. Se cACLD é sugestiva em pacientes com mais de 10 kPa, ela é presente (ou altamente sugestiva) naqueles com mais de 15 kPa.

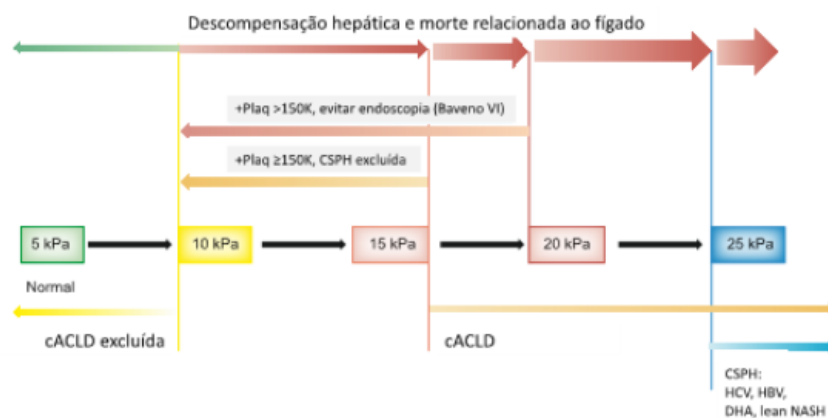


Figura 2: Definição de cACLD e CSPH de acordo com Baveno VII (modificada de De Franchis et al, 2022)

Plaq=plaquetas; kPa= resultados referentes à elastografia (FibroScan); cACLD= doença hepática crônica avançada compensada; CSPH= hipertensão portal clinicamente significativa; DHA= doença hepática alcoólica.

Pois é na cACLD que vem o questionamento do título: a presença de síndrome metabólica (SM) nesta população. A SM é uma condição caracterizada pela presença de obesidade centrípeta, dislipidemia, hipertensão arterial, glicemia de jejum elevada ou diabetes melito tipo 2 (DM2), que conferem a ele um risco aumentado de complicações sistêmicas que podem ou não envolver o fígado. A doença hepática esteatótica associada a fatores metabólicos, que aqui será referida por sua sigla em língua inglesa, MASLD, é uma doença em que o fígado é primariamente envolvido pela SM e a resistência insulínica a ela associada. Entretanto, SM não ocorre apenas pacientes com MASLD. A hepatite C, por exemplo, pode induzir resistência insulínica e até DM2, relacionadas a fatores próprios do vírus. A cirrose, por sua vez, também pode promover alterações, dentre elas, o próprio DM2 (diabetes cirrogênica). Assim, SM pode ser causa ou consequência da doença hepática, além de atuar como um fator de progressão da doença, incluindo o carcinoma hepatocelular (HCC). Um estudo que avaliou mais de 11.000 pacientes, mostrou que o fator mais importante relacionado à fibrose significativa e cACLD foi a presença de SM. A marca da SM no fígado é a presença de esteatose, e ela pode ser também avaliada em pacientes com cACLD através da elastografia. Um estudo recente comparou elastografia à biópsia hepática em pacientes com cACLD e cirrose de etiologias diversas e demonstrou que a avaliação não-invasiva tem boa acurácia diagnóstica. Além disso, a doença hepática pode modular a presença de SM, e dependendo da etiologia isso ainda é mais significativo. A Tabela resume alguns dos achados que podem ocorrer na evolução da doença hepática. Em relação a DM2, sua presença será variável na doença hepática crônica ainda não avançada, sendo mais frequente na MASLD ou na

hepatite C que em outras etiologias. No entanto, com o avanço da doença, é frequente que haja alterações mais marcadas do perfil glicêmico. Com a obesidade os achados são variáveis, e dependem mais da etiologia. Mais comum nos pacientes cirróticos por MASLD e menos naqueles com doença hepática alcoólica, a obesidade pode persistir durante a fase de cACLD. No entanto, não é infrequente que haja evolução à obesidade sarcopênica ou à flagrante desnutrição, ambas condições associadas a pior prognóstico na doença. A hipertensão, por sua vez, tende a diminuir no paciente cirrótico em função da vasodilatação periférica que costuma acompanhar a doença. Dislipidemia pode ser marcada em pacientes sem cACLD (em MASLD ou colangite biliar primária, por exemplo), mas pode ser um marcador negativo na progressão da doença, quando a diminuição dos níveis lipêmicos pode ser um índice de deterioração hepática. O mesmo ocorre com a esteatose na MASLD: ela costuma desaparecer na evolução da doença. Assim, em pacientes com cACLD por MASLD, a ausência de esteatose sinaliza doença potencialmente mais grave. O controle da SM e suas potenciais complicações deve ser feito em pacientes com cACLD. Alguns pacientes evoluirão à cirrose descompensada e/ou HCC e necessitarão de transplante. As alterações metabólicas do paciente cirrótico costumam permanecer e se intensificar no período pós-transplante hepático. O controle da SM e suas potenciais complicações deve ser feito em pacientes com cACLD.

Variável	Sem cACLD	cACLD
Diabetes	± ou ↑	↑↑
Obesidade	±	±
Hipertensão	±	± ou ↓
Dislipidemia	± ou ↑	± ou ↓
Esteatose	± ou ↑	± ou ↓

Tabela 1: Presença de síndrome metabólica na evolução da doença hepática
cACLD= doença hepática crônica avançada compensada;

Referências

1. D'Amico et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018; 68(3): 563-576.
2. De Franchis et al. Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76(4): 959-974.
3. Llop et al. High liver stiffness values by transient elastography related to metabolic syndrome and harmful alcohol use in a large Spanish cohort. *UEG J* 2021; 9(8):892-902.
4. Piccini et al. Controlled attenuation parameter reflects steatosis in compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2020; 40(5):1151-1158.
5. Oliveira et al. Cardiovascular risk, atherosclerosis, and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7(4): 361-4.

Ascite Refratária

Ângelo Zambam de Mattos

Médico Gastroenterologista do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; Mestre e Doutor em Hepatologia pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Professor Adjunto de Gastroenterologia e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Destaques

- *Ascite refratária é aquela que não pode ser mobilizada através de dieta hipossódica e do uso de diuréticos.*
- *Ascite refratária é uma indicação de transplante hepático.*
- *Ascite refratária pode ser tratada com paracenteses de grande volume com reposição de albumina ou com a inserção do transjugular intrahepatic portosystemic shunt.*
- *O transjugular intrahepatic portosystemic shunt, especialmente quando utilizada prótese recoberta, pode trazer benefício de redução da incidência de descompensações hepáticas adicionais e de sobrevida.*
- *O uso de albumina de longo prazo em pacientes com cirrose e ascite ainda está em estudo, mas traz benefício quanto à recidiva de ascite/necessidade de paracenteses e talvez tenha uma tendência a benefício no que tange à mortalidade.*

A ascite é a complicação grave mais frequente da cirrose, ocorrendo com uma incidência de 5-10% ao ano em pacientes com cirrose até então compensada. O desenvolvimento de ascite marca uma substancial piora no prognóstico dos pacientes com cirrose, uma vez que seu surgimento está associado a uma sobrevida de apenas 30% em cinco anos.

Ascite refratária é aquela que não pode ser mobilizada através de dieta hipossódica e de uso de diuréticos ou cuja recidiva precoce após uma paracentese de grande volume não possa ser prevenida pelo tratamento clínico. A ascite refratária pode ser dividida em ascite resistente e ascite intratável. A ascite resistente é aquela que não pode ser mobilizada ou cuja recidiva não pode ser prevenida por dieta hipossódica e diuréticos em dose máxima (espironolactona 400mg/dia e furosemida 160mg/dia). Por outro lado, a ascite intratável é aquela em que não se consegue atingir a dose de diuréticos suficiente para sua mobilização em função de seus efeitos adversos. A ausência de resposta terapêutica é diagnosticada caso não haja perda de, pelo menos, 800g em quatro dias, com sódio urinário inferior ao ingerido e após uma semana de tratamento diurético

máximo. A recidiva precoce da ascite refere-se ao reaparecimento de ascite grau 2 ou 3 em até um mês da paracentese de alívio.

A ascite refratária é indicação de avaliação para transplante hepático e, no Brasil, é uma condição que confere critério especial para transplante, de modo que os pacientes ganham pontos extraordinários no escore MELD ao serem listados (os pacientes entram em lista de espera com 29 pontos). No entanto, até o transplante (ou para pacientes em que o transplante não seja uma alternativa), o tratamento da ascite refratária pode ser feito através de paracenteses de grande volume com reposição de albumina (8g/L de ascite removido) ou através da inserção de *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Pacientes com falência hepática crônica agudizada parecem beneficiar-se de expansão volêmica com albumina mesmo após paracenteses de volume modesto.

Na comparação entre paracenteses de grande volume com reposição de albumina e o *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, este tratamento parece superior àquele quanto ao controle da ascite e quanto à sobrevida, sem um impacto negativo na incidência de encefalopatia hepática, especialmente em pacientes com ascite recidivante e quando próteses recobertas são utilizadas. Além disso, o *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* parece eficaz na prevenção de descompensações hepáticas adicionais.

Ainda que não seja uma recomendação neste momento e que não seja uma intervenção dedicada exclusivamente a cirróticos com ascite refratária (e sim a cirróticos com ascite), o uso de albumina de longo prazo tem ganho muito interesse de pesquisa. Há ensaios clínicos randomizados com resultados divergentes, mas o estudo que utilizou as mais altas doses de albumina foi capaz de demonstrar diversos benefícios de tal tratamento, incluindo melhor controle da ascite e redução na mortalidade dos pacientes. Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, houve uma tendência não significativa à menor mortalidade, bem como um benefício claramente significativo no que diz respeito à recidiva de ascite/necessidade de paracenteses entre pacientes tratados com albumina de longo prazo.

Referências

1. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. Aug 2021;74(2):1014-1048. doi:10.1002/hep.31884
2. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 08 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
3. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. Mar 2014;20(10):2704-14. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2704
4. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. 01 2017;152(1):157-163. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.016

5. Larrue H, D'Amico G, Olivas P, et al. TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis. *J Hepatol.* May 02 2023;doi:10.1016/j.jhep.2023.04.028
6. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet.* 06 16 2018;391(10138):2417-2429. doi:10.1016/S0140-6736(18)30840-7
7. Solà E, Solé C, Simón-Talero M, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 12 2018;69(6):1250-1259. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.006
8. Sandi BB, Leão GS, de Mattos AA, de Mattos Â. Long-term albumin administration in patients with cirrhosis and ascites: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* Mar 2021;36(3):609-617. doi:10.1111/jgh.15253
9. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol.* Apr 1999;30(4):639-45. doi:10.1016/s0168-8278(99)80194-9
10. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol.* Mar 07 2006;12(9):1403-7. doi:10.3748/wjg.v12.i9.1403

Tratamento da encefalopatia hepática: já é hora de mudarmos a nossa conduta?

Marlone Cunha

Mestre e Doutor em Ciências (área de Clínica Médica) – UNICAMP
Médico do Serviço de Gastroenterologia e da Unidade de Transplante
Hepático do Hospital de Clínicas – UNICAMP

A encefalopatia hepática é uma das complicações mais debilitantes da cirrose, afetando consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Pode ser a manifestação inicial da doença hepática em 10 a 15% dos casos, mas cerca de 30 a 40% dos cirróticos apresentarão sintomas clínicos de encefalopatia ao longo da vida, com 40% de chance de recidiva dentro de 1 ano. Existe uma grande parcela de pacientes sem manifestações neuropsiquiátricas clinicamente evidentes, mas com comprometimento da atenção, memória, flexibilidade cognitiva e alterações discretas no ciclo do sono. Este subgrupo possui encefalopatia hepática subclínica ou oculta, que já carrega um risco de progressão para estágios mais graves. O diagnóstico desses pacientes requer aplicação de testes psicométricos ou dispositivos eletrônicos, sendo o Encephal_App muito prático e acessível. Trata-se de um aplicativo de smartphone baseado no Stroop Test e tem sido muito estudado para selecionar pacientes com estágios subclínicos de encefalopatia hepática.

As crises de encefalopatia hepática clínica podem ser episódicas, recorrentes ou persistentes. As crises episódicas geralmente estão associadas a fatores precipitantes, como infecção, sangramento, anemia, constipação, disfunção renal, uso de benzodiazepínicos, desidratação, distúrbios eletrolíticos e outros, sendo que a correção desses fatores tende a melhorar a sintomatologia do paciente em mais de 80% dos casos, por isso é tão importante conhecer tais fatores e fornecer orientações aos pacientes e familiares para preveni-los e corrigi-los precocemente, até evitando as idas ao serviço de urgência. As crises recorrentes e persistentes podem estar associadas a uma função hepática muito debilitante e/ou a shunts portossistêmicos por causa da hipertensão portal, que desviam o fluxo sanguíneo do território mesentérico para a circulação sistêmica, sem passar pelo fígado, não ocorrendo a devida metabolização, sobretudo remoção de compostos nitrogenados. Esses pacientes podem necessitar de tratamento endovascular para oclusão dos shunts e até de transplante hepático, podendo ser incluídos como situação especial após avaliação do caso pela câmara técnica local.

O tratamento da encefalopatia hepática deve incluir medidas preventivas, suporte nutricional, orientação ao paciente e familiares, diagnóstico precoce e correção de fatores precipitantes e prescrição de medidas específicas, como dissacarídeos não-absorvíveis, aspartato de ornitina e antibióticos, especialmente rifaximina (mas sulfato de neomicina e metronidazol têm sido muito usados, devido ao menor custo e maior acessibilidade). A lactulose é o dissacarídeo mais utilizado, tendo ação anticonstipante e com acidificação do conteúdo no lúmen intestinal, reduzindo a produção de amônia. O aspartato de ornitina está disponível via oral e endovenosa, e nesta via seu uso carrega maior evidência científica no tratamento da encefalopatia hepática, sobretudo nos casos graves; entretanto, como sua ação principal é depuração da amônia e produção de ureia, o papel desse medicamento em pacientes com disfunção renal é limitado. A terapia mais estudada atualmente é a rifaximina, porém ainda tem custo elevado e está pouco acessível, de forma que, apesar de vermos muitos estudos envolvendo pacientes com encefalopatia hepática, o tratamento evoluiu muito pouco nos últimos anos, situação completamente oposta ao que temos visto na hepatite C.

Estudos recentes têm testado o uso de probióticos, L-carnitina, suplementação de zinco via oral, aminoácidos de cadeia ramificada e também infusão endovenosa semanal de albumina, com bons resultados, mas a literatura ainda é escassa. Flumazenil é um tratamento possível especialmente em pacientes com suspeita de uso de benzodiazepínicos. Outra modalidade terapêutica pouco acessível é o MARS, que consiste em uma diálise extracorpórea com albumina. Diante de todas essas modalidades terapêuticas (algumas mais, outras menos disponíveis), é essencial avaliar bem o paciente para encontrar o que é mais adequado e acessível para cada caso, não esquecendo dos extremos, ou seja, é preciso sempre buscar o diagnóstico de encefalopatia subclínica, bem como não se pode deixar de indicar tratamentos mais elaborados, como terapia endovascular para shunts portossistêmicos e transplante hepático em pacientes elegíveis. Salientamos que neste texto foi abordado o tratamento da encefalopatia hepática associada à insuficiência hepática crônica (cirrose) e/ou shunts portossistêmicos. A encefalopatia associada à insuficiência hepática aguda (hepatite fulminante) requer medidas mais específicas, sobretudo direcionadas para hipertensão intracraniana.

Portanto, nossa conduta terapêutica na encefalopatia hepática parece estar atrasada, mas necessitamos de maior acessibilidade aos tratamentos existentes e mais estudos na busca de terapias realmente eficazes e potentes.

Referências

1. Bajaj JS. Am J Gastroenterol 2021
2. Tapper EB, et al. Am J Gastroenterol 2018
3. Yoon EL, et al. Korean J Intern Med 2022
4. Cunha-Silva M, et al. Ann Hepatol 2022
5. Fagan A, et al. J Hepatol 2023

Novas abordagens no tratamento da hemorragia varicosa

Guilherme Ferreira da Motta Rezende

Destaque

- *A hemorragia varicosa é um evento frequente e de alta letalidade na cirrose hepática.*
- *A adoção de medidas terapêuticas adequadas reduz significativamente o risco de óbito e de ressangramento.*
- *A abordagem adequada exige equipe especializada e multidisciplinar, envolvendo hepatologista, intensivista/emergencista, endoscopista e radiointervencionista.*
- *Novas alternativas de tratamento, principalmente relacionadas a técnicas endoscópicas e endovasculares, estão sendo incorporadas ao tratamento, com resultados satisfatórios e promissores.*

Introdução

A hemorragia varicosa é um dos eventos definidores de descompensação da cirrose hepática. Avanços no tratamento e na prevenção do ressangramento varicoso permitiram uma redução significativa de sua letalidade, de 40% na década de 1980, para 15 a 20% na atualidade (1). A recomendação de conduta mais utilizada no ocidente é aquela proposta pelo Consenso de Baveno, atualmente em sua 7ª edição (2). Seus autores propõem medidas baseadas nas evidências científicas disponíveis, assim como nas opiniões de especialistas renomados, revisando-as com frequência e apontando as lacunas de conhecimento prioritárias para pesquisa. A seguir, é apresentado um resumo do trecho dedicado à Hemorragia Varicosa Aguda (item 6, páginas 965-7), classificado livremente por este autor com relação ao aspecto da terapia de que trata cada parte, assim como quanto à sua inovação.

Com relação ao suporte clínico

Recomendações inalteradas em comparação com versões anteriores do consenso de Baveno:

- O objetivo da ressuscitação volêmica é preservar a perfusão dos tecidos. A

normalização da volemia deve ser iniciada para restaurar e manter a estabilidade hemodinâmica.

- Transfusão de concentrado de hemácias deve ser realizada de forma conservadora, tendo como alvo Hb = 7-8 g/dL. Outros fatores como a presença de doenças cardiovasculares ou de sangramento ativo, a idade avançada e o estado hemodinâmico devem ser considerados para individualizar a decisão sobre a hemotransfusão.

- A concentração sérica de sódio deve ser monitorada em pacientes em uso de terlipressina, devido ao risco de indução de hiponatremia.

- Antibioticoterapia deve ser prontamente iniciada em todos os pacientes, embora não haja certeza sobre o benefício desta medida em pacientes com cirrose Child-Pugh A, nos quais a mortalidade e o risco de infecções bacterianas é muito baixo.

- Eritromicina na dose de 250mg deve ser administrada IV 30 a 120 minutos antes da endoscopia, para acelerar o esvaziamento gástrico, a menos que haja contraindicações, como o intervalo QT do eletrocardiograma com duração acima de 440 milisegundos (Figura 1).

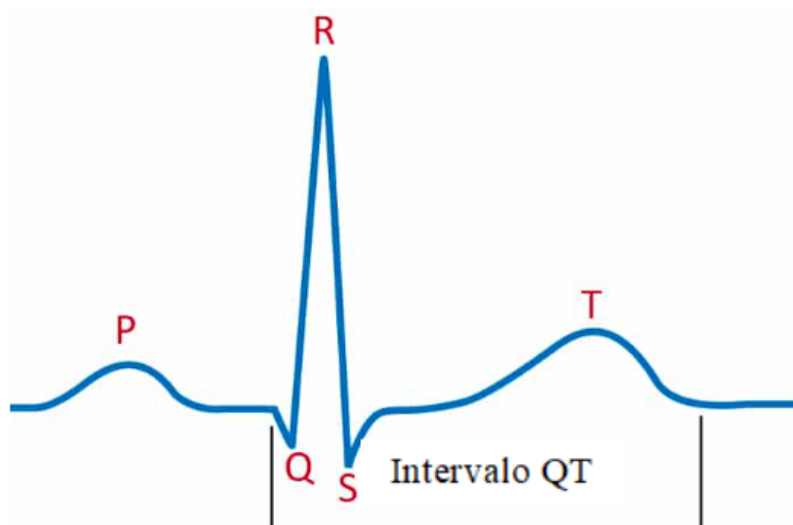


Figura 1: Mensuração do intervalo QT no eletrocardiograma

- Pacientes com hemorragia varicosa devem estar internados em setor de terapia intensiva ou semi-intensiva, para monitoração e tratamento adequados.

Recomendações reformuladas:

- Vasoconstritores esplâncnicos como terlipressina e octreotídeo devem ser iniciados o mais rapidamente possível, antes mesmo da endoscopia digestiva, quando houver suspeita de sangramento varicoso. Caso confirmada está hipótese, devem ser mantidos por 2 a 5 dias.

- Nos pacientes em uso prévio de profilaxia de peritonite bacteriana espontânea com quinolonas ou em hospitais com altos índices de resistência a esta classe de antibióticos, ceftriaxone (1g/dia IV) deve ser utilizada, sempre de acordo com a comissão de infecção hospitalar local.

- Testes de coagulação convencionais, como TAP/INR, não refletem com fidelidade o estado hemostático do paciente com doença hepática avançada descompensada.

Novas recomendações:

- Intubação orotraqueal antes da endoscopia está recomendada nos pacientes com depressão do nível de consciência e naqueles com hematêmese ativa. A extubação deve ser realizada o mais cedo possível após o procedimento.

- Dieta oral deve ser reiniciada assim que possível, uma vez que a desnutrição piora o prognóstico de pacientes com cirrose e sangramento varicoso.

- A manipulação das vias aéreas superiores, incluindo a passagem de cateter nasogástrico, deve ser realizada com cuidado por aumentar o risco de infecção pulmonar.

- Inibidores de bomba de próton, caso iniciados antes da endoscopia digestiva, devem ser interrompidos imediatamente após o procedimento, na ausência de indicação específica para uso destas medicações.

- Todo paciente com sangramento varicoso deve realizar estudo contrastado do abdome por CT ou RM para exclusão de trombose venosa esplâncnica e carcinoma hepatocelular, assim como para guiar o tratamento de eventuais colaterais portosistêmicas.

- O surgimento ou agravamento da encefalopatia hepática após sangramento varicoso deve ser tratado com lactulose oral ou enema. A rápida remoção do sangue no tubo digestivo deve ser sempre realizada para prevenir encefalopatia.

- O tratamento da hemorragia varicosa deve ser direcionado para redução da hipertensão portal, mais do que para correção dos distúrbios da coagulação. A transfusão de plasma fresco não é recomendada, pois não corrige a coagulopatia e pode levar à hipervolemia, piorando a hipertensão portal. Fator recombinante VIII e ácido tranexâmico também não são recomendados. Não parece haver associação entre a contagem de plaquetas, o nível de fibrinogênio e o controle do sangramento varicoso. Mas nos casos em que houver falha da terapia clínico-endoscópica, a correção das anormalidades da hemostasia deve ser individualizada. Quando o paciente fizer uso prévio de anticoagulantes, estes devem ser temporariamente suspensos até que o sangramento esteja sob controle e seu retorno deve ser avaliado caso a caso.

- Em pacientes com cirrose complicada por trombose da veia porta, a conduta na hemorragia varicosa deve ser semelhante àquele de pacientes com cirrose mas sem trombose.

Tratamento endoscópico

Recomendações inalteradas:

- Ligadura elástica é o tratamento de escolha para interrupção do sangramento por varizes esofagianas. A terapia endoscópica do sangramento agudo por varizes

gástricas isoladas ou que se estendam para o fundo gástrico (GOV-2), deve-se realizada com adesivos tissulares (cianoacrilato, p.ex.). No sangramento das varizes gastroesofagianas que se estendem pela pequena curvatura do estômago (GOV-1), tanto a ligadura elástica quanto a cola podem ser utilizados.

Recomendações reformuladas:

- A endoscopia digestiva alta deve ser realizada o mais rapidamente possível após ressuscitação volêmica e estabilização do paciente, preferencialmente nas primeiras 12 horas de início do sangramento. O procedimento deve ser realizado ou supervisionado por endoscopista experiente. O serviço para atendimento a este perfil de paciente deve dispor de profissional em regime alcançável disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana.

- No sangramento refratário ao tratamento clínico-endoscópico, o balão de Sengstaken-Blakemore ou a prótese esofagiana metálica auto expansível devem ser utilizadas como ponte para um tratamento definitivo. Ambos, balão e prótese, são igualmente eficazes, mas a prótese esofagiana é mais segura.

Novas recomendações:

- No presente, não há evidência suficiente para se indicar pó hemostático como primeira linha de tratamento endoscópico da hemorragia varicosa

- Sangramento por gastropatia portal hipertensiva ou por ectasia vascular antral pode ser tratado com plasma de argônio, ablação por radiofrequência ou ligadura elástica

Terapia endovascular e TIPS

Recomendações reformuladas:

- A instalação de TIPS recoberto com PTFE nas primeiras 72 horas (idealmente na primeiras 24 horas) – o chamado TIPS preemptivo ou precoce – está indicada em pacientes com varizes esofagianas ou esofagogástricas com Child-Pugh C 10-13, Child-Pugh B 8-9 com sangramento ativo à endoscopia ou gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) > 20 mmHg no momento do sangramento

- A melhor forma de tratamento da hemorragia varicosa refratária à terapia clínico-endoscópico e a instalação do TIPS recoberto (TIPS de resgate).

Novas recomendações:

- Naqueles pacientes que preenchem os critérios para instalação do TIPS preemptivo, a presença de descompensação aguda da hepatopatia crônica (acute-on-chronic liver failure), hiperbilirrubinemia ou encefalopatia no momento da admissão não configuram contra-indicação à realização do procedimento.

- TIPS é provavelmente uma terapia fútil no paciente com cirrose Child-Pugh C 14-15, MELD >30 ou lactato >12 mmol/L, a menos que haja previsão de transplante hepático em um curto período. Nesses casos, a decisão sobre a instalação do TIPS deve ser individualizada.

- A obliteração transvenosa retrógrada com balão (BROTO, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) pode ser considerada no tratamento de GOV-2 e de varizes gástricas isoladas tipo 1, como alternativa ao tratamento endoscópico e ao TIPS, desde que exequível (tipo e diâmetro do shunt) e que haja profissionais qualificados para sua execução no local.

- Nas varizes ectópicas, tanto o tratamento endovascular quanto endoscópico devem ser considerados.

- O tratamento endovascular com embolização pode ser associado ao TIPS para controle ou prevenção de ressangramento por varizes gástricas ou ectópicas, principalmente se houver vaso colaterais.

Referências

1. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 Jun 20;15:1-12.
2. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974.

Avanços no tratamento e prevenção das complicações: Como prevenir descompensações adicionais?

José Eymard Moraes de Medeiros Filho

Doutor em Gastroenterologia pela Universidade de São Paulo (USP)
Médico Hepatologista – Hospital Universitário Lauro Wanderley –
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Destaques

- A sobrevida de pacientes cirróticos após manifestarem evento de descompensação varia entre 1,5 a 3 anos.
- A pressão portal é o principal fator fisiopatológico envolvido na progressão da doença.
- Betabloqueadores não seletivos e principalmente carvedilol são drogas modificadoras da história natural da doença.
- Surgimento de ascite tem o maior impacto na redução da sobrevida.
- Infecção, sarcopenia e desnutrição relacionam-se com maior mortalidade.

A cirrose hepática constitui-se em causa de relevante morbidade e mortalidade em todo o mundo, decorrente, além dos vírus das Hepatites B e C, ao consumo de álcool e ao contínuo aumento da prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica – DHGNA, atualmente denominada *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD).

Sua evolução costuma ser silenciosa e assintomática, caracterizada pelo progressivo aumento da pressão portal sem que, a princípio, evidencie-se agravo da função hepática (estágio de cirrose compensada), até o surgimento de ascite, sangramento varicoso e/ou encefalopatia hepática (EH). Nesse estágio de cirrose descompensada, além da piora da qualidade de vida, ocorre expressiva redução da sobrevida dos pacientes, variando de 1,5 a 3 anos em média. Prevenir a descompensação da doença é requisito essencial para modificar sua evolução, surgimento de suas complicações e mortalidade. O papel da hipertensão portal (HP) como fator determinante da descompensação é hoje bem reconhecido,

sendo o limiar de evento o gradiente de pressão da veia hepática (GPVH) de 10 mmHg, que define a hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS). Ademais, em que pese historicamente o reconhecimento da presença de varizes esofágicas e a hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV) como consequentes à HPCS, o surgimento de ascite foi a manifestação mais relacionada a menor sobrevida, sendo ambos reduzidos com o uso de B-bloqueadores não seletivos (BBNS, propranolol) e notadamente pelo uso de caverdilol, que acrescenta bloqueio alfa 1 adrenérgico quando comparado aos BBNS (FIGURA 1). A utilização desses fármacos reduziu em quase 50% o risco de descompensação de cirrose em pacientes com HPCS, além do surgimento de ascite, de varizes de médio e grosso calibre, de HDAV e mortalidade, trazendo ao tratamento do cirrótico um novo paradigma: modificação da história natural da doença hepática crônica compensada pela redução da pressão portal secundária a BBNS, em especial ao uso de caverdilol.

No cirrótico compensado, a determinação não invasiva da presença de HPCS, baseada na elastografia hepática e nível sérico de plaquetas, permite iniciar o tratamento farmacológico sem a necessidade de realização de endoscopia digestiva alta para diagnóstico da presença de varizes esofágicas. Em pacientes descompensados, a utilização de BBNS (sendo o carvedilol a droga de escolha) mantém os benefícios de redução de mortalidade, devendo ser utilizado em pacientes descompensados com ascite para profilaxia primária da HDAV, independente do calibre das varizes.

Faz-se necessário nesse ponto realçar o conceito de **descompensações adicionais**, definidos como nova descompensação relacionada à HP (por exemplo, paciente com HDA ou ascite prévios que desenvolve outro evento ou icterícia); sangramento recorrente, EH recorrente, infecção do líquido ascítico ou síndrome hepatorenal, assim como ascite com necessidade de mais de 3 paracenteses ao ano; ou, em pacientes que apresentam apenas sangramento, o desenvolvimento de ascite, encefalopatia ou icterícia após recuperação de sangramento, não ocorrendo na mesma época de sangramento. Em recente estudo (D'Amico G, EASL 2023; LBP-09), foi demonstrado que ocorre descompensação adicional em 60% dos cirróticos (predominantemente de etiologia alcoólica e/ou viral) após a primeira descompensação, aumentando de modo relevante a mortalidade em relação aos estágios anteriores, atingindo 35% em 5 anos.

O surgimento da ascite é a descompensação com maior impacto na sobrevida, devendo ser avaliado o transplante de fígado como opção terapêutica para esses pacientes. Nesse ínterim, é recomendada a realização de endoscopia digestiva alta para diagnóstico de varizes, e naqueles com varizes de alto risco (médio/grosso calibre, presença de sinais preditivos e disfunção hepática grave – Child C) mantida profilaxia primária com o uso de BBNS (preferencialmente caverdilol) para prevenção de descompensação adicional (HDAV). Nos pacientes com varizes de baixo risco e ascite, BBNS podem ser usados objetivando os benefícios da modulação da pressão portal na história natural da doença.

A utilização de BBNS em pacientes cirróticos descompensados, principalmente com ascite refratária, preocupa quanto aos efeitos na função renal decorrente de distúrbios hemodinâmicos que poderiam ocorrer nesse grupo, notadamente com o caverdilol. Entretanto, estudos recentes demonstraram sua segurança inclusive em pacientes em recuperação de Acute-on-chronic liver failure (ACLF), inclusive com a demonstração de redução de mortalidade no grupo tratado. De toda forma, recomenda-se reduzir ou descontinuar a dose em pacientes com pressão sistólica inferior a 90 mmHg ou média inferior a 65 mmHg ou com síndrome hepatorenal, podendo ser reiniciados após a resolução destes, conforme preconizado no BAVENO VII. Para pacientes com ascite recorrente, realizando mais de 3 paracenteses de grande volume ao ano, a realização de Shunt portossistêmico intra-hepático (TIPS) pode ser considerada.

O papel da infusão prolongada de albumina em pacientes com ascite ainda permanece controverso e sem recomendação formal. Além de seu papel nas indicações clássicas, atuando principalmente por sua capacidade osmótica e expansora, a molécula de albumina é rica em sítios de ligação a numerosas substâncias, que lhe conferem significativa capacidade antioxidante. No cirrótico, além de alterações quantitativas na concentração sérica da albumina, ocorre modificação de sua capacidade funcional, atenuadas pela infusão exógena de albumina, que modificaria a disfunção cardio-circulatória aumentando o volume efetivo, modulando a resposta inflamatória sistêmica e reduzindo a hiperoxidação. Estudo multicêntrico com reposição semanal (ANSWER study) demonstrou maior sobrevida, com menor ocorrência de ascite refratária, infecções bacterianas incluindo peritonite espontânea, disfunção renal e distúrbios hidroeletrólítico, além de menor encefalopatia hepática. Entretanto, seu papel como recomendação formal ainda não está definido nas guias das duas principais sociedades, AASLD e EASL (nesta, o seu guideline foi publicado previamente ao resultado do estudo em tela.

Episódios de HDA relacionados à HP em pacientes com cirrose hepática em estágio descompensado frequentemente precipitam evoluções desfavoráveis pelo surgimento de outras complicações como encefalopatia, disfunção renal, peritonite bacteriana espontânea e ACLF. A profilaxia secundária com uso de BBNS associada a erradicação das varizes esofágicas é a terapia de escolha, podendo ser usada isoladamente nos pacientes em caso de intolerância. Assim como nas varizes esofágicas, o uso de BBNS no sangramento relacionado a gastropatia da hipertensão portal (GHP) é recomendado. A utilização de TIPS deve ser considerada nos pacientes com HDAV e ascite recorrente, assim como na GHP com necessidade frequente de hemotransfusão apesar de tratamento farmacológico (BBNS) e endoscópico (plasma de argônio), e na recorrência de HDAV tratados com BBNS e ligadura elástica.

A infecção no cirrótico descompensado impacta a sobrevida e descompensações adicionais, devendo ser realizado rastreamento infeccioso e tratamento antibiótico efetivo, considerando flora hospitalar de cada instituição

e fatores de risco individuais. Inúmeros são os fatores relacionados, dentre o qual emerge recentemente o papel da disbiose, supercrescimento bacteriano e permeabilidade intestinal aumentada. A modificação da flora bacteriana com redução de bactérias não patogênicas, a translocação bacteriana patogênica e a endotoxemia são conceitos que apontam a possibilidade de benefícios de descontaminação seletiva, como por exemplo com uso de rifaximina e/ou dissacarídeos não absorvíveis, assim como probióticos. Entretanto, até o presente momento, não há evidências que permitam recomendar efetivamente a sua utilização. Por outro lado, a negligência no suporte nutricional, favorecendo o desenvolvimento ou agravamento da desnutrição e da sarcopenia, impactam negativamente na sobrevida do paciente, devendo-se recomendar adequado aporte protéico (1,2 a 1,5 g/kg/dia de proteína), minimizando o jejum noturno e intervalos entre as refeições.

Em que pese a gravidade da evolução da doença hepática crônica descompensada, alguns pacientes podem, com adequado tratamento da doença de base, apresentar estabilização e recuperação funcional satisfatória, com resolução das manifestações clínicas de descompensação (sem uso de medicações) e estabilização dos testes de função hepática, conceito definido como “re-compensação” funcional. Entretanto, a suspensão de medicações refere-se à diuréticos e rifaximina / dissacarídeos não absorvíveis, devendo ser mantido uso de BBNS, salvo se desaparecerem os critérios de HPCS.

Desse modo, apesar de termos evidenciado redução nas taxas de mortalidade padronizadas por idade na última década em pacientes cirróticos, prevê-se que o número de mortes por cirrose aumente nesta década, principalmente pela epidemia de obesidade e o papel da MASLD. Faz-se necessário maiores esforços na prevenção primária, na detecção e tratamento precoce das doenças hepáticas, e no acesso aos cuidados de saúde, dentre os quais o transplante hepático, para um grupo cada vez de maior de pacientes cirróticos descompensados.

Referências

1. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. Roberto de Franchis, Jaime Bosch, Guadalupe Garcia-Tsao , Thomas Reiberger, Cristina Ripoll ; Baveno VII Faculty. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30.
2. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. Juan G. Abraldes, Paolo Caraceni, Marwan Ghabril, Guadalupe Garcia-Tsao. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023;21:2100-2109
3. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. Laura Turco, Thomas Reiberger, Giovanni Vitale , Vincenzo La Mura. *Liver Int* . 2023 Jun;43(6):1183-1194. doi: 10.1111/liv.15559. Epub 2023 Apr 17.
4. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. Mathias Jachs, Lukas Hartl, Benedikt Simbrunner, David Bauer, Rafael Paternostro, Lorenz Balcar, Benedikt Hofer, Nikolaus Pfisterer, Michael Schwarz, Bernhard Scheiner, Albert F Stättermayer, Matthias Pinter, Michael Trauner , Matthias Mandorfer, Thomas Reiberger. 2023 Aug;21(9):2318-2326.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2022.06.007. Epub 2022 Jul 14.

5. Nonselective Beta-Blockers in Portal Hypertension: Why, When, and How? Anahita Rabiee, Guadalupe Garcia-Tsao, Elliot B Tapper. Clin Liver Dis (Hoboken) 2022 Mar 8;19(3):118-123. doi: 10.1002/cld.1182. eCollection 2022 Mar.
6. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. Elliot B. Tapper, Neehar D. Parikh. JAMA. 2023;329(18):1589-1602. Doi:10.1001/jama.2023.5997
7. Current treatment strategies and future possibilities for sarcopenia in cirrhosis. Maryam Ebadi, Patrizia Burra, Alberto Zanetto, Aldo J. Montano-Loza. Journal of Hepatology, May 2023. vol. 78 j 889-892
8. Evolution of care in cirrhosis: Preventing hepatic decompensation through pharmacotherapy. Seohyuk Lee, Saad Saffo World J Gastroenterol 2023 January 7; 29(1): 61-74
9. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions . Daniel Q. Huang, Norah A. Terrault, Frank Tacke, Lise Lotte Gluud, Marco Arrese, Elisabetta Bugianesi, Rohit Loomba. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology | Volume 20 | June 2023 | 388-398
10. Leaky Gut and Gut-Liver Axis in Liver Cirrhosis: Clinical Studies Update. Hiroshi Fukui. Gut Liver 2021 Sep 15;15(5):666-676. doi: 10.5009/gnl20032.

Figuras

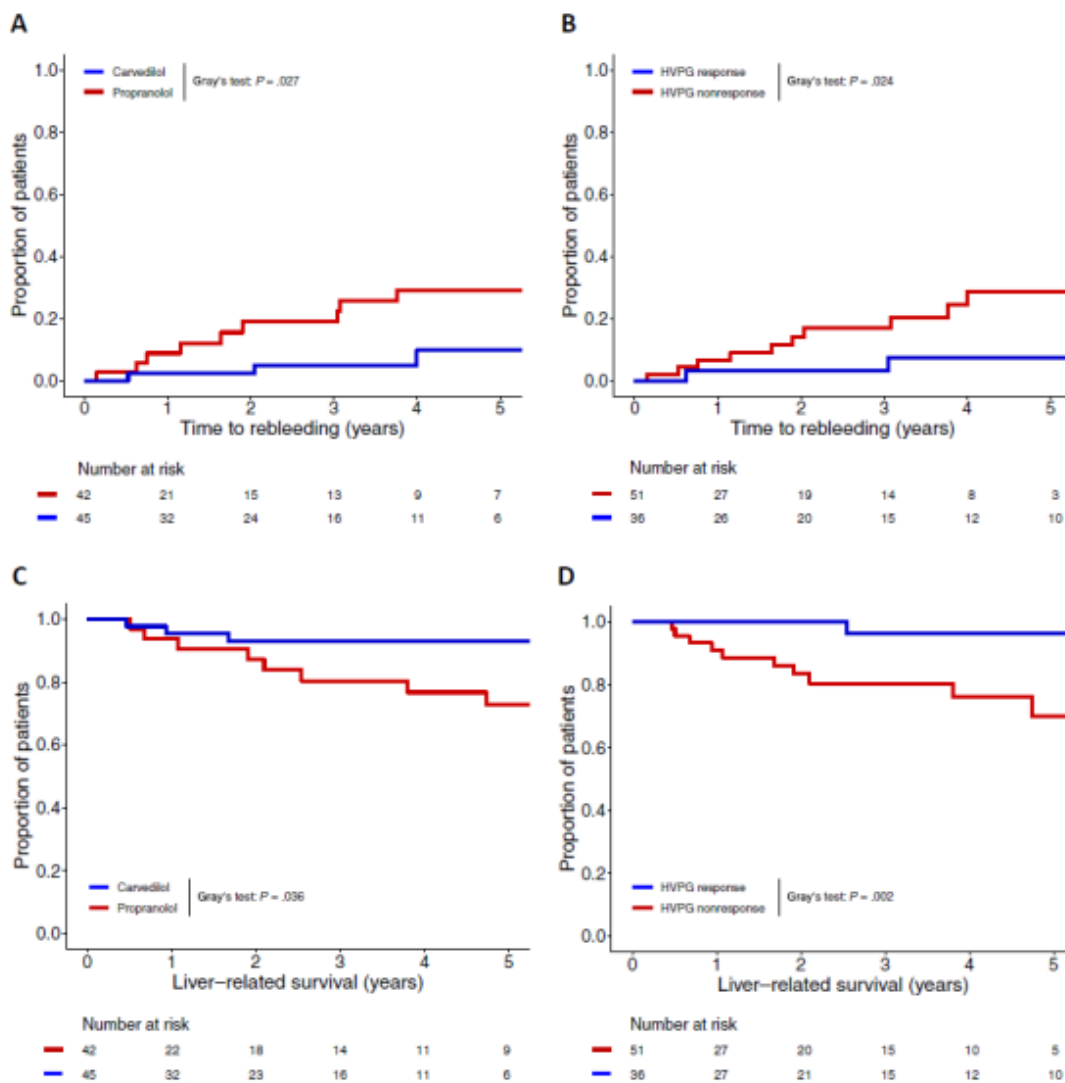


Figura 1. Incidência cumulativa mostrando taxas de (A e B) ressangramento por varizes e (C e D) morte relacionada à doença hepática estratificado por propranolol vs. carvedilol ou status de resposta (HVPG). Referência 4.

Injúria renal aguda na cirrose

Ana Tarasiuk

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Carlos Terra

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Hospital Federal da Lagoa

A injúria renal aguda (IRA) é uma condição muito prevalente entre os pacientes com cirrose, ocorrendo em até 50% dos cirróticos hospitalizados e determina prognóstico ominoso com alta mortalidade no curto prazo (aproximadamente 50% nos primeiros 6 meses).

A IRA na cirrose apresenta diferentes fenótipos sendo os mais comuns aquele induzido por hipovolemia, o decorrente à nefropatias intrínsecas e a síndrome hepatorenal (SHR), um tipo de IRA característico da cirrose e que se desenvolve em um contexto de grave disfunção circulatória. A importância de se caracterizar com precisão os diferentes fenótipos de IRA na cirrose reside no fato de que esses fenótipos têm prognóstico e propostas terapêuticas distintas. Dessa forma, é de suma importância conhecer as diferentes etiologias de IRA, seus critérios diagnósticos, bem como as diferentes pautas terapêuticas.

A creatinina sérica (CrS) continua como o principal biomarcador utilizado para o diagnóstico. É considerada IRA o aumento $\geq 0,3$ mg/dl na CrS em 48h ou aumento $\geq 50\%$ do seu valor basal, determinado pela última creatinina sérica conhecida no intervalo dos últimos 3 meses. Vale ressaltar que, apesar de maior disponibilidade, o seu uso nos pacientes cirróticos pode ser afetado pela redução da síntese hepática, pela sarcopenia que determina perda de massa muscular com redução do substrato para produção de creatinina, pela maior secreção tubular renal e pelo aumento do volume de distribuição própria da cirrose avançada. Em razão dos claros limites impostos pela utilização da CrS para o diagnóstico da IRA em pacientes com cirrose, nos últimos anos diferentes biomarcadores de injúria renal vêm sendo testados na cirrose. Idealmente esse biomarcador deveria prever a probabilidade de ocorrência de injúria renal (antes que ela ocorresse), identificar o fenótipo da IRA e estabelecer o seu prognóstico. Embora nenhum biomarcador tenha conseguido todas essas características, a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) é a substância mais testada e com resultados encorajadores, sobretudo na diferenciação entre necrose tubular aguda e síndrome hepatorenal, frequentemente um desafio diagnóstico. Finalmente, a utilização da oligúria (volume urinário <0.5 ml/kg/h) como critério definidor de IRA na cirrose deve ser reservado a pacientes críticos, em ambiente de terapia intensiva e que tenham monitorização contínua do débito urinário.

Atualmente a IRA em pacientes cirróticos deve ser estadiada segundo a magnitude das alterações na CrS e eventual indicação de terapia de substituição renal (TSR) (Tabela 1). Em relação ao estadio 1 o prognóstico parece não ser homogêneo, sendo pior naqueles cuja CrS se eleva para valores $\geq 1.5\text{mg/dl}$ comparado aos pacientes cujos valores de pico da CrS são inferiores a 1.5mg/dl . Dessa maneira, convencionou-se dividir o estadio 1 em 1a (CrS de pico $< 1.5\text{mg/dl}$) e 1b (CrS de pico $\geq 1.5\text{mg/dl}$)

O correto estadiamento dos pacientes tem capital importância uma vez que a abordagem terapêutica varia segundo o estágio específico de cada paciente.

No manejo inicial do paciente cirrótico com IRA uma boa anamnese é de grande ajuda na suspeição do fenótipo envolvido. Dessa forma, um cuidadoso inquérito sobre medicamentos de uso recente (anti-inflamatórios, diuréticos, drogas com efeitos hemodinâmicos) e eventuais perdas gastrointestinais (vômitos, diarreia, hemorragias) pode sugerir uma etiologia hipovolêmica ou por nefrotoxicidade. Pacientes cirróticos que se apresentam com IRA devem sempre levantar a suspeição de quadro infeccioso subjacente e todo esforço propedêutico deve ser feito no sentido de identificar eventual infecção. A análise do sedimento urinário pode ser muito informativa a respeito de possível nefropatia parenquimatosa. A ultrassonografia de abdômen é importante para avaliação morfológica dos rins e para identificação de eventual obstrução urinária, que quase sempre requer intervenção urológica especializada.

Medidas comuns a todos os fenótipos e estágios são a suspensão de diuréticos, drogas nefrotóxicas e aquelas com efeitos hemodinâmicos. Com alguma frequência antibioticoterapia empírica é prescrita até que o fenótipo definitivo seja claramente estabelecido. Uma reposição volêmica adequada deve ser oferecida a todos os pacientes.

Em caso de progressão de estadio após as medidas iniciais ou naqueles pacientes que já sejam estadiados como $\geq 1b$, deve-se providenciar expansão plasmática mais vigorosa com albumina humana intravenosa na dose de 1g/Kg durante 48h. Caso a IRA se resolva com essa medida o paciente deve seguir seu curso normal, sem medidas adicionais. Por outro lado, se a CrS não retornar aos seus valores basais após a expansão plasmática com albumina, a SHR deve ser suspeitada e, caso o paciente não tenha evidência de nenhuma outra etiologia (choque, drogas nefrotóxicas, nefropatias intrínsecas) o tratamento específico para essa condição deve ser iniciado imediatamente

A SHR é uma condição de insuficiência renal de rápida progressão que ocorre em pacientes com cirrose descompensada e ascite e claramente indica estágio final de doença hepática. Nesse sentido o tratamento definitivo para esses pacientes é, sempre que possível, o transplante hepático (TH). Entretanto, face a sua alta mortalidade no curto prazo (mediana de sobrevida: 14 dias), se faz necessária a implementação de medidas que prolonguem a sobrevida no curto prazo para permitir que os pacientes alcancem o TH. O tratamento estabelecido

para esse fim envolve o uso de vasoconstritores combinados com albumina intravenosa sendo efetivo na reversão da SHR em aproximadamente 30-40% dos pacientes. Os vasoconstritores utilizados são a terlipressina e a noradrenalina, com perfil similar de eficácia e de segurança.

O shunt portosistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) embora reúna menos evidências favoráveis ao seu uso nessa condição, possui potencial para melhorar a função renal e circulatória de pacientes com SHR e pode ser utilizado em casos selecionados.

A figura 1 resume o atual manejo da IRA na cirrose

ESTADIO DA IRA	DEFINIÇÃO
Estadio 1	$\uparrow\text{CrS} \geq 0.3\text{mg/dL}$ ou $\uparrow\text{CrS} \geq 1.5$ a 2 vezes o seu valor basal
Estadio 2	$\uparrow\text{CrS} \geq 2$ a 3 vezes o seu valor basal
Estadio 3	$\uparrow\text{CrS} > 3$ vezes o seu valor basal ou $\text{CrS} \geq 4\text{mg/dL}$ ou início de TSR

CrS: Creatinina sérica; TSR: Terapia de substituição renal

Tabela 1: Estágios de injúria renal aguda na cirrose

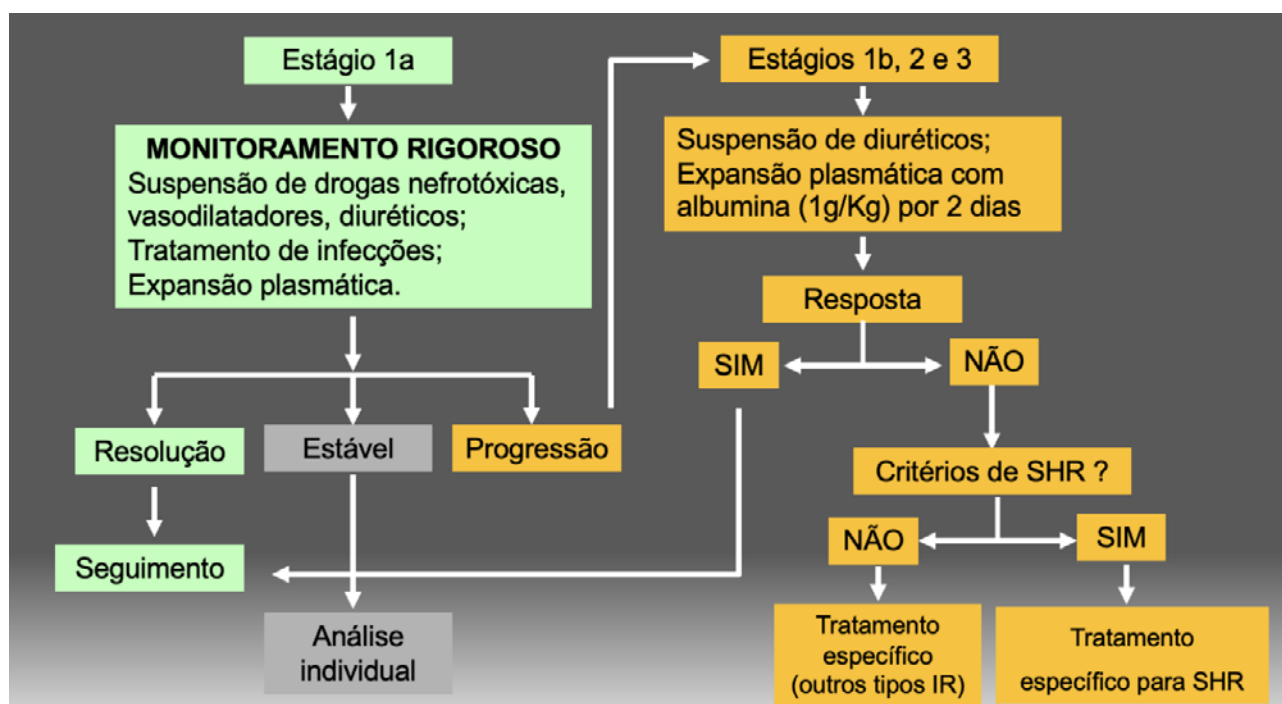


Figura 1: Manejo da IRA na cirrose

Infecções e sepse na cirrose: o que há de novo?

Leonardo de Lucca Schiavon

Professor Associado de Gastroenterologia
Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal de Santa Catarina

INTRODUÇÃO

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

Infecções bacterianas induzem inflamação sistêmica, estresse oxidativo, piorando a hipertensão portal e a disfunção circulatória relacionada à cirrose, desencadeando descompensação, sepse e falências orgânicas. Desta forma, as infecções são consideradas os principais fatores precipitantes de acute-on-chronic liver failure (ACLF) e não são apenas resultado da progressão da doença hepática crônica, mas também agentes modificadores da história natural da cirrose. O conceito atual de sepse guarda similaridade com o de ACLF, uma vez que o foco é nas falências orgânicas como resultado das infecções.

FISIOPATOLOGIA

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

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

aumento nas bactérias patogênicas e redução na flora benéfica. Como resultado dessas alterações ocorre, além do risco aumentado de translocação bacteriana e infecções, uma tendência à resposta inflamatória sistêmica persistente que acentua a disfunção imune e contribui para a progressão para disfunção orgânica.

Inflamação sistêmica e progressão para falências orgânicas

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

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO

As infecções mais comuns na cirrose são, em ordem de frequência, a peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção do trato urinário (ITU), infecções pulmonares e de pele. Ainda que nos últimos anos tenha sido observada uma tendência a aumento das infecções por gram-positivos, as bactérias gram-negativas ainda predominam em cerca de 60% dos casos, principalmente *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* (8). Fungos são responsáveis por menos de 5% dos casos, porém se associam a quadros graves e elevada mortalidade. Um estudo que incluiu mais de 1300 pacientes de 46 centros do mundo identificou que 34% das infecções na cirrose foram relacionadas a germes MDR (8). A infecção por germes com pior perfil de sensibilidade, por sua vez, se relacionou a maiores taxas de progressão para ACLF.

Os principais fatores de risco para germes MDR incluem hospitalização atual (>48 horas) ou recente (< 3 meses), uso recente de antibióticos (1 a 3 meses), procedimentos invasivos (1 mês), internação em UTI, infecção recente ou colonização por germes MDR (6 meses) (10). Todas essas características são comuns em pacientes com ACLF o que faz com que esses pacientes estejam particularmente predispostos a infecções graves por patógenos MDR.

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

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

TRATAMENTO

Portadores de cirrose com infecção que preencham critérios para sepse ou ACLF devem ser manejados preferencialmente em Unidade de Tratamento Intensivo. Até o presente momento não existem evidências suficientes para recomendação de tratamentos específicos para ACLF. Na presença de infecção, as medidas gerais recomendadas para pacientes com infecções graves, sepse ou choque séptico podem ser indicadas no contexto da ACLF. As disfunções orgânicas devem ser manejadas de forma específica, com especial atenção para a disfunção renal em seus diferentes fenótipos. A albumina deve ser recomendada nas mesmas indicações já consagradas para portadores de cirrose. Benefício de sobrevida foi demonstrado com uso de albumina 5% quando comparado à solução salina em um estudo que incluiu 308 pacientes com cirrose, sepse e hipotensão. Desta forma, albumina representa uma opção em casos de instabilidade hemodinâmica e sepse na cirrose, mas não existem evidências suficientes para recomendação rotineira deste colóide em relação a outras soluções cristaloides até o momento.

A terapia antimicrobiana deve ser iniciada rapidamente e a escolha do agente vai depender do sítio, gravidade, fatores de risco para germes MDR e, principalmente, da epidemiologia local. Desta forma, orientação sobre agentes antimicrobianos específicos para cada sítio de infecção está fora do escopo deste documento. De forma geral, na presença de choque séptico ou em casos de alto risco de germes MDR recomenda-se o início com antibióticos de amplo

espectro que podem ser ajustados após 48h a 72h de acordo com o resultado das culturas. Na ausência de resposta clínica, o escalonamento pode ser aplicado de acordo com as culturas coletadas inicialmente (tanto para diagnóstico quanto de vigilância). Em casos de progressão desfavorável as culturas devem ser repetidas e infecção por fungos pode ser considerada, especialmente entre pacientes com fatores de risco.

CONCLUSÕES

As infecções são comuns entre os portadores de cirrose e estão associadas à progressão da doença e mortalidade. As infecções são o fator precipitante mais frequente de ACLF, especialmente aquelas causadas por germes MDR. Portadores de cirrose com descompensação aguda da doença devem ser ativamente rastreados para infecções, especialmente na presença de ACLF. As medidas de estabilização e o tratamento antibiótico precoce são fundamentais no manejo adequado desses pacientes. A escolha do agente antimicrobiano deve se basear no sítio, gravidade, fatores de risco para germes MDR e epidemiologia local.

REFERÊNCIAS

1. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
2. Augustinho FC, Zocche TL, Borgonovo A, Maggi DC, Rateke ECM, Mاتيollo C, Dantas-Correa EB, et al. Applicability of Sepsis-3 criteria and quick Sequential Organ Failure Assessment in patients with cirrhosis hospitalised for bacterial infections. *Liver Int* 2019;39:307-315.
3. Righi E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions. *World J Gastroenterol* 2018;24:4311-4329.
4. Piano S, Angeli P. Bacterial Infections in Cirrhosis as a Cause or Consequence of Decompensation? *Clin Liver Dis* 2021;25:357-372.
5. Barbuti RC, Schiavon LL, Oliveira CP, Alvares DASMR, Sasaki LY, Passos M, Farias AQ, et al. Gut Microbiota, Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Gastrointestinal and Liver Diseases: Proceedings of a Joint Meeting of the Brazilian Society of Hepatology (Sbh), Brazilian Nucleus for the Study of Helicobacter Pylori and Microbiota (Nbehpm), and Brazilian Federation of Gastroenterology (Fbg). *Arq Gastroenterol* 2020;57:381-398.
6. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-1396.
7. Fischer J, Silva TE, Soares ESPE, Colombo BS, Silva MC, Wildner LM, Bazzo ML, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017;91:162-169.
8. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* 2019;156:1368-1380 e1310.
9. Wong F, Piano S, Singh V, Bartoletti M, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2021;74:330-339.

10. Fernandez J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol* 2021;75 Suppl 1:S101-S117.

Como guiar a expansão volêmica no cirrótico crítico?

Patricia Scherer

Destaques

- *A cirrose causa alterações hemodinâmicas que tornam a avaliação da volemia um desafio.*
- *Cristalóides e colóides (albumina) podem ser utilizados na expansão volêmica em pacientes cirróticos, cada qual com suas vantagens e desvantagens.*
- *Os parâmetros usualmente utilizados para guiar a expansão volêmica em doentes críticos possuem limitações em pacientes cirróticos.*
- *Na ausência de um parâmetro ideal para avaliação hemodinâmica em pacientes cirróticos, a abordagem multimodal pode trazer informações relevantes a beira leito.*

Pacientes cirróticos estão propensos a complicações potencialmente fatais que demandam cuidados intensivos. A mortalidade na UTI reportada neste grupo tradicionalmente é elevada: 34 a 65% na última década¹. Dados mais recentes apontam não só um maior número de pacientes cirróticos admitidos na UTI como também a perspectiva de desfechos mais favoráveis nesta população². Os cirróticos podem apresentar descompensação por intercorrências específicas associadas a doença hepática ou por eventos comuns a população geral. São causas frequentes de admissão na UTI: hemorragia digestiva, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal e sepse. O manejo clínico dos cirróticos críticos deve ser individualizado e levar em consideração além da doença aguda também as várias alterações orgânicas produzidas pela hepatopatia crônica. A cirrose leva ao incremento da resistência vascular hepática e à vasodilatação esplâncnica e arteriolar periférica. A redução da resistência vascular sistêmica contribui para a redução do volume circulante efetivo. Consequentemente há ativação simpática e estimulação do sistema renina - angiotensina - aldosterona. Esses mecanismos promovem o aumento da contratilidade cardíaca e a retenção de sódio e água. A redução da pressão oncótica secundária a hipoalbuminemia e o aumento da pressão hidrostática secundária a hipertensão portal aumentam o extravasamento capilar³.

Na cirrose mais avançada, o aumento da permeabilidade da barreira intestinal e as alterações no microbioma propiciam a translocação bacteriana e a liberação de PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). A lesão hepática por sua vez

libera DAMPS (damage-associated molecular patterns). PAMS e DAMPs ativam o sistema imune e induzem a liberação de mediadores inflamatórios. As alterações hemodinâmicas somadas ao estado inflamatório sistêmico tornam os cirróticos mais suscetíveis a disfunção multiorgânica 4.

A sepse é a principal causa de admissão de pacientes cirróticos na UTI e o principal evento deflagrador de um episódio de Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) 4. No tratamento da sepse, a expansão volêmica é um dos pilares do manejo hemodinâmico inicial. A administração de fluidos para manter ou incrementar o volume intravascular também é estratégia essencial no choque hemorrágico e nos estados hipovolêmicos precipitados por desidratação, uso excessivo de diurético e paracentese de alto volume. Os fluidos utilizados na expansão volêmica podem ser cristaloides (NaCl 0,9%, soluções balanceadas) ou coloides (albumina em diferentes concentrações). O NaCl 0,9% é universalmente disponível, tem baixo custo mas pode causar acidose hiperclorêmica. As soluções balanceadas como Ringer Simples, Ringer Lactato e Plasmalyte são potencialmente benéficas em comparação a solução salina, notadamente quando administradas em grandes volumes. Embora, os cirróticos não tenham representatividade significativa nos estudos que advogam o benefício das soluções balanceadas em pacientes críticos, não há racional fisiológico que contraindique seu uso nos hepatopatas 3. Na cirrose, além da redução na concentração sérica da albumina também há prejuízo funcional com perda das propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes desta proteína. A utilização de soluções contendo albumina teria o potencial de agregar outros benefícios além do efeito na pressão oncótica 5. A albumina é indicada no tratamento da peritonite bacteriana espontânea, na síndrome hepatorenal e após paracentese de alto volume. Por se tratar de um hemoderivado, com maior custo e risco biológico, seu uso na expansão volêmica em geral é mais controverso. O estudo FRISC comparou solução albuminada 5% versus salina para ressuscitação volêmica em pacientes cirróticos com sepse. O grupo albumina apresentou menor mortalidade na primeira semana e melhora dos parâmetros hemodinâmicos expressos por reversão da hipotensão, da taquicardia e da hiperlactatemia 6. O ATTIRE por sua vez, avaliou a infusão de albumina 20% em pacientes cirróticos hospitalizados tendo como alvo a dosagem sérica de albumina $\geq 30\text{g/l}$. Não houve diferença na incidência de infecção, disfunção renal ou óbito, porém o grupo albumina apresentou maior número de eventos adversos especialmente edema pulmonar e hipervolemia 7. De forma geral, recomenda-se 8:

- Cristaloides como fluido inicial na expansão volêmica em pacientes hipovolêmicos (10-20ml/kg) - 1C. Em pacientes em choque séptico, pode-se utilizar 30ml/kg conforme sugestão da Sepsis Surviving Campaign 9
- Albumina após paracentese de alto volume (8g/l ascite removida - volume de ascite acima de 5l) - 1B
- Albumina em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (1,5g/kg no dia 1 - 1g/kg no dia 3) - 1B
- Albumina 20-25% em pacientes com SHR tipo 1 - 1A

- Expansão volêmica com cristaloides e em parte com solução albuminada 4-5% pode ser uma opção em pacientes com suspeita de infecção - 2D

Definir o estado volêmico em um paciente cirrótico nem sempre é uma tarefa fácil (Figura 1). É comum a coexistência de edema e ascite com hipovolemia. Em pacientes cirróticos pode ser necessária uma quantidade maior de fluidos para ajuste da volemia e os vasopressores muitas vezes precisam ser iniciados mais precocemente. Os parâmetros clínicos tradicionalmente utilizados na avaliação da hipotensão e hipoperfusão tecidual como nível de consciência, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, volume de diurese podem sofrer alterações primariamente pela própria hepatopatia e se tornam menos confiáveis 10. Em cirróticos críticos a pressão arterial média ≥ 60 mmHg geralmente é suficiente para garantir a perfusão orgânica 8. O lactato e a ScVO₂, marcadores de perfusão tradicionalmente utilizados na UTI, também podem estar alterados na cirrose. O fígado promove o clearance de mais de 70% do lactato gerado no organismo 3. Dessa forma, a redução do clearance do lactato pelo comprometimento hepático, pode causar hiperlactatemia independentemente da perfusão tecidual. A redução na extração de O₂, por sua vez, pode superestimar a saturação venosa central de O₂ e falsear sua análise. Como os valores absolutos do lactato e ScVO₂ podem estar alterados de base, a curva de tendência pode ser mais informativa do que alvos fixos. A presença de ascite tensa pode levar a hipertensão intra-abdominal e comprometer o retorno venoso, a perfusão renal e a complacência pulmonar, interferindo na avaliação hemodinâmica e em disfunções orgânicas extra-hepáticas. A paracentese muitas vezes é uma intervenção necessária nos pacientes cirróticos internados na UTI.

Após a administração inicial de volume, deve-se acessar a responsividade a fluidos a fim de minimizar o risco de sobrecarga hídrica. Não há parâmetro hemodinâmico ideal para avaliação da responsividade a fluidos em pacientes cirróticos. A pressão venosa central (PVC) é uma variável hemodinâmica estática que não se correlaciona adequadamente a fluido responsividade e tem sido cada vez menos utilizada. Nas últimas 2 décadas, foram desenvolvidos testes dinâmicos baseados em mudanças da pré carga cardíaca, interação coração-pulmão e efeitos sobre o débito cardíaco. Os testes mais utilizados são: variação na pressão de pulso, variação do volume sistólico, passive leg raising, variação respiratória no diâmetro da veia cava, teste de oclusão ao final da expiração e fluid challenge. Embora o uso de variáveis dinâmicas seja preferencial na avaliação da responsividade a fluidos, elas também possuem limitações e devem ser usadas de forma complementar 11,12 (Figura 2). Além das limitações gerais inerentes aos métodos, é possível que outros fatores específicos presentes em pacientes cirróticos a exemplo da ascite, da ocorrência de cardiomiopatia e de alterações na complacência aórtica possam implicar em perda adicional de acurácia. Além disso, alguns estudos que buscaram a validação da monitorização hemodinâmica minimamente invasiva no paciente hepatopata, o fizeram no

período perioperatório do transplante hepático e não no cenário da ressuscitação volêmica durante uma intercorrência clínica grave 13-15.

A utilização de ecocardiografia é recomendada para avaliação da disfunção circulatória e análise criteriosa da função biventricular, mas a realização de exames sequenciais muitas vezes não é factível. O POCUS é voltado para a busca de variáveis mais simples como diâmetro da veia cava inferior, cálculo do VTI na via de saída do VE, análise subjetiva da função ventricular global. Apesar de ser mais viável e acessível para medidas repetidas, está sujeito a variações de acordo com a curva de aprendizado da equipe assistencial e alguns parâmetros exigem nível de precisão acima do detectável pela ultrassonografia beira leito.

O cateter de artéria pulmonar (CAP) permite o cálculo do débito cardíaco por termodiluição e já foi amplamente utilizado. De forma semelhante a PVC, a pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAOP) também é incapaz de prever responsividade a fluidos. Pelo caráter invasivo, atualmente o CAP tem uso mais restrito, sendo destinado ao manejo de casos mais complexos, sobretudo em que há disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar.

Métodos adicionais como o escore Mottling 16 e a realização de ultrassonografia pulmonar podem trazer informações complementares acerca da microcirculação e de congestão pulmonar, respectivamente.

Sendo assim, a avaliação hemodinâmica em pacientes cirróticos é complexa e depende de uma análise ampla abrangendo o exame físico, marcadores de perfusão tecidual, ecocardiografia e preditores de responsividade a fluido. Não há teste perfeito e a combinação de informações leva a um tratamento mais assertivo. Em estados de hipoperfusão, tecidual a expansão volêmica é um dos pilares terapêuticos, mas não é um fim em si mesmo. Uma vez atingido o equilíbrio entre oferta e demanda metabólica, sempre devemos questionar se há benefício real em ofertar mais uma alíquota de fluido. Quando não se avalia fluido responsividade, a chance de incremento no débito cardíaco após uma prova de volume é de apenas 50% 12. Tanto a hipovolemia quanto a sobrecarga hídrica estão associadas a maior morbimortalidade. A realização de testes baseados em desafios volêmicos reais ou virtuais visa tornar a probabilidade de benefício tangível e superior ao mero acaso.

Referências

- 1 - Piton G, Chaignat C, Giabicani M, Cervoni JP, Tamion F, Weiss E, Paugam-Burtz C, Capellier G, Di Martino V. Prognosis of cirrhotic patients admitted to the general ICU. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):94.
- 2 - 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 May;46(5):705-712.
- 3 - Jimenez JV, Garcia-Tsao G, Saffo S. Emerging concepts in the care of patients with cirrhosis and septic shock. *World J Hepatol*. 2023 April 27; 15(4): 497-514.
- 4 - Weiss E, Paugam-Burtz C, Jaber S. Shock etiologies and fluid management in liver failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39 :538-545.

5 - Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: beyond simple volume expansion. World J Hepatol. 2016; 8(7): 345-354.

6 - Philips CA, Maiwall R, Sharma MK, Jindal A, Choudhury AK, et al. Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. Hepatol Int. 2021 Aug;15(4):983-994

7 - China L, Freemantle N, Forrest E, Kallis Y, Ryder SD, Wright G, Portal AJ, Becares Salles N, Gilroy DW, O'Brien A; ATTIRE Trial Investigators. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):808-817.

8 - 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.

9 - Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med 2021; 49: 1974-1982

10 - Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: a multidisciplinary perspective. J Hepatol.2023;79:240-246

11 - Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. Annals of Intensive Care.2016; 6:111.

12 - Monnet X, Shi R, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness. What's new? Annals of Intensive Care.2022; 12:46.

Figuras

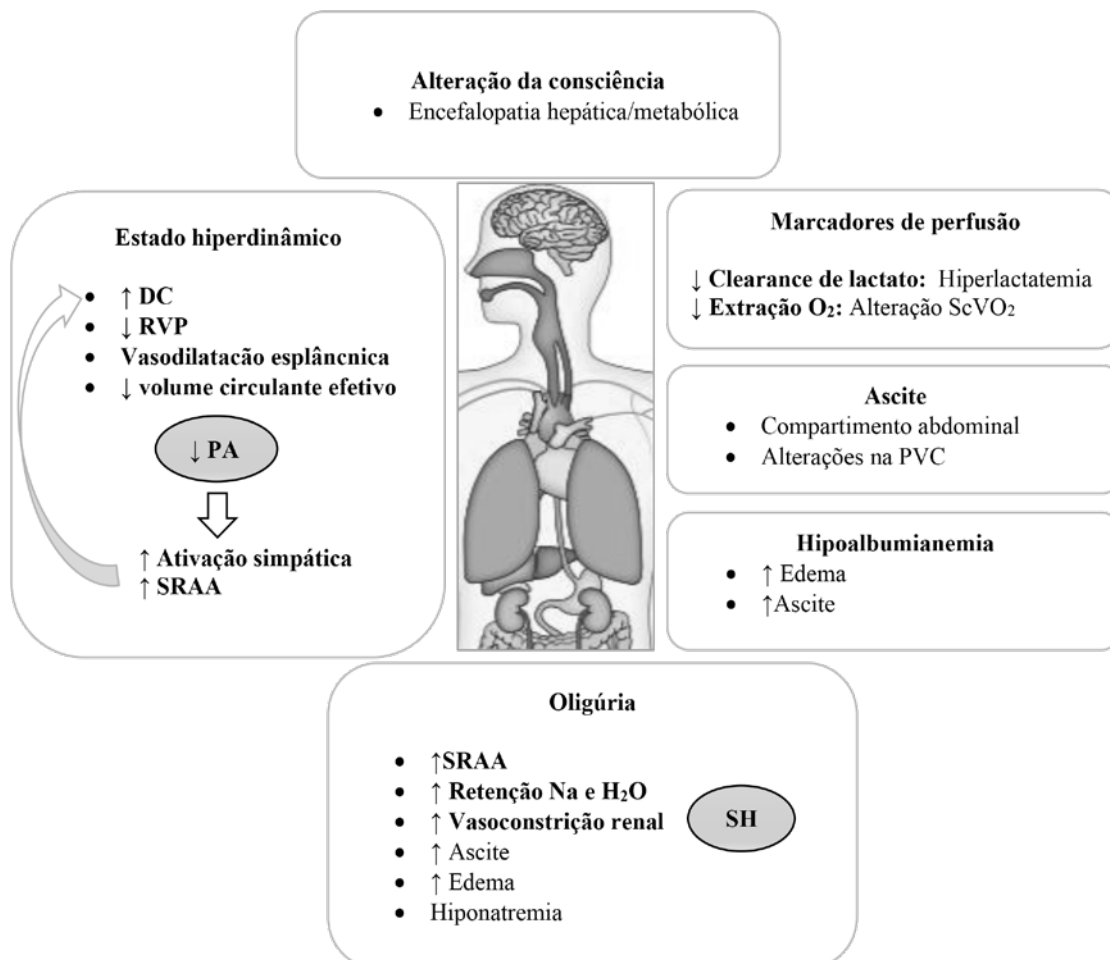


Figura 1: Alterações observadas na cirrose hepática que podem falsear a avaliação da volemia e da perfusão tecidual baseada em parâmetros tradicionais.

Parâmetro	Limiar positividade	Vantagem	Limitação
Delta PP	12%	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade 88% Especificidade 89% Pai 	LIMITS <ul style="list-style-type: none"> ventilação espontânea arritmia cardíaca ↓ volume corrente (Vt) ↓ complacência pulmonar hipertensão intra-abdominal insuficiência VD?
VVS	12%		~ Delta PP
Passive leg raising	10%	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade 85% Especificidade 91% Efeito reversível (300ml) Factível em: ventilação espontânea arritmias 	<ul style="list-style-type: none"> Efeito transitório Medida direta do DC Falso negativo em HIA Contra indicado em HIC
Diâmetro VCI (distensibilidade)	12%	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade 76% Especificidade 86% 	<ul style="list-style-type: none"> ventilação espontânea ↓ volume corrente (Vt) ↓ complacência pulmonar hipertensão intra-abdominal
Teste de oclusão ao final da expiração	5%	Interação cardiopulmonar ↑ P intratorácica ↑ PAD ↓ Pré carga VD ↑ DC	<ul style="list-style-type: none"> ventilação mecânica tolerância a pausa ventilatória 1 Vt ≤ 6ml/kg? Prona?
Fluid Challenge	≥5% Mini 100-150 ml 1-2 min cristalóide ou colóide 15% 500ml		<ul style="list-style-type: none"> medida direta do DC ou VS VTI detecta mudanças 12%

Figura 2: Métodos para avaliação da responsividade a fluidos: limiar de positividade e limitações.

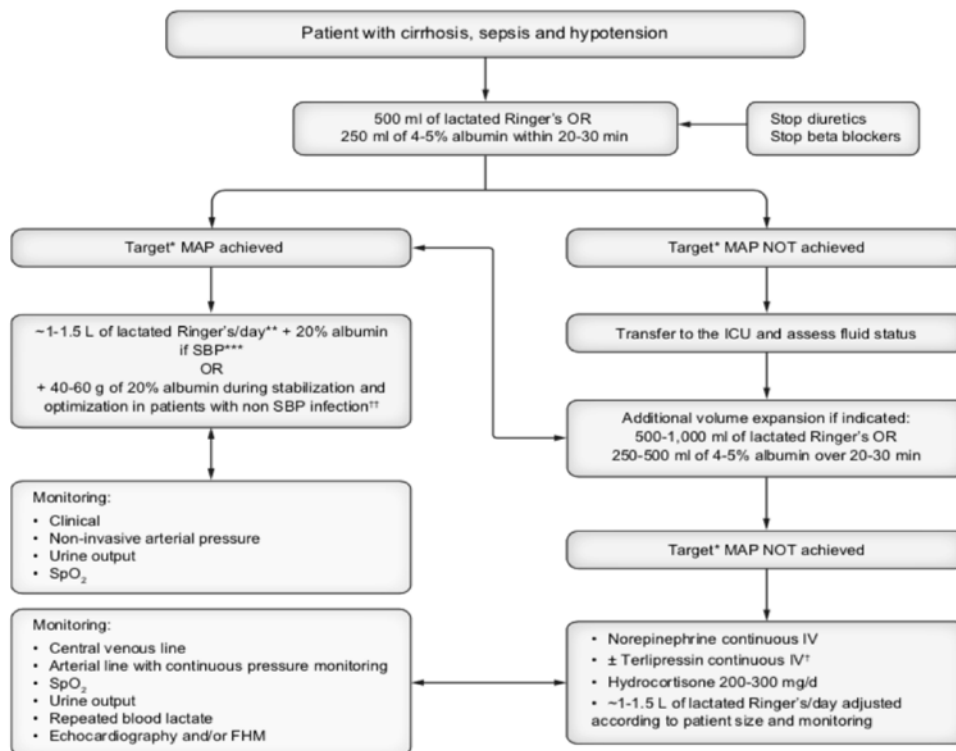


Figura 3: Fluxograma para manejo volêmico inicial em pacientes cirróticos

Fluid management of patients with cirrhosis, sepsis and hypotension: practical recommendations. *Target MAP is typically 60-65 mmHg but this should be individualised. **Adjusted according to monitoring; ***Albumin administration according to the protocol reported in: Sort P et al. New England Journal of Medicine 1999; 341: 403-9; Proposed in patients without appropriate response to norepinephrine alone (low level of evidence); Low level of evidence. FHM, functional haemodynamic monitoring (e.g. pulse pressure variation); ICU, intensive care unit; MAP, mean arterial pressure; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SpO₂, peripheral capillary oxygen saturation. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Journal of Hepatology, July 2023. vol. 79: 240-246

ACLF na prática clínica

Alberto Queiroz Farias

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

Destaque

- *ACLF é uma síndrome grave e distinta da descompensação da cirrose, com falências multiorgânicas e elevada mortalidade.*

Na história evolutiva da cirrose, dois eventos distintos podem ocorrer: a descompensação aguda e a síndrome de insuficiência hepática crônica agudizada (Acute-on-Chronic Liver Failure ou ACLF). A descompensação define paciente com ascite de início recente, sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática ou infecções bacterianas, isoladamente ou combinadas. A síndrome ACLF representa uma forma particularmente grave de descompensação, com falências multiorgânicas. Esse termo tem sido empregado desde 1995 em mais de 13 definições operacionais, com diferentes critérios e habilidade em prever prognóstico. As definições não são unânimes em termos de critérios para falência hepática, natureza do fator precipitante, tempo até o surgimento das falências orgânicas e estadiamento da doença hepática subjacente (cirrose versus não cirrose).

Uma definição útil e válida precisa necessariamente capturar mudanças precoces no curso evolutivo da ACLF, permitindo manejo adequado do paciente e prever o risco de mortalidade. O estudo CANONIC definiu que três fatores associados à elevada mortalidade em 28 dias em pacientes com ACLF: a) duas ou mais falências orgânicas; b) uma falência orgânica diferente da renal; c) coexistência de falência não renal ou encefalopatia hepática leve/moderada.

Três definições têm sido comumente usadas. A) Consórcio de Falência hepática Crônica (CLIF-C), que é afiliado à Associação Europeia para o Estudo do Fígado; b) Consórcio de pesquisa da Associação Ásia-Pacífico para estudo da ACLF (AARC); c) Consórcio Norte-Americano para o estudo da doença hepática terminal (NACSELD).

A definição CLIF-C foi baseada no estudo CANONIC, coorte prospectiva de 1343 pacientes com descompensação aguda da cirrose e disfunções orgânicas avaliadas por versão adaptada do escore SOFA. É baseada nos seguintes critérios: (1) pacientes com somente falência renal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dL); (2) paciente com somente falência hepática, da coagulação, circulatória ou respiratória e que tem creatinina sérica variando de 1,5 a 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia hepática leve a moderada; (3) paciente com somente falência cerebral e que tem creatinina sérica entre 1,5 e 1,9 mg/dL; e (4) paciente com duas ou mais falências orgânicas.

A definição AARC foi baseada em uma conferência de consenso, considerando ACLF manifestando-se como icterícia (bilirrubina >5 mg/dL) e coagulopatia (international normalized ratio [INR] ≥1.5), complicada por ascite e/ou encefalopatia hepática dentro de 4 semanas em paciente com doença hepática cirrótica ou não cirrótica.

O NACSELD, consórcio de centros terciários de hepatologia dos Estados Unidos, desenvolveu uma definição baseada nos seguintes parâmetros: duas ou mais falências orgânicas definidas como encefalopatia hepática grau 3 ou 4 de West Haven, choque circulatório (PAM < 60mmHg ou necessidade de vasopressores para tratar hipotensão arterial apesar de ressuscitação volêmica adequada), necessidade de ventilação mecânica e necessidade de terapia de substituição renal.

A natureza do fator precipitante pode impactar o fenótipo da ACLF. Por exemplo, lesão hepática tem maior probabilidade de resultar em coagulopatia, enquanto infecções bacterianas tendem a causar lesão renal aguda. A definição CLIF-C é a mais empregada, inclusive na América Latina, região em que a ACLF tem características peculiares. O estudo ACLARA, coordenado pelo Departamento de Gastroenterologia da USP e promovido pela EF-CLIF, foi recentemente publicado no *Gastroenterology*. Recrutou 1274 pacientes em 27 cidades de 7 países latino-americanos e demonstrou associação entre o percentual de ancestralidade nativo americana (e raça) e o desenvolvimento de ACLF, de modo independente de haver concomitantemente os dois principais fatores precipitantes, hepatite alcoólica e infecções bacterianas.

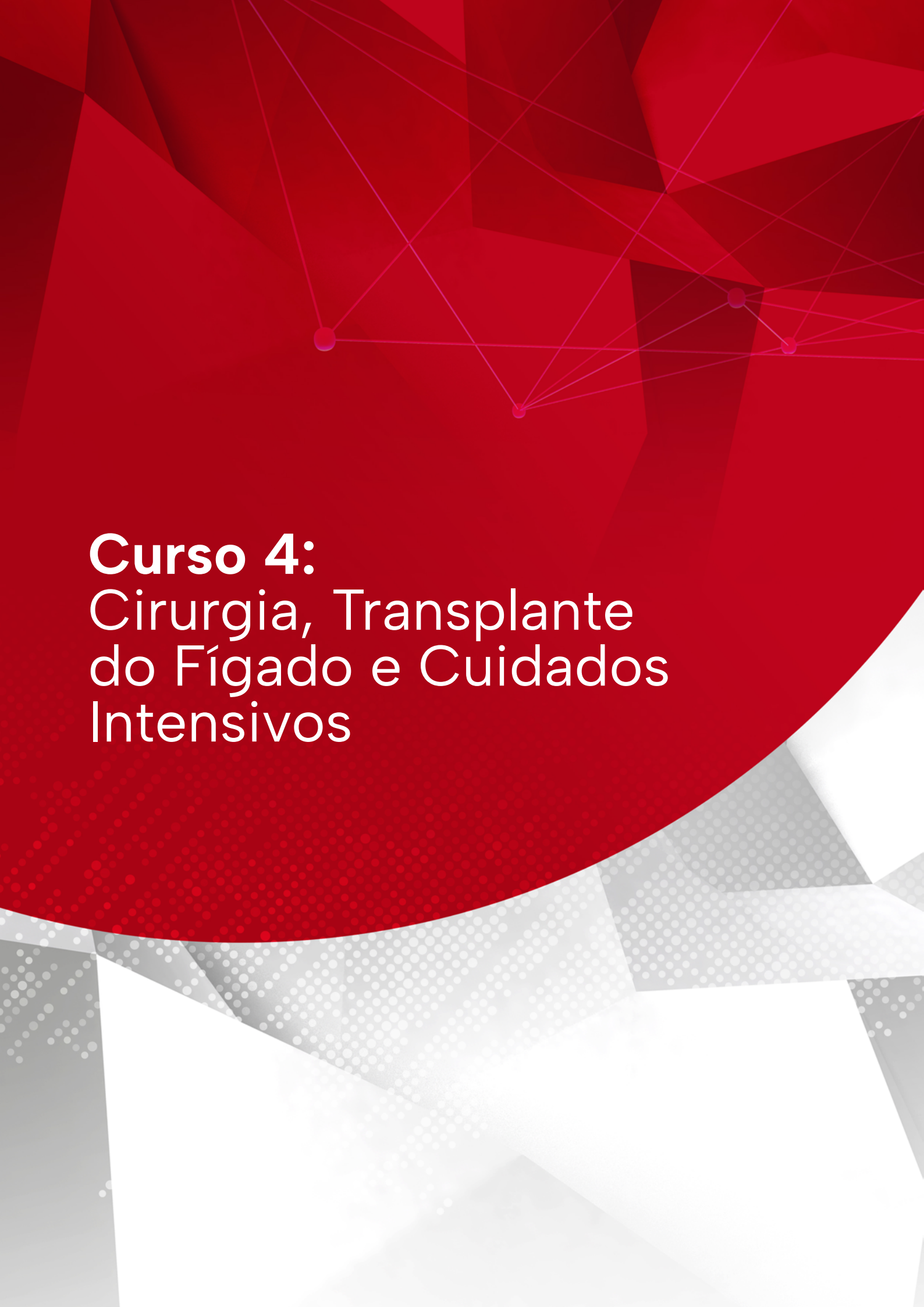
Pelo fato da síndrome ACLF se caracterizar por falências multiorgânicas, os tradicionais escores prognósticos Child-Pugh e MELD, por incorporarem número limitado de variáveis, teriam menor acurácia para identificar a gravidade desses pacientes. No site www.efclif.org estão apresentadas as calculadoras de descompensação e falências orgânicas CLIF-C ACLF e CLIF-C AD (Acute Decompensation), que auxiliam, na prática, a classificar o paciente com descompensação aguda ou ACLF. A tabela 1 mostra a comparação dos parâmetros que compõem os principais escores prognósticos.

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

Tabela 1: Escores prognósticos para cirrose descompensada.

Referências

1. Moreau R. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426.
2. Farias AQ. *Clinical Liver Dis* 2020; 16: 114.
3. Farias AQ. *Gastroenterology* 2023 (in press).

The background features a vibrant red upper section with a network diagram of pink lines and nodes. Below this, there are white and light gray geometric shapes, some with a halftone dot pattern.

Curso 4: Cirurgia, Transplante do Fígado e Cuidados Intensivos

ÍNDICE

Ascite refratária - mortalidade em lista, gravidade no transplante	216
Insuficiência hepática aguda grave no Brasil: o que mudou?	220
Álcool e transplante: devemos voltar a discutir critérios de indicação/contraindicação?	226
ACLF no paciente em lista de transplante: quando priorizar e quando contraindicar o transplante?	231
Trombose de porta no paciente em lista de transplante	234
Infecção por covid-19 em pacientes transplantados de fígado.....	237
HIV e transplante de fígado	240
Avaliação não invasiva de fibrose após o transplante - Quando e como?	243
Transplante hepático na criança: complicações	247
Personalização da imunossupressão em pacientes especiais: hepatite autoimune, colestases, carcinoma hepatocelular e doença renal ..	250
Critérios brasileiros ("Milão-Brasil") enquanto critério estendido para transplante no CHC: o que há de evidência....	255
Downstaging: o que muda na indicação de transplante?	260
Recorrência do Carcinoma Hepatocelular Pós-Transplante Hepático	263
Transplante Intervivos pode compensar a escassez de doações em nosso país?	269

Corpo Docente

Cirurgia, Transplante do Fígado e Cuidados Intensivos



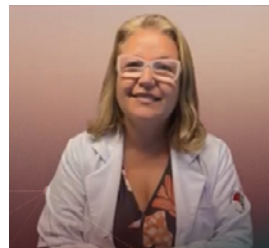
Alberto Queiroz Farias



**Alfeu de Medeiros
Fleck Junior**



**Debora Raquel
Benedita Terrabuio**



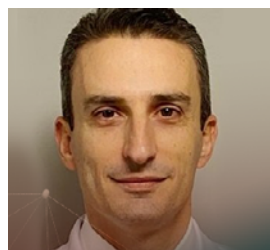
**Elodie Bomfim
Hyppolito**



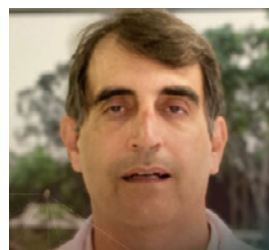
Gilda Porta



**Ilka de Fatima
Santana Ferreira Boin**



**Leonardo de
Lucca Schiavon**



**Paulo Lisboa
Bittencourt**



Raquel Dias Greca



**Raquel S B
Stucchi**



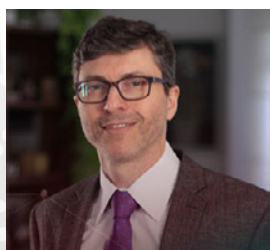
**Roberto de
Carvalho Filho**



**Rosamar Eulira
Fontes Rezende**



Tiago Sevá Pereira



**Wellington
Andraus**

Módulo 1

Indicação e prioridades

Moderador: *Tiago Sevá Pereira, SP*

Secretária: *Ana Luíza Reis, SP*

Situações especiais no Brasil: ao priorizar a maioria, quem estamos deixando para trás?

Rita de Cássia Martins da Silva, SP

Ascite refratária - mortalidade em lista, gravidade no transplante

Tiago Sevá Pereira, SP

Insuficiência hepática aguda grave no Brasil: o que mudou?

Leonardo de Lucca Schiavon, SC

Álcool e transplante: devemos voltar a discutir critérios de indicação/contraindicação?

Roberto de Carvalho Filho, SP

Discussão

Módulo 2

Candidatos de alto risco

Moderador: *Mário Guimarães Pessoa, SP*

Secretária: *Marcella Motta Duarte, SP*

ACLF no paciente em lista de transplante: quando priorizar e quando contraindicar o transplante?

Alberto Queiroz Farias, SP

Trombose de porta no paciente em lista de transplante: como conduzir?

Paulo Lisboa Bittencourt, BA

COVID e transplante de fígado

Elodie Bomfim Hyppolito, CE

HIV e transplante de fígado

Raquel Silveira Bello Stucchi, SP

Discussão



Módulo 3

Transplante e cirurgia

Moderadora: Rita de Cássia Martins da Silva, SP

Secretária: Simone Perales, SP

Avaliação não invasiva de fibrose após o transplante: quando e como?

Rosamar Eulira Fontes Rezende, SP

Transplante de fígado nas exceções do MELD

Elaine Cristina de Ataíde, SP

Transplante hepático na criança: complicações

Gilda Porta, SP

**Personalização da imunossupressão em pacientes especiais:
hepatite autoimune, colestases, carcinoma hepatocelular e doença renal**

Debora Raquel Benedita Terrabuio, SP

Discussão

Módulo 4

Carcinoma hepatocelular

Moderadora: Aline Lopes Chagas, SP

Secretário: Leonardo Trevizan Monici, SP

Critérios brasileiros ("Milão-Brasil") enquanto critério estendido para transplante no CHC: o que há de evidência?

Raquel Dias Greca, SP

Downstaging: o que muda na indicação de transplante?

Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin, SP

Recidiva do carcinoma hepatocelular no pós-transplante

Alfeu de Medeiros Fleck Junior, RS

Transplante intervivos pode compensar a escassez de doações em nosso país?

Wellington Andraus, SP

Discussão



Ascite refratária – mortalidade em lista, gravidade no transplante

Tiago Sevá Pereira

Amanda De Lacerda Clevelario

Beatriz Durlacher Arantes De Souza

Destaques

- *A ascite é sabidamente um fator de risco independente para mortalidade em pacientes com cirrose, tendo sobrevida de aproximadamente 50% em 5 anos após o primeiro episódio de ascite, porém não está contemplado no score de MELD.*
- *A ascite refratária ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com ascite, e está associada a evolução para hiponatremia, Síndrome Hepatorrenal e pior sobrevida (aproximadamente 50% em um ano).*
- *O sistema de Transplantes no Brasil, assim como em vários outros países, vem considerando a ascite refratária como uma Situação Especial de exclusão ao MELD para alocação de órgãos para o transplante, fornecendo pontuação extra para esses pacientes.*
- *Ascite refratária é a situação especial de exceção com maior mortalidade em lista de espera.*

A cirrose é o estágio final da doença hepática crônica e a sua história natural é definida por uma fase assintomática, cirrose compensada, e por uma fase marcada pelo desenvolvimento de complicações decorrentes da hipertensão portal, cirrose descompensada. A transição da estágio compensado para descompensado ocorre numa taxa de 5 a 7% ao ano.

A ascite, definida como o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, é usualmente o primeiro evento definidor da descompensação da cirrose, além de ser a complicação mais prevalente nos pacientes portadores de cirrose hepática, ocorrendo em cerca de 60% destes em 10 anos de doença diagnosticada. É causa de grande morbimortalidade, com taxa de sobrevida de 85 % em 1 ano e aproximadamente 50% em 5 anos se não houver transplante hepático.

A ascite pode ser classificada em Grau 1: quando o líquido é detectado apenas ao Ultrassom; Grau 2, quando é possível detectar o acúmulo de líquido clinicamente. E, por fim, no grau 3, tem-se uma ascite tensa, volumosa.

Na ascite graus 2 e 3, o tratamento clínico se baseia na associação de dieta hipossódica com uso de diuréticos. A diureticoterapia indicada como primeira linha de tratamento é a espironolactona (com dose inicial de 100mg/dia, podendo ser aumentada progressivamente até dose máxima de 400mg), e pode-se associar diurético de alça proximal, mais comumente a furosemida (dose inicial de 40mg/dia, com máximo de 160mg/dia). Os efeitos colaterais do tratamento podem ocorrer em 20% a 40% dos casos, e podem limitar a efetividade do tratamento, sendo os mais comuns a lesão renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos, encefalopatia Hepática (EH) e ginecomastia.

Na ascite de Grau 3 e nas ascites de difícil controle clínico há indicação de paracentese de grande volume (PGV) associada ao tratamento clínico. Essa estratégia terapêutica tem alta eficácia e baixa taxa de complicações, porém a retirada de grande volume de líquido ascítico altera a hemodinâmica do paciente, podendo aumentar o débito cardíaco, reduzir a resistência vascular periférica e o volume circulante efetivo. A reposição de albumina humana nas paracenteses de alívio de mais de 5 litros, na dose de 6-8g de albumina para cada litro retirado, reduz a incidência de complicações, entre elas a disfunção circulatória, renal, a hiponatremia e a mortalidade dos pacientes cirróticos submetidos a esse procedimento.

A ascite refratária ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é definida como a ascite que não podem ser mobilizadas ou que recorre após PGV a despeito de dieta adequada e uso otimizado de diuréticos. Na prática, pacientes com ascite refratária podem ser subdivididos naqueles que não respondem a altas doses de diuréticos ("ascite resistente a diuréticos") ou naqueles que desenvolvem efeitos colaterais que impossibilitam seu uso ("intratável aos diuréticos") (Tabela 1).

O desenvolvimento da ascite refratária está associado a outras descompensações graves, como hiponatremia, síndrome hepatorenal e peritonite bacteriana espontânea, além de acarretar em expressiva diminuição da sobrevida (50% em 12 meses). Por isso, quando esta condição está estabelecida, o paciente deve ser avaliado como candidato a transplante de fígado.

Em pacientes não candidatos ao transplante, ou quando o transplante pode demorar muito a ser realizado, intervenções para diminuição da hipertensão portal, como a inserção do TIPS (shunts portossistêmicos transjugulares intra-hepáticos), possuem eficácia no controle e prevenção da recorrência da ascite. No entanto, esse tratamento não é curativo da doença de base e pode trazer outras complicações, como desenvolvimento de encefalopatia hepática ou descompensação cardíaca, por isso os candidatos devem ser cuidadosamente selecionados.

Apesar de ser considerada uma importante indicação de transplante, por ser amplamente reconhecida como um fator independente de risco de morte na cirrose, a ascite não está contemplada no score de MELD, que atualmente vem sendo usado como critério de alocação de órgãos para o transplante no Brasil e em grande parte do mundo. Alguns estudos mostram que o score de MELD não prediz adequadamente a sobrevida de pacientes com ascite persistente, e outros mostram que a presença de

ascite refratária adiciona risco de morte, independente do valor de MELD (sendo mais importante nos pacientes com MELD baixo). Por isso, há anos vêm se considerando a ascite refratária como uma Situação Especial de exclusão ao MELD para alocação de órgãos para o transplante, passível de recebimento de pontuação extra para esses pacientes na lista de espera.

No Brasil, desde 2006, utiliza-se um sistema de alocação de órgãos por gravidade baseada no MELD. Desde o início, algumas situações especiais de exceção ao MELD foram previstas, entre as quais se destaca o Carcinoma Hepatocelular (CHC). Outras situações, porém, não estão previstas em legislação, entre as quais estão incluídas a ascite refratária, encefalopatia hepática recorrente, colangites de repetição e o prurido intratável, e estas, quando solicitadas, são analisadas pelo Sistema Nacional de Transplantes.

Em análises recentes, observa-se que, em várias regiões do Brasil, mais da metade dos transplantes efetivamente realizados são de pacientes com situação especial. Entre estes, a ascite refratária é a segunda situação especial mais comum, sendo o CHC a primeira. Quando se compara com pacientes em lista de transplante por MELD, o grupo de pacientes listados para transplante em situação especial tem maior probabilidade de ser transplantados, menor mortalidade em lista de espera, e sobrevida pós-transplante tendendo a ser superior. Chama a atenção, porém, que ao analisar as diferentes situações especiais, a ascite refratária tem a pior mortalidade em lista de transplante, seja comparada às outras situações, ou mesmo em relação aos pacientes listados por MELD. À frente destes dados, recentemente a câmara técnica nacional de transplantes optou por aumentar/modificar a política de pontuação específica da ascite refratária, fornecendo o equivalente a 29 pontos aos pacientes assim que tem sua situação especial aprovada, ao invés de manter o sistema progressivo de 20, 24 e 29 pontos a cada 3 meses das outras situações especiais. Esta mudança tem como objetivo diminuir o tempo de espera destes pacientes e, por consequência, tentar diminuir mortalidade em lista.

Há poucos dados específicos de sobrevida pós-transplante de pacientes listados por ascite refratária, porém sabe-se que nesta população, a ascite pode persistir por semanas ou até meses após o transplante, já que as alterações hemodinâmicas e renais podem levar tempo até normalização, especialmente quando se mantém fluxo portal aumentado. Adicionalmente, pacientes que se submetem ao transplante de fígado com SHR, complicação muito frequente em pacientes com ascite refratária, têm mais complicações, gastam mais dias na unidade de cuidados intensivos e têm uma taxa de mortalidade hospitalar mais elevada que pacientes que se transplantam sem SHR.

Sendo assim, pacientes candidatos a transplante de fígado com ascite refratária devem ser considerados como de alto risco para complicações adicionais e para óbito, devendo ter um protocolo diferenciado de acompanhamento em lista de transplante, e também no período pós-transplante precoce.

Definição	
ascite resistente a diuréticos	não responde ser mobilizada ou sua recorrência não pode ser prevenida por altas doses de diuréticos e dieta hipossódica adequada
Ascite intratável com diuréticos	não responde ser mobilizada ou sua recorrência não pode ser prevenida devido a complicações dos diuréticos que impossibilitam seu uso.*
Critérios diagnósticos	
Tratamento	Uso otimizado de diuréticos (Espironolactona 400mg/dia e Furosemide 160mg/dia) por pelo menos uma semana. Dieta hipossódica com menos de 90 mEq/dia (ou 2g/dia).
Falha de resposta	perda de peso mínima ou ausente associado a excreção urinária de sódio inadequada (≤ 80 mEq/dia) Recorrência precoce da ascite após paracentese terapêutica
*Complicações induzidas por diuréticos que impossibilitam seu uso	Encefalopatia hepática (na ausência de outro fator precipitante) Lesão renal (aumento de $>100\%$ da creatinina sérica basal, para valor >2 mg/dL) Hiponatremia induzida (queda de sódio sérico >10 mEq/L, para valor <125 mEq/L) Hipo ou hipercalemia, com potássio <3 mEq/L ou >6 mEq/L.

Tabela 1: Definição e critérios diagnósticos de ascite refratária

Adaptado de: Angeli, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 69, 406–460 (2018). Biggins, S. W. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 74, 1014–1048 (2021).

Referências

1. Angeli, P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 69, 406–460 (2018).
2. Biggins, S. W. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 74, 1014–1048 (2021).
3. Durand, F. Development and outcomes of the French liver allocation system. Curr. Opin. Organ Transplant. 25, 132–138 (2020).
4. Martino, R. B. et al. Access to Liver Transplantation in Different ABO–Blood Groups and “Exceptions Points” in a Model for End-Stage Liver Disease Allocation System: A Brazilian Single-Center Study. Transplant. Proc. 50, 754–757 (2018).
5. Biggins, S. W., Colquhoun, S., Gish, R. G. & Runyon, B. A. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for ascites. Liver Transpl 12, S88–90 (2006).
6. Wong, F. Management of Refractory Ascites. Clin. Mol. Hepatol. 29, 16–32 (2022).
7. Balcar, L. et al. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. Jhep Reports 4, 100513 (2022).
8. Aithal, G. P. et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 32, gutjnl-2020-321790-21 (2020).
9. Caly, W. R., Abreu, R. M., Bitelman, B., Carrilho, F. J. & Ono, S. K. Clinical Features of Refractory Ascites in Outpatients. Clinics (Sao Paulo) 72, 405–410 (2017).

Insuficiência hepática aguda grave no Brasil: o que mudou?

Leonardo de Lucca Schiavon

Introdução

A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma condição grave, rara e de apresentação heterogênea que acomete indivíduos sem doença hepática prévia. A IHA se caracteriza pela presença de encefalopatia associada a prejuízo na função de síntese hepática (RNI > 1,5), secundárias à uma injúria hepática aguda. Mesmo com os avanços obtidos nos últimos anos, a IHA apresenta elevadas taxas de mortalidade reforçando a necessidade de avaliação cuidadosa com vistas ao tratamento imediato e eventual encaminhamento para centro de transplante.

Causas de IHA

As principais causas de IHA estão detalhadas na tabela 1. Em um estudo que incluiu 12 centros de transplante brasileiros e 325 pacientes transplantados por IHA, lesão hepática por drogas (DILI) foi a causa mais comum de IHA (26%), seguida por hepatite autoimune (18%) e hepatite B (8%). É interessante observar que a causa não foi identificada em 34% dos casos. É possível que uma parte desses casos com causa não identificada se relacione à toxicidade por fitoterápicos ou suplementos, já que do ponto de vista prático é difícil ser estabelecido um nexo causal claro.

Hepatites virais
Hepatites A, B, Delta (em associação ao HBV), E
Herpes vírus 1, 2 e 6
Adenovírus
Vírus Epstein-Barr
Citomegalovírus
Lesão hepática induzida por drogas
Paracetamol
Reação idiossincrásica a drogas
Toxinas
Amanita phalloides
Solventes orgânicos
Fósforo
Agentes fitoterápicos ou alternativos
Doenças metabólicas
Esteatose aguda da gravidez
Síndrome de Reye
Eventos vasculares
Falência circulatória aguda (hepatite isquêmica)
Síndrome de Budd-Chiari
Doença veno-oclusiva
Miscelânea
Doença de Wilson
Hepatite auto-imune
Infiltração tumoral maciça
Transplante hepático com disfunção primária do enxerto
Síndrome HELLP

Tabela 1: Principais causas de IHA

Apresentação clínica

Há várias terminologias propostas de acordo com o tempo de instalação da doença, sendo que há diferenças clínicas e de prognóstico entre estes subgrupos. A classificação mais utilizada divide a IHA em três padrões:

- Forma hiperaguda: a encefalopatia ocorre em até 7 dias, o risco de edema cerebral é grande, porém a mortalidade tende a ser menor. As causas mais comuns de apresentação hiperaguda incluem a intoxicação por paracetamol, lesão hepática por cocaína, hepatite isquêmica e, eventualmente, hepatites agudas virais A e E.

- Forma aguda: frequentemente relacionada à hepatite B, a encefalopatia ocorre entre o 7º e 21º dias de evolução, com risco de edema cerebral e taxas de mortalidade intermediárias quando comparadas a forma hiperaguda e subaguda.

- Forma subaguda: a encefalopatia ocorre entre o 21º dia e a 26ª semana, o risco de edema cerebral é menor, mas as taxas de mortalidade são maiores quando comparadas às demais formas de apresentação. A forma subaguda é tipicamente relacionada à DILI (não-paracetamol).

A apresentação clínica, portanto, pode variar de acordo com a causa da IHA, mas no geral os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem desconforto em hipocôndrio direito, sensação de mal-estar geral, fadiga e náuseas. Icterícia tipicamente está presente, porém pode não ser inicialmente observada particularmente na evolução hiperagudas. Na hepatite aguda B os pródromos podem ser semelhantes à doença do soro, com febre, artralgias, artrite, rash cutâneo. Alterações sutis no nível de consciência devem ser valorizadas no contexto da injúria hepática aguda grave (RNI > 1,5). A encefalopatia deve ser classificada conforme os critérios de West-Haven.

Diagnóstico laboratorial

O padrão de elevação de enzimas hepáticas vai variar de acordo com a causa da IHA. Na maioria dos casos, inicialmente na evolução as aminotransferases estão substancialmente elevadas (>1000 U/L), ainda que esses valores possam ser bem mais baixos em determinadas etiologias (p.ex. Doença de Wilson). Valores de RNI > 1,5 habitualmente indicam necessidade de hospitalização em pacientes com doenças hepáticas agudas, mesmo ainda na ausência de encefalopatia. Um acompanhamento laboratorial rigoroso durante a internação é recomendado para todos os pacientes com IHA, incluindo busca ativa de complicações infecciosas.

A investigação etiológica inclui:

- anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV (e se suspeita clínica: HCV RNA), anti-HEV IgM
- Beta-HCG para mulheres em idade fértil
- sorologias e/ou PCR para vírus eventualmente hepatotrópicos (descritos na

tabela 1) na ausência de outra causa clara e a depender da apresentação clínica

- eletroforese de proteínas, dosagem de IgG, FAN, anticorpo anti músculo-liso e anti-LKM1, considerando hipótese de hepatite auto-imune

- solicitar ceruloplasmina, cobre urinário de 24h e pesquisa de anéis de Kayser-Fleisher em quadros que sejam compatíveis com Doença de Wilson (pacientes jovens, com níveis baixos de FA, anemia hemolítica não imune, com ou sem história de manifestações neurológicas)

- Ultrassonografia de abdome superior com doppler e outros métodos de imagem de acordo com as demais investigações

Tratamento geral

Suporte metabólico e nutricional: A glicemia capilar deverá ser monitorada e os distúrbios hidroeletrolíticos rastreados e prontamente corrigidos. Suporte nutricional enteral deve ser rapidamente considerado nos casos em que a probabilidade de retorno da ingesta oral é baixa no curto prazo.

Encefalopatia: Pacientes com encefalopatia grau 2 ou mais devem mantidos em UTI para monitoramento. Casos de encefalopatias graus 3 ou 4 no geral devem ser intubados para proteção de via aérea. O tratamento farmacológico da encefalopatia com lactulose ou rifaximina é controverso no contexto da IHA, já que existem poucos dados sobre o assunto. A distensão de alças intestinais induzida pela lactulose pode ser deletéria em paciente que será submetido ao transplante, portanto seu uso deve ser individualizado. Monitorização invasiva da pressão intracraniana (PIC) é controversa e atualmente não é recomendada de forma rotineira.

Terapia Renal Substitutiva (TRS): deve ser iniciada de forma precoce mesmo na ausência de critérios clássicos se a oligúria persistir a despeito da reposição volêmica e/ou restauração da estabilidade hemodinâmica com vasopressores. A TRS deve ser considerada também em todos os pacientes com amônia sérica maior que 150–200 $\mu\text{mol/L}$ ou naqueles já com edema cerebral, independente da creatina sérica. Estratégias contínuas de TRS são preferíveis à hemodiálise intermitente, já que a última pode induzir variações da pressão arterial média com efeitos deletérios sobre a perfusão cerebral.

Infecção: as infecções devem ser ativas e periodicamente rastreadas, pois sinais clínicos sugestivos estão frequentemente ausentes. Uso empírico de antibióticos e/ou antifúngicos deve ser considerado em pacientes que apresentem piora clínica importante. Antibióticos profiláticos não são recomendados.

Outras estratégias terapêuticas: a plasmaferese foi associada à melhor sobrevida livre de transplante em um estudo multicêntrico randomizado controlado que incluiu 182 pacientes com IHA de diferentes causas. Entretanto, esse tratamento ainda não é rotineiramente recomendado.

Manejo voltado para a causa da IHA

O manejo específico voltado para a etiologia da IHA deve ser considerado em todos os pacientes. A eficácia desta estratégia em evitar a evolução para óbito ou transplante vai depender, entre outras coisas, da precocidade de seu início. É fundamental que o paciente seja manejado em centro especializado com serviço de transplante, já que o procedimento não deverá ser postergado em casos com evolução desfavorável, a despeito da terapia etiológica.

Intoxicação por paracetamol: a N-acetil-cisteína deve ser iniciada o mais precocemente possível e a duração do tratamento deve ser individualizada de acordo com a evolução clínica e laboratorial.

Hepatotoxicidade não relacionada ao paracetamol: a N-acetil-cisteína intravenosa também é sugerida na DILI não-relacionada ao paracetamol já que estudos sugerem maior sobrevida livre de transplante com o uso deste fármaco. Corticosteroides podem ser efetivos em casos com achados de hipersensibilidade e autoimunidade, particularmente quando a droga envolvida for tipicamente associada à padrão imunomediado de DILI.

Hepatite B: os antivirais (entecavir ou tenofovir) estão recomendados nos casos de IHA e podem melhorar o prognóstico quando iniciados precocemente. O transplante hepático não deverá ser postergado à espera de efeito do tratamento antiviral em pacientes com deterioração do seu quadro e com critérios de transplante.

Doença de Wilson: o transplante deve ser considerado precocemente em virtude das fracas evidências para tratamento clínico. Em casos selecionados, a plasmaferese associada à D-penicilamina podem ser consideradas como estratégia única ou como ponte para o transplante.

Hepatite autoimune: os corticosteroides intravenosos são recomendados na hepatite autoimune com apresentação aguda. Entretanto, o transplante não deve ser atrasado para aguardar efeito dos corticosteroides em pacientes que progrediram para IHA, particularmente naqueles com encefalopatia ≥ 2 .

Síndrome de Budd-Chiari: na ausência de contraindicações, a anticoagulação com heparina deve ser prontamente iniciada. A colocação de TIPS ou realização de angioplastia estão indicadas na falha da anticoagulação. Em caso de falha das terapias mencionadas anteriormente, o transplante deve ser considerado.

Ferramentas para definição de prognóstico e indicação de transplante

Várias outras ferramentas prognósticas foram propostas na IHA, particularmente para casos de intoxicação por paracetamol. A legislação brasileira define como critérios para indicação de transplante hepático no contexto da IHA duas ferramentas prognósticas consideradas clássicas: os critérios de King's College e Clichy. Os critérios de King's College (Tabela 2) apresentam como vantagens em

relação aos de Clichy o fato de não necessitar da dosagem de fator V, exame não amplamente disponível, além de apresentar desempenho prognóstico levemente superior tanto para IHA relacionada ao paracetamol quanto para os demais casos.

Etiologia: Paracetamol	Etiologia: Não-Paracetamol
pH < 7,3 (independente grau EH)	TP > 100 seg (INR > 6,5) independente grau EH
OU todos os seguintes:	OU quaisquer 3 dos seguintes:
- EH grau III – IV	- Idade < 10 ou > 40 anos
- TP > 100 segundos (INR > 6,5)	- Etiologia: hepatite NANB, halotano, hepatotoxicidade (idiossincrásica), Wilson
- Creatinina > 300 µmol/L (>3,4 mg/dL)	- mais de 7 dias de icterícia até EH
	- TP > 50 seg (INR > 3,5)
	- Bilirrubina > 300 µmol/L (>17,5 mg/dL)

Tabela 1: Critérios prognósticos de King's College

Considerações finais

A IHA é uma condição grave e que, apesar de todos os avanços dos últimos anos, ainda apresenta elevada mortalidade. Os pacientes com IHA devem ser acompanhados em centro de referência com serviço de transplante hepático. A investigação e terapia etiológica devem ser sempre buscadas, ainda que o transplante hepático não deva ser postergado em pacientes que preenchem os critérios recomendados.

Referências

- Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, Alqahtani S, Wong RJ, Limketkai BN, et al. Acute Liver Failure Guidelines. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(7):1128-53.
- Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet.* 2019;394(10201):869-81.
- Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
- Santos G, Figueira ERR, D'Albuquerque LAC, Lisboa PB, de Almeida MD, Filgueira NA, et al. Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil. *Ann Hepatol.* 2021;23:100310.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical practice guidelines p, Wendon J, Panel m, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-81.

6. Narciso-Schiavon JL, Fonseca KK, Rodrigues SS, Silva JS, Pinto JP, Santana JF, et al. Reversal of acute liver failure due to Wilson's disease in an adult without liver transplant: role of intravenous albumin and plasmapheresis. *Int Clin Img and Med Rew.* 2023; 4(1): 1136.
7. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep.* 2020;2(6):100149.
8. Warrillow S, Fisher C, Tibballs H, Bailey M, McArthur C, Lawson-Smith P, et al. Continuous renal replacement therapy and its impact on hyperammonaemia in acute liver failure. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):158-65.

Álcool e transplante: devemos voltar a discutir critérios de indicação/contraindicação?

Roberto de Carvalho Filho

Destaques

- *O princípio fundamental da indicação de transplante hepático é o de oferecer uma intervenção terapêutica capaz de aumentar a expectativa de sobrevivência de pacientes com hepatopatia grave.*
- *O transplante hepático deve ser considerado como intervenção terapêutica na doença hepática alcoólica em dois contextos: doença hepática crônica avançada (DHeCA) descompensada grave ou nas chamadas situações especiais; e hepatite alcoólica grave (HAG) não responsiva ao tratamento clínico.*
- *Pacientes com doença hepática alcoólica candidatos a transplante hepático e que se apresentam com tempo de abstinência inferior a seis meses devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar.*
- *Campanhas educativas para a população, treinamento adequado aos profissionais de saúde e discussões sobre os cuidados peritransplante nesse contexto devem ser estimulados.*

O transplante de fígado emergiu como um tratamento fundamental para pacientes com hepatopatias graves, incluindo aqueles com doença hepática alcoólica. Ao longo dos anos, houve avanços significativos no campo do transplante de fígado, tornando-o uma opção viável para um número crescente de pacientes. A percepção da doença hepática alcoólica como uma indicação inadequada mudou drasticamente e, recentemente, discute-se se o tempo de abstinência mínimo de seis meses deve ou não ser mantido como pré-requisito para a realização do transplante (Germani et al., 2023). Supostamente, um intervalo de seis meses de abstinência etílica reduziria os riscos de recidiva de consumo após o transplante e poderia proporcionar eventual recuperação da função hepática, evitando um transplante potencialmente desnecessário.

Pacientes com doença hepática alcoólica possuem múltiplas comorbidades que exigem abordagem terapêutica ampla, que extrapola os limites dos cuidados médicos. E, em sua origem, encontra-se o desafio de manejar o transtorno por uso de álcool (TUA), entidade de complexa fisiopatogenia e tratamento.

Nesta breve revisão, discutiremos os principais aspectos do transplante de fígado para pacientes com doença hepática alcoólica, incluindo seleção de pacientes, resultados e desenvolvimentos recentes.

Seleção de pacientes para transplante na doença hepática alcoólica

Indicações

O princípio fundamental da indicação de transplante hepático é o de oferecer uma intervenção terapêutica capaz de aumentar a expectativa de sobrevida de pacientes com hepatopatia grave em relação à sobrevida esperada ao se manter apenas o suporte clínico. Assim, existem dois contextos nos quais o transplante deve ser considerado como intervenção terapêutica na doença hepática alcoólica:

- Doença hepática crônica avançada (DHeCA), conforme os critérios legislativos vigentes para priorizar aqueles com a forma descompensada da doença e com maior gravidade (atualmente avaliada pelo escore MELD-sódio). Neste contexto, também devem ser considerados para transplante aqueles que preenchem critérios atuais para as chamadas situações especiais, tais como ascite refratária, encefalopatia hepática refratária, carcinoma hepatocelular e outras. Os pacientes deste subgrupo com tempo de abstinência inferior a seis meses devem ser submetidos e aprovados por uma avaliação multidisciplinar formal, descrita adiante.
- Hepatite alcoólica grave (HAG) não responsiva ao tratamento clínico, ou seja, que preencham os seguintes critérios: diagnóstico de hepatite alcoólica realizado por avaliação histológica ou por critérios clínico-laboratoriais (Crabb et al., 2020), escore de gravidade elevado (função discriminante de Maddrey superior a 32 ou MELD superior a 20), ausência de infecções bacterianas ou fúngicas não controladas e ausência de resposta ao tratamento clínico (escore de Lille igual ou superior a 0,45 após sete dias de corticoterapia ou escore MELD no sétimo dia de hospitalização superior ao MELD da admissão para os não tratados com corticosteroides). Neste contexto, não há outras opções terapêuticas eficazes e a taxa de mortalidade em seis alcança 75% (Louvet et al., 2007). Por definição, estes pacientes apresentam tempo de abstinência inferior a seis meses e devem, portanto, ser submetidos e aprovados por uma avaliação multidisciplinar estruturada.

Avaliação multidisciplinar

Pacientes com doença hepática alcoólica candidatos a transplante hepático e que se apresentam com tempo de abstinência inferior a seis meses devem ser submetidos e aprovados por uma equipe de avaliação multidisciplinar formada por um ou mais profissionais de cada uma das seguintes áreas: hepatologia clínica, hepatologia cirúrgica, psiquiatria, psicologia, enfermagem e assistência social (Crabb et al., 2020; Louvet et al., 2022). Recomendam-se avaliações individuais por área, seguidas de reunião de consenso. O objetivo é avaliar o nível de apoio social e de suporte familiar, as condições de saúde mental (incluindo nível de insight, presença de comorbidades psiquiátricas e comprometimento com o tratamento do TUA) e o potencial de adesão aos cuidados pós-transplante. Além disso, é fundamental que cada centro de transplante hepático assegure o acesso dos pacientes à mesma equipe multidisciplinar durante o seguimento pós-transplante para que recebam, continuamente, monitoramento, apoio e suporte

terapêutico adequados, a fim de reduzir o risco de recidiva do uso de álcool. Um estudo retrospectivo multicêntrico que avaliou 611 pacientes demonstrou que a taxa de recidiva grave de uso de álcool foi significativamente reduzida quando um suporte terapêutico especializado em dependência foi integrado aos cuidados habituais pós-transplante (Daniel et al., 2023).

Diversos escores de risco para recidiva do uso de álcool foram desenvolvidos e podem ser usados como ferramentas auxiliares no processo de avaliação (Tabela 1). Entretanto, deve-se enfatizar que tais escores não devem ser usados como critério isolado para a aprovação ou não de candidatos a transplante com tempo de abstinência reduzida.

Tabela 1 – Escores de risco para recidiva do uso de álcool após o transplante hepático (Lim et al., 2018).

<i>Escores</i>	<i>Publicação</i>
High Risk Alcoholism Relapse scale (HRAR)	Yates WR, et al. J Stud Alcohol 1993;54:645-651.
Michigan Alcoholism Prognostic Scale (MAPS)	Beresford TP. In: Craven J, Rodin G, eds. Alcoholism prognosis scale for major organ transplant candidates. Psychiatric Aspects of Organ Transplantation. New York: Oxford University Press; 1992:31-32.
Alcohol Relapse Risk Assessment (ARRA)	Rodrigue JR, et al. Prog Transplant 2013;23:310-318.
Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation (SIPAT)	Maldonado JR, et al. Psychosomatics 2012;53:123-132.
Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant (SALT) Score	Lee BP, et al. Hepatology 2019;69:1477-1487

Resultados recentes do transplante hepático precoce na doença hepática alcoólica

No contexto da DHeCA associada à doença hepática alcoólica, destacam-se dois estudos que avaliaram os resultados do transplante hepático dito “precoce”, ou seja, aquele realizado em indivíduos com tempo de abstinência inferior a seis meses. Um estudo retrospectivo unicêntrico estadunidense incluiu 163 pacientes com DHeCA por doença hepática alcoólica, sendo que 88 desses (54%) foram submetidos ao transplante hepático “precoce” (Herrick-Reynolds et al., 2021). As taxas de sobrevida em um ano após o transplante, sobrevida do enxerto, sobrevida livre de recidiva e sobrevida livre de recidiva grave foram semelhantes nos dois grupos. Entre 2018 e 2020, um estudo-piloto multicêntrico canadense recebeu 703 encaminhamentos para transplante, tendo executado o procedimento em 44 pacientes com abstinência inferior a seis meses, cuja evolução foi comparada à

de 111 indivíduos que foram transplantados após período clássico de abstinência de seis meses (Carrique et al., 2021). As taxas de sobrevida em um e dois anos após o transplante foram comparáveis entre os dois grupos.

Já no contexto da HAG, seis estudos que avaliaram os resultados do transplante hepático “precoce”. O primeiro dessa série foi um estudo franco-belga multicêntrico, publicado há 12 anos, que comparou a evolução de 26 indivíduos com HAG não respondedores à corticoterapia e que foram submetidos a transplante hepático com dois grupos de controles históricos (Mathurin et al., 2011). A taxa de sobrevida em seis meses do grupo de transplante “precoce” foi comparável à do grupo controle de HAG com resposta ao tratamento clínico (77 + 8% vs. 85 + 4%; $p = 0,33$) e significativamente superior à taxa observada no grupo controle de HAG sem resposta ao tratamento clínico e não submetidos ao transplante (77 + 8% vs. 30 + 6%; $p < 0,001$). A partir deste estudo histórico, outros cinco estudos sobre o assunto foram publicados, com taxas de sobrevida em um ano após o transplante entre 90 e 100%, comparáveis às taxas de sobrevida de pacientes com DHeCA alcoólica com abstinência superior a seis meses (Figura 1). No entanto, as taxas de recidiva de consumo etílico, abusivo ou não, tem sido mais elevadas e tendem a ser mais precoces do que as observadas em pacientes transplantados com o período classicamente exigido de abstinência (Figura 1; Louvet et al., 2022).

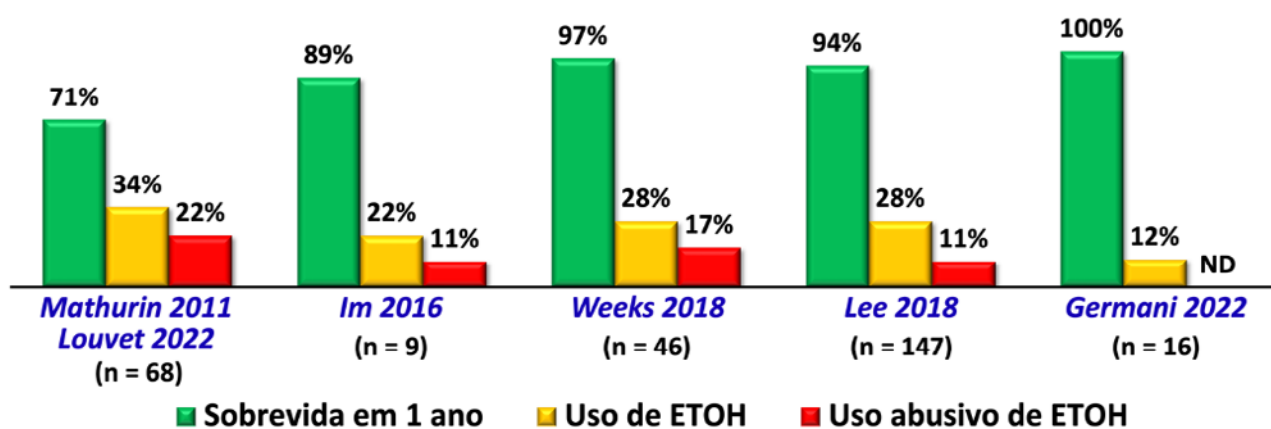


Figura 1: Sobrevida em um ano e recidiva de uso de álcool (ETOH) após transplante hepático “precoce” na hepatite alcoólica.

Comentários finais

Os resultados disponíveis na literatura claramente demonstram alta mortalidade em curto prazo em pacientes com DHeCA associada à doença hepática alcoólica e em pacientes com HAG sem resposta ao tratamento clínico. Além disso, diversos estudos têm demonstrado claro benefício prognóstico quando esses pacientes são submetidos ao transplante “precoce”, após criteriosa seleção e cuidadosa monitorização após o procedimento. Desta forma, esforços adicionais devem ser implementados para fornecer as informações necessárias à população e treinamento adequado aos profissionais responsáveis pela

assistência de indivíduos que consomem bebidas alcoólicas para evitar o consumo de alto risco, prevenir o desenvolvimento de formas graves de doença hepática alcoólica e reduzir a estigmatização e o preconceito contra as pessoas com TUA. Por fim, discussões propositivas das questões éticas, morais e logísticas relacionadas ao transplante hepático na doença hepática alcoólica devem ser estimuladas nas instâncias pertinentes, com o objetivo de implementar a oferta de transplante nesse contexto e garantir boa evolução após o procedimento.

Referências

1. Germani G, Mathurin P, Lucey MR, Trotter J. Early liver transplantation for severe acute alcohol-related hepatitis after more than a decade of experience. *J Hepatol.* 2023 Jun;78(6):1130-1136. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.007.
2. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020 Jan;71(1):306-333. doi: 10.1002/hep.30866.
3. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, Dharancy S, Texier F, Hollebecque A, Serfaty L, Boleslawski E, Deltenre P, Canva V, Pruvot FR, Mathurin P. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007 Jun;45(6):1348-54. doi: 10.1002/hep.21607.
4. Louvet A, Trabut JB, Moreno C, Moirand R, Aubin HJ, Ntandja Wandji LC, Nourredine M, Ningarhari M, Ganne-Carrié N, Pageaux GP, Bailly F, Boursier J, Daeppen JB, Luquiens A, Nguyen-Khac E, Anty R, Orban T, Donnadieu-Rigole H, Mallat A, Bureau C, Pariente EA, Paupard T, Benyamina A, Perney P, Mathurin P, Rolland B; for the Groupe collaboratif AFEF-SFA Maladie du foie liée à l'alcool. Management of alcohol-related liver disease: the French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int.* 2022 Jun;42(6):1330-1343. doi: 10.1111/liv.15221.
5. Daniel J, Dumortier J, Del Bello A, Gamon L, Molinari N, Faure S, Meszaros M, Ursic-Bedoya J, Meunier L, Monet C, Navarro F, Boillot O, Pageaux GP, Donnadieu-Rigole H. Integrating an addiction team into the management of patients transplanted for alcohol-associated liver disease reduces the risk of severe relapse. *JHEP Rep.* 2023 Jul 30;5(10):100832. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100832.
6. Lim J, Sundaram V. Risk factors, scoring systems, and interventions for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Jun 5;11(5):105-110. doi: 10.1002/cld.696.
7. Herrick-Reynolds KM, Punchhi G, Greenberg RS, Strauss AT, Boyarsky BJ, Weeks-Groh SR, Krach MR, Anders RA, Gurakar A, Chen PH, Segev DL, King EA, Philosophe B, Ottman SE, Wesson RN, Garonzik-Wang JM, Cameron AM. Evaluation of Early vs Standard Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease. *JAMA Surg.* 2021 Nov 1;156(11):1026-1034. doi: 10.1001/jamasurg.2021.3748.
8. Carrique L, Quance J, Tan A, Abbey S, Sales I, Lilly L, Bhat M, Galvin Z, Cattral M, Ghanekar A, McGilvray I, Reichman T, Sapisochin G, Sayed B, Selzner M, Lynch MJ, Selzner N. Results of Early Transplantation for Alcohol-Related Cirrhosis: Integrated Addiction Treatment With Low Rate of Relapse. *Gastroenterology.* 2021 Dec;161(6):1896-1906.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.004.
9. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, Castel H, Duhamel A, Pageaux GP, Leroy V, Dharancy S, Louvet A, Boleslawski E, Lucidi V, Gustot T, Francoz C, Letoublon C, Castaing D, Belghiti J, Donckier V, Pruvot FR, Duclos-Vallée JC. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1790-800. doi: 10.1056/NEJMoa1105703.
10. Louvet A, Labreuche J, Moreno C, Vanlemmens C, Moirand R, Féray C, Dumortier J, Pageaux GP, Bureau C, Chermak F, Duvoux C, Thabut D, Leroy V, Carbonell N, Rolland B, Salamé E, Anty R, Gournay J, Delwaide J, Silvain C, Lucidi V, Lassailly G, Dharancy S, Nguyen-Khac E, Samuel D, Duhamel A, Mathurin P; QuickTrans trial study group. Early liver transplantation for severe alcohol-related hepatitis not responding to medical treatment: a prospective controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;7(5):416-425. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00430-1.

ACLF no paciente em lista de transplante: quando priorizar e quando contraindicar o transplante?

Alberto Queiroz Farias

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

Destaque

- *Não há tratamentos específicos, mas pacientes selecionados podem se beneficiar do transplante hepático, com melhora da sobrevida.*

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

Em estudos retrospectivos, com casuística reduzida, pacientes com ACLF apresentaram taxas mais elevadas de complicações pós-operatórias e maior mortalidade. Em que pesem estes aspectos, os dados disponíveis sinalizam para o benefício em transplantar. A sobrevida pós-transplante para paciente com ACLF grau 1 ou 2 é similar à sobrevida daqueles transplantados sem ACLF. Entretanto, para ACLF grau 3, varia de 44 a 83% entre os diferentes estudos. Um estudo retrospectivo, recentemente publicado no *J Hepatol*, envolvendo 20 centros em 8 países demonstrou que fatores preditivos de sobrevida foram os valores pre-operatórios de lactato, infecção por bactérias multirresistente e necessidade de terapia de reposição renal.

Considerando o prognóstico ruim em curto prazo desses pacientes, na ausência de transplante hepático, os dados disponíveis sugerem que o transplante, de fato, pode ser uma estratégia terapêutica mesmo para pacientes muito graves com ACLF.

Entretanto, a definição de critérios de priorização para estes pacientes permanece difícil e a janela de oportunidade para realizar o transplante é considerada pequena.

Do ponto de vista prático, há limitações para indicar o transplante em casos de ACLF. A primeiro são as restrições da lista de espera, organizada pelo critério MELD e as restrições para pacientes com etilismo ativo. A segundo é a limitada “janela de oportunidades” para indicar transplante, como se observa na tabela 1.

Fator ou falência orgânica	Melhor momento de indicar Tx	Contra-indicação relativa na ACLF
Alcoolismo/hepatite alcoólica	3-7 dias após diagnóstico de ACLF	Doença psiquiátrica grave sem controle
Infecções	>48h de controle	Infecções não controladas <48h de tratamento AIDS não controlada
Sangramento varicoso	Após hemostasia e estabilidade hemodinâmica	Sangramento refratário
Falência respiratória	Melhora e PaO ₂ /FiO ₂ ≥150	PaO ₂ /FiO ₂ <150
Falência renal	Melhora clínica em 3-7 dias. Dialise	Escore CLIF-C >64 após 3-7 dias

Tabela 1. Momento de indicação e contra-indicação de transplante na ACLF.

Existem poucos estudos acerca do papel do transplante em pacientes com ACLF e os resultados têm sido variáveis, provavelmente refletindo diferentes critérios de seleção, como por exemplo, um estudo publicado no J Hepatol em 2017, demonstrando sobrevida acima de 83% para transplantados versus 7,9% para pacientes com ACLF grave não transplantados.

Para avançar no entendimento do papel do transplante no tratamento da ACLF, atualmente está em andamento um estudo prospectivo global denominado CHANCE, patrocinado pela EF-CLIF, para especificamente responder a questões como desfechos na lista de espera, sistema de alocação, futilidade do transplante, momento ideal, características associada a maior sobrevida, uso intensivo de recursos e resultados em diferentes partes do mundo. 80 centros em 27 países participam com o objetivo de recrutar 2.000 pacientes. No Brasil, o Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP é o centro coordenador, juntamente com a Santa Casa de Porto Alegre e o Hospital das Clínicas de Fortaleza.

Referências

1. Moreau R. Gastroenterology 2013; 144: 1426
2. Sundaram V.R. Gastroenterology 2019; 156: 1381

3. Wlodzimirow KA. Liver Intern 2013; 33: 40
4. Thuluvath P.J Hepatol 2018; 69: 1047
5. Trebicka J. Liver Transpl 2020; 26:906
6. Artru F. J Hepatol 2017; 67: 708
7. Belli L. J Hepatol 2021; 75: 610.

Trombose de porta no paciente em lista de transplante

Antônio Ricardo Cardia Ferraz de Andrade

Universidade Federal da Bahia
Hospital Português de Salvador, Bahia

Paulo Lisboa Bittencourt

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Hospital Português de Salvador, Bahia

Destaques

- *Trombose da veia de porta (TVP) pode acometer 1/3 dos pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular.*
- *A presença de TVP se associa a maior morbimortalidade no perioperatória do transplante de fígado, devendo ser rastreada em todo paciente na lista de espera para o procedimento.*
- *O tratamento pode ser indicado com o objetivo de recanalizar a veia da porta, sendo indicado anticoagulação nos casos de TVP recente. Emprego do shunt portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS) pode ser aventado naqueles pacientes sem recanalização da veia porta com anticoagulação.*
- *Heparina de baixo peso molecular associada ou não a antagonista de vitamina K são frequentemente empregados. Os anticoagulantes de ação direta (DOACs) vêm sendo cada vez mais utilizados, mas ainda sem perfil de segurança adequado para aqueles pacientes com doença avançada Child C.*

A frequência de trombose de veia porta (TVP) em pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) varia de 1%-40%. Ela é caracterizada por presença de trombo no tronco principal ou ramos da veia porta (VP), podendo se estender para a veia esplênica (VE) e/ou veia mesentérica superior (VMS). Pode ser classificada de acordo com tempo de evolução (aguda vs. crônica), local de acometimento (ramos intrahepáticos, tronco ou veias tributárias), extensão (VE e/ou VMS), grau de oclusão do lúmen da VP (inferior ou superior a 50% ou 100%) e resposta ao tratamento.

Os fatores de risco para TVP podem ser divididos em locais e sistêmicos. Presença de cirrose descompensada Child B e C com hipertensão portal associada a redução da velocidade de fluxo na VP para abaixo de 10-15 cm/seg. e presença de CHC são fatores de risco bem estabelecidos para TVP. Não está demonstrado papel de fatores de risco sistêmicos protrombóticos na fisiopatologia da TVP em pacientes com cirrose, com exceção daqueles portadores de síndrome de Budd-Chiari (Quadro 1).

A presença de TVP está associada a pior sobrevida no pós-operatório do transplante hepático (TH). É inequívoca a maior mortalidade perioperatória, uma vez que a presença do trombo dificulta e aumenta o tempo do procedimento e pode requerer técnicas não-anatômicas para restabelecimento do fluxo sanguíneo portal.

Pacientes em lista de TH devem ser submetidos a rastreamento periódico de TVP empregando como ferramenta a ultrassonografia (US) com ou sem doppler. Alguns centros recomendam triagem com exames de imagem a cada 3 meses para o diagnóstico precoce de TVP, alternando estudo de US com doppler e ressonância magnética (RMN) ou tomografia computadorizada (TC) contrastadas. A mesma estratégia deve ser empregada em todo paciente com cirrose que desenvolva sangramento varicoso. É mandatória a exclusão de trombose tumoral de veia porta em pacientes com cirrose e CHC empregando RMN e/ou TC trifásicas.

O tratamento da TVP naqueles pacientes em lista de transplante deve ser individualizado. Não existe benefício no tratamento daqueles pacientes com trombose crônica da VP. Trombose recente de ramos segmentares da VP ou TVP minimamente oclusiva (<50% do tronco da VP) podem evoluir sem progressão ou mesmo com recanalização espontânea, devendo, no entanto, requerer monitorização trimestral com avaliação subsequente de tratamento na presença de progressão da trombose. Por outro lado, presença de TVP recente completa ou parcialmente oclusiva (>50% do tronco da VP), com ou sem extensão para VMS e/ou VE deve indicar tratamento com anticoagulação. Nos casos de TVP recente o emprego de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM) associada ou não à antagonista de vitamina K (AVK), se associou à recanalização de veia porta em 44-81% dos casos. Apesar do uso cada vez maior de anticoagulantes orais diretos (DOACs), a maioria dos trabalhos publicados são retrospectivos e abordam mais segurança que eficácia com seu uso. Estudo mais recente retrospectivo comparando DOACs com anticoagulação tradicional revelou maior frequência de revascularização da VP com uso de apixabana, dabigatrana e rivaroxabana e menor risco de eventos hemorrágicos com estes agentes quando comparados ao uso de HBPM e/ou AVK. No entanto, em pacientes com cirrose descompensada Child C, o uso de DOACs vem sendo associado a alta frequência de complicações hemorrágicas.

Recanalização de veia porta com TIPS pode ser considerado naqueles casos sem resposta a anticoagulação particularmente na presença de ascite refrataria e sangramento varicoso recorrente. A anticoagulação deve ser mantida até o transplante mesmo após recanalização da VP.

Fatores de risco Protrombóticos	TVP	SBC	DVT	Controles
Doenças mieloproliferativas	14-35	28-47	NA	NA
Síndrome antifosfolípide	5-23	5-21	4-21	5
Mutação do fator V de Leiden	3-14	14-31	15-20	5-12
Mutação do gene do fator II	3-22	4-6	4-8	1
Deficiência de proteína C	0-9	0-13	3-6	0,2-0,5
Deficiência de proteína S	2-30	0-6	2	0,03-0,13
Deficiência de Antitrombina	0-4,5	0-4	0,5-7,5	0,02
Mutação do gene C677T MTHFR	0-11	13-52	Variable	12-46
Hiperhomocisteinemia	NA	0-37	10-25	5-10
Elevação do fator VIII	NA	NA	15-25	NA
Gravidez	0-4	0-15		NA
Uso de contraceptivo oral	0-48	7-55		NA
Nenhum	16-22	6-23	50	NA

Tabela 1: Fatores de risco sistêmicos da TVP
 NA: não avaliado SBC: Síndrome de Budd-Chiari
 Adaptado de Bittencourt et al. Clin Liver Dis. 2009;13(1):127-44

Referências

1. Biolato M, et al. Portal vein thrombosis. World J Hepatol 2022 April 27; 14(4): 682-695
2. Bittencourt PL, et al. Portal vein thrombosis and budd-Chiari syndrome. Clin Liver Dis. 2009;13(1):127-44.
3. Bittencourt PL, et al. Portal vein thrombosis and budd-Chiari syndrome. Hematol Oncol Clin N Am 25(2011)1049-1066.
4. Franchis R, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. Journal of Hepatology 2022 vol. 76 j 959-974.
5. Ghabril M, et al. Portal Vein Thrombosis Is a Risk Factor for Poor Early Outcomes After Liver Transplantation: Analysis of Risk Factors and Outcomes for Portal Vein Thrombosis in Waitlisted Patients. Transplantation, 2016 Jan;100(1):126-33.
6. Montalvá E, et al. Consensus Statement on Hemostatic Management, Anticoagulation, and Antiplatelet Therapy in Liver Transplantation. Transplantation 2022 Jun 1;106(6):1123-1131.
7. Namaygon L, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. Blood Adv 2020 Feb 25;4(4):655-666.
8. Nery F, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. Hepatology 2015 Feb;61(2):660-7.
9. Northrup P, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients with Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021 Jan;73(1):366-413

Infecção por covid-19 em pacientes transplantados de fígado

Elodie Bomfim Hyppolito

Hepatologista do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio – Universidade Federal do Ceará.

Destaques

- *A incidência de infecção por COVID-19 é maior com uma maior proporção de casos sintomáticos.*
- *A mortalidade pela COVID-19 em transplataados de fígado é controversa sendo aparentemente igual na maioria dos estudos e significativamente maior em outros.*
- *A redução da imunossupressão associou-se com o aumento da mortalidade em pacientes transplantados de fígado, embora alguns estudos iniciais demonstraram aumento da mortalidade em associação com o uso do micofenolato de sódio em doses elevadas.*
- *A vacina para COVID-19 impactou na significativa redução da mortalidade em pacientes transplantados de fígado.*

A infecção por SARS-CoV-2; COVID-19 ocasiona mortalidade elevada especialmente em idosos, obesos, diabéticos e portadores de comorbidades como a cirrose onde a doença é incontestavelmente mais grave. O efeito da terapia imunossupressora no COVID-19, assim como o efeito do próprio vírus em pacientes imunossuprimidos com doença hepática crônica, não é totalmente compreendido. Em alguns estudos, o uso de agentes imunomoduladores para outras condições, como doenças reumatológicas, não resultou em aumento do risco de infecção severa por SARS-CoV-2. À medida que o surto tornou-se uma pandemia, muitos centros de saúde em todo o mundo levantaram a preocupação de que transplantados hepáticos em terapia imunossupressora pudessem estar em alto risco de desenvolver complicações graves, caso infectados pelo novo Coronavírus, visto que esses medicamentos exercem efeitos sobre a imunidade humoral e celular e sobre a função de neutrófilos, aumentando o risco de infecções graves causadas por outros agentes virais comuns, como adenovírus, rinovírus, norovírus, influenza e vírus sincicial respiratório. Estudo multicêntrico brasileiro documentou que a maioria dos centros reduziu a imunossupressão desses pacientes e isso impactou no aumento da mortalidade hospitalar pela

COVID-19. (Boin et al. 2023). Em outros estudos, o uso do micofenolato de sódio associou-se com o aumento da mortalidade.

Em contraste, a literatura que avalia os efeitos da COVID-19 em receptores de transplante de fígado não demonstram piores resultados. Uma revisão sistemática de 1.522 receptores de transplante de fígado que foram infectados com COVID-19 não encontraram diferença na incidência cumulativa de mortalidade em comparação para pacientes que não foram receptores de transplante de fígado. Além disso, a revisão não encontrou diferença na mortalidade entre receptores de transplante não hepático versus receptores de transplante hepático em pacientes que receberam um transplante de fígado dentro de 1 ano versus 1 ano após o transplante. No Brasil, a Covid-19 impactou significativamente o número de transplantes realizados, principalmente em 2020 e início de 2021 segundo o Registro Brasileiro de Transplantes de Órgãos. Mais tarde, a vacinação contra a COVID-19 emergiu como uma estratégia preventiva eficiente e rentável para pacientes com doença hepática crônica, ajudando ainda mais a compensar a COVID-19-deficiências relacionadas. Quando se direciona a análise para o contexto do pós-transplante, os dados disponíveis até o momento são escassos e observam-se achados discrepantes em diferentes estudos. Na Espanha, demonstrou-se que pacientes transplantados tinham um risco maior de adoecimento que a população geral. Na Itália, demonstrou-se um risco maior de adoecimento e de pacientes sintomáticos, porém sem maior taxa de hospitalização e mortalidade. No Brasil, a mortalidade de pacientes transplantados de fígado internados foi significativamente maior que a população geral tendo sido fortemente impactada pela introdução da vacina. No Serviço de transplantes de Fígado do HUWC-UFC 18 casos confirmados por RT-PCR+, cinco pacientes evoluíram a óbito (mortalidade 26,3%). Durante a pandemia, fomos aprendendo junto com as evidências da literatura e percebemos que o uso de tratamentos compassivos foi esporadicamente usado no início da pandemia, mas que, posteriormente, o suporte ao paciente crítico, o uso de corticóide endovenoso, heparina profilática e antibioticoterapia para tratamento das infecções secundárias foram as únicas prescrições deste serviço. A cloroquina foi prescrita em 4/5 pacientes que foram a óbito e em apenas 2/11 que evoluíram com cura. A literatura hoje é robusta em afirmar que essa medicação está associada com o aumento da mortalidade hospitalar desses pacientes. Durante a pandemia, quase todos os pacientes internados tiveram a sua imunossupressão reduzida. Hoje sabemos que isso não deve ser realizado com relativa certeza baseados nos dados da literatura. Artigo nosso em submissão documentou a significativa redução da mortalidade pela COVID-19 em pacientes transplantados de fígado com a introdução da vacinação.

Referências

1. Hyppolito EB, Pereira HVA, Feitosa Neto BA, Miranda LFR, Coelho GR, Mesquita DFG de, Garcia PE, Silva Filho A de C e, Pires Neto R da J, Girão ES, Azevedo C, Gomes CVF, Justa BH da, Mendes KS, Fontenele TAS, Barroso J do C, Studart IC, Caronne L, Araújo Filho AH, Pereira KB, Rocha TD dos S da, Garcia JHP. INFECÇÃO POR

- COVID-19 EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE FÍGADO . bjt [Internet]. 19º de outubro de 2021 [citado 30º de agosto de 2023];24(3):18-24. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/418>
2. Riccetto E, Ataíde EC, Perales SR, Zanaga L, Ivano VK, Ramalho JE, Colado T, Stucchi RSB, Boin IFSF. Incidence and Impact of COVID-19 Cases in Brazilian Liver Transplant Recipients: An Academic, Single-center Experience. *Transplant Proc.* 2022 Jun;54(5):1341-1344. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.046. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35787311; PMCID: PMC9023347.
 3. Khazaaleh S, Alomari M, Sharma S, Kapila N, Zervos XB, Gonzalez AJ. COVID-19 in liver transplant patients: Impact and considerations. *World J Transplant* 2023; 13(1): 1-9 URL: <https://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v13/i1/1.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.5500/wjt.v13.i1>.
 4. Harapan H, Itoh N , Yufika A , Winardi W , Keam S, Te H et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* 2020 May;13(5):667-73.
 5. Kushner T; Cafardi J. Chronic Liver Disease and COVID-19: Alcohol Use Disorder/Alcohol-Associated Liver Disease, Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Autoimmune Liver Disease, and Compensated Cirrhosis. *Clinical Liver Disease.* 2020;5:195.
 6. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020;20:1800-8
 7. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplantation,* 2020;26:6.
 8. Waisberg DR, Abdala E, Nasif LS, Haddad LB, Ducatti L, Santos VR et al. Liver transplant recipients infected with SARS-CoV-2 in the early postoperative period: Lessons from a single center in the epicenter of the pandemic. *Transpl Infect Dis.* 2020;4:13418.

HIV e transplante de fígado

Raquel SB Stucchi

Infectologista

Professora Associada da Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Infectologista do Grupo de Transplante de Fígado Hospital de Clínicas UNICAMP

Márcia Halpern

Consultoria de Infecção em Transplantes – Serviço de DIP – HUCFF – UFRJ

Infectologista do Programa de Transplante Hepático – Hospital Quinta D’Or Rio de Janeiro – Rede D’Or

Destaques

- *População de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) passou a ter maior sobrevivência com as novas opções de drogas antirretrovirais.*
- *A cirrose hepática é uma complicação frequente nesta população.*
- *O transplante de fígado tem se mostrado opção segura e eficaz como tratamento de doença hepática terminal na PVHIV.*
- *A literatura recomenda o aceite de doador HIV(+) para receptor HIV(+)e, em situações especiais, para receptor HIV(-).*

Dados de 2022 revelam que existem cerca de 39 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV em 2022. O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (Unaid) estima que 960 mil pessoas viviam com HIV no Brasil em 2021.

A disponibilização de novas drogas como parte da terapia antirretroviral aumentou a expectativa de vida nessa população de forma expressiva, com uma taxa de sobrevivência em 10 anos superior a 90%. Desta forma, a infecção pelo HIV é, hoje, uma doença crônica e controlável.

Com o envelhecimento dessa população, as doenças crônicas passaram a ser as condições preponderantes para a morbimortalidade nesses pacientes: comorbidades comuns (doença cardiovascular, HAS e DM), co-infecções com vírus das hepatites B e C e efeitos a longo prazo da infecção pelo HIV (exposição contínua a TARV, inflamação e câncer). Assim, uma porcentagem não desprezível da PVHA evolui para falência de órgãos em estágio terminal, gerando a necessidade de Transplante de órgãos sólidos.

A doença hepática terminal é responsável por cerca de 10% das mortes entre adultos HIV+.

Na era HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), a doença hepática tornou-se a terceira causa de morte na população HIV+. Múltiplos fatores contribuem para esse desfecho: co-infecções com vírus da hepatite B (10%) e

hepatite C (>30%), hepatopatia induzida por drogas, doença hepática induzida pelo álcool, esteatose /esteato-hepatite não alcoólica (13 a 55%) e o carcinoma hepatocelular podendo complicar o curso da doença hepática terminal

Transplante de órgãos sólidos em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Tradicionalmente, antes da terapia antiretroviral combinada, pacientes HIV + eram excluídos do transplante por serem considerados receptores de alto risco pois representavam uma população com expectativas limitadas de sobrevida, pelo receio de progressão da doença com uso dos imunossupressores e pelo risco de ocorrência de infecções oportunistas que ameaçassem a vida.

Na era pré-HAART a mortalidade em seis meses para receptores de rim e fígado era superior a 50% e mais de 30% dos receptores morreram de AIDS o que tornava o transplante proibitivo.

No final da década 90, já na era pós-HAART, com a marcada redução nas infecções oportunistas e mortalidade o NIH financiou o estudo HIV Transplant Recipient (HIVRT): estudo prospectivo entre 2003-2009 abrangendo 19 centros EUA, recrutando 150 receptores de rim e 125 de fígado HIV(+). Este estudo demonstrou a segurança e viabilidade do transplante envolvendo D-/R+.

Análises mais recentes dos Registros de Dados da UNOS/OPTN dos EUA revelam no desfecho global dos transplantes de fígado em PVHIV com taxas de sobrevida do enxerto e paciente HIV(+) em 1 e 3 anos similares aos receptores de transplante de fígado HIV(-).

Num estudo prospectivo multicêntrico nos EUA, no contexto da profilaxia passiva com imunoglobulina da hepatite B e terapia antirretroviral, as sobrevidas dos enxertos e dos pacientes não foram significativamente diferentes em receptores de transplante de fígado com coinfeção HIV-HBV e monoinfecção por HBV, com 1 e 3 anos e sobrevida do paciente de 85% e 100% (p = 0,09), respectivamente.

Ao longo do tempo e refletindo as tendências na população mono infectada pelo vírus da hepatite C, os resultados do transplante de fígado melhoraram para os pacientes com coinfeção HIV-VHC. Após a disponibilidade dos novos antivirais de ação direta para tratamento do VHC o transplante de fígado em pessoas com VHC não há mais diferença na sobrevida em 1 e 3 anos dos pacientes mono ou coinfectados HIV-VHC. Uma análise combinada de dados de registros de transplantes europeus e norte-americanos mostrou resultados semelhantes.

Os receptores de transplante de fígado HIV(+) com indicações não virais parecem ter excelentes resultados pós-transplante. As pessoas com HIV apresentam resultados semelhantes aos das pessoas sem HIV quando submetidas a transplante de fígado por NASH. Além disso, pessoas com HIV e carcinoma hepatocelular, independentemente da presença de hepatite viral como indicação

adicional para transplante de fígado, apresentam resultados pós-transplante semelhantes em termos de recorrência de CHC e sobrevida do paciente.

Finalmente, no esforço para aumentar o número de doadores, uma das opções atualmente aceitas é oferecer órgãos de doadores vivos ou falecidos com infecções virais crônicas tais como HIV, VHB e VHC. Essa estratégia tem se tornado uma realidade terapêutica com resultados animadores. Pioneira na utilização de órgãos de doadores HIV+, a África do Sul iniciou sua experiência bem sucedida utilizando doadores HIV+ no transplante renal em 2008. Nos EUA, estudo patrocinado pelo IH, 45 transplantes de fígado (8 duplo rim-fígado), sendo 24 HIV R+/D+ e 21 HIV R+/D- com mediana de acompanhamento de 23 meses: sobrevida do paciente de 83% D+ x 100% D- ($p=0.04$) e sobrevida do enxerto semelhantes em ambos os grupos (96% D+ x 100% D- $p>0.05$); taxa de rejeição aguda semelhantes (17% D+ x 19% D- $p=0.9$). Entretanto, na análise ponderada a incidência de infecções que precisaram de hospitalizações foi maior no grupo HIV R+/D+ x HIV R+/D- ($RR= 4.25$, $p=0.009$), assim como a incidência de infecções oportunistas ($RR=5.37$ $p=0.02$).

Importante destacar que a legislação brasileira ainda não permite doador HIV(+).

Concluindo, transplante de órgãos com doador HIV+ é uma realidade e com resultados preliminares promissores, garantindo dessa forma um aumento no pool de órgãos e possibilitando as PVHIV um maior acesso ao transplante e maior sobrevida.

Referências

1. O caminho que põe fim à AIDS: Relatório Global do UNAIDS 2023. Genebra: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS; 2023. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg.* 2010;10(5):1268-1275. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03070.x.
3. Agüero F, Forner A, Manzano C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2016;63(2):488-498. doi: 10.1002/hep.28321.
4. Guerrini GP, Berretta M, Guaraldi G, Magistri P, Esposito G, Ballarin R, et al. Liver Transplantation for HCC in HIV-infected patients: long-term single-center experience. *Cancers(Basel).* 2021;13(18). 10.3390/cancers13184727.
5. Durand CM, Florman S, Motter JD, Brown D, Ostrander D, Yu S, et al. HOPE in action: A prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. *Am J Transplant.* 2022;22(3):853 - 864. DOI:10.1111/ajt.16886.
6. Kumar RN, Stosor V. Advances in Liver Transplantation for Persons with Human Immunodeficiency Infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2022;24(3):39-50. doi: 10.1007/s11908-022-00776-3. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35308580; PMCID: PMC8922075.
7. Portaria de Consolidação no 4, de 28 de Setembro de 2017, disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus/publicacoes/portaria-de-consolidacao-no-4-de-28-de-setembro-de-2017.pdf> acessado dia 31/08/2023 às 23:57h

Avaliação não invasiva de fibrose após o transplante – Quando e como?

Juarez Roberto de Oliveira Vasconcelos

Residente em Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP)

Rosamar Eulira Fontes Rezende

Médica Assistente da Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Médica Responsável do Ambulatório de Hepatites do Centro de Referência em Especialidades de Ribeirão Preto – SP
Pós Doutorado pela Faculdade de Medicina – USP (São Paulo)

Destaques

- *A biópsia hepática é considerada o método padrão-ouro para estadiamento de fibrose e de avaliação de complicações pós transplante hepático (TH).*
- *Diante dos avanços da imunossupressão, as complicações precoces após o TH são cada vez menos comuns, ao passo que ficam mais evidentes as complicações tardias.*
- *A doença esteatótica hepática associada à disfunção metabólica recorrente ou “de novo” é uma causa importante de complicação tardia do enxerto hepático.*
- *Além do estadiamento da fibrose a elastografia hepática, bem como a esplênica tem se destacado para avaliação de sobrevida e de complicações tardias após o TH.*
- *Recentes evidências apontam que a elastografia transitória também poderia ser uma ferramenta complementar para avaliação de complicações precoces.*

A detecção precoce de fibrose do enxerto hepático possibilita intervenções apropriadas que modifica sobremaneira a morbimortalidade dos pacientes submetidos ao transplante hepático (TH). A biópsia hepática é um método bem estabelecido para avaliação de fibrose, bem como de complicações hepáticas relacionadas ao TH, principalmente nos primeiros 6 meses após o transplante, em que a principal complicação é a rejeição celular aguda (RCA). Entretanto a biópsia hepática é um método invasivo, com risco de complicações, o que torna impraticável o monitoramento da fibrose a longo prazo no pós TH, além de ser uma ferramenta com limitações decorrente de potencial erro amostral, bem

como variabilidade interobservador na interpretação do estadiamento da fibrose.

Os métodos não invasivos, particularmente a elastografia hepática transitória (ETH) (Fibroscan®) adquiriu destaque inicialmente para estadiamento de fibrose decorrente da hepatite C, na era pré-tratamento com antivirais de ação direta (DAAs) em que a recorrência de hepatite C após o TH era inevitável, além de evolução para cirrose (30% em 5 anos), sendo considerada na era pré-DAAs a principal causa de perda de enxerto e de retransplante. Neste contexto, Carrión JA et al em 2006 demonstraram que a rigidez hepática detectada por ETH quando maior que 8,5 kPa apresentava excelente correlação com detecção de $F \geq 2$ (AUC $\geq 0,90$), bem como com o gradiente de pressão venosa hepática ≥ 6 mmHg (AUC 0,93), sendo considerada uma valiosa ferramenta para avaliar a gravidade da recorrência da hepatite C, diminuindo a necessidade de biópsias hepáticas seriadas de acompanhamento.

Entretanto as complicações relacionadas ao TH vêm modificando ao longo dos anos. A partir da aquisição dos DAAs para tratamento da hepatite C com taxas de reposta virológica superiores a 95%, somados aos avanços da terapia imunossupressora, houve redução expressiva das complicações precoces e da mortalidade. Nas últimas duas décadas os métodos não invasivos para avaliação de fibrose pós TH se tornaram mais relevantes, sobretudo para avaliação de complicações tardias do TH. Nesse novo cenário, outras complicações associadas à síndrome metabólica ou a seus respectivos componentes (diabetes, obesidade, dislipidemia e hipertensão), relacionados ou não a imunossupressão, vem exercendo papel de destaque, pois se relacionam com o desenvolvimento da doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD); de forma recorrente (8,2% - 62,5% dentro de 4 meses a 10 anos pós TX) ou de forma inédita (de novo, 30% após 6 meses de TX) no período pós TH, bem como aumento do risco de doenças cardiovasculares.

Sobre a MASLD, a avaliação não invasiva através de biomarcadores, embora de fácil acesso, não apresenta boa correlação com o diagnóstico e progressão de fibrose hepática no cenário do pós TH. A principal limitação dos biomarcadores mais estudados (APRI, NAFLD fibrosis score e FIB-4) consiste na utilização dos níveis de plaquetas em suas fórmulas, tendo em vista que a plaquetopenia pode persistir após o TH (mesmo com a reversão da hipertensão portal), superestimando a fibrose do enxerto. Entretanto, Kabbanny et al sugere que o NAFLD fibrosis score pode ser uma ferramenta útil para detecção de fibrose avançada, em pacientes transplantados por NAFLD.

Existem poucos estudos avaliando MASLD pós TX utilizando elastografia hepática. Karlas et al avaliaram 204 pacientes pós TH, com mediana de seguimento de 66,1 meses, empregando EHT com CAP e observaram a presença de esteatose em 44%, sendo 24% esteatose grave (CAP > 300 dB/m), fibrose significativa (LSM $> 7,9$ kPa) em 31% e cirrose (LSM > 12 kPa) em 13%. Houve associação entre valores de CAP mais elevados com IMC > 30 kg/m² e com PNAPLA3 (alelos CG e GG).

Recentemente Chayanupatkul et al utilizando EHT com CAP em 150 pacientes pós TH, observaram esteatose em 70%, sendo grave em 40% (CAP290 dB/m) e cirrose em 12,7% com mediana de 10 anos entre o tempo de TH e realização da EHT. No estudo de Dubois et al, utilizando 2D-SWE avaliaram 58 pacientes com tempo de TH entre 4 meses a 10 anos; encontraram 37,7% de esteatose e 12,5% de fibrose significativa. Houve uma boa correlação utilizando cutoffs >19,3kPa para detecção de cirrose (AUROC: 0,838±0,1) e menor acurácia para fibrose significativa (cutoffs \geq 17,05kPa, AUROC: 0,657±0,13) quando comparados à histologia hepática.

Conforme descrito por Rigamonti C et al, a EHT apresenta acurácia de até 88% para confirmar ou descartar lesão do enxerto pós TH por etiologias não virais. Além disso, os mesmos autores sugerem a associação desse método com dados laboratoriais para indicar ou não a biópsia: valores de mediana entre 5,4 e 7,4 kPa, associados ao aumento em duas vezes de AST, ALT e gama GT ou a presença de valores > 7,4 kPa independente de exames laboratoriais, apontam para a necessidade de biópsia hepática.

Estudos recentes sugerem, inclusive, potencial avaliação prognóstica no pós TH a partir da elastografia hepática. Fallzadeh et al demonstraram uma relevante associação entre o aumento da rigidez hepática (utilizando o método 2D-SWE) e maior mortalidade no pós-transplante, independente do grau de fibrose avaliado por biópsia hepática.

Outras aplicações da EHT, focadas em complicações mais precoces do pós-transplante, também vêm sendo estudadas. A RCA é uma complicação suspeitada diante de níveis aumentados de enzimas hepáticas, embora tal aumento não guarde correlação com a gravidade, sendo o diagnóstico confirmado por biópsia hepática. Crespo et al avaliaram a associação entre rigidez hepática e gravidade da RCA. Neste estudo prospectivo a EHT alcançou excelente acurácia para diferenciar RCA leve / de moderada a grave (AUROC: 0,924). Nacif et al sugere que medianas 12,5 ± 8,2 kPa obtidas por EHT e 1,9 ± 0,6 m/s por ARFI, associam-se à RCA, apesar de não distinguir entre leve, moderada ou grave. A aplicabilidade da elastografia hepática torna-se promissora neste contexto, como método complementar de avaliação, especialmente diante de instabilidade hemodinâmica ou risco de sangramento para realização de procedimentos invasivos, situações frequentes na RCA.

A elastografia esplênica é uma outra ferramenta não invasiva com crescente relevância, correlacionando-se com a hipertensão portal. Partindo desse pressuposto, Friedrich K et al avaliaram uma coorte de 125 pacientes que realizaram elastografia transitória esplênica através do Fibroscan®, 3 meses após TH com média de seguimento de 18 meses e observaram correlação com algumas complicações como ascite, encefalopatia hepática ou síndrome hepatorenal, bem como um fator preditor independente de sobrevida após TH.

Concluindo, diante das limitações dos biomarcadores, a avaliação não

invasiva por elastografia constitui o método de escolha para estadiamento de fibrose pós TH, sendo possível avaliações seriadas e comparativas. Além disso, recentes evidências demonstram uso potencial para avaliação de sobrevida bem como de complicações precoces e tardias.

Transplante hepático na criança: complicações

Gilda Porta

Nas últimas décadas, o transplante hepático tornou-se um tratamento efetivo e amplamente aceito para a população pediátrica com falência hepática e para determinadas doenças metabólicas com ou sem comprometimento do fígado. Com a sobrevida em curto prazo acima de 90%, o foco atual está na qualidade de vida e sobrevida em longo prazo. Todavia, o transplante é um procedimento de risco perioperatório moderado e requer uso crônico de drogas imunossupressoras.

As complicações pós transplante hepático podem ser precoces ou tardias (>30 dias). As complicações precoces incluem: não funcionamento primário do fígado, trombose de artéria hepática, trombose da veia porta, fístula ou estenose biliar, perfuração intestinal, bloqueio do efluxo venoso, rejeição hepática, infecções, re-transplante. Atualmente com a técnica cirúrgica de transplante intervivos na população pediátrica o não funcionamento primário do fígado é muito raro.

A complicação cirúrgica mais comum após o transplante é a hemorragia intra-abdominal. Ocorre em 7% a 15% dos pacientes e podendo ocasionar instabilidade hemodinâmica e falência renal no pós-operatório. Fistulas biliares podem aparecer com frequência de 7-10% ainda no primeiro mês pos transplante hepático. A trombose da artéria hepática (TAH) é uma das causas de retransplante precoce, porém atualmente não é tão frequente atualização na técnica cirurgica ocorrendo em 3% dos casos. A trombose da veia porta é uma complicação que pode ocorrer cerca de 7-10% dos casos podendo em geral aparecer após um mês do transplante.

As complicações biliares, fístulas e estenoses, ocorrem em 10% a 30% dos receptores pediátricos e se devem a diversos fatores, como problemas técnicos durante a confecção da anastomose biliar e trombose de artéria hepática com lesão biliar isquêmica. Em casos de transplante de segmentos hepáticos, as fístulas podem ocorrer na superfície de corte do enxerto. Pacientes com fístula apresentam febre, leucocitose, dor abdominal, íleo prolongado, sepse, elevação da bilirrubina sérica e saída de bile pelos drenos abdominais. Já aqueles com estenoses podem apresentar alterações menores e inespecíficas das enzimas hepáticas, principalmente canaliculares, que podem sugerir rejeição celular aguda ou hepatite. A maioria das estenoses biliares é tratada por colangiografia

transparieto-hepática. O retransplante é necessário em casos de múltiplas estenoses intra-hepáticas e de cirrose biliar secundária.

Pacientes transplantados, principalmente crianças muito pequenas e desnutridas estão sujeitas a várias complicações gastrointestinais, como perfurações intestinais precoces e tardias, sendo necessária cirurgia na maioria dos casos.

Rejeição aguda celular é um evento frequente, mas raramente leva a disfunção grave do enxerto. O tratamento é aumento da quantidade de esteroide e da imunossupressão, com terceira droga. Uma parcela de crianças apresenta rejeição celular aguda córtico resistente. Nesses casos, após confirmação do quadro com biópsia hepática, pode ser usada uma série de anticorpos como a globulina antitimocítica. Cerca de 5% dos pacientes podem evoluir com rejeição crônica. O quadro histológico caracteriza-se por ductopenia, fibrose portal com infiltrado inflamatório pobre e arteriopatia. Em casos mais graves, o retransplante é a única opção.

Dentre as complicações tardias a disfunção renal é um evento não muito frequente em pediatria. A sua prevalência ainda é desconhecida devido às medidas não confiáveis da creatinina sérica em crianças. Hipertensão arterial é um evento comum no primeiro mês após o transplante, sendo a maioria dos casos controlado com tratamento farmacológico. Em geral utiliza-se de preferência monoterapia, como beta-bloqueadores e inibidores dos canais de cálcio nos primeiros seis meses pós TxH pois o eixo renina angiotensina não tem grande importância no desenvolvimento da HA no pós operatório precoce. Nos pacientes com disfunção renal, inibidores da conversão da angiotensina e inibidores dos receptores da angiotensina são os de escolha pois lentificam o declínio da filtração glomerular e diminuem a proteinúria. A PA alvo deve ser $< p 95$ e em pacientes com diabetes mellitus (DM) e na disfunção renal deve ser $< p 90$.

A obesidade tem maior prevalência nas crianças após 2, 5 e 10 anos de transplante comparada com a população pediátrica geral. Recomendações recentes sugerem otimizar o estado nutricional no pré e pós transplante e minimizar os esteróides 6 a 12 meses pós transplante, principalmente naqueles com índice de massa corpórea (IMC) elevada. Diabetes mellitus é raro na infância post x hepático.

Em relação ao crescimento, muitas crianças tem atraso principalmente os menores de um ano de idade. A densidade mineral óssea (DMO) é frequentemente baixa em crianças com doença hepática crônica. Nos primeiros 3 meses pós TxH a DMO pode permanecer baixa ou pode até diminuir até a normalização 1 ano após o procedimento. Antes do TxH a prevalência de fraturas varia de 10 a 28% e após o TxH varia de 12 a 38%. Deve-se pesquisar sempre doença óssea e deficiência de vitamina D pelo menos 2 vezes por ano, dosando fosfatase alcalina (FA), cálcio iônico, fósforo, vitamina D e paratormônio (PTH) séricos. Otimizar a nutrição incluindo a suplementação de vitaminas lipossolúveis no pré-TxH é fundamental

para prevenir retardo de crescimento pós TxH. As doses de esteróides devem ser reduzidas o máximo possível para minimizar a perda óssea e retardo de crescimento.

Infecções bacterianas são comuns após a cirurgia, particularmente nos pacientes muito graves quando submetidos ao transplante. Infecções virais como citomegalovírus é muito comum no primeiro ano pós cirurgia, sendo necessário receber anti viral específico (ganciclovir). A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) são mais comuns após a infecção primária pelo EBV, nos pacientes soronegativos à época do TxH. Pode ocorrer disfunção de órgãos (fígado, pulmão, trato gastrointestinal) e manifestações hematológicas, tais como anemia, leucopenia, plaquetopenia. Outros vírus podem dar hepatite após o tx como vírus da hepatite E (HEV), herpes vírus 6 (HHV6), vírus da influenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus, parainfluenza vírus, rinovírus, metapneumovírus.

Pacientes imunossuprimidos têm maior risco de desenvolver neoplasias após o transplante. Crianças são mais susceptíveis ao desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). A DLPT compreende um quadro que vai desde proliferação policlonal induzida pelo vírus Epstein-Barr (EBV), semelhante à mononucleose infecciosa, até linfomas verdadeiros de diferentes tipos (com predomínio do linfoma de células B).

Não é raro ocorrer comprometimento neuropsicomotor post x hepático, pois o pico de crescimento e o desenvolvimento cerebral ocorre nos primeiros anos de vida. A detecção precoce do atraso de desenvolvimento permite intervenção e reabilitação precoces das crianças afetadas.

O aparecimento de alergias alimentares de novo principalmente pós TxH é muito elevado, a prevalência variando até 38%. O tacrolimo tem sido implicado como a principal causa de desenvolvimento de alergia alimentar após transplante de órgãos.

A não adesão à IS tem sido identificada como uma das principais causas de mortalidade um ano pós TxH, principalmente entre adolescentes. Estudos pediátricos mostram que o desvio-padrão do nível sérico de tacrolimo é o método mais confiável de medir a adesão. Estratégias para melhor a adesão incluem simplificar os esquemas de tratamento, abordar os fatores de risco, usar intervenções como mandar lembretes como mensagens de texto e fazer seguimento mais frequente.

Personalização da imunossupressão em pacientes especiais: hepatite autoimune, colestases, carcinoma hepatocelular e doença renal

Débora Raquel Benedita Terrabuio

Divisão de Gastroenterologia e Hepatologica Clínica – HCFM-USP, Coordenadora Clínica do transplante hepático do HCFM-USP, Mestrado e Doutorado em Ciências de Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Destaques

- *É importante a individualização da imunossupressão pós transplante, definida de acordo com a doença de base que levou ao transplante, comorbidades apresentadas pelo paciente e experiência prévia com uso de imunossupressores.*
- *Na hepatite autoimune, há maior risco de rejeição aguda e crônica, com cerca de 20% de recidiva da doença 5 anos após o transplante. A imunossupressão deve ser mais alta, dupla ou tripla e a manutenção do corticoide em dose baixa por toda vida deve ser individualizada caso a caso, de acordo com o risco de recidiva pós transplante.*
- *Na colangite biliar primária, o uso de ciclosporina e ácido ursodesoxicólico preemptivo, se associam com menor risco de recidiva da doença, com aumento da sobrevida do enxerto e hospedeiro.*
- *Pacientes transplantados apresentam maior risco de neoplasias; ainda que o diagnóstico seja feito precocemente, o curso é mais agressivo, com menor sobrevida. Inibidores de mTOR e micofenolato apresentam efeito anti-oncogênico em estudos clínicos retrospectivos e experimentais e parecem ter efeito benéfico quando comparados aos inibidores de calcineurina.*
- *Entre os fatores associados à recidiva de carcinoma hepatocelular pós transplante, a imunossupressão é um fator importante. A imunossupressão ideal deve considerar as comorbidades do paciente, mas deve-se reduzir a exposição aos inibidores de calcineurina. O papel do uso dos inibidores mTOR ainda precisa ser melhor estabelecido.*
- *A disfunção renal crônica pós transplante é extremamente comum, com impacto significativo em sobrevida. Sua etiologia é multifatorial e os inibidores de calcineurina são os principais agentes responsáveis, relacionando-se com o nível sérico. As estratégias de prevenção de lesão renal são mais eficazes quando implementadas precocemente (dentro do primeiro ano), consistindo em minimizar a dose dos inibidores de calcineurina, adicionando micofenolato ou inibidores mTOR ao esquema de imunossupressão.*

Com os avanços na técnica cirúrgica, a melhora do manejo das complicações perioperatórias e o advento de imunossuppressores mais seguros e potentes (a partir da década de 90), houve aumento da sobrevida e diminuição da ocorrência de rejeição, entretanto, estudos populacionais evidenciam que pacientes transplantados tem sobrevida significativamente menor que a população geral, relacionado particularmente à ocorrências de doenças cérebro e cardiovasculares, aumento do risco de neoplasias e recidiva da doença hepática de base. Para diminuir a morbi-mortalidade pós transplante, deve-se fazer uso de imunossupressão a la carte, considerando-se a etiologia da doença hepática que levou ao transplante, comorbidades, ocorrência de efeitos colaterais, Histórico/ Risco de neoplasias e de rejeição grave/recidivante, risco de gestação, experiência prévia com os imunossuppressores e histórico/risco de infecções.

A imunossupressão habitual no pós transplante, consiste no uso de inibidores de calcineurina, principalmente tacrolimus, associado ou não aos antimetabólitos (micofenolato sódico ou mofetila) e prednisona, que habitualmente é retirada por volta de 3 meses, exceto em algumas condições descritas abaixo.

Na Hepatite autoimune, os pacientes estão mais predispostos à ocorrência de rejeição aguda e crônica e há recidiva da doença de base em torno de 20% após 5 anos do transplante. Habitualmente a imunossupressão utilizada é mais alta, dupla ou tripla. A manutenção de doses baixas de corticoide por toda vida ainda é controversa. Os fatores relacionados ao risco de recidiva incluem altos níveis de IgG/gamaglobulina pré transplante, atividade necroinflamatória no explante, disparidade de HLA entre doador e receptor (receptor DR3+/ doador DR3 -), transplante por cirrose descompensada (versus hepatite fulminante), retransplante por recidiva da hepatite autoimune. É recomendável a manutenção do corticóide em pacientes considerados de alto risco para recidiva, bem como naqueles com múltiplos episódios de rejeição aguda e portadores de rejeição crônica.

Na Colangite Biliar primária, a taxa de recidiva pós transplante é de cerca de 20-30%, com impacto significativo tanto na sobrevida do enxerto quanto do hospedeiro. O uso de ciclosporina diminui o risco de recidiva da doença, quando comparado ao uso do tacrolimus. Além disso, o uso preemptivo de ácido ursodesoxicólico (antes do diagnóstico de recidiva) em um grande estudo multicêntrico com 785 pacientes transplantados por CBP evidenciou benefícios nas taxas de recidiva da doença pós transplante, diminuindo a mortalidade geral e por causas relacionadas ao fígado, aumentando de forma significativa a sobrevida do enxerto.

Pacientes transplantados apresentam um risco de ocorrência de neoplasias 2-4 vezes maior quando comparado à população geral, com uma incidência geral de 3,1-14,4%. Há um aumento de 2x o risco de neoplasias de órgãos sólidos e de 30 vezes de doença linfoproliferativa. A incidência de neoplasias aumenta de acordo com o tempo de seguimento, de 3-5% nos primeiros 3 anos para 55% aos 15 anos.

Há variabilidade na incidência e tipo de neoplasia, de acordo com a influência de idade, sexo, raça, efeitos geográficos, doença hepática que levou ao transplante e comorbidades associadas. Alguns grupos de risco já foram identificados, entre eles, transplantados por colangite esclerosante primária, doença hepática alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. Quando comparados à população geral, os pacientes transplantados apresentam diagnóstico mais precoce da neoplasia, possivelmente pelo seguimento clínico rigoroso e screening de neoplasias, entretanto o curso da doença costuma ser mais agressivo, com menor resposta ao tratamento e menor sobrevida.

Em três grandes séries de registro de casos de neoplasia em pacientes transplantados, os tumores mais frequentes foram doença linfoproliferativa pós transplante e tumores de pele não melanoma. Em um estudo publicado em 2016, foram acompanhados 89.036 transplantados de fígado no período de 1987 a 2009, sendo que destes 6834 (7,7%) desenvolveram 9717 neoplasias. Quando foram excluídas as neoplasias de pele, observou-se que os pacientes eram homens em 66,7%, com idade média ao transplante de 53,3 anos, com risco 11 vezes maior de ocorrência de neoplasias quando comparados à população geral, com impacto significativo na sobrevida. Os tumores de órgãos sólidos mais frequentes foram pulmão (n=824), fígado (n=458), próstata (n=316) e câncer colo-retal (n=313). Em mulheres, ganha importância o câncer de mama, segundo mais comum. Os fatores de risco associados à maior risco de neoplasias de órgãos sólidos foram etiologia da doença hepática (hepatite C, doença hepática alcoólica, esteatohepatite não alcoólica e doenças autoimunes), retransplante, transplante combinado, carcinoma hepatocelular e uso de imunossupressores em geral.

Nos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular, pode haver recidiva em 8-20% dos casos transplantados dentro dos critérios de Milão, com impacto significativo na sobrevida pós transplante. O tempo médio para ocorrência da recidiva é de 13 meses, variando de 9 meses até mais de 5 anos. A maioria das recidivas ocorre em sítio extra-hepático, particularmente fígado, pulmão, ossos, linfonodos e adrenais. Os fatores de risco relacionados à maior risco de recidiva incluem número e tamanho dos nódulos, grau de diferenciação tumoral, presença de invasão vascular microscópica no explante, nível de AFP pré transplante, níveis elevados de inibidores de calcineurina, particularmente no pós operatório precoce, assim como uso de corticosteroides por tempo prolongado.

Em estudos clínicos e experimentais, os inibidores de calcineurina, a azatioprina e globulina anti-timócitos apresentam efeito pró-oncogênico, enquanto que os inibidores do mTOR e micofenolato apresentam efeito anti-oncogênico. Um grande número de mutações no CHC envolve a superegulação anormal da expressão de mTOR e tumores com sinalização aumentada de mTOR apresentam um comportamento agressivo. Ao contrário dos inibidores de calcineurina, os inibidores de mTOR inibem o crescimento do CHC in vitro e em modelos animais, tornando essa classe de drogas uma boa opção de imunossupressão pós transplante por CHC. Estudos retrospectivos e metanálises

evidenciaram benefício de seu uso reduzindo a recidiva pós transplante, com bom perfil de segurança. O estudo SILVER foi um trial prospectivo e randomizado incluindo 525 transplantados por CHC de 45 centros europeus que foram randomizados para imunossupressão com tacrolimus (FK) ou sirolimus (SRL). Não houve diferença significativa na sobrevida livre de recidiva (grupo FK= 64,5% vs grupo SRL= 70,2%; $p=028$), entretanto análises de subgrupos evidenciaram que paciente transplantados dentro dos critérios de Milão (baixo risco) se beneficiaram mais com o uso de SRL, particularmente nos primeiros 3 a 5 anos, assim como transplantados mais jovens (idade ≤ 60 anos) e usuários de sirolimus em monoterapia. Mais recentemente, os resultados parciais de 24 meses de 2 trials clínicos randomizados comparando everolimus+baixas doses de FK versus FK monoterapia, evidenciaram menores taxas de recidiva com uso de everolimus em paciente transplantados além dos critérios de Milão, entretanto a diferença não foi significativa (5,9% vs 23,1%; $p=022$). Ainda não está definido na literatura a melhor estratégia para minimizar a recidiva e aumentar a sobrevida, assim como o papel exato dos inibidores mTOR. Além disso, na prática clínica diária, há que se considerar as co-morbidades e perfil de segurança das drogas para a escolha da “melhor imunossupressão”; entretanto qualquer que seja a escolha, deve-se usar estratégias para redução da exposição aos inibidores de calcineurina.

A presença de disfunção renal pré ou pós transplante, também é um dos fatores a ser considerado quando se personaliza a imunossupressão do paciente. 70% dos pacientes apresentam doença renal crônica nos pós operatório tardio, sendo que 5-8% necessitam de terapia de substituição renal após 10 anos do procedimento. A disfunção renal apresenta impacto significativo em sobrevida, sendo que pacientes que fizeram hemodiálise por mais de 6 semanas no pré tx apresentam maior mortalidade 1 ano após o transplante, com risco relativo de óbito de 4,48 e aumento da mortalidade por causa cardiovascular. O mecanismo da disfunção renal pós transplante é multifatorial, sendo o principal mecanismo decorrente da exposição crônica aos inibidores de calcineurina, que provocam vasoconstrição das arteríolas renais, com diminuição do fluxo sanguíneo e fibrose túbulo-intersticial irreversível. A lesão renal induzida pelo tacrolimus ocorre em 76,4% dentro do primeiro ano pós tx, aumentando para 93,5% após 5 anos e 96,8% após 10 anos. Esse efeito ocorre também com uso de ciclosporina e é proporcional ao nível plasmático das drogas.

As estratégias para prevenção da disfunção renal pós transplante precoce (0-12 meses pós tx) incluem prevenção de disfunção renal no pré tx, cuidados perioperatórios (diagnóstico e tratamento precoces das principais complicações pós tx) e manejo da imunossupressão. O manejo da imunossupressão inclui: 1) indução com basiliximabe com introdução tardia do inibidor de calcineurina no 5º pós operatório, associado a micofenolato \pm prednisona, 2) adição de inibidor mTOR após 30 dias do transplante ou micofenolato (antes desse prazo) para minimizar a dose do inibidor de calcineurina (FK=10-15 vs 7-10ng/mL na associação no primeiro mês) ou 3) uso de inibidores mTOR após 30 dias associado

ao antimetabólito (sem inibidor de calcineurina). Essa última estratégia costuma se associar a maior risco de rejeição. As estratégias tardias, após 12 meses do tx, incluem minimizar as doses de inibidores de calcineurina em pacientes com lesão renal e taxa de filtração glomerular < 60ml/min/1,73m². A conversão tardia do inibidor de calcineurina pra mTOR ou micofenolato tem papel incerto na melhora da função renal; as medidas implementadas mais precocemente aparentemente apresentam melhor benefício.

Referências

1. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2017;21(2):337-353. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.007.
2. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, Fung J e cols. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018; 102(5): 727-743. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
3. Neuberger J. Follow-up of liver transplant recipients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020; Jun-Aug;46-47:101682. doi:10.1016/j.bpg.2020.101682. Epub 2020 Sep 11.
4. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, Montano-Loza AJ. Recurrent and De Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl* 2019 Jan;25(1):152-166. doi: 10.1002/lt.25375.
5. Theocharidou E, Heneghan M. Con: Steroids Should Not Be Withdrawn in Transplant Recipients With Autoimmune Hepatitis. *Liver Transpl* 2018 Aug;24(8):1113-1118. doi: 10.1002/lt.25205.
6. Coperchot C, Chazouillères O, Belnou P, Montano-Loza AJ, Mason A, Ebadi M, Eurich D and Global PBC Study Group. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2020 Sep;73(3):559-565. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.043. Epub 2020 Apr 7.
7. Burra P, Shalaby S, Zanetto A. Long-term care of transplant recipients: de novo neoplasms after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2018 Apr;23(2):187-195. doi: 10.1097/MOT.0000000000000499.
8. Manzia TM, Angelico R, Gazia C, Lenci I, Milana M, Ademoyero OT, Pedini D e cols. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression—personal data and review of literature. *World J Gastroenterol* 2019 Sep 21;25(35):5356-5375. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5356.
9. Pelizzaro F, Gambato M, Gringeri E, Vitale A, Cillo U, Farinati F, Burra P, Russo FP. Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel)* 2021 Sep 29;13(19):4882. doi: 10.3390/cancers13194882.
10. Minjares RO, Martin P, Carrion AF. Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2022 May;26(2):323-340. doi: 10.1016/j.cld.2022.01.006. Epub 2022 Apr 1.

Critérios brasileiros (“Milão-Brasil”) enquanto critério estendido para transplante no CHC: o que há de evidência

Raquel Dias Greca

Divisão de Gastroenterologia (Gastrocentro), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brasil

Marlone Cunha-Silva

Divisão de Gastroenterologia (Gastrocentro), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brasil
Unidade de Transplante de Fígado, Hospital de Clínicas, Universidade de Campinas (Unicamp), Campinas, Brasil

Tiago Sevá Pereira

Divisão de Gastroenterologia (Gastrocentro), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brasil
Unidade de Transplante de Fígado, Hospital de Clínicas, Universidade de Campinas (Unicamp), Campinas, Brasil

Destaques

- *Pacientes com neoplasia respeitando os critérios de Milão e critérios brasileiros tiveram sobrevida significativamente superior àqueles que os excediam.*
- *Achado de neoplasia fora dos critérios de Milão no explante é fator de risco independente para óbito em pacientes com CHC*
- *Pacientes dentro dos critérios de Milão apresentaram sobrevida superior aos que preenchem exclusivamente os critérios expandidos brasileiros*
- *Uma reavaliação com novos estudos e reflexão da aplicabilidade dos critérios brasileiros deve ser considerada*

O câncer de fígado é o sexto câncer mais diagnosticado e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo, depois da neoplasia de pulmão, colorretal e gástrica. O carcinoma hepatocelular (CHC) é a forma mais comum de câncer primário de fígado, sendo responsável por até 90% de todas as neoplasias hepáticas primárias, tendo como principal fator de risco a presença de cirrose hepática.

Atualmente, a ressecção cirúrgica, o transplante hepático (TH) e tratamentos locorregionais como ablação por radiofrequência (RFA), são recomendados como tratamentos curativos para o CHC. No entanto, apenas um terço dos pacientes com CHC são possíveis candidatos a esses tratamentos curativos, e os 60% a 70% restantes recebem tratamentos não curativos, como quimioembolização transarterial (TACE), agentes moleculares direcionados (MTAs), anticorpos monoclonais ou inibidores de checkpoint imunológico como terapia inicial.

O TH é uma opção vantajosa para o tratamento do CHC e é a única que aborda simultaneamente a neoplasia e o fígado cirrótico, que apresenta risco para o desenvolvimento de novos tumores. Antes da década de 1990, os resultados após o TH em cirróticos portadores de CHC foram decepcionantes, com sobrevida global em 5 anos variando entre 30 e 40%, além de taxas quase universais de recorrência da neoplasia pós transplante, tornando-se uma contraindicação relativa ao procedimento em 1989. Entretanto o número de TH para CHC aumentou em todo o mundo e se tornou a principal indicação nos Estados Unidos em 2015, estando presente em 24% dos inscritos, em 27% na Europa e em algumas áreas mediterrâneas da França, Itália e Espanha em mais de 40% dos transplantados.

Essa evolução ocorreu principalmente após 1996, através de um estudo publicado por Mazzaferro et al. que reconheceu a importância da seleção adequada de pacientes cirróticos com CHC para TH, propondo os conhecidos Critérios de Milão (CM): nódulo único com diâmetro menor ou igual a 5 cm ou até três nódulos medindo no máximo 3 cm cada, sem evidência de invasão vascular ou metástases extra-hepáticas. Esses critérios apresentaram resultados de sobrevida comparáveis aos transplantes realizados em pacientes com cirrose, mas sem CHC, com taxas de sobrevida de 75% em 4 anos e 83% de sobrevida livre de recorrência, sendo então adotados pela United Network for Organ Sharing (UNOS), órgão responsável pelas políticas de transplante nos Estados Unidos. Com esses resultados promissores, outros centros ao redor do mundo elaboraram seus próprios critérios de seleção, expandindo os de Milão, com resultados aceitáveis e semelhantes à longo prazo. A Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), por exemplo, propõe: um único tumor de até 6,5 cm ou até 3 tumores, o maior dos quais mede até 4,5 cm, com um diâmetro total de até 8 cm, com taxas de sobrevida de 1 e 5 anos de 90% e 75%, respectivamente. Em 2009 o próprio Mazzaferro revisou seus critérios iniciais e propôs os chamados Up-to-7 ("até sete"), definidos pelo número de tumores e a soma do diâmetro tumoral ≤ 7 cm, com sobrevida em 5 anos de 71,2%.

No Brasil, os primeiros transplantes foram realizados no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (USP) em 1968, com poucos casos. Em 1989, o Brasil entra na vanguarda de transplantes mundial após a publicação da primeira descrição de transplante hepático utilizando enxertos provenientes de doadores vivos (17). Mas somente em setembro de 1997 que a legislação brasileira dispõe pela primeira vez sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano, para fins de transplante, sob a lei 9.434. A portaria nº 541 de 14 de março de 2002, aprova o CHC restrito ao fígado, dentro dos CM, como indicação de TH.

Conduto a portaria nº 1.160, de 29 de maio de 2006, traz importantes refinamentos e modificações relacionadas ao TH, como a substituição do critério de alocação por cronologia (tempo de inscrição em lista de espera pelo órgão) pelo critério de gravidade, ou seja, MELD; distribuição quanto à compatibilidade ABO, anatômica e por faixa etária; critérios de prioridades (insuficiência hepática aguda grave, não-funcionamento primário do enxerto, trombose da artéria hepática e pacientes anepáticos) e situações especiais (SE).

Nessa portaria ainda, o diagnóstico de CHC é aceito como indicação de transplante quando: nódulo com diâmetro maior ou igual a 2 cm, dentro dos CM e sem indicação de ressecção, com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona. Os critérios de Barcelona abrangem: I - Critério anátomo-patológico: biópsia; II- Critério radiológico: duas imagens coincidentes entre 4 técnicas (Ultrassonografia com doppler, Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética e Arteriografia) demonstrando lesão focal maior que 2 cm com hipervascularização arterial; III- Critério combinado: uma imagem técnica demonstrando lesão focal > 2 cm com hipervascularização arterial e níveis de AFP > 400 ng/ml). Nesse período, conforme política proposta pela EASL (European Association for the Study of the Liver - Associação Europeia para Estudo do Fígado) nódulos com menos de 1 cm, que são malignos em menos da metade dos casos, deveriam ter acompanhamento rigoroso e para nódulos de 1 a 2 cm, o diagnóstico de CHC requeria cito-histologia positiva. Portanto o diagnóstico de CHC de forma não invasiva só era considerado em lesão com tamanho igual ou superior a 2 cm. Assim, fortuitamente, foram estabelecidos os critérios brasileiros de seleção de pacientes candidatos a TH portadores de CHC.

Atualmente, a legislação brasileira ainda aceita o diagnóstico de CHC baseado nos critérios de Barcelona descritos acima, porém com três atualizações: na portaria 2.600 de 21 de outubro de 2009 onde o valor da AFP no critério III combinado passa a ser 200 ng/ml; na Resolução SS 6, de 8 de fevereiro de 2019, onde o valor da AFP deve ser < 1.000ng/ml para realização de TH e na portaria número 565 de 1º de abril de 2020 onde é aceito o diagnóstico de CHC conforme classificação 4 ou 5 de LIRADS (Liver Imaging Reporting And Data System - Sistema de Relatórios e Dados de Imagem do Fígado).

Em um cenário caracterizado pela escassez de doadores, é fundamental otimizar o acesso ao TH dos portadores de CHC, selecionando pacientes com risco reduzido de recorrência do tumor pós-transplante e com taxas de sobrevida semelhante àqueles sem neoplasia. Estudos brasileiros avaliando o resultado do TH em portadores de CHC e o impacto da expansão dos CM são escassos em nosso meio.

Uma grande coorte multicêntrica brasileira, com mais de 1.059 pacientes portadores de CHC analisados, mostrou que pacientes dentro dos CM ao diagnóstico e no explante, apresentam sobrevida geral e sobrevida livre de doença superior aos pacientes que excedem os mesmos critérios, confirmando

o impacto dos CM do desfecho pós transplante desses pacientes. Pacientes transplantados dentro dos critérios brasileiros apresentaram sobrevida geral e sobrevida livre de doença inferior quando comparados aos CM. Além disso estar fora dos CM foi um fator de risco para a recorrência tumoral.

Dados recentes do nosso serviço também confirmam o efeito dos critérios de seleção no desfecho pós-transplante. No período de janeiro de 2009 a dezembro de 2019 foram realizados 583 transplantes em 485 pacientes onde foram identificados 243 (50,1%) explantes com CHC. A maioria dos pacientes preenchia os CM no diagnóstico e no explante, e esses pacientes tiveram uma sobrevida maior quando comparados aos pacientes que excederam os CM. O mesmo foi registrado ao avaliarmos pacientes que preenchiam ou não os critérios brasileiros. Entretanto pacientes dentro dos CM apresentaram sobrevida superior aos que preenchiam exclusivamente os critérios expandidos brasileiros (Gráfico 1). Tumores fora dos CM representaram um fator de risco independente associado ao óbito.

Vários fatores de risco para recorrência após o tratamento com intenção curativa do CHC primário foram identificados na literatura, a maioria dos quais relacionados ao tamanho, número de lesões primárias, presença de invasão linfocelular, bem como a presença de cirrose hepática subjacente. Embora os critérios brasileiros ampliem a rede de pacientes elegíveis para transplante hepático e que tragam resultados clínicos aos transplantados em relação a outros tratamentos, desconsideram a importância do número de nódulos tumorais encontrados, por menores que sejam. Esse número pode ser indicativo do potencial de recidiva da doença, uma vez que quanto maior o número, maior o risco desses nódulos estarem associados a clones que contêm mutações genéticas que conferem ainda maior potencial de proliferação e disseminação.

Dada as razões acima e os achados mais recentes da literatura médica, uma reavaliação com novos estudos e reflexão da aplicabilidade dos critérios brasileiros deve ser considerada.

Referências

1. Singal AG, Lampertico PNP. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Journal of Hepatology*. 2020 Fevereiro; 72(2).
2. Philips CA, Rajesh S, Nair DC, Ahamed R, Abduljaleel JK, Augustine P. Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. *The Cureus Journal of Medical Science*. 2021 Novembro.
3. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017 Março; 34(2): p. 153-159.
4. Pavel MC, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Agosto: p. 3626-3636.
5. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2019 Abril; 380: p. 1450-1462.
6. Lingiah VA, Niazi M, Olivo R, Paterno F, Guarrera JV, Pyrsopoulos NT. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020 Março: p. 69-75.

7. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, et al. Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Maio: p. 767-775.e3.
8. Chagas AL, Mattos AA, Diniz MA, Felga GEG, Boin IFSF, Silva RCMA, et al. Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Annals of Hepatology*. 2021 Junho.
9. Greca RD, Cunha-Silva M, Mazo DF, Costa LBE, Ataíde EC, Boin, IFSF, Sevá-Pereira T. Prevalence of Hepatocellular Carcinoma and Its Characteristics in 10 Years of Transplantation in a University Hospital in Brazil. *Transplantation Proceedings*. 2022 Junho.
10. Clewwood Ng, A. Stick to Milan: Infeasibility of the Brazil-Milan Criteria in recommending patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Annals of Hepatology*. 2021 Novembro.

Figuras

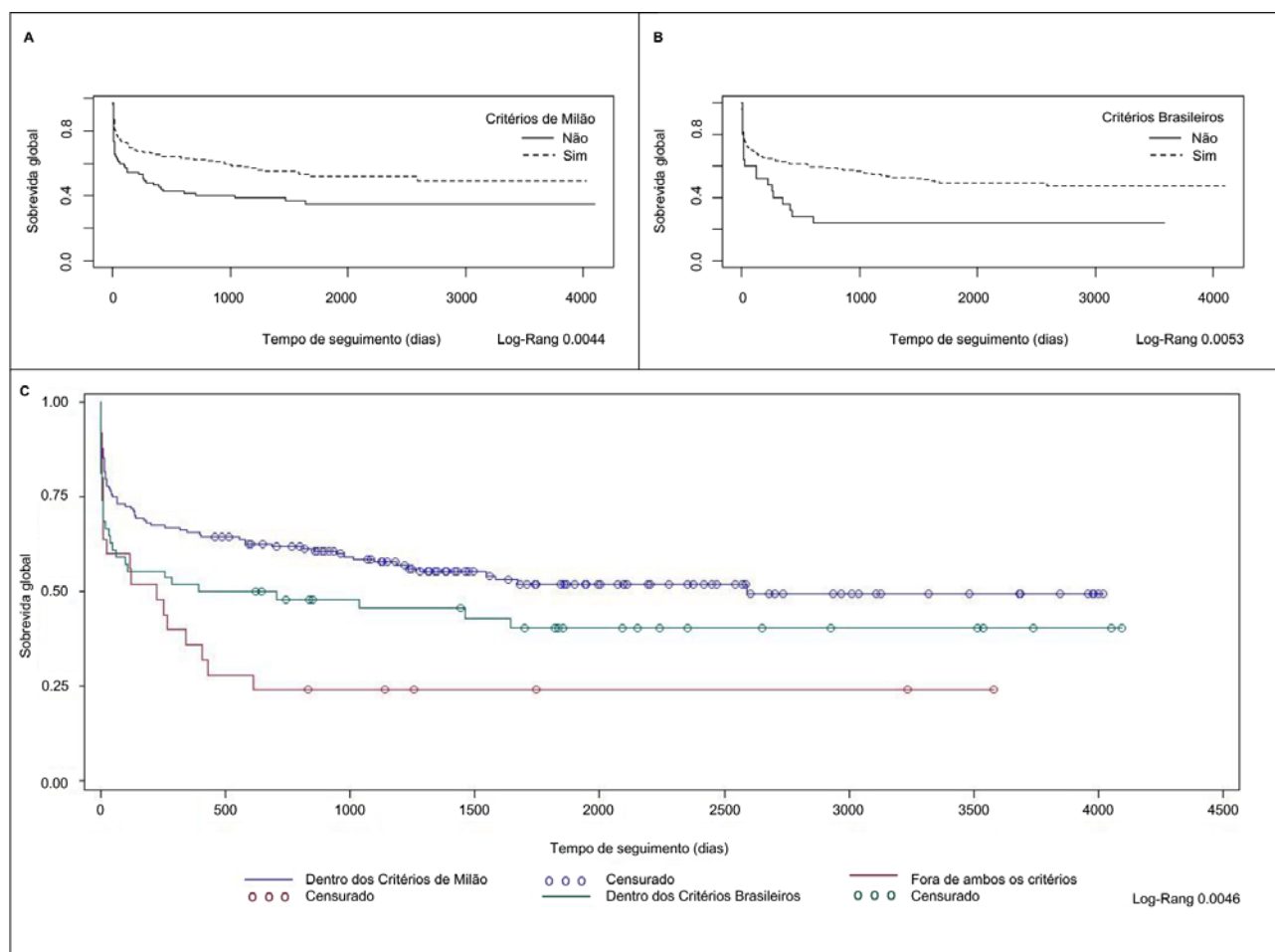


Gráfico 1: Curva de sobrevivência dos pacientes transplantados com carcinoma hepatocelular de acordo com o estabelecimento do tumor no explante: (A) dentro e fora dos critérios de Milão (CM); (B) dentro e fora dos Critérios Brasileiros (CB); e (C) comparação entre os pacientes: dentro dos CMs, apenas dentro do CB e fora de ambos os critérios

Downstaging: o que muda na indicação de transplante?

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Elaine Cristina de Ataíde

Simone Reges Perales

Marlone Cunha

Tiago Sevá Pereira

O Brasil é atualmente o maior sistema público de transplantes do mundo e ocupa o segundo lugar no mundo em número absoluto de transplantes de fígado realizados com doadores em morte encefálica, por ano, perdendo apenas para os Estados Unidos da América.

O CHC corresponde a uma importante indicação de transplante hepático no nosso país, sendo responsável por cerca de 30% dos casos de CHC transplantados no nosso país. No Brasil, o paciente com CHC (carcinoma hepatocelular) está inscrito em lista de espera para transplante de fígado, respeitando o diagnóstico aplicando-se os critérios de Barcelona e o estadiamento dos Critérios de Milão (MC), ou seja, o diagnóstico é confirmado por biópsia hepática, ou dois exames de imagem. Exames demonstrando hipervascularização arterial; ou exame de imagem trifásico com hipervascularização arterial e wash-out portal, ou exame mostrando hipervascularização arterial sem wash-out, mas associada a dose de alfafetoproteína (AFP) > 200 ng/ml.

Em 2006, a portaria 1.160 GM/MS modificou os critérios de distribuição de fígado para transplantes, implementando o critério de gravidade do estado clínico do paciente (MELD) no Brasil como critério de seleção para transplante e o CHC passou a ser classificado como situação especial na lista de transplante de fígado (1). Os critérios adotados em nosso país para seleção de pacientes com CHC com indicação de transplante hepático baseiam-se nos Critérios de Milão. De acordo com esses critérios, pacientes com CHC com nódulo único menor que 5 cm ou até 3 cm podem ser incluídos na lista de transplantes. Nódulos menores que 3 cm.

Porém, no Brasil, há uma diferença em relação ao MC. Apenas nódulos com aspecto típico e critérios radiológicos para diagnóstico de CHC maiores que 2 cm são considerados na contagem do número de tumores, sendo assim um critério ampliado em relação ao CM (2-8). Esse estadiamento é feito por exames de imagem trifásicos do abdome realizados a cada 6 meses até a realização do transplante, além de tomografia computadorizada (TC) de tórax a cada 12 m ou até a realização do transplante. Mais recentemente, pela Nota Técnica do SNT/MS de janeiro de 2020, está sendo aceito o critério LI-RADS (Liver Imaging Reporting And Data System) 4 ou 5 para esta confirmação diagnóstica.

Incorporamos também nesta nota técnica um marcador do comportamento biológico tumoral como critério de seleção para transplante, que é a alfa-fetoproteína (AFP). Pacientes com AFP > 1.000 não podem ser incluídos em lista de espera para transplante. Caso o paciente esteja fora do CBM ou apresente AFP > 1.000 ng/ml, poderá ser submetido a tratamento loco-regional para redução tumoral (downstaging) ou redução do nível de AFP < 1.000 ng/ml como critério químico-biológico para downstage.

O Critério Modificado de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (mRECIST) foram incorporados no lugar do RECIST para avaliação de resposta para inclusão por downstaging (8). É importante ressaltar que nestes casos somente será aceito o diagnóstico LI-RADS 5, sendo de bom senso aguardar 120 dias após o tratamento loco-regional (quimioembolização ou radioembolização) para contemplar a biologia do tumor.

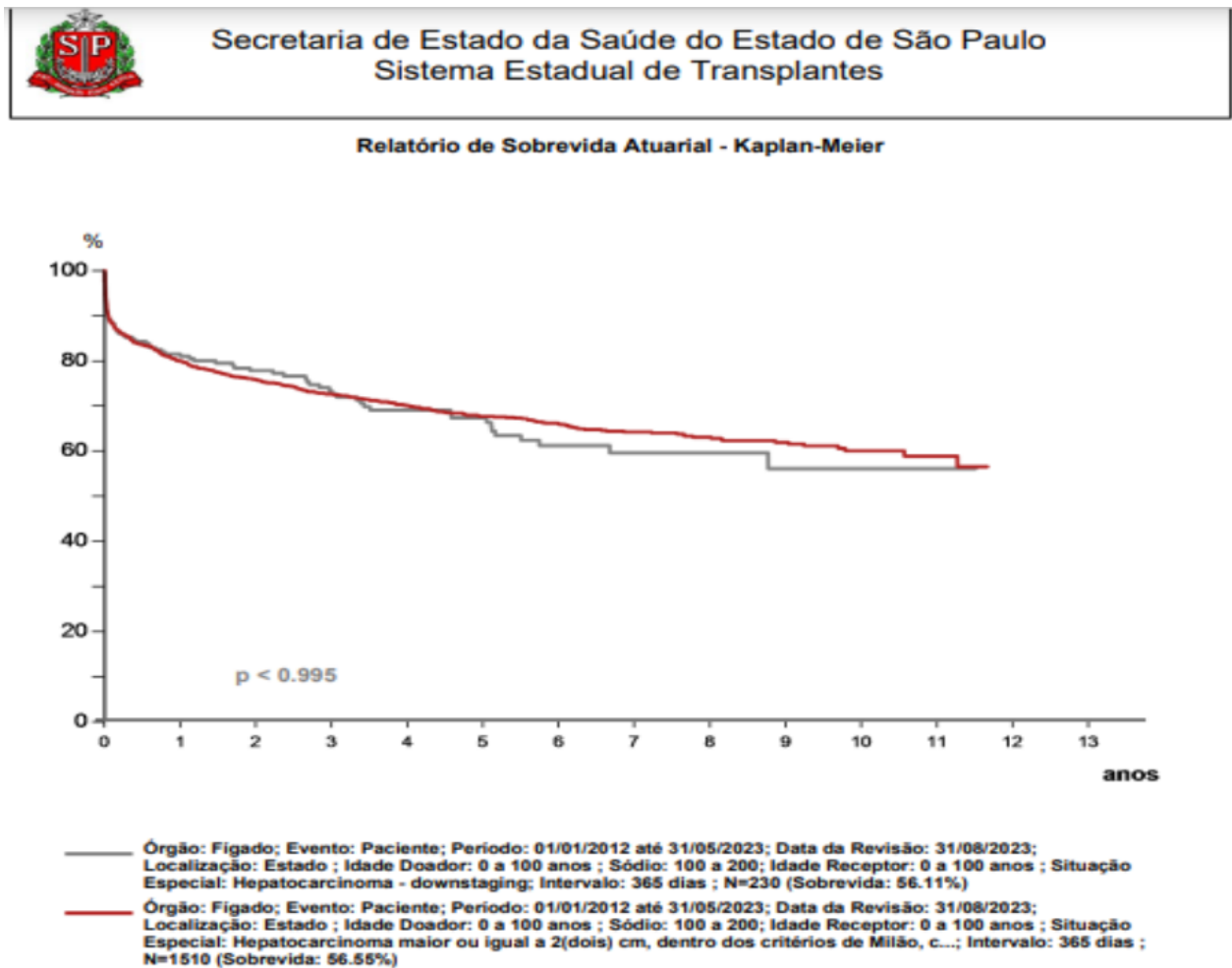
No restante do Brasil, representou 22,8% dos transplantes realizados e apresentou sobrevida em torno de 60% após dez anos (2.887 casos de CHC e 310 casos de DWS). A mediana de idade do receptor foi de 61 (18-78) anos, a etiologia da doença hepática neste grupo mais frequente foi a hepatite viral (72%) e a idade do receptor foi o fator de risco para óbito com HR: 1,014 (IC95%: 1,006- 1,023; p=0,008; como você pode ver nas Figuras 1 e 2 (6,7).

Conforme mencionado no artigo escrito por Ng AC (1), onde o CMO foi questionado, o que podemos afirmar é que a sobrevida em dez anos e a recorrência tumoral não tem estado em desacordo com a literatura internacional. Em relação à recorrência tumoral, novos estudos estão sendo realizados no Brasil para confirmar se existe diferença estatística em relação à recorrência ou sobrevida entre pacientes dentro do MC e fora do CM e dentro do MBC, ou se há ou não, se a diferença pode ser associado ao número de tumores que foram excluídos no MBC em relação ao CM.

De acordo com o trabalho de Aline Chagas et al (6) em uma grande coorte brasileira de pacientes com CHC submetidos a transplante de fígado, observamos taxas de sobrevida global e recorrência em alguns indivíduos. Entretanto, os pacientes transplantados dentro dos critérios ampliados brasileiros apresentaram menor SG e SLD quando comparados aos pacientes dentro do MC, o que pode gerar discussões futuras em relação aos critérios utilizados atualmente. Por outro lado Sá et al, em 2011, em uma série de casos brasileiros de 414 transplantes de fígado por CHC, a sobrevida em 1 e 5 anos foi de 84,1% e 72,7%. Destes, 7% atingiram o CBM por downstaging, com sobrevida em 1 e 5 anos de 93,1% e 71,9%. O grupo de pacientes com MBC que excedeu o CM (8,6%) teve uma taxa de sobrevivência de 58,1% em cinco anos. Não houve diferença estatística na sobrevida entre os grupos MC, MBC e downstaging. Invasão vascular (p<0,001), maior tamanho do nódulo (p=0,001) e número de nódulos >2 cm (p=0,028) foram associados à recidiva.

De 2012 a agosto de 2023 foram realizados no Brasil 701 transplantes por CHC que foram submetidos a downstage por tratamento loco-regional, o gráfico acima

representa a sobrevida dos 230 (15,23%) casos do estado de São Paulo em comparação aos 1.510 casos com CHC.



Referências

1. Ng AC. Stick to Milan – Infeasibility of the Brazil-Milan Criteria in recommending patients with HCC for liver transplantation. *AC. Ann Hepatol.* 2021; 20;25:100537. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100537
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM n 1160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial da União n 103, Brasília, 31 de maio de 2006. Brasil: Secretaria de Assistência à Saúde. Ministério da Saúde.; 2006.
3. ABCD, *Arq Bras Cir Dig*, 29(04):2016. doi:org/10.1590/0102-6720201600040007
4. Fernando GPDS, Vicentine FPP, Salzedas-Netto A, de Mattos AL, Romero LR, Tejada DFP et al. Liver transplantation for carcinoma hepatocellular in São Paulo: 414 cases by the Milan/Brazil criteria. *ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig.* 29(04) • Nov-Dec 2016 • <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600040007>.
5. Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, Silva RF, Mattos AA, Silva RCMA et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(9):1148-1156. doi: 10.1097/MEG.0000000000001448.
6. ChagasAL, MattosAA, DinizMA, FelgaGEG, BoinIFSFS, SilvaRCMAetal. ImpactofBrazilianexpandedcriteriaforlivertransplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Ann Hepatol*, 2021;22:100294. doi: 10.1016/j.aohep.2020.100294.
7. Transplant São Paulo System – Sao Paulo State Healthy Secretary – accessed 8th, November, 2021; <http://ctxses.saude.sp.gov.br/IndexEquipe.aspx>
8. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Sem Liver Dis*, 2010;30(1):52-60

Recorrência do Carcinoma Hepatocelular Pós-Transplante Hepático

Alfeu de Medeiros Fleck Junior

Gastroenterologista e Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Mestre e Doutor em Hepatologia pela UFCSPA.

Introdução

Em 2020, aproximadamente 900.000 pessoas no mundo foram diagnosticadas com carcinoma hepatocelular (CHC), com 830.000 óbitos atribuídos a doença. O CHC é uma das principais causas de mortalidade relacionadas ao câncer. No Brasil, as taxas de incidência do CHC são de 3,8 a 4,7 e de mortalidade de 3,6 a 4,2 por 100.000 habitantes, levando o país a ocupar a 6ª posição do mundo.

O Transplante Hepático (TxH) é uma opção terapêutica potencialmente curativa para pacientes selecionados com CHC. Como a grande maioria dos casos de CHC ocorre em pacientes com cirrose, o TxH é considerado o tratamento ideal para cirróticos com CHC em estágios precoces, tratando simultaneamente o tumor e a doença de base, reduzindo o risco futuro de desenvolvimento de novos CHCs.

No Brasil, o CHC é atualmente uma das principais indicações de TxH, sendo responsável por aproximadamente 50% dos procedimentos em alguns centros de TxH.

Os critérios de Milão são adotados pela grande maioria dos serviços de TxH com ótimos resultados, tendo se tornado o critério standard para indicação de TxH no CHC precoce. Apesar desse critério restritivo, a recorrência ocorre entre 8% e 20%, associado a prognóstico sombrio. Quando obedecido o critério de Milão (tumor único < 5 cm, até 3 lesões de no máximo 3 cm, ausência de envolvimento vascular e de metástase à distância identificada), a taxa de sobrevida esperada em 5 anos é de 75 a 85%, e livre de recorrência de 83-92%. Esta sobrevida é similar a de transplantados de fígado por causas não tumorais.

A guia de orientação da AASLD sugere que pacientes que estejam além do critério de Milão devam ser considerados candidatos a TxH após downstaging bem sucedido, passando a ficar dentro do Milão. Por outro lado, a guia da EASL/EORTC não recomenda o downstaging para casos de CHC que excedam o critério convencional, devendo ser apenas utilizado no contexto de estudos clínicos.

Com a expansão dos critérios de seleção, é esperado um aumento nas taxas de recorrência do CHC.

Preditores de recorrência do CHC pós-TxH

Fatores tumorais como alfafetoproteína (AFP), presença de micro ou macroinvasão vascular, apresentação bilobar, grau de diferenciação tumoral, número de tumores e tamanho do maior tumor, são os principais preditores de recorrência pós-TxH. A presença de invasão micro ou macrovascular é fator que influencia significativamente a recorrência e a sobrevida global, determinando um aumento de cerca de 50% na mortalidade em comparação aos casos sem invasão vascular.

Nas últimas décadas, vários modelos prognósticos matemáticos têm sido desenvolvidos a fim de estimar o risco de recorrência do CHC pós-TxH. Esses modelos incorporam variáveis pré e pós-TxH, incluindo marcadores biológicos tumorais e indicadores inflamatórios. A seleção de um modelo prognóstico acurado tem papel fundamental na decisão de tratamento e alocação de órgãos, aumentando a probabilidade de sucesso do TxH e melhora da sobrevida dos pacientes.

Transplante hepático no CHC

Em geral, sugere-se que quando o tempo estimado até o TxH for superior a 6 meses, seja realizado procedimento ablativo, como radiofrequência (RFA) ou quimioembolização (TACE), escolha a depender da função hepática, número e localização dos tumores. Entretanto, o real benefício da TACE, por exemplo, tem sido questionado. Revisão sistemática concluiu que há evidências insuficientes para demonstrar que a TACE melhore a sobrevida pós-TxH, altere taxas de complicações ou tenha impacto na exclusão da lista de espera.

CHC e imunossupressão

Deve-se procurar manter a mínima imunossupressão possível uma vez que as drogas imunossupressoras estão associadas ao risco de crescimento tumoral.

Sirolimo e everolimo, inibidores mTOR com propriedades antiproliferativas tanto *in vitro* como *in vivo*, podem ser utilizadas como imunossupressores no pós-TxH por CHC com algum benefício. Estudos retrospectivos, com número reduzido de pacientes, sugerem redução do risco de recorrência em pacientes com CHC que utilizaram sirolimo em comparação com outras drogas imunossupressoras, como tacrolimo e ciclosporina. Metanálise concluiu que o esquema de imunossupressão a base de sirolimo reduziu significativamente a recorrência tumoral e a mortalidade relacionada à recorrência, comparado a esquema sem sirolimo.

Vigilância pós-TxH

Não há protocolo ou consenso bem estabelecido para a vigilância da recorrência do CHC pós-TxH. A maioria dos investigadores recomendam a realização de CT ou RM contrastados de abdome e tórax e dosagem de AFP (se inicialmente elevada) a cada 3-6 meses por 2-3 anos. Após esse período, aumenta-se o intervalo para 6-12 meses nos primeiros 5 anos. Isso pode permitir uma detecção precoce da recorrência, com a possibilidade de ser oferecido um tratamento radical, com melhores taxas de sobrevida.

Recorrência do CHC pós-TxH

A recorrência do CHC ocorre em média entre 13 e 17,8 meses pós-TxH, sendo mais frequentemente (60%) precoce, nos primeiros 2 anos pós-TxH, e de pior prognóstico, com média de sobrevida de apenas 12,2 meses.

O tipo de recorrência pode variar bastante, porém geralmente se apresenta com envolvimento extra-hepático. O sítio de recorrência mais frequente é extra-hepático isolado (50-60%), em geral pulmão e ossos, seguido por hepático e extra-hepático combinado (30-40%), e hepático isolado (15-40%).

Infelizmente apenas a minoria (10-30%) dos pacientes com recorrência apresenta-se com lesão isolada hepática ou extra-hepática passível de ressecção.

Recorrências tardias ocorrem entre 2 e 5 anos, comprometendo o fígado (27%-45%), e mais comumente outras localizações (cerca de 60%), em pulmões, ossos e menos frequentes em adrenal, peritônio e linfonodos. A recorrência após 5 anos é rara.

Tratamento

Atualmente, não há consenso estabelecido com relação ao tratamento da recorrência do CHC pós-TxH. Devido a sua heterogeneidade e opções terapêuticas, o manejo deve ser individualizado. As possibilidades de tratamento incluem opções com intenção curativa, como cirurgia ou ablação, e paliativas, tais como terapias intra-arteriais (TACE ou radioembolização) e/ou quimioterapia sistêmica.

Já foi demonstrado na literatura que o diagnóstico precoce com tratamento agressivo melhora a sobrevida na recorrência do CHC. Um estadiamento completo é essencial para uma adequada tomada de decisão no manejo desses casos. A distinção entre doença limitada (oligo-recorrência) e disseminada define o tipo de tratamento a ser indicado, baseado no tipo de recorrência, isto é, hepática ou extra-hepática ou combinada.

Não está recomendado retransplante nos casos de recorrência do CHC.

Oligo-recorrência hepática

A definição do melhor tratamento a ser realizado deve ser individualizado, levando em consideração a localização do tumor, sua possibilidade de ressecção, a reserva funcional hepática e o performance status do paciente. O tratamento cirúrgico com intenção curativa deve ser considerado a primeira linha no manejo da recorrência do CHC pós-TxH sendo o mais efetivo tratamento radical, aumentando significativamente a sobrevida, comparado aos casos com doença irresssecável.

Ablação

No caso de contraindicação ou impossibilidade técnica de tratamento cirúrgico, técnicas de ablação, como RFA ou microondas, podem ser utilizadas. Ablação é ideal para tumores < 3 cm, localizados distante de órgãos e vasos maiores. Está mais indicada que a cirurgia nas lesões profundas, que a ressecção necessite uma hepatectomia extensa. A ablação é minimamente invasiva, com bem menos morbidade que a ressecção cirúrgica, evitando a necessidade de laparotomia em paciente imunossuprimido.

Radioterapia

Radioterapia estereotática fracionada corpórea (SBRT) utiliza radiação focal dirigida por imagem no tumor, com mínimos parefeitos. Diferente da RFA, a SBRT pode ser mais eficaz em tumores maiores. Tem sido demonstrado efetiva em lesões de 2-7 cm, atingindo 80-95% de controle local do tumor 2 anos pós-tratamento. Já se demonstrou algum benefício da SBRT no controle das metástases pulmonares e ósseas.

Recorrência hepática multifocal

Nos pacientes com recorrência hepática multifocal, não passíveis de cirurgia ou ablação, pode ser oferecido a TACE. Estudo prospectivo demonstrou melhora da sobrevida de pacientes com doença intra-hepática submetidos à TACE comparado a quimioterapia sistêmica.

Oligo-recorrência extra-hepática

Assim como outras metástases pulmonares, terapias locoregionais, como a metastectomia pulmonar, podem ser utilizadas com intenção curativa na recorrência do CHC, com melhora de sobrevida. Vários estudos de coorte demonstraram benefício na sobrevida com ressecção de metástases pulmonares comparado a não ressecção.

Da mesma forma que a oligo-recorrência hepática, a oligo-recorrência extra-hepática também pode ser tratada com terapias locoregionais, como radioterapia e quimioterapia sistêmica.

Recorrência disseminada

Na doença disseminada o objetivo do tratamento é o aumento da sobrevida, sendo

considerado com fins paliativos. Os principais agentes quimioterápicos aprovados são sorafenib, regorafenib e lenvatinib.

Sorafenib foi o primeiro quimioterápico aprovado com eficácia clínica para CHC irressecável. Vários estudos retrospectivos demonstraram que a combinação de sorafenib com mTOR, tratando precocemente na recorrência, levou a estabilidade da doença ou resposta completa ou parcial. Esses estudos demonstraram benefício na sobrevida de 7,5-20 meses, comparado ao tratamento sintomático. Entretanto, há significativa toxicidade e baixa tolerância dos pacientes, com cerca de 29% de interrupção de tratamento.

Há dados limitados na literatura com as demais drogas aprovadas para o tratamento do CHC avançado no contexto do TxH. O uso desses agentes é complexo devido à imunossupressão e o potencial risco de interações com as drogas imunossupressoras.

Atualmente, há poucos estudos investigando o papel da imunoterapia na recorrência do CHC pós-TxH, podendo haver maior risco de rejeição do enxerto pela ativação imune.

A Figura 1 ilustra uma sugestão de manejo da recorrência do CHC pós-TxH.

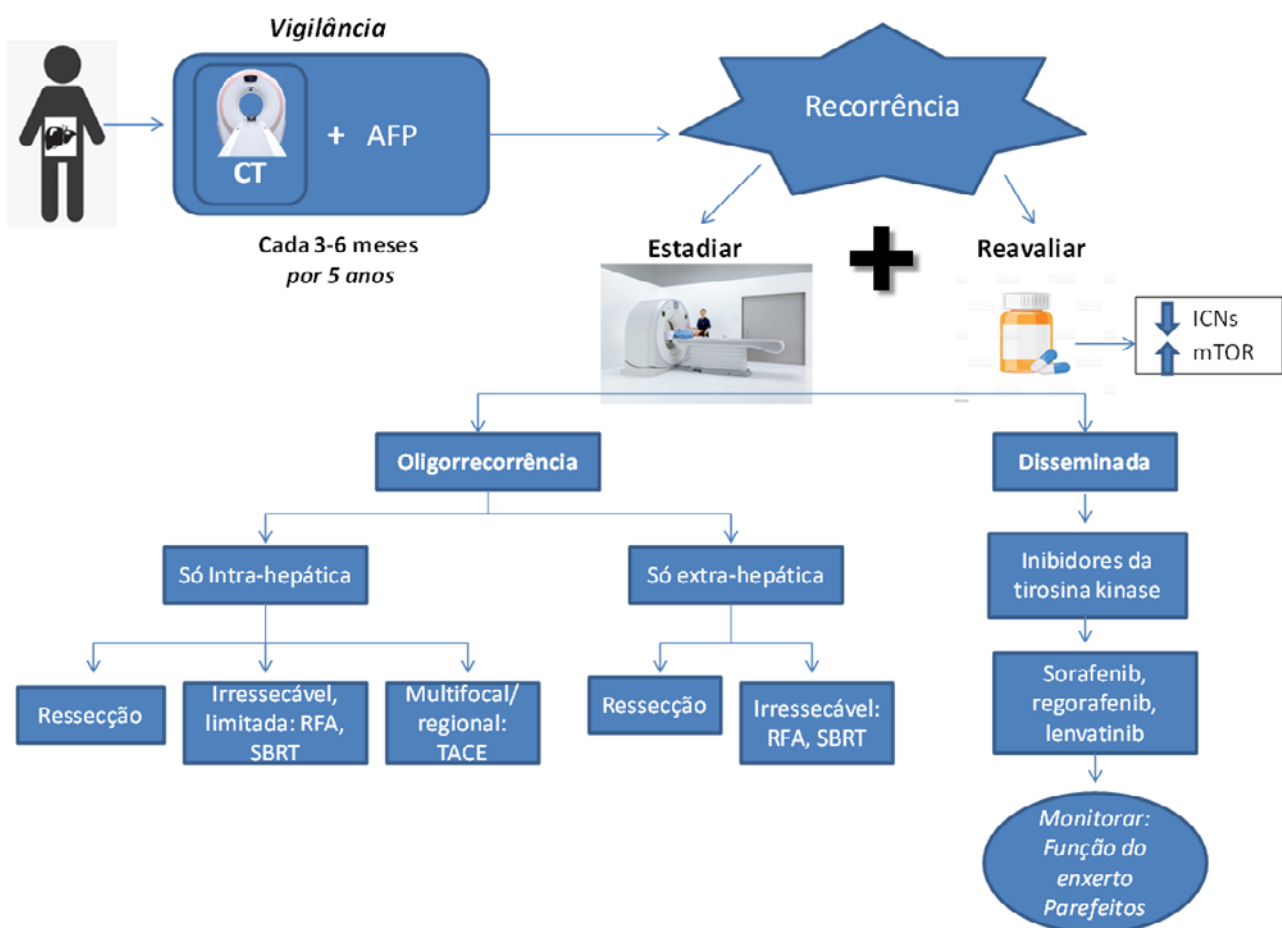


Figura 1. Algoritmo de tratamento na recorrência do CHC pós-TxH.

AFP: alfafetoproteína; CT: tomografia computadorizada; ICN: inibidores da calcineurina; mTOR: inibidores dos receptores mammalian; SBRT: radioterapia estereotática fracionada corpórea; RFA: radiofrequência; TACE: quimioembolização.

Adaptado de: Clinical and Molecular Hepatology 2022;28(1):10.

Conclusões

O TxH é a melhor opção terapêutica para pacientes com CHC precoce. A recorrência pós-TxH, apesar de critérios restritos, ocorre em número significativo de pacientes. Sua apresentação é heterogênea, podendo ser hepática ou extra-hepática isolada ou disseminada.

Alguns centros têm expandido os critérios incluindo pacientes com tumores mais avançados aumentando a oportunidade de acesso curativo do procedimento a mais pacientes. Por outro lado, isso aumenta as taxas de recorrência reduzindo a sobrevida.

Uma vez detectada, o regime imunossupressor deve ser reavaliado e um completo estadiamento realizado para determinar a presença de oligo-recorrência ou disseminada. A depender disso, do status funcional hepático e do desejo do paciente, define-se pelo tratamento com intenção curativa ou paliativa.

Tratamentos potencialmente curativos devem ser oferecidos, se factíveis, pois podem prolongar a sobrevida.

Para casos irressecáveis, há opções de tratamento paliativo, incluindo tratamento intra-arterial e quimioterapia sistêmica.

Promessas de novas opções de tratamento estão no horizonte, aprovadas no CHC avançado, a serem estudadas na recorrência pós-TxH.

Referências

1. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022;77:1598-1606.
2. Rodríguez S, Fleck AM Jr, Mucenic M, Marroni C, Brandão A. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current Brazilian liver transplant allocation system. A competing risk analysis. *Arq Gastroenterol* 2020;57:19-23.
3. Greca RD, Cunha-Silva M, Mazo DF, et al. Prevalence of Hepatocellular Carcinoma and Its Characteristics in 10 Years of Transplantation in a University Hospital in Brazil. *Transplant Proc* 2022;54:1304-1307.
4. Degroote H, Geerts A, Verhelst X, Van Vlierberghe H. Different models to predict the risk of recurrent hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation. *Cancers (Basel)* 2022;14:2973.
5. Agarwal P, Lucey MR. *Ann Hepatol* 2022; 27:100654.
6. Stras W, Wasiak D, Kagiawska B, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: risk factors and predictive models. *Ann Transpl* 2022;27:e934924.
7. Mamone G, Caruso S, Milazzo M, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Insights into Imaging* 2023;14:84.
8. Rajendran L, Ivanics T, Claasen M, Muaddi H, Sapisochin G. The management of post-transplantation recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2022;28(1):10

Transplante Intervivos pode compensar a escassez de doações em nosso país?

Wellington Andraus

Diretor da Divisão de Transplante de Fígado do Serviço de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Daniel Reis Waisberg

Médico do Serviço de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Luiz Augusto Carneiro-D'Albuquerque

Professor Titular da Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Destaques

- *População de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) passou a ter maior sobrevivência com as novas opções de drogas antirretrovirais.*
- *A cirrose hepática é uma complicação frequente nesta população.*
- *O transplante de fígado tem se mostrado opção segura e eficaz como tratamento de doença hepática terminal na PVHIV.*
- *A literatura recomenda o aceite de doador HIV(+) para receptor HIV(+) e, em situações especiais, para receptor HIV(-).*

O transplante de órgãos é uma prática médica fundamental que salva vidas em todo o mundo. No entanto, a escassez de órgãos disponíveis para doação é um problema persistente que afeta pacientes gravemente doentes que aguardam um órgão compatível. A demanda por órgãos para transplantes está em constante crescimento devido ao envelhecimento da população, ao aumento de doenças crônicas e ao avanço das técnicas de transplante. Dados do Registro Nacional de Transplantes (RBT) da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) mostram que o Brasil foi o 4º país em número absoluto de transplantes de fígado no mundo em 2021, com cerca de 2044 procedimentos (figura 1). Entretanto, em relação ao número de transplantes por milhão de população (pmp), nosso país cai para a 26ª posição, com 9,7 procedimentos pmp. De fato, infelizmente o país tem uma demanda de cerca de 5000 transplantes hepáticos por ano, que

não é suprida adequadamente, levando a uma mortalidade em lista bastante expressiva. Apesar de um aumento constante no número de doadores efetivos pmp nos anteriores ao da pandemia de COVID-19, culminando com 18,1 doadores pmp em 2019, continuamos muito aquém do necessário (figura 2).

A maior parte dos doadores de fígado no Brasil são aqueles falecidos com morte encefálica. Dos 2118 transplantes hepáticos realizados no país em 2022, apenas 167, ou 7,88%, foram transplantes intervivos. A grande maioria deles foram realizados em estados da região sul e sudeste, denotando uma disparidade regional importante. Além disso, a maior desses transplantes intervivos são realizados em pacientes pediátricos, mostrando assim uma utilização pequena de doadores vivos para receptores adultos no Brasil. Em contraste, países asiáticos, como Índia e Coreia do Sul - aonde por questões culturais a disponibilidade de doadores falecidos é reduzida - realizaram em 2021 a maior parte dos transplantes hepáticos com doadores vivos. Isso demonstra que essa modalidade de transplante pode, de fato, contribuir significativamente para amenizar a situação atual de escassez de órgãos. No Brasil, essa contribuição pode ser ainda mais intensa, uma vez que em nosso país somente pacientes falecidos com morte encefálica são permitidos para doação, e a doação de pacientes falecidos de modalidade pós-parada cardíaca (DCD, do inglês donor after cardiac death) não são autorizadas. Em que pesem as bastante relevantes implicações éticas em nosso contexto de saúde pública, dados norte-americanos e de países europeus mostram que os doadores DCD constituem uma fonte importante de enxertos hepáticos, sobretudo para pacientes com função hepática menos comprometida e que possuem situação especial.

A utilização de enxertos de doadores vivos apresenta algumas vantagens em relação ao transplante com doador falecido. O enxerto é de excelente qualidade, visto que provém de doadores hígidos em pleno status funcional. Além disso, é possível modificar fatores que podem diminuir a qualidade do enxerto, como sobrepeso do doador e esteatose, por meio de modificação de hábitos de vida do doador. O melhor momento do receptor para a operação também pode ser selecionado, uma vez que se trata de um procedimento eletivo, permitindo assim se atingir uma melhor performance nutricional ou tratamento de infecções, por exemplo. As condições logísticas, considerando-se a disponibilidade de equipe e de materiais, também são facilitadas, pois se trata de uma operação com planejamento prévio. Por fim, o transplante intervivos permite extrapolar regras de alocação no tocante à legislação vigente para transplante hepático com doador falecido em nosso país, como por exemplo, casos de carcinoma hepatocelular fora de critério Milão-Brasil, metástases colorretais e colangiocarcinoma.

Por outro lado, o transplante intervivos também possui desvantagens em comparação ao transplante com doador falecido. Em primeiro lugar, existe a questão da morbidade da hepatectomia do doador, realizada em um paciente saudável que se voluntariou para o procedimento. Felizmente, complicações maiores, como insuficiência hepática aguda e fístula biliares, e mesmo o risco

de óbito, são muito pouco frequentes, em virtude de a operação e o preparo pré-operatório serem bastante padronizados. Entretanto, a incidência de complicações menores - como dor pós-operatória, íleo metabólico e infecção de ferida operatória - não é desprezível, sendo, portanto, imprescindível uma explicação detalhada e o consentimento com o candidato à doação. Além disso, o procedimento é considerado mais complexo que o transplante com doador falecido, pois os cotos biliares e vasculares do enxerto são menores e mais finos, demandando técnica cirúrgica minuciosa. É comum, por exemplo, a necessidade de técnicas de microcirurgia para anastomoses arteriais. A cirurgia de back table, ou de bancada, é também mais complexa, por vezes exigindo a confecção de condutos venosos para reconstrução de veia hepática média em casos de enxertos de fígado direito nos quais a tal veia foi preservada no doador. Como a quantidade de parênquima é menor, existe o risco de síndrome de "pequeno para o tamanho" (do inglês, *small for size*), que pode levar à disfunção do enxerto. Desse modo, é necessário um planejamento pré-operatório detalhado a fim de se prever a possibilidade de ocorrência dessa síndrome. Em casos com relações peso do enxerto / peso do receptor limítrofes e também em receptores com hipertensão portal importante, é recomendável a medida intra-operatória de fluxo e pressão portal, para que se possa modular essas variáveis com o objetivo de se prevenir a ocorrência da síndrome "pequeno para o tamanho". Por fim, a incidência de complicações biliares, sobretudo a estenose biliar, é maior em casos de transplante intervivos, sendo, na verdade, a principal causa de complicações cirúrgicas pós-operatória em receptores dessa modalidade de transplante. Convém ressaltar, no entanto, que os resultados a longo prazo de transplantes intervivos e com doadores falecidos são semelhantes, mostrando que as complicações biliares, apesar de mais prevalentes, são passíveis de tratamento, levando a um resultado final semelhante entre essas modalidades.

Tendo em vista essa maior complexidade, é possível compreender os desafios envolvidos na ampliação do número de transplantes de fígado intervivos no Brasil. O principal deles se refere a capacitação de centros, pois é necessária uma equipe cirúrgica com bastante experiência em transplante hepático com doador falecido, além de estrutura hospitalar especializada e equipe multidisciplinar dedicada, envolvendo profissionais de medicina intensiva, radiologia intervencionista, anestesia, enfermagem, assistência social e psicologia, entre outros. O comprometimento com a segurança do doador é primordial, pois complicações graves com doadores vivos podem inviabilizar o programa. A conscientização da população acerca da existência de transplante hepático com doador vivo também tem que ser incentivada, pois muitos desconhecem essa possibilidade.

Podemos assim concluir que o transplante de fígado intervivos pode indubitavelmente contribuir para amenizar o trágico cenário brasileiro de escassez de enxertos hepáticos para transplante, visto que se trata de uma modalidade pouco utilizada em termos relativos nacionais. É evidente que existem muitos desafios para sua expansão no Brasil, em virtude principalmente

da complexidade do procedimento, mas os frutos que a sociedade colherá com a superação desses obstáculos são inegáveis e já podem ser observados em outros países que realizam o transplante hepático intervivos com maior frequência.

Referências

- 1) Registro Brasileiro de Transplantes, Ano XXIX, no 4, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), disponível online em <https://site.abto.org.br/conteudo/rbt/>
- 2) Andraus W, Canedo BF, D'Albuquerque LA. Living donor liver transplantation in Brazil-current state. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016 Apr;5(2):176-82. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.12.12. PMID: 27115012; PMCID: PMC4824749.
- 3) Pinheiro RS, Waisberg DR, Nacif LS, Rocha-Santos V, Arantes RM, Ducatti L, Martino RB, Lai Q, Andraus W, D'Albuquerque LAC. Living donor liver transplantation for hepatocellular cancer: an (almost) exclusive Eastern procedure? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug 29;2:68. doi: 10.21037/tgh.2017.08.02. PMID: 28905009; PMCID: PMC5590014.
- 4) Tran L, Humar A. Current status of adult liver transplantation: utilization of living donor versus deceased donor graft. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021 Apr 1;26(2):133-138. doi: 10.1097/MOT.0000000000000849. PMID: 33595979.
- 5) Fisher RA. Living donor liver transplantation: eliminating the wait for death in end-stage liver disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;14(6):373-382. doi: 10.1038/nrgastro.2017.2. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28196987.

Figuras

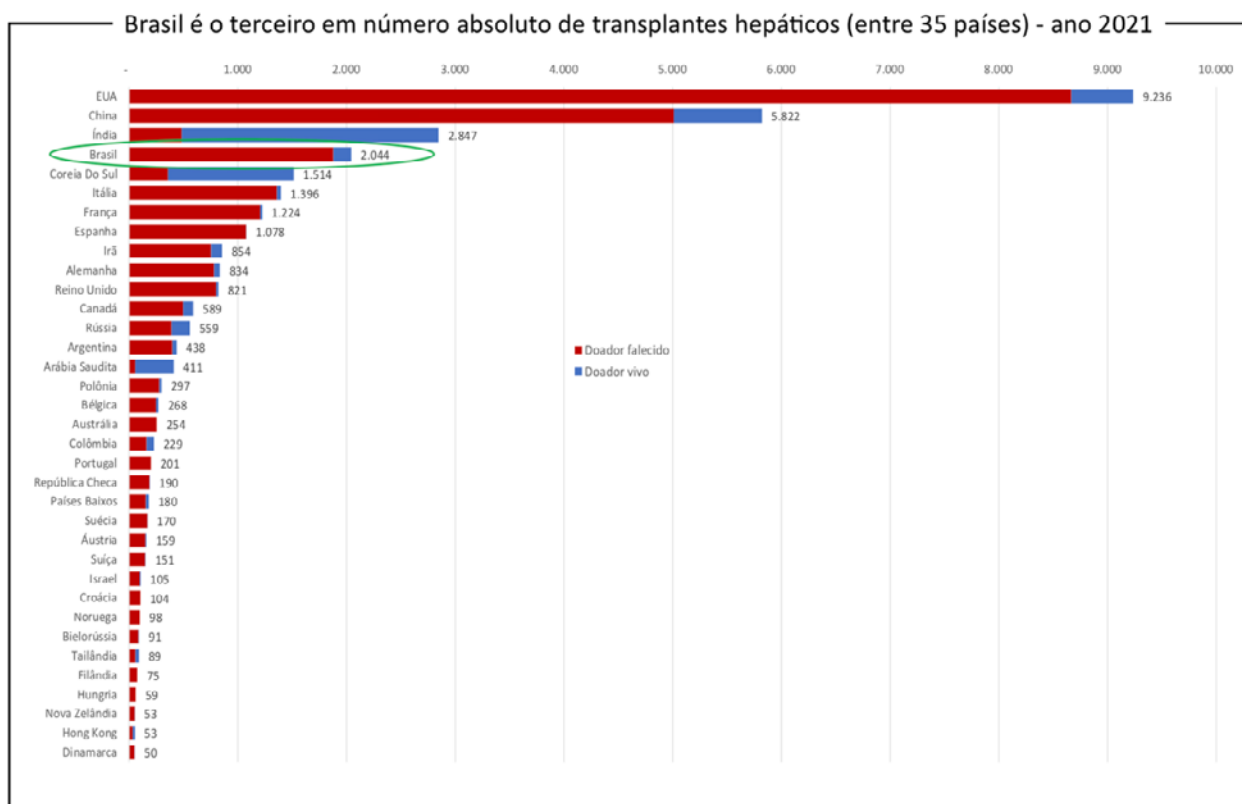


Figura 1: Número de transplantes realizados em diversos países do mundo.

Extraído do Registro Brasileiro de Transplantes, Ano XXIX, no 4, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), disponível online em <https://site.abto.org.br/conteudo/rbt/>

Evolução anual dos doadores efetivos
no Brasil - pmp (por milhão de população)

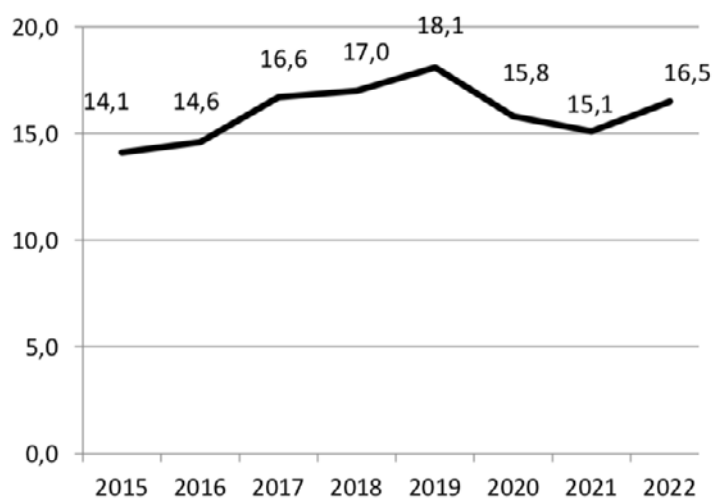


Figura 2: Evolução da taxa de doadores efetivos por milhão de população no Brasil.

Extraído do Registro Brasileiro de Transplantes, Ano XXIX, no 4, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), disponível online em <https://site.abto.org.br/conteudo/rbt/>