NATALLY DE SOUZA MACIEL ROCHA HORVAT

**Avaliação da frequência de nódulos hepáticos em
pacientes submetidos ao procedimento de Fontan:
o papel da ultrassonografia, tomografia computadorizada
e ressonância magnética**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel de Souza Rocha

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Horvat, Natally de Souza Maciel Rocha

Avaliação da frequência de nódulos hepáticos em
pacientes submetidos ao procedimento de Fontan :
Avaliação da frequência de nódulos hepáticos em
pacientes submetidos ao procedimento de Fontan /
Natally de Souza Maciel Rocha Horvat. -- São Paulo,
2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientador: Manoel de Souza Rocha.

Descritores: 1.Técnica de Fontan 2.Hepatopatias
3.Tomografia computadorizada por raio X 4.Imagem
por ressonância magnética 5.Ultrassonografia

USP/FM/DBD-054/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“A verdadeira viagem de descobrimento
não consiste em procurar novas paisagens,
e sim em ter novos olhos”

Marcel Proust. Em busca do tempo perdido, 1923.

Dedicatória

À memória do meu querido pai, **Jorge Rocha Filho**, que deixou saudades além de quaisquer palavras, pelo seu amor singelo e incondicional. À minha mãe, **Nelma de Souza Maciel Rocha**, pelo exemplo diário de resiliência, amor e força. A eles que, acima de qualquer esforço, tantas vezes renunciaram aos próprios sonhos em detrimento dos meus, sendo sempre meu apoio constante e primordial.

Aos homens da minha vida: **João Vicente Machado Horvat** e **Lucas Maciel Horvat**, por serem a razão de tudo e meus maiores estímulos, por me mostrarem diariamente o verdadeiro sentido da vida e por formarem a família que sempre sonhei.

Agradecimentos

Não há lutas solitárias. Toda conquista é um concurso de múltiplos esforços, inúmeras pessoas e instituições, nomeáveis ou não. Hoje a gratidão por todos aqueles que fizeram parte dessa jornada não é somente um sentimento, mas um prazeroso dever que se impõe.

Agradeço de modo especial ao meu orientador Prof. Dr. Manoel de Souza Rocha pela sabedoria e confiança, mas antes de tudo pelo exemplo de humanidade e atenção aos pacientes. Ser sua aluna de doutorado me mostrou o valor da pesquisa clínica. Serei sempre honrada por ter tido o privilégio de aprender com os seus ensinamentos, não apenas radiologia, mas também sobre as diversas faces da educação médica.

Ao extraordinário apoio do Dr. Marcos Menezes, por ter acreditado em mim mais do que eu mesma em tantas fases da vida.

Às Dra. Nana Miura e Dra. Angélica Binotto pela valorosa parceria desde os primeiros pacientes discutidos na rotina clínica, por nos guiarem na idealização do projeto e pela vital colaboração em todo esse trabalho.

Ao setor de Cardiologia Pediátrica do InCor, especialmente representados pela Dra. Aida Turquetto, Dra. Alessandra Barreto e pelo Dr. Marcelo Jatene, por toda generosidade e estímulo. A todos os médicos assistentes da Cardiologia Pediátrica pela compreensão e apoio.

À minha querida amiga Brunna Oliveira, pela essencial parceria, não somente durante esse trabalho, mas sobretudo pela valorosa e duradoura amizade.

Aos meus queridos amigos Aline Chagas e João Vicentini, pela essencial parceria desde a idealização até a conclusão do nosso projeto, bem como pela amizade que construímos.

Às Dras. Denise Vezozzo e Mariana Pacheco e ao Dr. Maurício Ricardo Silva pela valorosa colaboração, por toda generosidade, compreensão e apoio.

A todo o Departamento de Hepatologia, especialmente representados pela Dra. Suzane Ono e pelo Prof. Dr. Flair Carrilho, por toda dedicação à pesquisa, humanidade e atenção aos pacientes. À equipe de secretárias, representada pela Sra. Conceição, que foi tão importante em todo esse projeto. À toda equipe de enfermagem do ambulatório de hepatologia, em especial à Patrícia Zitelli, por toda generosidade e apoio.

A todo o Departamento de Radiologia do Instituto de Radiologia (InRad) do HCFMUSP em especial ao Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, pelo exemplo de liderança, pela confiança e pela força motriz que têm viabilizado inestimáveis avanços na radiologia nacional e internacional. A todos os médicos assistentes da Radiologia pela compreensão e apoio, especialmente à Prof. Dra. Ilka Regina e ao Dr. Hilton Leão pela valorosa ajuda para esse trabalho. À equipe de biomédicos, tecnólogos e secretárias da tomografia computadorizada e ressonância magnética, especialmente as queridas Rosana Maurelli, Adelinda Arruda, Lia Melo e Mara Silva, pela inestimável ajuda. À toda a equipe de enfermagem, pelo carinho com que vocês me receberam todos os dias e pela paciência e compreensão em cada encaixe ou atraso durante esses anos. Aos profissionais da limpeza que cruzaram comigo por tantas noites e finais de semana em seu discreto e valioso ofício. A todos os demais colaboradores do Departamento de Radiologia do InRad.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Professores Doutores Giuseppe D'Ippólito, Suzane Kioko Ono e Maria Cristina Chammas pelas valiosas sugestões oferecidas.

Às mulheres da minha vida: Marília Maciel, Neilma Maciel e Norma Maciel (*in memoriam*) por serem fontes inesgotáveis de amor e por moldarem com seu exemplo a mulher que hoje sou.

À minha prima e irmã do coração Rayanna Maciel, por tudo que vivemos e ainda vamos viver juntas.

Ao querido amigo Ari Araújo por celebrar comigo pequenos ou grandes feitos, por tornar a rotina diária mais leve e por ser o irmão mais velho de quem por muito tempo senti falta.

Às minhas queridas amigas Elienai Silva e Cristina Guedes, por cuidarem de mim e da minha família com tanto carinho e zelo.

Aos meus queridos tios Celso Horvat e Thereza Fleury e toda sua família, em especial à minha avó Maria José Fleury, por todo carinho e por nunca terem me deixado sentir sozinha em São Paulo, essa cidade tão grande, mas tão cheia de afeto.

Ao querido amigo Marcio Nastri, pelas grandes lições cotidianas, por todos os ensinamentos e pela inteligência inspiradora. Às queridas amigas Mayra Drummond, Mayana Mesquita, Clarice Bittencourt e Marcela Ribeiro pela amizade genuína de mais de uma década, tão importante em tantas fases da minha vida. A todos meus queridos amigos que sempre tornam meus dias mais leves e felizes, em especial Camila Tavares, Viviane Scatollini, Marcello Scatollini, Bruno Trindade, Nidia Pinheiro, Suely Ferraciolli e Daniela Franz.

Aos queridos Gisela Ávila e Getúlio Bretas pelos valiosos conselhos que tanto me inspiraram ao longo da vida. A todos meus queridos professores que foram grandes inspirações desde muito cedo, em especial Claudia Andrade por ter me ensinado as primeiras palavras; Aline Bretas pelo exemplo de organização, dedicação e carinho; Tia Jô e Marinete por me ensinarem que disciplina e amor devem sempre andar juntos; Dr. Luiz José de Souza por ter inoculado em mim o vírus da pesquisa, quando a USP era apenas um sonho impossível; Dr. José Claudio Manhães por ter me ensinado que conhecimento e humildade sempre devem andar juntos e pelos preciosos ensinamentos que foram essenciais para a realização do meu maior sonho profissional.

À memória dos meus queridos avós Nelson Maciel, Maria José Maciel, Jorge Rocha e Maria de Jesus Rocha, e a toda a família Rocha e Maciel, por serem o cerne da minha formação e meus exemplos de vida.

À memória da querida avó Nadir Assed, por toda generosidade e coragem, sem perder a brandura e afeição sempre legítimas e sinceras.

Aos pacientes, por serem a razão da busca incansável pelo conhecimento.

À memória de Felipe Verissimo e à sua família, por toda generosidade, confiança e por tudo que aprendi com vocês sobre amor.

A todos aqueles que acreditaram que esse sonho, algum dia, se tornaria realidade.

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Procedimento de Fontan	2
1.2 Panorama atual dos pacientes submetidos ao procedimento de Fontan	5
1.3 Doença hepática relacionada ao procedimento de Fontan	5
1.4 Avaliação da doença hepática relacionada ao procedimento de Fontan	7
1.5 Relevância clínica.....	7
1.6 Motivação e originalidade.....	8
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo primário	10
2.2 Objetivos secundários	10
3 MÉTODOS	12
3.1 Desenho do estudo	12
3.2 Considerações éticas	12
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	12
3.4 Cálculo do tamanho da amostra.....	13
3.5 População de estudo.....	13
3.6 Avaliação cardiológica.....	13
3.7 Avaliação clínica hepatológica	14
3.8 Avaliação laboratorial hepatológica	15
3.9 Exames radiológicos	15
3.9.1 Ultrassonografia e elastografia por ARFI	15
3.9.2 Tomografia computadorizada	16
3.9.3 Ressonância magnética.....	17

3.10	Análise das imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	18
3.11	Análise estatística.....	18
4	RESULTADOS.....	21
4.1	Dados demográficos e cardiológicos.....	21
4.2	Achados hepatológicos clínicos e laboratoriais	22
4.3	Achados radiológicos	23
4.4	Correlações entre presença de nódulos hepáticos e características clínicas e laboratoriais	28
4.5	Correlação entre os valores de rigidez hepática na elastografia por ultrassonografia no ARFI com a presença de nódulos hepáticos	31
5	DISCUSSÃO	35
5.1	Dados demográficos e cardiológicos.....	35
5.2	Achados hepatológicos clínicos e laboratoriais	36
5.3	Achados radiológicos	36
5.3.1	Frequência de nódulos hepáticos	36
5.3.2	Natureza de nódulos hepáticos.....	39
5.4	Correlação entre presença de nódulos hepáticos e características clínicas e laboratoriais	40
5.5	Correlação entre valores de rigidez hepática na elastografia por ultrassonografia no ARFI com a presença de nódulos hepáticos....	41
5.6	Pontos fortes do estudo.....	42
5.7	Limitações do estudo.....	42
5.8	Perspectivas futuras	43
6	CONCLUSÃO	46
7	ANEXOS	48
7.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	48
7.2	Ficha Clínica Cardiologia.....	52
7.3	Ficha Clínica Hepatologia.....	54
7.4	Ficha Radiologia.....	56
7.5	Publicação na revista American Journal of Roentgenology.....	60
8	REFERÊNCIAS.....	69

Listas

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

/	Dividido por
/L	por Litro
+	Somado a
<	Menor que
>	Maior que
AAP	Anastomose Atriopulmonar
ACPT	Anastomose Cavopulmonar Total
AN	Anormal
APRI	<i>Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index</i>
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AT	Atresia Tricúspide
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AV	Atrioventriculares
BAP	Bandagem da Artéria Pulmonar
BT	Anastomose de Blalock-Taussig
BV	Biventricular
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DG	Disfunção Grave
DL	Disfunção Leve
DM	Disfunção Moderada
DVEVE	Dupla Via de Entrada do Ventrículo Esquerdo
DVSVD	Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito
FA	Fosfatase Alcalina
FH	Focos Hipervasculares
GGT	Gama Glutamil Transferase

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HNF	Hiperplasia Nodular Focal
HNR	Hiperplasia Nodular Regenerativa
IC	Intervalo de Confiança
InCor	Instituto do Coração
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
kVp	Pico de Quilovoltagem
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
log _e	Logaritmo Natural
m/s	Metro por Segundo
mA	Miliamperagem
MELD-XI	<i>Model for End-stage Liver Disease Excluding INR score</i>
mg/dL	Miligramas por Decilitro
mL/Kg	Mililitro por Quilograma
mL/min	Mililitro por Minuto
mL/s	Mililitro por Segundo
N	Normal
ND	Não Disponível
NH	Nódulos Hepáticos
PF	Procedimento de Fontan
RG	Regurgitação Grave
RL	Regurgitação Leve
RM	Ressonância Magnética
RMod	Regurgitação Moderada
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
s/mm ²	Segundo por Milímetro Quadrado
SWPV	<i>Shear Waves Propagation Velocity</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TEC	Túnel Extracardiaco

TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TLI	Túnel Lateral Intracardiáco
UH	Unidades Hounsfield
USG	Ultrassonografia
VCI	Veia cava inferior
VCS	Veia cava superior
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VR	Valores de referência
vs	<i>Versus</i>
x	Multiplicado por
κ	Kappa

FIGURAS

- Figura 1** - Desenho esquemático demonstrando o coração de um paciente com cardiopatia congênita caracterizada por ventrículo único, em que há ampla comunicação entre as cavidades ventriculares, gerando contaminação de sangue venoso no sangue oxigenado (à esquerda), o que resulta em redução da saturação sanguínea arterial. À direita, o desenho esquemático demonstra o procedimento de Fontan, em que há anastomose entre a veia cava superior e a artéria pulmonar direita, e anastomose entre o átrio direito e o tronco da artéria pulmonar, com ligadura proximal. Após o procedimento completo, a oxigenação arterial é restaurada. 3
- Figura 2** - Desenho esquemático ilustrando a ACPT (Anastomose Cavopulmonar Total) com túnel intracardíaco (à direita) e extracardíaco (à esquerda). 4
- Figura 3** - Desenho esquemático ilustrando doença hepática relacionada ao procedimento de Fontan. 6
- Figura 4** - Paciente do sexo masculino, 21 anos, 13 anos após o procedimento de Fontan, devido a atresia tricúspide, apresentou nos exames radiológicos nódulo hepático e focos hipervasculares. Tomografia computadorizada (a-c) e ressonância magnética (d-h) demonstram nódulo na periferia do segmento VII hepático, medindo 1,5 cm (setas). O nódulo é isoatenuante na tomografia sem contraste (a), apresenta hipervascularização na fase arterial (b,f), com fluxo lento nas fases venosas (c, g), baixo sinal em T2 (d), isossinal em T1 (e) e concentra o meio de contraste hepatoespecífico na fase hepatobiliar (h). Há também focos hipervasculares esparsos, alguns representados no segmento II hepático (b, cabeças de seta).. 26
- Figura 5** - *Boxplot* mostrando as diferenças da rigidez hepática (*Shear Waves Propagation Velocity – SWPV*) na elastografia por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) entre pacientes sem e com nódulos hepáticos..... 31
- Figura 6** - Curva ROC da rigidez hepática (*Shear Waves Propagation Velocity – SWPV*) na elastografia por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) como preditor de nódulo hepático em pacientes submetidos ao procedimento de Fontan..... 32

Figura 7 - *Boxplot* mostrando as diferenças da rigidez hepática (Shear Waves Propagation Velocity – SWPV) na elastografia por ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) entre pacientes sem e com transplante cardíaco..... 33

TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e cardiológicos na população de estudo	21
Tabela 2 -	Principais achados hepatológicos clínicos e laboratoriais na população de estudo.....	23
Tabela 3 -	Lesões focais hepáticas na população de estudo	24
Tabela 4 -	Características dos nódulos hepáticos na ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.	25
Tabela 5 -	Concordância entre testes da ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética na detecção de nódulos hepáticos e focos hipervasculares.....	27
Tabela 6 -	Características cardiológicas dos pacientes com e sem nódulos hepáticos.	29
Tabela 7 -	Características hepatológicas clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem nódulos hepáticos	30

Resumo

Horvat NSMR. *Avaliação da frequência de nódulos hepáticos em pacientes submetidos ao procedimento de Fontan: o papel da ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Pacientes com cardiopatia congênita submetidos ao procedimento de Fontan (PF) vêm atingindo a idade adulta com significativas consequências sistêmicas, particularmente hepáticas. Tais injúrias hepáticas podem resultar em fibrose, cirrose e nódulos hepáticos (NH), que podem ser benignos ou malignos. Porém, não há, até o momento, consenso na literatura quanto ao rastreamento desses nódulos, sobretudo acerca do início e da melhor modalidade para tal fim. **Objetivo:** Esse estudo objetivou (a) avaliar a frequência de NH em pacientes submetidos ao PF na ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), assim como a concordância entre tais métodos; (b) investigar se há correlação entre a presença de NH e algumas variáveis clínicas e laboratoriais; (c) analisar se há diferença nos valores de rigidez hepática utilizando a elastografia por USG por meio da técnica *acoustic radiation force impulse* (ARFI) entre os pacientes com e sem NH. **Métodos:** Foram recrutados, prospectivamente, 49 pacientes submetidos ao PF entre agosto de 2014 e junho de 2016. Esses pacientes foram submetidos a rastreamento clínico e laboratorial de hepatopatia, e elastografia hepática por USG com ARFI, TC e RM. A concordância entre os testes foi acessada utilizando o kappa de Cohen. A correlação entre NH com as outras variáveis foi realizada com teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas sem distribuição normal e teste qui-quadrado ou teste de Fisher para variáveis categóricas. **Resultados:** NH foram detectados em 3/49 (6%), 14/44 (31,8%) e 19/48 (39,6%) pacientes na USG, TC e RM, respectivamente. Houve uma concordância quase perfeita entre TC e RM na detecção de NH (kappa: 0,849, $p < 0,001$), porém a USG não demonstrou concordância com TC e RM (kappa: 0,006, $p=0,095$ e kappa: 0,083, $p = 0,032$, respectivamente). Nenhuma variável clínica ou laboratorial apresentou correlação significativa com a presença de NH, inclusive o tempo após o PF. Os valores de rigidez hepática no ARFI foram significativamente mais elevados nos pacientes com NH ($2,64 \pm 0,81$ m/s vs. $1,94 \pm 0,49$ m/s; $p=0,002$) e foram um preditor significativo para NH (AUC: 0,767, $p=0,002$). **Conclusão:** Na nossa população, mais de um terço dos pacientes após o PF apresentou NH na TC ou RM, mas a USG não detectou a grande maioria dos nódulos. Nenhum dado clínico ou laboratorial apresentou correlação significativa com a presença de NH. A rigidez hepática no ARFI foi significativamente mais elevada nos pacientes com NH. Tais achados sugerem que a USG não é um método diagnóstico efetivo no rastreamento de NH, porém a elastografia por ARFI pode ser útil, orientando quais pacientes devem ser submetidos à TC ou RM.

Descritores: 1.técnica de Fontan 2.Hepatopatias 3.Tomografia computadorizada por raio X 4.Imagem por ressonância magnética; ultrassonografia 5.Ultrassonografia

Abstract

Horvat NSMR. *Evaluation of frequency of hepatic nodules in patients after Fontan procedure: role of ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: Patients with congenital heart disease after Fontan procedure (FP) are reaching the adulthood with significant systemic consequences, particularly to the liver. Those hepatic injuries can cause liver fibrosis, cirrhosis and hepatic nodules (HN), which can be benign or malignant. Currently, there is no consensus in the literature regarding screening of HN in patients after FP concerning when to start and which is the best imaging modality indicated for it. **Purpose:** This study aimed (a) to evaluate the frequency of HN in patients after FP on ultrasound (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), as well as their inter-test agreement; (b) to investigate if there is any correlation between presence of HN and clinical or laboratorial variables; (c) to analyze if liver stiffness (LS) values using *acoustic radiation force impulse* (ARFI) on US elastography differ between patients with and without HN. **Methods:** We prospectively recruited 49 patients after FP from August 2014 to June 2016. These patients underwent clinical and laboratorial screening of hepatic disorders, ARFI elastography of the liver, abdominal US, CT and MRI. Inter-test agreement was assessed by using weighted Cohen’s kappa as statistics. The dependence of HN with the variables was performed using Student’s t test or ANOVA for independent continuous variables without normal distribution; and chi-square test or Fisher’s test for categorical variables. **Results:** HN were detected in 3/49 (6%), 14/44 (31.8%), and 19/48 (39.6%) patients on US, CT and MRI, respectively. There was an almost perfect agreement between CT and MRI in detecting HN (kappa: 0.849, $p < 0.001$); however, US had a non-significant correlation with CT and MRI (kappa: 0.006, $p=0.095$ and kappa: 0.083, $p = 0.032$, respectively). No clinical or laboratorial data had any significant correlation with the presence of HN, including time since FP. LS on ARFI was significantly higher in patients with HN (2.64 ± 0.81 m/s vs. 1.94 ± 0.49 m/s; $p=0.002$) and was a significant predictor of HN (AUC 0.767, $p=0.002$). **Conclusion:** In our study, more than one-third of patients after FP had HN on CT or MRI, but US did not detect the vast majority of them. No clinical or laboratorial data had any significant correlation with the presence of HN. LS on ARFI was significantly higher in patients with HN. These findings may suggest that US is not an effective imaging modality for screening of HN; however, ARFI elastography may help guiding which patients should be further imaged with CT or MRI.

Descriptors: Fontan procedure; liver diseases; X-ray computed tomography; magnetic resonance imaging; ultrasonography

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Procedimento de Fontan

O procedimento de Fontan (PF) é um tratamento cirúrgico que desvia o retorno venoso sistêmico diretamente para a circulação pulmonar, sem passar por um ventrículo subpulmonar, e representa cerca de 3% de todas as cirurgias cardíacas congênitas ⁽¹⁾. Inicialmente descrito em 1971 por Fontan e Baudet ⁽²⁾ como tratamento cirúrgico paliativo da atresia tricúspide, o PF tornou-se o tratamento de escolha nas malformações cardíacas em que há uma cavidade ventricular funcional única e a correção biventricular não é factível ^(2, 3). A principal repercussão sistêmica para esses pacientes com cavidade ventricular única é a mistura de sangue venoso com o sangue arterial, o que causa redução da oxigenação sistêmica. No PF, cirurgias sequenciais são realizadas para redirecionar o retorno venoso sistêmico na circulação pulmonar e, com isso, o sangue não oxigenado não se mistura com o sangue oxigenado, restaurando a saturação normal dos pacientes.

Na descrição inicial, Fontan *et al.* associaram o procedimento de Glenn ⁽⁴⁾, caracterizado por anastomose entre a veia cava superior e a artéria pulmonar direita, à anastomose do átrio direito com o tronco da artéria pulmonar e ligadura proximal, para não haver retorno do sangue desoxigenado no ventrículo ⁽¹⁾ (Figura 1).

Figura 1 - Desenho esquemático demonstrando o coração de um paciente com cardiopatia congênita caracterizada por ventrículo único, em que há ampla comunicação entre as cavidades ventriculares, gerando contaminação de sangue venoso no sangue oxigenado (à esquerda), o que resulta em redução da saturação sanguínea arterial. À direita, o desenho esquemático demonstra o procedimento de Fontan, em que há anastomose entre a veia cava superior e a artéria pulmonar direita, e anastomose entre o átrio direito e o tronco da artéria pulmonar, com ligadura proximal. Após o procedimento completo, a oxigenação arterial é restaurada

Desde sua criação, o PF vem passando por diversas modificações. Em 1988, de Leval *et al.* ⁽⁵⁾ demonstraram que o átrio direito produzia perda cinética no conduto e sugeriram a anastomose cavopulmonar total (ACPT), com exclusão do átrio direito, visando aumentar o fluxo cavopulmonar e reduzir o potencial arritmogênico e trombogênico do átrio direito. A ACPT foi proposta, inicialmente, na forma de túnel intracardíaco (Figura 2). Com a evolução da técnica cirúrgica, Marcelleti *et al.* ⁽⁶⁾, em 1990, desenvolveram a ACPT extracardíaca, em que o procedimento de Glenn era associado à colocação de um enxerto tubular extracardíaco que conectava a veia cava inferior à artéria pulmonar (Figura 2). Com essa técnica de colocação de túnel extracardíaco, o fluxo laminar foi otimizado, reduzindo a perda cinética,

e o átrio direito foi mantido sob baixa pressão e sem suturas, minimizando o risco de arritmias e formação de trombos ⁽⁷⁾. Outras modificações foram propostas subsequentemente, entre elas a fenestração ⁽⁸⁾, que tem reduzido a morbimortalidade dos pacientes, principalmente aqueles de alto risco ⁽⁹⁾.

Figura 2 - Desenho esquemático ilustrando a ACPT (Anastomose Cavopulmonar Total) com túnel intracardiaco (à direita) e extracardiaco (à esquerda)

Atualmente, o PF tem sido realizado em dois tempos, respeitando-se as particularidades de cada paciente. No primeiro tempo, a maioria dos serviços realiza o procedimento de Glenn entre 4 e 12 meses de vida do paciente. No segundo tempo, entre o primeiro e quinto ano de vida, completa-se o PF com a anastomose da veia cava inferior com a artéria pulmonar, podendo-se utilizar as técnicas de interposição de túnel lateral ou extracardiaco ⁽¹⁰⁾. A fenestração entre o túnel e o átrio direito é ocasionalmente realizada, principalmente nos pacientes de alto risco. Após a adaptação hemodinâmica, a fenestração pode ser ocluída ^(8, 10).

1.2 Panorama atual dos pacientes submetidos ao procedimento de Fontan

Com os avanços das técnicas cirúrgicas, da cardiologia pediátrica e da terapia intensiva, a sobrevida dos pacientes com cardiopatia congênita grave vem aumentando significativamente, sobretudo naqueles pacientes submetidos ao PF. Em 1990, cerca de 20 anos após a descrição inicial, Fontan *et al.* descreveram taxas de sobrevida em 5, 10 e 15 anos após o PF de 86%, 81% e 73% ⁽¹¹⁾, respectivamente. Outros estudos demonstraram, posteriormente, aumento das taxas de sobrevida que variavam entre 90 e 93% em 5 anos (12, 13) e entre 85% e 94% em 10 anos ⁽¹²⁻¹⁵⁾. Ono *et al.* ⁽¹⁶⁾ relataram sobrevida global de 87% após 20 anos do PF, tendo sido feita avaliação separada de acordo com a técnica cirúrgica utilizada, com evidência de uma sobrevida de 75% nos casos de anastomose atriopulmonar e 90% nos casos de ACPT.

Com o aumento da sobrevida da população submetida ao PF, houve um aumento da incidência das complicações sistêmicas em diversos órgãos. As principais complicações desses pacientes incluem: redução da tolerância aos exercícios ^(17, 18), insuficiência cardíaca ^(11, 12), arritmias ^(11, 12, 15, 19), coagulopatias ^(10, 20-22) e alterações hepáticas ⁽²²⁻³³⁾.

1.3 Doença hepática relacionada ao procedimento de Fontan

O envolvimento hepático nas cardiopatias congênitas é frequente e multifatorial. Alguns dos possíveis fatores associados incluem: congestão venosa passiva crônica, redução do débito cardíaco (que pode ser decorrente da alteração cardíaca de base ou dos procedimentos cirúrgicos), sobrecarga férrica (uma vez que alguns pacientes necessitam realizar múltiplas transfusões sanguíneas), hepatites virais (principalmente resultantes da transfusão sanguínea, sobretudo antes do advento do *screening* sorológico pré-transfusional) ^(34, 35), hepatites medicamentosas e

esteato-hepatite não alcoólica (haja vista que a prevalência de obesidade vem aumentando nos pacientes com cardiopatia congênita) ^(36, 37).

A doença hepática relacionada ao PF também é multifatorial e resulta de insultos pré e/ou pós-operatórios ^(38, 39). Com o desvio do retorno venoso diretamente para a circulação pulmonar, ocorre um aumento da pressão venosa sistêmica que é transmitida para as veias hepáticas e, por conseguinte, para as vênulas hepáticas ⁽³⁹⁾. Esse aumento da pressão nas veias hepáticas resulta em redução do fluxo portal e, dessa forma, há um aumento compensatório do fluxo arterial ⁽⁴⁰⁾. Tais alterações vasculares resultam em aumento de marcadores inflamatórios intra-hepáticos, angiogênese, proliferação hepatocelular e fibrose ⁽³⁹⁾, os quais também foram observados no modelo experimental de privação de fluxo portal ⁽⁴¹⁾. Associa-se a tais fatores hepatotóxicos a redução do débito cardíaco com hipóxia sistêmica, tanto no pré quanto no pós-operatório, aumentando a injúria hepatocitária. A combinação desses fatores resulta em fibrose, cirrose e nódulos hepáticos (NH) (Figura 3).

Figura 3 - Desenho esquemático ilustrando doença hepática relacionada ao procedimento de Fontan

Os NH encontrados nos pacientes submetidos ao PF têm etiopatogenia e natureza semelhantes àqueles observados em outras doenças vasculares hepáticas, como a síndrome de Budd-Chiari. As principais etiologias desses nódulos são hiperplasia nodular regenerativa (HNR) e hiperplasia nodular focal (HNF), embora casos de adenoma e carcinoma hepatocelular (CHC) têm sido amplamente relatados nas doenças vasculares hepáticas, inclusive nos pacientes submetidos ao PF (23, 27, 30, 31, 42-45).

1.4 Avaliação da doença hepática relacionada ao procedimento de Fontan

Até o presente momento, não há consenso na literatura acerca da avaliação da doença hepática relacionada ao PF, particularmente no tocante ao rastreamento de NH, sobretudo quando esse deve ser iniciado e qual a melhor modalidade diagnóstica para tal. Nos últimos anos, as organizações *American Heart Association* e *Canadian Cardiovascular Society* discorreram sobre cada modalidade de imagem, exames laboratoriais e biópsia hepática, porém a recomendação final se fundamentou na avaliação seriada da função hepática, sem recomendação específica a respeito dos exames radiológicos (46, 47). Nesse âmbito ainda, o *American College of Cardiology* tem recomendado a ultrassonografia (USG) e os exames laboratoriais(48). Por outro lado, a *European Society of Cardiology* discorreu ainda sobre a importância do USG e da tomografia computadorizada (TC) na avaliação hepática dos pacientes após o PF, porém sem determinar uma recomendação precisa(49).

1.5 Relevância clínica

Avaliar por métodos não invasivos quais pacientes apresentam maior risco para presença de NH é de grande importância clínica, sobretudo em virtude do atual aumento da sobrevida da população submetida ao PF, dos

inúmeros relatos de hepatopatia e NH nessa população (inclusive lesões malignas, como CHC) e ausência de consenso na literatura acerca do rastreio desses achados.

1.6 Motivação e originalidade

Nenhum estudo, até o presente momento, avaliou de maneira comparativa a frequência de nódulos hepáticos detectados na USG, TC e ressonância magnética (RM) no rastreamento de nódulos hepáticos em pacientes submetidos ao PF.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Este estudo objetivou primariamente avaliar a frequência de NH na USG, TC e RM em pacientes submetidos ao PF, bem como averiguar a concordância entre esses métodos.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários deste estudo são:

- a) avaliar se há correlação entre a presença de NH com variáveis clínicas e laboratoriais em pacientes submetidos ao PF;
- b) investigar se há diferença nos valores de rigidez hepática através da elastografia por USG, utilizando a técnica de *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI), entre pacientes submetidos ao PF com e sem NH.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Neste estudo unicêntrico, observacional e transversal, pacientes submetidos ao PF foram prospectivamente recrutados nas consultas de rotina realizadas no ambulatório de cardiopatias congênitas no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre agosto de 2014 e junho de 2016.

3.2 Considerações éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) no dia 21/05/2014, com número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 25448714.3.0000.0068. Todos os pacientes incluídos foram orientados pelo pesquisador executante e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) quando da sua inclusão no presente estudo.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão deste estudo foram idade acima de 18 anos e, pelo menos, 5 anos decorridos após a realização do PF completo (após a ACPT). Os critérios de exclusão foram gravidez, contraindicações para administração do meio de contraste iodado da TC (como alergia ou taxa de filtração glomerular <30 mL/min) ou de realização de RM com meio de contraste paramagnético (como marca-passo cardíaco, prótese valvar ou taxa de filtração glomerular <30 mL/min). Os pacientes que podiam realizar pelo menos um dos métodos contrastados (TC ou RM) foram incluídos.

3.4 Cálculo do tamanho da amostra

Considerando que a expectativa de nódulos incidentais na população geral é de cerca de 15% ^(50, 51), fizemos uma estimativa que, na população submetida ao PF, essa frequência fosse maior, em torno de 40%. Sendo assim, calculou-se um tamanho amostral mínimo de 29 pacientes para um poder de 90% e nível de significância de 5%, utilizando o *software* Minitab 17. Considerando os critérios de exclusão e que alguns pacientes poderiam não completar toda a avaliação traçada no estudo, planejou-se recrutar 50 pacientes para compensar eventuais perdas.

3.5 População de estudo

Cinquenta pacientes foram recrutados por se adequarem aos critérios de inclusão, porém uma paciente foi excluída por estar grávida. O número final da população do estudo foi 49 pacientes. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação cardiológica e hepatológica, bem como foram submetidos a exames laboratoriais, USG, elastografia por USG (por meio da técnica ARFI), TC e/ou RM direcionados para avaliação hepática. Todos os exames foram realizados no mesmo dia ou com intervalo de até 2 semanas.

3.6 Avaliação cardiológica

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por cardiologistas pediátricas (N.M.I. ou M.A.B.) com respectivamente 30 e 28 anos de experiência em pacientes com cardiopatia congênita submetidos ao PF. Os dados dos pacientes foram coletados retrospectivamente por essas cardiologistas por meio de revisão de prontuário, utilizando um formulário padrão (Anexo 2). Os dados indisponíveis na avaliação do prontuário do paciente foram assinalados como não disponíveis. Os seguintes dados

foram obtidos: data do PF, tipo de cardiopatia congênita (atresia tricúspide, dupla via de saída do ventrículo direito, dupla via de entrada do ventrículo esquerdo ou outra cardiopatia congênita complexa), morfologia do ventrículo sistêmico (direito, esquerdo ou indeterminado), tipo da cirurgia de Fontan (anastomose atriopulmonar, túnel lateral intracardíaco e túnel extracardíaco), número de cirurgias cardíacas (1, 2 ou 3), idade em que foi realizada a primeira cirurgia paliativa, tipo de cirurgia paliativa (anastomose de Blalock-Taussig ou bandagem da artéria pulmonar), idade quando foi realizado o procedimento de Glenn, presença de fenestração e histórico de transplante cardíaco.

Além disso, os dados de ecocardiograma recente (< 1 ano) foram registrados. Os seguintes parâmetros do ecocardiograma foram avaliados: função sistólica ventricular (normal, disfunção leve, moderada ou grave), função diastólica ventricular (normal ou anormal), função das valvas atrioventriculares (normal, regurgitação leve, moderada ou grave), fluxo no enxerto (m/s) e fluxo das veias cava superior e inferior (m/s).

3.7 Avaliação clínica hepatológica

Todos os pacientes foram avaliados por hepatologistas (A.L.C. ou M.P.P.) com respectivamente 10 e 5 anos de experiência, os quais realizaram avaliação clínica completa (Anexo 3). Na anamnese, os pacientes foram questionados em relação a sintomas relacionados à doença hepática, consumo de álcool, comorbidades e uso de medicamentos. Todos os pacientes foram submetidos a exame físico completo direcionado para avaliação de sinais sugestivos de doença hepática (como, por exemplo, icterícia, esplenomegalia, ascite e sinais de encefalopatia hepática).

3.8 Avaliação laboratorial hepatológica

Os pacientes também realizaram avaliação laboratorial (após 12 horas de jejum) para investigação de hepatopatia e exclusão de outras causas de doença hepática prévia (Anexo 3). Os seguintes exames foram realizados: contagem de plaquetas, *International Normalized Ratio* (INR), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), albumina, bilirrubinas (total e frações) e alfafetoproteína. Foram também solicitados exames laboratoriais para avaliar outras causas de hepatopatia, incluindo hepatite B e C crônicas, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças autoimunes.

Foram também calculados o índice indireto de predição de fibrose hepática *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index* (APRI) e o modelo de avaliação de doença hepática crônica, sem a inclusão do INR, *Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR Score* (MELD-XI). O APRI é caracterizado pela seguinte fórmula (TGO/limite superior da normalidade da TGO)/níveis de plaqueta ($10^9/L$) x 100; enquanto o MELD-XI é caracterizado pela fórmula $11.76 \times \log_e(\text{creatinina mg/dL}) + 5.11 \times \log_e(\text{bilirrubina mg/dL}) + 9.44(52)$.

3.9 Exames radiológicos

3.9.1 Ultrassonografia e elastografia por ARFI

Os pacientes foram submetidos à USG do abdome superior (com modo B e Doppler colorido) seguida de elastografia hepática por ARFI no aparelho *Siemens Acuson S2000TM* (*Siemens AG*, Erlangen, Germany). Em um paciente não foi possível realizar ARFI devido à presença de ascite. Todos os exames foram realizados por ultrassonografista (D.C.P.V) com 30 anos de experiência em USG e 5 anos de experiência em elastografia, que estava ciente de que os pacientes haviam sido submetidos ao PF, porém não tinha

acesso aos dados clínicos, laboratoriais, da TC e da RM. Os pacientes foram orientados a realizar jejum de, pelo menos, 6 horas antes da realização da ultrassonografia.

As seguintes variáveis foram estudadas no estudo ultrassonográfico: sinais de hepatopatia, presença de NH e, se presentes, suas características no modo B e Doppler colorido, incluindo maior diâmetro, localização, ecogenicidade em relação ao parênquima hepático e presença de vascularização. Além disso, trombose do sistema portal foi investigada e, se presente, diferenciada entre hemática, tumoral ou ambos (Anexo 4).

A elastografia por USG com ARFI foi realizada com o paciente em decúbito dorsal com o membro superior direito em máxima abdução. As medidas foram realizadas assistidas pelo modo B em tempo real, com o transdutor posicionado nos espaços intercostais à direita para avaliação do lobo direito do fígado. Foram aferidas as medidas de rigidez hepática por meio das velocidades das ondas de propagação (*Shear Waves Propagation Velocity* – SWPV) no lobo hepático direito, 1,5 cm abaixo da cápsula hepática, com o máximo de 8 cm de espessura, sem incluir estruturas vasculares, ligamentos ou vesícula biliar. Foram realizadas 10 medidas válidas de velocidade (m/s) para cada paciente e o valor mediano foi determinado como a medida representativa. Foram considerados resultados inválidos aqueles nos quais o intervalo interquartil foi maior que 30%.

3.9.2 Tomografia computadorizada

A TC de abdome superior foi realizada em todos os pacientes sem contraindicação ao uso do meio de contraste iodado intravenoso (44 pacientes realizaram TC), usando um protocolo padrão em equipamentos de 64 canais (*Brilliance, Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands* ou *Discovery HD 750 General Electric Healthcare, Waukesha, Wisconsin*). Os pacientes foram orientados a realizar jejum de, pelo menos, 4 horas antes do exame.

Os seguintes parâmetros foram utilizados: máximo de 300 mA (variando de acordo com o peso do paciente), 120 kVp, 0,8 segundos de

tempo de rotação do tubo e *pitch* de 1,375 mm por rotação. As imagens foram adquiridas antes e após administração de 1,5 mL/Kg meio de contraste iodado intravenoso (Iopromide; Bayer, Berlin, Germany) com velocidade de infusão de 4 mL/s seguido de 25 mL de solução salina, ambos através de bomba injetora. *Bolus tracking* foi realizado para aquisição da fase arterial do estudo 15 segundos após o realce da aorta abdominal atingir a atenuação de 150 UH. As fases portal e de equilíbrio foram adquiridas com *delay* de 60 e 90 segundos, respectivamente.

3.9.3 Ressonância magnética

O estudo de RM de abdome superior foi realizado em todos os pacientes sem contraindicação ao campo magnético e ao meio de contraste (48 pacientes realizaram RM). As RM foram realizadas no aparelho de 3 Tesla (Achieva, *Philips Medical Systems*, Eindhoven, Netherlands) com uma bobina de superfície de abdome com 16 canais seguindo protocolo padrão. As imagens foram obtidas antes e após administração do meio de contraste hepatotoespecífico (gadoxetato dissódico) na concentração de 181,43 mg/mL, na dose de 0,1 mL/Kg, com velocidade de infusão de 2 mL/s, seguido de 20 mL de solução salina, ambos através de bomba injetora. Os pacientes foram orientados a realizar jejum de, pelo menos, 4 horas antes do exame.

As seguintes sequências foram utilizadas: axial T2 com *trigger* respiratório (com e sem saturação de gordura), coronal T2 *single-shot*, axial T1 (em fase e fora de fase), difusão no plano axial (com valores de b de 0, 100 e 700 s/mm²) e imagens isotrópicas ponderadas em T1 com saturação de gordura, as quais foram obtidas nas fases sem contraste, arterial, portal, transição e hepatobiliar com tempos de *delay* de 15, 60, 90 segundos e 20 minutos, respectivamente. As sequências de difusão foram realizadas antes da administração do meio de contraste intravenoso.

3.10 Análise das imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética

Dois radiologistas (N.H. e H.M.L.F), com respectivamente 3 e 12 anos de experiência em radiologia abdominal, revisaram os exames de TC e RM separadamente com um mês de intervalo e chegaram a um consenso em todos os casos. Os radiologistas estavam cientes de que os pacientes haviam realizado o PF, porém não tinham acesso aos dados clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos (Anexo 4).

Os radiologistas investigaram a presença de sinais de hepatopatia crônica, presença de NH e, se presentes, se apresentavam características de lesões focais benignas típicas ou eram indeterminados. Tais nódulos foram avaliados quanto às seguintes características: dimensões, localização, realce nas fases pós-contraste na TC e RM, bem como o sinal nas sequências ponderadas em T1, T2 e difusão na RM. Outras características também foram acessadas como presença de cicatriz central, “cápsula”, gordura ou áreas de hemorragia. Tendo em vista que o *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) não pode ser aplicado em pacientes com desordens hepáticas vasculares⁽⁵³⁾, o mesmo não foi avaliado na população deste estudo.

As lesões focais hepáticas menores que 1,0 cm e identificadas apenas na fase arterial do estudo foram caracterizadas como focos hipervasculares (FH).

3.11 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão e as variáveis categóricas foram demonstradas em frequência (porcentagem).

A concordância entre USG, TC e RM foi verificada por meio do teste kappa de Cohen. Os valores de kappa foram interpretados qualitativamente da seguinte forma: <0,00 sem acordo, 0,00 – 0,20 insignificante, 0,21 – 0,40

mediano, 0,41 – 0,60 moderado, 0,61 – 0,80 substancial e 0,81 – 1,00 quase perfeito ⁽⁵⁴⁾.

A correlação entre a presença de NH na RM (considerado o padrão-ouro neste estudo) e as variáveis clínicas e laboratoriais foram realizadas utilizando o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas independentes sem distribuição normal e o teste qui-quadrado ou Fisher para variáveis categóricas. Apenas variáveis significativas ($p < 0,05$) foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada.

Receiver Operating Characteristics (ROC) curve foi realizada e a *area under the curve* (AUC) foi calculada para determinar a acurácia dos valores de rigidez hepática no ARFI para predizer NH na RM. Para investigar o melhor ponto de corte do ARFI na predição de nódulos hepáticos, foram utilizados os métodos de Youden e de menor distância.

Para todas as análises estatísticas, um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico SPSS 22.0. Os métodos estatísticos foram realizados e revisados por um estatístico (V.M.).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e cardiológicos

Dos 49 pacientes recrutados, 21/49 (42,9%) eram do sexo masculino e a média de idade foi $26,2 \pm 7$ anos. A maioria dos pacientes apresentou atresia tricúspide (24/49, 49%) e morfologia de ventrículo direito sistêmico (40/49, 81,6%). A idade média de realização da primeira cirurgia paliativa foi $1,3 \pm 2,7$ anos, de realização do PF completo foi $11,3 \pm 5,1$ anos e o intervalo médio desde o PF completo foi de $14,8 \pm 7,1$ anos. Dois pacientes realizaram transplante cardíaco 3 e 6 anos antes da inclusão no estudo. A Tabela 1 resume as características cardiológicas da população de estudo.

Tabela 1 - Dados demográficos e cardiológicos na população de estudo

	N = 49
Idade (anos)	$26,2 \pm 7$
Sexo masculino	21 (42,9)
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	$22,3 \pm 3,1$
Tipo de cardiopatia congênita (AT/DVSVD/DVEVE/Outra)	24 (49) / 6 (12,2) / 6 (12,2) / 13 (26,5)
Morfologia do ventrículo sistêmico (VD/VE/BV/ND)	40 (81,6) / 4 (8,2) / 3 (6,1) / 2 (4,1)
Número de cirurgias* (1/2/3/ND)	8 (16,3) / 7 (14,3) / 25 (51,0) / 9 (18,4)
Idade de realização do PF completo (anos)	$11,3 \pm 5,1$
Intervalo entre o PF e a avaliação hepática (anos)	$14,8 \pm 7,1$
Tipo de PF (TEC/TLI/AAP/ND)	30 (61,2) / 13 (26,5) / 4 (8,2) / 2 (4,1)
Primeira cirurgia paliativa (BT/BAP/nenhuma/ND)	25 (51) / 6 (12,2) / 9 (18,4) / 9 (18,4)
Idade da primeira cirurgia paliativa (anos)	$1,3 \pm 2,7$
Intervalo entre o Glenn e o PF completo (anos)	$3,2 \pm 3,2$
Fenestração patente (sim/não/ND)	12 (24,5) / 30 (61,2) / 7 (14,3)
Presença de transplante cardíaco	2 (4,1%)

continua

Tabela 1 - Dados demográficos e cardiológicos na população de estudo

conclusão

N = 49	
Saturação de oxigênio ¹ (%)	93,9 ± 3,5
Função sistólica ventricular (N/DL/DM/DG/ND)	29 (59,2) / 6 (12,2) / 4 (8,2) / 0 (0) / 10 (20,4)
Função diastólica ventricular (N/AN/ND)	26 (53,1)/11 (22,4)/12 (24,5)
Função das valvas AV (N/RL/RMod/RG/ND)	10 (20,4)/20 (40,8)/6 (12,2)/3 (6,1)/10 (20,4)
Fluxo no enxerto ² (m/s)	0,456 ± 0,217
Fluxo na VCS ³ (m/s)	0,395 ± 0,142
Fluxo na VCI ⁴ (m/s)	0,306 ± 0,179

NOTAS: Os valores são expressos como número (%) ou média ± desvio padrão.

*40 casos disponíveis, ¹35 casos disponíveis, ²33 casos disponíveis, ³34 casos disponíveis, ⁴31 casos disponíveis.

AAP: anastomose atriopulmonar, AN: anormal, AT: atresia tricúspide, AV: atrioventriculares, BAP: bandagem da artéria pulmonar, BT: anastomose de Blalock-Taussig, BV: biventricular, DG: disfunção grave, DL: disfunção leve, DM: disfunção moderada, DVEVE: dupla via de entrada do ventrículo esquerdo, DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito, N: normal, ND: não disponível, PF: procedimento de Fontan, RG: regurgitação grave, RL: regurgitação leve, RMod: regurgitação moderada, TEC: túnel extracardiaco, TLI: túnel lateral intracardiaco, VCI: veia cava inferior, VCS: veia cava superior, VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

4.2 Achados hepatológicos clínicos e laboratoriais

A maioria dos pacientes não apresentou sinais ou sintomas clínicos de hepatopatia (40/49, 81,6%) e a exibiu elevação dos níveis de gama glutamil transferase (GGT) (41/49, 83,7%). Nos exames de rastreamento de hepatopatia, uma paciente teve o diagnóstico de hepatite C, provavelmente de origem transfusional, e outro paciente foi diagnosticado com doença celíaca. Nenhum dos pacientes apresentou elevação de alfafetoproteína. A Tabela 2 resume os principais achados hepatológicos nos pacientes submetidos ao PF do nosso estudo.

Tabela 2 - Principais achados hepatológicos clínicos e laboratoriais na população de estudo

	N = 49	VR
Sinais e/ou sintomas clínicos de hepatopatia (esplenomegalia/ascite/icterícia/encefalopatia)	7 (14,3) / 2 (4,1) / 0(0)/ 0(0)	
Consumo excessivo de álcool	8 (16,3)	
Uso de varfarina	37 (75,5)	
Uso de amiodarona	7(14,3)	
Plaquetas (mil/mm ³)	195,3 ± 79,9	140 - 450
Plaquetas < 100,000 mil/mm ³	2 (4,1)	140 - 450
Plaquetas < 150,000 mil/mm ³	15 (30,6)	140 - 450
INR (em pacientes em uso de varfarina)	2 ± 0,8	0,95 - 1,2
INR (em pacientes sem uso de varfarina)	1,1 ± 0,06	0,95 - 1,2
TGO (U/L)	24,5 ± 8,8	< 37
TGP (U/L)	26,1 ± 14,1	< 41
GGT (U/L)	82,5 ± 53,6	< 61
FA (U/L)	78,5 ± 23,4	40 - 129
Albumina (g/dL)	4,5 ± 0,6	3,4 - 4,8
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9 ± 0,4	0,2 - 1,0
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,4 ± 0,2	< 0,3
Alfafetoproteína (ng/mL)	2,9 ± 2,7	< 10
APRI	0,4 ± 0,2	< 0,3
MELD-XI	9,7 ± 1,4	< 11

NOTAS: Os valores são expressos como número (%) ou média ± desvio padrão.

APRI: *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*, GGT: Gama glutamyl transferase, INR: *International Normalized Ratio*, MELD-XI: *Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR score*, TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética, TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica, VR: valores de referência.

4.3 Achados radiológicos

A maioria dos pacientes apresentou sinais indiretos de hepatopatia crônica nos três métodos radiológicos, sendo observado em 47/49 (95,9%) pacientes na USG, 42/44 (95,5%) na TC e 47/48 (97,9%) na RM. Foram detectados NH em 3/49 (6,1%), 14/44 (31,8%) e 19/48 (39,6%) pacientes na USG, TC e RM, respectivamente. Por sua vez, FH foram individualizados em 21/44 (47,7%) e 25/48 (52,2%) pacientes na TC e RM, respectivamente,

conforme demonstrado na Tabela 3. Nenhum dos pacientes apresentou lesão focal hepática benigna, como cisto ou hemangiomas. Nenhum paciente apresentou trombose do sistema portal, hemática ou tumoral. A Figura 4 demonstra um caso representativo de NH e FH.

Tabela 3 - Lesões focais hepáticas na população de estudo

Lesões focais hepáticas	N (%)
Ultrassonografia	N = 49
Nódulos hepáticos	3 (6,1)
Elastografia por ARFI	N = 48
SWPV (m/s)	2,2 ± 0,7
Tomografia computadorizada	N = 44
Focos hipervasculares	21 (47,7)
Nódulos hepáticos	14 (31,8)
Ressonância magnética	N = 48
Focos hipervasculares	25 (52,1)
Nódulos hepáticos	19 (39,6)

NOTAS: Os valores são expressos como número (%) ou mediana ± desvio padrão.

ARFI: *Acoustic radiation force impulse*, SWPV: *shear waves propagation velocity*.

A Tabela 4 resume as características dos NH detectados na população de estudo. De maior importância, a USG detectou 3 NH e a TC e RM evidenciaram 33 e 41 nódulos, respectivamente. Os 3 NH evidenciados na USG não apresentavam correspondência nos outros métodos. Entre os 8 nódulos discordantes entre TC e RM, 1 foi em um paciente que apenas realizou RM e 7 foram detectados apenas na fase hepatobiliar da RM, com ressalva de que não há fase correspondente na TC (já que o meio de contraste intravenoso utilizado na TC permite apenas as fases extracelulares arterial, portal e equilíbrio).

Todos os nódulos apresentavam contornos bem definidos e mediam menos que 3,0 cm de diâmetro. A maioria dos nódulos na TC e RM apresentou como única característica radiológica a hipervascularização arterial. Oito nódulos (8/33, 24,2%) apresentaram fluxo rápido (“washout”) na TC, enquanto apenas 2/41 (4,9%) apresentaram tal característica na RM. Na

fase hepatobiliar da RM, a maioria dos NH apresentou isossinal ou hipersinal e apenas 1/41 (2,4%) não concentrou o meio de contraste hepatoespecífico.

Tabela 4 - Características dos nódulos hepáticos na ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética

USG (N = 3)	
Diâmetro (mínimo - máximo)	1,3 ± 0,5 (1,1 – 2,0)
Ecogenicidade (hipoecogênico/isoecogênico/hiperecogênico)	0 (0) / 0 (0) / 3 (100)
Presença de fluxo ao Doppler colorido	0 (0)
TC (N = 33)	
Diâmetro (mínimo - máximo)	1,6 ± 0,5 (1,1 – 3,0)
Nódulos com características de hemangioma	0 (0)
Hipervascularização arterial	32 (97)
Fluxo rápido (“washout”)	8 (24,2)
Outras características (por exemplo, “cápsula” ou cicatriz central)	0 (0)
RM (N = 41)	
Diâmetro (mínimo - máximo)	1,5 ± 0,5 (1,1 – 3,0)
Nódulos com características de hemangioma	0 (0)
T1 (hipossinal/isossinal/hipersinal)	0 (0) / 39 (95,1) / 2 (4,9)
T2 (hipossinal/isossinal/hipersinal)	3 (7,3) / 38 (92,7) / 0 (0)
Restrição à difusão	0 (0)
Hipervascularização arterial	32 (78)
Fluxo rápido (“washout”)	2 (4,9)
Fase hepatobiliar (hipossinal/isossinal/hipersinal)	1 (2,4) / 5 (12,2) / 35 (85,4)
Outras características (por exemplo, “cápsula”, cicatriz, gordura ou hemorragia)	0 (0)

NOTAS: Os valores são expressos como número (%) ou média ± desvio padrão.
RM: ressonância magnética, TC: tomografia computadorizada, USG: ultrassonografia.

Figura 4 - Paciente do sexo masculino, 21 anos, 13 anos após o procedimento de Fontan, devido a atresia tricúspide, apresentou nos exames radiológicos nódulo hepático e focos hipervasculares. Tomografia computadorizada (**a-c**) e ressonância magnética (**d-h**) demonstram nódulo na periferia do segmento VII hepático, medindo 1,5 cm (setas). O nódulo é isoatenuante na tomografia sem contraste (**a**), apresenta hipervascularização na fase arterial (**b,f**), com fluxo lento nas fases venosas (**c, g**), baixo sinal em T2 (**d**), isossinal em T1 (**e**) e concentra o meio de contraste hepatoespecífico na fase hepatobiliar (**h**). Há também focos hipervasculares esparsos, alguns representados no segmento II hepático (**b**, cabeças de seta)

A Tabela 5 demonstra a concordância entre testes na detecção de NH e FH.

Tabela 5 - Concordância entre testes da ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética na detecção de nódulos hepáticos e focos hipervasculares

	RM versus TC	USG versus TC	USG versus RM	Concordância geral (IC 95%)
NH	$\kappa = 0,849$ ($p < 0,001$)	$\kappa = 0,006$ ($p = 0,095$)	$\kappa = 0,083$ ($p = 0,032$)	65,9% (50,1%-79,5%)
FH	$\kappa = 0,721$ ($p < 0,001$)	-	-	-

IC: intervalo de confiança, FH: focos hipervasculares, NH: nódulos hepáticos, RM: ressonância magnética, TC: tomografia computadorizada, USG: ultrassonografia, -: não se aplica.

4.4 Correlações entre presença de nódulos hepáticos e características clínicas e laboratoriais

Como a RM detectou o maior número de nódulos, este foi o método utilizado para avaliação da correlação entre NH e as características clínicas e laboratoriais.

Na análise univariada, o sexo foi estatisticamente diferente entre os grupos com e sem NH, porém, na avaliação multivariada, tal relação não se manteve. Com relação às demais variáveis clínicas, não houve nenhuma correlação estatisticamente significativa com a presença de NH, incluindo o tempo desde a realização do PF.

As Tabelas 6 e 7 demonstram a análise comparativa entre as variáveis clínicas e laboratoriais com a presença de NH.

Tabela 6 - Características cardiológicas dos pacientes com e sem nódulos hepáticos

	Ausência de NH (N = 29)	Presença de NH (N = 19)	Valor- <i>p</i> ^a	Valor- <i>p</i> ^b
Idade (anos)	25,9 ± 7,4	23,1 ± 7,4	0,783	-
Sexo (masculino / feminino)	16 (76,2)/ 13 (48,1)	5 (23,8)/ 14 (51,9)	0,049	0,441
Índice de massa corpórea (Kg/m²)	21,9 ± 3,0	22,8 ± 3,2	0,354	-
Dados cardiológicos				-
Tipo de cardiopatia congênita (AT/DVSVD/DVEVE/Outra)	12 (52,2)/ 4 (66,7)/ 5 (83,3) / 8 (61,5)	11 (47,8)/ 2 (33,3)/ 1 (16,7)/ 5 (38,5)	0,557	-
Morfologia do ventrículo sistêmico (VD/VE/BV/ND)	23 (59,0)/ 2 (50,0) / 2 (66,7)	16 (41,0)/ 2 (50,0)/ 1 (33,3)	0,903	-
Número de cirurgias (1/2/3/ND)	5 (62,5)/ 4 (57,1)/ 14 (56)	3 (37,5)/ 3 (42,9)/ 11 (44,0)	0,949	-
Idade de realização do PF completo (anos)	11,8 ± 5,1	10,1 ± 4,8	0,304	-
Intervalo entre o PF e a avaliação hepática (anos)	13,8 ± 7,0	15,8 ± 6,9	0,277	-
Tipo de PF (TEC/TLI/AAP/ND)	18 (60,0)/ 7 (53,8)/ 2 (66,7)	12 (40,0)/ 6 (46,2)/ 1 (33,1)	0,893	-
Primeira cirurgia paliativa (BT/BAP/nenhuma/ND)	14 (56,0)/ 3 (50,0)/ 6 (66,7)	11 (44,0)/ 3 (50,0) / 3 (33,3)	0,79	-
Idade da primeira cirurgia paliativa (anos)	1,7 ± 3,4	0,79 ± 1,4	0,799	-
Intervalo entre o Glenn e o PF completo (anos)	3,6 ± 3,5	2,8 ± 2,9	0,648	-
Fenestração patente (sim/não/ND)	5 (41,7)/ 18 (62,1)	7 (58,3)/ 11 (37,9)	0,231	-
Presença de transplante cardíaco	2 (100)	0 (0)	0,512	-
Saturação de oxigênico (%)	94,6 ± 2,7	92,8 ± 4,3	0,103	-
Função sistólica ventricular (N/DL/DM/DG/ND)	16 (55,2)/ 3 (60,0)/ 4 (100,0)	13 (44,8)/ 2 (40)/ 0 (0)	0,228	-
Função diastólica ventricular (N/AN/ND)	16 (61,5)/ 6 (60,0)	10 (38,5)/ 4 (40,0)	0,932	-
Função das valvas AV (N/RL/RMod/RG/ND)	6 (60,0)/ 11 (57,9)/ 4 (66,7)/ 2 (66,7)	4 (40,0)/ 8 (42,1)/ 2(33,3)/ 1(33,3)	0,978	-
Fluxo no enxerto (m/s)	0,441 ± 0,174	0,494 ± 0,295	0,938	-
Fluxo na VCS (m/s)	0,397 ± 0,125	0,401 ± 0,173	0,676	-
Fluxo na VCI (m/s)	0,270 ± 0,112	0,369 ± 0,245	0,305	-

NOTAS: Os valores são expressos como número (%) ou média ± desvio-padrão.

^aAnálise univariada, ^bRegressão logística multivariada para as variáveis significativas (*p* <0,05).

AAP: anastomose atriopulmonar, AN: anormal, AT: atresia tricúspide, AV: atrioventriculares, BAP: bandagem da artéria pulmonar, BT: anastomose de Blalock-Taussig, BV: biventricular, DG: disfunção grave, DL: disfunção leve, DM: disfunção moderada, DVEVE: dupla via de entrada do ventrículo esquerdo, DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito, N: normal, ND: não disponível, NH: nódulos hepáticos, PF: procedimento de Fontan, RG: regurgitação grave, RL: regurgitação leve, RMod: regurgitação moderada, TEC: túnel extracardiaco, TLI: túnel lateral intracardiaco, VCI: veia cava inferior, VCS: veia cava superior, VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 7 - Características hepatológicas clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem nódulos hepáticos

	Ausência de NH (N = 29)	Presença de NH (N = 19)	Valor- <i>p</i> ^a	Valor- <i>p</i> ^b
Sinais e/ou sintomas clínicos de hepatopatia (esplenomegalia/ ascite)	5 (71,4) / 0 (0)	2 (28,6) / 2 (100,0)	0,488/ 0,158	-
Consumo excessivo de álcool	5 (62,5)	3 (37,5)	0,853	-
Uso de varfarina	22 (61,1)	14 (38,9)	0,698	-
Uso de amiodarona	4 (66,7)	2 (33,3)	0,705	-
Plaquetas (mil/mm ³)	178,4 ± 60,5	225,4 ± 97,6	0,034	0,89
INR (uso de varfarina)	1,9 ± 0,81	2,3 ± 0,98	0,053	-
INR (sem uso de varfarina)	1,1 ± 0,07	1,1 ± 0,06	0,905	-
TGO (U/L)	23,7 ± 9,8	25,6 ± 7,2	0,131	-
TGP (U/L)	26,1 ± 16,1	26,5 ± 11,2	0,454	-
GGT (U/L)	87,0 ± 61,7	77,5 ± 40,2	1	-
FA (U/L)	77,3 ± 26,2	80,7 ± 19,6	0,316	-
Albumina (g/dL)	4,6 ± 0,5	4,38 ± 0,7	0,243	-
Bilirrubina total (mg/dL)	0,87 ± 0,38	0,90 ± 0,55	0,527	-
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,38 ± 0,13	0,40 ± 0,20	0,816	-
Alfafetoproteína (ng/mL)	3,0 ± 3,2	2,8 ± 2,0	0,824	-
APRI	0,43 ± 0,2	0,41 ± 0,35	0,417	-
MELD-XI	9,6 ± 1,2	9,9 ± 1,7	0,934	-

NOTAS: Os valores são expressos como número (%) ou média ± desvio padrão.

^aAnálise univariada, ^bRegressão logística multivariada para as variáveis significativas ($p < 0,05$).

APRI: *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*, GGT: gama glutamyl transferase, NH: nódulos hepáticos INR: *international normalized ratio*, MELD-XI: *Model for End-stage Liver Disease Excluding INR score*, TGO: transaminase glutâmico-oxalacética, TGP: transaminase glutâmico-pirúvica, VR: valores de referência.

4.5 Correlação entre os valores de rigidez hepática na elastografia por ultrassonografia no ARFI com a presença de nódulos hepáticos

Os valores de rigidez hepática (SWPV) na elastografia por USG com ARFI nos pacientes com NH foram significativamente mais elevados do que nos pacientes sem NH ($2,64 \pm 0,81\text{m/s}$ vs. $1,94 \pm 0,49\text{m/s}$; $p = 0,002$), conforme ilustrado na Figura 5.

Figura 5 - *Boxplot* mostrando as diferenças da rigidez hepática (*Shear Waves Propagation Velocity – SWPV*) na elastografia por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) entre pacientes sem e com nódulos hepáticos

A elastografia hepática utilizando ARFI foi um preditor significativo para NH, apresentando uma AUC de 0,767 ($p = 0,002$) (Figura 6). Investigando o melhor ponto de corte pelos métodos de Youden e de menor distância, ambos demonstraram que, com o valor de corte de 2,0 m/s, a sensibilidade e especificidade do ARFI na predição de NH foi de 78,9% e 67,9%, respectivamente.

Figura 6 - Curva ROC da rigidez hepática (*Shear Waves Propagation Velocity – SWPV*) na elastografia por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) como preditor de nódulo hepático em pacientes submetidos ao procedimento de Fontan

Além disso, os valores de rigidez hepática no ARFI (SWPV) foram significativamente menores nos pacientes após transplante cardíaco ($0,93 \pm 0,15$ m/s vs. $2,28 \pm 0,67$ m/s; $p = 0,002$) (Figura 7). Os valores de rigidez hepática não se correlacionaram com as demais variáveis clínicas e laboratoriais.

Figura 7 - Boxplot mostrando as diferenças da rigidez hepática (*Shear Waves Propagation Velocity – SWPV*) na elastografia por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) entre pacientes sem e com transplante cardíaco

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que recrutou prospectivamente pacientes submetidos ao PF e avaliou, concomitantemente, três modalidades radiológicas (USG, TC e RM) para rastreamento de NH, além de também realizar avaliação hepatológica clínica e laboratorial ampla. Outrossim, este também foi o primeiro estudo a demonstrar a elastografia por USG (utilizando a técnica ARFI) como preditor de NH nessa população. Os principais achados incluíram: (a) NH foram detectados em 6,1%, 31,8% e 39,6% dos pacientes submetidos ao PF no USG, TC e RM, respectivamente; (b) houve concordância quase perfeita entre TC e RM, e ausência de concordância entre USG e TC ou RM; (c) não houve correlação estatisticamente significativa entre variáveis clínicas e laboratoriais com a presença de NH, incluindo o tempo desde o PF; (d) os valores de rigidez hepática na elastografia por USG com ARFI foram significativamente menores nos pacientes após transplante cardíaco; (e) os valores de rigidez hepática na elastografia por USG com ARFI foram significativamente maiores nos pacientes com NH, sendo este o único preditor significativo de NH, com AUC de 0,767 ($p = 0,002$); e (f) utilizando um ponto de corte de 2,0 m/s no ARFI, encontramos sensibilidade de 78,9% e especificidade de 67,9% na predição de NH na população estudada.

5.1 Dados demográficos e cardiológicos

O perfil populacional de pacientes incluídos no nosso estudo foi semelhante à maioria dos estudos publicados na literatura, dentre os quais a principal cardiopatia congênita relacionada ao PF foi atresia tricúspide e a principal cirurgia realizada foi ACPT com túnel extracardíaco ^(33, 55, 56). O intervalo de tempo entre a realização do PF e a avaliação hepática variou

bastante nos estudos disponíveis, entre 5 e 42 anos, com uma média estimada de 19 anos ^(23-25, 27, 29, 30, 32, 33, 42, 44, 55-79). Tal média é comparável à da nossa população, que foi em torno de 15 anos.

5.2 Achados hepatológicos clínicos e laboratoriais

Em concordância com estudos prévios, a maioria dos pacientes apresentou elevação dos níveis séricos de GGT ^(33, 57, 62, 77, 79, 80). Kaulitz *et al.* também demonstraram aumento persistente de GGT durante avaliação seriada de pacientes após PF, bem como encontraram uma correlação entre os níveis de GGT iniciais e os parâmetros hemodinâmicos, como pressão média da artéria pulmonar ⁽⁸⁰⁾. Shimizu *et al.* observaram em sua população que os pacientes com cirrose apresentavam níveis significativamente maiores de GGT. Poterucha *et al.* demonstraram que os níveis de GGT se correlacionaram com o grau de fibrose ⁽⁶²⁾. Porém, Munsterman *et al.* não demonstraram diferença significativa entre pacientes com fibrose leve e acentuada ⁽⁵⁶⁾. No nosso estudo, apesar de grande parte dos pacientes apresentar aumento dos níveis de GGT, não observamos correlação estatisticamente significativa entre os níveis de GGT com a presença de nódulos ou com a rigidez hepática.

5.3 Achados radiológicos

5.3.1 Frequência de nódulos hepáticos

No tocante à frequência de NH, apesar de não existirem estudos na literatura que tenham comparado as três modalidades radiológicas (USG, TC e RM) na avaliação de NH nos pacientes submetidos ao PF, nossos resultados estão alinhados com muitos outros estudos disponíveis na literatura, pormenorizados abaixo.

Camposilvan *et al.* ⁽²⁵⁾ e Buendia-Fuentes *et al.* ⁽⁷²⁾ avaliaram 34 e 37 pacientes, respectivamente, apenas com USG e não detectaram NH. Yoo *et al.* ⁽⁶³⁾ também avaliaram 46 pacientes com USG e apenas 1 (2,2%) apresentou NH. Entretanto, nenhum desses estudos utilizou meio de contraste por microbolhas, sendo que em todos eles grande parte dos pacientes apresentava sinais morfológicos de hepatopatia crônica (ecotextura heterogênea do parênquima hepático), aspecto que pode ter dificultado a detecção dos NH. Uma vez que os NH que surgem nas hepatopatias vasculares são em grande parte apenas detectados na fase arterial, acreditamos que a ecogenicidade dos nódulos seja semelhante à do restante do parênquima, o que dificultaria a sua detecção em meio a um parênquima com ecotextura heterogênea, mesmo se o método for realizado por ultrassonografistas experientes.

Outros estudos que utilizaram TC ou RM também apresentaram resultados comparáveis aos nossos com frequência de NH acima de 30% ⁽⁸¹⁾, entre os quais os estudos de Buendia-Fuentes *et al.* ⁽⁷²⁾, Bullut *et al.* ⁽⁵⁸⁾, Wallihan *et al.* ⁽³²⁾ e Ginde *et al.* ⁽⁵⁷⁾. Nesses estudos a frequência de NH foi de 37,8% (RM), 34,6% (RM), 31% (TC ou RM) e 31% (TC), respectivamente.

Por outro lado, nossos resultados de frequência de NH foram discordantes de alguns outros estudos. Tais discordâncias foram sobretudo decorrentes da maior frequência de NH no USG ou menor frequência de NH na TC ou RM nos estudos prévios. Os dados discordantes serão pormenorizados abaixo.

Com relação a USG, houve uma maior frequência de NH em dois estudos anteriores: a frequência de NH foi de 29% no estudo de Ackerman *et al.* ⁽⁷⁹⁾ e de 35% no estudo de Bae *et al.* ⁽⁶⁶⁾. Uma possível explicação sobre a razão destes dois estudos apresentarem maior frequência de NH à USG é a interpretação errônea de áreas de parênquima hepático heterogêneo como nódulos verdadeiros.

Já dentre os métodos seccionais com resultados discordantes, a frequência de NH variou entre 0,2% e 26% ^(24, 29, 30, 55, 56, 62, 66, 68, 82, 83). A

menor frequência de 0,2% foi obtida no estudo de Kuwabara *et al.* ⁽⁵⁵⁾ que, no seu levantamento japonês feito em 175 hospitais, apenas 5 NH foram detectados, porém não foram feitos estudos direcionados para avaliação hepática, o que pode justificar a baixa frequência de NH. A segunda menor frequência observada de NH foi no estudo de Baek *et al.* ⁽²⁹⁾ que demonstrou frequência de 3,7%, porém, nesse estudo, a avaliação hepática por TC foi feita através da análise de angioTC de coronárias, o que pode justificar a baixa frequência de NH, haja vista que o estudo não foi dirigido e o fígado não foi totalmente incluído na análise. Nos estudos de Lindsay *et al.* ⁽⁸³⁾ e Bryant *et al.* ⁽³⁰⁾ a frequência de NH encontrada foi de 18,9% e 26%, respectivamente. Nesses estudos, o diagnóstico de NH foi feito pela análise retrospectiva de TC/RM ou USG. A utilização de USG como o único método de avaliação de alguns dos casos incluídos pode ter sido a razão da menor frequência de NH nestes dois estudos. Dois outros estudos realizados por Kieseewetter *et al.* ⁽²⁴⁾ e Serai *et al.* ⁽⁸²⁾ também obtiveram frequências menores de NH, 18,2% e 25%, porém o número de pacientes incluídos foi pequeno, o que pode justificar essa diferença de frequência. Poterucha *et al.* ⁽⁶²⁾ incluíram 50 pacientes na análise retrospectiva e 26% dos pacientes apresentavam NH na RM. Já Munsterman *et al.* ⁽⁵⁶⁾ fizeram um estudo prospectivo com 49 pacientes que tinham média de intervalo após PF maior do que nosso estudo (21 anos versus 14,8 anos), porém apenas 19% apresentaram NH e 27% demonstravam FH.

Nenhum dos estudos prévios comparou TC e RM. Nossos resultados sugerem que os dois métodos são muito semelhantes na detecção de NH e de FH. Dessa maneira, acreditamos que a escolha de um ou outro método para rastreamento de lesões focais hepáticas deve ser feita de acordo com a disponibilidade e das condições clínicas do paciente.

Nosso estudo também mostrou uma alta frequência de FH. A natureza desses FH também não foi totalmente estudada no nosso e em outros estudos, mas acreditamos que esse achado possa corresponder a pequenos nódulos que, sendo assim, também necessitam de acompanhamento.

O conjunto dos nossos achados e dos estudos prévios disponíveis reforça o conceito de que a USG (modalidade radiológica-chave no rastreamento de NH em hepatopatias não vasculares) não parece ser um método adequado para rastreamento de NH nos pacientes submetidos ao PF, mesmo se realizado por examinador experiente e ciente do risco aumentado de NH nessa população. Por outro lado, TC e RM, realizadas com protocolo dedicado à avaliação hepática, mostraram-se métodos concordantes na detecção de NH nessa população.

5.3.2 Natureza de nódulos hepáticos

A grande maioria dos NH encontrados na população de estudo apresentou hipervascularização na fase arterial e alguns demonstraram fluxo rápido (*“washout”*) nas fases seguintes. Segundo a literatura, nódulos benignos (como HNR e HNF) são a maioria na população submetida ao PF e apresentam aspectos de imagem semelhantes aos dos nódulos malignos (CHC), o que inclui hipervascularização arterial e fluxo rápido. Tal aspecto é comparado ao observado em pacientes com outras hepatopatias vasculares, como síndrome de Budd-Chiari e trombose portal crônica ^(27, 30, 42, 61, 62, 84). Na fase hepatobiliar da RM, a grande maioria dos NH no nosso estudo apresentou alto sinal. Tal padrão de concentração do meio de contraste hepatoespecífico tem sido descrito em NH benignos (principalmente HNR e HNF), ao passo que CHC apresentariam baixo sinal na fase hepatobiliar ⁽⁸⁵⁾. Entretanto, alguns CHC bem diferenciados podem concentrar o referido meio de contraste ⁽⁸⁶⁾. Diante do exposto, entendemos que o aspecto de imagem não é suficiente para definição etiológica desses nódulos.

Na literatura, alguns NH descritos em pacientes após o PF foram biopsiados ou ressecados, com diagnósticos de HNR, HNF, adenoma, CHC e colangiocarcinoma ^(27, 30, 32, 44, 61, 62, 64, 65, 68, 73, 75-77, 87). Os nódulos malignos apresentaram dimensões que variaram entre 2,0 e 10,0 cm, o intervalo após o PF variou de 11 a 30 anos, alfafetoproteína não estava elevada em todos os pacientes com CHC e trombose tumoral foi detectada em apenas um

caso ⁽³²⁾. Os padrões radiológicos dos nódulos foram semelhantes entre os malignos e benignos, como descrito acima.

Sendo assim, apesar de o nosso estudo não ter sido desenhado com o intuito de avaliar a natureza dos NH nos pacientes submetidos ao PF, considerando o risco de malignidade, principalmente CHC ^(42-44, 60, 62), e a especificidade reduzida dos métodos de imagem, parece racional seguir esses pacientes com NH a fim de detectar precocemente alterações no aspecto de imagem e, eventualmente, indicar biópsia em casos selecionados.

5.4 Correlação entre presença de nódulos hepáticos e características clínicas e laboratoriais

Em relação à correlação entre NH com variáveis clínicas e laboratoriais, nossos resultados estão alinhados aos observados por Wallihan *et al.* ⁽³²⁾ que não demonstraram correlação entre NH e o tempo da cirurgia. Nossos resultados também não detectaram correlação significativa entre NH e múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo diversos dados referentes à cirurgia cardíaca, que poderiam influenciar na congestão hepática e isquemia sistêmica e, por conseguinte, induzir a maior formação de nódulos. Adicionalmente, nosso estudo não detectou nenhum marcador laboratorial relacionado à presença de NH. Tais resultados sugerem que a doença hepática após o PF é complexa e multifatorial. Dessa forma, sugerimos ser insatisfatório o início do rastreamento de NH com base primariamente em parâmetros clínicos (como tempo após cirurgia) e laboratoriais.

5.5 Correlação entre valores de rigidez hepática na elastografia por ultrassonografia no ARFI com a presença de nódulos hepáticos

Com relação à elastografia, há estudos que demonstraram correlação entre a rigidez hepática (medida por diversos métodos, tanto por USG quanto por RM) e a fibrose hepática na biópsia ^(62, 88-90) em pacientes após o PF. Porém, até o momento, nenhum estudo havia demonstrado os valores da rigidez hepática na predição de NH. Nosso estudo demonstrou que pacientes com NH apresentaram valores de rigidez hepática no ARFI significativamente maiores, e utilizando um ponto de corte de 2,0 m/s obtivemos uma sensibilidade de 78,9%. Tal achado, se validado em outros futuros trabalhos, pode auxiliar na seleção dos pacientes de risco para serem rastreados com CT ou RM para pesquisa de NH. Fisiopatologicamente, o aumento da rigidez hepática nessa população pode representar tanto uma maior congestão quanto maior fibrose hepática, ambas relacionadas à etiopatogenia dos nódulos nessa população.

Apesar do número reduzido de pacientes após transplante cardíaco, observamos em nossa população que os valores de rigidez hepática nesse grupo foram significativamente menores do que os observados em pacientes sem transplante cardíaco. Nós hipotetizamos que os valores reduzidos de rigidez hepática nos pacientes submetidos ao transplante cardíaco podem refletir uma melhora tanto na congestão hepática quanto na fibrose, uma vez que a fibrose leve ou moderada pode ser reversível com a retirada do fator causal ⁽⁹¹⁾. Tal hipótese é fortalecida com os dados do relato de Bouchardy *et al.* ⁽⁹²⁾ que demonstraram histologicamente regressão de fibrose hepática em um paciente após transplante cardíaco.

Nosso estudo não demonstrou outras relações significativas entre o grau de rigidez hepática e outras variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo o tempo após o PF. Nossos resultados estão alinhados aos demonstrados por Melero-Ferrer *et al.* ⁽⁸⁸⁾ que não estabeleceram relação entre o tempo após a cirurgia com o grau de rigidez hepática. Porém, nossos resultados contrastam com outros estudos que demonstraram um aumento da rigidez

hepática nos métodos de elastografia ^(62, 89) ou fibrose na biópsia ⁽⁹³⁾ com o aumento do tempo cirúrgico. Tais resultados conflitantes podem refletir a natureza multifatorial da doença hepática após o PF, que não depende exclusivamente do intervalo desde a cirurgia.

5.6 Pontos fortes do estudo

Um dos pontos fortes desse estudo é o recrutamento prospectivo dos pacientes, apesar de ser um estudo transversal. Além disso, todos os pacientes foram avaliados por hepatologista e submetidos à ampla avaliação hepática tanto clínica quanto laboratorial. Outro fator relevante a ser destacado foi a realização USG, ARFI, TC e RM direcionados para a avaliação hepática no mesmo dia ou com intervalo de até 2 semanas, possibilitando a avaliação da concordância entre os testes, bem como a correlação com variáveis clínicas e laboratoriais também coletadas no mesmo dia ou com intervalo de até 2 semanas.

5.7 Limitações do estudo

Há algumas limitações em nosso estudo que merecem citação. Em primeiro lugar, não realizamos correlação com biópsia hepática desses pacientes, portanto, não foi possível graduar a fibrose hepática e definir o diagnóstico histopatológico dos NH. Uma vez que grande parte dos pacientes fazia uso de anticoagulante e que pacientes com hepatopatias vasculares podem apresentar maior risco de sangramento hepático, o desenho do estudo não incluiu avaliação histológica hepática. Além disso, os pacientes também não realizaram cateterismo com avaliação de seus parâmetros hemodinâmicos e, portanto, não foi possível correlacionar tais dados com a presença de NH. Finalmente, os dados clínicos cardiológicos foram obtidos retrospectivamente, justificando as limitações esperadas para

tal, como, por exemplo, a ausência do registro de alguns dados nos prontuários dos pacientes.

Por fim, embora nossos resultados possam fornecer novos conhecimentos acerca da frequência e da importância de cada método radiológico nos NH detectados nessa população, reconhecemos que os resultados devem ser interpretados com cautela e que estudos prospectivos futuros são necessários para prover uma melhor generalização dos nossos resultados.

5.8 Perspectivas futuras

Como perspectivas futuras, reconhecemos que a população incluída nesse estudo transversal merece ser acompanhada em estudos prospectivos com objetivo de avaliar a evolução da hepatopatia e dos NH. Cinco dos pacientes com NH do nosso estudo foram monitorados e nenhuma modificação significativa foi observada, podendo-se inferir que tais lesões tenham natureza benigna. Um dos pacientes foi a óbito não relacionado às alterações hepáticas (complicações após transplante cardíaco, indicado por descompensação cardíaca).

Estudos futuros prospectivos de seguimento dos nódulos hepáticos utilizando USG e métodos seccionais com contraste (TC ou RM) são de valiosa importância. Faz-se relevante também acompanhar a evolução seriada dos exames laboratoriais, incluindo os níveis de alfafetoproteína, bem como a evolução dos parâmetros de rigidez hepática na elastografia. Ao nosso ver, em casos de mudança do padrão clínico e/ou dos NH, a biópsia deve ser considerada. A USG com contraste também deve ser considerada nos estudos futuros, haja vista que o uso do meio de contraste por microbolhas tem o potencial de aumentar a acurácia diagnóstica do método. É também relevante validar o uso da elastografia por ARFI na predição de NH. Estudos multi-institucionais são importantes na avaliação

mais ampla desses pacientes para obtenção de resultados mais reprodutíveis.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Em nosso estudo, mais de um terço dos pacientes submetidos ao PF apresentavam NH na RM e TC. Não houve concordância entre USG e TC ou RM, porém houve concordância quase perfeita entre TC e RM.

Não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre a presença de NH e as variáveis clínicas ou laboratoriais, incluindo o intervalo de tempo desde a cirurgia cardíaca.

Pacientes submetidos ao PF com NH apresentaram valores de rigidez hepática na elastografia por USG com ARFI significativamente maiores que os encontrados em pacientes sem nódulos hepáticos.

Em conclusão, tais achados sugerem que a USG não é um método diagnóstico efetivo no rastreamento de NH, porém, a elastografia pode ser útil na orientação de quais pacientes devem ser submetidos a TC ou RM para rastreamento de NH.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Frequência de Nódulos Hepáticos em Pacientes

Submetidos ao Procedimento de Fontan.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: PROF. DR. MANOEL DE SOUZA ROCHA

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR ASSOCIADO

CONSELHO REGIONAL Nº 41671

UNIDADE DO HCFMUSP: DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 MESES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Natureza e objetivo do estudo:

Esse é um convite para sua participação em uma pesquisa sobre Frequência de Nódulos Hepáticos em Pacientes Submetidos ao Procedimento de Fontan. A sua participação é voluntária e nós gostaríamos de solicitar sua permissão para utilizar as informações do seu prontuário, para coleta de sangue por punção de veia do antebraço e para realização de exames radiológicos.

Serão realizados ultrassonografia abdominal, elastografia por ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) do fígado e tomografia computadorizada e ressonância magnética dedicados para avaliação do fígado. Estes exames serão realizados para estudarmos aspectos da sua doença ainda não totalmente esclarecidos até esse momento na literatura.

O objetivo do nosso estudo é avaliar nos pacientes submetidos ao procedimento de Fontan a frequência de nódulos hepáticos.

2 – Como é que acontece a sua participação nesse estudo?

A sua participação nesse estudo é voluntária. Caso você permita serão utilizadas informações contidas no seu prontuário médico e no seu arquivo digital de exames radiológicos. Haverá também coleta de sangue e realização de exames radiológicos não invasivos (ultrassonografia abdominal, elastografia por ARFI do fígado, tomografia computadorizada do abdome e da pelve, bem como ressonância magnética do abdome superior dedicados para avaliação do fígado). Se você não apresentar contraindicação, será administrado meio de contraste intravenoso através de punção de veia periférica nos estudos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Caso você já tenha realizado algum destes exames no último ano, estes não serão repetidos.

3 - Minha participação pode representar algum risco para mim?

A sua participação ou não nesse estudo não afetará o tratamento da sua doença.

4 - Quais serão seus benefícios para a participação neste estudo?

Os benefícios serão o diagnóstico e tratamento precoce de possíveis lesões hepáticas que já são reconhecidas na literatura nos pacientes de que foram submetidos ao procedimento de Fontan (fibrose hepática, cirrose, nódulos hepáticos e alguns raros casos de carcinoma hepatocelular).

5 - O que acontece caso eu decida não participar do estudo?

Você é totalmente livre para decidir e sua participação é voluntária. Seu tratamento e seguimento clínico não serão prejudicados ou modificados se você não quiser participar da pesquisa.

6 - Saída do estudo:

Conforme já dito anteriormente, sua participação é totalmente livre e você poderá retirar sua autorização para participação nesse estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para você.

7 - Confidencialidades sobre as informações relativas ao seu caso:

Nenhuma informação obtida a partir de seu prontuário ou nos exames complementares será divulgada de forma a identificá-lo e todas essas informações serão tratadas com sigilo absoluto e serão de conhecimento somente dos pesquisadores envolvidos na condução dele.

8- Informações sobre os resultados do estudo:

Caso seja de seu interesse, todas as informações finais relativas a esse estudo poderão ser repassadas a você, quando o estudo for finalizado.

9- Perguntas a respeito desse estudo:

Antes de assinar esse documento, não deixe de fazer quaisquer perguntas que achar necessário, sobre o que não estiver bem esclarecido e compreendido. Em qualquer etapa do estudo os profissionais responsáveis pela pesquisa estarão à disposição para esclarecer suas dúvidas.

Caso tenha perguntas você pode também entrar em contato com:

Prof. Dr. Manoel de Souza Rocha

Telefones (011) 2661- 7091

Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 – 3º andar – sala 3115

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Frequência de Nódulos Hepáticos em Pacientes Submetidos ao Procedimento de Fontan”.

Eu discuti com o Dr. Manoel de Souza Rocha e/ou com a Dra. Natally de Souza Maciel Rocha sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

7.2 Ficha Clínica Cardiologia

ETIQUETA

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA

1. Data do procedimento de Fontan: _____
2. Tipo de cardiopatia congênita:
 - A. Atresia tricúspide
 - B. Dupla via de saída do ventrículo direito
 - C. Dupla via de entrada do ventrículo esquerdo
 - D. Outra cardiopatia congênita complexa
3. Morfologia do ventrículo sistêmico:
 - A. Direito
 - B. Esquerdo
 - C. Indeterminado
4. Tipo de cirurgia de Fontan:
 - A. Anastomose atriopulmonar
 - B. Túnel lateral intracardíaco
 - C. Túnel extracardíaco
5. Número de cirurgias cardíacas: _____
6. Idade que foi realizada primeira cirurgia cardíaca: _____
7. Tipo de cirurgia paliativa
 - A. Anastomose de Blalock-Taussig
 - B. Bandagem da artéria pulmonar
8. Idade que foi realizado o procedimento de Glenn: _____
9. Presença de fenestração
 - A. Sim

B. Não

10. Histórico de transplante cardíaco:

A. Sim

B. Não

11. Função sistólica ventricular:

A. Normal

B. Disfunção leve

C. Disfunção moderada

D. Disfunção grave

12. Função diastólica ventricular:

A. Normal

B. Anormal

13. Função das valvas atrioventriculares:

A. Normal

B. Regurgitação leve

C. Regurgitação moderada

D. Regurgitação grave

14. Fluxo no enxerto: _____

15. Fluxo na veia cava superior: _____

16. Fluxo na veia cava inferior: _____

7.3 Ficha Clínica Hepatologia

ETIQUETA

1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

A. Etilismo: ☐ Sim ☐ Não

B. Comorbidades: ☐ Nenhuma ☐ DM / Intolerância a glicose
☐ HAS ☐ Dislipidemia ☐ Hiperuricemia ☐ Tireoidopatia
☐ Esquistossomose ☐ Enteropatia perdedora de proteína
☐ Outros _____

C. Faz uso de anticoagulante: ☐ Sim ☐ Não

2. EXAME FÍSICO

A. IMC: _____ Peso: _____Kg Altura _____m

B. Icterícia: ☐ Sim ☐ Não

C. Ascite: ☐ Sim ☐ Não

D. Encefalopatia: ☐ Sim ☐ Não

E. Sinais periféricos de hepatopatia crônica (*spiders* ou eritema palmar):

☐ Sim ☐ Não

F. Circulação colateral: ☐ Sim ☐ Não

G. Sinais clínicos de hepatopatia: ☐ Sim ☐ Não

3. EXAMES LABORATORIAIS

AST: _____ ALT: _____ GGT: _____ FA: _____

Album: _____ BT: _____ BI: _____ BD: _____

TAP: _____ INR: _____ Plq: _____ Creat: _____

Sat. Transf: _____ Ferritina: _____ Anti-HBs: _____

Ag HBs: _____ VHC PCR qualitativo / quantitativo _____

Anti-músculo liso: _____ Anti-LKM: _____ FAN: _____

Anti-mitocôndria: _____ Ceruloplasmina: _____

Alfa-1-antitripsina: _____ Alfa-fetoproteína: _____

4. CONCLUSÕES

A. Sinais laboratoriais de colestase
(FA e GGT > 2x o valor normal) ☐ Sim ☐ Não

B. Elevação de transaminases
(ALT e/ou AST > 2x o valor normal) ☐ Sim ☐ Não

C. Sinais laboratoriais de insuficiência hepática
(pelo menos 2 dos seguintes critérios:
albumina < 3.5 / BT > 2.0 / INR > 1.7) ☐ Sim ☐ Não

D. Hipertensão portal
(esplenomegalia ou plaquetas < 100 mil
ou varizes de esôfago) ☐ Sim ☐ Não

E. Hepatopatia crônica
(depois de avaliados parâmetros clínicos,
laboratoriais e radiológicos) ☐ Sim ☐ Não

F. Se hepatopatia crônica, qual

☐ Hepatopatia congestiva ☐ Hepatite B ☐ Hepatite C☐ Hepatopatia por álcool ☐ NASH ☐ Hepatite autoimune☐ Hemocromatose primária ☐ Sobrecarga de Fe secundária☐ Doença de Wilson ☐ Deficiência de alfa-1-antitripsina☐ Esquistossomose ☐ Outras: _____

7.4 Ficha Radiologia

ETIQUETA

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

1. ULTRASSONOGRAFIA

A. Sinais de hepatopatia (alteração da ecogenicidade ou da textura, contornos ondulados ou irregulares, redistribuição volumétrica):

☐

Sim

☐

Não

B. Presença de nódulos:

☐

Sim

☐

Não

Número total de nódulos: ____

Descrição dos nódulos (segmento hepático / ecogenicidade / dimensões em cm / vascularização ao Doppler - se mais de um, usar N1, N2 etc):

D. Outros achados: _____

E. ARFI:

- Mediana (m/s): ____
- IQR: ____

2. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A. Artefatos de movimentação: ☐ Sim ☐ Não

B. Sinais de hepatopatia (alteração da ecogenicidade ou da textura, contornos ondulados ou irregulares, redistribuição volumétrica):

☐ Sim ☐ Não

C. Fígado com realce em noz moscada: ☐ Sim ☐ Não

D. Ingurgitamento das veias hepáticas: ☐ Sim ☐ Não

E. Refluxo do contraste para as veias hepáticas na fase arterial:

☐ Sim ☐ Não

F. Lesão focal hepática: ☐ Sim ☐ Não

G. Focos hipervascularizados (< 1,0 cm):

☐ Nenhum ☐ < 10 ☐ > 10

H. Nódulos (> 1,0 cm): ☐ Sim ☐ Não

Número total de nódulos: ____

Descrição dos nódulos (segmento hepático / dimensões em cm / padrão de realce - se mais de um, usar N1, N2 etc):

Diagnóstico ao método (respeitar a ordem descrita acima – N1, N2 etc):

- Hemangioma: _____
- HNF: _____
- Indeterminado: _____

J. Outros achados:

3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A. Artefatos de movimentação: ☐ Sim ☐ Não

B. Sinais de hepatopatia (alteração da ecogenicidade ou da textura, contornos ondulados ou irregulares, redistribuição volumétrica):

☐ Sim ☐ Não

C. Fígado com realce em noz moscada:

☐ Sim, maior na fase extracelular.

☐ Sim, maior na fase hepatobiliar.

☐ Sim, igual nas fases extracelular e hepatobiliar.

☐ Não.

D. Ingurgitamento das veias hepáticas: ☐ Sim ☐ Não

E. Refluxo do contraste para as veias hepáticas na fase arterial:

☐ Sim ☐ Não

F. Lesão focal hepática: ☐ Sim ☐ Não

G. Focos hipervascularizados na fase arterial (< 1,0 cm):

☐ Nenhum ☐ < 10 ☐ > 10

H. Focos hipervascularizados na fase hepatobiliar (< 1,0 cm):

☐ Nenhum ☐ < 10 ☐ > 10

I. Nódulos (> 1,0 cm): ☐ Sim ☐ Não

Número total de nódulos: ____

Descrição dos nódulos (segmento hepático / dimensões em cm / sinal em T1 / sinal em T2 / restrição à difusão / valor do ADC se restrição à difusão / padrão de realce extracelular / padrão de realce na fase hepatobiliar - se mais de um, usar N1, N2 etc):

Diagnóstico ao método (respeitar a ordem descrita acima – N1, N2 etc):

- Hemangioma: _____
- HNF: _____
- Indeterminado: _____

K. Outros achados:

7.5 Publicação na revista American Journal of Roentgenology

Gastrointestinal Imaging • Original Research

Multimodality Screening of Hepatic Nodules in Patients With Congenital Heart Disease After Fontan Procedure: Role of Ultrasound, ARFI Elastography, CT, and MRI

Natally Horvat¹
 Manoel Souza Rocha¹
 Aline Lopes Chagas²
 Brunna Clemente Oliveira¹
 Mariana Poltronieri Pacheco²
 Maria Angélica Binotto³
 Nana Miura Ikari³
 Denise Cerqueira Paranaguá-Vezozzo²
 Hilton Muniz Leao-Filho¹
 João Rafael Terneira Vicentini¹
 Mauricio Ricardo Moreira da Silva Filho⁴
 Marcelo Biscegli Jatene³
 Flair José Carrilho²
 Giovanni Guido Cerri¹

Keywords: CT, Fontan procedure, liver disease, MDCT, MRI, ultrasound

doi.org/10.2214/AJR.18.19762

Received February 25, 2018; accepted after revision May 9, 2018.

¹Radiology Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 255 Cerqueira César, São Paulo, SP 05403-900, Brazil. Address correspondence to N. Horvat (natallyhorvat@gmail.com).

²Hepatology Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

³Cardiology Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁴Medical School, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

AJR 2018; 211:1–9

0361-803X/18/2116-1

© American Roentgen Ray Society

OBJECTIVE. Currently, there is no consensus in the literature regarding the screening of hepatic nodules in patients who have undergone the Fontan procedure. The objectives of this study are to evaluate in this population the frequency of hepatic nodules at ultrasound (US), CT, and MRI; to measure liver stiffness using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography; and to investigate predictive factors for hepatic nodules.

SUBJECTS AND METHODS. In this cross-sectional study, 49 patients who underwent the Fontan procedure were prospectively recruited from August 2014 through June 2016. These patients underwent clinical evaluation for hepatic disorders, ARFI elastography, US, CT, and MRI.

RESULTS. Most of the patients had no symptoms, and hepatic nodules were detected in three of 49 (6.1%) patients at US, 14 of 44 (31.8%) patients at CT, and 19 of 48 (39.6%) patients at MRI. Liver stiffness at ARFI elastography was significantly higher in patients with hepatic nodules than in patients without such nodules (2.64 ± 0.81 m/s vs 1.94 ± 0.49 m/s; $p = 0.002$) and was a significant predictor of hepatic nodule (AUC, 0.767; $p = 0.002$). No clinical or laboratory data had any significant correlation with the existence of hepatic nodules, including time since Fontan procedure.

CONCLUSION. In our study, more than one-third of patients had hepatic nodules at CT or MRI, but US did not detect most hepatic nodules. Liver stiffness at ARFI elastography was significantly higher in patients with hepatic nodules, and it may help guiding which patient should be further imaged with CT or MRI.

The Fontan procedure is a cardiac palliative surgery described in 1971 by Fontan and Baudet [1] and represents 3.2% of all congenital cardiac operations [2]. It is indicated to treat patients with congenital heart disease characterized by a single functional ventricle [1, 3]. In the Fontan procedure, staged palliation surgeries are made to reroute the systemic venous return directly into the pulmonary circulation, bypassing the subpulmonary ventricle and restoring normal saturation to these patients [4] (Fig. 1). The Fontan procedure has evolved, allowing such patients to reach adulthood, but with significant systemic consequences, particularly to the liver [5–7].

Fontan liver disease is multifactorial and may result from both pre- and post-Fontan procedure liver damage [8, 9]. Some studies have found that the elevated systemic pressure after the Fontan procedure is transmitted to the hepatic perivascular areas and results in portal deprivation [9, 10]. Conse-

quently, it increases the arterial flow by the hepatic arterial buffer response [11] and increases intrahepatic markers of inflammation, angiogenesis, proliferation, and fibrosis [9], which were also observed in an experimental model of portal deprivation [12]. Furthermore, patients who have undergone the Fontan procedure also show reduced dynamic cardiac output with hypoxia in either pre- and post-Fontan operation, increasing the hepatic injury. The association of those factors causes liver fibrosis, cirrhosis with or without portal hypertension, and hepatic nodules, which are frequently benign, mainly regenerative, nodules; however, hepatocellular carcinoma (HCC) has been increasingly reported and it is difficult to differentiate from benign nodules [10, 13–20].

Currently, there is no consensus in the literature regarding liver evaluation in patients after the Fontan procedure, particularly on the screening of hepatic nodule, when to start the screening, and which is the best imaging mo-

dality indicated for it. The American Heart Association [21] and the Canadian Cardiovascular Society [22] consensus statements discuss each imaging modality, laboratory test, and liver biopsy, but the final recommendation is serial evaluation of liver function without a specific recommendation regarding imaging examinations. The American College of Cardiology recommends ultrasound (US) and laboratory testing [23]. On the other hand, the European Society of Cardiology describes that hepatic evaluation by US and CT is important, without a precise recommendation [24]. With regard to the evaluation of hepatic fibrosis or cirrhosis, liver biopsy remains the reference standard, but it is an invasive method and is susceptible to sample error [25]. The risk of bleeding is particularly relevant in this population, considering that anticoagulants are commonly used to prevent thromboembolic events. In this context, non-invasive modalities have emerged to estimate the degree of fibrosis on the basis of laboratory tests and imaging modalities, including acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography [26]. Up to now, to our knowledge, there is no study that compared US, CT, and MRI in the evaluation of hepatic nodules in patients after the Fontan procedure.

In this scenario, the purposes of this study were to evaluate the frequency of hepatic nodules at US, CT, and MRI in patients after the Fontan procedure; to measure the liver stiffness using ARFI elastography; and to investigate possible predictive factors for hepatic nodules.

Subjects and Methods

Study Population

In this single-center cross-sectional study, patients who had undergone the Fontan procedure were consecutively recruited from our cardiology department from August 2014 to June 2016. The study protocol was approved by the institutional review board, and informed written consent was obtained from each subject. The inclusion criteria were age older than 18 years and at least 5 years elapsed since the Fontan procedure. The exclusion criteria were pregnancy and patients who could not undergo either CT or MRI. The final study population was 49 patients.

These patients underwent hepatology evaluation and radiologic liver examination, including upper abdominal US, liver ARFI elastography, upper abdomen triple-phase CT, and gadoxetic acid-enhanced MRI, on the same day. The cardiology data were retrospectively reviewed. One patient did not undergo ARFI elastography because of ascites, five patients did not undergo CT owing to a history of

contrast media allergic reaction, and one patient did not undergo MRI because of a cardiac pacemaker.

Cardiologic Data

Cardiologic data were obtained from a detailed medical record review made by two cardiologists with 30 and 28 years of experience in the Fontan procedure using a standardized form.

Hepatologic Examination

All patients were evaluated by two hepatologists with 10 and 5 years of experience in hepatology who performed a full history and physical examination related to liver disease.

Laboratory Studies

Patients had blood drawn after a 12-hour fasting period for complete hepatology evaluation and to rule out other causes of liver disease.

Radiologic Examinations

Ultrasound and acoustic radiation force impulse elastography techniques—All patients underwent B-mode and color Doppler ultrasound followed by liver ARFI elastography (Acuson S2000TM, Siemens Healthcare). The examinations were performed by an attending sonographer with 30 years of experience in US and 5 years of experience in ARFI elastography. The patients were instructed to fast for at least 6 hours before the examinations.

The following imaging findings were assessed: presence of hepatic nodule and, if present, the characteristics of the nodules on B-mode and color Doppler US, including diameter, location, echogenicity, and presence of Doppler signal. ARFI elastography was performed in a standardized manner (Appendix 1).

CT technique—Upper abdominal CT examinations were done in all patients without contraindications to iodine (44 patients), using a standardized protocol (Appendix 2) on a 64-MDCT scanner (Brilliance, Philips Healthcare; or Discovery HD 750, GE Healthcare). Patients fasted for at least 4 hours before the examination.

MRI technique—MRI was performed in patients without contraindications (48 patients) using a 3-T MRI unit (Achieva, Philips Healthcare) and a 16-channel phased-array receiver coil using a standard protocol (Appendix 3). Patients fasted for at least 4 hours before the examination. The liver images were acquired before and after IV injection of 0.1 mL/kg of gadoxetic acid (Primovist, Bayer Schering Pharma) at a rate of 2 mL/s using a power injector, followed by a 20-mL saline flush.

Image Analysis

Two board-certified abdominal radiologists specializing in abdominal imaging (with 12 and

3 years of experience) reviewed the CT and MRI studies separately, with a 1-month interval, and reached a consensus in all cases. The radiologists were aware of each patient's history of a Fontan procedure but were blinded to other clinical, laboratory, and ultrasound findings.

The radiologists analyzed the CT and MR images for the presence of hepatic nodules, with their imaging characteristics, and small hypervascular enhancing lesions on the arterial phase, characterized as focal hepatic lesion measuring less than 1.0 cm and detected only in the arterial phase. The Liver Reporting and Data System version 2017 descriptors were assessed, including arterial phase enhancement, capsule, washout, mosaic architecture, focal scar, and so on; however, the final category was not assigned, given that the system is not applied to patients with cirrhosis due to vascular disorders [27].

Statistical Analysis

The continuous variables were summarized by using mean ($\pm$ SD), and the categorical variables were expressed as counts and proportions. Intertest agreement was assessed by using weighted Cohen kappa values. Kappa values were interpreted qualitatively as follows: 0.00–0.20, slight agreement; 0.21–0.40, fair agreement; 0.41–0.60, moderate agreement; 0.61–0.80, substantial agreement; and 0.81–1.00, almost perfect agreement.

Hepatic nodules were correlated with the clinical, laboratory, and radiologic data. The dependence of hepatic nodule with the variables was performed using the t test or ANOVA for independent continuous variables without normal distribution, and the chi-square test or Fisher test was performed for categorical variables. Multivariate logistic regression was also used if association was detected at univariate analysis. ROC curve analysis was performed and the AUC was calculated to determine the diagnostic accuracy of liver stiffness on ARFI to predict hepatic nodule. The optimal threshold of liver stiffness was determined using ROC curve analysis followed by the Youden index.

For all statistical analyses, a $p < 0.05$ was considered statistically significant. The data were analyzed by using the statistical program software SPSS (version 22.0, IBM). The statistical methods of this study were reviewed by a statistician.

Results

Patient Characteristics and Cardiologic, Hepatologic, and Laboratory Data

There were 49 enrolled patients; 28 (57.1%) were women and the mean age was 26.2 ± 7 years. Two patients complained about ascites; otherwise, all patients had no symptoms. One patient had newly diagnosed hepatitis C,

Screening for Hepatic Nodules After Fontan Procedure

one patient had celiac disease, and none of the patients had abnormal levels of α -fetoprotein. Two of the 49 patients (4.1%) underwent heart transplant, 3 and 6 years before the evaluation in the study. The other clinical and laboratory data are summarized in Table 1.

Radiologic Findings

Hepatic nodules were detected in three of 49 (6.1%) patients at US, 14 of 44 patients (31.8%) at CT, and 19 of 48 patients (39.6%) at MRI, and none of them measured more than 3.0 cm. CT detected 33 hepatic nodules, and all nodules were found at MRI. Among the eight hepatic nodules that were solely detected at MRI, one was in a patient who did not undergo CT because of iodine allergy, and the remaining seven were detected only in the hepatobiliary phase at MRI. All nodules were well defined, and none of the patients with hepatic nodules presented with vascular thrombosis.

The characteristics of the hepatic nodules at US, CT, and MRI are summarized in Table 2. None of the nodules had capsule, restriction at DWI, or any other ancillary features that may favor malignancy.

Small hypervascular enhancing lesions were detected in 21 of 44 (47.7%) patients at CT and 25 of 48 (52.1%) patients at MRI. Figure 2 illustrates a representative case of a patient after Fontan procedure with hepatic nodule and small hypervascular enhancing lesions.

Ultrasound, CT, and MRI Agreement

Table 3 summarizes the agreement between US, CT, and MRI in detecting hepatic nodules and small hypervascular enhancing lesions.

Correlations

Regarding hepatic nodule, on univariate analysis, sex was statistically different between the groups, but on multivariate analysis this correlation was not maintained. Among the remaining clinical and laboratory variables, there was no significant difference between patients with and without hepatic nodules, including time since Fontan procedure (Table 1).

With regard to liver stiffness, the mean shear-wave propagation velocities at ARFI elastography were significantly higher in patients with hepatic nodules than in patients without nodules (2.64 ± 0.81 m/s vs 1.94 ± 0.49 m/s; $p = 0.002$) and significantly lower in patients who had received a heart transplant than in patients who had not (0.93 ± 0.15 m/s vs

2.28 ± 0.67 m/s; $p = 0.002$) (Fig. 3). Shear-wave propagation velocity at ARFI elastography was a significant predictor of presence of hepatic nodule, with an AUC of 0.767 ($p = 0.002$) (Fig. 4). We also found that, by using a cutoff of 2.0 m/s or higher on ARFI, the sensitivity and specificity in predicting hepatic nodule were 78.9% and 67.9%, respectively. There was no significant difference in liver stiffness according to the clinical and laboratorial variables.

Discussion

In our study population, which was mostly composed of patients without symptoms (95.9%), we found that 6.1%, 31.8%, and 39.6% of patients had hepatic nodules seen at US, CT, and MRI, respectively, with an almost perfect agreement between CT and MRI and nonsignificant agreement between US and CT or MRI. We did not find any significant correlation between the presence of hepatic nodules and clinical or laboratory data, including time since Fontan procedure. In our study population, the liver stiffness values on ARFI elastography were significantly higher in patients with hepatic nodules and significantly lower in patients who had received a heart transplant. Furthermore, liver stiffness was a significant predictor of hepatic nodule (AUC, 0.767; $p = 0.002$) and using a cutoff of 2.0 m/s, the sensitivity and specificity in predicting hepatic nodule were 78.9% and 67.9%, respectively.

The frequencies of hepatic nodules at CT and MRI in our population are similar to or slightly higher than those of previous studies, which varied from 17% to 31% [10, 17, 28], possibly because we did liver-specific radiologic studies. On the other hand, the low frequency of hepatic nodules at US is similar to the results found by previous studies [29, 30]. Our results are also comparable with those presented by Bryant et al. [10] and Wallihan and Podberesky [31], who found no significant correlation between Fontan duration and presence of hepatic nodule.

Most of the hepatic nodules in our population had arterial hyperenhancement, and some of them showed washout. In patients who have undergone the Fontan procedure, benign nodules and HCC share similar imaging aspects (including arterial hyperenhancement and washout), comparable to patients with other vascular disorders, such as Budd-Chiari and chronic portal vein thrombosis [10, 14, 18, 32–34]. At MRI, most hepatic nodules in our population were hyperintense in the hepatobiliary phase (85.4%; 35/41). Increased

contrast uptake in the hepatobiliary phase has been described in benign hepatic nodules [35]; however, some well-differentiated HCCs may exhibit hyperintensity and some adenomas can be hypointense [36]. Although our study was not designed to evaluate the nature of those hepatic nodules, considering the risk of HCCs [13, 14, 19, 20, 34] and the lack of specificity of imaging features, it seems to be reasonable to follow up these patients to detect early changes in imaging characteristics and, eventually, to indicate biopsy.

With regard to elastography, there are several studies that found a correlation between liver stiffness measured by different elastography imaging modalities with the total fibrosis score on liver biopsy in patients who have undergone the Fontan procedure [26, 34, 37, 38]. Our results are in line with those found by Melero-Ferrer et al. [26], who did not establish a correlation between time since Fontan procedure and liver stiffness at ARFI elastography. Conversely, our results are in contrast to those of previous studies using liver biopsy [39, 40] and different elastography imaging modalities, including FibroScan [37] and MR elastography [34], which found that increased liver fibrosis and liver stiffness, respectively, are correlated with time since Fontan procedure. These conflicting results may reflect that Fontan-related liver disease is multifactorial and do not depend exclusively on time interval since surgery.

On the other hand, we found that patients with hepatic nodules had significantly higher liver stiffness values, which was the only variable able to predict the presence of hepatic nodules. We speculate that higher values of liver stiffness may reflect a worse hepatic environment by both congestion and fibrosis, which are known risk factors for hepatic nodules. This finding may help with selecting patients who should be further imaged with CT or MRI. We also observed that liver stiffness was significantly lower in the two patients who underwent heart transplant. Despite the small number of patients, we hypothesize that the lower liver stiffness reflects an improvement in both congestion and fibrosis, because mild-to-moderate fibrosis can be reversible when the causal factor is removed [41].

Our results suggest that there is no clinical or laboratory finding reliable to exclude liver disease in this population, including time since Fontan procedure. Furthermore, a normal US is not able to rule out liver abnormalities, CT and MRI are similar to each other, and ARFI elastography may be helpful

Horvat et al.

TABLE 1: Characteristics of the Patients With and Without Hepatic Nodules

Characteristic	All Patients (n = 49)	No Hepatic Nodules at MRI (n = 29)	Hepatic Nodules at MRI (n = 19)	p ^a	Normal Range	p ^b
Demographic data						
Sex				0.049		0.441
Male	21 (42.9)	16 (76.2)	5 (23.8)			
Female	28 (57.1)	13 (48.1)	14 (51.9)			
Age (y), mean ± SD	26.2 ± 7	25.9 ± 7.4	23.1 ± 7.4	0.783		
Body mass index, mean ± SD ^c	22.3 ± 3.1	21.9 ± 3.0	22.8 ± 3.2	0.354		
Cardiologic data						
Type of congenital heart disease				0.557		
Tricuspid atresia	24 (48.9)	12 (52.2)	11 (47.8)			
Double outlet right ventricle	6 (12.2)	4 (66.7)	2 (33.3)			
Double inlet left ventricle	6 (12.2)	5 (83.3)	1 (16.7)			
Complex congenital heart diseases with functional single ventricle	13 (26.5)	8 (61.5)	5 (38.5)			
Systemic ventricle morphologic features				0.903		
Left ventricle	40 (81.6)	23 (59.0)	16 (41.0)			
Right ventricle	4 (8.2)	2 (50.0)	2 (50.0)			
Bilateral ventricle	3 (6.1)	2 (66.7)	1 (33.3)			
Unavailable	2 (4.1)					
No. of surgeries ^d				0.949		
1	8 (16.3)	5 (62.5)	3 (37.5)			
2	7 (14.3)	4 (57.1)	3 (42.9)			
3	25 (51.0)	14 (56)	11 (44.0)			
Age at Fontan procedure (y), mean ± SD	11.3 ± 5.1	11.8 ± 5.1	10.1 ± 4.8	0.304		
Time from Fontan procedure to hepatology evaluation (y), mean ± SD	14.8 ± 7.1	13.8 ± 7.0	15.8 ± 6.9	0.277		
Type of Fontan procedure				0.893		
Extracardiac conduit	30 (61.2)	18 (60.0)	12 (40.0)			
Lateral tunnel	13 (26.5)	7 (53.8)	6 (46.2)			
Atriopulmonary	4 (8.2)	2 (66.7)	1 (33.1)			
Unavailable	2 (4.1)					
Type of stage I palliation				0.79		
Blalock-Taussig anastomosis	25 (51)	14 (56.0)	11 (44.0)			
Pulmonary artery bandage	6 (12.2)	3 (50.0)	3 (50.0)			
None	9 (18.4)	6 (66.7)	3 (33.3)			
Unavailable	9 (18.4)					
Age at stage I palliation (y), mean ± SD	1.3 ± 2.7	1.7 ± 3.4	0.79 ± 1.4	0.799		
Interval between Glenn and Fontan operation (y), mean ± SD	3.2 ± 3.2	3.6 ± 3.5	2.8 ± 2.9	0.648		
Presence of patent fenestration				0.231		
Yes	12 (24.5)	5 (41.7)	7 (58.3)			
No	30 (61.2)	18 (62.1)	11 (37.9)			
Unavailable	7 (14.3)					
Heart transplant	2 (4.1)	2 (100)	0 (0)	0.512		
O ₂ saturation ^e (%), mean ± SD	93.9 ± 3.5	94.6 ± 2.7	92.8 ± 4.3	0.103		

Table 1 continues on next page

Screening for Hepatic Nodules After Fontan Procedure

TABLE I: Characteristics of the Patients With and Without Hepatic Nodules (continued)

Characteristic	All Patients (n = 49)	No Hepatic Nodules at MRI (n = 29)	Hepatic Nodules at MRI (n = 19)	p ^a	Normal Range	p ^b
Clinical and laboratory data				0.488		0.158
Splenomegaly	7 (14.3)	5 (71.4)	2 (28.6)			
Ascites	2 (4.1)	0 (0)	2 (100.0)			
Jaundice	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Encephalopathy	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Alcohol misuse	8 (16.3)	5 (62.5)	3 (37.5)	0.853		
Warfarin use	37 (75.5)	22 (61.1)	14 (38.9)	0.698		
Amiodarone use	7 (14.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	0.705		
Platelet count (cells/mL/mm ³), mean ± SD	195.3 ± 79.9	178.4 ± 60.5	225.4 ± 97.6	0.034	140–450	0.89
Platelet count < 100,000 cells/mL/mm ³	2 (4.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.758	140–450	
Platelet count < 150,000 cells/mL/mm ³	15 (30.6)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.317	140–450	
INR, mean ± SD						
Patients receiving warfarin	2 ± 0.8	1.9 ± 0.81	2.3 ± 0.98	0.053	0.95–1.2	
Patients not receiving warfarin	1.1 ± 0.06	1.1 ± 0.07	1.1 ± 0.06	0.905	0.95–1.2	
AST level (U/L), mean ± SD	24.5 ± 8.8	23.7 ± 9.8	25.6 ± 7.2	0.131	< 37	
ALT level (U/L), mean ± SD	26.1 ± 14.1	26.1 ± 16.1	26.5 ± 11.2	0.454	< 41	
GGT level (U/L), mean ± SD	82.5 ± 53.6	87.0 ± 61.7	77.5 ± 40.2	1	< 61	
Alkaline phosphatase level (U/L), mean ± SD	78.5 ± 23.4	77.3 ± 26.2	80.7 ± 19.6	0.316	40–129	
Protein level (g/dL), mean ± SD	7.2 ± 0.9	7.19 ± 0.8	7.28 ± 1.0	0.363	6.6–8.7	
Albumin level (g/dL), mean ± SD	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.5	4.38 ± 0.7	0.243	3.4–4.8	
Total bilirubin level (mg/dL), mean ± SD	0.9 ± 0.4	0.87 ± 0.38	0.90 ± 0.55	0.527	0.2–1.0	
Direct bilirubin level (mg/dL), mean ± SD	0.4 ± 0.2	0.38 ± 0.13	0.40 ± 0.20	0.816	< 0.3	
Alpha-fetoprotein level (ng/mL), mean ± SD	2.9 ± 2.7	3.0 ± 3.2	2.8 ± 2.0	0.824	< 10	
AST-to-platelet ratio index, mean ± SD	0.4 ± 0.2	0.43 ± 0.2	0.41 ± 0.35	0.417	< 0.3	
Model for end-stage liver disease excluding INR, mean ± SD	9.7 ± 1.4	9.6 ± 1.2	9.9 ± 1.7	0.934	< 11	
Radiologic data						
Ultrasound (n = 49) and ARFI elastography (n = 48)						
Hepatic nodule	3 (6.1)					
ARFI rate (m/s), mean ± SD	2.2 ± 0.7	1.94 ± 0.49	2.64 ± 0.81	0.002		0.006
CT (n = 44)						
Small hypervascular enhancing lesions on arterial phase	21 (47.7)	11 (55.0)	9 (47.6)	0.289		
Hepatic nodule	14 (31.8)					
MRI (n = 48)						
Small hypervascular enhancing lesions on arterial phase	25 (52.1)	14 (56.0)	11 (44.0)	0.514		
Hepatic nodule	19 (39.6)					

Note—Except where noted otherwise, data are number (percentage). INR = international normalized ratio, AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, GGT = γ-glutamyltransferase, ARFI = acoustic radiation force impulse.

^aUnivariate analysis.

^bMultivariate logistic regression (if significant variables on univariate analysis).

^cWeight in kilograms divided by the square of height in meters.

^dn = 40 cases.

^en = 35 cases.

Horvat et al.

TABLE 2: Characteristics of the Hepatic Nodules on Ultrasound, CT, and MRI

Modality, Characteristic	Value
Ultrasound (n = 3)	
Diameter (mm), mean $\pm$ SD (range)	1.3 $\pm$ 0.5 (1.1–2.0)
Echogenicity	
Hypoechoogenic	0 (0)
Isoechoogenic	0 (0)
Hyperechoogenic	3 (100)
CT (n = 33)	
Diameter (mm), mean $\pm$ SD (range)	1.6 $\pm$ 0.5 (1.1–3.0)
Arterial hyperenhancement	32 (96.9)
Washout appearance	8 (24.2)
MRI (n = 41)	
Diameter (mm), mean $\pm$ SD (range)	1.5 $\pm$ 0.5 (1.1–3.0)
T1-weighted imaging	
Hypointense	0 (0)
Isointense	39 (95.1)
Hyperintense	2 (4.9)
T2-weighted imaging	
Hypointense	3 (7.3)
Isointense	38 (92.7)
Hyperintense	0 (0)
Arterial hyperenhancement	32 (78.0)
Washout appearance	2 (4.9)
Hepatobiliary phase	
Hypointense	1 (2.4)
Isointense	5 (12.2)
Hyperintense	35 (85.4)

Note—Except where noted otherwise, data are number (percentage) of nodules.

TABLE 3: Inter-test Agreement of Ultrasound, CT, and MRI in Detecting Hepatic Nodules and Small Hypervascular Enhancing Lesions

Lesion, Modality	Ultrasound		CT	
	κ	p	κ	p
Hepatic nodules				
CT	0.006	0.095		
MRI	0.083	0.032	0.849	< 0.001
Small hypervascular enhancing lesions, MRI			0.721	< 0.001

Note—Overall agreement was 65.9% (95% CI, 50.1–79.5%).

in selecting patients after Fontan procedure for screening liver disorders. Finally, despite the small number of patients who underwent heart transplant, the significant lower levels of their liver stiffness may suggest that heart transplant alone can reduce hepatic damage.

There were some potential limitations in this study. First, there was no correlation with liver biopsy, which did not enable us to grade the liver fibrosis and to show the nature

of the hepatic nodule. Furthermore, the heart transplant recipients were not evaluated before the transplantation. Therefore, further prospective studies are needed to overcome these limitations and to provide a better generalization of our results.

In our study population, more than one-third of patients who had undergone the Fontan procedure had hepatic nodules seen at CT or MRI, but US did not detect the majority of

them. Liver stiffness at ARFI elastography was significantly higher in patients with hepatic nodule and significantly lower in the two patients after heart transplant. ARFI may help screening patients who should be further imaged with CT or MRI.

Acknowledgments

We thank Valeria Lira for providing Figure 1A and Valdecir Marvulle for his statistical advice.

References

- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26:240–248
- Jacobs JP, Maruszewski B. Functionally univentricular heart and the Fontan operation: lessons learned about patterns of practice and outcomes from the congenital heart surgery databases of the European association for cardio-thoracic surgery and the society of thoracic surgeons. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013; 4:349–355
- Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation* 2007; 115:800–812
- Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* 2005; 91:839–846
- Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, et al. Outcome after a “perfect” Fontan operation. *Circulation* 1990; 81:1520–1536
- Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; 117:85–92
- Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation: effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:923–929
- Bradley E, Hendrickson B, Daniels C. Fontan liver disease: review of an emerging epidemic and management options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015; 17:51
- Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:1001–1012
- Bryant T, Ahmad Z, Millward-Sadler H, et al. Arterialised hepatic nodules in the Fontan circulation: hepatico-cardiac interactions. *Int J Cardiol* 2011; 151:268–272
- Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 2010; 16:6046–6057
- Guérin F, Wagner M, Liné A, et al. Hepatic proliferation and angiogenesis markers are increased after portal deprivation in rats: a study of molecular, histological and radiological changes. *PLoS One* 2015; 10:e0125493
- Astrani SK, Warnes CA, Kamath PS. Hepatocel-

Screening for Hepatic Nodules After Fontan Procedure

- lular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med* 2013; 368:1756–1757
14. Ewe SH, Tan JL. Hepatocellular carcinoma: a rare complication post Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2009; 4:103–106
 15. Ghafari AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1348–1352
 16. Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol* 2008; 61:504–508
 17. Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattil JJ, et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart* 2007; 93:579–584
 18. Kwon S, Scovel L, Yeh M, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma after Fontan procedure. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6:E55–E60
 19. Takuma Y, Fukada Y, Iwadou S, et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis after the Fontan procedure. *Intern Med* 2016; 55:3265–3272
 20. Oh C, Youn JK, Han JW, Kim GB, Kim HY, Jung SE. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure in a 16-year-old girl: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4823
 21. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:1884–1931
 22. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol* 2010; 26:e98–e117
 23. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-associated liver disease: proceedings from the American College of Cardiology stakeholders meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:3173–3194
 24. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31:2915–2957
 25. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49:1017–1044
 26. Melero-Ferrer JL, Osa-Sáez A, Buendía-Fuentes F, et al. Fontan circulation in adult patients: acoustic radiation force impulse elastography as a useful tool for liver assessment. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014; 5:365–371
 27. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR imaging: an update. *RadioGraphics* 2017; 37:1994–2017
 28. Bulut OP, Romero R, Mahle WT, et al. Magnetic resonance imaging identifies unsuspected liver abnormalities in patients after the Fontan procedure. *J Pediatr* 2013; 163:201–206
 29. Camposilvan S, Milanesi O, Stellan G, Pettenazzo A, Zancan L, D'Antiga L. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:177–182
 30. Yoo BW, Choi JY, Eun LY, Park HK, Park YH, Kim SU. Congestive hepatopathy after Fontan operation and related factors assessed by transient elastography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1498–1505
 31. Wallihan DB, Podberesky DJ. Hepatic pathology after Fontan palliation: spectrum of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2013; 43:330–338
 32. Babaoglu K, Binnetoglu FK, Aydogan A, et al. Hepatic adenomatosis in a 7-year-old child treated earlier with a Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2010; 31:861–864
 33. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12(suppl 1):168–180
 34. Poterucha JT, Johnson JN, Qureshi MY, et al. Magnetic resonance elastography: a novel technique for the detection of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma after the Fontan operation. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:882–894
 35. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *RadioGraphics* 2009; 29:1725–1748
 36. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT—initial observations. *Radiology* 2005; 234:468–478
 37. Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135:560–567
 38. Kutty SS, Peng QH, Danford DA, et al. Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the Fontan circulation: a vascular Doppler and elastography study. *Hepatology* 2014; 59:251–260
 39. Surrey LF, Russo P, Rychik J, et al. Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. *Hum Pathol* 2016; 57:106–115
 40. Maisey NR, Webb A, Flax GD, et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. *Br J Cancer* 2000; 83:287–293
 41. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5(suppl 1):S26

Fig. 1—Single ventricle and Fontan technique. **A**, Illustration shows extracardiac Fontan technique in patient with single ventricle and hepatic consequences. (Illustration by Lira V) **B**, 19-year-old woman with single ventricle. Contrast-enhanced CT in coronal plane shows extracardiac conduit (arrow) causing dilatation of inferior vena cava (asterisk), which leads to hepatomegaly and heterogeneous enhancement of liver parenchyma.

Horvat et al.

Fig. 2—25-year-old man with single ventricle, abdominal situs inversus, and asplenia who had hepatic nodule and small hypervascular enhancing lesions scattered in liver parenchyma, who underwent Fontan procedure. A, Contrast-enhanced CT (CECT) of thoracoabdominal transition shows single ventricle (asterisk) and periesophageal varices (arrowhead). B and C, CECT images in axial (B) and coronal (C) planes show hepatomegaly, liver nodularity, small hypervascular enhancing lesions (arrows, B), ascites, and enlargement of portal vein (arrow, C). D–F, MR images show that patient also had hepatic nodules, and biggest one (arrows) was hypervascular on arterial phase (D), had washout appearance on portal phase (E), and increased uptake in hepatobiliary phase (F).

Fig. 3—Mean liver stiffness measured on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography. A and B, Box plots show liver stiffness in patients with and without previous heart transplant (A) and in patients with and without hepatic nodules (B). Vertical lines denote 95% CIs, and asterisks denote outliers.

Screening for Hepatic Nodules After Fontan Procedure

Fig. 4—ROC curve of liver stiffness on acoustic radiation force impulse elastography as predictor of hepatic nodule.

APPENDIX 1: Acoustic Radiation Force Impulse Elastography Protocol

Acoustic radiation force impulse elastography was performed with the patient lying in the dorsal decubitus position with the right arm in maximal abduction; imaging was performed of the right lobe of the liver, through the intercostal spaces. The measurements were obtained with assistance by a real-time B-mode ultrasound image. The ROI used to measure the shear-wave propagation velocity was in the right hepatic lobe, 15 mm below the liver capsule, with a maximum thickness of 8 cm, and far from large vascular structures and the gallbladder. Ten valid measurements (meters per second) were obtained for each patient. The median value was determined as the representative measurement. Unreliable results were defined as an interquartile range ratio greater than 30%.

APPENDIX 2: CT Protocol

CT was performed using the following scanning parameters: maximum of 300 mA (varying according to the patient's weight), 120 kVp, 0.8-second tube rotation time, and pitch of 1.375/1 mm/rotation. Images were acquired before and after IV injection of 1.5 mL/kg of iodinated contrast agent (iopromide; Ultravist, Bayer Schering Pharma), at a rate of 4 mL/s using a power injector, followed by a 25-mL saline flush. Bolus-tracking software was used to trigger the arterial phase scans at 15 seconds after contrast enhancement of the upper abdominal aorta to an attenuation threshold of 150 HU. The portal venous and delayed phases started at a fixed delay of 60 and 90 seconds, respectively, after the contrast agent injection.

APPENDIX 3: MRI Protocol

The MRI protocols were performed with standard sequences, including respiratory-triggered axial T2-weighted fat- and non-fat-suppressed images, coronal single-shot T2-weighted images, axial T1-weighted in- and opposed-phase images, and axial DW images with b values of 0, 100, and 700 s/mm². Unenhanced, arterial phase (20 seconds), portal phase (60 seconds), late phase (90 seconds), and 20-minute delayed hepatobiliary phase images were obtained using a T1-weighted 3D turbo field-echo sequence (T1-weighted high-resolution isotropic volume examination; THRIVE, Philips Healthcare) with spectral attenuated inversion recovery fat suppression. DWI sequences were performed before the administration of gadoteric acid, and the timing for the arterial phase imaging was determined using MR fluoroscopic bolus detection.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Jacobs JP, Maruszewski B. Functionally univentricular heart and the fontan operation: lessons learned about patterns of practice and outcomes from the congenital heart surgery databases of the European association for cardio-thoracic surgery and the society of thoracic surgeons. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2013;4(4):349-55.
2. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240-8.
3. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation.* 2007;115(6):800-12.
4. Glenn WWL. Circulatory bypass of the right side of the heart. 4. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery - Report of Clinical Application. *N Engl J Med.* 1958;259(3):117-20.
5. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):682-95.
6. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(2):228-32.
7. Ocello S, Salviato N, Marcelletti CF. Results of 100 consecutive extracardiac conduit Fontan operations. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(6):433-7.

8. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure - modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*. 1990;82(5):1681-9.
9. Bridges ND, Mayer JE, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation*. 1992;86(6):1762-9.
10. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart*. 2005;91(6):839-46.
11. Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, et al. Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation*. 1990;81(5):1520-36.
12. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):344-52; discussion 53.
13. Stamm C, Friebs I, Mayer JE, Jr., Zurakowski D, Friedman JK, Moran AM, et al. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(1):28-41.
14. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, et al. Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1291-9.
15. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, et al. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2065-73.
16. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation--effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(6):923-9.

17. McCrindle BW, Williams RV, Mital S, Clark BJ, Russell JL, Klein G, et al. Physical activity levels in children and adolescents are reduced after the Fontan procedure, independent of exercise capacity, and are associated with lower perceived general health. *Arch Dis Child*. 2007;92(6):509-14.
18. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):85-98.
19. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):85-98.
20. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Jr., Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117(1):85-92.
21. Jacobs ML, Pourmoghadam KK. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(6):457-64.
22. van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JG, Mulder BJ. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart*. 1999;82(1):40-6.
23. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1348-52.
24. Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, Hacking N, Stedman B, Millward-Sadler H, et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart*. 2007;93(5):579-84.

25. Camposilvan S, Milanesi O, Stellin G, Pettenazzo A, Zancan L, D'Antiga L. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):177-82.
26. Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, Haw M, Vettukattill JJ, Salmon AP, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol.* 2008;61(4):504-8.
27. Babaoglu K, Binnetoglu FK, Aydogan A, Altun G, Gurbuz Y, Inan N, et al. Hepatic adenomatosis in a 7-year-old child treated earlier with a Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(6):861-4.
28. Shah H, Kuehl K, Sherker AH. Liver disease after the Fontan procedure: what the hepatologist needs to know. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):428-31.
29. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, Kim GB, Kwon BS, Lee SY, et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart.* 2010;96(21):1750-5.
30. Bryant T, Ahmad Z, Millward-Sadler H, Burney K, Stedman B, Kendall T, et al. Arterialised hepatic nodules in the Fontan circulation: hepatico-cardiac interactions. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):268-72.
31. Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS. Hepatocellular Carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1756-7.
32. Wallihan DB, Podberesky DJ. Hepatic pathology after Fontan palliation: spectrum of imaging findings. *Pediatr Radiol.* 2013;43(3):330-8.
33. Shimizu M, Miyamoto K, Nishihara Y, Izumi G, Sakai S, Inai K, et al. Risk factors and serological markers of liver cirrhosis after Fontan procedure. *Heart Vessels.* 2016;31(9):1514-21.

34. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*. 1999;341(12):866-70.
35. Wang A, Book WM, McConnell M, Lyle T, Rodby K, Mahle WT. Prevalence of hepatitis C infection in adult patients who underwent congenital heart surgery prior to screening in 1992. *Am J Cardiol*. 2007;100(8):1307-9.
36. Chen CA, Wang JK, Lue HC, Hua YC, Chang MH, Wu MH. A shift from underweight to overweight and obesity in Asian children and adolescents with congenital heart disease. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(4):336-43.
37. Cohen MS. Clinical practice: the effect of obesity in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171(8):1145-50.
38. Bradley E, Hendrickson B, Daniels C. Fontan liver disease: review of an emerging epidemic and management options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(11):51.
39. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1001-12.
40. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6046-57.

41. Guérin F, Wagner M, Liné A, Zappa M, Fasseu M, Paradis V, et al. Hepatic proliferation and angiogenesis markers are increased after portal deprivation in rats: a study of molecular, histological and radiological changes. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125493.
42. Ewe SH, Tan JL. Hepatocellular carcinoma - a rare complication post Fontan operation. *Congenital Heart Disease*. 2009;4(2):103-6.
43. Takuma Y, Fukada Y, Iwadou S, Miyatake H, Uematsu S, Okamoto R, et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis after the Fontan procedure. *Internal Medicine*. 2016;55(22):3265-72.
44. Oh C, Youn JK, Han JW, Kim GB, Kim HY, Jung SE. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure in a 16-year-old girl: A case report. *Medicine*. 2016;95(41).
45. Ibarrola C, Castellano VM, Colina F. Focal hyperplastic hepatocellular nodules in hepatic venous outflow obstruction: a clinicopathological study of four patients and 24 nodules. *Histopathology*. 2004;44(2):172-9.
46. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(21):1884-931.
47. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, Schwerzmann M, Vonder Muhll I, Khairy P, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol*. 2010;26(3):e98-117.
48. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, Aboulhosn J, Beekman RH, Book W, et al. Fontan-associated liver disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3173-94.

-
49. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.
50. Hellström M, Svensson MH, Lasso A. Extracolonic and incidental findings on CT colonography (virtual colonoscopy). *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):631-8.
51. Yee J, Kumar NN, Godara S, Casamina JA, Hom R, Galdino G, et al. Extracolonic abnormalities discovered incidentally at CT colonography in a male population. *Radiology*. 2005;236(2):519-26.
52. Heuman DM, Mihai AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*. 2007;13(1):30-7.
53. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *Radiographics*. 2017;37(7):1994-2017.
54. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
55. Kuwabara M, Niwa K, Toyoda T, Shirai T, Tateno S, Ohuchi H, et al. Liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma occurring late after the Fontan procedure - A nationwide survey in Japan. *Circ J*. 2018;82(4):1155-60.

56. Munsterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, Bronkhorst CM, Ronot M, van Wette M, et al. The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort. *Eur Heart J*. 2018.
57. Ginde S, Hohenwarter MD, Foley WD, Sowinski J, Bartz PJ, Venkatapuram S, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in adult patients following the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):235-42.
58. Bulut OP, Romero R, Mahle WT, McConnell M, Braithwaite K, Shehata BM, et al. Magnetic resonance imaging identifies unsuspected liver abnormalities in patients after the Fontan procedure. *J Pediatr*. 2013;163(1):201-6.
59. Elder RW, Parekh S, Book WM. More on hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med*. 2013;369(5):490.
60. Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1756-7.
61. Kwon S, Scovel L, Yeh M, Dorsey D, Dembo G, Krieger EV, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma after Fontan procedure. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(3):E55-60.
62. Poterucha JT, Johnson JN, Qureshi MY, O'Leary PW, Kamath PS, Lennon RJ, et al. Magnetic resonance elastography: A novel technique for the detection of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma after the Fontan operation. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):882-94.
63. Yoo BW, Choi JY, Eun LY, Park HK, Park YH, Kim SU. Congestive hepatopathy after Fontan operation and related factors assessed by transient elastography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1498-505.

64. Jitta DJ, Wagenaar LJ, Mulder BJM, Guichelaar M, Bouman D, van Melle JP. Three cases of hepatocellular carcinoma in Fontan patients: Review of the literature and suggestions for hepatic screening. *Int J Cardiol.* 2016;206:21-6.
65. Conroy MR, Moe TG. Hepatocellular carcinoma in the adult Fontan patient. *Cardiol Young.* 2017;27(2):407-9.
66. Bae JM, Jeon TY, Kim JS, Kim S, Hwang SM, Yoo SY, et al. Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings. *Eur J Radiol.* 2016;85(4):850-6.
67. Hofferberth SC, Singh TP, Bastardi H, Blume ED, Fynn-Thompson F. Liver abnormalities and post-transplant survival in pediatric Fontan patients. *Pediatr Transplant.* 2017;21(8).
68. Wells ML, Hough DM, Fidler JL, Kamath PS, Poterucha JT, Venkatesh SK. Benign nodules in post-Fontan livers can show imaging features considered diagnostic for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(11):2623-31.
69. Nandwana SB, Olaiya B, Cox K, Sahu A, Mittal P. Abdominal imaging surveillance in adult patients after Fontan procedure: risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2018;47(1):19-22.
70. Martínez-Quintana E, Monescillo A, Rodríguez-González F. Hepatocellular carcinoma in a non-failing Fontan circulation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(5):375.

-
71. Fidai A, Dallaire F, Alvarez N, Balon Y, Clegg R, Connelly M, et al. Non-invasive investigations for the Diagnosis of Fontan-associated liver disease in pediatric and adult Fontan patients. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:15.
72. Buendía-Fuentes F, Melero-Ferrer JL, Plaza-López D, Rueda-Soriano J, Osa-Saez A, Aguero J, et al. Noninvasive liver assessment in adult patients with Fontan circulation using acoustic radiation force impulse elastography and hepatic magnetic resonance imaging. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(1):22-30.
73. Suna N, Özer Etik D, Öcal S, Hilmioğlu F. Hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis after the Fontan procedure. *Gastroenterol Nurs*. 2018;41(1):68-71.
74. Song J, Kim K, Huh J, Kang IS, Kim SH, Yang JH, et al. Imaging assessment of hepatic changes after Fontan surgery. *Int Heart J*. 2018;59(5):1008-14.
75. Mazzairelli C, Cannon MD, Hudson M, Heaton N, Sarker D, Kane P, et al. Hepatocellular carcinoma as a complication of vascular disease of the liver after Fontan procedure. *Hepatology*. 2019;69(2):911-3.
76. Wang D, Marshall D, Veldtman G, Gupta A, Trout AT, Villafane J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma after Fontan procedure in an adult with visceral heterotaxy. *Pathol Res Pract*. 2018;214(6):914-8.
77. Engelhardt EM, Trout AT, Sheridan RM, Veldtman GR, Dillman JR. Focal liver lesions following Fontan palliation of single ventricle physiology: A radiology-pathology case series. *Congenit Heart Dis*. 2018.

-
78. Diaz ES, Dillman JR, Veldtman GR, Trout AT. MRI measured liver stiffness does not predict focal liver lesions after the Fontan operation. *Pediatr Radiol*. 2019;49(1):99-104.
79. Ackerman T, Geerts A, Van Vlierberghe H, De Backer J, François K. Hepatic changes in the Fontan circulation: identification of liver dysfunction and an attempt to streamline follow-up screening. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(8):1604-13.
80. Kaulitz R, Haber P, Sturm E, Schäfer J, Hofbeck M. Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation. *Herz*. 2014;39(1):98-104.
81. Horvat N, Rocha MS, Chagas AL, Oliveira BC, Pacheco MP, Binotto MA, et al. Multimodality screening of hepatic nodules in patients with congenital heart disease after Fontan procedure: role of Ultrasound, ARFI Elastography, CT, and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(6):1212-20.
82. Serai SD, Wallihan DB, Venkatesh SK, Ehman RL, Campbell KM, Sticka J, et al. Magnetic resonance elastography of the liver in patients status-post Fontan procedure: feasibility and preliminary results. *Congenit Heart Dis*. 2014;9(1):7-14.
83. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the Fontan operation. *Am J Cardiol*. 2015;115(2):249-52.
84. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl. 1):168-80.
85. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics*. 2009;29(6):1725-48.

-
86. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Correlation with histopathologic findings and spiral CT - Initial observations. *Radiology*. 2005;234(2):468-78.
87. Yamada K, Shinmoto H, Kawamura Y, Wakamatsu H, Kawauchi T, Soga S, et al. Transarterial embolization for pediatric hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis. *Pediatr Int*. 2015;57(4):766-70.
88. Melero-Ferrer JL, Osa-Saez A, Buendia-Fuentes F, Ballesta-Cunat A, Flors L, Rodriguez-Serrano M, et al. Fontan circulation in adult patients: acoustic radiation force impulse elastography as a useful tool for liver assessment. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;5(3):365-71.
89. Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, Sarrazin C, Schwarz P, Herrmann E, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(3):560-7.
90. Kutty SS, Peng QH, Danford DA, Fletcher SE, Perry D, Talmon GA, et al. Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the fontan circulation: a vascular doppler and elastography study. *Hepatology*. 2014;59(1):251-60.
91. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S26.
92. Bouchardy J, Meyer P, Yerly P, Blanche C, Hullin R, Giostra E, et al. Regression of advanced liver fibrosis after heart transplantation in a patient with prior Fontan surgery for complex congenital heart disease. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e003754.

93. Surrey LF, Russo P, Rychik J, Goldberg DJ, Dodds K, O'Byrne ML, et al. Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. *Hum Pathol.* 2016;57:106-15.