LUCAS SOUTO NACIF

**Elastografia hepática em pacientes com
carcinoma hepatocelular em triagem para
transplante de fígado**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Wellington Andraus

Coorientadora: Dra. Denise Cerqueira Paranaguá
Vezozzo

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nacif, Lucas Souto

Elastografia hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular em triagem
para transplante de fígado / Lucas Souto Nacif. -- São Paulo, 2014.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Wellington Andraus.

Coorientadora: Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo

Descritores: 1.Transplante de fígado 2.Técnicas de imagem por elasticidade
3.Doença hepática terminal 4.Carcinoma hepatocelular

USP/FM/DBD-379/14

Dedicatória

Este trabalho é dedicado primeiramente à Deus e minha família, em especial a minha querida esposa Graziela e ao meu querido filho Mateus. Principalmente pela compreensão e pelo total apoio para a realização do mesmo.

Como base de minha formação familiar, para conseguir alcançar os meus objetivos, não posso esquecer de dedicar este trabalho aos meus queridos avós que foram e são exemplos de pessoas e de vida. Assim como, aos meus amados pais, por serem quem são e por estarem presentes em minha vida em todos os momentos.

Aos meus queridos irmãos, Marcelo e Tiago, e suas respectivas esposas por sempre estarem ao meu lado e me apoiando.

Aos meus verdadeiros amigos, que por muitas vezes não pude estar presente como gostaria e sempre foram tão compreensivos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque primeiramente pela oportunidade para a realização deste trabalho, pela confiança concedida, pelos inúmeros exemplos de conquistas, ensinamentos e de formação profissional.

Ao Prof. Dr. Wellington Andraus pela incansável orientação neste trabalho, assim como em diversas outras produções científicas que conseguimos concretizar ao longo desses poucos anos. Sinto-me honrado por ter sido seu primeiro orientado de pós graduação com o trabalho experimental de Mestrado e agora neste promissor trabalho clínico com o Doutorado.

À Dra. Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo pela busca incansável pelos resultados na realização deste trabalho. Assim como, pela amizade adquirida, com constante dedicação e profissionalismo.

Aos professores doutores Flair José Carrilho e Venâncio Avancini Ferreira Alves pelo exemplo profissional, acadêmico, apoio na realização deste promissor trabalho e fundamentais ensinamentos.

Aos amigos e colegas da Divisão de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP que me proporcionaram grande desenvolvimento pessoal e profissional durante a elaboração deste trabalho.

Aos colegas do ambulatório da Divisão de Transplantes de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP devido as inúmeras vezes disponíveis e colaborativos.

Aos colegas fundamentais no andamento e conclusão deste trabalho a aluna de iniciação científica Alina Matsuda, as funcionárias Conceição e Norma de Oliveira Maia, e o estatístico Márcio Augusto Diniz.

Ao amigo Ricardo Augusto de Castro Lopes pela intocável ajuda na correção da redação do trabalho.

À senhora Vilma de Jesus Libério pela disponibilidade e atenção que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

*" O pessimista vê dificuldade em cada oportunidade;
o otimista vê oportunidade em cada dificuldade."*

Winston Churchill

Normalização Adotada

Esta dissertação 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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	9
3 MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1 Aspectos éticos.....	12
3.2 Material.....	12
3.3 Métodos.....	13
3.3.1 Dados clínicos e epidemiológicos	13
3.3.2 Dados laboratoriais e bioquímicos	14
3.3.3 Ultrassonografia Doppler de abdome	14
3.3.4 Elastografia (Fibroscan® e ARFI®)	15
3.3.5 Análise estatística	17
3.4 Origem dos recursos financeiros	18
4 RESULTADOS.....	19
4.1 Dados clínicos e demográficos de toda a população.....	20
4.2 Elastografia nos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC)	24
4.3 Análise comparativa dos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) e sem CHC.....	26
4.4 Resultados gerais e seguimento.....	35
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÕES	47
7 REFERÊNCIAS.....	49
8 ANEXOS	58
8.1 Aprovação Plataforma Brasil	59
8.2 Desmembramento Subprojeto Doutorado	63

8.3	Premiação no XII SBAD 2013 / Apresentação Congresso Nacional.....	64
8.4	Apresentação Congresso Internacional em Londres 2014 ILTS.....	69
8.5	Bolsista CNPQ Iniciação Científica com o Projeto: <i>Elastografia hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular em triagem para transplante de fígado.</i>	72
8.6	Prêmio Dr. Eduardo Carone Filho – FITX 2013.....	74
8.7	Apresentação Oral Congresso Internacional – FITX 2013.....	77

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

A	albumina
AASLD	Associação Americana para Estudo de Doença do Fígado
AFP	alfa-feto proteína
ANOVA	análise de variância
ARFI	força impulso por radiação acústica
AST	aspartato aminotransferase
ALT	alanino aminotransferase
BT	bilirrubina total
BD	bilirrubina direta
BH	biópsia hepática
CBP	cirrose biliar primária
CBS	cirrose biliar secundária
CH	cirrose hepática
CHC	carcinoma hepatocelular
cm	centímetros
cm ²	centímetros ao quadrado
cm/s	centímetros por segundo
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DP	desvio padrão
EASL	Associação Européia para o Estudo do Fígado

EP	erro padrão
ET	elastografia transitória
FA	fosfatase alcalina
GGT	gama glutamil transferase
g/dL	grama por decilitro
g/L	grama por litro
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corporal
INR	relação normalizada internacional
kPa	kiloPascal
MELD	modelo para doença hepática terminal
m/s	metros por segundo
NASH	esteato-hepatite não alcoólica
ng/dl	nanograma por decilitro
OH	alcoólica
OR	razão de chances
ROC	característica de operação do receptor
SHP	síndrome clínica de hipertensão portal
TP	tempo de protrombina
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
U/L	unidades por litro
USG	ultrassonografia

TABELAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes estudados.....	23
Tabela 2 - Elastografia transitória (Fibroscan®) e ARFI em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC)	25
Tabela 3 - Dados dos 103 pacientes comparativos CHC e não CHC	27
Tabela 4 - Regressão logística para presença de CHC nos pacientes estudados.....	28
Tabela 5 - Exames laboratoriais na população estudada.....	30
Tabela 6 - Características da Curva ROC para detecção de CHC pela elastografia (Fibroscan® e ET) e AFP.....	33
Tabela 7 - Elastografia pelo Fibroscan® e ARFI no parênquima hepático dos pacientes estudados com e sem CHC para etiologia VHC e alcoólica (OH), e MELD score	34
Tabela 8 - Valores da elastografia transitória (Fibroscan®), ARFI e MELD score avaliando mortalidade.....	36

FIGURAS

Figura 1 - Figura ilustrativa do aparelho de elastografia por ARFI® (<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>).....	15
Figura 2 - Figura ilustrativa da elastografia transitória Fibroscan®	15
Figura 3 - Organograma dos pacientes estudados no presente trabalho	21
Figura 4 - Relação das etiologias entre os grupos com CHC e sem CHC	29
Figura 5 - Classificação Child-Turcotte-Pugh (CTP) e Modelo para doença hepática terminal (MELD) entre os grupos com CHC e sem CHC	29
Figura 6 - Comparação do nível sérico de alfa-feto proteína (AFP) (ng/dL) entre os grupos com nódulo e sem nódulo	31
Figura 7 - Curva ROC da variável Fibroscan para presença de CHC nos pacientes etiologia VHC	32

Resumo

Nacif LS. *Elastografia hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular em triagem para transplante de fígado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: A cirrose é a oitava causa de mortalidade no mundo, e sua progressão e estadiamento são de extrema importância nos pacientes com doença terminal do fígado. A presença de cirrose é reconhecida como risco aumentado de carcinoma hepatocelular (CHC) e o seu aparecimento está diretamente relacionado ao grau de fibrose do fígado. Na última década, notou-se o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos métodos de predição do grau de fibrose e cirrose, através de métodos não-invasivos, com o objetivo de substituir a biópsia hepática. A população em lista de espera para transplante de fígado apresenta graus diferentes de fibrose hepática, que pode não estar diretamente relacionada ao MELD. Além disso, esses pacientes apresentam CHC no momento da triagem para transplante de fígado. Não existe avaliação desta população por elastografia. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi avaliar os pacientes em triagem para transplante de fígado, com e sem carcinoma hepatocelular, pela elastografia hepática com Fibroscan® e ARFI. **MÉTODO:** Foram estudados 103 pacientes adultos do ambulatório de triagem da Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo HC/FMUSP, no período de outubro de 2012 à dezembro de 2013. A amostragem foi por conveniência e foram avaliados dados clínicos, epidemiográficos, laboratoriais, imagem, elastográficos e o desfecho. Análise de elastografia transitória (ET) foi feita pelo Fibroscan® TM (Echosens, França) e força impulso por radiação acústica (ARFI) (Siemens Acuson S2000, Alemanha) nos grupos com e sem CHC comprovados de acordo com orientação de diagnóstico pelas diretrizes europeias (EASL) e americanas (AASLD). Para a análise estatística foi realizado o teste de Mann-Whitney, teste não paramétrico aplicado para duas amostras independentes; o teste de Fisher e o método ANOVA através do teste de Kruskal-Wallis ou teste de Tukey para comparações múltiplas. Foi realizado também a curva ROC para avaliação dos testes diagnósticos e ponto de corte. O valor considerado de p significativo foi <0,05. **RESULTADOS:** Entre os pacientes avaliados, a maioria foi de homens (68%), com idade média de $53 \pm 11,5$ anos. A etiologia mais comum foi o vírus da hepatite C (VHC) em 34,9%. A classificação pelo score Child-Turcotte-Pugh (CTP) mostrou: pacientes classe A em 38,4%, classe B em 47,2% e classe C em 14,2%. O valor do MELD médio dos pacientes foi de 14,75 ($\pm 6,45$) e a mediana de 14 (variando, 6 - 32). Na população estudada de 103 pacientes, a ET (Fibroscan®) foi realizada com sucesso em 75 de 103 pacientes e ARFI em 78 de 78 pacientes. A etiologia VHC e elevados valores de alfa-feto proteína foram fatores de risco para a presença de CHC. Os valores de MELD mais elevados foram significativos nos pacientes que evoluíram a óbito. A curva ROC mostrou respectivamente sensibilidade e especificidade para a AFP de 50% e 86% (valor de corte 9,1); ET (valor de corte 9 kPa) 92% e 17%; e ARFI 21% e 92% (valor de corte 2,56 m/s). O valor médio da ET nos

pacientes com CHC foi de $30,4 \pm 21,0$ kPa, do ARFI do parênquima hepático foi de $1,97 \pm 0,64$ e ARFI do nódulo hepático foi de $1,89 \pm 0,74$.
CONCLUSÃO: Os pacientes em triagem para transplante de fígado com carcinoma hepatocelular apresentam valores elevados de elastografia tanto pelo Fibroscan® quanto pelo ARFI®. A elastografia apresenta-se como uma importante ferramenta não invasiva para o acompanhamento de cirróticos graves podendo ajudar no manejo do carcinoma hepatocelular.

Descritores: 1.transplante de fígado; 2.elastografia; 3. estágio final de doença hepática; 4. carcinoma hepatocelular.

Summary

Nacif LS. *Liver elastography in patients with hepatocellular carcinoma in screening for liver transplantation* [tesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

INTRODUCTION: Cirrhosis is the eighth leading cause of mortality worldwide and its progression and staging are extremely important in patients with end liver disease. The presence of cirrhosis is recognized as an increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC) and its incidence is directly related to the degree of liver fibrosis. In the last decade, was noted the development and improvement of methods for predicting the degree of fibrosis and cirrhosis using non-invasive methods, aiming to replace the liver biopsy. The population on the liver transplant waiting list presents different degrees of liver fibrosis, which may not be directly related to MELD. In addition, these patients have HCC at the time of screening for liver transplantation. There is no evaluation of this population by elastography. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate patients on screened to the list for liver transplantation, with and without hepatocellular carcinoma, by liver elastography with Fibroscan and ARFI. **METHOD:** Were studied 103 adult patients from the screening for liver transplantation waiting list on the Liver and Gastrointestinal Transplant Division HC/FMUSP from October 2012 to December 2013. Sampling for convenience and evaluation clinical data, epidemiological, laboratory, imaging, elastography findings and outcome. Analysis of transient elastography (TE) by Fibroscan TM (Echosens, France) and Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) by (Siemens Acuson S2000, Germany) in patients with and without HCC proven in accordance with guidelines of diagnosis EASL/AASLD. Fisher's ANOVA or Kruskal-Wallis tests Whitney-Mann Test were performed. Tukey and define cut-of for examinations with ROC curves. The p value considered was < 0.05. **RESULTS:** Among the patients, the majority were men (68%), mean age 53 ± 11.5 years. This is the most common cause of hepatitis C virus (HCV) 34.9%. The classification by Child-Turcotte-Pugh score (CTP) showed: class A patients in 38.4%, 47.2% in class B and class C in 14.2%. The average value of MELD patients was 14.75 (± 6.45) and a median of 14 (range, 6-32). In the study population of 103 patients, the ET (Fibroscan) was successfully performed in 75 of 103 patients and ARFI in 78 of 78 patients. The HCV etiology and high levels of alpha-fetoprotein were risk factors for the presence of HCC. MELD values were significant higher in patients who died. The ROC curve shown respectively sensitivity and specificity for AFP of 50% and 86% (cutoff 9.1); ET (9 cutoff kPa) 92% to 17%; and ARFI 21% and 92% (cut-off 2.56 m / s). The average value of ET in HCC patients was 30.4 ± 21.0 kPa, the ARFI parenchymal liver was 1.97 ± 0.64 and ARFI liver nodules was 1.89 ± 0.74. **CONCLUSION:** Patients in screening for liver transplantation with hepatocellular carcinoma have elevated values of both elastography by Fibroscan as the ARFI®. Elastography is presented as an important non-invasive tool for monitoring severe cirrhosis may help in management of hepatocellular carcinoma.

Descriptors: 1. liver transplantation; 2. elastography; 3. end stage liver disease; 4. hepatocellular carcinoma.

1 - INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A cirrose é a oitava causa de mortalidade no mundo e está associada com significativa morbidade ¹. A avaliação da cirrose e da fibrose hepática é de extrema importância nos pacientes com doença do fígado ² e o prognóstico depende do grau e da progressão da fibrose ³. A avaliação da fibrose hepática é essencial nas hepatopatias crônicas porque o correto estadiamento da doença relaciona-se diretamente com as decisões terapêuticas.

A maior parte da morbidade e da mortalidade em pacientes com cirrose é atribuível à transição para um estado clínico avançado descompensado. Além disso, a presença de cirrose é reconhecida como risco aumentado de carcinoma hepatocelular (CHC) ^{4,5}. Duas fases distintas de cirrose com diferentes implicações prognósticas foram definidas: cirrose compensada (estágio 4 de fibrose, com ou sem varizes esofágicas) e descompensada (varizes com hemorragia, encefalopatia hepática, ascite, peritonite bacteriana espontânea, e/ou síndrome hepato-renal). Existe uma correlação positiva da fibrose com a morbidade, ou seja, quanto maior a fibrose maior a morbimortalidade do paciente ^{5,6}.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o sexto tumor mais comum e a terceira causa mais frequente de morte por câncer. Mais de 700.000 casos

desta doença maligna foram diagnosticados em 2008 em todo o mundo, e com uma incidência de 16 casos por 100.000 habitantes ⁷. O CHC desenvolve-se, geralmente, no contexto de uma doença hepática crônica, mais comumente na hepatite viral, e possui uma distribuição geográfica heterogênea que, provavelmente, reflete as diferenças na prevalência dos fatores de risco nas distintas áreas do mundo. Por exemplo, a infecção pelo vírus da hepatite crônica B (VHB) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CHC, especialmente no leste da Ásia e na África Subsaariana e mais de 60% dos casos de CHC são atribuíveis ao VHB. A China é responsável por mais de 50% dos casos de CHC do mundo (taxa de incidência padronizada pela idade: homens, 35,2/100.000; mulheres, 13,3/100.000) ⁸. Em contraste, os registros de aumentos na incidência do CHC em áreas de baixa taxa são os encontrados nos Estados Unidos, Reino Unido (Europa) e Austrália. Postula-se, no entanto, que o aumento da incidência em áreas de baixa taxa pode estar relacionado a uma maior prevalência do vírus da hepatite C (VHC) ⁸. A incidência de CHC aumenta com a idade, e é 4 a 8 vezes mais comum no sexo masculino ⁹.

O carcinoma hepatocelular é uma doença comum do fígado e sua incidência vem aumentando progressivamente ^{10,11}. O aparecimento do carcinoma hepatocelular está diretamente relacionado ao grau de fibrose do fígado ⁴ e o seu prognóstico é muito ruim caso não seja tratado nos seus estádios iniciais ¹². Estudos relatam que a medida não invasiva da consistência hepática por elastografia e elastometria está bem relacionada com o grau de fibrose do fígado comparado com a biópsia hepática, que é o

exame padrão-ouro¹³. *Masuzaki et al.* recentemente relataram que o grau de endurecimento hepático medido por elastografia está diretamente relacionado com o surgimento e diagnóstico do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes infectados pelo VHC¹⁴.

O paciente com carcinoma hepatocelular apresenta-se, geralmente, num estágio tardio da sua história natural, tendo muitas vezes doença intratável à apresentação. A sobrevivência média nesta fase avançada varia entre 6 e 20 meses. O diagnóstico de carcinoma hepatocelular, em geral, pode ser difícil e muitas vezes requer o uso de marcadores sorológicos, modalidades de imagem e confirmação histológica^{9, 15, 16}.

A periodicidade da avaliação de pacientes cirróticos com ultrassonografia (USG) ainda é controverso na literatura considerando a variação das diretrizes ocidentais e orientais. A Associação Européia para o Estudo do Fígado recomenda a realização de exame de ultrassonografia com intervalo de 6 meses para pacientes cirróticos¹⁶. Entretanto, já foi descrito que o intervalo de 3 meses detecta mais lesões menores que o de 6 meses, embora com maior número de falsos positivos¹⁷. Em nossa instituição, num seguimento de 10 anos com 884 pacientes, foram observados 72 casos (8,1%) que desenvolveram o CHC com mediana de 21,4 meses, com uma taxa anual de incidência 2,8% e 14,3% em 5 anos¹⁸.

A biópsia hepática (BH) ainda é considerada o "padrão-ouro" para a avaliação da fibrose hepática, apesar de ser um procedimento invasivo e não estar totalmente livre de riscos^{2, 3, 19}. Por outro lado, a biópsia hepática não é bem aceita por todos os pacientes, devido a sua natureza invasiva e à

dor que provoca, e também há o risco, mesmo que pequeno, de complicações associadas, como sangramento, dor local, perfuração de vesícula ¹⁹. Outra limitação da biópsia, com crítica pertinente é que se avalia apenas 1/50.000 do volume total do fígado ²⁰. Além disso, é recomendado amostras contendo 8-12 espaços portais completos, que usualmente correspondem no mínimo 15-16mm de comprimento com agulha de 16 G com objetivo de se obter informação confiável e informativa do material, e isto nem sempre é possível ²¹.

Na última década, notou-se o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos métodos de predição do grau de fibrose e cirrose, através de métodos não-invasivos, com o objetivo de substituir a biópsia. Destaca-se que as dimensões da amostra destes métodos é de 1/500 do volume total do fígado, ou seja 100 vezes maior que a amostra da biópsia. Estes métodos são baseados em imagem tal como o ultrassom com a elastografia percutânea transitória (*Fibroscan*®) (de Lédinghen V, 2010) assim como o ultrassom na elastometria pelo ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) ^{2, 22}.

A Elastografia transitória (ET) é realizada com o aparelho Fibroscan® (Echosens, Paris, França), que incorpora uma sonda de ultrassom transdutor de 5MHz acoplada no eixo de um vibrador. O vibrador gera uma vibração completamente indolor (com uma frequência de 50Hz e amplitude de 2mm), com propagação de onda elástica através da pele, subcutâneo e fígado. A velocidade da onda transversal, de cisalhamento (expresso em kilopascal-kPa) está diretamente relacionada com o grau de rigidez do tecido ^{23, 24}.

A medição da rigidez do fígado, utilizando a elastografia transitória (ET, Fibroscan®) ²⁵, é precisa na identificação de fibrose e é o método mais amplamente utilizado, principalmente na Europa. A ET é método validado em casos como cirrose de etiologia viral (hepatite crônica B e C), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença hepática gordurosa, bem como na hipertensão portal ^{25, 26, 27} e incluindo a avaliação de fígado em pacientes transplantados ^{2, 13, 28, 29}. No entanto, o Fibroscan® apresenta algumas limitações, como em pacientes com espaço intercostal estreito que impossibilitam sua realização, o alto índice de massa corporal e ascite volumosa ³⁰. Em adição, na vigência de quadros agudos e colestáticos pode ocorrer um resultado falso positivo, pelo falso aumento dos valores de rigidez hepática, por exemplo, na hepatite aguda ³¹, na colestase extra-hepática ³², e mesmo na esteatose ^{26, 29}.

Nos últimos anos, estudos também têm validado a aplicação da elastometria ARFI® para a avaliação da rigidez do fígado. A elastometria por “Radiação Acústica por Impulso de Força” (ARFI) é realizada com um aparelho de ultrassom Acuson S2000TM Siemens (Siemens AG, Erlangen, Alemanha sistema de ultra-som). O princípio deste método é baseado no exame do tecido com indução de uma tensão entre tecidos duros e os mais macios, excitando mecanicamente o tecido. A sonda do transdutor do ultrassom gera automaticamente uma energia mecânica de curta duração, um impulso acústico (através dos cristais piezoelétricos) gerando deslocamentos lateralizados localizados no tecido examinado do fígado. Os deslocamentos resultam em cisalhamento devido à propagação de ondas

para longe da região de excitação ³³. As ondas de cisalhamento avaliam a velocidade de propagação transversal em metros por segundo, que aumenta com o grau da fibrose. A estimativa de velocidade da onda de cisalhamento é quantificada, em uma região anatômica, focada em uma região de interesse através do posicionamento de uma caixa de amostra (ROI, região de interesse de dimensões pré-definidas (10 X 5mm), fornecida pelo sistema ^{34, 35}. A medição de ARFI elastografia é normalmente realizada no lobo direito do fígado através do sétimo ao décimo espaços intercostais, e o paciente em posição supina, com o braço direito em abdução. Os pacientes são orientados a paralisar a respiração durante um momento no final da expiração de modo a minimizar o movimento de respiração durante o exame. As medições do ARFI[®] são obtidas a uma profundidade de 1-2cm a partir da cápsula do fígado, evitando grandes vasos e fissuras no fígado. Um total de 10 medidas válidas são realizadas em todos os pacientes e um valor médio é calculado, o resultado é expresso em m/s ^{34, 35}.

A literatura vem demonstrado a utilização da elastografia nas diversas doenças hepáticas e a escolha do melhor método ainda não está bem definida, mas existem situações específicas para cada aparelho. Os dois métodos podem ter seus valores e resultados uniformizados de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{kPa} = 3 \cdot v(\text{m/s})^2$$

objetivando uma concordância entre os resultados obtidos pelos dois métodos de elastografia ²⁴.

Foucher et al. verificaram que os pacientes cirróticos apresentam elastografia que varia entre 17,6 a 75kPa ³⁶. No trabalho de *Masuzaki et al.*, os pacientes com hepatopatia crônica pelo VHC estratificados por elastografia apresentaram maior chance de CHC por ano: entre 10,1 a 15kPa, risco de CHC/ano de 2,9%; entre 15,1 a 20kPa, de 5%; entre 20,1 a 25kPa, de 8,3%; >25kPa, de 14,4% ¹⁴.

A população em lista de espera para transplante de fígado apresenta graus diferentes de fibrose hepática, que pode não estar diretamente relacionada ao MELD, já que este avalia também a creatinina. Contudo, faltam dados na literatura sobre essa população específica em triagem e lista para o transplante de fígado com dados da elastografia hepática, assim como sobre os pacientes com carcinoma hepatocelular. Com isso, tivemos o propósito de avaliar os valores do ARFI[®] e Fibroscan[®], e correlacionar seus valores no carcinoma hepatocelular na triagem para lista de transplante de fígado.

2 - OBJETIVO

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar os pacientes em triagem para transplante de fígado, com e sem carcinoma hepatocelular, pela elastografia hepática com Fibroscan[®] e ARFI[®].

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq, HC-FMUSP), Plataforma Brasil e foram respeitadas as normas de conduta e os princípios éticos, segundo a *Declaração de Helsinque (1975) – 6ª revisão, realizada na 59ª Assembléia Médica Mundial, em Seul, Coréia do Sul, em outubro de 2008*.

Os pacientes selecionados para o trabalho foram esclarecidos e informados sobre o mesmo, e assim aceitaram e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sobre os moldes éticos da Plataforma Brasil e CAPPesq.

3.2 Material

Os pacientes que participaram deste estudo vieram do ambulatório de triagem da Divisão de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas - Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Foram estudados prospectivamente 103 pacientes adultos cirróticos ou com doença hepática grave, no período de outubro de 2012 a dezembro de 2013, e a amostragem foi por conveniência. A partir da triagem dos pacientes, obtivemos um grupo com nódulo suspeito para CHC e um grupo sem nódulo, posteriormente o diagnóstico de CHC foi comprovado por exame de imagem contrastado, evidenciando arterialização do tumor e "wash-out", de acordo com os critérios atuais das diretrizes da EASL e AASLD^{16, 37}.

3.3 Métodos

3.3.1 Dados clínicos e epidemiológicos

Foram avaliados os dados clínicos e demográficos dos pacientes como: idade, sexo, etnia, etiologia, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), classificação de Child-Turcotte-Pugh, distância pele-fígado, valor do escore MELD (Model End-Stage Liver Disease), presença de sintomas, presença e grau de ascite e/ou encefalopatia.

Foi realizada a análise da síndrome clínica de hipertensão portal através das seguintes medidas: presença de ascite, tamanho do baço (considerando aumentado quando $> 20\text{cm}^2$ pela ultrassonografia) e plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou a presença de recanalização de veia paraumbilical (ou outra colateral pelos métodos de imagem) e/ou presença de varizes de esôfago pela endoscopia digestiva alta.

3.3.2 Dados laboratoriais e bioquímicos

As aminotransferases, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), foram avaliadas como indicadores de lesão hepatocelular. A quantificação de AST e ALT foi realizada pelo método ultravioleta otimizado (COBAS MIRA, Roche), de acordo com a *International Federation of Clinical Chemistry*. Os resultados foram expressos em unidades por litro (U/L), assim como valores de Bilirrubina direta e total, e creatinina foram expressos em miligrama por decilitro (mg/dL).

A albumina (A), expressa em g/dL, o tempo de protrombina (TP) e a relação normalizada internacional (INR) foram utilizados para avaliação de escores de função hepática dos pacientes (MELD e Child-Turcotte-Pugh).

A medida da alfa-feto proteína (AFP), expressa em ng/mL, foi utilizada como marcador de rastreio e prognóstico do nódulo hepático, mais especificamente do carcinoma hepatocelular (CHC).

3.3.3 Ultrassonografia Doppler de abdome

Foi realizada Ultrassonografia (USG) com Doppler em todos os pacientes avaliados. Analisamos os dados morfológicos do fígado, como tamanho crânio-caudal dos lobos, textura, superfície e bordas, e foi feita a análise quantitativa e qualitativa do sistema portal e baço, e a avaliação da circulação colateral como recanalização paraumbilical ou *shunt venoso*, assim como a presença e o grau de ascite.

Como o objetivo inicial foi a pesquisa do CHC, a classificação adotada foi de acordo com os critérios de Milão (paciente cirrótico com nódulo único $\leq 5\text{cm}$, ou até 3 nódulos $\leq 3\text{cm}$, e ausência de trombose tumoral de veia porta). Os nódulos incluídos no estudo tiveram sua comprovação diagnóstica pelo método de imagem com contraste (Tomografia Computadorizada ou Ressonância) e em alguns casos através de biópsia ou explantes para comprovação do CHC ^{16, 37}.

3.3.4 Elastografia (Fibroscan® e ARFI®)

A elastografia por ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) foi realizada simultaneamente ao exame ultrassonográfico, primeiramente do parênquima hepático e em seguida do nódulo (CHC) nos casos em que este estava presente (Figura 1).

Figura 1 - Imagem ilustrativa da elastografia por radiação acústica por impulso de força (ARFI)

Ao final da USG de abdome, foi realizada a medida da distância entre a pele e o fígado em centímetros, e posteriormente o transdutor do Fibroscan[®] (Figura 2) foi posicionado no espaço intercostal direito, na altura do apêndice xifóide, geralmente na linha axilar média ou posterior preferencialmente na mesma projeção da área hepática do segmento 7, onde foram obtidos os valores das medidas do ARFI[®]. O ARFI do parênquima foi obtido com ROI projetado no segmento 7 e ARFI do nódulo com ROI projetado sobre o nódulo, e foram consideradas válidas 10 medidas. O probe utilizado o M (77 casos) ou o XL (1 caso) com 10 medidas avaliadas pelo sistema padrão do aparelho.

Figura 2 - Imagem ilustrativa da elastografia transitória Fibroscan[®]

Critérios de inclusão e exclusão

Todos os pacientes adultos, cirróticos ou com doença hepática grave, provenientes do ambulatório de triagem de transplante de fígado, que

aceitaram e concordaram com o Termo de Consentimento esclarecido e os casos possíveis para a realização dos exames.

Foram excluídos os casos com limitação, impossibilidade e aplicabilidade ao presente estudo como pacientes com espaço intercostal estreito e lobo hepático direito pequeno (n=1), alto índice de massa corporal (n=2), ascite volumosa (n=4), nódulo hepático de outra natureza (n= 5) ou taxa de sucesso < 60% nas 10 medidas realizadas no exame Fibroscan (n=16).

3.3.5 Análise estatística

Os valores de média $\pm$ desvio padrão (variáveis descritivas) e mediana (variação valor mínimo ao máximo) foram apresentados para as variáveis quantitativas; percentagens para as variáveis qualitativas. Os valores de média $\pm$ erro padrão para as variáveis comparativas.

Para melhor transmitir a variabilidade e a distribuição dos dados, os resultados foram ilustrados em gráficos de caixa (*box-plot*) e gráficos de barra (*bar-plot*).

O teste de Mann-Whitney e o teste t foram realizados para avaliar a diferença entre as medidas de posição dos dois grupos; o teste de Fisher foi considerado para verificar a associação das variáveis. Além disso, os métodos ANOVA ou Kruskal-Wallis seguido do teste não-paramétrico de Tukey foram aplicados para verificar diferenças entre os grupos ³⁸. A

regressão logística simples também foi aplicada para quantificar as razões de chances e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Finalmente, a curva ROC [(Característica de Operação do Receptor (COR), ou *Receiver Operating Characteristic* (ROC)] através do método de Youden permitiu encontrar valores de corte para os exames. Assim pela maximização do índice de Youden (Sensibilidade + Especificidade -1) para escolher o ponto mais próximo do extremo sensibilidade 1 e especificidade -1.

O programa estatístico utilizado foi R, versão 3.0.2 (The R Foudation for Statistica Computing, Vienna, Austria, 2013) ³⁹. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para a análise final.

3.4 Origem dos recursos financeiros

O trabalho foi desenvolvido na Divisão de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo e Divisão de Hepatologia e Gastroenterologia Clínica, no Departamento de Gastroenterologia com recursos próprios e com auxílio financeiro da Alves de Queiroz Family Fund for Research.

4 - RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Dados clínicos e demográficos de toda a população

Foram estudados 103 pacientes adultos cirróticos ou com doença hepática grave, no período de outubro de 2012 a dezembro de 2013. Identificamos 45 pacientes (44,12%) com presença de nódulos sugestivos de CHC. Destes casos, foram confirmados para CHC por método de imagem contrastado 93% (42 pacientes). Em apenas 3 casos (7%) com imagem indeterminada, o diagnóstico foi comprovado por biópsia hepática ou explante pós transplante. Dos 103 pacientes adultos cirróticos ou com doença hepática grave estudados, 78 pacientes realizaram o ARFI e 103 pacientes o Fibroscan[®] (Figura 3).

Figura 3 - Organograma dos pacientes estudados no presente trabalho. CHC, carcinoma hepatocelular; ARFI, *Acoustic Radiation Force Impulse*; TE, elastografia transitória

A idade média dos 103 pacientes foi de 53,00 ($\pm 11,53$) e mediana de 55 anos (variando, 20 – 77 anos). A grande maioria dos pacientes estudados (70 (68%)) foi do sexo masculino, e somente 32% (33) do sexo feminino. A cor mais prevalente foi a branca, representada por 69% dos pacientes; seguida por parda, negra e amarela respectivamente, 24%, 6% e 1%. A etiologia mais comum foi o vírus da hepatite C (VHC) em 34,9%, seguido por álcool em 29,1%, vírus da hepatite B (VHB) em 7,7%, esteato hepatite não alcoólica (NASH) em 6,8%, cirrose criptogênica em 5,8%, cirrose biliar

secundária em 5%, cirrose auto imune em 2,8% e outros somados 7,9% (Tabela 1).

Na avaliação do índice de massa corporal (IMC), observou-se IMC < 30 em 72% dos casos e, em 28% dos pacientes, IMC > 30, sendo caracterizados como obesos. A encefalopatia foi observada em 28 (27,1%) dos 103 casos. A presença de sintomas foi observada em 71,8% (74 dos casos). A classificação pelo escore Child-Turcotte-Pugh (CTP) mostrou: pacientes classe A em 38,4%, classe B em 47,2% e classe C em 14,2%. O valor do MELD médio dos pacientes foi de 14,75 ($\pm$ 6,45) e a mediana de 14 (variando, 6 - 32).

Observamos em 11 pacientes (10,5%) a presença de trombose de veia porta, sendo 7 casos (6,7%) com trombose completa e 4 pacientes (3,8%) com trombose parcial. Em 16 casos (15,5%) observamos a recanalização de veia paraumbilical. A presença de ascite nesta população foi de 49,1% dos casos e a incidência da síndrome clínica de hipertensão portal ocorreu em 83,91% dos pacientes.

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes estudados

Parâmetros	Total
	103 (100%)
Idade (anos)	53 ±11,53
Sexo (M/F) %	67,96 / 32,04
Etiologia %	
VHC	34,9
OH	29,1
VHB	7,7
NASH	6,8
Cripto	5,8
CBS	5,0
Auto imune	2,8
Outros	7,9
Escore MELD	
Média	14,7 ±6,45
Mediana	14 (6 -32)
CPT A/B/C %	38,4/47,2/14,2
AFP (≥20 ng/mL) %	25,7
AFP (≥9.1 ng/dL) %	33,3
SHP %	83,9

Nota: CHC, carcinoma hepatocelular; VHC, vírus da hepatite C; OH, álcool; VHB, vírus da hepatite B; NASH, esteato hepatite não alcoólica; Cripto, criptogênica; CBS, cirrose biliar secundária; MELD, Modelo para doença hepática terminal; CPT, Child-Turcotte-Pugh; AFP, alfa feto proteína; SHP, síndrome clínica de hipertensão portal.

4.2 - Elastografia nos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC)

Entre os 45 pacientes com nódulos no presente estudo (CHC), observamos idade média de 54,18 ($\pm 12,22$), maior prevalência do sexo masculino com 68,89% e o diagnóstico mais comum foi o VHC em 51,11% dos casos, seguido por VHB com 17,78% dos casos, auto imune em 6,67%, OH em 4,44%, NASH 4,44%, criptogênica em 4,4% e outras em 11,24%. O valor do escore MELD médio foi de 14,79 ($\pm 7,01$). O tratamento prévio para CHC foi realizado em 48,94% dos casos, sendo que estes estavam em regime de rastreio para CHC através da ultrassonografia.

Entre os mesmos 45 pacientes, observamos o seguinte quanto ao número de nódulos: 27 com nódulo único, 9 com 2 nódulos, 4 com 3 nódulos, 2 com 4 nódulos e 3 com 5 ou mais nódulos. Em relação ao tamanho dos nódulos: média de 3,5cm e variando de 30mm até 13cm, sendo destes 3 casos < 1 cm, 9 entre 1-2cm, 14 entre 2-3cm; 8 entre 3-4 cm; 3 entre 4-5 cm; 8 casos >5cm. Dezoito (n=18) pacientes encontravam-se dentro dos Critérios de Milão (paciente cirrótico com nódulo único ≤ 5 cm, ou até 3 nódulos ≤ 3 cm, e ausência de trombose tumoral de veia porta) e foram incluídos em situação especial para transplante de fígado.

A Elastografia hepática foi realizada pelo método de elastografia transitória (Fibroscan[®]) e ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*), e obtivemos os achados descritos na Tabela 2. O valor da mediana do *Interquartile range* (IQR)% = 16,1% (variação 3 a 31%) e mediana IQR =

6,75 (variação de 0,6 a 16,5). Nos casos do ARFI, o IQR do parênquima foi de 0,25 e a variação IQR foi de 0,03 – 0,32. Na população estudada de 103 pacientes, a ET (Fibroscan®) foi realizada com sucesso em 75 de 103 pacientes e ARFI em 78 de 78 pacientes. A aplicabilidade do ARFI foi de 100% dos casos, pois inicialmente não foi disponível o ARFI em 24 casos; e a aplicabilidade do ET foi de 73% dos casos, em 28 casos o exame foi realizado sem sucesso. A taxa de sucesso do Fibroscan® variou de 70 - 100% (média 93%) obtida pelo sistema na aquisição das medidas pelo sistema.

Tabela 2 - Elastografia transitória (Fibroscan®) e ARFI em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC)

Parametros/ CHC	Fibroscan® (KPa) (n=39)	ARFI® (m/s) (n=38)	ARFI® lesão (m/s)
Média	30,4± 21.0	1,97±0,64	1,89±0,74
Mediana	24,6 (4,6-75)	1,98(0,65-3,2)	2,16(0,59-2,8)

Nota: Valores da média e desvio padrão; mediana e variação. CHC, carcinoma hepatocelular; ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse; KPa, Kilo Pascal.

4.3 Análise comparativa dos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) e sem CHC

A partir destes dados iniciais dividimos em grupos com nódulo (n=45) e sem nódulo (n=58). Na análise comparativa dos pacientes com e sem CHC, observamos significância estatística na etiologia VHC para a presença de CHC ($p < 0,05$), assim como a AFP ($p < 0,05$) (Tabela 3). Pela análise multivariada e regressão logística a etiologia VHC apresentou risco aumentado para a presença de CHC. (OR: 26,84, IC 95%: 5,44 ; 132,35, $p < 0,0001$) (Figura 4 e Tabela 4).

Tabela 3 - Dados dos 103 pacientes comparando CHC e não CHC

Parâmetros	CHC 45 (44%)	Não-CHC 58 (66%)	p valor
Idade (anos)	54,1±12,22	52,1±11,05	0,448
Sexo (M/F) %	68,89 / 31,11	68,42 /31,57	>0,05
Etiologia %			
VHC	51,1	21	<0,001
OH	4,4	49,1	
VHB	17,8	0	
NASH	4,4	8,7	
Cripto	4,4	7	
CBS	2,2	7	
Auto imune	6,6	0	
Outros	4,7	7,2	
Escore MELD			0,693
Média	14,79 ±7,01	14,76± 6,06	
Mediana	12 (6 – 30)	14 (6-32)	
CPT A/B/C %	42,8/45,2/11,9	35,4/50/14,5	0,801
AFP (≥20 ng/mL)%	38,9	10,3	0,011
AFP (≥9.1 ng/dL)%	50	13,7	0,003
SHP %	73,6	91,7	0,038

Nota: CHC, carcinoma hepatocelular; VHC, vírus da hepatite C; OH, álcool; VHB, vírus da hepatite B; NASH, esteato hepatite não alcoólica; Cripto, criptogênica; CBS, cirrose biliar secundária; MELD, Modelo para doença hepática terminal; CPT, Child-Turcotte-Pugh; AFP, alfa feto proteína; SHP, síndrome clínica de hipertensão portal.

Tabela 4 - Regressão logística para presença de CHC nos pacientes estudados

Análise simples

Variáveis	Odds Ratio	95% CI	p valor
VHC etiologia	26,84	5,44 – 132,35	<0,0001
Ascite	0,42	0,18 – 0,93	0,033
AFP (≥ 20 ng/dL)	5,51	1,4 – 21,69	0,015
Encefalopatia	0,76	0,31 – 1,85	0,546
SHP	0,25	0,07 – 0,89	0,032
Fibroscan (>9 Kpa)	1,75	0,45 – 6,8	0,419
ARFI ($>2,56$ m/s)	2,78	0,66 – 11,69	0,162

Análise múltipla

Variáveis	Odds Ratio	95% CI	p valor
VHC etiologia	12,06	2,03 – 71,78	0,006
AFP (≥ 20 ng/dL)	5,47	1,16– 25,75	0,032

Nota: VHC, vírus da hepatite C; SHP, Síndrome Clínica Hipertensão Portal, AFP, Alfa feto proteína; CHC, carcinoma hepatocelular.

Figura 4 - Relação das etiologias entre os grupos com CHC e sem CHC. *Bar-plot* mostrando valores mínimo e máximo. À esquerda os mais prevalentes e à direita todas as etiologias avaliadas

A etiologia VHC apresentou significância estatística para a presença de nódulo. ($p < 0,0001$) (Figura 4). Em relação à presença de nódulo, a classificação CTP não apresentou significância estatística ($p = 0,801$) (Figura 5).

Figura 5 - Classificação Child-Turcotte-Pugh (CTP) e Modelo para doença hepática terminal (MELD) entre os grupos com CHC e sem CHC ($p = 0,801$ - CPT) ($p = 0,693$ - MELD). *Bar-plot* e *box-plot* mostrando valores mínimo e máximo

Comparando o MELD nos dois grupos não observamos significância estatística ($p=0,693$) (Figura 5).

Exames laboratoriais foram coletados dos 103 pacientes analisados. Selecionamos exames gerais, específicos e básicos para avaliação de classificação como pontuação de gravidade e estabelecimento de prognóstico como AFP (Figura 6) (Tabela 5).

Tabela 5 - Exames laboratoriais na população estudada

Parâmetros	Geral (n=103)	CHC (n=45)	Sem CHC (n=58)	Valor p
AST (U/L)	193,32± 1188,1 51 (6 – 11456)	341,45± 271,18 59,5 (6 -11456)	65,69± 6,36 49 (15-176)	0,491
ALT(U/L)	80,97± 266,13 33 (3 – 2486)	124,81± 59,81 40 (8 - 2486)	42,17± 5,24 30 (3 – 206)	0,12
BT (mg/dL)	3,17± 3,37 2,03 (0,27- 15,76)	2,9± 0,46 1,83 (0,27 – 15,76)	3,41± 0,51 2,03 (0,39 – 14,5)	0,549
BD (mg/dL)	1,98± 2,43 1,04 (0,11- 10,62)	1,7± 0,31 1,01 (0,11 – 9,22)	2,22± 0,39 1,04 (0,14 – 10,62)	0,485
ALB (g/L)	3,51± 0,72 3,5 (1,8 -4,9)	3,52± 0,11 3,5 (2,2 – 4,8)	3,53± 0,11 3,5 (1,8 – 4,9)	0,922
INR	1,39± 0,45 1,25 (0,89 -3,29)	1,39± 0,08 1,22 (0,89 – 3,29)	1,39± 0,05 1,31 (0,95 – 2,6)	0,139
Creatinina (mg/dL)	1,26± 1,4 0,86 (0,48 – 8,21)	1,38± 0,25 0,88 (0,48 – 8,21)	1,17± 0,17 0,86 (0,5 – 8,06)	0,959
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	111± 60 98 (13 – 339)	112± 10 97 (13 – 339)	110± 7 100 (24 – 232)	0,817
AFP (ng/mL)	578,89± 3955,13 3,75 (0,6 - 32150)	1041,6± 890,75 7,2 (0,6 – 32150)	24,28± 11,62 2,9 (0,9 – 226)	0,02

Nota: Valores da média e desvio padrão; valores da média e erro padrão; mediana e variação. alanino aminotransferase (AST), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubinas total (BT) e bilirrubina direta (BD), albumina sérica, plaquetas, taxa nomatizada internacional (INR), alfa fetoproteína (AFP).

O valor de corte da alfa fetoproteína maior ou igual a 20 ng/mL (AFP.C), já apresentada na literatura *por Sangiovanni A et al.* em 2004 ⁴⁰, mostrou diferença estatística ($p=0,011$) entre os grupos, e através da regressão logística, demonstrou risco aumentado para a presença de CHC em relação ao valor de AFP menor que 20 ng/mL (OR: 5,46, IC 95%: 1,16; 26,75, $p=0,032$) (Tabela 4). A avaliação do valor da alfa-feto proteína sérica a partir do ponto de corte de 9,2 ng/mL (AFP.C2), obtido neste estudo, também demonstrou significância estatística entre os grupos ($p=0,003$).

Figura 6 - Comparação do nível sérico de alfa-feto proteína (AFP) (ng/dL) entre os grupos com nódulo e sem nódulo ($p=0,02$). Bar-plot mostrando valores percentuais em duas análises de valores [AFP C – 20 ng/ml (*Sangiovanni A, 2004*) ⁴⁰ ($p=0,011$) e AFP C2 – 9,1ng/ml ponto de corte obtido no presente estudo ($p=0,003$)].

Na comparação da presença de ascite entre os grupos, esta esteve presente em 36,33% no grupo com nódulos e em 57,89% no grupo sem nódulo, com diferença estatística ($p=0,045$).

Na avaliação dos testes diagnósticos realizados através da curva ROC, observamos na variável AFP o ponto de corte no presente estudo de 9,1 ng/mL. O ponto de corte para detecção do CHC através do Fibroscan® foi de 9 KPa e pelo ARFI 2,56 m/s demonstrado na Tabela 5. Assim como os valores obtidos nos testes, no grupo VHC a probabilidade de o indivíduo ter CHC foi de 80% quando o Fibroscan® apresentou valores maiores que 26,3 Kpa (Tabela 5 e Figura 7). A Acurácia do ARFI no grupo VHC foi 74% e 86% no OH. A Acurácia do Fibroscan no VHC foi 17% maior do que no OH (Tabela 6). O valor do Fibroscan no parênquima do paciente sem CHC no OH foi o dobro do valor do VHC ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Figura 7 - Curva ROC da variável Fibroscan para presença de CHC nos pacientes etiologia VHC

Tabela 6 - Características da Curva ROC para detecção de CHC pela elastografia (Fibroscan® e ARFI®) e AFP

Parâmetros	Total	VHC	OH
Ponto de corte	103 (100%)	36 (34,9%)	30(29,1%)
Fibroscan® (KPa)	9	26,3	26,6
Sens	0,92	0,57	1
Spec	0,17	0,67	0,33
PPV	0,55	0,8	0,08
NPV	0,67	0,4	1
AUROC	0,453	0,611	0,333
ARFI (m/s)	2,56	1,62	2,74
Sens	0,21	0,94	0,5
Spec	0,92	0,22	0,89
PPV	0,73	0,71	0,33
NPV	0,55	0,67	0,94
AUROC	0,462	0,494	0,566
AFP (ng/dL)	9,1	2,2	23,9
Sens	0,5	1	1
Spec	0,86	0,25	1
PPV	0,82	0,76	1
NPV	0,58	1	1
AUROC	0,67	0,539	0,1

Nota: AUROC, *Area under the Receiver Operating Characteristic* (area sob a curva ROC); carcinoma hepatocelular (CHC); VHC, vírus da hepatite C; NPV, valor preditivo negativo; PPV, valor preditivo positivo; Sens, sensibilidade; Spec, especificidade.

Os dados da elastografia (Fibroscan[®] e ARFI[®]) para etiologia VHC e alcoólica avaliados separadamente estão demonstrados na Tabela 7, em comparação com o respectivo MELD escore médio de cada grupo.

Tabela 7 - Elastografia pelo Fibroscan[®] e ARFI[®] no parênquima hepático dos pacientes estudados com e sem CHC para etiologia VHC e alcoólica (OH), e MELD escore

Parâmetros / Grupos	<u>Com CHC</u> <u>VHC (n=21)</u>	<u>Sem CHC</u> <u>VHC (n=9)</u>	Valor p
Fibroscan[®] (kPa)	30,89± 4,09	22,1± 4,04	0,353
MELD	14,28± 6,60	11,63± 4,41	0,312
ARFI[®] (m/s)	2,14± 0,12	2,06± 0,09	0,979
Parâmetros / Grupos	OH (n=1) com CHC	OH (n=18) sem CHC	Valor p
Fibroscan[®] (kPa)	26,6± NA	44,88± 5,62	0,647
MELD	21	12,18 ± (5,0)	NA
ARFI[®] (m/s)	2,31± 0,43	2,21± 0,11	0,81
Parâmetros / Grupos	<u>Sem CHC</u> <u>VHC (n=9)</u>	<u>Sem CHC</u> <u>OH (n=18)</u>	Valor p
Fibroscan[®] (kPa)	22,1± 4,04	44,88± 5,62	0,022
MELD	11,63 ±4,41	12,18 ± (5,0)	0,48
ARFI[®] (m/s)	2,06± 0,09	2,21± 0,11	0,961

Nota: Valores da média e erro padrão (comparativa).

O valor do Fibroscan no parênquima nos grupos sem CHC, nas etiologias VHC e OH, apresentou significância estatística (p=0,022), sendo que os valores médios da elastografia na etiologia OH foram maiores, aproximadamente o dobro do valor da elastografia na etiologia VHC.

Na análise do MELD score, os valores foram semelhantes entre os grupos avaliados. No grupo OH, tivemos um único paciente com CHC que apresentou valor de MELD score de 21. A realização dos dois exames elastográficos ocorreu em 50 pacientes dos 103, e 58 pacientes fizeram somente Fibroscan ou ARFI.

4.7 Resultados Gerais e seguimento

Dos 103 pacientes hepatopatas em triagem de lista para o transplante de fígado analisados neste período do estudo, observamos uma sobrevida global em 1 ano de 92,26%, ou seja, tivemos 9 óbitos. Desses óbitos, 7 casos sem diagnóstico de CHC e apenas dois com CHC. Sendo a etiologia mais prevalente na mortalidade o OH com 55% (n=5), seguido por VHC (n=2), criptogênico em 1 caso e hepatopatia crônica também em apenas 1 caso. O valor médio encontrado nesta população pelo Fibroscan® (kPa) foi de 50,87 kPa e pelo ARFI (m/s) de 2,02 m/s. Os casos que evoluíram para óbito apresentaram valores elevados na elastografia e no MELD score ($p<0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Valores da elastografia transitória (Fibroscan®), ARFI e MELD score avaliando mortalidade

Parâmetros	Óbito	Vivo (n=63)	Valor de p
Fibroscan® (KPa) n=4	50,87 ± 20,9	31,65± 22,2	0,098
ARFI® (m/s) n=9	2,02 ± 0,37	2,02± 0,57	0,994
MELD score n=9	21,00 ± 6,09	14,01±6,25	0,035

Nota: Valores da média e desvio padrão; mediana e variação. CHC, carcinoma hepatocelular; ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse; KPa, Kilo Pascal.

Destes 103 pacientes, 58 foram incluídos em lista de transplante de fígado; destes 58 pacientes, 7 foram transplantados com uma sobrevida no primeiro ano de 86%. Tivemos somente 1 óbito entre os transplantados. Do restante dos pacientes em lista, tivemos 14 remoções por MELD baixo (8 casos), condições clínicas desfavoráveis (3 casos) e perda de critério do tumor (2 casos).

5 - DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo é pioneiro na avaliação dos pacientes em triagem para lista de transplante de fígado pela elastografia hepática, ou seja, foi realizado nos pacientes com hepatopatia grave, com a presença de síndrome clínica de hipertensão portal em 83,9% dos casos e com a classificação clínica pelo Child-Pugh-Turcotte B em quase 50% dos casos. Além disso, foram avaliadas as diversas etiologias de doença hepática, casos clinicamente descompensados e com ascite, sintomas (dor, mal estar, emagrecimento, icterícia, anorexia ou fraqueza) e com elevação do escore MELD que puderam ser avaliados pelos métodos não invasivos da elastometria. A maioria dos estudos prévios com a elastografia analisou hepatopatias crônicas em fase compensada e uma única etiologia ^{41, 42, 43}. Por outro lado, verificamos que a infecção pelo VHC foi a etiologia mais prevalente em nosso estudo com 35% dos casos, assim como no trabalho de *Pesce et al.* onde a hepatite C foi presente em 66,2% de seus pacientes ⁴⁴.

A medição da rigidez do fígado usando elastografia é reconhecida como bom método para avaliar com precisão o estágio de fibrose hepática em pacientes hepatopatas assim como estadiar os graus de complicações da cirrose tais como hipertensão portal, risco de sangramento das varizes esofágicas e risco de CHC ^{41, 42, 43}.

O aparecimento do CHC está relacionado ao maior grau de fibrose hepática ⁴. Os trabalhos têm demonstrado que pacientes com valores aumentados de elastografia estão relacionados à progressão das doenças crônicas do fígado apresentando maior chance de desenvolvimento do CHC ³⁶. Portanto, postula-se que a mensuração por elastografia pode ser uma ferramenta valiosa para a avaliação não-invasiva do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em hepatopatas crônicos.

Os primeiros estudos relataram um valor de corte de 53,7 kPa como sugestivo para a presença de CHC em pacientes cirróticos por VHC ³⁶. *Pesce et al.*⁴⁴, em estudo com a elastografia transitória, avaliou um total de 77 pacientes com cirrose, 42 (54,5%) dos quais tinham CHC, incluídos neste estudo durante 2009-2011, sobre a avaliação da fibrose hepática pela elastografia transitória a qual pode ser útil no acompanhamento de pacientes com cirrose, relatou o valor da mediana pelo Fibroscan[®] em todos os pacientes de 27,9kPa ⁴⁴, no entanto, o presente estudo encontrou valor de mediana de 26,3kPa muito similar ao estudo de *Pesce A. et al.* nos pacientes com VHC. Estudos posteriores demonstram valores cada vez menores de elastografia pelo Fibroscan[®] para presença de CHC ^{41,42,43}. No atual trabalho notamos ponto de corte na população estudada com risco para CHC de 9 kPa pelo Fibroscan[®]. *Park H. et al.* publicou um estudo com a avaliação de 47 pacientes com diferentes tipos de massas hepáticas um ponto de corte do ARFI[®] para CHC ou lesão maligna maior que 1,82 m/s ⁴⁵. Além disso, descreveu a média do CHC em seu trabalho de 2,48 m/s ⁴⁵. No

presente estudo demonstramos valor médio do ARFI® nos casos de CHC de 1,97 m/s e ponto de corte para risco de CHC de 2,56 m/s.

Masuzaki et al. observaram que pacientes com hepatopatia crônica pelo VHC estratificados por elastografia apresentaram maior chance de CHC por ano dependendo do valor obtido em kPa ¹⁴. No presente trabalho também observamos que o aumento da fibrose hepática (Fibroscan® e ARFI®), associado com valores aumentados de AFP e a etiologia específica para vírus da hepatite C (VHC) são fatores preditores positivos da presença de carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com cirrose hepática em triagem para transplante de fígado. Por conseguinte, os fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular na população da triagem da lista de transplante de fígado foram a etiologia pelo vírus da hepatite C, o valor de AFP com ponto de corte maior que 9 ng/dL, os valores da elastografia pelo FibroScan® maiores do que 9,1 ng/dL e maior do que 2,56 m/s no ARFI®.

O rastreamento dos pacientes hepatopatas e a periodicidade da avaliação pelo exame por imagem é controverso na literatura. A Associação Europeia para o Estudo do Fígado recomenda a realização do exame de imagem pela ultrassonografia com 6 meses de intervalo para pacientes cirróticos ¹⁶. *Trinchet et al.* realizaram um estudo prospectivo, controlado e randomizado com ultrassonografia a cada 3 e 6 meses, com isso verificaram um maior número de falsos positivos no braço de menor intervalo, assim recomendaram a realização do exame em lesões menores com intervalos menores que 6 meses, ou seja, a cada 3 meses ¹⁷. Em um rastreamento

clínico realizado por *Paranaguá-Vezozzo et al.*⁴⁶ no Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, com um seguimento de 10 anos contemplando um total de 884 pacientes, através da ultrassonografia e alfa feto proteína, foram analisados pelo menos 1 vez ao ano, onde se observou a presença de CHC em 72 casos (8,1%) e uma taxa anual de incidência de risco de CHC de 2,8%. Nesta vigilância, os autores chamaram a atenção que apesar da adesão ao programa ter sido somente de 80% dos casos, ainda assim os pacientes possam ser beneficiados com um adequado manejo clínico⁴⁶. Com os achados do presente estudo, acreditamos que poderíamos estratificar o seguimento dos pacientes com a associação dos métodos de imagens com o valor da elastografia para cada etiologia. Desta forma, poderíamos sugerir que os para os pacientes com cirrose alcoólica deveriam realizar um seguimento a cada 6 meses, mas principalmente nos pacientes com vírus da hepatite C que quando apresentarem valores elastográficos maiores que 26,3kPa pelo Fibroscan poderiam ter seu rastreamento indicado a cada 3 meses devido ao maior risco de surgimento de CHC.

Em uma análise realizada por *Castera et al.*³⁰ Com um total de 13369 pacientes no ano de 2010, foi encontrada uma taxa de sucesso pela ET de 69%, ou seja, insucesso ou falência em 31%, valores inconsistentes em 15,8% e as medidas confiáveis em 80%³⁰. A taxa de aplicabilidade do ARFI® em nossa população de estudo foi de 100%, por outro lado a aplicabilidade do ET foi de 73% dos casos. Comparando o ARFI® com o Fibroscan® no presente estudo observamos que o ARFI® é o método com

maior aplicabilidade clínica, podendo ser realizado em um maior número de casos, como em pacientes obesos e com volumes maiores de ascite. Além do mais, ambos os métodos apresentam a grande vantagem de não serem invasivos e demonstrarem o valor estimado de fibrose do fígado.

*Feier et al.*⁴² avaliaram que no grupo com CHC, o grau de dureza do fígado foi significativamente maior do que o grupo sem CHC (42 vs 27 kPa, $p < 0,0001$). Na análise multivariada, os valores altos de elastografia e AFP foram medidas independentemente associadas com a presença de CHC ($p < 0,0001$)⁴². No presente estudo verificamos que a variável AFP apresentou valores significativamente elevados no grupo com CHC em relação ao sem CHC ($p = 0,02$). Por outro lado, os valores elevados da elastografia foram encontrados em ambos os grupos, sem diferença estatística. Com isso, tal fato, chamou-nos atenção em que o grupo sem CHC apresentou também valores aumentados na elastografia, evidenciando assim sinais de uma fibrose ainda maior. A fibrose avançada e a cirrose são diferentes entre as diversas etiologias, e tal afirmação vem sendo confirmada pela literatura ao longo dos anos, inicialmente demonstrada por pioneiro estudo publicado na década de 1950 pelos eméritos professores Mário Rubens Montenegro em 1957 e 1958, e Luiz Caetano da Silva em 1958 com avaliações baseadas em análises de 10.000 autópsias consecutivas^{47, 48, 49}. Em nosso trabalho ao compararmos os valores da elastografia nos pacientes sem CHC na etiologia alcoólica com o VHC, observamos o dobro dos valores elastográficos obtidos pelo Fibroscan ($p = 0,022$) com dados semelhantes de MELD e CHILD. Isto nos sugere, que

para o mesmo grau de função hepática a hepatopatia pelo álcool tem muito mais fibrose e por isso apresentou valores maiores na elastografia.

O valor do escore MELD está bem estabelecido como prognóstico em doentes cirróticos e em lista para o transplante de fígado ⁵⁰. Após sua implementação em 2006 no Brasil, foi demonstrado pelos autores Nacif et al. ⁵¹ um aumento no número de transplantes de fígado realizados no estado de São Paulo e no Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, demonstrado em estudo clínico retrospectivo de 2002 a 2012 ⁵¹. Podemos notar neste estudo que o valor do escore MELD apresenta-se significativamente mais alto nos pacientes em triagem para lista de transplante de fígado avaliados pela elastografia que evoluíram a óbito ($p=0,035$) e valores elevados pela elastografia hepática (Fibroscan[®]) com tendência significativa ($p=0,098$) nestes mesmos pacientes, demonstrando relação positiva com a mortalidade.

Como limitações do estudo atual, observamos um viés de seleção, ou seja, avaliamos todos os pacientes da triagem para transplante de fígado por conveniência, sem um pareamento adequado dos pacientes por definição para serem comparados como grupos com e sem CHC. Por isso, avaliamos pacientes com graus variados de ascite, encefalopatia e hipertensão portal. Outro dado relevante, foi o fato de que, quando dividimos a amostra por etiologias, obtivemos números insuficientes para melhores correlações, como, por exemplo, somente um caso de cirrose alcoólica com CHC. Em adição, as avaliações das elastografias foram realizadas em conjunto nos mesmos pacientes (Fibroscan[®] e ARFI[®]) em somente 50 casos, devido à

indisponibilidade inicial do ARFI® e à menor aplicabilidade do Fibroscan®, tornando assim difícil a comparação entre estes dois métodos. Por outro lado, uma meta-análise realizada em 2012 por *Bota et al.*⁵² incluindo 1163 pacientes demonstrou o ARFI® ser um bom método para avaliar a fibrose hepática por apresentar maior taxa de medições confiáveis e valor preditivo semelhante ao TE para a fibrose significativa e cirrose⁵². Além disso, outra publicação de *Crespo et al.*² defende as vantagens do método ARFI® tão eficaz quanto o Fibroscan® na avaliação não invasiva da fibrose hepática, e sua inclusão a um aparelho de ultrassom facilita a sua incorporação na prática clínica de rotina².

No presente estudo apresentamos os valores da elastografia hepática por dois métodos não invasivos de predição de fibrose e correlacionamos os valores nas etiologias mais prevalentes, ou seja, na hepatite crônica pelo VHC e alcoólica. Conseguimos demonstrar que a etiologia alcoólica apresenta valores muito mais elevados para uma mesma função hepática quando comparados à hepatite crônica pelo VHC. Como fatores de risco para o carcinoma hepatocelular demonstramos a etiologia pelo VHC e valores aumentados da AFP foram fatores independentes associados ao CHC. Também conseguimos identificar uma correlação positiva entre os casos com valores aumentados de escore MELD e os valores do Fibroscan® nos pacientes que evoluíram a óbito. Por fim, podemos concluir que a avaliação pela elastografia na população estudada apresenta-se como mais uma ferramenta no seguimento de pacientes cirróticos especialmente

potencializando e facilitando o manejo dos pacientes com risco de carcinoma hepatocelular.

6 - CONCLUSÕES

6 - CONCLUSÕES

Nas condições do presente trabalho pode-se concluir que:

Os pacientes em triagem para transplante de fígado com carcinoma hepatocelular apresentam valores elevados de elastografia tanto pelo Fibroscan[®] quanto pelo ARFI[®]. A elastografia apresenta-se como uma importante ferramenta não invasiva para o acompanhamento de cirróticos graves podendo ajudar no manejo do carcinoma hepatocelular.

7 - REFERÊNCIAS

7- REFERÊNCIAS

1. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Themeau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013;145:375-382.
2. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, Gilabert R, Forns X, Jiménez W, Navasa M. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):281-7.
3. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Nakashita S, Ozaki I, Mizuta T, Toda S, Kudo S, Miyoshi A, Miyazaki K, Fujimoto K. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int*. 2010;30:538-545.
4. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131(3):174-81.
5. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51(4):1445-1449.

6. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;12(6):935-45.e4.
7. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1245-55.
8. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76.
9. Lopes SM. Abordagem diagnóstica do carcinoma hepatocelular. Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante. Porto - Portugal: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2009/2010.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
11. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? where do we go? *Hepatology*. 2014 May 17. doi: 10.1002/hep.27222.
12. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1996;78(5):977-85.
13. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44(6):1511-7.

14. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Imamura J, Goto T, Kanai F, Kato N, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49(6):1954-61.
15. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun; 55(6):2005-23.
16. European Association for the Study of yhe Liver; European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43.
17. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I, Vinel JP, Mathurin P, Bronowicki JP, Vilgrain V, N'Kontchou G, Beaugrand M, Chevret S; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011; 54(6):1987-97.
18. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, Alves VA, Sherman M, Carrilho FJ. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014 Jul-Aug;13(4):386-93.
19. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49(3):1017-44.

-
20. Afdhal N. Debate: Are non-invasive tests ready to replace liver biopsy? In favor of the use of non-invasive tests. *Clinical Care Options* 2006; 2:7-19.
 21. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:382–387.
 22. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, Tudora A. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient Elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med.* 2011; 32(Suppl 1): S46-52.
 23. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1D transiente elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2002; 49: 436-446.
 24. Sandrin L, Fourquet B, Haquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Zioli M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastometry: a new non invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705-1713.
 25. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices.* 2010 Nov;7(6):811-23.
 26. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers.* 2011;31(3):129-38.
 27. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, Pinzani M, Bosch J. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):102-111.e1.

-
28. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E.. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
 29. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Nov;36(11):1825-35.
 30. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Lédighen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-835.
 31. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-595.
 32. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, Seitz HK, Mueller S. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-1723.
 33. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* (2002) 28:227-235.
 34. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: non-invasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology.* 2009;252(2):595-604.

-
35. Mauldin FW Jr, Zhu HT, Behler RH, Nichols TC, Gallippi CM. Robust principal component analysis and clustering methods for automated classification of tissue response to ARFI excitation. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 309–25.
36. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403-8.
37. Bruix J, Sherman M; Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
38. Munzel. U., Hothorn, L.A. A unified approach to simultaneous rank tests procedures in the unbalanced one-way layout. *Biometric Journal*. 2001; 43:553-569.
39. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2013. URL <http://www.R-project.org/>.
40. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, De Franchis R, Colombo M. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):1005-14.
41. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, de Lédinghen V. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol*. 2007 Apr;46(4):628-34.

-
42. Feier D, Lupsor Platon M, Stefanescu H, Badea R. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis.* 2013 Sep;22(3):283-9.
43. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):48-54.
44. Pesce A, Scilletta R, Branca A, Nigro L, Montineri A, Larocca L, Fatuzzo F, Castaing M, Puleo S. Does transient elastography (FibroScan®) have a role in decision making in hepatocellular carcinoma? *HPB (Oxford).* 2012 Jun;14(6):403-8.
45. Park H, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Kim SU. Characterization of focal liver masses using acoustic radiation force impulse elastography. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 14;19(2):219-26.
46. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, Alves VA, Sherman M, Carrilho FJ. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol.* 2014 Jul-Aug;13(4):386-93.
47. Montenegro MR, da Silva LC, Pontes JF. An evaluation of the problem of hepatic cirrhosis as seen in São Paulo, Brazil. I. Criteria for classification and incidence. *Gastroenterology.* 1957;33(2):178-91.
48. Montenegro MR, da Silva LC, Pontes JF. An evaluation of the problem of hepatic cirrhosis as seen in São Paulo, Brazil. II. Postnecrotic cirrhosis; morphologic aspects. *Gastroenterology.* 1958;34(6):1108-20.

-
49. Da Silva LC, Montenegro MR, de Godoy A, Pontes JF. An evaluation of the problem of hepatic cirrhosis as seen in São Paulo, Brazil. III. Postnecrotic cirrhosis; clinical aspects. *Gastroenterology*. 1958;34(5):1121-36.
50. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Jul;12(7):1049-61.
51. Nacif LS, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Pinheiro RS, Haddad LB, D'Albuquerque LC. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Sep;27(3):201-3.
52. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int*. 2013 Sep;33(8):1138-47.

8 - ANEXOS

8.1 - APROVAÇÃO PLATAFORMA BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Rastreamento de Carcinoma Hepatocelular em Pacientes Cirróticos em Lista de Transplante com o Uso de USG e Elastografia

Pesquisador: WELLINGTON ANDRAUS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08088613.5.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Subprojeto - Tese Doutorado

Justificativa: Trabalho submetido com interesse para Tese de Doutorado com título do sub

Data do Envio: 03/06/2013

Situação da Notificação: Aguardando revisão do parecer do colegiado

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 324.609

Data da Relatoria: 05/06/2013

Apresentação da Notificação:

Carta datada de 29.05.13 - Notificação apresentada de forma adequada, com embasamento científico adequado.

Objetivo da Notificação:

Informar esta Comissão da utilização de parte da casuística estudada no Projeto central para a elaboração de subprojeto intitulado AVALIAÇÃO DO GRAU DE DUREZA HEPÁTICA PELA ELASTOGRAFIA NO PACIENTE COM HEPATOPATIA CRÔNICA E CARCINOMA HEPATOCELULAR" que será tese de doutorado do pesquisador DR. LUCAS SOUTO NACIF tendo como orientador o DR. WELLINGTON ANDRAUS.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 324.809

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos envolvidos na utilização da elastografia hepática.

Os benefícios poderão ser obtidos mediante a aferição do grau de dureza do tecido hepático associado à presença de hepatocarcinomas.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Considerando a probabilidade de estabelecer um valor de dureza do tecido hepático por elastografia que possa ser um indicador de probabilidade de desenvolvimento de HCC, o subprojeto notificado será muito frutífero em termos científicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE não alterado, de acordo com as normas vigentes.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com o Item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 324.609

SAO PAULO, 03 de Julho de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Rastreamento de Carcinoma Hepatocelular em Pacientes Cirróticos em Lista de Transplante com o Uso de USG e Elastografia		2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 200	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4, Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: WELLINGTON ANDRAUS			
6. CPF: 891.019.876-15		7. Endereço (Rua, n.º): ARACAJU HIGIENOPOLIS 42, AP 41 SAO PAULO SAO PAULO 01240030	
8. Nacionalidade: BRASILEIRA		9. Telefone: (11) 3562-3079	10. Outro Telefone:
		11. Email: wellington@usp.br	
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 13 / 09 / 2012		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP		14. CNPJ: 60.448.040/0001-22	
15. Unidade/Órgão:			
16. Telefone: (11) 3069-6442		17. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ		CPF: 042.658.928-92	
Cargo/Função: Diretora Clínica do HCFMUSP			
Data: 22 / 03 / 13		 PROFESSORA ELOÍSA BONFÁ Diretor Clínico do HCFMUSP	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

Aprovado "Ad Referendum" do Departamento de Gastroenterologia em 21/03/13

 Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque
Chefe do Departamento de Gastroenterologia
FMUSP

8.2 - DESMEMBRAMENTO SUBPROJETO DOUTORADO

São Paulo, 29 de maio de 2013.

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Luiz Eugenio Garcez Leme
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq
HCFMUSP

Ref.: Desmembramento de projeto original em subprojeto para fins de nova pesquisa com objetivo de Tese de Doutorado.

Título do projeto: Rastreamento de carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos em lista de transplante com o uso de USG e elastografia.

Número do Registro on line: 9891

Número do Parecer da CAPPesq: 279.864

Departamento: Gastroenterologia

Prezado Prof. Luiz Eugenio,

Solicitamos a V.Sa., autorização para que o Projeto supra-citado, já APROVADO pela CAPPesq, seja desmembrado em subprojeto de nova pesquisa, para fins de TESE DE DOUTORADO, tendo como Orientador responsável: Dr. Wellington Andraus e o pesquisador executante: Dr. Lucas Souto Nacif

A nova pesquisa será intitulada: Avaliação do grau de dureza hepática pela elastografia no paciente com hepatopatia crônica e carcinoma hepatocelular.

O Termo de Consentimento (TCLE) será mantido como originalmente.

Anexos, a aprovação e o subprojeto.

Atenciosamente,

Pesquisador Responsável

Dr. Wellington Andraus
Cir. Ap. Digestiva e
Transplante de Fígado
CRM 88.658

8.3 - PREMIAÇÃO NO XII SBAD 2013 / APRESENTAÇÃO CONGRESSO NACIONAL

Menção honrosa dos pôsters

XII SBAD 2013 – GOIÂNIA

A Diretoria tem a satisfação de divulgar que foram avaliados 384 trabalhos encaminhados ao CBCD.

Melhores trabalhos do CBCD da SBAD-2013

1º lugar:

ERA MELD PROMOVEU AUMENTO DO NÚMERO TOTAL DE TRANSPLANTES COMBINADOS FÍGADO E RIM.

Lucas Souto Nacif; Wellington Andraus; Luciana Bertocco de Paiva Haddad; Rafael Soares Pinheiro; Rodrigo Bronze de Martino; Vinicius Rocha Santos; Ruy Jorge Cruz; Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque.

2º lugar:

METÁSTASES LINFÁTICAS NO CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE. VALE A PENA A APLICAR AS REGRAS DO ORIENTE PARA O OCIDENTE?

Leonardo Medeiros Milhomem; Daniela Medeiros Milhomem Cardoso; Alan Kagan; Jales Benevides Santana Filho; Eliane Duarte Mota; Ailton Cabral Fraga Junior; Orlando Milhomem da Mota.

3º lugar:

ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS RELACIONADAS À DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OBESOS MÓRBIDOS E SUPER-OBESOS.

Marco Aurelio Santo; Sylvia Regina Quintanilha; Rafael Nery; Cesar Augusto Mietti; Flavio Masato Kawamoto; Allan Garms Marson; Roberto de Cleve; Ivan Ceconello.

Menção honrosa dos temas livres e vídeos livres

CARDIOMIOTOMIA COMO TRATAMENTO DO MEGAESÔFAGO AVANÇADO/LIMÍTROFE: ANÁLISE DE RESULTADOS.

Rubens Antonio Aissar Sallum, Edno Tales Bianchi; Julio Rafael Mariano da Rocha; Sergio Szachnowicz, Francisco Carlos Bernal da Costa seguro; Ary Nasi; Thais Pereira, Ivan Ceconello.

REOPERAÇÃO NA ACALÁSIA RECIDIVADA: EXPERIÊNCIA DE SERVIÇO DE REFERÊNCIA.

Sergio Szachnowicz; Edno Tales Bianchi; Rubens Antonio Aissar Sallum; Julio Rafael Mariano da Rocha; Francisco Carlos Bernal da Costa Seguro; Angela Cristina Gomes Marinho Falcão; Ary Nasi; Ivan Ceconello.

HEPATECTOMIA LAPAROSCÓPICA COM PORTAL ÚNICO. ANÁLISE DE EXPERIÊNCIA PIONEIRA NO BRASIL.

Marcel Autran Cesar Machado; Fabio Ferrari Makdissi; Rodrigo Canada Surjan.

IRRADIAÇÃO HEPÁTICA AUMENTA TEMPO LIVRE DE DOENÇA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO ADJUVANTE PARA O CÂNCER GÁSTRICO?

André Chen; Karina Moutinho; Guilherme Stelko; Carlos Bo-Shur Hong; Flavio Roberto Takeda; Ulysses Ribeiro Junior; Bruno Zilberstein; Ivan Cecconello.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE SEVERA EM ADOLESCENTES - RESULTADOS TARDIOS.

Alvaro Antonio Bandeira Ferraz; Luciana Teixeira de Siqueira; Danilo Belém Rodrigues de Holanda; José Guido Correa de Araujo Junior; Natália Lyra Silva; Clarissa Guedes Noronha; Thiago Xavier de Barros Correia; Mariana Gomes Muniz.

ALPPS TOTALMENTE LAPAROSCÓPICO

Marcel Autran Cesar MACHADO; Fabio Ferrari MAKDISSI; Rodrigo Canada SURJAN

CIRURGIA HEPÁTICA: EXPERIÊNCIA EM CENTRO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA – HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFG

Bruno Parreira GOMIDE; Talita Soares VIANA; Lucio Kenny MORAIS; Fatima MRUE; Claudemiro QUIREZE JUNIOR; Edmond Raymond LE CAMPION; Matheus Castrillon RASSI; Wagner Costa BRAGA.

DUODENOPANCREATECTOMIA LAPAROSCÓPICA COM PRESERVAÇÃO DO PILORO E RECONSTRUÇÃO EM DUPLA ALÇA JEJUNAL

Marcel Autran Cesar MACHADO; Fabio Ferrari MAKDISSI; Rodrigo Canada SURJAN; Marcel Cerqueira Cesar MACHADO.

AValiação DA ESOFAGECTOMIA DE RESGATE NO TRATAMENTO CIRURGICO DO CANCER DO ESÔFAGO AVANÇADO

José Luis Braga de AQUINO; Marcelo Manzano SAID; Douglas Rissarti PEREIRA; Vania Aparecida LEANDRO-MERHI; Paula CASALS; Carolina AMARAL; Virginia Veitzs REIS; Luisa Von NEILANDER.

RELAÇÃO DOSE/ NÍVEL DE TRACOLIMUS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO: ESTUDO PROSPECTIVO E COMPARATIVO (REJEIÇÃO/INFECÇÃO)

Lucas Souto NACIF; André Ibrahim DAVID; Márcio Augusto DINIZ; Alessandra CRESCENTI; Wellington ANDRAUS; Rafael Soares PINHEIRO; Ruy Jorge CRUZ; Luiz Augusto Carneiro D'ALBUQUERQUE.

ANÁLISE COMPARATIVA DA SUTURA MECÂNICA E MANUAL DA ANASTOMOSE ESOFAGÁSTRICA CERVICAL NA TERAPÊUTICA CIRÚRGICA DO MEGAESÔFAGO AVANÇADO PELA MUCOSECTOMIA ESOFÁGICA.

José Luis Braga de AQUINO; Marcelo Manzano SAID; Douglas Rissarti PEREIRA; Vania Aparecida Leandro MERHI; Paula CASALS; Carolina AMARAL; Virginia Veitz REIS.

AValiação PELA MANOMETRIA ESOFÁGICA (ME) E PHMETRIA ESOFÁGICA DE 24 H (PH) EM PACIENTES COM SINTOMAS PÓS-FUNDOPLICATURA (FP)

Ricardo Guilherme Viebig et al.

Menção honrosa dos pôsteres:

CICATRIZAÇÃO DE ANASTOMOSE NO CÓLON OBTURADO DE RATOS APÓS TRATAMENTO COM SILDENAFIL TÓPICO OU SISTÊMICO.

Leonardo Duque de Miranda Chaves et al.

RELATO DE CASO: DOLICOMEGALÓN – “O INTESTINO GIGANTE”

Bruna Gonçalves Sena Pinheiro et al.

TUMOR DE DEMÓIDE EM CICATRIZ DE COLECTOMIA PROFILÁTICA: RELATO DE CASO

Isadora Roberta de Oliveira et al.

CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE (CGP) – FATORES RELACIONADOS AO COMPROMETIMENTO LINFONODAL

Flavio Silano et al.

MELHORA DA SOBRE VIDA PÓS-OPERATÓRIA EM CÂNCER GÁSTRICO ATRAVÉS DA MUDANÇA DE ABORDAGEM, QUE INCLUI TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Thomas Rodrigues de Almeida Barros et al.

ASPECTOS PSICOSOCIAIS E EMOCIONAIS DE DOENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

Ana Maria Neder de Almeida et al.

CORRELAÇÃO DA ELASTOGRAFIA E DOPPLER NOS PACIENTES EM LISTA OU TRIAGEM PARA TRANSPLANTE DE FÍGADO E CARCINOMA HEPATOCELULAR

Lucas Souto Nacif et al.

EFEITO DO CAMPO ELETROMAGNÉTICO DINÂMICO NA REGENERAÇÃO HEPÁTICA EM RATOS

Leonardo Duque de Miranda Chaves et al.

RECONSTRUÇÃO DA VEIA HEPÁTICA DIREITA (VHD) INFERIOR CALIBROSA EM ENXERTO HEPÁTICO DO DOADOR DOMINÓ

Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto et al.

APENDICITE AGUDA: APRESENTAÇÃO INCOMUM DE UMA PATOLOGIA CIRÚRGICA HABITUAL

Caroline Sauter Dalbem et al.

EVOLUÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS À LAPAROTOMIA EXPLORADORA DE EMERGÊNCIA POR ISQUEMIA MESENTÉRICA

Juliana Fernandes de Oliveira et al.

TRATAMENTO DE FÍSTULA ENTEROCUTÂNEA EM HÉRNIA INGUINAL ENCARCERADA

Valdinaldo Aragão de Melo et al.

A IMPORTÂNCIA DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO NO ADENOCARCINOMA DA AMPOLA DE VATER

José Roberto Alves et al.

EPIDEMIOLOGIA DO ACESSO VENOSO CENTRAL EM PACIENTES ADULTOS EM UMA UTI DE HOSPITAL DE TRAUMA EM RECIFE/PE

Olival Cirilo et al.

LESÃO ESPLÊNICA COMO COMPLICAÇÃO DE COLONOSCOPIA

Fernando Furlan Nunes et al.

NEOPLASIAS PRIMÁRIAS MÚLTIPLAS: QUATRO SÍTIOS PRIMÁRIOS EM DOIS ANOS. RELATO DE CASO

Lucas Almeida Santana Rocha et al.

PRESENÇA DO TNF NO LÍQUIDO PERITONEAL DE CAMUNDONGOS COM PERITONITE BACTERIANA EM MEIO ÁCIDO OU ALCALINO

Yuri Lobato Guimarães et al.

AValiação DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DE GASTROPLASTIA REDUTORA

Claudia Nishida Hasimoto et al.

HEPATOCARCINOMA EM FOCO DE TECIDO HEPÁTICO ECTÓPICO EM CABEÇA PANCREÁTICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.

Elinton Adami Chaim et al.

MODIFICAÇÕES DA TÉCNICA DE RESSECÇÃO E RECONSTRUÇÃO DA GASTRODUODENOPANCREATECTOMIA TEM IMPACTO NA EVOLUÇÃO DO PÓS OPERATÓRIO

Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto et al.

Diretoria do CBCD

Ivan Cecconello - **Presidente**
Nicolau Gregori Czezko - **Vice-Presidente**
Nelson Adami Andreollo - **1º Secretário**
José Eduardo Pereira Monteiro da Cunha - **2º Secretário**
Marco Aurélio Santo - **1º Tesoureiro**
Paulo Herman - **2º Tesoureiro**
Osvaldo Malafaia - **Diretor Científico**
Bruno Zilberstein - **Presidente Eleito**

Professores avaliadores do CBCD

Alessandro Bersch Osvaldt (RS)
Aluisio Stoll (SC)
Alvaro Antonio Bandeira Ferraz (PE)
Caio Sergio Rizkallah Nahas (SP)
Carlos Antonio Madalosso (RS)
Carlos Cauduro Schirmer (RS)
Carlos F. S. Marques (SP)
Claudemiro Quireza JR (GO)
Cleber Dario Pinto Kruel (RS)
Elinton Adami Chaim (SP)
Eudes Paiva de Godoy (RN)
Fernando Antonio Siqueira Pinheiro (CE)
Franco Harisch (SC)

Hélio Ponciano Trevenzol (GO)
Jorge A. Lanberck Ohana (PA)
José Guilherme Minossi (SP)
Julio R. Mariano da Rocha (SP)
Luiz Fernando Cordova (DF)
Luiz Roberto Lopes (SP)
Luiz Roberto Lopes (SP)
Lusmar V. Rodrigues
Marco Tulio Costa Diniz (MG)
Mario Jorge Jucá
Nicolau Fernandes Krueel (SC)
Orlando Milhomem da Mota (GO)
Orlando Milhomen da Mota (GO)
Orlando Torres (MA)
Oscar Barroso Marra (GO)
Paulo Afonso Nunes Nassif (PR)
Paulo C. G. do Amaral (BA)
Paulo Ott Fontes (RS)
Paulo Roberto Savassi Rocha (MG)
Ricardo Lemos (SC)
Ricardo Z. Abdalla (SP)
Rogério Saad Hossne (SP)
Ronaldo Mafia Cuenca (DF)
Wellington Andraus (SP)

8.4 - APRESENTAÇÃO CONGRESSO INTERNACIONAL EM LONDRES 2014 ILTS.

The 2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE : Abstract # 350634 Preview

16/12/13 19:29

Please select Print from the file menu to print your Abstract.

The 2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE

Abstract Number: 350634

Presenting/Contact Author: Lucas S Nacif, MD, MSc
Department/Institution: Gastroenterology, Liver and Gastrointestinal Transplant Division
Address: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 9º andar - sala 9113/9114
City/State/Zip/Country: Sao Paulo, Sao Paulo, 05403-900, Brazil
Phone: (+5511) 26613323 **Fax:** (+5511) 26613323 **E-mail:** lucasnacif@usp.br
Date of Birth: April 11, 1983

Questionnaire & Award Info

Presentation Format: Either Oral or Poster

Abstract Categories: 8. Malignancies

Young Investigator Award: Yes, I am the presenting author, I am age 42 or younger, and I would like to be considered for the Young Investigator Award.

Travel Award: Yes, I am the presenting author, I am age 42 or younger, and I would like to be considered for a Travel Award.

Learning Objective: By the end of this presentation, listeners will be able to understand the real benefit to elastography, AFP and ultrasound in screening HCC in waiting-list liver transplant.

Abstract Research: Yes, this work has been conducted in accordance with the international standards of informed, uncoerced, consent of organ donors and prohibitions on trafficking of organ donors for profit.

Rising Star: Yes, I would like to be considered for the Rising Star Symposium.

Mentor Information:
Wellington Andraus, professor, PhD
Liver and Gastrointestinal Transplant Division-USP
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 9º andar -
Sao Paulo, 05403-900
Brazil
(+5511) 26613323
(+5511) 26613323
wellington@usp.br

Mentor Disclosure Information:

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Keyword 1: Liver transplantation

Keyword 2: Waiting lists

Keyword 3: Screening

Keyword 4: Hepatocellular carcinoma

Abstract Info

Title: Diagnostic accuracy of elastography, alfa fetoprotein and ultrasound findings in screening for hepatocellular carcinoma in patients on liver- transplant waiting list.

Lucas S Nacif, MD, MSc¹, Denise CP Vezozzo, MD, PhD¹, Alina Matsuda, Mrs¹, Wellington Andraus, MD, PhD¹, Rafael S Pinheiro, MD, MSc¹, Suzane K Ono, MD, PhD¹, Flair J Carrilho, MD, PhD¹ and Luiz C D'Albuquerque, MD,

PhD¹. ¹Gastroenterology, Liver and Gastrointestinal Transplant Division, Sao Paulo, Brazil, 05403-900.

Body: Purpose: Although hepatocellular carcinoma (HCC)-specific serum tumor markers, alfa-fetoprotein (AFP), imaging exams (ultrasound) and elastography are used in the screening for HCC, their utility in pre-transplantation evaluation is not well established. This study aimed to evaluate the accuracy of AFP, elastography measurement and ultrasound findings for the diagnosis of HCC in liver transplant waiting list. Methods: From October 2012 to December 2013, total of 103 adult patients on waiting-list (67,96% men and 32,04% women, mean age 52 years). The AFP and elastography measurements were compared with group with nodule or not. Mann-Whitney test and Fisher test is considered. Furthermore, ANOVA or Kruskal-Wallis followed by Non-Parametric Tukey test. Finally, ROC Curve allowed finding cutoffs for exams. A p value less 0.05 indicates statistical significance. Results: MELD score mean was 15,75 and Child-Pugh B is 47,25%. The statistical significance on presence of nodules was observed with AFP (p=0.02), portal hypertension (p=0.038) and hepatitis C (p=0.0001). The Roc curve shows us specificity 86% to AFP (cut off value 9.1)

; sensibility 92% on fibroscan (cut of value 9 Kpa) ; specificity 92% ARFI (cut off value 2.56 m/s) and high accuracy on the sum of ARFI value parenquimal and nodule with specificity 98% and sensibility 74% (cut off value 3.02 m/s)

. The Fibroscan value mean was 32.73 Kpa. ARFI of liver parenchyma was 2.06 m/s and ARFI of liver lesion was 1,89 m/s. Conclusion: AFP, ARFI and portal hypertension findings were specific methods and can be used to forward diagnostic of hepatocellular carcinoma.

Disclosure Information:

Author Name: Lucas S Nacif

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

2. INITIAL RESOLUTION SCREENING:

I, the author/presenter, will support my presentation and clinical recommendations with the "best available evidence" from the medical literature. **Yes**

I, the author/presenter, will limit my presentation to pathophysiology, diagnosis, and/or research findings. **No**

My contributions will not promote the products or services of any commercial interest related to this content. **No**

OR

I, the author/presenter, will recommend an alternative presenter for this topic for the planning committee's consideration. **No**

Author Name: Denise CP Vezozzo

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Author Name: Alina Matsuda

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Author Name: Wellington Andraus

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Author Name: Rafael S Pinheiro

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Author Name: Flair J Carrilho

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Author Name: Luiz C D'Albuquerque

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

Author Name: Suzane K Ono

1. In the past 12 months, have you had a **financial relationship**¹ with a commercial organization which produces health-care products or services? **No**

[Close Window](#)

8.5 - BOLSISTA CNPQ INICIAÇÃO CIENTÍFICA COM O PROJETO: *Elastografia hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular em triagem para transplante de fígado.*

ALUNA: ALINA MATSUDA / ORIENTADOR: WELLINGTON ANDRAUS

APROVADOS CNPQ 2013/ 2014

BOLSISTA

Adriano de Oliveira Bezerra
Alessandra Santos Menegon
Alina Matsuda
Aline Sayuri Ishizaki
Amanda Cruz de Amorim
Ana Jessica Pinto
Andressa Lopes da Costa
Beatriz Cano Evangelista
Bianca Lima de Oliveira
Braian Lucas Aguiar Sousa
Bruno Figueiredo Pereira
Caio Henrique de Carvalho Assunção
Camila Bras Nieviadonski
Camila Pires de Aquino
Camila Vega
Carlos Vinicius Dias de Almeida
Carolina Tieko Yoshida
Caroline de Freitas Cirenza
Cassia Lumi Honda
Cristina dos Santos Silva
Daniel Go Ishibaru
Emilyn da Silva Borges
Felipe Baccega
Guilherme Daprile Marchesi
Helaine Alves Ferreira de Almeida
Jaqueline Tiemi Ogawa
Jessica Kazumi Okuma
Karina Araujo Arantes
Leandro Augusto Alves de Mello
Leandro Ryuchi Iuamoto
Livia Prôa Felipe
Lucas Verissimo Ranzoni
Marcela Soares Silveira Lima
Maria Eugênia Forino e Silva
Maria Victoria de Freitas Miranda
Marina Ballarin Albino
Nathália de Oliveira Nunes
Paloma Borges de Oliveira
Priscila de Almeida Barbosa
Raif Restivo Simão
Raissa Lago Romero
Raphael Felice Neto

ORIENTADOR

Irene de Lourdes Noronha
Jose Eduardo Krieger
Wellington Andraus
Valeria Aoki
Isabel de Camargo Neves Sacco
Bruno Gualano
Maria Elisa Pimentel Piemonte
Ana Claudia Latrônico Xavier
Luiz Fernando Ferraz da Silva
Berenice Bilharinho de Mendonça
Paulo Hilario Nascimento Saldiva
Suelly Cecilia Olivan Limongi
Selma Lancman
Maria Silvia Carnio
Maria da Gloria Teixeira de Sousa
Lúcio Garcia de Oliveira
Naomi Kondo Nakagawa
Heraldo Possolo de Souza
Debora Maria Befi Lopes
Roger Chammas
Gerson Chadi
Jose Otavio Costa Auler Junior
Maria de Lourdes Brizot
Joel Claudio Heimann
Nair Katia Nemr
Marcia Thereza Couto Falcão
Roberto Zatz
Alexander Augusto de Lima Jorge
Ricardo Nitrini
Paulo Manuel Pego Fernandes
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Walcy Paganelli Rosolia Teodoro
Maria Ines Baptistella Nemes
Paulo Hilario Nascimento Saldiva
Nivaldo Alonso
Thais Mauad
Haydée Fiszbein Wertzner
Rosa Maria Rodrigues Pereira
Patrícia Coelho de Soárez
Luiz Felipe Pinho Moreira
Euripedes Constantino Miguel Filho
Edna Frasson de Souza Montero

Rebecca Rossener

Rodrigo Kei Kuromoto

Soo Jin Lim

Tatiana Morgado Conte

Victor van Vaisberg

BOLSISTA

Denise Gonzaga

Bruna Roberta Muntanelli

Maurício Simões Abrão

Ulysses Ribeiro Júnior

Carlos Augusto Gonçalves Pasqualucci

Luciana Bertocco de Paiva Haddad

Suzane Kioko Ono

ORIENTADOR

Alessandra Giannella Samelli

Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

8.6 - PRÊMIO DR. EDUARDO CARONE FILHO – FITX 2013

Elastography and Doppler Ultrasound in Patients with End Stage Liver Disease in Screening for Liver Transplantation and Hepatocellular carcinoma.

III FÓRUM INTERNACIONAL DE TRANSPLANTES DO APARELHO DIGESTIVO, realizado de 29 a 31 de agosto de 2013, no Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP/Brasil, como ORAL PRESENTATION.

Recebeu prêmio Dr. Eduardo Carone Filho.

Authors: Lucas Souto Nacif; Denise Cerqueira Paranagua Vezozzo; Alina Matsuda; Wellington Andraus; Rafael Soares Nunes Pinheiro; Rodrigo Bronze Martino; Rafael Antônio de Arruda Pécora; Ruy Jorge Cruz; Flair Jose Carrilho; Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque.

Institution - Liver and Gastrointestinal Transplant Division. Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, Brazil.

Abstract

Introduction: The transient elastography application with Fibroscan (Echosens, Paris, France) is a noninvasive instrument that evaluates the velocity of an elastic shear wave that propagates through the tissue, measuring for example the liver stiffness. The objective of this study was to analyze the stiffness in liver disease and finding hepatocellular carcinoma in cases of end stage liver disease in the Liver and Gastrointestinal Transplant Division of the University of São Paulo (Brazil).

Method: From October 2012 to May 2013 clinical data from 54 patients from screening for liver transplantation (LT) in the Department of Gastroenterology of the University of Sao Paulo School of Medicine were studied. The transient elastography and abdominal ultrasound (USG) was performed. The following variables analysed were age, gender (male/female), etiology of the liver disease, clinical features: USG and transient elastography.

Results: There was a high prevalence of male patients (72%). The mean age was 52,32 ($\pm 10,88$) and the predominant etiology was hepatitis C cirrhosis. The MELD score mean was 15,51 ($\pm 5,86$). The CAP value mean was 205,10 ($\pm 79,23$) and E (Kpa) value mean was 31,5 ($\pm 19,15$). We observed HCC in 37% of cases. ARFI of liver parenchyma was 2.03 ($\pm 0,61$) and ARFI of liver lesion was 1,84 ($\pm 0,66$). Regarding the USG doppler portal vein observed low incidence (5%) of thrombosis and moderate signs of portal hypertension (>60%) with splenomegaly and vascular recanalization. The AFP mean was 32,23; the platelets mean was 108,79 ($\pm 60,81$), and RNI mean was 1,42 ($\pm 0,36$).

Conclusion: The classifying of the vast majority of cases in LT waiting list was fibrosis grade 4 and steatosis grade 0 or 1. We observed in this cases significant hypertension portal and we need to investigate more cases of HCC to greater results in elastography.

Key words: liver transplantation; transient elastography; end stage liver disease; hepatocellular carcinoma.

8.7 - APRESENTAÇÃO ORAL CONGRESSO INTERNACIONAL - FITX 2013

Certificado

29 a 31 de agosto de 2013 - São Paulo - Brasil
**III FÓRUM INTERNACIONAL DE TRANSPLANTES
 DO APARELHO DIGESTIVO**
 1º Curso Internacional de Cirurgia Hepatobiliopancreática

Certificamos que
LUCAS SOUTO NACIF

participou do **III FÓRUM INTERNACIONAL DE TRANSPLANTES DO APARELHO DIGESTIVO**,

realizado de 29 a 31 de agosto de 2013, no Centro de Convenções Rebouças, São Paulo/SP/Brasil,

como **APRESENTADOR** do trabalho ORAL **PRESENTATION ELASTOGRAPHY AND DOPPLER ULTRASOUND IN PATIENTS WITH END STAGE LIVER DISEASE IN SCREENING FOR LIVER TRANSPLANTATION AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA**, tendo como autores **LUCAS SOUTO NACIF; DENISE CERQUEIRA PARANAGUA VEZZOZO; ALINA MATSUDA; WELLINGTON ANDRAUS; RODRIGO BRONZE MARTINO; RAFAEL ANTONIO ARRUDA PECORA; RUY JORGE CRUZ JUNIOR; FLAIR JOSE CARRILHO; LUIZ AUGUSTO CARNEIRO D'ALBUQUERQUE**, com carga horária de 22 horas.

São Paulo, 31 de agosto de 2013.

Prof. Dr. Luiz Carneiro D'Albuquerque
Professor Titular de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo da FMUSP
Presidente do Fórum

Realização: