

YASSMIN SYAGHA

**Comparação da elastografia com a biópsia no diagnóstico
da lesão hepática decorrente da nutrição parenteral
prolongada**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Henrique Ferreira
Galvão

**São Paulo
2022**



YASSMIN SYAGHA

**Comparação da elastografia com a biópsia no diagnóstico
da lesão hepática decorrente da nutrição parenteral
prolongada**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Henrique Ferreira
Galvão

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Syagha, Yassmin

Comparação da elastografia com a biópsia no diagnóstico da lesão hepática decorrente da nutrição parenteral prolongada / Yassmin Syagha. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Flávio Henrique Ferreira Galvão.

Descritores: 1.Nutrição parenteral domiciliar
2.Fibrose hepática 3.Elastografia transitória
4.Síndrome do intestino curto 5.Disfunção hepática
6.Fígado 7.Biópsia

USP/FM/DBD-159/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Este trabalho é dedicado a todos os presentes e futuros médicos pesquisadores.

Em respeito a todos os pacientes envolvidos neste trabalho.

Sem eles, nada disso seria possível.

*À minha família, por compreender minha ausência e pelo total apoio na
realização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Flavio Henrique Ferreira Galvão, pela oportunidade para a realização deste trabalho, pela orientação, pela confiança concedida e pela formação profissional.

Ao Prof. Dr. André Dong Won Lee, pela orientação neste trabalho, assim como em diversas produções científicas que realizamos durante meu período de residência médica.

À Profa. Dra. Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo, por sua dedicação, orientação, confiança e seu profissionalismo.

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, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS.....	8
3	MÉTODOS	10
3.1	Desenho e protocolo do estudo	10
3.2	Aspectos éticos	10
3.3	Método elastográfico.....	11
3.4	Biópsia hepática e histopatologia.....	12
3.5	Análise estatística	17
4	RESULTADOS.....	19
5	DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	29
7	ANEXOS	31
7.1	ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	31
8	REFERÊNCIAS	35

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<	Menor
=	Igual
>	Maior
≥	Maior e igual
±	Mais ou menos
ALT	Alanina Aminotransferase
AMULSIC	Ambulatório Síndrome do Intestino Curto
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
CAP	<i>Controlled Attenuation Parameter</i>
Cm	Centímetros
dB/m	Decibel por metro
DHNA	Doença Hepática não Gordurosa
DP	Desvio Padrão
EHNA	Esteato-Hepatite não Alcoólica
ET	Elastografia Transitória
FI	Falência Intestinal
g/dL	gramas por decilitros
GGT	Gama Glutamil Transferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Índice de Concordância
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	<i>Interquartile Range</i>
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
kPa	Quilopascal
Mg/dl	Miligramas por decilitro
mm	Milímetro

N	Número
NP	Nutrição Parenteral
NPD	Nutrição Parenteral Domiciliar
NPP	Nutrição Parenteral Prolongada
NPT	Nutrição Parenteral Total
S SWE	<i>S- ShearwaveElastography</i>
SD	<i>StandarDeviation</i>
SIC	Síndrome do Intestino Curto
TE	<i>TransientElastography</i>
U/L	Unidades por litro de soro
VN	Valor de normalidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração da digestão e absorção de nutrientes no trato gastrointestinal saudável.....	3
Figura 2 -	Exames radiológicos contrastados de trânsito intestinal mostrando exemplos de intestino remanescente após ressecções intestinais extensas	4
Figura 3 -	Imagem ilustrativa da realização do exame de elastografia transitória ...	11
Figura 4 -	Imagem ilustrativa da realização da biópsia hepática percutânea.....	13
Figura 5 -	Biópsia hepática estágio 1	14
Figura 6 -	Biópsia hepática estágio 2.....	14
Figura 7 -	Biópsia hepática estágio 3.....	15
Figura 8 -	Biópsia hepática estágio 4.....	15
Figura 9 -	Correlação entre os graus de fibrose observados nos achados da elastografia transitória (1A, 2A, 3A, 4A) com os achados da histopatologia (1B, 2B, 3B, 4B).....	16
Figura 10-	Relação de concordância entre os estágios de lesão hepática avaliada pela eletrografia e biópsia.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação do grau de fibrose hepática de acordo com valores de Kpa.....	12
Tabela 2 -	Escala de Brunt para fibrose hepática em esteato-hepatite não alcoólica.....	16
Tabela 3 -	Respectivas vantagens e desvantagens da elastografia transitória em comparação com a biópsia hepática.....	17
Tabela 4 -	Característica do grupo amostral.....	19
Tabela 5 -	Visão geral dos exames laboratoriais, ETe CAP.....	20
Tabela 6 -	Visão geral da classificação histológica segundo Brunt e estadiamento da fibrose hepática.....	20

RESUMO

Syagha Y. *Comparação da elastografia com a biópsia no diagnóstico da lesão hepática decorrente da nutrição parenteral prolongada* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo:2022.

INTRODUÇÃO: A doença hepática é uma das principais complicações em pacientes com indicação de nutrição parenteral prolongada (NPP) e seu diagnóstico geralmente depende da biópsia hepática. Métodos mecânicos não invasivos, como a elastografia transitória (ET), facilitam o diagnóstico da doença hepática crônica; no entanto, existem poucos estudos avaliando a elastografia na disfunção hepática associada à NPP e os resultados por eles obtidos são controversos. **OBJETIVO:** Comparar a ET com a biópsia hepática na avaliação da lesão hepática associada à nutrição parenteral prolongada. **MÉTODOS:** Pacientes com lesão hepática associada à NPP que realizaram elastografia e biópsia hepática para o diagnóstico e estadiamento da lesão hepática foram incluídos no estudo. Os valores de ET para cada paciente foram comparados com o grau de fibrose hepática medido pela classificação de Brunt. As lesões foram avaliadas pela ET e biópsia hepática foram graduadas como grau I, II, III e IV. Os resultados obtidos de ambos os métodos de avaliação foram comparados utilizando o teste de Bland-Altman e Fisher. **RESULTADOS:** Vinte adultos (oito mulheres/12 homens) em NPP foram selecionados para o estudo. O tempo médio de nutrição parenteral desses pacientes foi de 30,5 meses e idade mediana de 37,5 anos. A comparação entre a graduação da lesão hepática avaliada pela ET e biópsia hepática pelo método de Bland-Altman mostrou correlação entre os resultados obtidos, com índice de Kappa de 0,839 ($p < 0,005$). **CONCLUSÃO:** Os resultados dessa pesquisa sugerem que existe correlação entre a ET e biópsia hepática na avaliação da doença hepática associada à NPP.

Descritores: Nutrição parenteral domiciliar; Fibrose hepática; Elastografia transitória; Síndrome do intestino curto; Disfunção hepática; Fígado; Biópsia.

ABSTRACT

Syagha Y. *Comparison of elastography with liver biopsy in liver changes in long term parenteral nutrition*[dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Liver disease is a major complication in patients who needed long-term parenteral nutrition (PN) support and its diagnosis usually depend on liver biopsy. Noninvasive mechanical methods such as elastography simplified the diagnosis of chronic liver disease; however, there are few studies assessing elastography in liver dysfunction associated to PN. **OBJECTIVE:** Compare transient elastography (TE) with liver biopsy for diagnosis and staging of liver failure due to long-term use of PN. **METHOD:** Patients with liver dysfunction associated to long-term PN that performed elastography and liver biopsy for diagnosis and staging of liver lesion were included in this survey. The injury degree assessed by elastography and biopsy was classified as grade I, II, III e IV. TE values for each patient were compared with the degree of hepatic fibrosis measured by Brunt's classification. We compared the results of both methods using Bland -Altman and Fisher's tests. **RESULTS:** Twenty adults (8 female / 12 male) with long-term PN were evaluated. Median time of parenteral nutrition was 30.5 months and median age was 37.5 years. A high agreement rate of TE and biopsy for liver injury graduation was observed using Bland-Altman test, with Kappa index of 0.839 ($p < 0.005$). **CONCLUSION:** The current results suggest that TE is comparable to liver biopsy to assess liver disease associated with long-term PN.

Descriptors: Home parenteral nutrition; Liver fibrosis; Transient elastography; Short bowel syndrome; Liver disfunction; Liver; Biopsy.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Falência intestinal (FI) foi definida, pela primeira vez, por Fleming e Remington como a “redução de função da massa intestinal abaixo do mínimo necessário para digestão e absorção de alimentos”¹. Ela ocorre devido à incapacidade do intestino em absorver macronutrientes, água e eletrólitos, comprometendo o estado nutricional. Em situações extremas, há necessidade de suplementação intravenosa permanente para manter a saúde do indivíduo².

A FI possui etiologia variada e incide em qualquer faixa etária. Está associada de acordo com o tempo de apresentação (congenito ou adquirido), evolução (complicação de doença de Crohn, isquemia mesentérica, dentre outras), associação com outras patologias (neoplasia), localização e extensão da ressecção intestinal e duração (aguda ou crônica)^{3,4}.

Funcionalmente, é classificada em três tipos^{2,4}: **tipo 1**, estado agudo de FI que ocorre, geralmente, logo após a cirurgia abdominal, sendo necessário breve suporte nutricional e é revertido sem sequelas; **tipo 2**, ocorre no contexto de doença grave; envolve uma condição aguda prolongada. Geralmente, ocorre em pacientes metabolicamente instáveis e que necessitam de cuidados multidisciplinares. Este tipo de FI requer um suporte nutricional especializado, o qual inclui a nutrição parenteral (NP); e **tipo 3**, progressão para estado crônico da falência entérica com dependência de nutrição parenteral total (NPT) de forma reversível ou irreversível⁵.

A FI está fortemente associada à Síndrome do Intestino curto (SIC) quando ocorre ressecções de mais de dois terços da extensão intestinal usual⁴. A perda da capacidade de absorção intestinal provoca complicações que incluem: diarreia crônica, desidratação, distúrbio de eletrólitos, perda de peso, desnutrição e infecções por superproliferação e translocação bacteriana (Figura 1)^{6,7}.

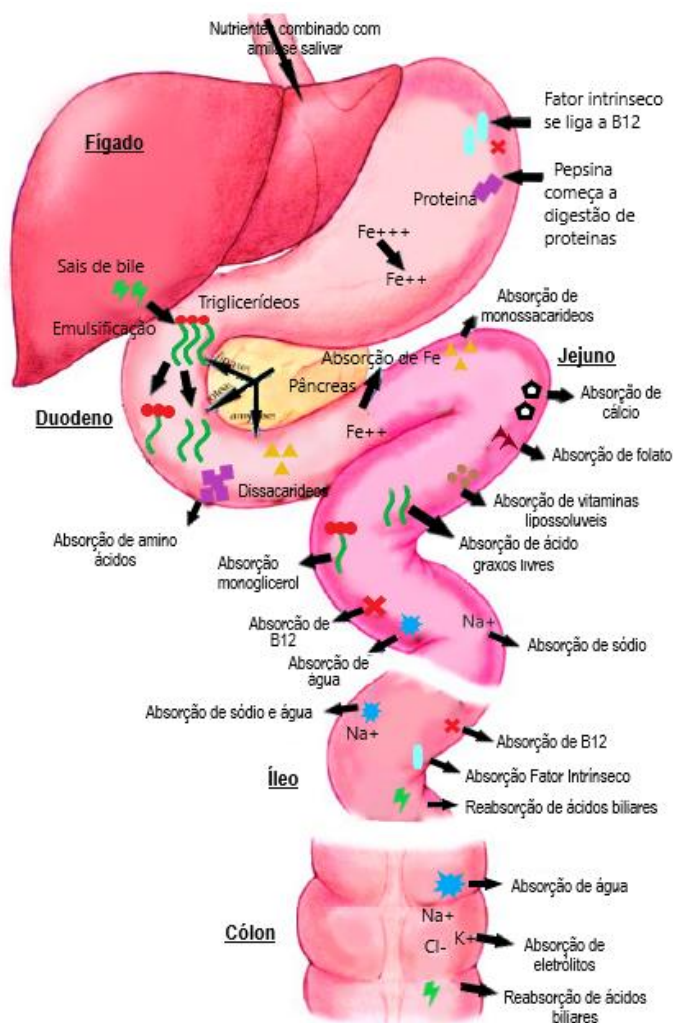


Figura 1- Ilustração da digestão e absorção de nutrientes no trato gastrointestinal saudável

A incidência da FI crônica do tipo 3 é relativamente incomum, afetando cerca de 2-3 indivíduos por milhão de habitantes por ano^{8,9}, contudo, nestes pacientes, é necessário o uso permanente de Nutrição Parenteral Domiciliar (NPD)¹⁰.

A perda especificamente do íleo e da válvula ileocecal resulta em trânsito intestinal acelerado, mudança do padrão da mucosa intestinal, má absorção da vitamina B12, vitaminas lipossolúveis, ácidos biliares, hipersecreção gástrica, dentre outras alterações metabólicas¹¹⁻¹⁵.

Portanto, a reabilitação nutricional na SIC irá depender da extensão do intestino remanescente. Pacientes com menos de 60 cm de íleo, presença de válvula ileocecal e cólon íntegro; ou com menos de 100 cm e sem válvula íleo cecal, geralmente, desenvolverão a insuficiência intestinal e serão dependentes de NPT¹⁶.

O grau de dependência de NP está relacionado com algumas variáveis, como a qualidade do intestino remanescente (Figura 2) e das condições clínicas do paciente¹⁷.

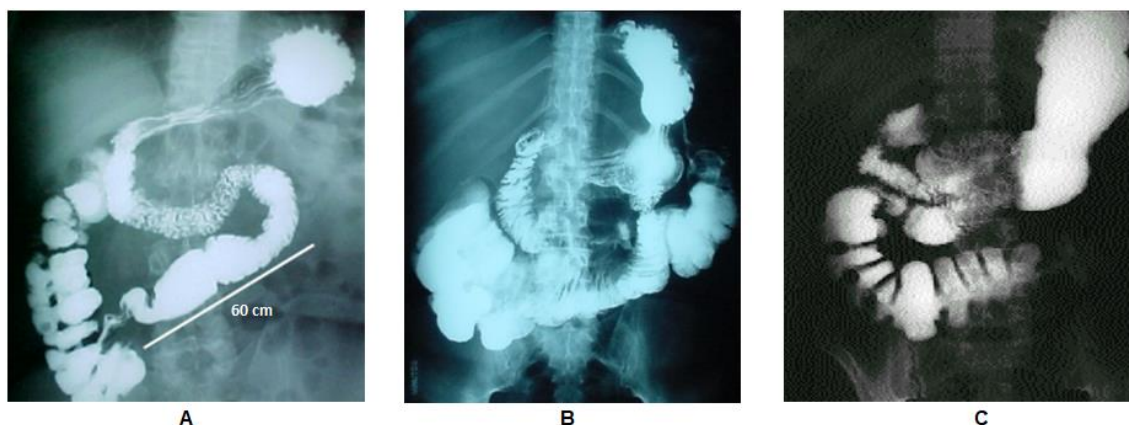


Figura 2- Exames radiológicos contrastados de trânsito intestinal mostrando exemplos de intestino remanescente após ressecções intestinais extensas. **A.** Presença de 60 cm de intestino delgado com válvula ileocecal. **B.** Presença de 100cm jejuno sem válvula ileocecal. **C.** Presença de 20cm de jejuno com anastomose residual de intestino grosso (síndrome do intestino ultracurto).

A Nutrição Parenteral (NP) é a primeira escolha no tratamento da falência intestinal grave associada à SIC. No entanto, apesar da NP proporcionar aumento da sobrevivência destes pacientes, este procedimento pode ser fonte potencial de complicações como: septicemia, alteração no equilíbrio ácido-base, trombose venosa dos acessos venosos profundos e alterações metabólicas, ósseas e hepáticas, dentre outras¹⁸.

A incidência de complicações hepáticas relacionadas à NPP desenvolve-se em 20-80% das crianças e em 15-40% dos adultos. (Beath and Kelly 2016) De acordo com a literatura, existe a associação de esteato-hepatite e doença hepática em, pelo menos, 25% dos pacientes após dois anos de NPP²⁰.

As complicações hepatobiliares da Nutrição Parenteral Prolongada (NPP) envolvem a colestase hepática e alterações bioquímicas as quais podem progredir para esteatose, fibrose e, em alguns casos, para cirrose hepática avançada^{19,21-24}. A cirrose hepática é uma complicação importante decorrente do uso da NPP e, muitas vezes, exige tratamento de alta complexidade, como o transplante de intestino ou multivisceral, em que o intestino é transplantado em continuidade com estômago, fígado e pâncreas^{8,25}.

O mecanismo fisiopatológico da doença hepática associada à falência intestinal é ainda desconhecido. Especula-se que a lesão hepática decorre de vários fatores

associados à falência intestinal crônica incluindo, mas não limitado, a nutrição parenteral^{20,26}. A evolução da doença hepática inclui: a esteatose, colestase, fibrose, culminando com a cirrose. Dependendo do caso, essa complicação pode evoluir para uma insuficiência hepática²³.

Nos adultos, a lesão hepática mais comuns é a colestase. Ela está relacionada com o comprimento de intestino residual (< 50 cm) e é definida bioquimicamente como o aumento das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e gama glutamil transferase) 1,5 vezes acima do limite da normalidade por seis meses. Em crianças, esse período é de seis semanas. Ocorre, também, alteração nos exames de imagens, incluindo aumento da ecogenicidade hepática; alteração hepática compatível com esteatose acinar e presença de fibrose periportal^{19,27}.

É possível que o mecanismo da colestase seja relacionado à dificuldade de adaptação intestinal e dependência da NP em longo prazo. Outra hipótese é que seja devido à interrupção da circulação entero-hepática dos sais biliares, metabolismo anormal dos ácidos biliares, translocações bacterianas e sepse sistêmica²⁸⁻³⁰. Estudos prospectivos observaram que o aumento da infusão de lipídeos na NP (maior que 1g/kg/dia) causava, em até 50% dos pacientes, inflamação portal, alteração ductal importante, esteatose microvesicular e colestase hepática severa^{20,29}.

A doença hepática pode estar também relacionada tanto à deficiência quanto ao excesso de aminoácidos ou lipídios nas soluções de NP³¹. Alguns distúrbios na administração de microelementos na NP podem colaborar na etiologia da hepatotoxicidade, como a deficiência de taurina e cisteína em recém-nascidos. Já a deficiência de colina pode exacerbar a esteatose hepática tanto em crianças quanto em adultos^{13,32}.

Os níveis de hormônios gastrointestinais como gastrina, motilina, polipeptídeos insulino-tróficos dependentes de glicose, secretina, glucagon e peptídeos intestinais vasoativos estão reduzidos em pacientes com NP exclusiva^{16,23}. Provavelmente, alguns pacientes com essas alterações possam evoluir para uma colestase hepática e fibrose.

Estudos recentes demonstraram que as soluções lipídicas à base de óleo de peixe têm efeitos anti-inflamatórios e podem reduzir a progressão da doença hepática associada à falência intestinal, principalmente se esta for diagnosticada precocemente^{33,34}. Em um estudo-piloto, a administração de 2g de cloreto de colina na

NP também reduziu a esteatose em adultos, evidenciada pela normalização das transaminases hepáticas e pelos achados evolutivos de tomografia computadorizada³⁵.

O diagnóstico da falência hepática associada à NPP é baseado nos achados clínicos, bioquímicos, imagem e, eventualmente, análise histológica de biópsia. Os pacientes que apresentam alteração importante são geralmente submetidos à biópsia hepática para análise histológica a fim quantificar o estágio da doença hepática²⁰.

O diagnóstico precoce e acompanhamento da fibrose hepática é importante para proporcionar uma conduta terapêutica adequada, pois a disfunção hepática prolongada e grave devido à NP pode ser indicação para o transplante intestinal ou multivisceral^{8,24,25}.

Portanto, o diagnóstico e a graduação precisos da disfunção hepática é essencial para planejar o tipo de transplante. O transplante intestinal isolado é indicado para pacientes com insuficiência hepática potencialmente reversível; enquanto o transplante multivisceral está indicado para aqueles em estágio avançado de insuficiência hepática^{8,10}.

Desta forma, a avaliação da lesão hepática relacionada à NPP pode ser realizada por meio de exames laboratoriais, de imagens e pela biópsia, quando necessária. Dentre os exames de imagem, destaca-se a elastografia transitória (*transiente elastography*-ET).

A ET ou Fibroscan® tornou-se um método não invasivo comum para avaliar o grau de fibrose e cirrose hepática na prática clínica. O método possibilita a estimativa da fibrose a partir da medida da rigidez do parênquima hepático. A avaliação se dá por meio do comportamento da onda ultrassônica emitida (cissalhamento), causando compressão e deslocamento do som lateralmente no tecido³⁶⁻³⁸. Tal fenômeno mecânico se apoia no ShearWave ou na onda lateral. Trata-se de um método elastográfico prontamente aplicado à beira leito como uma alternativa à biópsia hepática na avaliação da fibrose^{36,39}.

A biópsia hepática ainda é considerada padrão-ouro na detecção de fibrose hepática, porém, trata-se de um procedimento invasivo e com algumas complicações, sendo as mais graves o sangramento e/ou perfuração de outras vísceras⁴⁰. Sendo assim, existe demanda para o uso de métodos não invasivos, como o ET principalmente nesses pacientes, que, em geral, apresentam cavidade abdominal complexa decorrente de múltiplas cirurgias prévias.

Na literatura, há poucos estudos nos quais realizaram a comparação dos achados do ET com a biópsia hepática no estadiamento de lesão hepática decorrente da NP^{27,39,41}. Essa situação nos inspirou a realizar estudo para comparar os achados do ET com a biópsia na avaliação e quantificação da lesão hepática decorrente da NPP.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Comparar os achados da elastografia transitória (Fibroscan®) com a biópsia hepática no diagnóstico e na graduação da lesão hepática associada à nutrição parenteral prolongada.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho e protocolo do estudo

No presente estudo analítico e retrospectivo, foram recrutados os pacientes com falência intestinal em uso de Nutrição Parenteral Domiciliar (NPD) atendidos no Ambulatório Multidisciplinar de Síndrome do Intestino Curto (AMULSIC) do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos; uso de nutrição parenteral por mais de 6 meses; alteração na bioquímica hepática, alteração da rigidez hepática determinada pela elastografia transitória (Fibroscan®) e lesão histológica demonstrada pela biópsia hepática.

Os critérios de exclusão foram: pacientes não acompanhados na AMUSIC, com idade menor de 18 anos, com uso de nutrição parenteral por menos de 6 meses; sem alteração na bioquímica hepática, que não realizaram exame da rigidez hepática determinado pela elastografia transitória (Fibroscan®) nem biópsia hepática.

O intervalo entre a realização da elastografia e a realização da biópsia hepática foi inferior a seis meses.

3.2 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Processo nº 042424/2019) e Plataforma Brasil; e foram respeitadas as normas de conduta e os princípios éticos, segundo a *Declaração de Helsinque (1975) – 6ª revisão, realizada na 59ª Assembleia Médica Mundial, em Seul, Coreia do Sul, em outubro de 2008.*

3.3 Método elastográfico

A análise da rigidez hepática nestes pacientes foi realizada por meio do dispositivo Fibroscan® (EchoSens, Paris, França). Foi realizada a medida da distância entre a pele e o fígado em centímetros, e, posteriormente, o transdutor do Fibroscan® (Figura 3) foi posicionado no espaço intercostal direito, na altura do apêndice xifoide, na linha axilar média ou posterior preferencialmente na mesma projeção da área hepática dos segmentos VIII.

A intensidade da onda de ultrassom está diretamente relacionada à elasticidade, diminuindo exponencialmente à medida que se propaga no meio, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a velocidade de propagação das vibrações. Portanto, quanto maior o resultado em quilopascal (kPa), maior o grau de fibrose³⁷.

As medidas adquiridas de forma inadequada e com pressão elevada do transdutor sobre a pele foram descartadas automaticamente pelo aparelho.



Figura 3 - Imagem ilustrativa da realização do exame de elastografia transitória

A realização do procedimento foi de acordo com as diretrizes publicadas e realizado por um único médico especialista na realização desse procedimento em pacientes portadores de hepatopatias⁴². Um exame para ser considerado válido inclui, pelo menos, 10 medidas válidas com uma taxa de sucesso maior que 60% e uma faixa

de interquartil de medidas (IQR) abaixo de 30% do valor mediano³⁶. O parâmetro de atenuação controlada (CAP) é uma ferramenta relacionada ao aparelho de ET, operador-independente, empregada para quantificação de esteatose hepática. As medidas realizadas pelo CAP são fornecidas em dB/m e seguem o mesmo padrão das adquiridas pelo Fibroscan®.

Para determinar o grau de rigidez hepática nestes pacientes, os pontos de corte foram baseados de acordo com a classificação de fibrose hepática segundo Laurent Castera (Tabela 1)^{37,39}.

Tabela 1 - Classificação do grau de fibrose hepática de acordo com valores de Kpa³⁷

Classificação	Corte Kpa
F0/1	$\geq 2,5$ a $< 7,8$
F2	$\geq 7,8$ a $< 9,5$
F3	$\geq 9,5$ a $< 12,5$
F4	$\geq 12,5$

3.4 Biópsia hepática e histopatologia

A biópsia hepática percutânea foi guiada por ultrassom e seguiu metodologia já bem estabelecida pela literatura médica^{43,44}. A análise das lâminas obtidas foi realizada pelos patologistas do HCFMUSP.



Figura 4 - Imagem ilustrativa da realização da biópsia hepática percutânea. **1.** Após localização da maciez hepática pela percussão, procede com anestesia da pele, tecido celular subcutâneo superficial a profundo, borda superior costal e cápsula hepática com infusão de lidocaína sem solução vaso constritora. **2.** Incisão da pele acima do bordo superior da costela inferior. **3.** Introdução de agulha Tru-cut na incisão, formando ângulo 90° com a pele. **4.** Paciente orientado a ficar em decúbito lateral direito com compressão local com mensuração dos sinais vitais por período de quatro horas.

O grau histológico da fibrose hepática foi definido de acordo com o escore de Brunt, segundo Kleiner, considerando os estágios de 0 a 4. Estágio 1 considerado fibrose perisinusoidal da zona 3; estágio 2 inclui o estágio 1 associado com fibrose portal; estágio 3 inclui o estágio 1 e 2 adicionado fibrose em ponte e estágio 4 como cirrose⁴⁰.

Os respectivos achados histológicos de cada estágio estão ilustrados a seguir:

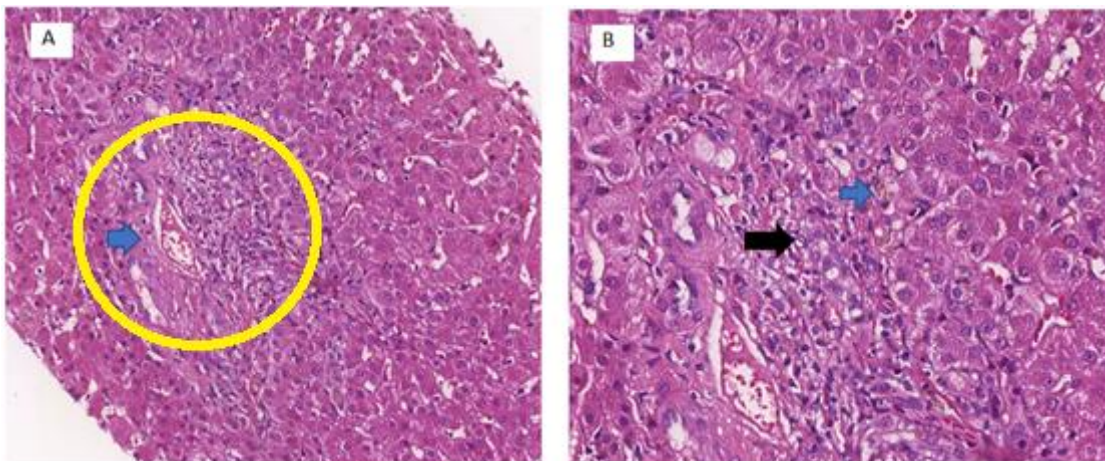


Figura 5 - Biópsia hepática estágio 1. **A.** Destaca-se arquitetura hepática preservada com discreto espessamento fibroso periportal, infiltrado inflamatório portal e reação ductular, 10x. **B.** Em maior aumento, reação portal de padrão biliar leve, presença de reação ductular periportal discreta (seta preta), inflamação portal mínima e raros focos de colestase intra-hepatocitária (seta azul), 40x.

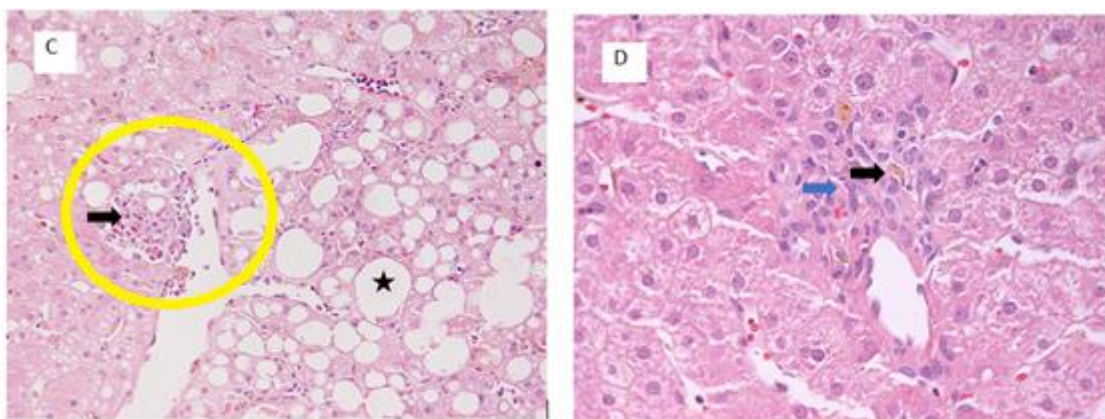


Figura 6-Biópsia hepática estágio 2. **C.** Presença de esteato-hepatite, com presença de atividade focal (seta azul), esteatose micrigoticular e macrogoticular à direita (estrela). Focos de colestase intracelular evidenciados pela presença de pigmento amarelo no citoplasma do hepatócito, 10x. **D.** Presença de fibrose perisinusoidal, representada pela presença de fibras colágenas de coloração eosinofílica (seta azul). Observa-se a presença de focos de colestase intracelular (seta preta), 40x.

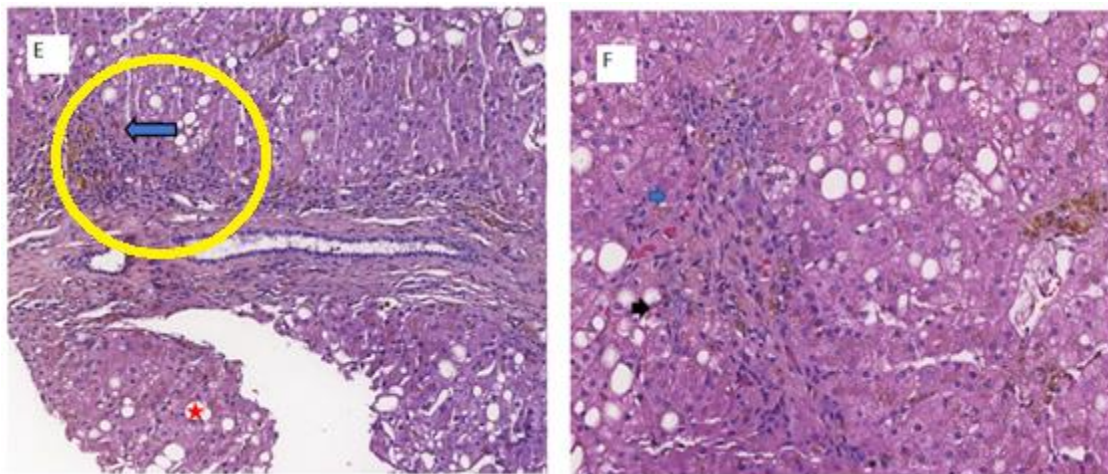


Figura 7 - Biópsia hepática estágio 3. **E.** Espaço porta com fibrose (centro da imagem), aumento do infiltrado inflamatório, presença de septos fibrosos que se projetam para o interior do lobo hepático (seta azul) e esteatose macrogoticular (estrela), 40x.

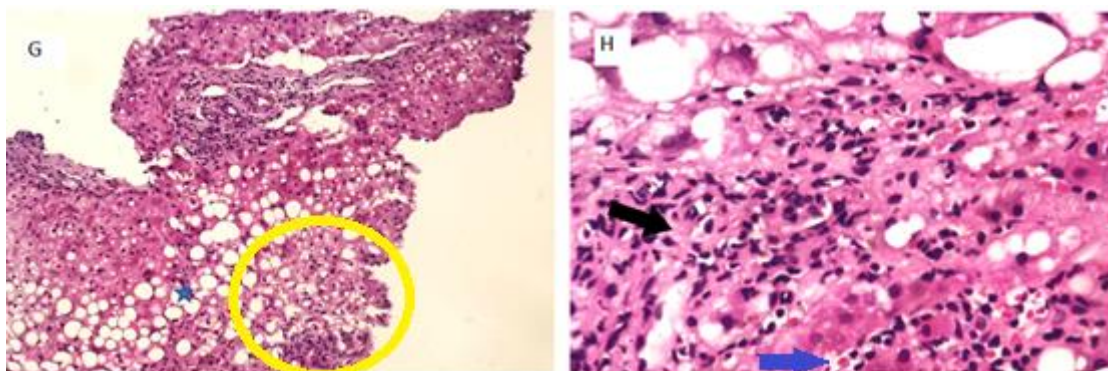


Figura 8 - Biópsia hepática estágio 4. **G.** Esteato-hepatite em fase cirrótica, caracterizada por septos fibrosos que se comunicam com o espaço porta, presença de esteatose macrogoticular (estrela) que corresponde a 40% dos hepatócitos, 10x. **H.** Evidência de infiltrado inflamatório portal e periportal (seta preta), com presença de infiltrado inflamatório linfocitário, agressão de hepatócitos e balonização celular (seta azul), 40x.

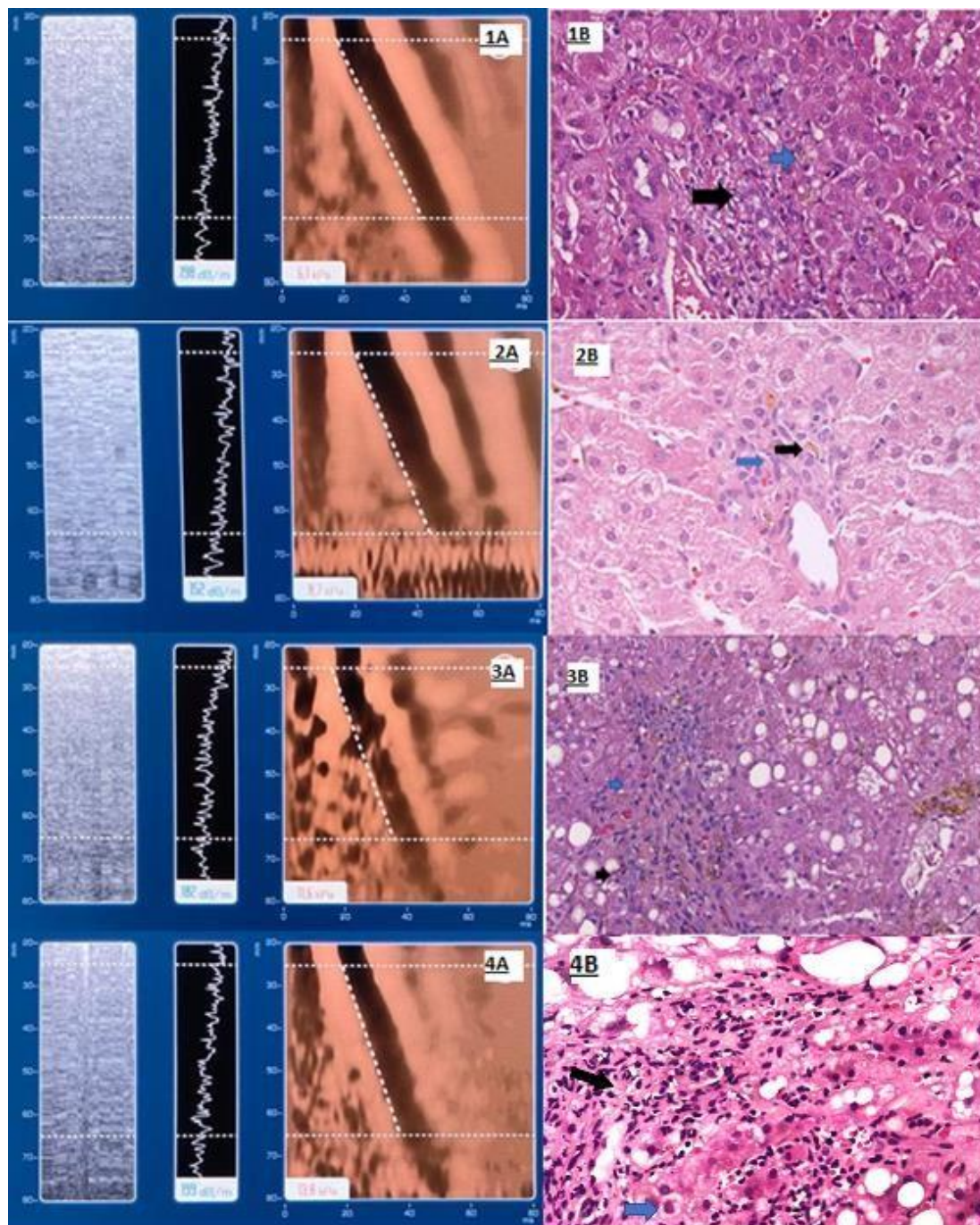


Figura 9-Correlação entre os graus de fibrose observados nos achados da elastografia transitória (1A, 2A, 3A, 4A) com os achados da histopatologia (1B, 2B, 3B, 4B)

Tabela 2 - Escala de Brunt para fibrose hepática em esteato-hepatite não alcoólica⁴⁰

ESTADIAMENTO	
Estádio 1	Fibrose perissinusoidal/pericelular na zona 3 em grau leve-moderado.
Estádio 2	Fibrose perissinusoidal/pericelular na zona 3 com fibrose periportal focal ou extensa.
Estádio 3	Fibrose em ponte.
Estádio 4	Cirrose.

Tabela 3 - Respectivas vantagens e desvantagens da elastografia transitória em comparação com a biópsia hepática⁴⁵

ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA	BIÓPSIA HEPÁTICA
VANTAGEM	VANTAGEM
Fácil manuseio (realizado à beira leito)	Padrão-ouro para avaliar natureza e gravidade
Critérios de qualidade bem definido	
Não invasivo	
Indolor	
Boa reprodutibilidade – independente do operador	
Alto desempenho para cirrose (AUROC>0,9)	
Valor prognóstico em cirrose	
DESVANTAGEM	DESVANTAGEM
Requer um dispositivo adequado	Doloroso
Incapaz de discriminar estágios intermediário de fibrose	Hipotensão transitória – estímulo vagal
Limitações (obesidade, ascite)	Sangramento
	Hematoma intra-hepático
	Pneumotórax, Coleperitônio
	Amostras inadequadas
	Abscesso subfrênico

3.5 Análise estatística

As medidas qualitativas foram resumidas em suas frequências absolutas e relativas, quanto às quantitativas, foram sumarizadas em medidas de tendência central e dispersão utilizando-se média e desvio padrão, mediana e intervalos interquartis. Para avaliar a correlação dos métodos, foi utilizado o coeficiente Kappa num teste de hipótese que pressupõe correlação nula em H₀. Sob perspectiva contínua, foi utilizada a análise gráfica de Bland-Altman para comparação dos dois métodos. Todos os testes de hipótese utilizados levaram em consideração um erro alpha: 0,05 e Intervalo de Confiança de 95%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período de 2017 a 2020, 20 pacientes foram selecionados para o presente estudo. As características dos pacientes estão sintetizadas nas tabelas 3, 4 e 5. Resumidamente, vinte pacientes foram incluídos (8 mulheres/12 homens); idade média 37anos (37 ± 9.97 anos); IMC médio de 21.89 kg/m^2 ($21.89 \pm 2.95 \text{ kg/m}^2$).

As doenças que originaram a SIC foram isquemia mesentérica (n =5), complicações após cirurgia bariátrica (n=5), doença de Crohn (n=4), pseudo-obstrução intestinal crônica (n=3), complicação cirúrgica devido à apendicite (n=2) e volvo (n=1). A síndrome do intestino ultracurto (intestino remanescente < 20 cm) estava presente em 12 dos 20 pacientes. A duração média da NPD foi de 40.9 meses ($40,9 \pm 30,9$ meses). A média de caloria pela NP ofertada por dia era 1273 calorias/dia (700-2270 cal/dia). Ingesta oral foi de > 1000 calorias/dia em 15 pacientes.

O valor mediano da elastografia hepática foi de 7,68 kPa (intervalo: 3,5 – 37,4 kPa) e o valor médio de CAP 259 dB/m meses ($259 \pm 65,44$ dB/m).

A graduação da lesão hepática segundo a classificação histológica de Brunt foi⁴⁰: grau 1 em 15 pacientes, grau 2 em 3 pacientes, grau 3 em 1 paciente e grau 4 em 1 paciente.

Tabela 4 - Característica do grupo amostral

	Pacientes (n=20)
Sexo	12 masculino /8 feminino
Idade	Mediana 37.5 anos, variação: 18-53 anos
IMC kg/m²	Mediana 21.64 kg/m ² , variação: 17.86-26.92kg/m ²
Etiologia, n (%)	
Doença de Crohn	4 (20%)
Isquemia Mesentérica	5 (25%)
Pseudo-obstrução crônica intestinal	3 (15%)
Complicação secundaria apendicite	2 (10%)
Volvo	1 (5%)
Complicação após cirurgia bariátrica	5 (25%)
Meses de NPD	Mediana 30.5 meses, variação: 10-133 meses

Tabela 5 - Visão geral dos exames laboratoriais, ETe CAP

	Pacientes (n=20)
AST U/l (VN:< 37)	Mediana 34,5, variação:12-132
ALT U/l (VN:<41)	Mediana 40,5, variação:33-178
Bilirrubina Direta (VN: 0.1-0.3)	Mediana 0,22, variação: 0,13 – 1,17
GGT U/l(VN:8-61)	Mediana52, variação:22-838
FA U/l (VN:40-129)	Mediana117, variação: 65 - 360
Plaqueta (VN:140.10³-400.10³)	Mediana 195.500, variação:110.000-250.000
Albumina g/dL (VN:3.4-4.8)	Mediana 3,95, variação:2,8- 5,1
Rigidez hepática, kPa	Mediana 6.7, variação:5.3 – 37.4
CAP valor, dB/m	Mediana 269, variação: 136-360

Tabela 6 - Visão geral da classificação histológica segundo Brunt e estadiamento da fibrose hepática

	Pacientes (n=20)
Classificação de Brunt, n (%)	
Estágio 1	15 (75%)
Estágio 2	3 (15%)
Estágio 3	1(5%)
Estágio 4	1(5%)
Estadiamento da fibrose, valor de corte kPa, n (%)	
F1, ≥ 2.5 a ≤ 7.8	14 (70%)
F2, ≥ 7.8 a ≤ 9.5	3 (15%)
F3, ≥ 9.5 a ≤ 12.5	1 (5%)
F4, ≥ 12.5	2 (10%)

Para avaliar a concordância entre ET e a biópsia hepática, foi utilizado coeficiente de concordância Kappa, que resultou no valor 0,839 ($p = 0,004$)⁴⁶. Outra forma de mostrar a concordância entre ET e biópsia foi realizada por meio da análise gráfica de Bland-Altman (Figura 10). Um teste *t-student* resultou em um valor médio da diferença entre os dois métodos tendendo a zero (IC95% -0,530 +0,238) com significância estatística.

Isto demonstra, portanto, que a ET é um método não invasivo concordante com a biópsia hepática na avaliação da lesão hepática nos pacientes em uso de NP prolongado (Figura 10).

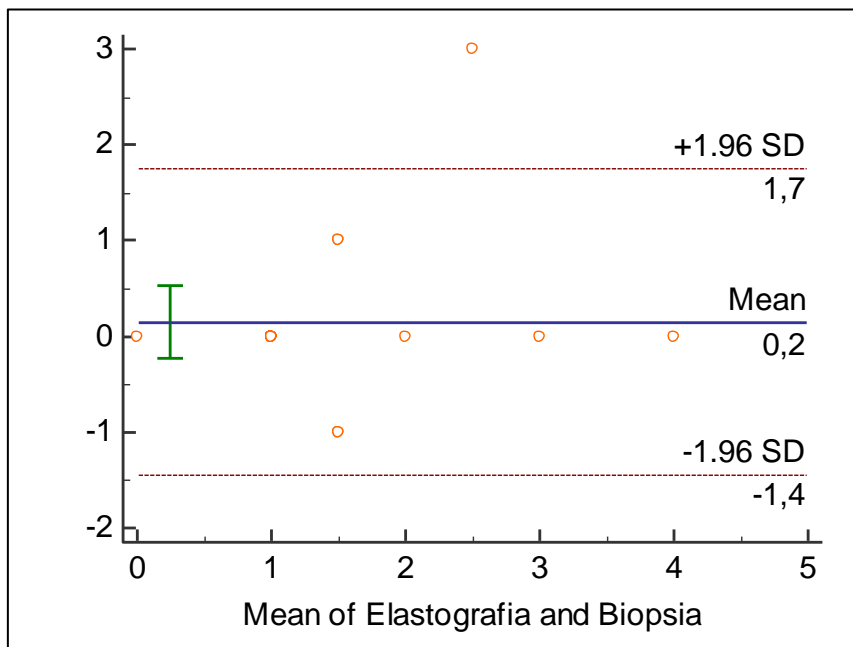


Figura 10–Relação de concordância entre os estágios de lesão hepática avaliada pela elastografia e biópsia

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A síndrome do intestino curto é uma das principais causas de falência intestinal em que alterações estruturais e funcionais intestinal podem contribuir para a má absorção ou deficiência de micronutrientes¹.

A falência intestinal (FI) pode ser transitória ou irreversível, dependendo da anatomia e adaptação intestinal, mas a maioria dos pacientes necessita de suporte nutricional em longo prazo, geralmente na forma de nutrição parenteral^{1,4,5}.

A introdução da NP, na década de 1960, modificou o manejo dos pacientes com FI e forneceu, pela primeira vez, a sobrevida em longo prazo nestes pacientes com grandes perdas intestinais⁴⁷.

O uso da nutrição parenteral em longo prazo pode originar vários efeitos adversos associado à sua administração^{7,19,21-23}. A doença hepática associada à nutrição parenteral é um espectro de doença que pode variar desde anormalidades leves das enzimas hepáticas, até esteatose e, eventualmente, a fibrose hepática²³.

Os métodos de diagnósticos da lesão hepática são também úteis para determinar a graduação da doença e o prognóstico do paciente. São importantes também para orientar o melhor tratamento para o paciente, seja pela modificação do suporte nutricional, utilização de medicamentos ou, quando indicado, no planejamento do tipo de transplante intestinal^{8,25}.

Embora a biópsia hepática ainda continue sendo o padrão-ouro para avaliar lesão hepática como a fibrose, é um exame invasivo, apresenta algumas limitações e não é isento de complicações^{36,45}.

Por isso, métodos mecânicos não invasivos para o diagnóstico desta lesão fibrótica, como a elastografia transitória (ET), são valiosos para os pacientes com doença hepática decorrente do uso prolongado de nutrição parenteral (NP)^{39,41,48}.

A avaliação da rigidez hepática utilizando a ET é reconhecida como um método adequado para analisar com precisão os estágios de fibrose hepática, assim como, estadiar os graus de complicações da cirrose⁴⁹⁻⁵². Porém, existem poucos estudos avaliando a ET para o diagnóstico da lesão hepática decorrente do uso prolongado da NP^{27,39,41}.

OHara *et al.* compararam o desempenho da elastografia por onda de cisalhamento (S-SWE) com a elastografia transitória (ET) para a medição da rigidez hepática em 29 pacientes com doenças hepáticas de etiologias variadas (esteato-hepatite não alcoólica, hepatite autoimune, hepatite C e hepatite B). Eles observaram que, apesar da ET ser considerada método não invasivo padrão-ouro para avaliar rigidez e fibrose hepática, ambos os métodos elastográficos fornecem medições semelhantes e podem ser úteis nas medições não invasivas nos pacientes com fibrose e cirrose hepática⁴².

Cassinoto *et al.* realizaram a análise comparativa da elastografia bidimensional de ondas de cisalhamento (2D-SWE) com outros métodos elastográficos, dentre eles, o Fibroscan® para o diagnóstico de fibrose hepática em 349 pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas. Posteriormente, realizaram a comparação da graduação de fibrose encontrada em ambos os métodos elastográficos com os achados histológicos e observaram que os métodos não invasivos estudados se correlacionavam com os escores de fibrose hepática encontrada pela biópsia. Logo, trata-se de uma ferramenta eficiente na avaliação de fibrose hepática³⁹.

Apesar de nosso estudo ser com pacientes com lesão hepática não semelhante ao grupo estudado, os métodos não invasivos são adequados para avaliar fibrose hepática mesmo quando causadas por diferentes etiologias.

Mirren *et al.* compararam a eficácia do Fibroscan® com outros métodos elastográficos para avaliar o grau de fibrose hepática em 74 pacientes portadores de doença hepática crônica (hepatite B, C e colangite esclerosante). Eles observaram que ambos os métodos podem ser realizados com precisão para diagnosticar fibrose hepática⁵⁰.

Esses achados observados corroboram com os nossos resultados, o que indicam a viabilidade, efetividade do método aplicado na avaliação de fibrose hepática.

Eddowes *et al.* avaliaram e estimaram a precisão do Fibroscan® para diagnosticar esteatose e fibrose hepática em 415 pacientes adultos elegíveis com suspeita de doença hepática não alcoólica (DHNA). Os pacientes foram submetidos à análise histológica pela biópsia hepática devido ao quadro de DHNA. Os achados de esteatose pela biópsia foram comparados com os achados de CAP pela elastografia. Em resumo, foi concluído que a elastografia apresentava alta aplicabilidade e baixa taxa de falha nos pacientes com DHNA⁵³.

Apesar de não ter sido realizada a comparação com a biópsia hepática assim como em nosso estudo, os resultados da ET dos referidos autores foram concordantes com os nossos resultados na avaliação da lesão hepática, visto que estes pacientes se comportaram como pacientes portadores de DHNA.

Existem poucos estudos comparando a elastografia com a biópsia hepática para o diagnóstico e a graduação da lesão hepática decorrente da NPP e seus resultados são conflitantes. Alguns estudos mostram uma relação próxima^{21,42,54-56}, por outro lado, outros estudos não encontraram uma boa correlação entre esses dois métodos^{27,41}.

Lodwick *et al.* avaliaram a precisão da elastografia por impulso de radiação acústica (ARFI) na determinação do grau de fibrose hepática em 11 pacientes pediátricos portadores da síndrome do intestino curto (SIC). Os pacientes foram submetidos à biópsia hepática após 6 dias da realização da elastografia. Os autores citaram como limitações o fato de ter sido realizado em um único centro, o que justificaria o número de amostra pequeno e não existir um ponto de corte exato para o ARFI na determinação do grau de fibrose nestes pacientes pediátricos. Entretanto, eles observaram uma correlação promissora e concluíram que o ARFI é um exame não invasivo útil para o diagnóstico e a graduação da fibrose hepática em pacientes com SIC em uso de NPP⁵⁵.

Lawrence *et al.* compararam os achados da elastografia com a biópsia hepática na avaliação do grau de lesão hepática em crianças portadoras de SIC⁵⁶. A proposta do estudo foi determinar a acurácia do método em diagnosticar a fibrose hepática. A amostra selecionada totalizou em 31 pacientes pediátricos com idade média de 6 meses. Como conclusão, os achados mostraram que essa técnica não invasiva é um método eficaz para monitorizar a fibrose hepática nestes pacientes. Outro dado relevante, devido à dificuldade em prever quando haverá a doença hepática associada à falência intestinal, é importante realizar a monitorização com exames de imagem não invasivos além de laboratoriais.

Diferentemente dos estudos acima, Pironi *et al.* mostraram, em pacientes adultos recebendo NP de longo prazo, que os achados do Fibroscan® destes pacientes não se correlacionaram com o estágio da fibrose histológica, mas sim com colestase hepática²⁷. Esses autores avaliaram 30 pacientes em NP domiciliar (NPD), sendo 14 com ostomia e 22 com colestase identificada no exame laboratorial. Visivelmente, o perfil de paciente que foi avaliado é diferente da amostra do nosso estudo. Nossos pacientes possuem o

trânsito intestinal reconstruído; além do aporte nutricional via parenteral, se alimentam por via oral e não apresentam exames laboratoriais tão exuberantes quanto a amostra do Pironi *et al.* Acreditamos que a diferença dos nossos resultados com os achados descritos pelo referido grupo pode estar relacionada com a alta incidência de pacientes portadores de ostomia e colestase avaliados no estudo de Pironi *et al.* o que poderia interferir na análise da elastografia. Outro fator importante é que se trata de um estudo multicêntrico, conseqüentemente, os exames sanguíneos, elastográfico, e coleta e análise histológica foram realizados em diferentes centros e por diferentes profissionais. Todos os exames de ET do presente estudo foram em pacientes de nossa instituição e realizados por uma única profissional com experiência em ET hepática.

Em outro estudo longitudinal, Bluthner *et al.* tinham como objetivo avaliar a função hepática após início da NP por meio de métodos não invasivos (LiMax, Fibroscan® e teste ICG). Foi selecionada uma amostra de 20 pacientes com falência intestinal em uso de NP com, pelo menos, 3 meses de uso. Os pacientes foram categorizados em dois grupos nominados em: nutrição parenteral redutora e nutrição parenteral estável. O grupo foi acompanhado por 24 meses e observaram que a elastografia não foi um método conveniente para avaliar a lesão hepática destes pacientes⁴¹. Esse resultado negativo poderá ser justificado pela amostra reduzida dos pacientes analisados no final do estudo (n=8), o tempo de uso de NP e os achados elastográficos não foram correlacionados com os achados da elastografia com a biópsia hepática⁴¹.

Neste estudo, observamos que os pacientes com FI grave e NPD demandam acompanhamento por equipe multidisciplinar especializada e tratamento oneroso e de alta complexidade envolvendo a manutenção permanente de cateter em território venoso central. O mecanismo da lesão hepática relacionada à NPD é complicação ainda mal esclarecida que necessita maiores estudos experimentais e clínicos. No laboratório do serviço de transplante do Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP, praticamos pesquisa experimental translacional de falência intestinal em modelo murino e suíno⁵⁷.

O presente trabalho nos inspirou a realização de pesquisa experimental com uso de NP com várias formulações em animais de experimentação (inicialmente, ratos isogênicos *specific pathogen free*) com falência intestinal grave para avaliar com

detalhes a influência dos elementos da NP como os lipídeos, na procedência e evolução da doença hepática e avaliação de novos métodos terapêuticos, como a ET.

No presente estudo, mostramos a confiabilidade da elastografia transitória para o diagnóstico e a graduação da lesão hepática devido à NPP com boa correlação com os achados de biópsia hepática. Demonstramos que os pacientes se beneficiam com o monitoramento não invasivo por elastografia, reservando a biópsia para casos específicos.

Os resultados sugerem que os pacientes se beneficiam com a ET na avaliação e no seguimento não invasivo associada aos parâmetros bioquímicos para o diagnóstico da lesão hepática devido à NPP, reservando a biópsia hepática somente para os casos em que a fibrose possa ser considerada grave durante essa triagem. Contudo, o número limitado de pacientes avaliados pode ser uma limitação do presente trabalho. Assim, continuamos a avaliar novos casos de lesão hepática devido à NPP de nossa instituição com o intuito de melhorar a análise estatística dessa pesquisa.



6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

No presente estudo, demonstramos que a elastografia transitória é um método não invasivo que se correlaciona com os achados da biópsia hepática na avaliação da lesão hepática decorrente da NPP.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A- Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

	USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA BIÓPSIA HEPÁTICA E ELASTOGRAFIA NAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS DA NUTRIÇÃO PARENTERAL PROLONGADA.		
Pesquisador: Flávio Henrique Ferreira Galvão		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 12209019.8.0000.0068		
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.288.209		
Apresentação do Projeto: Novo projeto foi submetido.		
Objetivo da Pesquisa: Trata-se de protocolo voltado para pacientes em nutrição parenteral prolongada, com risco de danos hepáticos. Visa comparar os achados da biópsia com os da elastografia do fígado.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos- estudo retrospectivo.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto é atual e encontra-se corretamente elaborado e referenciado.		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Dispensado - estudo retrospectivo.		
Recomendações: Não há.		
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências.		
Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto		
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: cappesq.adm@hc.fm.usp.br		



Continuação do Parecer: 3.288.209

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1272454.pdf	19/04/2019 16:24:21		Aceito
Outros	isencao.docx	19/04/2019 16:21:30	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
Outros	cartacompromisso.pdf	19/04/2019 16:15:05	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	19/04/2019 16:14:40	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.docx	19/04/2019 16:13:40	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	17/04/2019 08:24:50	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
Cronograma	cronograma_atual.docx	05/02/2019 16:39:48	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_assinado.docx	05/02/2019 16:38:51	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto.docx	06/12/2018 17:21:03	Flávio Henrique Ferreira Galvão	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.288.209

SAO PAULO, 26 de Abril de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. O’Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: Consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6-10.
2. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307.
3. Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: Intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(1):19-31.
4. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130(2 suppl.):5-15.
5. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: The management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):587-603.
6. Blüthner E, Bednarsch J, Pape UF, Karber M, Maasberg S, Gerlach UA, et al. Advanced liver function assessment in patients with intestinal failure on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020;39(2):540-7.
7. Burstyn M, Jensen GL. Abnormal liver functions as a result of total parenteral nutrition in a patient with short-bowel syndrome. *Nutrition*. 2000;16(11-12):1090-2.
8. Galvão FHF, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MCC. Transplante de intestino delgado. *Arq Gastroenterol*. 2003 Jun;40(2):118-25.
9. Gaignard R. 25 ans après. *Caravelle*. 2002;79(2):225-30.
10. Le Beyec J, Billiauws L, Bado A, Joly F, Le Gall M. Short bowel syndrome: a paradigm for intestinal adaptation to nutrition? *Annu Rev Nutr*. 2020 Sep 23;40:299-321.
11. Booth CC. The metabolic effects of intestinal resection in man. *Postgrad Med J*. 1961;37(434):725-39.
12. Booth CC, Alldis D, Read AE. Studies on the site of fat absorption: 2 Fat balances after resection of varying amounts of the small intestine in man. *Gut*. 1961 Jun;2(2):168-74.
13. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55(Suppl. 4):1-12.

14. Nightingale JMD, Kamm MA, Van Der Sijp JRM, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the “colonic brake” to gastric emptying. *Gut*. 1996;39(2):267-72.
15. Soler WV, Lee AD, D'albuquerque EMC, Capelozzi V, Albuquerque LC, Capelhuchnick P, et al. The effect of ileocecal valve removal in a model of short bowel syndrome. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(1):1-5.
16. Atalay F, Ozcay N, Gundogdu H, Orug T, Gungor A, Akoglu M. Evaluation of the outcomes of short bowel syndrome and indications for intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(8):3054-6.
17. Pape UF, Maasberg S, Pascher A. Pharmacological strategies to enhance adaptation in intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(2):147-52.
18. O'Keefe SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology*. 2006;130(2 SUPPL.):67-9.
19. Beath S V., Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis. Prevention and Management. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):159-76.
20. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2002;21(4):337-43.
21. Huijbers A, Koggel LM, Bronkhorst C, Verheij J, Wanten GJA. Systematic Review: noninvasive assessments of intestinal failure - associated liver disease in the adult population. *J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(5):615-26.
22. Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):687-95.
23. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today? *Gastroenterology*. 2006;130(2 suppl.):70-7.
24. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60(1):17-25.
25. Lee ADW, Galvao FHF, Dias MCG, Cruz ME, Marin M, Pedrol CN, et al. Home parenteral nutrition program and referral of potential candidates for intestinal and multivisceral transplantation in a single brazilian center. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1839-41.
26. Lloyd DAJ, Zabron AA, Gabe SM. Chronic biochemical cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition: Prevalence and predisposing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(7):552-60.

27. Van Gossum A, Pironi L, Messing B, Moreno C, Colecchia A, Derrico A, et al. Transient elastography (FibroScan) is not correlated with liver fibrosis but with cholestasis in patients with long-term home parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39(6):719-24.
28. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, et al. Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: a position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. *Clin Nutr.* 2018;37(6):1794-7.
29. Pironi L, Sasdelli AS. Intestinal failure - associated liver disease. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):279-91.
30. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: current status and future perspectives. *Dig Liver Dis.* 2020;52(3):253-61.
31. Meyerson C, Naini B V. Something old, something new: liver injury associated with total parenteral nutrition therapy and immune checkpoint inhibitors. *Hum Pathol.* 2020;96:39-47.
32. Knop V, Neuberger SC, Marienfeld S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, et al. Intestinal failure-associated liver disease in patients with short bowel syndrome: evaluation by transient elastography. *Nutrition.* 2019;63-64:134-40.
33. Klek S, Chambrier C, Cooper SC, Gabe S, Kunecki M, Pironi L, et al. Home parenteral nutrition with an omega-3-fatty-acid-enriched MCT/LCT lipid emulsion in patients with chronic intestinal failure (the HOME study): study protocol for a randomized, controlled, multicenter, international clinical trial. *Trials.* 2019;20(1):1-11.
34. Lostutter TW, Lewis MA, Concrance JM, Neighbors CLM. High fat, high calorie diet promotes early pancreatic neoplasia in the conditional KrasG12D mouse model. *Bone.* 2014;23(1):1-7.
35. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing M. Jejunal efflux in short bowel syndrome. *Lancet.* 1990;336(8718):765-8.
36. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64.
37. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-47.
38. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(1):27-36.

39. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol*. 2014;61(3):550-7.
40. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2468-74.
41. Blüthner E, Pape UF, Stockmann M, Karber M, Maasberg S, Pevny S, et al. Assessing non-invasive liver function in patients with intestinal failure receiving total parenteral nutrition - results from the prospective PNliver trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1217.
42. O'Hara S, Hodson S, Hernaman C, Wambeek N, Olynyk J. Concordance of transient elastography and shear wave elastography for measurement of liver stiffness. *Sonography*. 2017;4(4):141-5.
43. Chen X, Kutaiba N, Ngo B, Goodwin M. Outcome and safety of targeted liver biopsies for indeterminate lesions in patients with chronic liver disease: A single centre experience. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(2):190-6.
44. Neuberger J. Guidelines on the use of Liver Biopsy in Clinical Practice Guidelines. *BSG Guidelines in Gastroenterology*. 2004;(October):1-15. Available from: http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/liver_biopsy.pdf.
45. Carnauba Junior D, Ferreira PRA, Tenore SB, Magalhães VC. Elastografia hepática: guia prático [livro eletrônico] [Internet]. 2020. 158 p. Available from: https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/livro_elastografia_hepatica.pdf
46. Berry CC. The kappa statistic. *JAMA*. 1992;268(18):2513-4.
47. Dudrick SJ. History of parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(3):243-51.
48. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):27-36.
49. Paranaguá-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DFC, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG, et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol*. 2017;9(8):436-42.
50. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:103.
51. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in

nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.

52. Geng XX, Huang RG, Lin JM, Jiang N, Yang XX. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22(4):294-303.
53. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717-30.
54. Hong CR, Han SM, Staffa SJ, Carey AN, Lee CK, Modi BP. Noninvasive assessment of liver fibrosis in pediatric intestinal failure patients using liver stiffness measurement by Vibration-Controlled Transient Elastography. *J Pediatr Surg.* 2019;54(6):1174-8.
55. Lodwick D, Dienhart M, Cooper JN, Fung B, Lopez J, Smith S, et al. A pilot study of ultrasound elastography as a non-invasive method to monitor liver disease in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2017;52(6):962-5.
56. Lawrence AE, Dienhart M, Cooper JN, Lodwick D, Lopez JJ, Fung B, et al. Ultrasound elastography as a non-invasive method to monitor liver disease in children with short bowel syndrome: updated results. *J Pediatr Surg.* 2019;54(6):1179-83.
57. Galvao FHF, Lee A, Hollanda M, Ribeiro G, Gonçalves C, Pinheiro R, et al. Bariatric surgery complications leading to short bowel syndrome and intestinal transplant referral: a single-center case series. *Transplantation.* 2017;6(suppl.2):S117.