

# VALORES MAIS ALTOS NA ELASTOGRAFIA DO FÍGADO E PONTUAÇÃO MELD SÃO PREDITORES DE MORTALIDADE NA LISTA DE ESPERA DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

*Higher values in liver elastography and meld score are mortality predictors on liver transplant waiting list*

Lucas Souto **NACIF**<sup>1</sup>, Denise C **PARANAGUA-VEZOZZO**<sup>1</sup>, Alina **MATSUDA**<sup>1</sup>, Venancio Avancini Ferreira **ALVES**<sup>2</sup>, Flair J **CARRILHO**<sup>1</sup>, Alberto Queiroz **FARIAS**<sup>1</sup>, Luiz Carneiro **D'ALBUQUERQUE**<sup>1</sup>, Wellington **ANDRAUS**<sup>1</sup>

**Como citar este artigo:** Nacif LS, Paranagua-Vezozzo DC, Matsuda A, Alves VAF, Carrilho FJ, Farias AQ, D'Albuquerque LC, Andraus W. Valores mais altos na elastografia do fígado e pontuação meld são preditores de mortalidade na lista de espera do transplante de fígado. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1360. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1360

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo, Laboratório de Investigações Médicas (LIM 37), Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo and Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**DESCRITORES** - Transplante de fígado. Estágio final da doença hepática. Modelo para estágio final da doença de fígado. Regressão logística. Sobrevida de pacientes.

**Correspondência:**  
Lucas Souto Nacif  
E-mail: lucasnacif@usp.br

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 23/11/2017  
Aceito para publicação: 01/02/2018

**HEADINGS** - Liver transplantation. End-stage liver disease. Logistic models. Survival analysis.

**RESUMO - Racional:** A elastografia hepática tem sido relatada nos carcinomas hepatocelulares (CHC); porém, não é claro identificar o risco de morbimortalidade na lista de transplante hepático. **Objetivo:** Avaliar a morbimortalidade com elastografia transitória e escore MELD. **Método:** Pacientes adultos com cirrose na triagem para transplante de fígado foram incluídos no estudo. **Resultados:** Foram incluídos 103 pacientes (sem CHC n=58 (66%), CHC n=45 (44%). O escore MELD médio foi de 14,7±6,4, a hipertensão portal foi de 83,9% e o valor médio de elastografia transitória foi de 32,73±22,5 kPa. O valor médio de ARFI (Impulsão de Força de Radiação Acústica) do parênquima hepático foi de 1,98 (0,65-3,2) m/s e 2,16 (0,59-2,8) m/s no grupo CHC. O grupo CHC foi significativamente associado à infecção por vírus da hepatite C (OR 26,84, p<0,0001), níveis mais altos de alfa-feto proteína sérica (OR 5,51; p=0,015), hipertensão portal clínica (OR 0,25; p=0,032) e pontuação MELD semelhante (p=0,693). Os valores de AUROCs (Area Under the Receiver Operating Characteristics) mostraram sensibilidade e especificidade para a alfa-feto proteína sérica (limite de 9,1 ng/ml), valor elastografia transitória (valor de corte 9 kPa) e valor ARFI (valor de corte 2,56 m/s) de 50% e 86%, 92% e 17% e 21% e 92%, respectivamente. O grupo de sobrevivência apresentou valor elastografia transitória médio de 31,65±22,2 kPa vs. 50,87±20,9 kPa (p=0,098) e valores mais elevados de MELD (p=0,035). **Conclusão:** Valores mais elevados na elastografia do fígado e nos escores MELD predizem a mortalidade.

**ABSTRACT - Background:** Liver elastography have been reported in hepatocellular carcinoma (HCC) with higher values; however, it is unclear to identify morbimortality risk on liver transplantation waiting list. **Aim:** To assess liver stiffness, ultrasound and clinical findings in cirrhotic patients with and without HCC on screening for liver transplant and compare the morbimortality risk with elastography and MELD score. **Method:** Patients with cirrhosis and HCC on screening for liver transplant were enrolled with clinical, radiological and laboratory assessments, and transient elastography. **Results:** 103 patients were included (without HCC n=58 (66%); HCC n=45 (44%). The mean MELD score was 14.7±6.4, the portal hypertension present on 83.9% and the mean transient elastography value was 32.73±22.5 kPa. The median acoustic radiation force impulse value of liver parenchyma was 1.98 (0.65-3.2) m/s and 2.16 (0.59-2.8) m/s in HCC group. The HCC group was significantly associated with HCV infection (OR 26.84; p<0.0001), higher levels of serum alpha-fetoprotein (OR 5.51; p=0.015), clinical portal hypertension (OR 0.25; p=0.032) and similar MELD score (p=0.693). The area under the receiver operating characteristics (AUROC) showed sensitivity and specificity for serum alpha-fetoprotein (cutoff 9.1 ng/ml), transient elastography value (cutoff value 9 kPa), and acoustic radiation force impulse value (cutoff value 2.56 m/s) of 50% and 86%, 92% and 17% and 21% and 92%, respectively. The survival group had a mean transient elastography value of 31.65±22.2 kPa vs. 50.87±20.9 kPa (p=0.098) and higher MELD scores (p=0.035). **Conclusion:** Elastography, ultrasound and clinical findings are important non-invasive tools for cirrhosis and HCC on screening for liver transplant. Higher values in liver elastography and MELD scores predict mortality.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor hepático maligno mais importante, com incidência e prevalência crescentes nos países ocidentais, principalmente relacionado à infecção crônica por hepatite C e subsequente desenvolvimento de cirrose hepática<sup>16,18</sup>. Como resultado dos programas de vigilância destinados a identificá-lo nos estádios iniciais, muitos pacientes foram elegíveis para intervenções curativas como transplante de fígado<sup>18</sup>. As diretrizes atuais da Associação Europeia para o Estudo do Fígado e da Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas recomendam o transplante de fígado como a alternativa preferida na maioria dos pacientes dentro dos critérios de Milão<sup>2,6,11</sup>.

Ao longo da última década, observou-se o desenvolvimento e aperfeiçoamento

de métodos para prever o grau de fibrose e cirrose utilizando métodos não invasivos e há escores importantes e biomarcadores de fibrose que auxiliam na identificação dos estádios clínicos de cirrose<sup>1</sup>. Estes métodos são baseados na imagem como ultrassom unidimensional com elastografia transitória (FibroScan)<sup>5</sup>, bem como ultrassom bidimensional em elastometria por ARFI (Impulsão de Força de Radiação Acústica)<sup>3,19</sup>. Mas, de outra forma, o papel real e o potencial desses métodos na doença crônica avançada e complicada do fígado ainda não está claro. Estudos recentes têm relatado técnicas baseadas em ultrassom como uma elastografia baseada em ondas de cisalhamento como a vibração ultrassônica de dispersão ou a quantificação de pontos de elastografia capazes de prever a malignidade e detectar o carcinoma hepatocelular. No entanto, os dados sobre a rigidez dos CHCs e parênquima hepático são controversos<sup>9</sup>.

Nesse cenário, a progressão da fibrose e o início da cirrose são importantes fatores prognósticos para os pacientes na lista de espera de transplante hepático. A maioria das complicações e mortalidades estão relacionadas com a gravidade da cirrose e hipertensão portal e suas complicações associadas<sup>14,21</sup>. A validação da capacidade de quantificação da elasticidade para revelar na vida real a rigidez do fígado é um fator importante para sua aplicação generalizada.

O objetivo deste estudo foi mostrar a capacidade de realizar diagnóstico precoce e escolher o melhor tratamento para melhorar as taxas de sobrevivência em longo prazo e identificar o risco de morbimortalidade na lista de espera de transplante hepático. Além disso, este estudo teve como objetivo avaliar a elastografia, ultrassom e achados clínicos em pacientes cirróticos com e sem CHC no rastreamento para transplante de fígado.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética Institucional com o número 279.864 em 22 de maio de 2013, cumprindo todos os requisitos para estudos prospectivos em seres humanos, seguindo as diretrizes da Declaração de Helsink de 1975.

De outubro de 2012 a dezembro de 2013, foram submetidos à avaliação clínica, radiológica, elastográfica e laboratorial dos 103 pacientes adultos consecutivos (68% de homens, idade média de 52 ± 11,5 anos) por doença hepática terminal.

Foram analisadas as seguintes variáveis: 1) parâmetros demográficos: idade, sexo, etiologia da doença hepática (viral/não viral); 2) características clínicas: hipertensão portal significativa (definida como um gradiente de pressão da veia hepática (HPVG) ≥ 10 mmHg ou presença de varizes gastroesofágicas, esplenomegalia (> 12 cm) com contagem de plaquetas < 100.000 células/mm<sup>3</sup> e necessidade de diuréticos para controle da ascite. Quando esses critérios estavam presentes, mas a medição da pressão portal não estava disponível, a hipertensão portal clinicamente baseada foi diagnosticada), Child-Turcotte-Pugh (A/B/C); 3) achados radiológicos e ultrassom Doppler; 4) análise laboratorial sérica: bilirrubina, alfa fetoproteína (foram comparados segundo o valor de corte obtido pela área sob a curva AUROC) e valores ≥ 20 ou < 20); 5) resultados da elastografia (média, valores medianos e valor de corte) comparados com o escore MELD; e 6) morbidade e mortalidade (comparação com a pontuação MELD).

### Elastografia (FibroScan e ARFI)

Um objetivo importante deste estudo foi realizar e comparar dados de elastografia transitória (ET) adquirida por FibroScan<sup>TM</sup> (Echosens, França) e Impulsão de Força de Radiação Acústica (ARFI) como Virtual Touch<sup>TM</sup> (Siemens Acuson S2000, Alemanha) nos grupos com e sem CHC de acordo com a diretriz de diagnóstico EASL/AASLD recentes para CHC. Foi utilizado Impulso de Força de Radiação Acústica (ARFI) para comparar a rigidez hepática entre parênquima hepático tumoral e não tumoral.

### Técnica elastográfica

A ET foi realizada com o paciente colocado em uma cama após 2 h de jejum na posição supina com o braço direito ereto e sob a cabeça. O transdutor tocou suavemente a pele, no espaço intercostal direito entre as 9-10<sup>a</sup> costelas, de preferência escolhendo a posição de referência localizada na intersecção entre as linhas axilares, xifoide e mediana no ponto onde a biópsia hepática é geralmente recomendada.

A tela com três avaliações de sinal de ultrassom deve mostrar uma onda hepática regular no modo M, um sinal A linear longe dos vasos grandes e um elastograma equivalente à largura de um dedo. As imagens foram obtidas quando o operador observou as melhores condições, conforme mencionado anteriormente. Após 10 disparos ou 60% bem sucedidos e um intervalo interquartil (IQR) menor que 30% foi considerada medida válida. Os resultados foram registrados em números e expressos em quilopascals (kPa). Os valores possíveis em ET variam de 2-75 kPa

Após ET, o ARFI foi realizado no mesmo ponto intercostal, e o exame foi realizado pelo mesmo operador experiente (com mais de 1000 exames realizados). Foram coletadas 10 medidas no mesmo local onde a região de interesse (ROI) foi encontrada, e a faixa interquartil foi observada para obter 30% menor que o valor final médio, de acordo com a Associação Europeia para o Estudo das Doenças Hepáticas (EASL) e a Federação Mundial de Ultrassom em Medicina e Biologia (WFUMB)<sup>3,5</sup>. Os resultados de ARFI são relatados em metros por segundo entre 0,5 a 4,0 m/s.

Houve relativamente poucos resultados não confiáveis do ARFI, embora considerados, porque a variação do intervalo interquartil é geralmente maior na cirrose, de acordo com um artigo recentemente publicado<sup>7,22</sup>. Esse achado poderia estar relacionado à presença de CHC ao lado de cirrose heterogênea.

### Crítérios de inclusão e exclusão

Pacientes adultos com cirrose submetidos à triagem para CHC ou na lista de espera de transplante foram considerados consecutivamente para inclusão. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes. Pacientes com anatomia problemática, como aqueles com espaços intercostais estreitos e pequenos lobos hepáticos direitos (n=1), índices de massa corporal elevado (n=2), ascite (n=4), nódulo diagnosticado como algo diferente de CHC (n=5) ou taxa de sucesso < 60% em 10 medições no exame de Fibroscan (n=16), foram todos excluídos. Foram excluídos 28 pacientes de 131 e incluíram 103 pacientes neste estudo. Foram excluídos todos os pacientes com possível hepatite alcoólica aguda.

### Análise estatística

Valores médios (quartil de 25%-75%) foram apresentados para as variáveis quantitativas e percentuais para as variáveis qualitativas. O teste de Mann-Whitney foi realizado para avaliar a diferença entre mediana de dois grupos e o teste de Fisher foi considerado para verificar a associação. Além disso, aplicou-se ANOVA ou Kruskal-Wallis seguido de teste não-paramétrico de Turquia para encontrar diferenças entre os grupos e foi realizada regressão logística simples e múltipla com programa estatístico em R, versão 2.15.1. Finalmente, curva ROC permitiu encontrar pontos de corte para exames. Valor de p < 0,05 foi considerado significativo na análise final. O acompanhamento foi realizado desde a data da primeira sessão de exame até a morte, a última visita ou a data do transplante de fígado. O acompanhamento continuou até 31 de dezembro de 2013. O exame clínico e a coleta de dados laboratoriais foram rotineiramente realizados.

## RESULTADOS

### Parâmetros clínicos e demográficos

As características iniciais dos pacientes são apresentadas

na Tabela 1. A mediana da idade foi de 55 anos (20-77), e 70/103 (68%) eram homens. A causa foi hepatite C, etanol, hepatite B, NASH e causas diversas em 35%, 29%, 8%, 7% e 21% dos pacientes, respectivamente. A presença de CHC em pacientes com hepatite C apresentou achados estatísticos significativos ( $p < 0,0001$ ). Trinta e oito (38%) pacientes eram Child A, 47 (47%) Child B e 15 (15%) Child C. A média do MELD foi 14,7 ( $\pm 6$ ) e mediana 14 (6-32). A média da pontuação do IMC foi de 28 ( $\pm 6$ ). As etnias eram brancas, castanhas, pretas e amarelas; com respectivamente 69%, 24%, 6% e 1%. A encefalopatia foi apresentada em 27%. A hipertensão portal significativa (PH-CB) foi apresentada em 84% dos pacientes e estes achados apresentaram diferença significativa nos grupos com e sem CHC ( $p = 0,038$ ).

**TABELA 1** - As características gerais dos pacientes estudados

Parâmetros	Total 103 (100%)	CHC 45 (44%)	Não-CHC 58 (66%)	P
Idade (a)	53 $\pm$ 11,5	54,1 $\pm$ 12,2	52,1 $\pm$ 11,0	0,448
Sexo (M/F)%	68/32	69/31	68/32	>0,05
<b>Etiologia%</b>				
VHC	35	51	21	
OH	29	4	50	
VHB	8	18	0	
NASH	7	4	9	
Cryptogenica	6	4	7	<0,001
CBS	5	2	7	
Autoimune	3	7	0	
Outras	7	5	7	
<b>Escore MELD</b>				
Média	14,7 $\pm$ 6,4	14,7 $\pm$ 7,0	14,7 $\pm$ 6,0	0,693
Mediana	14 (6-32)	12 (6-30)	14 (6-32)	
CPT A/B/C %	38/47/15	43/45/12	35/50/15	0,801
<b>AFP</b> ( $\geq 20$ ng/ml) %	25,7	38,9	10,3	0,011
<b>AFP</b> ( $\geq 9,1$ ng/ml)%	33,3	50	13,7	0,003
<b>PH-CB</b> %	83,9	73,6	91,7	0,038

Média e desvio-padrão; números e porcentagem; PH-CB=hipertensão portal clinicamente baseada; MELD=Modelo para Doença Hepática no Estádio Final; AFP=alfa fetoproteína; HCC=carcinoma hepatocelular; CPT= Child-Turcotte-Pugh; HCB=infecção pelo vírus da hepatite C; NASH=esteatohepatite não-alcoólica; OH=hepatite alcoólica; VHB= infecção pelo vírus da hepatite B; CBS=cirrose biliar secundária

### Análise sérica laboratorial

A mediana do nível sérico de alfa fetoproteína (AFP) foi de 3,75 ng/ml (0,6-32150). Os índices séricos de alfa fetoproteína foram superiores a 9,1 ng/ml (33,3%) em 34 pacientes e superiores a 20 ng/ml (25,7%) em 26. A mediana da alfa fetoproteína sérica no grupo CHC foi 7,2 ng/ml (0,6-32150), maior que no grupo sem CHC 2,9 ng/ml (0,9-226), ( $p = 0,02$ ).

O nível médio de plaquetas foi de  $98 \times 10^3/mm^3$  (13-339) e a mediana de INR foi de 1,25 (0,89-3,29). A mediana do nível de bilirrubina total foi de 2,03 mg/dl (0,27-15,76) e o nível médio de albumina foi de 3,5 g/l (1,8-4,9).

### Características radiológicas (ultrassom e Doppler)

Observou-se nódulo único em 27 pacientes (25%) e 2, 3 ou mais nódulos em 18 (17%). O tamanho médio do tumor primário foi de 3,5 cm de diâmetro (0,6-13 cm) no momento do diagnóstico.

O diâmetro mediano do baço foi de 32 cm (10-108). Esplenomegalia (baço maior que 20 cm) foi apresentada em 86 pacientes (85%). A trombose da veia porta foi apresentada em 11 (36% trombose venosa parcial e 64% trombose completa). A velocidade média da veia porta foi superior a 13 cm/s em 69,6% dos pacientes. A recanalização da veia paraumbilical foi apresentada em 29% e ascite em 49% com diferença significativa em ambos os grupos ( $p = 0,045$ ).

### Achados elastográficos

Os valores de elasticidade (ARFI e FibroScan) estão mostrados na Tabela 2. O valor médio de FibroScan foi de 26,3

kPa (3,8-75); no grupo CHC de 24,6 kPa (4,6-75); e o grupo não CHC foi de 33,3 kPa (3,8-75) ( $p > 0,05$ , Tabela 2).

Os valores FibroScan das causas VHC e etanol foram estatisticamente diferentes entre os grupos sem CHC ( $p = 0,022$ ), enquanto a rigidez hepática da causa do etanol foi maior, aproximadamente o dobro do valor da elastografia na do VHC (Tabela 3).

**TABELA 2** – Achados elastográficos dos pacientes estudados

Parâmetros	Total 103 (100%)	CHC 45 (44%)	Não-CHC 58 (66%)	P
<b>FibroScan (kPa)</b>				
Média	32,73 $\pm$ 22,5	30,4 $\pm$ 21,0	35,6 $\pm$ 23,9	0,491
Mediana	26,3 (3,8-75)	24,6 (4,6-75)	33,3 (3,8-75)	
<b>ARFI (m/s)</b>				
Média	2,02 $\pm$ 0,59	1,97 $\pm$ 0,64	2,06 $\pm$ 0,54	0,565
Mediana	2,17(0,65-3,4)	1,98(0,65-3,2)	2,21(0,88-3,4)	
<b>ARFI lesão (m/s)</b>				
Média	NA	1,89 $\pm$ 0,74	NA	NA
Mediana	NA	2,16(0,59-2,8)	NA	NA
<b>ARFI soma(m/s)</b>				
Média	2,79 $\pm$ 1,15	3,57 $\pm$ 1,13	2,06 $\pm$ 0,54	<0,001
Mediana	2,51(0,88-5,5)	3,7(1,27-5,51)	2,21(0,88-3,4)	

Média e desvio-padrão; números e porcentagem; MELD=Modelo para Fase Final de Doença Hepática; CHC=carcinoma hepatocelular; NA=não aplicável.

**TABELA 3** – Comparação entre rigidez hepática pelo Fibroscan® e ARFI® no etanol (OH) e VHC entre os grupos com e sem CHC e análise do MELD

Parâmetros/Grupos	CHC VHC (n=21)	Não-CHC VHC (n=9)	P
Fibroscan® (kPa)	30,89 $\pm$ 4,09	22,1 $\pm$ 4,04	0,353
MELD	<b>14,28<math>\pm</math>6,60</b>	<b>11,63<math>\pm</math>4,41</b>	0,312
ARFI® (m/s)	2,14 $\pm$ 0,12	2,06 $\pm$ 0,09	0,979
Parâmetros/Grupos	OH (n=1) CHC	OH (n=18) não-CHC	p
Fibroscan® (kPa)	26,6 $\pm$ NA	44,88 $\pm$ 5,62	0,647
MELD	21	<b>12,18<math>\pm</math>(5,0)</b>	NA
ARFI® (m/s)	2,31 $\pm$ 0,43	2,21 $\pm$ 0,11	0,81
Parâmetros/Grupos	Não-CHC VHC (n=9)	Não-CHC OH (n=18)	p
Fibroscan® (kPa)	22,1 $\pm$ 4,04	44,88 $\pm$ 5,62	<b>0,022</b>
MELD	<b>11,63<math>\pm</math>4,41</b>	<b>12,18<math>\pm</math>(5,0)</b>	0,48
ARFI® (m/s)	2,06 $\pm$ 0,09	2,21 $\pm$ 0,11	0,961

Média e desvio-padrão; MELD=Modelo para Fase Final de Doença; CHC=carcinoma hepatocelular; NA=não aplicável

A hepatopatia mais prevalente com maior mortalidade foi devida ao álcool em 55% (n=5), seguida por VHC (n=2), criptogênica em um caso e também doença hepática crônica em apenas um caso. O valor médio encontrado nesta população pelo FibroScan foi de 50,87 kPa e pelo ARFI de 2,02 m/s. Os pacientes que morreram mais cedo nesse seguimento tiveram valores elevados na elastografia e na pontuação MELD ( $p < 0,05$ , Tabela 4)

**TABELA 4** – A elastografia transitória (Fibroscan), o ARFI e MELD avaliando a mortalidade

Parâmetros	Morte	Vivo (n=63)	p
Fibroscan® (KPa) n=4	<b>50,87<math>\pm</math>20,9</b>	31,65 $\pm$ 22,2	<b>0,098</b>
ARFI® (m/s) n=9	2,02 $\pm$ 0,37	2,02 $\pm$ 0,57	0,994
MELD score n=9	21,00 $\pm$ 6,09	14,01 $\pm$ 6,25	0,035

Média e desvio-padrão; MELD=Modelo para doença hepática terminal; CHC=carcinoma hepatocelular; ARFI=impulso de força de radiação acústica; KPa=Kilo Pascal; NA=não aplicável

### Acurácia de diagnóstico

O diagnóstico de acurácia mostrou melhora quando o valor ET foi combinado com valores de ARFI e níveis séricos de AFP. As curvas ROC mostraram a precisão diagnóstica com o melhor valor de corte para FibroScan (9 kPa), ARFI (2,56 m/s)

e AFP (9,1 ng/ml), com sensibilidade de 92% em Fibroscan e especificidade de 92% pelo ARFI. Estes parâmetros de diagnóstico de acurácia demonstram risco aumentado de CHC quando um corte de ET era superior a 9 kPa em geral e 26,3 kPa em doentes de VHC. Um corte para ARFI de 2,56 m/s incluiu uma maior percentagem de pacientes CHC, cerca de 73%.

### Regressão logística

A análise de regressão para a detecção de CHC foi realizada univariadamente e as seguintes variáveis foram significativas entre os grupos CHC e não-CHC: gênero, etnia, sintomas, ascite, encefalopatia, hipertensão portal clinicamente, diagnóstico e elastografia (Tabela 5). Na análise de regressão múltipla, apenas três variáveis foram estatisticamente correlacionadas com a presença de CHC: nível sérico de alfa fetoproteína >20 ng/ml, diagnóstico e causa vírus da hepatite C com maior Odds Ratio (OR, Tabela 5).

**TABELA 5** - Análise de regressão para detecção de CHC: análise de regressão logística simples e múltipla

	Variáveis	Odds Ratio	95% CI	p
Análise simples	Causa VHC	26,84	5,44–132,35	<0,0001
	Outras causa	16,48	3,41–79,51	<0,0001
	Ascite	0,42	0,18–0,93	0,033
	AFP (≥20 ng/ml)	5,51	1,4–21,69	0,015
	Encefalopatia	0,76	0,31–1,85	0,546
	PH-CB	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		Odds Ratio	95% CI	p
	Causa VHC	12,06	2,03–71,78	0,006
	AFP (≥20 ng/ml)	5,47	1,16–25,75	0,032

VHC=vírus da hepatite C; PH-CB=hipertensão portal clinicamente baseada; AFP=alfa fetoproteína; CHC=carcinoma hepatocelular

### Pontos finais

O estudo foi concluído após 12 meses, ou se o paciente abandonou (34 pacientes abandonaram, 14 com condições clínicas desfavoráveis, 10 com índice de MELD baixo e dois fora do critério de Milão e uma perda de acompanhamento clínico); nove casos morreram ou foram submetidos à intervenção clínica definitiva antes (transplante de fígado em sete pacientes com 86% da taxa de sobrevivência em um ano). Os pacientes foram então agrupados de acordo com a mortalidade; 63/103 pacientes (65%) sobreviveram em acompanhamento nos 12 meses, enquanto 9/103 (8,7%) não o fizeram. A hepatopatia mais prevalente para a mortalidade foi à cirrose alcoólica em 55% (n=5), seguida por VHC (n=2), criptogênica em um caso e doença hepática crônica, também em apenas um caso. O grupo de sobrevivência apresentou escore médio de Fibroscan de 31,65±22,2 kPa, enquanto os que morreram apresentaram escore médio de 50,87±20,9 kPa. A diferença entre as médias é muito próxima da significância estatística (p=0,098, Tabela 4).

## DISCUSSÃO

O presente estudo confirma que o aumento da rigidez hepática, o nível sérico de alfafetoproteína, a causa do viral da hepatite C e a hipertensão portal clínica são preditores da presença de CHC em pacientes com cirrose hepática. Este estudo é pioneiro na avaliação de pacientes por elastografia hepática em programa de triagem para transplante de fígado com pacientes com doença hepática grave, com hipertensão portal clínica e quase todos os casos com função hepática Child-Turcotte-Pugh classe B/C. Assim, a importância deste estudo é destacar que o aumento da rigidez do fígado está associado com maior mortalidade, mas não bem na vida real para prever CHC.

A medida da rigidez do fígado usando elastografia

transitória é reconhecida como capaz de avaliar com precisão o estágio da fibrose hepática em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C<sup>8,22</sup>, o mesmo foi observado neste estudo. Mas a principal importância desta coorte é que quase 84% dos pacientes tinham hipertensão portal significativa e doença hepática crônica avançada. Além disso, a elastografia transitória do fígado apresenta valores elevados nos fígados CHC e cirrose e não ajuda a diferenciar entre eles.

Os pacientes com maiores valores de medidas de elastografia que refletem principalmente a progressão da fibrose hepática dos pacientes cirróticos estão associados com CHC<sup>7</sup>. Portanto, também se supõe que as medições de elastografia podem ser valiosa ferramenta não invasiva para avaliar a presença e o risco de desenvolver CHC. Até onde se sabe, os primeiros estudos relataram um valor de corte de 53,7 kPa como sugestivo para a presença de CHC em pacientes cirróticos com VHC<sup>7</sup>. No entanto, nesta coorte, foi encontrado um menor valor de corte por Fibroscan de 26,3 kPa em pacientes com VHC e 9 kPa no grupo geral com risco aumentado de CHC.

Masuzaki et al.<sup>10</sup> observaram que pacientes com doença hepática crônica pelo VHC estratificada por elastografia apresentavam risco variável de CHC por ano, dependendo do valor obtido pelo método ET<sup>10</sup>. Neste estudo também foi observado que maior rigidez hepática obtida pelos métodos ET e ARFI associada ao aumento dos valores de AFP sérica e etiologia do vírus da hepatite C (VHC) foram preditores positivos para a presença de carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com cirrose hepática. Portanto, os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC nesses pacientes foram a presença de vírus da hepatite C, a AFP sérica com ponto de corte superior a 9,1 ng/dl e valores de elastografia superiores a 9kPa em FibroScan e superiores a 2,56 m/s em ARFI.

Trinchet et al.<sup>20</sup> realizaram um estudo prospectivo, randomizado e controlado com ultrassom a cada 3-6 meses e encontraram maior número de falsos positivos e também recomendaram reduzir os intervalos em suspeita de lesão menor a cada três meses<sup>20</sup>. Em nosso serviço, seguimos um total de 884 pacientes cirróticos por ultrassom e o AFP sérica foi analisado pelo menos uma vez por ano durante 5-10 anos e eles observaram a presença de CHC em 72 casos (8,1%) e taxa de incidência anual de CHC de 2,8%<sup>15</sup>. Assim, provavelmente os pacientes com cirrose alcoólica devem permanecer em vigilância a cada seis meses, mas em pacientes com hepatite C, quando obtêm-se valor de ET acima de 26,3 kPa, é indicado rastreamento a cada três meses devido ao maior risco de desenvolver CHC.

A fibrose avançada e a cirrose são diferentes entre as várias causas<sup>17</sup>, e essa afirmação foi confirmada pela literatura ao longo dos anos, claramente demonstrada por um estudo pioneiro no final da década de 1950 com avaliações baseadas na análise de 10.000 autopsias consecutivas<sup>4,12</sup>. Neste estudo, foram comparados os valores de elastografia de pacientes sem CHC na causa etanol e VHC, observando-se os valores obtidos pelo FibroScan (p=0,022) com semelhantes no Child e MELD. Isso sugere que, para o mesmo grau de função hepática entre as causas VHC e do etanol, a hepatopatia alcoólica apresentou maior rigidez hepática devido a maior fibrose, portanto apresentou maiores valores de elastografia.

O valor do escore MELD está bem estabelecido como avaliação prognóstica em pacientes com cirrose e em lista para transplante hepático. No Brasil, este escore foi implementado em 2006 para alocação de órgãos e foi demonstrado retrospectivamente por nós aumento no número de transplantes hepáticos realizados na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de 2002 a 2012<sup>13</sup>. Observou-se neste estudo que o valor do escore MELD foi significativamente maior nos pacientes com cirrose avaliados por elastografia que morreram (p=0,035) e maiores valores de elastografia hepática (FibroScan) com tendência significativa (p=0,098) nesses mesmos pacientes, demonstrando relação positiva com a mortalidade.

Houve várias limitações deste estudo. Por exemplo, ocorreu viés de seleção devido a que todos os pacientes estavam em cirrose ou estágio final da doença hepática. Além disso, para obter boa correlação entre a elastografia e os dados clínicos para detecção do CHC é necessário validar com maior número de casos. No entanto, apresentamos dois fatores de risco independentes para o carcinoma hepatocelular, como a causa VHC e o aumento dos níveis séricos de AFP. Pôde-se também identificar correlação positiva entre casos com valores aumentados de escore MELD e os valores de FibroScan em pacientes que morreram.

O potencial benefício clínico deste estudo com as medidas de elastografia hepática, ultrassom Doppler e os achados clínicos nesses pacientes é que os com VHC e CHC devem ser priorizados quando a elastografia do fígado é >26kPa e valores mais elevados podem prever morbimortalidade. Isso pode alterar as prioridades de alocação de órgãos e melhorar a gestão clínica com imagens mais prospectivas nas listas de espera. É necessário estudo prospectivo mais longo e melhor concebido antes de se propor recomendações concretas para a mudança.

## CONCLUSÃO

A elastografia é importante ferramenta não-invasiva para o monitoramento da cirrose e pode auxiliar no manejo do carcinoma hepatocelular com associação de alfa fetoproteína sérica, achados clínicos, laboratoriais e de imagem. No entanto, a elastografia do fígado apresenta valores mais elevados nos fígados com CHC e cirrose. Finalmente, a avaliação da elastografia mostrou que valores aumentados e o escore MELD podem prever o risco de mortalidade.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil, que forneceu todas as análises estatísticas e Alves de Queiroz Family Found for Research.

## REFERÊNCIAS

1. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Aug 17;11:91.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1035.
3. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):281-7.
4. DaSilva 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*, 34:1121, 1958.
5. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices*. 2010 Nov;7(6):811-23.
6. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943.
7. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403-8.
8. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. 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.
9. Ling W, Lu Q, Lu C, Quan J, Ma L, et al. Effects of vascularity and differentiation of hepatocellular carcinoma on tumor and liver stiffness: in vivo and in vitro studies. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Apr;40(4):739-46.
10. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49(6):1954-61.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 1996;334:693-700.
12. 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*, 33: 178, 1957.
13. Nacif LS, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Pinheiro RS, Haddad LB, et al. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Sep;27(3):201-3.
14. Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W, et al. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Jul-Sep;28(3):212-5.
15. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JJ, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014 Jul-Aug;13(4):386-93.
16. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancer in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-3044.
17. Sá GP, Vicentine FP, Salzedas-Netto AA, Matos CA, Romero LR, Tejada DF, Massarollo PC, Lopes-Filho GJ, Gonzalez AM. Liver transplantation for carcinoma hepatocelular in São Paulo: 414 cases by the Milan /Brazil Criteria. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Nov-Dec;29(4):240-245.
18. Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78 Suppl 1:7-10.
19. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, et al. 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.
20. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.
21. Zanchet MV, Silva LL, Matias JE, Coelho JC. Post-reperfusion liver biopsy and its value in predicting mortality and graft dysfunction after liver transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):189-193.
22. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48-54.