

II Fórum de Jovens Pesquisadores



abbvie



Zambon

janssen



EDITORIAL

Em 17 de outubro de 2014 foi realizado o II Fórum de Jovens Pesquisadores da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH). Foram recebidos 63 trabalhos, que foram avaliados, sem qualquer identificação dos autores, por três examinadores independentes. No dia do Fórum uma outra comissão, formada pelos professores Ângelo Mattos e Edna Strauss que, após assistirem a todas as apresentações e discussões e terem acesso às notas dos avaliadores, escolheram os três melhores trabalhos do Fórum. Difícil tarefa, uma vez que todos os trabalhos eram de alta qualidade e de grande rigor científico.

Foram recebidos estudos de todas as áreas da Hepatologia, tanto clínicas como experimentais, o que demonstra a amplitude da pesquisa que vem sendo desenvolvida em nosso meio. Mas sem dúvida, o aspecto mais relevante do Fórum foi a possibilidade de interação entre os diversos grupos de pesquisa, a ampla discussão dos trabalhos entre os jovens pesquisadores e orientadores e as eventuais oportunidades de colaborações e parcerias.

Agradecemos a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o sucesso do II Fórum de Jovens Pesquisadores e esperamos que a próxima edição deste evento seja ainda mais enriquecedora e que possa contar com um número cada vez maior de participantes!

Comissão Organizadora do
II Fórum de Jovens Pesquisadores

ÍNDICE

<hr/>	
A	
Aline Maria de Oliveira Rocha.....	19
Ana Claudia Oliveira.....	06
Ana Maria Passos-Castilho.....	23, 28
Ana Virgínia Matos Sá Barreto.....	26
Anderson Brito de Azevedo.....	21
Angelo Antunes Salgado.....	31
A.S. Scopel.....	28
<hr/>	
B	
B.M. Cavalcante.....	23
Bruno da Silveira Colombo.....	15
<hr/>	
C	
Carolina Uribe Cruz.....	22
Carolline de Araújo Mariz.....	24
Christini Takemi Emori.....	18, 22
<hr/>	
D	
Daniel Ferraz Campo Mazo.....	04
<hr/>	
E	
Edvaldo Ferreira da Silva.....	31
Emília Tiemi Oshiro Bansho.....	10
Érica Godinho Menezes.....	19
<hr/>	
F	
Fernanda Gdalevici Miodownik.....	22
Fernanda Luiza Valladares Calçado.....	06
Flávia Ferreira Fernandes.....	10
<hr/>	
G	
Genário Oliveira Santos Júnior.....	31
Giovana Regina Weber.....	24
Gustavo Henrique Pereira.....	30
<hr/>	
H	
Hugo Perazzo.....	20
<hr/>	
I	
Isabel M.V.G. de Carvalho.....	26
<hr/>	
K	
Kiara Gonçalves Dias Diniz.....	08
K.G. Oliveira.....	12
<hr/>	
L	
Larisse Longo.....	17
<hr/>	
M	
Laura Alencastro de Azevedo.....	25
Lívia Melo Carone Linhares.....	27
Luciana Diniz Silva.....	23
Lucilene Rezende Anastácio.....	18
<hr/>	
N	
Natália Picelli.....	12
Noelle Miotto.....	30
<hr/>	
P	
Paola Lara Faria.....	06
Patricia Momoyo Yoshimura Zitelli.....	18
Paula Carolina Valença Silva.....	25
Pedro Eduardo Soares e Silva.....	16
Priscila Pollo Flores.....	05
<hr/>	
R	
Raffaelle Kasprowicz Barros.....	19
Raíssa Neves Fagundes.....	29
Raquel Rocha dos Santos.....	12
R.C. Wahle.....	10
Rodrigo Martins Abreu.....	17
<hr/>	
S	
Samantha R. Béla.....	11
Silvia Naomi de Oliveira Uehara.....	30
Soraia Arruda.....	05
<hr/>	
T	
Tássia Brena B. C. Costa.....	07
Tatiana Bering.....	15
Thais Ortiz Hammes.....	21
Tibério Batista de Medeiros.....	09
<hr/>	
V	
Vicente Sperb Antonello.....	27
Vívian Mota Guimarães.....	13
<hr/>	
Y	
Yanaihara Pinchemel Amorim de Oliveira.....	26
<hr/>	
Z	
Zulane da Silva Tavares Veiga.....	19

II FÓRUM JOVENS PESQUISADORES

MENÇÃO HONROSA

1. Plaquetas aumentam a sobrevida no modelo de hepatectomia de 90%

Mónica Juan López. Orientador: Ursula Matte.

INTRODUÇÃO: A insuficiência hepática aguda (IHA) se caracteriza pela repentina morte hepatocelular e em consequência a perda da função hepática. O transplante hepático continua sendo o único tratamento efetivo. Não obstante, a disponibilidade de órgãos é limitada e uma porcentagem grande de pacientes morre na lista de espera (Nguyen *et al.*, 2011). A terapia celular com células derivadas da medula óssea parece uma alternativa promissora, já que promove a capacidade regenerativa do fígado (Baldo *et al.* 2010). Recentemente, tem se demonstrado em modelos animais de IHA que o transplante de células encapsuladas aumenta a sobrevida (Uribe *et al.*, submetido). Sabe-se que as plaquetas tem um papel muito importante na regeneração tecidual. As plaquetas contêm proteínas necessárias para homeostasia e fatores de crescimento, assim como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e serotonina (5HT), requeridos para regeneração dos tecidos. Tem-se demonstrado que as plaquetas previnem o dano hepático e estimulam a regeneração hepática após uma hepatectomia (Myronovych *et al.* 2008). Vários estudos mostram que as plaquetas acumulam no espaço de Disse onde entram em contato com as células hepáticas. No entanto, as plaquetas podem exercer seu papel mediado por fatores parácrinos.

OBJETIVOS: Investigar o papel das plaquetas encapsuladas em membranas semipermeáveis e implantadas na cavidade peritoneal de animais submetidos a hepatectomia parcial (HP) de 90%.

MATERIAIS E MÉTODOS: Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética de Uso de Animais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As plaquetas (PLT) foram microencapsuladas em alginato de sódio e implantadas em ratos Wistar foram que tinham sido submetidos a HP de 90%. O grupo controle recebeu cápsulas vazias (EC). Os animais foram eutanasiados as 6, 12, 24, 48 e 72 horas após a HP (n=9-12/grupo/tempo), para avaliar a taxa de regeneração, índice mitótico, conteúdo lipídico, estresse oxidativo, níveis de Interleucina 6 (IL-6) sérica e tecidual e a serotonina (5HT) e seu receptor 5-hidroxitriptamina tipo 2B (5HT_{2b}). A taxa de sobrevida em 10 dias foi avaliada em outro grupo de animais (n=20/grupo).

RESULTADOS: O grupo PLT apresentou maior taxa de sobrevida (85%) em comparação com o grupo EC (30%; p=0,001). Os animais do grupo PLT morreram principalmente nos primeiros 3 dias, enquanto que o outro grupo morreu ao longo do tempo. O peso do fígado remanescente é utilizado para determinar a taxa de regeneração hepática, que foi aumentando gradualmente ao longo do tempo em ambos os grupos. Foi observado que às 72h o grupo EC apresentou maior taxa de regeneração hepática comparado com o grupo PLT (p=0,049). No dia 10, a taxa de regeneração para o grupo EC foi de 61% e para o grupo PLT foi de 58% (p=0,63). O índice mitótico e o índice de marcação com bromo deoxiuridina (BrdU) não mostrou diferenças entre os grupos em nenhum tempo. Entretanto, o número de hepatócitos às 72h após HP estava aumentado no grupo PLT (p=0,005) e a distância internuclear foi menor (p<0,001) comparado com o grupo EC. Para determinar a causa do maior peso no fígado remanescente e o aumento do tamanho dos hepatócitos no grupo EC foi avaliado o conteúdo hepático. Não houve diferença no conteúdo lipídico, mas o grupo PLT apresentou maior quantidade de proteínas totais (p=0,009). Além disso, o peso seco do fígado remanescente às 72h após HP foi igual nos dois grupos. Estes resultados sugerem que a água é o fator principal que afeta o peso do fígado e em consequência a taxa de regeneração. Para estudar o motivo da inchação dos hepatócitos, foram avaliadas as atividades enzimáticas de catalase e superóxido dismutase (SOD). Ambas as enzimas, apresentaram maior atividade no grupo PLT ao longo do tempo (p≤0,05), embora o dano proteico acessado a traves da quantificação de grupos carbonílicos e sulfrídricos foi igual nos dois grupos. No entanto, a oxidação lipídica avaliada pelo ensaio TBARS, foi maior no grupo EC nas 6, 24 e 72h após HP (p≤0,05). Estes resultados sugerem que as plaquetas previnem o estresse oxidativo.

Por outro lado, o nível sérico de IL6 estava aumentado nas 6 h e foi diminuindo a partir das 12h após HP em ambos os grupos de igual forma. O mesmo foi observado para a IL6 tecidual. Embora, a expressão gênica de IL6 estava aumentada significativamente no grupo EC (p=0,004), enquanto que as 12 h já não foram observadas diferenças. A serotonina sérica não mostrou diferenças entre os grupos, mas a expressão gênica do receptor de serotonina no fígado, 5-HT_{2b}, foi 20 vezes mais expresso no grupo PLT em comparação com o grupo EC (p=0,028).

CONCLUSÃO: As plaquetas aumentam a sobrevida dos animais com HP de 90% por fatores parácrinos. Estes fatores, provavelmente, possuem um efeito protetivo precoce nos hepatócitos que levam a uma diminuição do estresse oxidativo. Além disso, há uma resposta positiva dos receptores de fatores de crescimento.

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS

- López ML, Kieling CO, Uribe Cruz C, Osvaldt A, Ochs de Muñoz G, Meurer L, Silla L, Matte U. Platelet increases survival in a model of 90% hepatectomy in rats. *Liver Int.* 2013; doi: 10.1111/liv.12326.
- Nguyen NTT, Vierling JM. Acute liver failure. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011; 16: 289–96.
- Baldo G, Giugliani R, Uribe C, et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation improves survival and induces hepatocyte proliferation in rats after CCl₄ acute liver damage. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3384–92.
- Uribe CC, Kieling CO, López ML, et al. Encapsulated whole bone marrow cells improve survival in Wistar rats after 90% partial hepatectomy. Submetido a *Liver Transplantation*.
- Myronovych A, Murata S, Chiba M, et al. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. *J Hepatol* 2008; 49: 363–72.

2. Efeito do metoprolol na disfunção cardíaca e no remodelamento na cardiomiopatia cirrótica: estudo randomizado controlado

Daniel Ferraz Campo Mazo, Odilson Marcos Silvestre. Orientador: Fernando Bacal, Aberto Queiroz Farias.

INTRODUÇÃO: A disfunção cardíaca relacionada à cirrose acomete pacientes com insuficiência hepática avançada e está associada a complicações como a síndrome hepatorenal. Diferente do que ocorre na insuficiência cardíaca, em que o tratamento farmacológico com betabloqueadores é reconhecidamente eficaz em reverter o remodelamento cardíaco e aumentar a sobrevida, ainda não foi testada nenhuma modalidade terapêutica que possa bloquear o efeito remodelador e a progressão da disfunção cardíaca nos pacientes com cardiomiopatia cirrótica. Formulamos a hipótese de que o uso de betabloqueador poderia ter efeito benéfico sobre as alterações cardíacas morfológicas e funcionais observadas em pacientes com cirrose. **OBJETIVOS:** O objetivo primário foi avaliar a eficácia e a segurança do metoprolol na reversão da disfunção cardíaca em pacientes com cirrose não alcoólica. Os objetivos secundários compreenderam: reversão das alterações ecocardiográficas, biomarcadores da ativação neuro-humoral, eletrofisiológicas, eventos clínicos e efeitos adversos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Conduzimos um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, fase II, com análise "por intenção de tratar". Os critérios de inclusão foram cirrose de etiologia não alcoólica e idade entre 18 e 60 anos. Os critérios de exclusão foram doença cardiovascular prévia, doenças sistêmicas com acometimento cardíaco e contra-indicação ao uso de betabloqueadores. No momento da inclusão e após 180 dias de tratamento, realizamos avaliação clínica, dosagem de biomarcadores (noradrenalina, troponina, peptídeo natriurético tipo B e atividade da renina plasmática), mensuração indireta da atividade simpática (ECG dinâmico de 24 horas) e ecocardiograma sob estresse com dobutamina. A disfunção cardíaca foi caracterizada pela resposta inotrópica anormal ao eco-estresse (incremento do débito cardíaco < 30% após o estresse em relação ao basal, medido pela integral velocidade-tempo na via de saída do ventrículo esquerdo). Os eventos clínicos avaliados como desfecho foram: ascite, síndrome hepatorenal, encefalopatia, infecções, hemorragia digestiva varicosa, internações e mortalidade. Considerando a possibilidade de erro alfa de 0,05, erro beta de 0,2 e diferença de 30% entre os grupos, o tamanho amostral foi estimado em 72 pacientes. O protocolo foi aprovado pela Comissão de ética institucional e registrado na base de dados internacional ClinicalTrials.gov (NCT01676285, acrônimo "Cardiac Remodeling in cirrhosis - CARE cirrhosis").

RESULTADOS: No período de junho de 2011 a dezembro de 2013, 478 pacientes com cirrose foram prospectivamente avaliados quanto à elegibilidade. Cento e noventa preencheram os critérios de inclusão e 78 apresentaram resposta inotrópica anormal ao estresse farmacológico. Estes 78 pacientes, que compõem a presente casuística, foram randomizados para receber tratamento (succinato de metoprolol, n=41 ou placebo, n=37). Três (7,3%) dos pacientes no grupo metoprolol e 9 (24,3%) no grupo placebo apresentaram normalização da resposta inotrópica ao estresse, diferença não estatisticamente significativa (p=0,057). Não houve diferença entre os grupos metoprolol e placebo em relação à reversão das alterações ecocardiográficas, laboratoriais e eletrofisiológicas. Não houve diferença quanto aos desfechos clínicos isolados ou combinados na comparação entre metoprolol e placebo: síndrome hepatorenal n=1 (2,4%) x n=0, p=0,99; ascite n= 4 (12%) x n=2 (5,4%), p=0,27; infecções bacterianas n= 2 (4,8%) x n=2 (5,4%), p=0,94; encefalopatia hepática n= 5 (12,1%) x n=6 (16,2%), p=0,59; hemorragia varicosa n=0 em ambos os grupos; internações n=6 (14,6%) x n=8 (21,6%), p=0,45; morte n=5 (12,1%) x n= 2 (5,4%), p=0,94; respectivamente. Não houve diferença entre metoprolol e placebo em relação ao surgimento de efeitos adversos n=4 (9,7%) x n=6 (16,2%), p=0,5, respectivamente.

CONCLUSÃO: Embora seguro, o metoprolol não foi eficaz na reversão da disfunção cardíaca em pacientes com cirrose não alcoólica. Não houve benefício na terapia com metoprolol em relação aos desfechos ecocardiográficos, laboratoriais, eletrofisiológicos e clínicos, incluindo mortalidade.

3. Efeito da sinvastatina na hipertensão porta cirrótica avaliado pela medida do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) e fluxometria de ázigos por ecoendoscopia com doppler (EUS-Cd)

Priscila Pollo Flores. Orientador: Guilherme Ferreira da Motta Rezende.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A sinvastatina pode aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico e agir na disfunção endotelial em pacientes com cirrose hepática, podendo ser, assim, uma boa opção para o tratamento da hipertensão porta cirrótica. Este ensaio clínico randomizado estudou os efeitos da sinvastatina na medida do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) e no fluxo venoso da ázigos por ecoendoscopia com doppler (EUS-Cd).

MÉTODOS: Ensaio clínico, randomizado, triplo-cego de sinvastatina 40 mg versus placebo durante três meses, em 34 pacientes cirróticos com hipertensão porta. Os critérios de inclusão foram cirrose com hipertensão porta diagnosticada por endoscopia digestiva alta e/ou ultrassonografia nos últimos seis meses, em contexto de doença hepática crônica. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética local segundo a Declaração de Helsinki. Os critérios de exclusão foram: não concordância ou não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, neoplasias outras que basocelular, elevação de aminotransferases acima de 3x valores normais, cirrose descompensada, plaquetas abaixo de 30.000 u/mm³, tempo de atividade de protrombina (TAP) < 30%, creatinina > 1,5 mg/dl, hepatocarcinoma, cirurgias para hipertensão porta prévia, uso de estatina no último ano e terapêutica endoscópica de varizes esofagogástricas nos últimos 12 meses. A medida do HVPG e/ou a EUS-Cd foram obtidas no início e após três meses de tratamento. A resposta foi considerada como queda da medida do GPVH em valores absolutos, percentuais e de valor clínico, abaixo de 12 mmHg ou ≥20% dos valores iniciais, valores-ativos. Em relação à EUS-Cd, os valores absolutos e relativos de queda foram considerados.

RESULTADOS: Vinte e cinco pacientes completaram o protocolo de pesquisa, 11 no braço da sinvastatina e 14 no braço placebo (houve seis perdas/exclusões no grupo placebo e três perdas/exclusões no grupo sinvastatina). Os sujeitos de pesquisa apresentavam parâmetros epidemiológicos e laboratoriais comparáveis ao início do estudo. Os escores de *Child-Pugh* foram semelhantes entre o grupo de tratamento e o grupo placebo (6,6 vs 6,9, p=0,8). A média HVPG foi de 12,4 ± 5,1 mmHg e 12 ± 5,4 mmHg nos grupos placebo e sinvastatina antes do tratamento, respectivamente. Sessenta e quatro por cento (7 pacientes) dos pacientes tratados com sinvastatina apresentaram redução do gradiente de pressão venosa hepática para valores alvos de resposta farmacológica, sendo todos, excetuando-se um, do grupo de risco, ou seja, que apresentavam medida anterior ao tratamento com GPVH ≥ 12 mmHg. Entre aqueles sujeitos de pesquisa submetidos ao tratamento com placebo, não houve nenhum paciente com resposta hemodinâmica espontânea, (64% vs 0%), desta forma, exibindo significância estatística (p= 0,004) (Tabela 1). A queda foi mais frequente entre os pacientes com hipertensão porta mais grave que constituíram 7 pacientes do grupo total de sinvastatina, valores do GPVH acima de 12 mmHg. A análise de intenção de tratamento (ITT) também demonstrou redução dos valores de GPVH no grupo tratamento (p=0,001). Os efeitos colaterais não foram mais frequentes no braço da sinvastatina em comparação com o placebo, bem como não houve elevação significativa nas aminotransferases durante os 90 dias no grupo sinvastatina (Gráfico 1). Os exames laboratoriais ao final de 90 dias demonstraram, inclusive, uma redução na pontuação de *Child-Pugh* no grupo tratado com sinvastatina (p =0,023). O fluxo médio venoso da ázigos foi também semelhante entre os dois grupos na situação basal com p valor não significativo. Depois de três meses, os resultados também não mostraram diferença importante, sem redução em relação aos fluxos venosos da ázigos em ambos os grupos. O HVPG e EUS-Cd foram fracamente correlacionados (r = 0,41). O efeito foi independente dos bloqueadores beta-adrenérgicos.

CONCLUSÃO: A sinvastatina foi capaz de reduzir a medida do HVPG em 64% dos pacientes com cirrose e hipertensão porta embora não tenha ocorrido redução significativa do fluxo venoso da ázigos por Cd-EUS. Os métodos utilizados no estudo foram fracamente correlacionados. É possível que sejam métodos complementares mais do que equivalentes visto que existem outras colaterais e vias de descompressão da hipertensão porta além da ázigos. A medida do HVPG neste caso pode refletir melhor o meio intrahepático. A sinvastatina parece ser uma opção farmacológica segura e eficiente para o tratamento de hipertensão portal. Embora ainda sejam necessários estudos maiores, a classe das estatinas desponta como opção terapêutica importante no contexto da cirrose hepática.

Tabela 1. Desfechos ao final do protocolo, n=25.

	placebo (n= 14)	sinvastatina (n= 11)	p valor
Varição absoluta do GPVH, mmHg,	0,47(±1,76)	-1,5(±2,8)	0,019*
Varição percentual do GPVH, mmHg,	2,29(±10,9)	-12(±22,9)	0,023*
Queda clinicamente significativa do GPVH,	0(0%)	7(64%)	0,004*
Varição absoluta do fluxo venoso da ázigos,	-94,5(±304)	-147,9(±214)	0,22
Varição percentual do fluxo venosos da ázigos,	0,22(±46)	-18,8(±25,8)	0,28

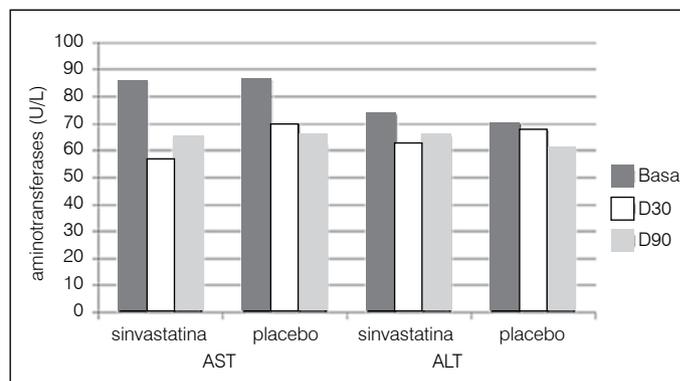


Gráfico 1: Variação das aminotransferases durante o protocolo

TRABALHOS SELECIONADOS

4. Abordagem farmacocinética da lista de espera para transplante hepático: pacientes com cirrose descompensada têm piores resultados

Soraia Arruda. Orientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

INTRODUÇÃO: O transplante hepático (TXH) é o método mais efetivo no tratamento de uma série de doenças hepáticas graves, insidiosas e potencialmente fatais. Ao mesmo tempo, porém, que aumentam as indicações de transplante, aumenta a desproporção entre doadores e candidatos, fator que vem limitando a realização de mais procedimentos em todo o mundo. O escore MELD (*model for end-stage liver disease*), avalia a probabilidade de óbito por doença hepática a médio prazo e é utilizado para a distribuição de órgãos em vários países, incluindo o Brasil. Pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC) habitualmente apresentam boa função hepática, com escore MELD baixo, o que faz com que pontos adicionais sejam ofertados para possibilitar o transplante nesta população. No Brasil, pacientes com HCC ao serem listados somam 20 pontos no escore MELD, o que aumenta para 24 em 3 meses e 29 em 6 meses.

OBJETIVOS: Analisar o tempo transcorrido entre a indicação e a listagem efetiva de pacientes candidatos a transplante, por cirrose descompensada ou doença MELD-atendida (MD), com aqueles candidatos por HCC ou doença não-MELD-atendida (NMD), além de comparar a evolução pré-transplante hepático de pacientes candidatos, nas duas populações, em relação à retirada de lista, taxas de transplante e óbito.

MÉTODOS: Foi realizado um estudo retrospectivo em 189 pacientes que iniciaram avaliação pré-TXH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre agosto de 2008 e julho de 2009. A seguir foi estudada, de forma prospectiva, uma coorte de 169 cirróticos avaliados para TXH entre novembro de 2012 e maio de 2014. Em ambas as coortes, os pacientes foram divididos em dois grupos, MD e NMD, e avaliados de acordo com uma abordagem farmacocinética da lista, na que foram obtidas as seguintes variáveis: taxas de entrada em lista (Kin); taxa de transplante por NMD (K2in); taxa de drop-out por NMD (K2out); taxa de transplante por MD (K1in); taxa de drop-out por MD (K2out), e a taxa de transplantes de fígado (K-out).

RESULTADOS: O estudo retrospectivo incluiu 189 pacientes (Kin), sendo 114 homens (60,3%) e 75 mulheres (39,7%). Destes, 131 pacientes (69,3%) eram portadores do vírus da hepatite C (HCV); 112 com MD (K1in 59,3%) e 77 com NMD (K2in 40,7%). O tempo médio de avaliação foi de 253,39 dias (IC 149,79-357) para NMD e 332,41 dias (IC 249,25-415,57) para MD. Nesta população ocorreram 101 óbitos (53,4%), sendo que 53 (28%) deles morreram em lista de transplante (p= 0,002). O risco de óbito em lista foi maior em pacientes MD (HR 2,8) e também no portadores de HCV (HR 2,5). Foram retirados de lista 41 pacientes - *drop-out* - 21,7%. Da amostra, 85 foram transplantados (Kout de 45%). Morreram 12,7% desses transplantados, 61 deles estão vivos, perfazendo uma taxa de sobrevivência em 1 ano de 80%. A chance de transplantar foi 4,7 (2,50-8,7) vezes maior em pacientes NMD em comparação a MD. Na coorte prospectiva, dos 169 pacientes incluídos, 2 foram censurados; 70 eram NMD (41,9%) e 97 (58,1%) MD. Dos 70 pacientes NMD, 60 deles (85,7%) ainda estão vivos; e, dos 97 MD, 72,2% seguem em acompanhamento nos ambulatórios de transplante. Foram listados 105 pacientes (Kin 61,76%), 60% de homens e 40% de mulheres. O tempo médio para realizar as avaliações pré-transplante foi de 340 dias para MD (IC 385,22-563,31) e de 143 dias para NMD (IC 143,26-254,81). Dos listados, 67 são MD; destes, 20 foram transplantados (K1in 29,85%). Do grupo NMD, foram listados 38 pacientes e 22 transplantados (K2in 57,89%), totalizando 42 transplantes (Kout de 40%). Quando avaliados os óbitos em lista, apenas 2 (2,9%) ocorreram na população NMD (97,1% estão vivos) e 5 óbitos no grupo com MD (94,8% estão vivos); porém, a retirada de lista foi mais frequente em MD (22,7% vs. 15,7% em NMD). 17 NMD (24,3%) permaneceram ativos em lista, até a presente análise e 19 (19,6%) do grupo MD. Ocorreram 4 óbitos pós-transplante (2,4%), o que equivale a 90,7% de sobrevivência. A chance de transplantar foi 4,38 (2,11-9,06) vezes maior em pacientes NMD em comparação a MD.

CONCLUSÃO: Pacientes NMD são incluídos mais rapidamente em lista de espera, têm maiores possibilidades de transplante, e menores taxas de *drop-out*, o que sugere uma política de alocação, nos moldes atuais no Brasil, falha e injusta.

5. Análise comparativa do escore FLI ultrassonográfico com o *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) na detecção e quantificação da esteatose hepática

Fernanda Luiza Valladares Calçado

INTRODUÇÃO Vários métodos não invasivos têm sido desenvolvidos para o diagnóstico e quantificação da esteatose hepática. O *Fatty Liver Index* (FLI clínico) foi desenvolvido através de algoritmo baseado no IMC, circunferência abdominal, triglicérides e GGT, com boa acurácia na detecção da esteatose hepática. O escore FLI ultrassonográfico (FLI US) determina e quantifica a esteatose através de um somatório de pontos (2-8), avaliando seis parâmetros de imagem: contraste fígado/rim (0-3); atenuação posterior do parênquima hepático (0-1); nitidez da parede dos vasos (0-1); nitidez da parede da vesícula (0-1); visualização do diafragma (0-1) e presença de área poupada de esteatose (0-1). No estudo original, houve associação do FLI US ≥ 4 com o grau de esteatose e presença de esteatohepatite na biópsia hepática. Até o momento, não foi descrita a associação entre o FLI US e os valores de CAP (*controlled attenuated parameter*) avaliados na elastografia hepática transitória.

OBJETIVOS: Comparar o escore FLI ultrassonográfico com o CAP na detecção e quantificação da esteatose hepática, correlacionando com parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram estudados pacientes com critérios para síndrome metabólica e/ou diagnóstico de diabetes *mellitus*, em ambulatórios de hepatologia e clínica médica de um hospital universitário no período de outubro/2013 a agosto/2014. Foram excluídos portadores de outras hepatopatias e aqueles com ingestão alcoólica ≥ 20 gramas/dia ou em uso de medicações classicamente associadas a esteatose hepática. Os pacientes foram submetidos a ultrassom com cálculo do escore FLI US (avaliador cego em relação ao valor de CAP), elastografia hepática transitória com CAP, medidas antropométricas (peso, IMC, circunferência abdominal) e análise dos exames laboratoriais dos últimos 6 meses (hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, GGT, plaquetas). O FLI clínico foi também avaliado de acordo com fórmula pré estabelecida. O FLI US foi categorizado em < 4 e ≥ 4 e o CAP categorizado em < 296 dB/min e ≥ 296 dB/min ($\geq 66\%$ esteatose). Para análise comparativa foram considerados apenas os pacientes com aferição do CAP. Foram avaliados a sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e AUROC do escore FLI US em relação à presença de esteatose acentuada pelo CAP. Adicionalmente, foi estimado o ponto de corte do CAP que apresentava melhor acurácia para escore FLI US ≥ 4 . Foi considerado significativo p valor $< 0,05$.

RESULTADOS: Foram incluídos 102 pacientes com escore FLI US (idade 61 ± 10 ; 70% do sexo feminino), dos quais 93 com aferição de CAP. Destes, 73% eram diabéticos, 83% hipertensos, 81% dislipidêmicos e 95% portadores da síndrome metabólica. A média das medidas antropométricas foi: peso = 80 ± 16 kg, IMC = 32 ± 10 Kg/m² e circunferência abdominal = 104 ± 15 cm. O FLI US ≥ 4 foi observado em 56% dos pacientes e 46% apresentaram esteatose $\geq 66\%$ avaliados pelo CAP. Na análise bivariada, foram associados ao FLI US ≥ 4 : fibrose (Kpa) (p = 0,008); IMC (p = 0,003); triglicérides (p < 0,001) e escore FLI clínico (p < 0,001). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do FLI US ≥ 4 para o diagnóstico de esteatose $\geq 66\%$ pelo CAP foram respectivamente: 88%, 72%, 73% e 88%. A concordância entre o FLI US ≥ 4 com o CAP $\geq 66\%$ esteatose foi moderada (p < 0,001; k=0,59). A área sob a curva (AUROC) foi de 0,90 e o melhor ponto de corte do CAP para FLI US ≥ 4 foi de 279 dB/min (S=92%, E=80%, VPP=85% e VPN = 89%). A concordância do FLI US ≥ 4 com CAP ≥ 279 foi muito boa (p < 0,001; k=0,73).

CONCLUSÃO: O escore FLI ultrassonográfico ≥ 4 demonstrou boa acurácia na detecção de esteatose acentuada ($\geq 66\%$), sendo tão eficaz quanto o CAP. Por ser o ultrassom ferramenta de fácil acesso, o FLI US deve ser melhor explorado na prática clínica para diagnóstico e quantificação da esteatose hepática. É possível que novos pontos de corte, confirmados pela análise histológica, possam prever através de métodos não invasivos como CAP e US a presença de esteatohepatite.

6. Avaliação do perfil lipídico e do risco cardiovascular em portadores de hepatite crônica C: mais um desafio para o genótipo 3 do vírus

Ana Claudia Oliveira, Nathalia Neves Nunes, Ana Clara Bortotti, Edison Roberto Parise.

Universidade Federal de Sao Carlos-UFSCar.
Universidade Federal de Sao Paulo-UNIFESP.

INTRODUÇÃO: Manifestações extrahepática tem sido frequentemente relacionadas a hepatite crônica C. Vários estudos tem demonstrado uma maior prevalência de diabetes *mellitus*, resistência insulínica e esteatose hepática em indivíduos infectados pelo vírus C que em indivíduos controles. Também tem sido observada uma forte associação do vírus C com as lipoproteínas. Além das lipoproteínas serem fundamentais no ciclo vital do vírus C, estudos têm demonstrado que pacientes portadores de hepatite C também podem ter alteração no metabolismo dos lipídeos séricos, ainda que com dados bastante conflitantes. Esses fatores metabólicos parecem interferir sinergicamente com o HCV no sentido de aumentar a mortalidade relacionada ao fígado, principalmente favorecendo a progressão da doença para cirrose hepática e o aparecimento do carcinoma hepatocelular. Mais recentemente esses fatores metabólicos tem sido associados também a mortalidade não relacionada ao fígado, onde alguns estudos tem demonstrado que portadores de hepatite C apresentam espessamento da camada íntima de artérias, elevação de citocinas inflamatórias e maior risco de eventos cardiovasculares do que aqueles anti-HCV negativos. Por outro lado, estudos recentes tem levantado questionamentos a respeito da fisiopatogenia

relacionadas ao genótipo 3 do vírus C, particularmente no que se refere a associação desse genótipo com esteatose metabólica e suas repercussões clínicas, bem como a chance de resposta ao tratamento antiviral e pior progressão da doença hepática. **OBJETIVOS:** Avaliar o perfil lipídico e risco cardiovascular em uma população de pacientes adultos portadores de hepatite crônica C e comparar essas variáveis entre os genótipo 3 e não-3.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram analisados retrospectivamente pacientes adultos portadores de hepatite crônica C, atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP. O diagnóstico de hepatite crônica C foi realizado a partir da presença do anticorpo anti-HCV através do ELISA de 3ª geração (Abbot Laboratories, IMX, USA) e detecção do HCV-RNA por pcr (Amplicor-HCV Roche *Diagnostics*). A genotipagem do HCV é feita por sequenciamento do segmento 5' não-codificante e carga viral do HCV por RT-PCR Amplicor Roche quantitativa. Foram excluídos pacientes com doença hepática descompensada, coinfeção com hepatite B ou HIV, doença auto-imune associada, carcinoma hepatocelular, tratamento anti-viral prévio, uso de bebida alcoólica maior que 20gr/dia para ambos os gêneros e falta de dados necessários para análise. A avaliação histológica foi realizada a partir da análise de biópsia hepática percutânea tendo sido utilizada a classificação de METAVIR na avaliação do grau de lesão estrutural e atividade inflamatória. Após jejum de 12hs os pacientes realizaram coleta de amostra de sangue periférico para dosagens bioquímicas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamil transpeptidase (GGT), cujas dosagens foram feitas por método cinético automatizado. Para a avaliação metabólica os pacientes realizam dosagens séricas de glicose e insulina, através do método de imunofluorimetria (Perkin Elmer BR CS). A resistência insulínica é determinada pelo cálculo HOMA, modelo homeostático validado para esse fim. Foram realizadas também dosagens de colesterol total, HDL, LDL e VLDL colesterol e triglicérides, por método cinético automatizado. Foram coletados dados referentes ao índice de massa corporal (IMC), a partir das medidas de peso e altura. Para avaliação de risco cardiovascular foi calculado o Score de Framingham, a partir dos dados obtidos dos prontuários médicos, considerando idade, gênero, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDLcolesterol, presença ou tratamento de hipertensão arterial sistêmica, hábito de fumar e presença de diabetes *mellitus*. Os dados demográficos, bioquímicos, metabólicos, virológicos, histológicos e Score de Framingham foram analisados na população geral estudada e posteriormente comparadas entre os indivíduos separados conforme o genótipo 3 e não-3. Para análise estatística foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 14. Os resultados foram expressos como média e desvio-padrão. Para a comparação entre as variáveis não contínuas foram empregados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis complementado pelo teste de Mann Whitney e, para as análises de frequência, o teste do χ^2 . Foram considerados valores estatisticamente significantes, níveis menores de 5% (p < 0,05).

RESULTADOS: Foram incluídos 248 adultos portadores de hepatite crônica C. Desse, 122 pacientes (49,2%) eram do gênero masculino, apresentaram média de idade de $56,19 \pm 11,91$ anos e índice de massa corporal de $27,26 \pm 5,17$ Kg/m². 171 (68,9%) pacientes eram portadores do genótipo não-3 do vírus C e 77 (31,1%) apresentavam o genótipo 3. Na análise histológica 82 (33%) pacientes apresentaram fibrose graus 3 e 4 e 64 (26%) atividade necroinflamatória 3 e 4 da classificação de METAVIR. O perfil metabólico apresentado pelos pacientes demonstrou glicemia de $103,0 \pm 30,89$, insulina $11,04 \pm 8,89$ e o índice de HOMA de $2,94 \pm 3,10$. Quanto ao perfil lipídico, a população analisada apresentou colesterol total de $157,61 \pm 43,40$, LDL colesterol de $86,77 \pm 34,61$, HDL colesterol de $47,13 \pm 15,95$ e triglicérides de $111,68 \pm 82,97$. A população geral apresentou Score de Framingham médio de $10,27 \pm 8,03$, sendo que 147 (59,3%) foram classificados como baixo risco, 72 (29%) foram considerados risco intermediário e 29 (11,7%) como alto risco de eventos cardiovasculares em 10 anos. Ao analisarmos comparativamente os pacientes separados de acordo com o genótipo do vírus, observamos que os indivíduos portadores do genótipo 3 do vírus C apresentaram maior média de idade ($58,13 \pm 9,34$ x $55,32 \pm 12,83$; p=0,053), maior Score de Framingham ($11,91 \pm 7,60$ x $9,54 \pm 8,12$; p=0,026), porém menor valor médio de colesterol total ($149,44 \pm 42,64$ x $161,29 \pm 43,35$; p=0,046), com diferença estatisticamente significativa, quando comparado ao genótipo não-3. Os demais parâmetros analisados não alcançaram significância estatística. Em análise de regressão multivariada apenas o genótipo do vírus C mostrou-se variável independentemente associada ao score de Framingham (p=0,019; 95%IC=1,094-2,699).

CONCLUSÃO: Portadores de hepatite crônica pelo vírus C apresentam nível de colesterol total menor que 200mg/dL e risco de evento cardiovascular intermediário (entre 10 e 20% em 10 anos), medido pelo Score de Framingham. O genótipo 3 apresenta maior risco de eventos cardiovasculares que o genótipo não-3. Outros fatores, para além do perfil lipídico sérico, devem estar associados a esse perfil desfavorável relacionado ao genótipo 3 do vírus C.

7. Avaliação dos níveis séricos da IL-18 e IL18BP e dos polimorfismos de seus genes em indivíduos com diferentes evoluções clínicas da hepatite C

Paola Lara Faria, João Renato Rebello Pinho. Orientador: Paola Lara Faria.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) é geralmente subclínica e assintomática, estima-se que mais de 130 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas por este vírus. Cerca de 60 a 80% dos indivíduos infectados não são capazes de eliminar o vírus progredindo para a infecção crônica acompanhada de inflamação hepática podendo causar fibrose, cirrose e um maior risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. No entanto é visto que 20 a 40% dos indivíduos infectados pelo HCV conseguem eliminar o vírus de forma

espontânea. A razão pela qual existem essas diferenças na progressão da doença não é completamente compreendida. As citocinas desempenham um papel fundamental na regulação das respostas imunológicas. É observado que na infecção pelo HCV a produção de níveis inapropriados de citocinas pode contribuir para a persistência da infecção viral. A interleucina 18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória e atua em sinergia com a IL-12 induzindo a expressão de IFN- γ pelas células T e NK, exercendo assim um papel chave na indução de resposta Th1. No entanto apesar da IL-18 desempenhar um papel chave na defesa do hospedeiro seu excesso pode induzir lesão sistêmica no hospedeiro. Este aumento tem sido observado na fase crônica da infecção pelo HCV no qual foram associados níveis elevados de IL-18 e a progressão da infecção por este vírus. Para o controle de níveis exacerbados de IL-18 é observada a síntese da sua proteína ligante (IL18BP), proteína que atua como um antagonista natural da IL-18 impedindo a indução de IFN- γ por ela exercida. Estudos de polimorfismos de base única em citocinas inflamatórias têm sido realizados com o intuito de analisar se a transcrição do gene pode ocasionar variações nos níveis de expressão do mRNA e a produção de citocinas séricas. Sendo assim o objetivo deste trabalho foi avaliar em dois grupos de pacientes (grupo 1- pacientes com resolução espontânea pelo HCV e grupo 2- pacientes com Hepatite C crônica): (a) o genótipo dos SNPs localizados nos genes da IL-18 (-607 C/A rs1946518 e -137 G/C rs187238), IL18BP (uma mudança de C/T no rs2298455 e uma mudança de A/C no rs1541304) e, por fim, o SNP no IFN- γ (+874T/A); (b) quantificar a expressão de seus respectivos mRNAs; (c) medir as dosagens séricas da IL-18, IL18BP e IFN- γ .

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Para tanto, foram selecionados 101 indivíduos com antecedentes de infecção pelo HCV e divididos em dois grupos: Resolução espontânea (G1 n=51) e Infecção crônica (G2 n=50). Foram realizados exames bioquímicos para análise de transaminases no HC-FMUSP e uma parte do material foi encaminhada ao Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical e submetida à técnica de PCR em tempo real para genotipagem dos polimorfismos localizados no gene da IL-18, IL18BP e IFN- γ (ensaios Taqman SNP Genotyping), posteriormente foi feita a análise de expressão gênica destas citocinas (Taqman Expression assay) utilizando o GAPDH como controle endógeno e por último foi feita a dosagem sérica das citocinas pelo método de ELISA a partir de uma curva padrão.

RESULTADOS GENOTIPAGEM DE SNPS: O ensaio de discriminação alélica foi realizado em todas as amostras de ambos os grupos para os SNPs localizados nos genes IL-18, IL18BP e IFN- γ . A partir da análise dos resultados gerados foi observado que os indivíduos com resolução espontânea e com infecção crônica apresentaram uma distribuição genotípica semelhante para os SNPs localizados nos genes IL-18 (-607 C/A e -137 G/C) e IL18BP (C/T rs1541304 e A/C rs2298455). No entanto, para o SNP localizado no gene do IFN- γ foi observado que os indivíduos com infecção crônica pelo HCV genótipo 1 apresentaram o predomínio de genótipo TA, enquanto que os indivíduos com resolução espontânea apresentaram o genótipo AA, sendo o mais frequente para este polimorfismo.

EXPRESSION DE MRNA: Resultados parciais de expressão do mRNA das citocinas de 25 indivíduos G1 e 22 indivíduos G2 foram comparadas nos dois grupos de estudo. Os níveis de expressão das citocinas foram maiores nos indivíduos com infecção crônica quando comparados com os indivíduos com resolução espontânea, essa diferença foi estatisticamente significante para os níveis de expressão de IL-18, IL18BP e IFN- γ .

DOSAGEM SÉRICA: Os resultados do ELISA nos mostraram que indivíduos com infecção crônica possuem elevados níveis séricos de IL-18 e IL18BP quando comparado com indivíduos com resolução espontânea. No entanto para a dosagem de IFN- γ os níveis séricos não foram detectáveis nos dois grupos de estudo.

CONCLUSÃO:

1. Indivíduos cronicamente infectados pelo HCV possuem elevados de ALT, AST e GGT ocasionado pela lesão hepática existente;
2. Os genótipos para os polimorfismos da IL-18 e IL18BP apresentaram a mesma distribuição em ambos os grupos;
3. Indivíduos com infecção crônica apresentaram maior frequência do genótipo TA para o polimorfismo +874 T/A no gene do IFN- γ , em contrapartida foi observado predomínio do genótipo AA nos indivíduos com resolução espontânea;
4. No grupo de infecção crônica foram observados níveis mais elevados de mRNA de IL-18, IL18BP e IFN- γ bem como das proteínas IL-18 e IL18BP quando comparados com o grupo de resolução espontânea, o que indica a resposta do sistema imune tentando controlar a infecção.

8. Bloqueio da angiotensina protege o fígado contra lesão por isquemia e reperfusão

Pederiva MR^{1,2}, Kouyoumdjian M^{1,3}, Borges DR^{1,2} e Nagaoka MR^{1,4}. Orientador: Márcia Regina Nagaoka.

1. Laboratório de Hepatologia Experimental; 2. Departamentos de Medicina, 3. Bioquímica e 4. Biociências, Universidade Federal de São Paulo, SP

INTRODUÇÃO: O sistema renina-angiotensina compreende angiotensinogênio circulante, sintetizado pelo fígado, que por ação da renina, libera angiotensina I (AI). A enzima convertora de angiotensina (ECA), por sua vez, converte AI em um produto biologicamente ativo, a angiotensina II (AII), que atua através de dois tipos de receptores, AT1 e AT2. Já foi observado que a inibição da ECA ou o antagonismo de AT1 protege o fígado da lesão induzida por isquemia e reperfusão (IRI). Entretanto, a morte celular por IRI nunca foi analisada, visto que esse é o principal evento nesse processo.

OBJETIVOS: Verificar o papel da inibição da ECA e do antagonismo do receptor AT1 na morte celular, por necrose ou apoptose, induzida pela lesão por isquemia e reperfusão em fígados de ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS: Para indução da IRI, fígados de ratos Wistar machos foram removidos e preservados a 4°C com a solução de preservação *University of Wisconsin*. Após 24h de isquemia, os fígados foram reperfundidos (ex vivo) a 37°C com solução de Krebs/BSA. Fígados não-submetidos a IRI (não-isquêmicos) tiveram

os mesmos procedimentos de perfusão, exceto o período de isquemia. Solução salina (0,15M), AI (3,3nmol) ou AII (2nmol) foram administradas in bolus na câmara aferente e a pressão portal foi monitorada. Houve também adição do inibidor da ECA (captopril 70 μ M) ou do antagonista do receptor AT1 (losartan 10 μ M) na solução de preservação (durante isquemia) ou no líquido de reperfusão antes da injeção do agonista. Cada grupo variou de 5 a 6 animais. A morte celular geral foi avaliada por imunoensaio (*Cell Death Detection*, Roche®), a apoptose por TUNEL (TACS® 2 TdT *Fluorescein In Situ Apoptosis Detection*, Trevigen) e necrose pelo corante de exclusão azul de Tripán. A análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad Prism 5.0 e o teste estatístico utilizado foi ANOVA seguida de Bonferroni. O nível de significância para rejeição da hipótese nula foi considerado inferior ou igual a 0,05.

RESULTADOS: A resposta hipertensiva portal (RHP) (cmH₂O.min) aos agonistas AI (16,0 \pm 1,9) ou AII (21,6 \pm 2,0) foi significativamente (ANOVA, p<0,0001) maior que nos fígados com injeção in bolus de NaCl (4,5 \pm 2,0) e, foi completamente abolida (ANOVA, p<0,0001) na presença das drogas captopril ou losartan, seja na solução de preservação ou no líquido de reperfusão. Entretanto, a RHP a AI ou AII foi significativamente menor nos fígados isquêmicos em relação aos não-isquêmicos (AI=35,1 \pm 2,6; AII=43,5 \pm 5,2). Pela análise da morte celular geral por imunoensaio (resultados expressos em absorbância), verificamos que a AI (0,36 \pm 0,03) ou AII (0,33 \pm 0,03) foi capaz de induzir morte celular nos fígados submetidos à IRI. Interessantemente, captopril (0,08 \pm 0,01 na solução de preservação e 0,16 \pm 0,01 no líquido de reperfusão) ou losartan (0,10 \pm 0,02 na solução de preservação e 0,13 \pm 0,02 no líquido de reperfusão) foi capaz de diminuir significativamente (ANOVA, p<0,0001) a morte celular induzida por AI ou AII, atingindo níveis semelhantes aos fígados não-isquêmicos (0,10 \pm 0,01). Pela avaliação da necrose verificamos que somente as células sinusoidais são marcadas pelo azul de Tripán. Quando comparamos os grupos, observamos uma diminuição significativa (ANOVA, p<0,0001) no número de células coradas por azul de Tripán nos grupos com a presença de captopril (99 \pm 6 na solução de preservação e 114 \pm 15 no líquido de reperfusão) e losartan (94 \pm 6 na solução de preservação e 103 \pm 4 no líquido de reperfusão) quando comparado aos grupos AI (170 \pm 12) e AII (150 \pm 4). Quando avaliamos apoptose pelo TUNEL, verificamos um aumento do número de hepatócitos marcados nos fígados submetidos à IRI quando comparados com os não-submetidos. Não foi observada diferença significativa entre os grupos, contudo, os grupos AI (18 \pm 7) e AII (11 \pm 5) apresentam um ligeiro aumento no número de hepatócitos positivos em relação aos demais grupos estudados. O losartan e captopril foram capazes de diminuir a apoptose induzida por AI ou AII. Entretanto, losartan teve efeito na diminuição da apoptose (número de células positivas) tanto quando adicionado ao líquido de preservação (3 \pm 2) ou ao líquido de reperfusão (2 \pm 0,5), já o captopril teve melhor efeito apenas quando adicionado ao líquido de preservação (2 \pm 0,2) em relação a adição no líquido de reperfusão (9 \pm 0,5).

CONCLUSÃO: A implementação de estratégias terapêuticas para reduzir a morte celular na IRI é uma ferramenta poderosa para minimizar a lesão e garantir a qualidade do enxerto. Assim, nossos resultados sugerem que o bloqueio do sistema renina-angiotensina pela inibição da ECA ou antagonismo do receptor AT1 pode proteger o fígado da necrose provocada pela IRI, abrindo novas possibilidades de intervenção terapêutica, com o uso de bloqueadores da AII, sobretudo durante a isquemia na solução de preservação, para melhorar os enxertos utilizados nos transplantes hepáticos e garantir a sobrevida dos transplantados.

Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq e CAPES.

9. Classificação do grau de fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica B ou C utilizando metabonômica

Tássia Brena B. C. Costa¹, Andrea Dória Batista², Carlos Jonnatan P. Barros¹, Michele Maria G. de Godoy², Ricardo O. Silva¹, Edmundo P. A. Lopes². Orientador: Ricardo Oliveira da Silva e Edmundo Pessoa de Almeida Lopes.

1. Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco. 2. Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco.

INTRODUÇÃO: A mensuração do grau de fibrose hepática é de fundamental importância na avaliação terapêutica e prognóstica de pacientes com doença hepática crônica. A metabonômica utiliza modelos quimiométricos para classificar mudanças no metabolismo, que são expressas como uma 'impressão digital' desta perturbação. Assim, quando um organismo sofre uma perturbação (doença), sai do seu estado de equilíbrio e ocorrem mudanças na composição de metabólitos endógenos, buscando retornar à condição inicial. Essa variação no perfil de metabólitos endógenos gera um padrão, que pode ser identificado por análises estatísticas multivariadas aplicadas aos dados espectrais de RMN de 1H obtidos a partir de um biofluido adequado.

OBJETIVOS: Construir modelo metabonômico, a partir de dados espectrais de RMN de 1H de soro, para discriminar os graus de fibrose hepática em pacientes com hepatite crônica B ou C.

PACIENTES E MÉTODOS: Trata-se de estudo de validação de teste diagnóstico, que vem sendo desenvolvido desde out/2012, incluindo pacientes de ambos os sexos, com idade \geq 18, e diagnóstico de doença hepática crônica pelo HBV ou HCV, no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas (HC-UFPE). Até o momento, foram incluídos 65 pacientes, que foram clinicamente avaliados e colhidos 10 mL de sangue, alíquotados em duas amostras de soro. Na primeira amostra foi realizada a dosagem dos níveis séricos de: AST, ALT, FALC, GGT, bilirrubinas, albumina, contagem de plaquetas e INR, nos setores de bioquímica e de hematologia do HC-UFPE. No setor de sorologia, foram pesquisados para confirmação o HBsAg, o anti-HBs, o anti-HBc e o anti-HCV por ELISA (Abbott®). A segunda amostra foi encaminhada para a Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (DQF-UFPE), onde foram obtidos os espectros de RMN de 1H, utilizando um equipamento VARIAN Unity Plus 300. Um dos pacientes forneceu amostras em dois momentos distintos, então, tem-se 65 pacientes e 66 amostras.

O grau de fibrose hepática foi classificado por histopatologia segundo a classificação METAVIR ou por indícios clínicos/laboratoriais de cirrose. Os pacientes classificados com F0/F1/F2 foram agrupados como portadores de fibrose leve/moderada e aqueles com METAVIR F3/F4 ou cirrose foram considerados portadores de fibrose avançada. Para as análises estatísticas foram utilizadas as plataformas STATA, *MetaboAnalyst*, ROCET e o software Statistica. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde-UFPE.

RESULTADOS: Entre os 65 pacientes, 47 realizaram biópsia hepática, que revelou: 6 F0; 20 F1; 15 F2; 5 F3; 1 F4 e 18 pacientes apresentavam indícios de cirrose. Portanto, 41 pacientes foram alocados no grupo fibrose leve/moderada e 24 pacientes no grupo fibrose avançada. Os grupos foram semelhantes quanto ao sexo e idade. Vinte e dois pacientes (53%) do grupo fibrose leve/moderada e 12 (50%) do grupo fibrose avançada eram homens, com média de idade de 57 anos e 61 anos, respectivamente. Os pacientes com fibrose avançada apresentaram médias inferiores dos valores de albumina e plaquetas e médias superiores dos valores de INR, TGO, GGT, FAlc e bilirrubina, quando comparados com o grupo de fibrose leve/moderada. Através dos espectros dos soros, foi construído um modelo utilizando Análise Discriminante por Mínimos Quadrados Parciais (PLS-DA) com o objetivo de separar os grupos de fibrose leve/moderada e de fibrose avançada. O modelo foi validado por Validação Cruzada Total (LOOCV) e Validação Cruzada Monte Carlo (MCCV) e os resultados obtidos estão dispostos na tabela 1.

CONCLUSÃO: Através destes dados preliminares, o modelo metabonômico construído para o diagnóstico dos graus de fibrose leve/moderada e avançada apresentou acurácia satisfatória, demonstrando grande potencial para se tornar ferramenta propedêutica integrada à prática médica.

Tabela 1. Validação do modelo construído a partir da PLS-DA para avaliação dos graus de fibrose.

METAVIR	Modelo Metabonômico		
		Pos	Neg
	F3/F4	19	6
F0/F1/F2	9	32	

Sensibilidade 76,0 % Especificidade* 85,8 % Acurácia** 78,0 %

* Validação cruzada Monte Carlo (MCCV) ** Validação cruzada total (LOOCV)

10. Comparação entre bioimpedância, métodos antropométricos e índice de massa corporal na avaliação do estado nutricional de pacientes com hepatite C crônica

Kiana Gonçalves Dias Diniz. Orientador: Luciana Diniz Silva.

INTRODUÇÃO: Vários estudos têm demonstrado que o excesso de gordura corporal interfere na progressão de diversas hepatopatias. No caso de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), as inter-relações entre estado nutricional e evolução das lesões hepáticas não estão totalmente esclarecidas.

OBJETIVOS: (1) avaliar o estado nutricional de pacientes com hepatite C crônica (HCC), (2) comparar diferentes métodos de avaliação nutricional [índice de massa corporal (IMC); dobras cutâneas tricóptica, bicóptica, supra-iliaca e subescapular; circunferência da cintura (CC); circunferência do braço (CB); índice de adiposidade corporal (IAC) e percentual de gordura corporal (%GC)], considerando como padrão ouro a bioimpedância elétrica (BIA) (3) analisar a concordância dos métodos para a classificação do estado nutricional dos pacientes agrupados em duas categorias: eutróficos e excesso de peso (sobrepeso e obeso) de acordo com as diferentes ferramentas de avaliação nutricional.

PACIENTES E MÉTODOS: Trata-se de estudo transversal conduzido no Ambulatório de Hepatites Virais de um Hospital Universitário. Para avaliação de composição corporal (percentual de gordura corporal, água corporal, massa magra), foi utilizado aparelho de bioimpedância elétrica Quantum X (RJL Systems®). A bioimpedanciometria elétrica é um método rápido, não invasivo, usado para analisar a composição corporal, onde valores igual ou maior que 25% para homens e 32% para mulheres são considerados como excesso de gordura corporal (Lohman, 1992). Ainda, peso, altura, circunferências do braço e da cintura e dobras cutâneas (tricóptica, bicóptica, subescapular e supra-iliaca) foram mensurados nos pacientes com HCC. Para o cálculo da %GC foram usados o somatório das dobras cutâneas, a equação de cálculo da densidade corporal proposta por Durnin e Womersley (1974) e a equação de Siri (1961). A classificação da %GC foi feita conforme Lohman e colaboradores (1992). O IMC foi calculado ($\text{peso}/\text{altura}^2$) e classificado segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (1998). CC foi mensurada com fita métrica não extensível, circundando o indivíduo na cicatriz umbilical e foi classificada de acordo com o risco de complicações metabólicas associadas à obesidade: risco aumentado, ($\geq 80\text{cm}$, sexo feminino e $\geq 94\text{cm}$, sexo masculino) e risco muito aumentado, ($\geq 88\text{cm}$, sexo feminino e $\geq 102\text{cm}$, sexo masculino). Todas as medidas foram feitas em triplicata. Os dados foram analisados no software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL, EUA). As variáveis contínuas foram descritas por média \pm desvio padrão, quando tiveram distribuição normal, e mediana \pm intervalo interquartil para variáveis não normais. A distribuição e normalidade dos resultados foram calculados com teste de Shapiro Wilks (Medronho, 2009). Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. A concordância entre as ferramentas nutricionais e BIA, considerada padrão ouro, foi calculada pelo teste de Kappa (Byrt, 1996). A acurácia dos testes de avaliação nutricional foi feita pela análise da área sob a curva ROC. Dessa forma, foi possível determinar os melhores pontos de corte para o diagnóstico

de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) nos pacientes com HCC com e sem cirrose. Para comparação independente das áreas sob a curva ROC de pacientes com HCC (HCC sem cirrose vs. cirrose; HCC sem cirrose vs. grupo controle; cirrose vs. grupo controle) foi utilizado o software MedCalc 12.3.0. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP (ETIC 0404.0.203.000-10) e todos os pacientes assinaram o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido.

RESULTADOS: Foram incluídos 114 pacientes com HCC [média de idade: $54,7 \pm 11,4$ anos; sexo feminino (57,0%); hepatite crônica (70,3%), cirrose compensada (29,7%)]. Ainda, foram incluídos 58 doadores de sangue, assintomáticos (grupo controle) pareados por sexo e idade. Excesso de gordura corporal foi detectado em 71,1% e 73,6% dos pacientes, avaliado pela BIA e somatória de dobras cutâneas (%GC), respectivamente. Quando avaliados pelo IMC, 53,9% dos pacientes apresentaram excesso de peso ($\text{IMC} > 25\text{kg}/\text{m}^2$) e, dentre eles, 19,0% foram classificados como obesos ($\text{IMC} > 30\text{kg}/\text{m}^2$). As prevalências de CC aumentada e muito aumentada foram 67,2% e 48,4%, respectivamente. Vinte (16,0%) indivíduos foram classificados como obesos pela CB. Analisado pelo IAC, 75,0% dos pacientes foram classificados com excesso de peso. Diferentes pontos de corte para o diagnóstico de excesso de peso foram testados para cada um dos testes de avaliação do estado nutricional. A análise da curva ROC demonstrou que, em comparação com a BIA, os demais testes usados no estudo podem ser úteis para a avaliação nutricional de pacientes com HCC e excesso de peso, desde que novos pontos de corte sejam considerados. A Tabela 1 mostra os valores das áreas sob a curva ROC com os respectivos intervalos de confiança e na Figura 1 encontram-se as curvas ROC.

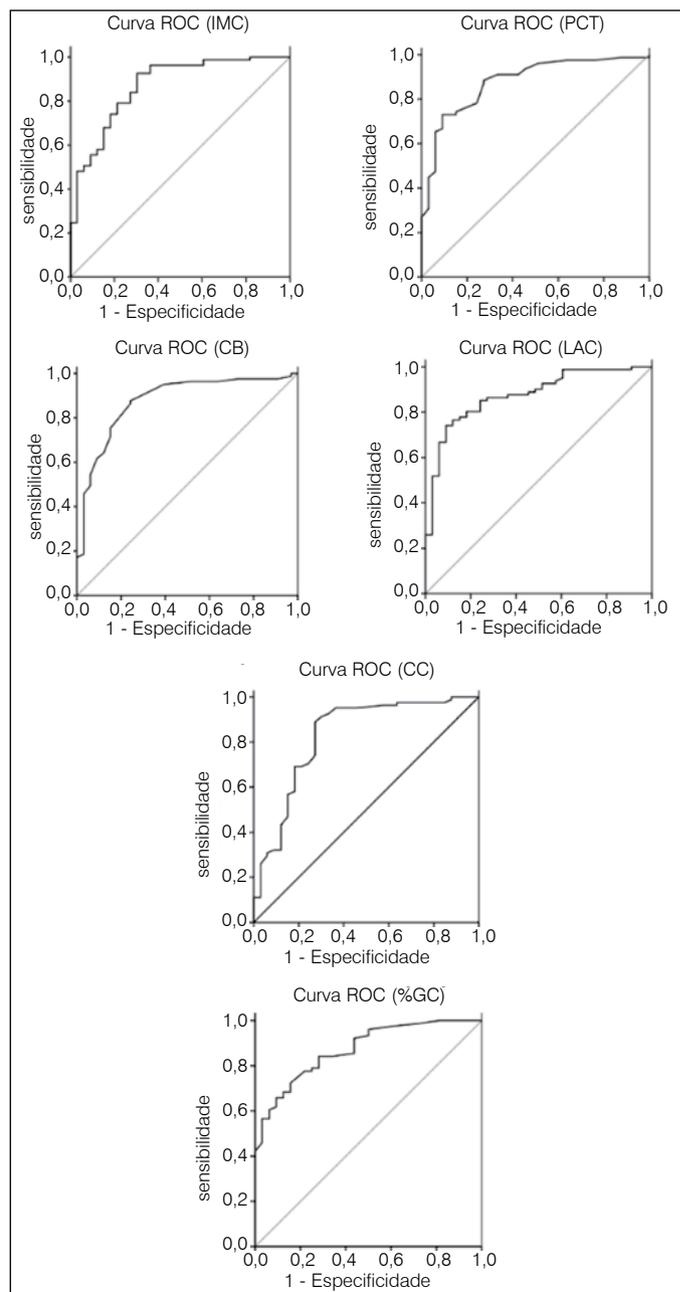


Figura 1. Curvas ROC dos testes de avaliação nutricional para diagnóstico de excesso de peso em 114 pacientes com hepatite C crônica.

Tabela 1. Área sob a curva ROC dos testes de avaliação nutricional para o diagnóstico de excesso de peso em 114 pacientes com hepatite C crônica.

Testes	Área sob a curva (IC 95% da área)	P
Índice de massa corporal (IMC)	0,87 (0,79-0,94)	<0,0001
Prega cutânea tricípital (PCT)	0,88 (0,81-0,96)	<0,0001
Circunferência da cintura (CC)	0,83 (0,74-0,92)	<0,0001
Circunferência do braço (CB)	0,88 (0,81-0,98)	<0,0001
Índice de adiposidade corporal (IAC)	0,87 (0,80-0,94)	<0,0001
Percentual de gordura corporal (%GC)	0,87 (0,80-0,93)	<0,0001

Não houve diferença dos resultados na análise da curva ROC quando pacientes com hepatite crônica, cirrose e grupo controle foram comparados, exceto para CB ($p=0,002$) e PCT ($p=0,003$) quando pacientes com HCC (sem cirrose) foram comparados ao grupo controle. As concordâncias observadas entre BIA e IMC ($Kappa=0,42$; $p<0,0001$), CC ($Kappa=0,59$; $p<0,0001$) e %GC ($Kappa=0,54$; $p<0,0001$) foram razoáveis (razoável, valor de $Kappa: 0,400-0,599$). As concordâncias entre BIA e PCT ($Kappa=0,07$; $p=0,08$), CB ($Kappa=0,12$; $p<0,0001$) e IAC ($Kappa=0,13$; $p<0,0001$) foram pobres (pobre, valor de $Kappa: 0,000-0,199$) (Tabela 2).

CONCLUSÃO: Excesso de peso foi muito prevalente nos pacientes com HCC. Comparados à BIA, os testes de avaliação nutricional, isoladamente, não apresen-

Tabela 2. Análise de concordância entre BIA e os testes de avaliação nutricional aplicados nos 114 pacientes com hepatite C crônica.

Teste	BIA		Kappa	S	E	VPP	VPN
	Excesso de peso (n)	Eutrófico (n)					
Índice de massa corporal (IMC)							
Eutrófico	26	27	0,42	0,68	0,82	0,91	0,51
Excesso de peso	55	6					
Circunferência da cintura (CC)							
Eutrófico	12	25	0,59	0,85	0,76	0,90	0,68
Excesso de peso	69	8					
Circunferência do braço (CB)							
Eutrófico	64	32	0,12	0,21	0,97	0,94	0,34
Excesso de peso	17	1					
Índice de adiposidade corporal (IAC)							
Eutrófico	17	11	0,13	0,79	0,33	0,75	0,39
Excesso de peso	62	22					
Percentual de gordura corporal (%GC)							
Eutrófico	9	21	0,54	0,89	0,64	0,86	0,70
Excesso de peso	72	12					

BIA, bioimpedância; E, especificidade; n, número de pacientes; S, sensibilidade; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

taram boa acurácia para detectar excesso de peso em pacientes com HCC. Para a avaliação adequada de excesso de peso nesses pacientes tornam-se necessários a utilização em conjunto de diferentes ferramentas de avaliação nutricional e o ajuste dos pontos de corte de cada método para a classificação do estado nutricional de pacientes com HCC. A adoção de métodos eficazes para diagnosticar obesidade nesta população torna-se necessário pela possibilidade de modificar precocemente a abordagem nutricional na tentativa de adequar o estado nutricional para a promoção de saúde e busca de qualidade de vida.

11. Contagem de plaquetas e APRI para o diagnóstico da fibrose hepática na esquistossomose mansônica

Tibério Batista de Medeiros¹; Ana Lúcia Coutinho Domingues¹; Edmundo Pessoa de Almeida Lopes¹; Ana Virgínia Matos Sá Barreto²; Clarice Neuenschwander Lins de Moraes²; Sílvia Maria Lucena Montenegro². Orientador: Ana Lúcia Coutinho Domingues e Edmundo Pessoa de Almeida Lopes.

1. Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE.
2. Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Recife, PE.

OBJETIVOS: Considerando a escassez de dados a respeito de marcadores séricos na avaliação da fibrose periportal (FPP) em pacientes com esquistossomose mansônica, o presente estudo teve como objetivo correlacionar a contagem de plaquetas e o APRI com o padrão de FPP avaliada através da ultrassonografia.

MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de estudo de coorte prospectivo que avaliou pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica, durante 9 meses, no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas (HC-UFPE). Foram incluídos pacientes esquistossomóticos de ambos os sexos, com idade > 14 anos, e excluídos aqueles com alterações clínicas, laboratoriais ou ultrassonográficas compatíveis com doenças hepáticas de outras etiologias, como hepatite B ou C, cirrose hepática ou esteatose hepática, consumo excessivo de álcool, uso de drogas imunossupressoras ou hepatotóxicas e esplenectomia prévia. Os pacientes incluídos foram clinicamente avaliados e foram retirados 10 mL de sangue para a realização das dosagens de AST e contagem do número de plaquetas. Os níveis séricos de AST e o número de plaquetas foram determinados utilizando métodos automatizados. O APRI foi calculado conforme descrito por Wai *et al.* (2003): $APRI = [(AST / LSN) / \text{plaquetas} (109)] \times 100$. Exames de ultrassom foram realizados por um único operador (ALCD) com o aparelho Siemens Acuson X150[®] com transdutor convexo de 3,5 MHz para a avaliação da FPP, com base na classificação de Niamey, que tem seis padrões pré-estabelecidos de intensidade de FPP, variando de padrão A (normal) para o padrão F (FPP avançada). De acordo com o padrão de FPP pelo ultrassom, os pacientes foram divididos em três grupos: 1) A + B = sem FPP, denominado grupo controle, 2) C + D = FPP leve/moderada e 3) E + F = FPP avançada. Análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas 12 SPSS e Excel 2000. As variáveis foram apresentadas em tabelas e gráficos, com os dados expressados como média e desvio padrão de valores. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para determinar a distribuição dos dados (paramétricos ou não-paramétrico). ANOVA seguida pelo teste de Levene foi usado para a determinação de variâncias iguais na análise das variáveis de acordo com o padrão de FPP. Como foi demonstrada a heterogeneidade, utilizou-se teste de Tamhane. Correlação de Spearman foi utilizada para determinar a correlação entre a contagem de plaquetas ou índice APRI e o padrão de fibrose. O nível de significância foi definido como 5% ($P < 0,05$) para todos os testes estatísticos. Foram construídas curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic*) para avaliar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos para as variáveis associadas.

RESULTADOS: Durante o período do estudo, foram incluídos 122 pacientes, 73 (59,8%) dos quais eram do sexo feminino, com idade média foi de $49,5 \pm 13,8$ anos (14 a 70 anos). De acordo com os critérios de Niamey, 12 (9,8%) apresentaram o padrão A e B da FPP, compondo o grupo de controle; 6 (4,9%), 39 (31,9%), 43 (35,2%) e 22 (18,0%) pacientes apresentaram padrões, C, D, E e F, respectivamente. Comparando as médias dos níveis de AST dos soros dos pacientes (AST/LSN) dos três grupos, não houve diferença (ANOVA; $p = 0,108$) entre o grupo 1 ($0,66 \pm 0,32$) e grupo 2 ($0,93 \pm 0,58$) e grupo 3 ($0,96 \pm 0,36$). A distribuição das médias das plaquetas de acordo com o padrão de fibrose avaliado usando a ultrassonografia nos 122 pacientes, divididos em três grupos, revelou correlação negativa ($r = -0,545$). Comparando-se as médias das plaquetas dos três grupos, observou-se diferença ($p < 0,001$) entre o grupo 1 ($258 \pm 74 \times 109/L$) e grupo 2 ($158 \pm 80 \times 109/L$) e grupo 3 ($96 \pm 45 \times 109/L$). Para distinguir a ausência (grupo 1) ou presença (grupos 2 e 3) de FPP, a contagem de plaquetas revelou AUC de $0,92$ (95% CI, $0,87-0,98$) com ponto de corte de $171 \times 109/L$. Para distinguir os pacientes sem FPP e com FPP leve/moderada (grupos 1 e 2) de pacientes com padrões mais avançados (grupo 3) de FPP, a contagem de plaquetas revelou AUC de $0,72$ (95% CI, $0,62-0,83$) com ponto de corte ideal de $141 \times 109/L$. A distribuição da pontuação média do APRI de acordo com o padrão de FPP avaliada usando ultrassom em 112 pacientes, divididos em três grupos, revelou correlação positiva ($r = 0,541$). Comparando a média do índice APRI dos três grupos, observou-se diferença ($p < 0,001$) entre o grupo 1 ($0,26 \pm 0,11$) e grupo 2 ($0,92 \pm 0,98$) e grupo 3 ($1,58 \pm 1,40$). Para distinguir a ausência (grupo 1) ou presença (grupos 2 e 3) de fibrose, o APRI revelou AUC de $0,93$ (95% CI, $0,88-0,98$) com ponto de corte de $0,349$. Para distinguir os pacientes sem e com FPP leve/moderada (grupos 1 e 2) de pacientes com padrões mais avançados (grupo 3) de FPP, o APRI revelou AUC de $0,72$ (95% CI, $0,63-0,82$) com ponto de corte de $1,066$.

CONCLUSÃO: A contagem de plaquetas e o índice APRI poderão ser utilizados como marcadores séricos para distinguir a ausência ou presença de fibrose periportal em pacientes com esquistossomose mansônica, na medida em que revelaram correlação com os achados na ultrassonografia.

12. Correlação do grau de fibrose hepática com o nível sérico da gama glutamil transpeptidase em uma coorte de pacientes com esteatohepatite não-alcoólica

Wahle RC¹, Scopel AS¹, Souza EO¹, Oliveira e Silva A¹.

1. Centro Terapêutico Especializado em Fígado (CETEFI), Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) compreende um espectro de doenças desde a esteatose simples isolada que é benigna na imensa maioria dos casos, até a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) que pode evoluir em duas décadas para cirrose em até 20% dos pacientes. A biópsia continua a ser o exame padrão ouro para distinção desses dois espectros da doença entretanto o emprego de testes não invasivos a fim de prever o grau de fibrose (F) em pacientes com DHGNA vem ganhando destaque nos últimos anos entre os quais temos o FibroTest que utiliza a gama glutamil transpeptidase (GGT) como uma das variáveis.

OBJETIVOS: Descrever a distribuição dos graus de fibrose hepática (F0 a F4) em uma coorte brasileira de pacientes com EHNA e correlacionar tais graus com nível sérico de GGT colhidos no momento do diagnóstico em um serviço de referência de Hepatologia na cidade de São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo retrospectivo e descritivo, tendo sido revisados 40 prontuários de pacientes com diagnóstico de EHNA em seguimento ambulatorial em nosso serviço no período de 2009 a 2013. O diagnóstico de EHNA teve como critério a biópsia hepática que foi realizada no 1º ano de seguimento e foi definida pela presença de esteatose e inflamação hepática com lesão hepatocitária (balonização), com ou sem fibrose, tendo sido excluído casos com ingesta alcoólica significativa e presença de outras causas de hepatopatias concomitantes. Foram realizados dosagem de GGT, de acordo com os procedimentos bioquímicos de rotina, em um período de até um mês após a realização da biópsia hepática. O GGT foi considerado como informação numérica e categórica. As análises inferenciais empregadas na análise descritiva foram Kruskal-Wallis na comparação do grau de fibrose e os níveis de GGT e na comparação da frequência de GGT alterada entre os graus de fibrose foi empregado o teste Exato de Fisher. Em todas as conclusões obtidas das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância α igual a 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico R versão 2.15.2.

RESULTADOS: O grau de fibrose variou de F0 a F4, em que, 11 (27,5%) pacientes não tinham fibrose (F0), 14 (35%) tinham grau F1, 3 (7,5%) grau F2, 5 (12,5%) grau F3 e 7 (17,5%) grau F4. Quanto aos níveis de GGT em relação a estratificação da fibrose, apenas naqueles sem fibrose hepática, tinham predominantemente níveis séricos normais em 7/11 casos (63,6%). Houve diferença estatisticamente significativa de níveis menores de GGT em relação a diferentes graus de fibrose especialmente em relação a pacientes com F1 ($p=0,007$) e fibrose avançada (F3 ou F4) ($p<0,001$). Além disso, todos os 12 pacientes com fibrose avançada, apresentaram elevação da GGT na nossa amostra estudada.

CONCLUSÃO: No momento do diagnóstico da EHNA, os níveis séricos elevados de GGT guarda uma estreita relação com a intensidade da fibrose hepática e pode ser um parâmetro simples no estabelecimento da gravidade e do prognóstico da doença.

13. Desempenho dos métodos não invasivos de fibrose e da biópsia hepática na análise de classes latentes: uma abordagem sem padrão ouro

Flávia Ferreira Fernandes. Orientador: Renata de Mello Perez.

INTRODUÇÃO: Métodos não invasivos de fibrose hepática como o *enhanced liver fibrosis* (ELF), o *aspartate-to-platelets ratio* (APRI) e a elastografia hepática transitória (EHT) têm sido validados no estadiamento da fibrose na hepatite C crônica (HCC). Classicamente esta validação tem sido feita utilizando-se a biópsia hepática como padrão ouro. No entanto, as próprias limitações da biópsia hepática, como amostra pouco representativa e variabilidade inter-observador no estadiamento da fibrose, podem prejudicar o desempenho destes marcadores. A análise de classes latentes é uma modelagem estatística utilizada para avaliar o desempenho de testes diagnósticos quando não existe um padrão ouro. Muito empregada nas ciências sociais e na psiquiatria, ainda é pouco utilizada na hepatologia.

OBJETIVO: Comparar a avaliação clássica (biópsia hepática como padrão ouro) com a análise de classes latentes na determinação do desempenho dos marcadores não invasivos de fibrose em pacientes com hepatite C crônica.

MATERIAIS E MÉTODOS: 131 pacientes consecutivos, portadores de HCC, submetidos à biópsia hepática e a EHT, ELF e APRI, em intervalo de até três meses, foram avaliados. Pacientes cuja biópsia apresentava menos de seis espaços porta e cuja EHT teve resultado não confiável foram excluídos. O APRI foi calculado seguindo a fórmula $[(AST/LSN) / plaquetas (109/L)] * 100$ e o ELF = $2,278 + 0,851 * \ln(HA) + 0,751 * \ln(PIIINP) + 0,394 * \ln(TIMP-1)$. A EHT foi realizada pelo mesmo operador, com experiência de mais de 500 exames, que desconhecia o resultado das biópsias. As biópsias foram avaliadas pelo mesmo patologista experiente de acordo com a classificação de METAVIR. Para definição de fibrose significativa foram aplicados: ELF $\geq 9,55$, APRI $\geq 1,5$, EHT $\geq 7,1$ kPa e biópsia hepática com METAVIR F ≥ 2 . Cirrose foi definida como ELF $\geq 10,44$, APRI ≥ 2 , EHT $\geq 12,5$ kPa ou biópsia hepática com METAVIR F = 4. Sensibilidade e especificidade para cada teste foram calculadas utilizando-se a biópsia hepática como padrão ouro e através da ACL respeitando-se o critério de independência condicional entre os testes.

RESULTADOS: 117 pacientes foram incluídos, 34% homens com média de idade

de 55 anos, IMC médio 26 Kg/m² e média de ALT 57 U/L. Na análise clássica, tomando-se a biópsia hepática como referência, as AUROC (95%IC) do ELF, APRI e EHT observadas foram: 0,81 (0,73-0,89), 0,81 (0,73-0,89) e 0,87 (0,81-0,94) para diagnóstico de fibrose significativa e 0,78 (0,56-1,00), 0,77 (0,59-0,95) e 0,94 (0,89-0,99) para cirrose, respectivamente. As sensibilidades e especificidades dos testes na análise clássica e na ACL podem ser observadas na tabela a seguir:

Tabela 1. Desfechos ao final do protocolo, n=25.

	Sensibilidade (95%IC)		Especificidade (95% IC)		RR	AUROC (95% IC)
	2 x 2 clássico	ACL	2 x 2 clássico	ACL		
Fibrose Significativa (F\geq2)						
EHT	0.87 (0.78-0.96)	0.92 (0.86-0.98)	0.71 (0.60-0.82)	0.79 (0.72-0.86)	2.8	0.874 (0.811-0.937)
APRI	0.41 (0.27-0.55)	0.47 (0.40-0.54)	0.92 (0.89-0.95)	0.99 (0.95-1.00)	5.1	0.810 (0.732-0.887)
ELF	0.78 (0.67-0.89)	0.81 (0.74-0.88)	0.73 (0.62-0.84)	0.78 (0.71-0.85)	2.9	0.807 (0.725-0.889)
Biópsia Hepática	1.00*	0.86 (0.68-1.00)	1.00*	0.91 (0.79-1.00)		
Cirrose (F4)						
EHT	1.00	0.92 (0.76-1.00)	0.80 (0.71-0.89)	0.94 (0.91-0.97)	4.5	0.942 (0.890-0.993)
APRI	0.50 (0.16-0.84)	0.57 (0.37-0.77)	0.87 (0.81-0.93)	0.97 (0.93-1.00)	3.9	0.767 (0.585-0.948)
ELF	0.88 (0.68-1.00)	0.94 (0.84-1.00)	0.73 (0.64-0.82)	0.88 (0.82-0.94)	3.3	0.783 (0.555-1.000)
Biópsia Hepática	1.00*	0.30 (0.12-0.48)	1.00*	1.00		

CONCLUSÃO: A biópsia hepática é um padrão ouro imperfeito. Para que o estudo de marcadores não invasivos de fibrose possa avançar, novas metodologias, como a análise de classes latentes, devem ser incorporadas pela hepatologia.

14. Disfunção renal precoce está fortemente associada à mortalidade em curto prazo em pacientes hospitalizados por complicações da cirrose

Emília Tiemi Oshiro Bansho¹, Débora Tonon¹, Leonardo Fayad¹, Pedro Eduardo Soares e Silva¹, Leticia Muraro Wildner², Maria Luiza Bazzo², Esther Buzaglo Dantas-Corrêa¹, Leonardo de Lucca Schiavon¹, Janaina Luz Narciso-Schiavon¹. Orientador: Janaina Luz Narciso Schiavon.

1 Serviço de Gastroenterologia, Universidade Federal de Santa Catarina.

2 Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

INTRODUÇÃO: A disfunção renal na cirrose é uma complicação comum que ocorre em cerca de 20% dos pacientes¹, e está associada a aumento da mortalidade, do número de infecções e descompensação da cirrose (ascite, encefalopatia hepática e peritonite bacteriana). No entanto, mesmo que reconhecidamente relevante, a aplicação de conceitos tradicionais de disfunção renal aguda em portadores de cirrose é limitada pelas interferências na estimativa da taxa de filtração glomerular de cirróticos pelas metodologias usuais. O conceito de lesão renal aguda da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)² foi recentemente proposto e tem sido amplamente aplicado. No entanto, existem poucos estudos prospectivos avaliando os fatores associados à lesão renal precoce na cirrose e seu impacto na sobrevida.

OBJETIVOS: Estudar os fatores associados à disfunção renal aguda precoce e seu impacto sobre o prognóstico em curto prazo de pacientes hospitalizados por complicações da cirrose.

MATERIAL E MÉTODOS: Estudo de coorte prospectivo que incluiu indivíduos adultos portadores de cirrose hepática admitidos no serviço de emergência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina por descompensações agudas da cirrose entre janeiro de 2011 e outubro de 2013. Todos os pacientes realizaram avaliação laboratorial na admissão e em 48 horas de internação. Os pacientes foram acompanhados durante a internação e a avaliação da mortalidade foi realizada por contato telefônico no trigésimo e nonagésimo dia no caso de alta hospitalar. No caso de mais de uma internação no período, apenas a mais recente foi considerada. Disfunção renal aguda precoce foi definida de acordo com os critérios da AKIN2 como um aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 50\%$ nas primeiras 48 horas de internação. A definição de *acute-on-chronic liver failure*

(ACLF) foi feita de acordo com os critérios propostos pelo consórcio EASL-CLIF3. Na análise estatística, as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste "t" de Student ou Mann Whitney, e as variáveis categóricas foram comparadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher. Foi realizada análise de regressão para identificar os fatores associados à disfunção renal aguda e à mortalidade. A curva de sobrevivência foi calculada usando o método de Kaplan-Meier e as diferenças de sobrevivência entre os grupos foram comparadas usando o teste de log-rank. Todos os testes foram bicaudais e realizados pelo programa estatístico SPSS, v. 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Valores de P menores que 0,05 foram considerados de significância estatística.

RESULTADOS: Foram incluídos 171 indivíduos, com idade média de $53,8 \pm 11,5$ anos, sendo que 72,5% eram homens. Apresentavam, em média, MELD na admissão de $16,2 \pm 6,4$ e 38% eram *Child C*. A complicação mais comumente observada foi encefalopatia hepática em 59,1% dos pacientes, seguida de hemorragia digestiva alta (52%) ascite (em 48,5%) e infecções (25,7%). Disfunção renal aguda precoce foi observada em 25 pacientes (14,6%) e foi associada a maiores médias de MELD na admissão ($19,3 \pm 8,1$ vs. $15,6 \pm 5,9$; $P = 0,037$) e maior proporção de pacientes classificados como *Child C* (64,0% vs. 33,6%; $P = 0,004$) e maior proporção de ACLF (48,0% vs. 19,2%; $P = 0,002$). Nesse grupo, também se evidenciou maior proporção de descompensação em ascite (72,0% vs. 44,5%; $P = 0,011$) e infecção na admissão (44,0% vs. 22,6%; $P = 0,024$). Com relação aos parâmetros laboratoriais, disfunção renal aguda foi associada a menores medianas de sódio sérico (133,0 vs. 136,0 mEq/L; $P = 0,002$). A análise de regressão logística incluiu variáveis da admissão com $P < 0,010$ na análise bivariada e identificou apenas a presença de ACLF (OR 3,86, 95% IC 1,59-9,36, $P = 0,003$) como preditor independente de disfunção renal aguda precoce.

Quarenta e oito pacientes (24,8%) faleceram em até 90 dias da admissão. As variáveis clínicas observadas na admissão e associadas ao óbito foram maiores médias de MELD ($22,02 \pm 6,41$ vs. $13,87 \pm 4,7$; $P < 0,001$), maior proporção de indivíduos classificados como *Child C* (79,2% vs. 24,6%; $P < 0,001$), maior proporção de indivíduos com ACLF (56,3% vs. 10,7%; $P < 0,001$), e maior proporção de indivíduos descompensados em ascite (83,0% vs. 35,2%; $P < 0,001$), encefalopatia (77,1% vs. 51,6%; $P = 0,002$), infecção (45,8% vs. 18,8%; $P < 0,001$) e disfunção renal precoce (39,6% vs. 4,9%; $P < 0,001$). Com relação às variáveis laboratoriais colhidas na admissão, observamos que os indivíduos que evoluíram para óbito, quando comparados aos sobreviventes, apresentaram menores médias de albumina ($1,98 \pm 0,55$ vs. $2,51 \pm 0,68$ g/dL; $P < 0,001$), menores medianas de sódio (134,0 vs. 136,5 mEq/L; $P = 0,001$) e maiores medianas de creatinina (1,5 vs. 1,0 mg/dL; $P < 0,001$), RNI (1,64 vs. 1,37; $P < 0,001$), proteína C reativa (29,60 vs. 7,75 mg/L; $P < 0,001$) e bilirrubinas totais (3,25 vs. 1,40 mg/dL; $P < 0,001$). A regressão logística incluiu variáveis com $P < 0,010$ na análise bivariada, e identificou MELD (OR 1,25, 95% IC 1,14-1,38, $P < 0,001$), ascite (OR 5,53, 95% IC 1,76-17,35, $P = 0,003$) e disfunção renal precoce (OR 20,25, 95% IC 4,83-84,88, $P < 0,001$) como associadas de forma independente à mortalidade. A probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 1) no nonagésimo dia foi de 24% nos pacientes com disfunção renal precoce e 80% nos demais ($P < 0,001$).

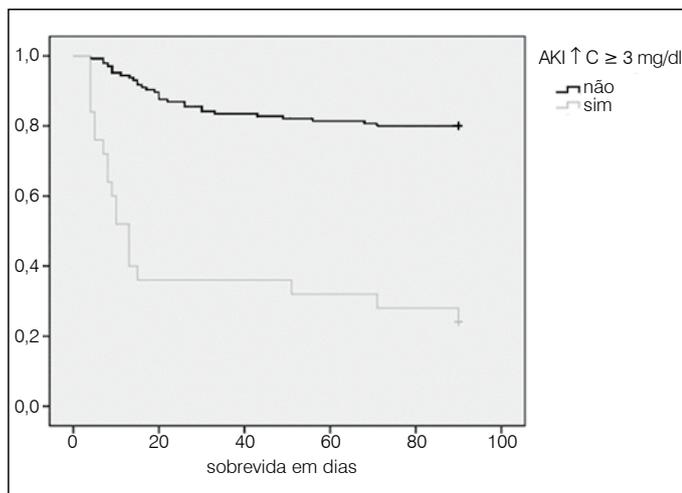


Figura 1. Curva de sobrevivência de acordo com a presença de injúria renal aguda (AKI).

CONCLUSÃO: A ocorrência de disfunção renal aguda precoce foi relacionada à presença de ACLF na admissão e esteve associada de forma independente à mortalidade em curto prazo nos portadores de cirrose hospitalizados por descompensação aguda. Estes achados sugerem que os critérios da AKIN aplicados nos primeiros dias de internação podem permitir uma adequada estratificação de gravidade, servindo como possíveis alvos para intervenções precoces visando a redução da mortalidade nos pacientes que internam por complicações da cirrose.

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS

- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77.
- Work Group Membership. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):2.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437, 1421-1429.

15. Distribuição do HCV em componentes do sangue e fenotipagem de micropartículas circulantes em pacientes com hepatite C crônica

Samantha R. Béla¹, Isabela R. Gomes¹, Danielle G. Zaulli¹, Fernanda F. Nunes¹, Thiago B. Macedo¹, Ana Carolina Campi-Azevedo¹, Vanessa Peruhype-Magalhães¹, Rosiane Aparecida S. Pereira¹, Jordana G. Coelho-dos-Reis¹, Caren Chancey², Maria Rios¹, Andréa Teixeira-Carvalho¹, Rosângela Teixeira², Olindo Assis Martins Filho¹.

- Centro de Pesquisa René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte/MG, Brasil.
- Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte/MG, Brasil.
- Center for Biologics Evaluation and Research, FDA, Silver Spring, MD, United States.

INTRODUÇÃO: O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus hepatotrópico, não citopático, que possui alta capacidade de mutação, resultando em numerosas sequências e quasiespécies, o que contribui para a evasão da resposta imune do hospedeiro e cronicidade da infecção. Peculiaridades do quadro infeccioso, como o genótipo e a carga viral do HCV, do hospedeiro, como idade à infecção, sexo e resposta imune, assim como a concomitância de outros fatores de agressão hepática, como o alcoolismo e as coinfeções com o vírus da hepatite B ou da imunodeficiência humana, parecem interferir no curso da doença. Os hepatócitos são o alvo principal do HCV, mas o vírus pode também interagir com monócitos, linfócitos, células endoteliais, eritrócitos e plaquetas. Entretanto, essa associação, embora importante, não é usualmente examinada em infecções virais crônicas, ainda que possa afetar a disponibilidade do vírus circulante, influenciar a patogênese da infecção, mecanismos de transmissão, clareamento viral, diagnóstico e resposta do hospedeiro frente à terapia antiviral. Uma característica de muitas doenças inflamatórias e infecciosas é a ativação de células sanguíneas e do sistema vascular. Esta ativação leva a um processo de vesiculação, formando as micropartículas (MPs), que são fragmentos da membrana plasmática de algumas células, formados em condições fisiológicas ou quando a homeostase do organismo é prejudicada. As MPs têm um papel importante na inflamação, coagulação e homeostase vascular, possuindo várias funções fisiológicas, incluindo o transporte de componentes da membrana da sua célula de origem para outras células, ativando direta ou indiretamente a inflamação que na infecção pelo vírus HCV pode estar envolvida no dano hepático. A pesquisa de biomarcadores séricos e de interação do vírus com componentes do sangue serão de grande importância para a maior compreensão da influência de mecanismos moleculares associados à infecção crônica pelo vírus C.

OBJETIVO: O presente estudo tem como objetivos: investigar a interação do vírus HCV com componentes do sangue (soro e hemácias) de pacientes portadores da infecção crônica pelo HCV e caracterizar a origem das micropartículas circulantes nestes mesmos indivíduos em comparação com indivíduos não infectados saudáveis.

MÉTODOS: Foram incluídos, até o momento, 13 pacientes (70% homens e 30% mulheres), atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE. A inclusão contemplou indivíduos mono infectados pelo HCV com idade entre 18 e 60 anos, sem outras hepatopatias ou comorbidades associadas. Foram colhidas amostras de sangue venoso para a separação dos hemocomponentes, soro e hemácias por uma série de centrifugações e os hemocomponentes foram armazenados a -80°C. Realizou-se a extração de RNA total por métodos usuais, assim como a produção do cDNA utilizado na técnica de PCR quantitativo em tempo real para mensurar a carga viral nesses hemocomponentes. Além disso, foi caracterizado, por meio de imunofenotipagem por citometria de fluxo, a origem das micropartículas circulantes, (plaquetas/CD41a+, leucócitos/CD45+, monócitos/CD14+, hemácias/CD235a+ e células endoteliais/CD51+), no plasma de pacientes infectados com HCV em comparação com indivíduos não infectados saudáveis recrutados em banco de sangue (n=13). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais e do Centro de Pesquisa René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte/MG, Brasil.

RESULTADOS: Nossos resultados demonstraram um número significativamente aumentado de cópias virais do HCV em soro humano quando comparado com o número de cópias virais encontrado nas hemácias (106 e 104 cópias/mL, respectivamente) ($p < 0,0001$). Cinquenta por cento (50%) dos pacientes infectados pelo HCV com alta viremia no soro (> 106 cópias/mL) também apresentaram alta viremia nas hemácias (> 105 cópias/mL). Contudo, somente 33% daqueles indivíduos com baixa viremia no soro (< 106 cópias/mL) apresentaram discordância quanto à viremia apresentada nas hemácias. As análises de MPs apresentaram um aumento significativo em MPs derivadas de plaquetas (mediana: 31,20%; $p = 0,0015$) e derivadas de células endoteliais (mediana: 2,58%; $p = 0,014$) em pacientes infectados pelo HCV, quando comparados com indivíduos não infectados saudáveis (mediana: 0,70% e 0,83%, respectivamente).

CONCLUSÃO: Os resultados indicam uma significativa interação entre o vírus C e as hemácias sugerindo que o uso apenas do teste sérico para a detecção da carga viral pode não ser o melhor método de diagnóstico da infecção pelo HCV. Além disso, a análise do impacto sistêmico da infecção pelo HCV em outros componentes inflamatórios como as MPs pode ser de grande valia para a utilização destas moléculas como biomarcadores inflamatórios, podendo ser correlacionado com a lesão hepática e a progressão da hepatite C crônica. Estudos complementares são necessários para a confirmação dos dados visando a maior compreensão da importância da interação entre o HCV e os hemocomponentes na fisiopatologia e evolução clínica dessa doença.

Apoio financeiro: CNPq/CPqRR-FIOCRUZ/FAPEMIG/Intramural - FDA

16. Efeito da suplementação com dieta enriquecida com ômega-3 ou ômega-6 na morte celular induzida por cininas na lesão por isquemia e reperfusão de fígados de ratos

Paio M.A.^{1,2}, Kouyoumdjian M.^{1,3}, Borges D.R.^{1,2}, Nagaoka M.R.^{1,4}. Orientador: Márcia Regina Nagaoka.

1. Laboratório de Hepatologia Experimental; 2. Departamentos de Medicina, 3. Bioquímica e 4. Biociências, Universidade Federal de São Paulo, SP

INTRODUÇÃO: A lesão por isquemia e reperfusão (IRI) é caracterizada por um período de isquemia, com interrupção do fluxo sanguíneo e falta de oxigênio e nutrientes para as células, seguida do restabelecimento do fluxo e, conseqüentemente, da oxigenação, em um processo chamado de reperfusão. A reperfusão aumenta o dano causado pelo período isquêmico e esta lesão possui impacto direto na viabilidade do órgão. O conhecimento dos mecanismos dessa lesão é de grande interesse, já que participam da fisiopatologia de inúmeras situações clínicas, como o transplante, que é considerado tratamento padrão em pacientes com doença hepática terminal ou com tumores. Na IRI, importante processo inflamatório e distúrbio da microcirculação hepática são observados, culminando com a morte celular por necrose das células sinusoidais endoteliais e por apoptose dos hepatócitos. A relação da IRI com a suplementação com ácidos graxos essenciais das famílias ômega-3 (ω -3) e ômega-6 (ω -6) vem sendo estudada, já que os mesmos são capazes de induzir a produção de eicosanóides. Além disso, nós recentemente demonstramos a relação do sistema cinina com a IRI, já que a ativação do receptor B1 de cininas está envolvida na apoptose e a do receptor B2 está envolvida na necrose.

OBJETIVOS: verificar a influência da dieta enriquecida com ácidos graxos ω -3 ou ω -6 na morte celular (necrose ou apoptose) induzida pelas cininas (BK ou DABK) na IRI hepática.

MATERIAIS E MÉTODOS: (CEP 0034/09): ratos machos adultos da raça Wistar receberam dieta enriquecida com ω -3 ou ω -6 (Rhostrer) por 8 semanas antes da indução da IRI. Animais do grupo controle (grupo C) ingeriram dieta comum. A seguir, para a indução da IRI, os fígados foram exsanguinados e a solução de preservação da Universidade de Wisconsin foi infundida. Os fígados permaneceram em isquemia a frio (4°C) por 24 horas e depois foram reperfundidos ex vivo com solução de Krebs-Henseleit/BSA oxigenada. Durante a reperfusão, solução de NaCl (controle da injeção), BK (0,2 μ mol) ou DABK (0,26 μ mol) foi injetada in bolus. Amostra de sangue foi retirada para posterior dosagem de enzimas no soro. Para viabilidade hepática, dosagem de glicose e bromossulfaleína (BSP) foram realizadas no perfusado e a secreção de bile foi continuamente monitorada. A indução e quantidade do receptor B1, bem como a caspase-3 clivada (apoptose) foram verificadas por Western Blotting e a necrose pela infusão do corante de exclusão azul de Tripán.

RESULTADOS: As dietas não causam lesão prévia ao animal, já que não houve diferença significativa no nível sérico de alanina e aspartato aminotransferases e lactato desidrogenase entre os animais estudados. Em relação à viabilidade hepática, verificou-se que o grupo ω -3/BK (68,7 \pm 4,5) liberou menos glicose (mg/g de fígado) (Kruskal-Wallis, P=0,0191) em relação ao grupo NI (94,6 \pm 4,9). Em compensação, ω -3/NaCl (0,14 \pm 0,011) e ω -3/DABK (0,18 \pm 0,031) apresentaram menor tempo de meia-vida de eliminação de BSP (min/g de fígado) (Kruskal-Wallis, P=0,0201 e P=0,0109, respectivamente) em comparação ao grupo NI (0,44 \pm 0,066). Após dieta rica em ω -3 e ω -6 foi observada uma menor secreção de bile (μ L/min.g de fígado), sendo significativa no grupo ω -3/DABK (0,0013 \pm 0,0003) (Kruskal-Wallis, P=0,0147), em relação ao grupo NI (0,2 \pm 0,07). Assim, apesar das diferenças, as funções de liberação de glicose, depuração de BSP e secreção de bile estavam preservadas e, portanto, os fígados estavam viáveis após a IRI. O receptor B1 foi expresso em todos os fígados, mas não houve diferença na quantidade expressa pelos diferentes grupos (Kruskal-Wallis, P=0,8371). Em relação à morte celular, no grupo NaCl observou-se maior (ANOVA, P=0,0077) número de células mortas por necrose no grupo tratado com ω -6 (150 \pm 5) em relação à dieta controle (130 \pm 3) e ω -3 (125 \pm 8). Já no grupo BK, observamos maior necrose (ANOVA, P=0,0025) no grupo ω -3 (150 \pm 8) quando comparado à dieta controle (199 \pm 5) e ω -6 (123 \pm 5). Além disso, o grupo ω -3/BK apresentou maior expressão de caspase-3 clivada (Kruskal-Wallis, P=0,0488), em comparação com NI e ω -3/NaCl, mostrando que esses fígados possuem maior morte de células por apoptose.

CONCLUSÃO: Nossos resultados sugerem que o estado nutricional no período pré-transplante é importante: suplementação com ω -6, ou ω -3 associado com o aumento de BK (por exemplo, por uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina – ECA) pode aumentar o dano ao órgão, conforme verificado pelo ensaio de necrose e de caspase-3 clivada (apoptose). Assim, a mudança do perfil dietético lipídico tem papel importante na IRI hepática, e a ativação de vias de sinalização diferentes dependendo da dieta predominante e da cinina em questão precisa ser mais bem investigada. Apoio financeiro: FAPESP 08/55928-0, CNPq e CAPES.

17. Hipometabolismo em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica

Raquel Rocha dos Santos

INTRODUÇÃO: A doença hepática crônica é comumente vista como uma doença de caráter hipometabólico. No entanto, em pacientes com cirrose hepática de diferentes etiologias, foi demonstrado que há uma grande variabilidade do gasto energético em repouso (GER). Os pacientes com hepatite crônica pelo vírus C (VHC) apresentam diversas comorbidades, dentre elas a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), contudo ainda não está bem estabelecido se as

características metabólicas e nutricionais do paciente com VHC podem aumentar o risco para o desenvolvimento de DHGNA.

OBJETIVOS: Os objetivos do presente estudo foram avaliar o GER e verificar se existe associação deste com a presença de DHGNA e outras alterações metabólicas em pacientes com VHC.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo de corte transversal, realizado no período de março de 2011 a dezembro de 2012. Pacientes com diagnóstico de VHC, em acompanhamento ambulatorial, sem outra doença hepática associada, que não estivessem em tratamento antiviral e com ingestão de etanol \leq 140g/semana foram selecionados para o estudo. A presença de esteatose foi avaliada pela biópsia hepática. Para aferição do GER os pacientes realizaram teste de calorimetria indireta e para avaliação da composição corporal foi realizado o teste de bioimpedância elétrica. A classificação do estado metabólico foi categorizada em normometabólico, hipometabólico ou hipermetabólico de acordo com a comparação do dispêndio energético aferido e o dispêndio energético estimado: hipermetabólico quando o GER aferido estava 20% ou mais acima do valor estimado e normometabólico aqueles com GER dentro do intervalo de \pm 20% do valor previsto. A insulina, glicemia, triglicérides e HDL foram mensurados.

RESULTADOS: Dos 40 pacientes com VHC avaliados, 12 (30,0%) apresentaram DHGNA. Entre estes a maioria era do sexo feminino (66,7%), com idade superior a 50 anos (75,0%), tinha sobrepeso (58,3%), circunferência da cintura aumentada (83,3%) e não praticava atividade física (91,7%). Estas foram as mesmas características encontradas nos pacientes com VHC sem DHGNA ($p > 0,05$). Genótipo 1 esteve presente em 83,3% dos pacientes. Todos pacientes foram classificados como *Child-Pugh A* e apenas um tinha cirrose. Não houve diferença entre os dois grupos de pacientes quanto à composição corporal (massa livre de gordura e massa gorda) ($p > 0,05$). O GER dos pacientes com DHGNA foi semelhante quando comparado aos dos pacientes sem DHGNA (1.080,0 (842,5-1.396,8) Kcal/dia e 1.130,5 (997,5-1.353,5) Kcal/dia, respectivamente $p=0,439$). Este resultado foi mantido após exclusão de cinco pacientes com mais de 60 anos de idade ($p = 0,766$) e quando avaliado por sexo, feminino ($p = 0,453$) e masculino ($p = 0,888$). Aproximadamente metade (52,5%) dos pacientes apresentava hipometabolismo. No entanto, não foi observada associação entre o metabolismo e a presença de DHGNA ($p = 0,311$). E apesar dos pacientes com hipometabolismo apresentarem maior prevalência de hipertrigliceridemia e circunferência da cintura aumentada do que aqueles normometabólicos (27,8% x 6,3% e 83,3% x 56,3%, respectivamente), não houve diferença estatisticamente significante entre o estado metabólico de pacientes com HCV e resistência à insulina, síndrome metabólica e seus componentes ($p > 0,05$).

CONCLUSÃO: O hipometabolismo é comum em pacientes com VHC com baixa gravidade da doença e sem tratamento. A energia despendida para realização do metabolismo corporal em pacientes com VHC mais DHGNA não difere daqueles com VHC sem DHGNA, considerando que estes dois grupos de pacientes apresentaram as mesmas características antropométricas, bioquímicas e de composição corporal.

18. Human platelet antigen genotype is associated with therapy failure in patients infected by hepatitis C virus

Natália Picelli¹, Rejane Maria Tommasini Grotto^{1,2}, Giovanni Faria Silva³, Camila Fernanda Verdicchio-Moraes¹, Jovita Ramos Ariede¹, Liciania Vaz de Arruda Silveira⁴, Maria Inês de Moura Campos Pardini^{1,2}.

1. Molecular Biology Laboratory of Blood Transfusion Center, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Unesp, Botucatu-SP, Brazil.
2. Faculty of Agronomic Sciences, Experimental Station Lageado, Sao Paulo State University, Unesp, Botucatu-SP, Brazil.
3. Department of Internal Medicine, Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Unesp, Botucatu-SP, Brazil.
4. Department of Biostatistics, Institute of Bioscience, Unesp, Botucatu-SP, Brazil.

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Treatment for chronic hepatitis C is effective in about 50% of patients treated with exogenous interferon, which induces interferon-stimulated genes leading to endogenous interferon production. Integrins are involved in interferon production and structural modifications of them can be associated with altered function. Some integrins, expressed on the platelet membrane, show polymorphic antigenic determinants called human platelet antigens (HPA). The association between HCV infection and HPA-5b has already been demonstrated, in the same way the HPA profile could be associated with therapeutic response. So, the objective of this study was to evaluate the association between the HPA-1, -3, -5 frequencies and therapy response in HCV-infected patients.

MATERIAL AND METHODS: HPA genotyping was performed in 168 HCV-infected patients by PCR-SSP or PCR-RFLP.

RESULTS: The patients were on interferon- α (48,8%: 43,9% carriers of HCV genotype 1 and 56,1% non-1) or peginterferon (51,2%: 87,2% carriers of HCV genotype 1 and 12,8% non-1), both combined with ribavirin. Statistical analysis was performed using the proportional odds model. The genotypic frequency of HPA-1a/1b was significantly higher in the patients with therapeutic failure (odds ratio=3,58, 95% CI -1,18 - 10,82).

CONCLUSION: The results suggest that the HPA-1a/1b genotype is associated with therapy failure, independent of the treatment used, viral genotype and fibrosis stage.

19. Níveis de expressão de mir-33a e mir-122 em pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C genótipos 1 e 3

Oliveira K.G.1; Malta F.M.1; Faria P.L.1; Nastro A.C.S.S.2; Widman A.1; Carrilho F.J.1; Pinho J.R.R.1. Orientador: João Renato Rebelo Pinho.

1. Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo - Departamento de Gastroenterologia, São Paulo, SP-Brasil.
2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, São Paulo, SP-Brasil.

INTRODUÇÃO: MicroRNAs (miRNA) são pequenos RNAs não-codificantes altamente conservados que regulam diversos processos biológicos. Estudos recentes descrevem interações entre o miR-122 da célula hospedeira a dois sítios localizados na região 5' UTR do HCV, os quais são essenciais ao processo de replicação do vírus da hepatite C (HCV). O miR-122 e o miR-33a são descritos como reguladores chave do metabolismo dos lipídios, porém, o mecanismo envolvido nesta regulação ainda é pouco conhecido. Sabe-se que a infecção pelo HCV altera a expressão de genes envolvidos na biossíntese e transporte de lipídios, resultando na estimulação do metabolismo dos lipídios e criando um ambiente favorável para a replicação viral. Para o nosso conhecimento, não existem relatos que associem a expressão do miR-33a e miR-122 com o perfil lipídico na infecção pelo HCV.

OBJETIVOS: Avaliar a expressão do miR-33a e miR-122 de pacientes infectados pelo HCV genótipos 1 e 3, e correlacionar a expressão de ambos miRNAs com o genótipo viral, carga viral, dados laboratoriais e com os achados histopatológicos.

MATERIAIS E MÉTODOS: foram selecionados 98 indivíduos infectados pelo HCV, sendo 55 infectados pelo HCV-1 e 43 pelo HCV-3. A quantificação da expressão dos miRNAs foi realizada a partir de tecido hepático e sangue periférico, a técnica utilizada foi qPCR em tempo real (qPCR) e como controle endógeno foi utilizado o RNU44.

RESULTADOS: Os níveis séricos do miR-33a foram maiores em relação aos níveis hepáticos, isso foi observado tanto no grupo de indivíduos infectados pelo HCV-1 ($p < 0,0001$) como no grupo de indivíduos infectados pelo HCV-3 ($p = 0,0025$). No entanto, os níveis séricos do miR-122 foram menores do que seus níveis hepáticos, isso também foi observado nos dois grupos avaliados (HCV-1, $p < 0,0001$ e HCV-3, $p = 0,0002$). Além das análises comparativas, foram realizados testes de correlação de Spearman entre os níveis de expressão dos microRNAs (tecido e sangue) e as dosagens bioquímicas, o grau de fibrose hepática, a atividade inflamatória e RNA-HCV. O resultado dessa análise mostrou que tanto nos indivíduos infectados pelo HCV-1 ($r = -0,371$; $p = 0,005$) como nos indivíduos infectados pelo HCV-3 ($r = -0,500$; $p = 0,034$) os níveis de insulina foram inversamente correlacionados com os níveis de expressão hepática do miR-33a. Nos indivíduos infectados pelo HCV-1 foi observada correlação inversa entre os níveis hepáticos do miR-122 e a dosagem da APO-A2 ($r = -0,311$, $p = 0,020$). Entre os indivíduos infectados pelo HCV-3 foi observado que os níveis séricos de miR-33a foram positivamente correlacionados com os níveis de GGT ($r = 0,553$, $p = 0,049$) e para o miR-122 foi observada correlação positiva entre seus níveis hepáticos e as dosagens de HDL e Insulina ($r = 0,553$, $p = 0,049$; $r = 0,478$, $p = 0,044$, respectivamente). Os valores de expressão do miR-33a e do miR-122 também foram submetidos ao teste de correlação de Spearman. Nessa análise os indivíduos infectados pelo HCV-1 apresentaram correlação inversa com significância estatística entre os níveis séricos e hepáticos do miR-33a ($r = -0,281$, $p = 0,039$), já para o miR-122 observou-se correlação positiva ($r = 0,302$, $p = 0,026$). Outra abordagem foi testar a relação entre a expressão do miR-33a com a expressão do miR-122 (tecido e sangue), observou-se correlações positivas entre suas expressões. Nos indivíduos infectados pelo HCV-3 o nível de expressão do miR-33a no sangue apresentou correlação positiva com seu nível de expressão hepático ($r = 0,9286$, $p < 0,0001$), para o miR-122 não foi observada correlação grupo. Quando os níveis de expressão do miR-122 (sangue e tecido) foram testados em relação aos níveis do miR-33a (sangue e tecido), correlações positivas foram observadas.

CONCLUSÃO: Diante da importância dos lipídios na infecção pelo HCV, estes resultados indicam que não só o miR-122 está envolvido na replicação do HCV, como provavelmente o miR-33a possa estar sendo eficientemente desregulado pelo HCV para se favorecer do depósito de gordura nos hepatócitos e assim estabelecer sua persistência na célula hospedeira.

20. Prevalência de hipovitaminose D entre pacientes co-infectados HIV/HCV comparada a pacientes mono-infectados para HCV e mono-infectados por HIV em centros de referência para tratamento de hepatites e aids na cidade de São Paulo, Brasil

Mário Peribañez. Orientador: Mário Guimarães Pessôa.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A deficiência de vitamina D (DVD) é uma pandemia global, tanto na população geral quanto em grupos específicos. Além dos esperados efeitos no metabolismo ósseo, a DVD pode estar associada a maior mortalidade por aids e uso de terapia antiretroviral (TARV) em pessoas com HIV. Em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C (HCV) a DVD pode estar associada a progressão mais rápida de fibrose e menor resposta virológica sustentada. Em esquemas contendo interferon. No Brasil temos poucos dados sobre prevalência de DVD, em especial nos pacientes portadores de HIV e/ou HCV. O objetivo principal deste estudo foi avaliar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em uma população de pacientes portadores de HCV, HIV, coinfeção HCV/HIV e um grupo controle saudável. Tendo como objetivo secundário a identificação de fatores associados a DVD nos pacientes portadores de HIV e/ou HCV.

PACIENTES E MÉTODOS: Estudamos quatro grupos distintos de pacientes; 1-HCV mono-infectados, 2-HIV mono-infectados, 3-HIV/HCV coinfectados, seguidos em 5 centros de referência para tratamentos destas infecções na cidade de São Paulo, Brasil. Sendo incluído um quarto grupo (4-Control) constituído por pessoas não portadoras de hepatites ou HIV, ou de patologias que pudessem afetar o metabolismo de vitamina D. Foram coletados dados demográficos e informações clínicas, além de amostras de sangue para dosagem sérica de 25OHD, testes de função hepática e perfil metabólico de todos os pacientes. As amostras de sangue foram coletadas durante os meses de inverno dos anos de 2011 e 2012.

RESULTADOS: 422 pacientes foram incluídos para análise, 129 no grupo 1 (HCV), 118 no grupo 2 (HIV), 53 no grupo 3 (Coinfeção HIV/HCV) e 122 no grupo 4 (Controle). A média dos níveis séricos de 25OHD foi similarmente insuficiente em todos os grupos, ainda mais acentuada no grupo controle. (Tabela 1)

Tabela 1. Níveis médios de Vitamina D nos quatro grupos.

GRUPO	n	Média (ng/mL)	St.D	St.E	Mediana (ng/mL)	IQ.D	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)
1-HCV	129	23,4	10,1	0,89	23	13	5	55
2-HIV	118	19,5	9,2	0,85	18	12	4	50
3-HIV/HCV	53	24,1	12,9	1,77	22	15	3	66
4-Control	122	17,1	5,9	0,54	17	8,75	6	32

Na análise geral, DVD (níveis séricos de 25OHD < 20 ng/mL) esteve associada a índice HOMA elevado ($p = 0,02$ Fisher Test) e níveis séricos de colesterol > 200 mg/dL ($p = 0,004$ Fisher Test). No grupo HCV a DVD esteve associada a cor de pele não branca ($p = 0,02$ RP=1.63 CI95% 1.08-2.46). E ao considerar o índice HOMA como variável contínua nos grupos HCV e HCV/HIV, identificamos um aumento progressivo da prevalência de DVD em 11% a cada ponto de aumento do índice HOMA ($p < 0,001$ RP=1.11 CI95% 1.04-1.17). Esta associação permaneceu depois de ajuste para obesidade (IMC > 30) em regressão múltipla ($p = 0,01$ RP=1.08 95% CI: 1.02-1.15). Resistência à insulina também esteve associada a DVD em pacientes coinfectados HIV/HCV ($p = 0,028$ Fisher test) e neste caso, também ao sobrepeso (IMC > 25) ($p = 0,02$ Fisher test). Outras variáveis analisadas específicas destes dois grupos não encontraram significância estatística, incluindo grau de fibrose (F0-2 vs F3-4), genótipo do HCV e esteatose. Em pacientes do grupo HIV, encontramos associação entre nadir histórico de CD4 > 200 cels/mm3 e menor prevalência de DVD ($p = 0,04$ RP=0.68 95% CI: 0.47-0.98). Também em pacientes do grupo HIV, foi encontrada associação entre DVD severa (25OHD < 10 ng/mL) e uso de efavirenz ($p = 0,03$ RP=2.32 95% CI: 1.07-5.03)

CONCLUSÃO: Este estudo demonstra altas prevalências de DVD nestas populações específicas, mas não maiores que no grupo controle constituído por população saudável. No entanto, os fatores associados a DVD são distintos entre HCV e HIV. Em pacientes com HIV, este estudo corrobora a associação entre uso de efavirenz e DVD já demonstrada anteriormente. Mas é um dos primeiros a demonstrar associação entre DVD e imunossupressão severa. A associação entre RI e DVD já foi demonstrada na população geral, mas este é o primeiro relato desta associação progressiva entre RI e DVD em pacientes com HCV. A interação entre as pandemias globais de resistência à insulina, HCV, HIV e deficiência de vitamina D são um grande problema de saúde pública e são necessários estudos para avaliar o efeito benéfico da suplementação de vitamina D nesta população.

21. Relação do supercrescimento bacteriano intestinal e da endotoxina com os aspectos clínicos, laboratoriais e histológicos da DHGNA

Vivian Mota Guimarães. Orientador: Edison Roberto Parise.

INTRODUÇÃO: A DHGNA é uma das formas mais frequentes de doença hepática crônica no mundo ocidental, apresentando um rápido aumento de sua prevalência, principalmente devido às crescentes taxas de obesos e diabéticos. A patogênese da DHGNA/EHNA ainda não está muito clara, mas evidências sugerem que a progressão da doença depende de interações entre fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores ambientais, o supercrescimento bacteriano intestinal (SBI) parece ter um importante papel na patogênese do DHGNA, como demonstrado em alguns estudos clínicos e experimentais. Propõe-se que a flora intestinal seja capaz de promover a esteatohepatite através de uma maior exposição hepática às endotoxinas. Além do SBI, a liberação dos lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias gram-negativas e a perda da integridade da barreira intestinal, resultam no aumento da absorção de endotoxinas. Portanto o SBI associado a alterações na permeabilidade da mucosa intestinal pode, através dos efeitos sistêmicos da endotoxina bacteriana, desempenhar um papel importante na patogênese do que é hoje uma das doenças hepáticas mais comuns em todo o mundo, a DHGNA.

OBJETIVO: Determinar a relação do SBI e dos níveis de endotoxina com os aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos da DHGNA.

MATERIAIS E MÉTODOS: Inclusão de pacientes maiores de 18 anos e com diagnóstico histológico de DHGNA. Critérios de exclusão foram outras causas de doenças hepáticas crônicas, cirurgia de ressecção de alça intestinal, uso abusivo de álcool, uso recente de antibiótico e AINE e outras comorbidades clinicamente descompensadas. Realizamos a avaliação bioquímica geral, teste do H² expirado com lactulose paradiagnóstico de SBI; dosagem de endotoxinas séricas, tratamento do supercrescimento bacteriano intestinal: metronidazol 250mg de 8/8 horas por 10 dias.

RESULTADOS: Foi incluído neste estudo um total de 42 pacientes com diagnóstico histopatológico de DHGNA, sendo 85,7% destes com esteatohepatite. O teste de hidrogênio expirado com Lactulose foi realizado em todos os pacientes incluídos, sendo que, 11 dos 42 pacientes tiveram teste positivo para Supercrescimento Bacteriano Intestinal (SBI), representando uma prevalência de 28,6%. Demonstramos acima que os nossos pacientes apresentavam na biópsia hepática, graus elevados de esteatose (45,8% com grau 3), inflamação lobular leve a moderada (61,9% e 23,8% respectivamente) e a presença de balonização foi de aproximadamente 50%. Já em relação à fibrose, a maior parte dos pacientes apresentava-se sem ou com baixa fibrose (47,6%

e 33,3% respectivamente). A fibrose moderada esteve presente em aproximadamente 19% e nenhum paciente apresentava fibrose avançada. Ao compararmos o grupo dos pacientes com SBI com aquele sem SBI em relação às características demográficas e bioquímicas, não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre elas, considerando p significativo quando $\leq 0,05$. Já, quando comparamos estes dois grupos em relação às características histopatológicas, notamos que, no grupo com

A- Características demográficas e bioquímicas.

Parâmetro	(n= 42)
Gênero (M/F)	16/26
Idade (anos)	55,5 ± 11,4
DM n(%)	22 (52,3)
IMC (m)	31,7 ± 5,2
CA (m)	102,2 ± 9,2
SM (%)	73,8
AST(m)	35,7 ± 14,4 (1.02 x LSN)
ALT (m)	47,0 ± 25,6 (1.34 x LSN)
GGT(m)	77,7 ± 52,1 (2,06 x LSN)
HOMA(m)	4,4 ± 3,8
HDL-colesterol(m)	47,8 ± 12,1
Triglicéridas (m)	167,7 ± 91,4
Ferritina(m)	243,0 ± 208,7

B- Característica da Histologia Hepática.

Histologia Hepática	n(%)
Esteatose	
0	1(1,9)
1	10(23,8)
2	12(28,5)
3	19(45,8)
Inflamação Lobular	
0	4(9,5)
1	26(61,9)
2	10(23,8)
3	2(4,7)
Balonização	
0	6(14,4)
1	18(42,8)
2	18(42,8)
NASH (Score NAS \geq 5)	25 (59,9)
Fibrose	
0	20(47,6)
1	14(33,3)
2	5(11,9)
3	3(7,1)
4	0

C- Comparação dos parâmetros demográficos e bioquímicos entre os grupos com e sem Supercrecimento Bacteriano Intestinal (SBI).

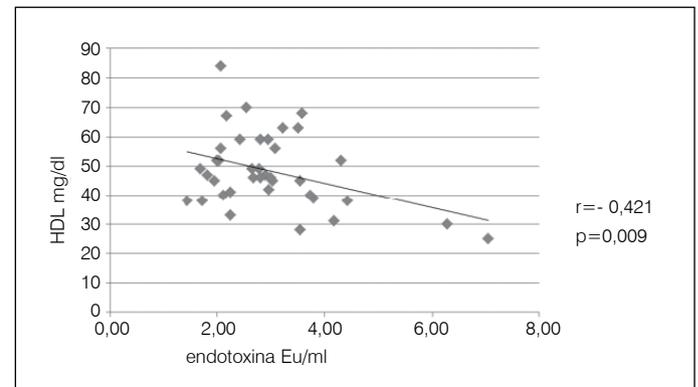
Variáveis (m)	Supercrecimento Bacteriano Intestinal		p
	Positivo (11/42)	Negativo (31/42)	
Idade	53,0 ± 8,2	56,4 ± 12,3	0,400
IMC	30,8 ± 5,2	31,8 ± 5,2	0,616
CA(cm)	103,6 ± 9,9	101,6 ± 9,1	0,533
AST	37,3 ± 10,4	35,1 ± 15,7	0,666
ALT	48,1 ± 25,8	46,6 ± 25,9	0,870
GGT	79,0 ± 34,3	76,2 ± 57,6	0,884
FA	81,7 ± 21,1	78,9 ± 25,7	0,746
Glicose	104,5 ± 17,9	113,9 ± 47,4	0,530
Insulina	17,9 ± 10,2	15,4 ± 9,8	0,477
TG	166,8 ± 49,2	168,0 ± 103,0	0,971
HDL	50,6 ± 11,0	46,8 ± 12,5	0,379
Ferritina	246,5 ± 218,8	241,7 ± 208,7	0,948

D- Comparação dos níveis de Endotoxina entre os grupos com e sem Supercrecimento Bacteriano Intestinal (SBI).

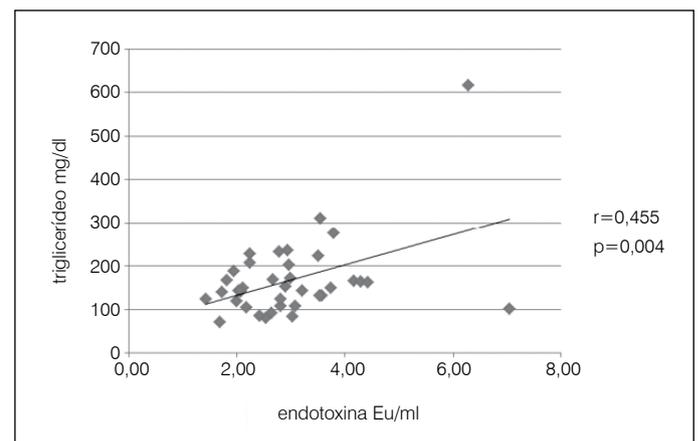
Teste de SBI	Endotoxina
Positivo (11/12)	3,2 ± 1,5
Negativo (31/42)	2,8 ± 1,0
p	0,357

E - Relação entre a positividade do Teste respiratório e à Histologia Hepática.

	Teste - N=32	Teste + N=11	x ²	p	
Estadiamento	0-1	80%	81%	0,015	0,903
	2-4	20%	19%		
Esteatose	0-1	23%	33%	4,414	0,110
	2-3	77%	67%		
Balonização	0-1	64%	22%	4,988	0,026*
	2	36%	78%		
NAS	2-4	34%	33%	0,370	0,830
	5-7	66%	67%		
Inflamação	0-1	63%	55%	0,001	0,971
	2-3	37%	45%		



F - Correlação entre endotoxina e níveis de HDL.



G - Correlação entre endotoxina e os níveis de triglicérides.

teste respiratório positivo, ou seja, com diagnóstico de SBI, existe um maior grau de balonização na biópsia do que no grupo sem SBI (p = 0,026). Dosagens de endotoxina sérica foram feitas em todos os pacientes incluídos. Naqueles que tiveram teste positivo para SBI, novas dosagens também foram feitas após o tratamento com antibiótico. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa nos níveis de endotoxina entre os grupos com e sem SBI e nem antes e após tratamento antibiótico. Utilizando o teste de Pearson para correlacionar os níveis de endotoxina com as variáveis demográficas e bioquímicas, identificamos correlação inversa com os níveis de HDL (r = - 0,421, p = 0,009) e correlação direta com os níveis de triglicérides (r = 0,455, p = 0,004). **CONCLUSÃO:** Concluímos que existe relação do SBI com a DHGNA, principalmente com alguns parâmetros histológicos. Desta forma, podendo ser uma possível causa de progressão da doença.

22. Sarcopenia e obesidade sarcopênica: avaliação da composição corporal e fatores associados em pacientes com hepatite C crônica

Tatiana Bering, Orientador: Luciana Diniz Silva.

INTRODUÇÃO: A sarcopenia (SC) e obesidade sarcopênica (OSC) são caracterizadas pela diminuição da massa muscular apendicular (MMA), entretanto na OSC além da redução da MMA, verifica-se excesso de gordura corporal. Essas entidades têm se destacado no cenário clínico atual, pois são alterações que se associam às desordens metabólicas, queda dos escores de qualidade de vida e maior mortalidade. Contudo, a inter-relação entre SC, OSC e hepatite crônica C (HCC) não está totalmente esclarecida.

OBJETIVOS: (1) Avaliar a prevalência de SC e de OSC em pacientes com HCC; (2) Avaliar se variáveis relacionadas às características sociodemográficas, comorbidades clínicas, estilo de vida e parâmetros bioquímicos estão independentemente associados à SC e OSC em pacientes com HCC.

MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de estudo transversal conduzido no Ambulatório de Hepatites Virais de um Hospital Universitário. Pacientes com diagnóstico de HCC (n=45 pacientes VHC-RNA positivos), não submetidos à terapia antiviral previamente e, que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido foram prospectivamente incluídos no estudo. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação nutricional por meio da antropometria pelo índice de massa corporal (IMC). A densitometria foi utilizada para avaliação da composição corporal (massa magra e massa gorda). O índice de massa magra apendicular (IMMA) e a porcentagem de gordura, usados para avaliar a presença de S e de OSC, foram obtidos pela densitometria, por meio de densitômetro ósseo modelo *Discovery Wi*. A classificação de S e de OSC foi baseada nos critérios de Baumgartner *et al.*, 1998. Para a avaliação da atividade física, indivíduos com HCC foram submetidos ao questionário IPAQ. Ainda, ao serem incluídos no estudo, os pacientes responderam a um questionário, contendo informações sobre dados pessoais, sociodemográficos, clínicos e informações sobre o estilo de vida (ingestão alcoólica, tabagismo e nível de atividade física). O protocolo foi aprovado pelo Conselho de Ética da UFMG (CAAE 20390513.2.0000.5149). Os dados foram analisados no *software* SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). As variáveis contínuas foram descritas por média ± desvio padrão, quando tiveram distribuição normal e, mediana e intervalo interquartil para variáveis não normais. A distribuição e normalidade dos resultados foram calculados com o teste de Shapiro Wilks. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. Foram criados vários modelos de regressão logística para identificar fatores (variáveis independentes) associados à S e OSC (variáveis dependentes). As variáveis independentes foram agrupadas em variáveis sociodemográficas (idade e sexo), estilo de vida (tabagismo, etilismo e nível de atividade física), características clínicas [(cirrose hepática, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), síndrome metabólica (SM)]; características virais (genótipo e carga viral) e dados bioquímicos [alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), colesterol total e frações (LDL, HDL), triglicérides e vitamina D]. Variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada. No modelo final de regressão logística, foram incluídas somente as variáveis de cada agrupamento com valor de $p \leq 0,20$. O ajuste do modelo foi feito de acordo com Hosmer & Lemeshow, 1989. O nível de significância considerado foi de 0,05.

RESULTADOS: Foram avaliados 45 pacientes (média de idade, $52,0 \pm 10,7$ anos; 75,6%, sexo masculino; 33,3%, com cirrose compensada; 55,6%, HAS; 20,0%, DM; 30,2%, SM). Na avaliação do IMC, sobrepeso e obesidade foram identificados em 35,6% e 20,0% dos pacientes, respectivamente. Excesso de gordura corporal, analisado pela densitometria, foi verificado em 42,2% dos pacientes com HCC. A sarcopenia (S) e a OSC foram identificadas em 24,4% e 8,9% pacientes com HCC, respectivamente. A frequência de S e OSC foi de 40,0% e 16,7% ($p=0,08$) e 20,0% e 3,3% ($p=0,06$) em pacientes com HCC com e sem cirrose, respectivamente (Figura 1). Em relação ao estilo de vida, 61,4% eram sedentários. Consumo médio de álcool e tabaco foi de 79,42 gramas/dia e 16,0 cigarros/dia, respectivamente. Inicialmente, as variáveis sociodemográficas, estilo de vida, características clínicas, características virais, e dados bioquímicos foram avaliadas como co-fatores independentes. As variáveis cirrose e vitamina D foram selecionadas na análise univariada e incluídas na análise multivariada (Tabela 1). Cirrose hepática permaneceu significativa e independentemente associada à sarcopenia (S) (Tabela 1). O modelo logístico estava adequadamente ajustado de acordo com o Teste de Hosmer-Lemeshow ($p=0,75$, df 9 "steps"). Em relação à OSC, as variáveis consumo de álcool e idade foram selecionadas na análise univariada e incluídas na análise multivariada (Tabela 2). O consumo de álcool permaneceu significativa e independentemente associada à OSC ($209,3 \pm 180,6$ vs. $63,2 \pm 91,5$) (Tabela 2). O modelo logístico estava adequadamente ajustado de acordo com o Teste de Hosmer-Lemeshow ($p=0,91$, df 9 "steps").

CONCLUSÃO: Foi encontrada alta prevalência de sobrepeso e obesidade nos pacientes com HCC. A sarcopenia (S) associou-se à cirrose hepática. Várias condições verificadas em pacientes cirróticos poderiam contribuir para a perda de massa muscular. Dentre elas destacam-se as alterações da ingestão alimentar, a má-absorção de nutrientes, a diminuição da síntese de proteínas e o hipermetabolismo. OSC associou-se ao maior consumo de álcool. Sabe-se que bebidas alcoólicas apresentam elevado valor energético e, ao serem consumidas em maior quantidade favorecem o acúmulo de gordura corporal, como foi encontrado neste estudo. É importante destacar que apesar da alta prevalência de excesso de peso, a SC, também, foi um achado frequente em pacientes com HCC. Esse dado demonstra que o excesso de gordura corporal está presente conjuntamente com massa muscular reduzida, a qual se relaciona à desnutrição. Até o presente momento, estudos que avaliaram SC e OSC em pacientes HCC em diferentes estágios da doença hepática (com e sem cirrose hepática) são escassos. Dessa forma, os resultados apresentados reforçam a importância da identificação da SC e da OSC em pacientes HCC, especialmente para que abordagens visando a melhora do estado nutricional possam ser adotadas precocemente e contribuir para melhor qualidade de vida e redução da morbidade/mortalidade desses indivíduos.

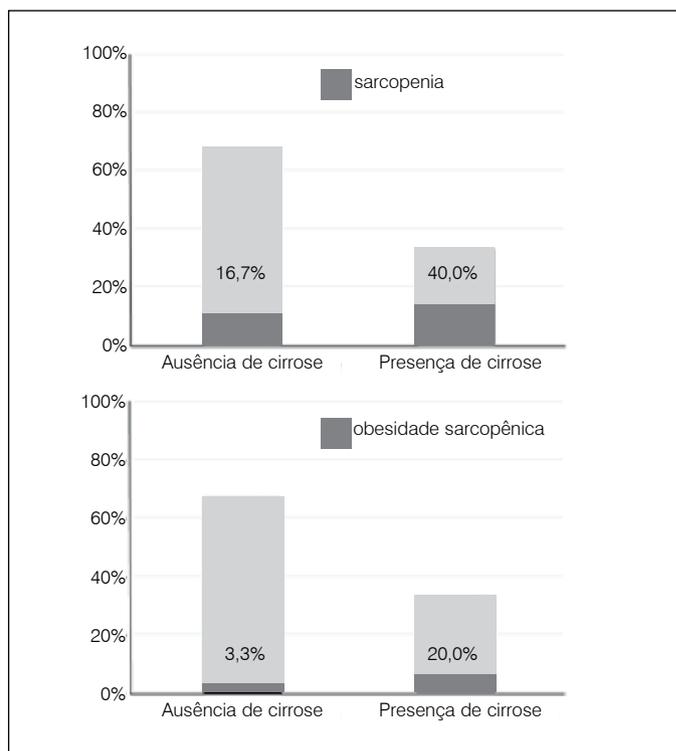


Figura 1. Distribuição da sarcopenia e da obesidade sarcopênica entre os pacientes com HCC com e sem cirrose.

Tabela 1. Covariáveis associadas à sarcopenia em 45 pacientes com hepatite C crônica.

Covariáveis	Sarcopenia			
	Análise univariada	Análise Multivariada		
	P	Razão de chance	Intervalo de confiança de 95%	P
Vitamina D	0,17	1,06	0,99-1,13	0,10
Cirrose hepática	0,05	6,84	1,13-41,37	0,04

Tabela 2. Covariáveis associadas à obesidade sarcopênica em 45 pacientes com hepatite C crônica.

Covariáveis	Obesidade sarcopênica			
	Análise univariada	Análise Multivariada		
	P	Razão de chance	Intervalo de confiança de 95%	P
Idade	0,180	1,14	0,95-1,37	0,16
Cirrose hepática	0,170	5,74	0,34-99,72	0,22
Consumo de álcool	0,005	1,01	1,00-1,02	0,04

23. Significado prognóstico dos níveis séricos de fator de crescimento do tipo insulina 1 (IGF-1) em pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose

Bruno da Silveira Colombo¹, Marcelo Fernando Ronsoni¹, Pedro Eduardo Soares e Silva¹, Leonardo Fayad¹, Leticia Muraro Wildner², Maria Luiza Bazzo², Esther Buzaglo Dantas-Correa¹, Janaína Luz Narciso-Schiavon¹, Leonardo de Lucca Schiavon¹. Orientador: Leonardo de Lucca Schiavon.

1. Serviço de Gastroenterologia, Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

INTRODUÇÃO: O IGF-1 é um peptídeo que funciona como mediador do hormônio do crescimento e estimula o crescimento somático, atuando na resposta anabolizante sobre os tecidos. É sintetizado por múltiplas células do tipo mesenquimal, principalmente a nível hepático. Níveis reduzidos de IGF-1 são relatados em pacientes com cirrose e parecem se correlacionar com a intensidade da disfunção hepática. No entanto, informações a respeito do significado prognóstico desta alteração ainda não estão disponíveis.

OBJETIVOS: Investigar a relação entre os níveis séricos de IGF-1 e o prognóstico em curto prazo de pacientes hospitalizados por descompensação aguda da cirrose.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes admitidos no serviço de emergência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina por descompensações agudas da cirrose. Os pacientes foram acompanhados durante a internação e a avaliação da mortalidade foi realizada por contato telefônico no trigésimo e nonagésimo dias no caso de alta hospitalar. Todos os pacientes realizaram avaliação laboratorial padronizada nas primeiras 12 horas de internação e amostras de soro foram estocadas a -80°C para dosagem de IGF-1 por ELISA (R&D systems Inc). No caso de mais de uma internação no período, apenas a mais recente foi considerada. A definição de *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) foi feita de acordo com os critérios propostos pelo consórcio EASL-CLIF. Vinte e um pacientes foram também avaliados ambulatorialmente após a alta e os níveis de IGF-1 foram comparados nos dois momentos (internação e avaliação ambulatorial).

RESULTADOS: Entre Dezembro de 2011 e Novembro de 2013, 103 pacientes foram incluídos, com média de idade de $54,2 \pm 11,3$ anos e predominância do sexo masculino (69,9%). Hepatite C foi a causa da cirrose em 40,8% dos pacientes, álcool em 17,5% e hepatite B em 3,9%. A média do escore MELD foi $15,7 \pm 6,1$ e 36,9% foram classificados como *Child-Pugh* C. Os níveis de IGF-1 se correlacionaram de forma positiva com a albumina sérica e de forma negativa com RNI, PCR, bilirrubina total e MELD. Níveis significativamente mais baixos de IGF-1 foram observados nos pacientes *Child-Pugh* C ($5,8\text{ ng/mL}$ vs. $11,6\text{ ng/mL}$; $P = 0,007$), mas não naqueles com ACLF na admissão ($P = 0,222$). A mortalidade em 90 dias foi de 26,2% e foi associada na análise bivariada com maior idade ($P = 0,014$), infecções bacterianas ($P = 0,012$), ascite ($P < 0,001$), encefalopatia hepática ($P = 0,030$), *Child-Pugh* C ($P < 0,001$) e ACLF ($P < 0,001$). Em relação às variáveis laboratoriais, mortalidade em 90 dias foi associada a maiores níveis de creatinina ($P < 0,001$), RNI ($P = 0,003$), PCR ($P = 0,004$), lactato venoso ($P = 0,034$), bilirrubina total ($P < 0,001$), MELD ($P < 0,001$) e menores níveis de sódio ($P = 0,002$), albumina ($P < 0,001$) e IGF-1 ($P = 0,003$). Regressão logística (Stepwise forward) incluindo variáveis com $P < 0,010$ na análise bivariada identificou o escore MELD (OR 1,20, 95% CI 1,08-1,34, $P = 0,001$), ascite na admissão (OR 12,37, 95% CI 2,73-55,96, $P = 0,001$) e menores níveis de IGF-1 (OR 0,91, 95% CI 0,84-0,99, $P = 0,031$) como independentemente associados à mortalidade em 90 dias. A probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 1) no nonagésimo dia foi de 87,8% nos pacientes com IGF-1 $\geq 10\text{ ng/mL}$ e 61,1% naqueles com IGF-1 $< 10\text{ ng/mL}$ ($P = 0,003$). Níveis significativamente mais baixos de IGF-1 foram observados no momento da descompensação aguda da cirrose quando comparado à avaliação ambulatorial ($21,9 \pm 23,3\text{ ng/mL}$ vs. $49,3 \pm 33,3\text{ ng/mL}$, $P < 0,001$).

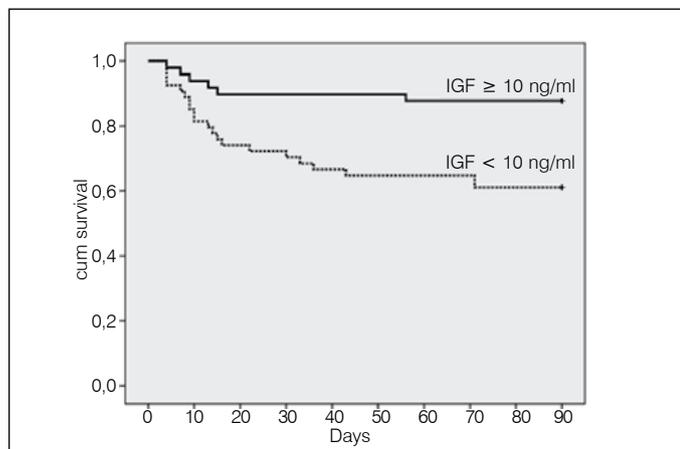


Figura 1

CONCLUSÃO: Os níveis séricos de IGF-1 parecem reduzir durante episódios de descompensação aguda da cirrose e são independentemente associados à mortalidade em curto prazo.

24. Validação do CLIF-SOFA e da definição de *acute-on-chronic liver failure* do consórcio EASL-CLIF como preditores de mortalidade na cirrose

Pedro Eduardo Soares e Silva¹, Leonardo Fayad¹, César Lazzarotto¹, Marcelo Fernando Ronsoni¹, Maria Luiza Bazzo², Esther Buzaglo Dantas-Correa¹, Janaína Luz Narciso-Schiavon¹, Leonardo de Lucca Schiavon¹. Orientador: Leonardo de Lucca Schiavon.

1. Serviço de Gastroenterologia, Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

INTRODUÇÃO: O conceito de *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) surgiu para identificar os pacientes com falência orgânica e com altas taxas de mortalidade. Entretanto, a ausência de uma definição precisa limita a aplicação clínica e as pesquisas relacionadas a esta complicação. Recentemente, o consórcio EASL-CLIF propôs critérios diagnósticos para ACLF baseados na análise de 1343 pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda. A definição de ACLF, fundamentada numa modificação do escore SOFA (CLIF-SOFA), foi associada a elevadas taxas de mortalidade em curto prazo.

OBJETIVOS: Validar a definição de ACLF e o escore CLIF-SOFA recentemente proposto pelo consórcio EASL-CLIF como preditores de mortalidade em pacientes admitidos por descompensação aguda da cirrose.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes admitidos no serviço de emergência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina por descompensações agudas da cirrose. Os pacientes foram acompanhados durante a internação e a avaliação da mortalidade foi realizada por contato telefônico no trigésimo e nonagésimo dias no caso de alta hospitalar. Todos os pacientes realizaram avaliação laboratorial padronizada nas primeiras 12 horas de internação. No caso de mais de uma internação no período, apenas a mais recente foi considerada. As definições de ACLF e do CLIF-SOFA foram feitas de acordo com os critérios propostos pelo consórcio EASL-CLIF.

RESULTADOS: Entre dezembro de 2010 e novembro de 2013, 192 pacientes cirróticos foram incluídos. Na admissão, 46 pacientes (24%) preencheram os critérios para ACLF (Graus 1, 2 e 3 em 18%, 4% e 2%, respectivamente). A mortalidade em 30 dias foi de 65% no grupo ACLF e de 12% nos demais pacientes ($P < 0,001$). Análise de regressão logística demonstrou que a mortalidade em 30 dias foi independentemente associada com a presença de ascite e ACLF na admissão. A estimativa da probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 1) no nonagésimo dia foi de 92% em pacientes sem ascite ou ACLF e de apenas 22% nos pacientes com ascite e ACLF. A AUROC do CLIF-SOFA (Figura 2) em prever a mortalidade em 30 dias foi significativamente maior na comparação com SOFA ($P = 0,007$) e com o escore *Child-Pugh* ($P = 0,044$), mas não com o MELD ($P = 0,627$).

CONCLUSÃO: Na nossa experiência de único centro, a definição de ACLF do consórcio EASL-CLIF e o CLIF-SOFA provaram ser fortes preditores de mortalidade em curto prazo nos pacientes cirróticos admitidos por descompensação aguda. A implementação destas novas definições podem melhorar o manejo clínico e facilitar novos estudos com objetivo de identificar estratégias inovadoras no diagnóstico e tratamento da ACLF.

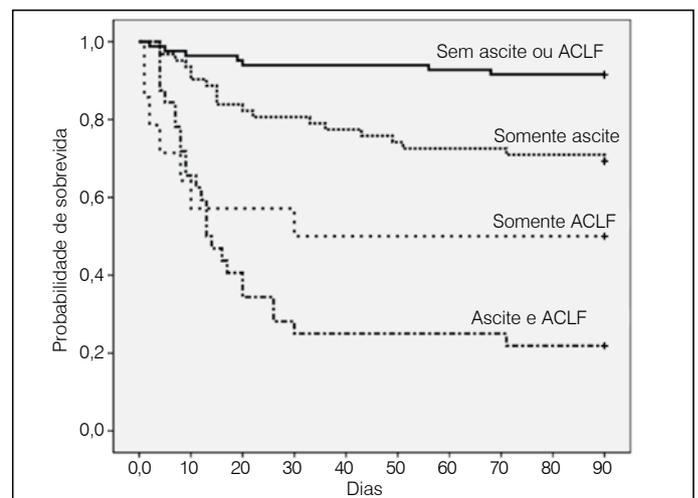


Figura 1. Sobrevivência em 90 dias de pacientes cirróticos de acordo com a presença de ascite e ACLF na admissão. Comparando-se com pacientes sem estas complicações, a sobrevivência foi significativamente menor em pacientes com ascite ($P = 0,001$, teste de log-rank), ACLF ($P < 0,001$) ou ambos ($P < 0,001$). Menor sobrevivência também foi observada para os pacientes somente com ACLF (0,055) ou com ACLF e ascite ($< 0,001$), quando comparados com pacientes que apresentaram somente ascite.

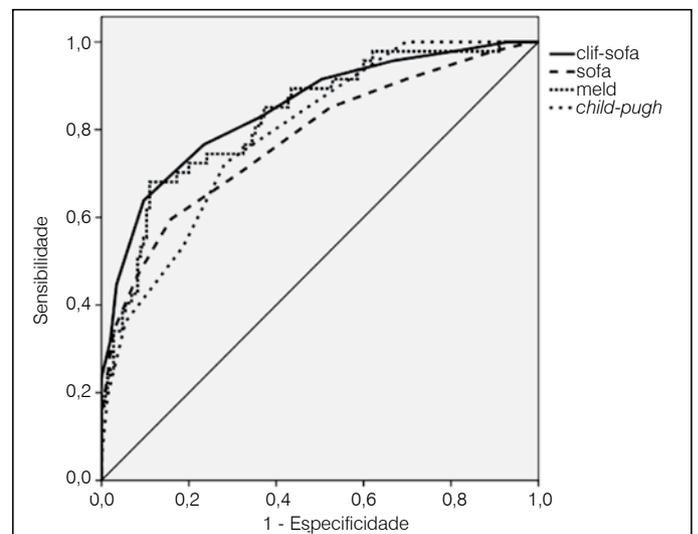


Figura 2. Curvas ROC do CLIF-SOFA, SOFA, MELD e escore *Child-Pugh* para prever a mortalidade em 30 dias entre pacientes cirróticos. A área sob a curva (AUROC) para CLIF-SOFA, SOFA, MELD e *Child-Pugh* foi de $0,847 \pm 0,034$; $0,782 \pm 0,041$; $0,829 \pm 0,035$ e $0,793 \pm 0,035$ respectivamente.

TRABALHOS SUBMETIDOS

25. Adesão ao tratamento na hepatite B crônica

Rodrigo Martins Abreu. Orientador: Suzane Kioko Ono.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) é um dos mais importantes problemas de saúde pública. Estima-se que a cada ano, 14.000 novos casos de infecção por VHB são notificados no Brasil e 500 pessoas morram devido à doença, o que representa 120.343 casos acumulados no país entre 1999 e 2011. O objetivo principal do tratamento é reduzir a progressão da lesão hepática e eliminar o VHB, com o intuito de minimizar os riscos de evolução para cirrose e desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Como a maioria dos pacientes não alcança a resposta sustentada, o tratamento deve ser mantido por muitos anos, havendo risco de seleção de cepas virais resistentes a uma ou mais drogas, reduzindo as opções terapêuticas. Dentre os fatores que levam a resistência, podemos citar as mutações, a baixa barreira genética de algumas drogas e a perda de adesão ao tratamento farmacológico. As evidências apontam a adesão à terapia antiviral como a chave para o sucesso terapêutico, diminuindo a resistência às drogas, a carga viral plasmática de VHB e, com isso, os custos com o tratamento. A prevalência de adesão ao tratamento em pacientes portadores de hepatite B crônica é baixa na literatura. Isso demonstra a dificuldade do paciente crônico apresentar-se em adesão, uma vez que a falta de informação sobre a doença e/ou medicamento, esquema terapêutico, baixa escolaridade e o surgimento de reações adversas comprometem o sucesso da terapêutica nas mais variadas doenças como hipertensão arterial, diabetes, hepatites virais crônicas, AIDS, entre outras. Diversos instrumentos de avaliação da adesão estão disponíveis, porém não existe nenhum validado para uso na hepatite B crônica. Mesmo nos pacientes que referem estar em adesão ao tratamento, sendo esta avaliação realizada por questionários estruturados de auto-relato, temos casos que a carga viral não permanece indetectável ao longo do tempo (pacientes com mais de um ano de tratamento antiviral). Isso pode ser explicado pelo fato da adesão ao tratamento ser um processo dinâmico, e o momento da não adesão é fator importante para o desenvolvimento de populações de vírus resistentes. Sendo assim, a realização de ultra sequenciamento do vírus da hepatite B para detecção de populações de vírus resistentes a drogas antivirais nos ajuda a entender o momento correto de introdução de novas drogas e conhecer mutações de resistências aos antivirais ainda não descritas. Ainda, poderia esclarecer os mecanismos envolvidos com a carga viral positiva no grupo de pacientes em adesão ao tratamento a longo prazo (provável presença de populações de vírus resistentes). Dessa forma, os objetivos do trabalho foram adaptar o CEAT-VIH (Remor, 2002) para pacientes portadores de hepatite B crônica (confiabilidade e evidências de validade do questionário adaptado – denominado CEAT-VHB), verificar a prevalência de adesão ao tratamento farmacológico com antivirais orais em pacientes portadores de hepatite B crônica; avaliar a presença de associação entre as variáveis que explicam a adesão ao tratamento; e detectar, nas subpopulações de vírus da hepatite B, as mutações de resistência aos antivirais orais.

MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de um estudo transversal realizado no período de dezembro de 2010 a abril de 2014 e foram avaliados 183 pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo VHB, em tratamento há pelo menos três meses com adefovir, entecavir, lamivudina e/ou tenofovir. O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética, sob número 581/10. Foram coletadas informações sócio-demográficas, relacionadas ao tratamento, registros de farmácia referente à dispensação, e aplicados os questionários com modelo adaptado ("Questionário para avaliação da adesão ao tratamento antiviral em pacientes portadores de hepatite B crônica", CEAT-VHB) e o Teste de Morisky. A adesão ao tratamento foi avaliada por meio do CEAT-VHB, adaptado e validado a partir do CEAT-VIH, para esse grupo de pacientes. A carga viral de VHB foi compilada diretamente do prontuário. A avaliação da confiabilidade (consistência interna) do CEAT-VHB foi testada por meio do valor de alfa de Cronbach. As evidências de validade do questionário adaptado foram estabelecidas através das validades de critério e constructo. As validades de critério e do constructo do tipo convergente do instrumento proposto foram testadas pelas correlações das medidas obtidas com os resultados do Teste de Morisky e do nível de carga viral plasmática de VHB. Foram utilizados testes estatísticos para verificar a presença de associações entre a adesão (ou não) ao tratamento com as variáveis categóricas (Qui-quadrado) e quantitativas (Mann-Whitney). Foram obtidas amostras de plasma desses pacientes portadores de hepatite B crônica para a detecção de resistência antiviral. A detecção da resistência antiviral no vírus da hepatite B será realizada através da análise de ultra sequenciamento do vírus (ultra-deeppysequencing – UDPS). O ultra sequenciamento será realizado através do Genome Sequencer (Roche 454 Life Sciences). As amostras de plasma de dois pontos ao longo do tempo serão selecionadas para avaliar a resistência antiviral nos pacientes com carga viral detectável e, posteriormente, comparar com a avaliação de adesão ao tratamento antiviral.

RESULTADOS: O CEAT-VHB mostrou-se com boa aceitabilidade no formato de entrevista estruturada dirigida. A confiabilidade do CEAT-VHB demonstrou uma consistência interna adequada no escore global do questionário (alfa de Cronbach = 0,734). Foi evidenciada correlação negativa boa ($r = -0,615$; $p < 0,001$) do domínio "grau de cumprimento ao tratamento antiviral" com o Teste de Morisky e correlação negativa moderada ($r = -0,417$; $p < 0,001$) do domínio "variáveis para não adesão" com o nível de carga viral plasmática de VHB. Na capacidade discriminativa do constructo, os pacientes foram estratificados em função do desfecho clínico (carga viral de VHB detectável ou indetectável), que demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Por meio da curva ROC, foi possível calcular a sensibilidade e especificidade do CEAT-VHB. Como vimos na capacidade discriminativa do constructo, que escores maiores

ou iguais a 80 detectam adesão ao tratamento, necessário para a predição de uma carga viral de VHB indetectável, fixamos como ponto de corte da curva ROC o valor 80,50. Assim, encontramos um valor de sensibilidade de 81,43% e especificidade de 67,26%. O CEAT-VHB identificou 56,8% (104) dos pacientes em adesão ao tratamento. Entre os fatores sociodemográficos, foi observado que os pacientes em adesão ao tratamento são mais velhos ($p = 0,0035$). Com relação às variáveis relacionadas ao tratamento antiviral, há associação entre o grupo adesão e o relato do paciente de dificuldade de seguir ao tratamento ($p = 0,005$). Dos 104 pacientes em adesão, 13% relataram dificuldade de seguir o tratamento. Por outro lado, dos 79 pacientes em não adesão, somente 30% relataram essa dificuldade, o que sugere que o paciente não reconhece sua dificuldade, mas esta falha é revelada pelo CEAT-VHB. Foi verificado que os problemas relacionados à dispensação de medicamentos (falta do antiviral e/ou não retirada do mesmo pelo paciente) não tiveram associação com os grupos adesão e não adesão ($p > 0,05$). As demais variáveis não apresentaram diferenças entre os grupos ($p > 0,05$).

CONCLUSÃO: O CEAT-VHB é um instrumento de boa confiabilidade, com validade e capacidade discriminativa adequada para medir o grau de adesão ao tratamento antiviral, e prever o desfecho clínico do paciente (carga viral de VHB detectável ou indetectável), além de ser uma ferramenta diagnóstica útil na prática clínica, para uso na língua portuguesa. O CEAT-VHB identificou 56,8% (104) dos pacientes em adesão ao tratamento, o que é baixo, mas comparável a outros estudos internacionais de avaliação de adesão nesse grupo de pacientes.

26. Análise dos marcadores inflamatórios e antioxidantes após aplicação das técnicas de hipotermia tópica e pré-condicionamento isquêmico na lesão de isquemia e reperfusão hepática em ratos

Larisse Longo ^{1,2}; Leila Xavier Sinigaglia Fratta ^{1,2}; Giovana Regina Weber ^{1,2}; Andrea Janz Moreira ¹; Néelson Alexandre Kretzmann Filho ³; Tomaz de Jesus Maria Grezzana Filho ⁴; Themis Reverbel da Silveira ^{1,2}; Mário Reis Ávares-da-Silva ^{2,5}; Jorge Luiz dos Santos ^{1,2,6}. Orientador: Jorge Luiz dos Santos.

1. Laboratório Experimental de Hepatologia e Gastroenterologia do Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
2. Programa de Pós Graduação Ciências em: Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFGRS).
3. Centro de Terapia Gênica do HCPA.
4. Departamento de Cirurgia do HCPA.
5. Serviço de Gastroenterologia do HCPA.
6. Setor de Hepatologia Pediátrica, Serviço de Pediatria do HCPA

INTRODUÇÃO: Um determinado tecido está sujeito à isquemia quando se verifica a interrupção ou deficiência no fornecimento sanguíneo, esse período isquêmico associa-se a disfunção e até mesmo morte celular. A reperfusão é essencial na prevenção dos danos celulares irreversíveis, no entanto as principais lesões desenvolvem-se neste período. Os danos associados à totalidade deste fenômeno denominam-se lesão de isquemia/reperfusão (I/R) que se caracteriza por ser um processo bifásico incluindo uma fase inicial ou precoce, que compreende as primeiras seis horas e uma fase tardia, que se estende até 48 horas após o período de reperfusão. A hipotermia tópica (HT) e o pré-condicionamento isquêmico (PCI) são métodos utilizados para minimizar as lesões de I/R. A eficácia do uso concomitante da HT e PCI (HT+PCI) no fígado em relação à inflamação e à citoproteção antioxidante não está elucidada.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia do uso isolado e simultâneo das técnicas de HT e PCI no tecido hepático de ratos submetidos à lesão precoce de I/R, em relação aos marcadores inflamatórios e de citoproteção antioxidante.

MÉTODOS: Os ratos Wistar machos ($n=32$), pesando entre 200-250 gramas, foram submetidos à isquemia hepática parcial (70%, incluindo os lobos mediano e lateral esquerdo) durante 90 minutos seguidos por 120 minutos de reperfusão. Os animais foram alocados em cinco grupos experimentais: sham ($n=4$), isquemia normotérmica (IN, $n=7$), PCI ($n=7$), HT ($n=7$) e HT+PCI ($n=7$). O PCI consistiu na aplicação consecutiva de 10 minutos de isquemia e 10 minutos de reperfusão antes do insulto isquêmico prolongado. A HT foi induzida pela superfusão de solução salina resfriada a 26°C sobre os lobos isquêmicos. A eutanásia foi realizada ao término do experimento e as amostras do tecido hepático foram coletadas e armazenadas em freezer -80°C para a realização das análises moleculares utilizando as técnicas de ELISA e Western blot, com o objetivo de comparar os perfis pró-inflamatório, anti-inflamatório e antioxidante. Estatística: ANOVA seguida pelo teste *post-hoc* de Tukey, $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Ética: Estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS: O grupo HT comparado ao grupo IN apresentou diminuição da concentração do fator de necrose tumoral (TNF- α) ($P < 0,001$), interleucina (IL-1 β) ($P=0,005$), IL-6 ($P=0,001$) e IL-12 ($P=0,002$) e um aumento dos níveis de IL-10 ($P=0,015$). O grupo HT apresentou menor expressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) ($P=0,001$) e um aumento da expressão da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) ($P=0,037$) quando comparado ao grupo IN. O PCI não demonstrou diferença significativa em relação a esses marcadores quando comparado ao grupo IN. O grupo HT+PCI apresentou menor concentração de IL-12 ($P=0,016$) e menor expressão da iNOS ($P < 0,001$), mas em relação a estas moléculas a utilização de HT isolada demonstrou um comportamento semelhante. As análises dos marcadores de citoproteção antioxidante demonstraram uma menor expressão da NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 (NQO1) nos grupos HT ($P=0,020$) e HT+PCI ($P=0,022$). O grupo HT+PCI apresentou maior expressão da Kelch-like ECH-associated protein (Keap-1) ($P=0,035$) comparado ao grupo IN e uma menor expressão nuclear do nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) ($P=0,029$).

CONCLUSÃO: Este estudo demonstrou que o método de HT foi mais eficaz na proteção do processo inflamatório desencadeado pela lesão de I/R. A utilização da técnica de PCI de forma isolada não conferiu proteção ao tecido hepático em relação aos

marcadores moleculares analisados e necessitou ativar os mecanismos da segunda linha de defesa antioxidante, processo não ativado nos animais submetidos às técnicas de HT de forma isolada ou associada ao PCI.

Fontes financiadoras: Fundação de Incentivo de Apoio à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

27. Aspectos clínicos e comportamento dos marcadores bioquímicos da síndrome metabólica no pós-operatório tardio do transplante hepático

Lucilene Rezende Anastácio. Orientador: Eduardo Garcia Vilela.

OBJETIVOS: A síndrome metabólica (SM) tem sido amplamente descrita em pacientes nos primeiros anos após o transplante hepático (TxH), mas há poucos estudos sobre essa condição em pacientes submetidos ao TxH em longo prazo. Também, embora haja grande quantidade de dados sobre o papel das adipocinas, marcadores inflamatórios e de resistência à insulina na SM, até o momento, dados em pacientes submetidos ao transplante de fígado são escassos. O objetivo deste trabalho foi descrever longitudinalmente a prevalência da SM, seus respectivos componentes e fatores associados e, em um subgrupo, estudar o comportamento dos níveis séricos de adipocinas, marcadores inflamatórios e de resistência à insulina em pacientes submetidos ao TxH em longo prazo.

MATERIAIS E MÉTODOS: Um total de 117 pacientes após o TxH foram avaliados em dois tempos distintos (2008 e 2012) quanto a presença de SM (utilizando os critérios do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* – NCEP ATP III, *International Diabetes Federation* - IDF e *Harmonizing the Metabolic Syndrome* - HMS) e seus respectivos componentes, a composição corporal e a ingestão alimentar. Dados demográficos, socioeconômicos e clínicos também foram coletados. Em 34 pacientes, foram realizadas as dosagens de adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína quimiocítica de monócitos 1 (MCP-1), interleucina 6 (IL-6), ácidos graxos livres (AGL) e proteína C reativa (PCR). As dosagens de insulina e glicemia de jejum foram realizadas no intuito de se obter o cálculo do índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment*). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (protocolo ETIC 44/08, Anexo 1) e os pacientes que aceitaram participar do trabalho assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade (teste de Kolomogorov-Smirnov), para a seleção da apresentação dos dados (se em média e desvio-padrão ou valor mínimo, máximo e mediano). As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de percentuais. Os pacientes foram comparados pelas suas características, em 2008 e 2012, usando o teste de McNemar e χ^2 pareado ou Wilcoxon (de acordo com a distribuição dos dados). O teste *t* de Student ou Mann-Whitney (de acordo com a distribuição dos dados) e qui-quadrado (ou teste exato de Fisher quando apropriado) foram utilizados na análise univariada para determinar os fatores associados com SM e respectivos componentes. As variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada foram incluídas nas análises de regressão logística e linear múltipla realizadas. O ajuste do modelo de regressão logística foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow ($p > 0,05$). O nível de significância foi fixado em 5%.

RESULTADOS: A SM foi diagnosticada em 43,1% (IDF/HMS) e 34,3% (NCEP) dos pacientes com tempo de seguimento pós-TxH mediano de três anos (0 a 13 anos) e com tempo de seguimento de sete anos (3 a 17), essa foi de 53,3% ($p=0,12$) e 44,8% ($p=0,03$), respectivamente. A prevalência de hiperglicemia elevou-se de 34,2% para 48,6% ($p<0,01$). O perímetro da cintura médio era de $93,3 \pm 14,3$ cm e foi para $99,4 \pm 14,9$ cm ($p<0,01$) e o percentual de gordura corporal médio, de $30,3 \pm 8,9$ % para $31,8 \pm 10,3$ % ($p=0,03$). A prevalência de obesidade abdominal pelo critério do IDF/HMS foi de 66,7% para 72,0% ($p=0,09$). Os fatores associados à SM foram: maior idade (OR: 1,05; IC: 1,02-1,11; $p=0,02$), história familiar de diabetes (OR: 3,38; IC: 1,19-9,61; $p=0,02$), maior índice de massa corporal (IMC) anterior à doença hepática (OR: 1,39; IC: 1,19-1,63; $p<0,01$) e maior percentual de gordura corporal (OR: 1,09; IC: 1,03-1,14). Os componentes da SM (obesidade abdominal, pressão arterial e hiperglicemia) associaram-se à maior idade ($p<0,05$). A obesidade abdominal esteve associada ao maior Índice de Massa Corporal (IMC) ($p<0,01$), à maior quantidade de gordura corporal ($p=0,01$) e à falta de exercícios físicos ($p=0,01$). O HDL reduzido esteve associado ao maior IMC ($p<0,01$), à maior ingestão de gorduras ($p=0,03$) e de carboidratos ($p=0,03$). A hipertrigliceridemia foi associada ao uso atual de corticosteróides ($p=0,04$), história familiar de diabetes *mellitus* ($p=0,04$), maior IMC ($p<0,01$) e maior ingestão de gorduras ($p<0,01$). Os pacientes com SM apresentaram valores maiores de adiponectina ($6,7 \pm 4,5$ mg/mL *versus* $3,2 \pm 1,2$ mg/mL, $p<0,01$). Níveis séricos maiores de AGL ($0,8 \pm 0,3$ mEq/L *versus* $0,5 \pm 0,3$ mEq/L, $p<0,05$) e maiores valores de HOMA-IR ($4,9 \pm 3,8$ *versus* $1,6 \pm 0,8$) foram observados entre os pacientes submetidos ao TxH que tinham SM. Maior relação cintura-quadril e HDL reduzido foram preditores independentes dos níveis de adiponectina ($p<0,05$). Menores quantidades de resistina foram observadas em pacientes com pressão arterial elevada e maiores, naqueles com obesidade abdominal ($p<0,05$). Os valores de HOMA-IR foram independente preditos por obesidade e SM ($p<0,05$). Variáveis independentes associadas ao TNF- α , MCP-1, IL-6 e AGL não foram identificadas.

CONCLUSÃO: No pós-operatório tardio de TxH, foi observada SM em mais da metade dos pacientes. Houve aumento da prevalência de SM ao longo dos anos, bem como aumento do perímetro da cintura e dos níveis de glicose no sangue. SM e seus respectivos componentes estiveram associados a fatores potencialmente modificáveis, como maior IMC e gordura corporal, falta de exercícios físicos, utilização de corticosteróides e

maior ingestão de carboidratos e gorduras. A SM e seus respectivos componentes estiveram relacionados com os níveis séricos de AGL, bem como o HOMA-IR aumentados. Adiponectina, resistina e os marcadores inflamatórios avaliados (TNF- α , IL-6, MCP-1 e PCR) não retratam a SM nesta amostra de pacientes submetidos ao TxH avaliados.

28. Avaliação da função renal durante o tratamento para a hepatite C crônica com inibidores da protease

Patrícia Momoyo Yoshimura Zitelli

INTRODUÇÃO: A prevalência da infecção pelo HCV é estimada em 2-3% em todo o mundo, afetando 130 a 170 milhões de pessoas. A adição de agentes de ação antiviral direta (DAA) como telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC) combinando com peg-interferon (peg-IFN) e ribavirina (RBV) aumenta a resposta virológica sustentada (RVS) em cerca de 30%. Entretanto, a terapia tripla com estes inibidores da protease (IP) também aumentou a incidência do dano renal. Esta disfunção é mal compreendida e precisa ser esclarecida. Mauss *et al.* demonstraram que os pacientes em uso de TVR 38/575 (6,6%) e BOC 10/211 (4,7%) tiveram uma diminuição da taxa de filtração glomerular (eGFR) de <60 mL/min em comparação com doentes tratados com PEG/RBV 1/109 ($p<0,05$). Fukuda *et al.* também demonstraram que a depuração da creatinina diminuíram significativamente durante o tratamento com peg-IFN/RBV/TVR e que retorna aos níveis pré-tratamento após o término do TVR².

OBJETIVO: O objetivo do estudo foi avaliar o papel do IP sobre a função renal durante a terapia tripla para hepatite C.

PACIENTES E MÉTODOS: 35 pacientes com hepatite crônica C, genótipo 1 avaliados no ambulatório de fígado na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no Brasil, foram, consecutivamente, recrutados, entre julho de 2013 e maio de 2014. 27 pacientes receberam TVR em combinação com peg-IFN e RBV por 12 semanas, seguido de peg-IFN e RBV até 48 semanas, e 8 receberam BOC em terapia tripla por 44 semanas após o *lead-in*. A taxa de filtração glomerular (eGFR) foi avaliada prospectivamente por um período médio de até 35 semanas. Equações MDRD e *Cockcroft-Gault* (CG) foram utilizados para calcular a eGFR.

RESULTADOS: Uma diferença significativa da piora da função renal em pacientes que receberam TVR foi detectada por um aumento na creatinina sérica ($p < 0,001$; OR 28,677, IC 95% 6,395-128,596) e a redução da taxa de filtração glomerular, quando calculado por CG ($p < 0,003$, ou 10,779, 95% CI 2,271-51,153) e MDRD ($p < 0,001$; OR 8,333, IC 95% 2,770-25,066). Um aumento estatisticamente não significativo na creatinina sérica foi visto com BOC ($p < 0,676$; OR 1,312, IC 95% 0,367-4,696), bem como uma diminuição no GC ($p < 0,425$; OR 2,793, IC 95% 224-34,783) e em MDRD ($p < 0,915$; OR 0,922, IC 95% 0,208-4,082). Observou-se também que a chance de ter a função renal normal após a conclusão de 12 semanas de TVR foi alta e significativa quando estudadas pela creatinina ($p < 0,001$; OR 7,916, IC 95% 3,307-18,948), CG ($p < 0,020$; OR 3,491, IC 95% 1,219-9,996) ou MDRD ($p < 0,001$; OR 8,598 IC 95% 3,474-21,277). Mais de 90% dos doentes ainda estão sob tratamento, impossibilitando a análise de pós-tratamento por BOC.

CONCLUSÃO: A associação de TVR ao esquema terapêutico para o genótipo 1 do HCV aumenta o risco de disfunção renal, mas, provavelmente, os níveis normais voltam após a interrupção do IP assim como demonstrado em publicações recentes. Uma análise mais aprofundada é necessária após a conclusão da terapia tripla, na maioria dos pacientes.

29. Avaliação da segurança do tratamento de tuberculose latente em pacientes com fibrose hepática avançada por hepatite C crônica

Christini Takemi Emori, Jandira Naomi de Oliveira Uehara, Ana Cristina de Castro do Amaral Feldner, Eunice Jandriana Nunes, Antonio Eduardo Benedito Silva, Roberto José de Carvalho Filho, Ivonete de Souza e Silva e Maria Lucia Cardoso Gomes Ferraz. Orientador: Maria Lucia Ferraz.

Departamento de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO: Este estudo objetivou comparar a segurança do tratamento de tuberculose latente (TBL) com isoniazida ou rifampicina em pacientes com fibrose hepática avançada por hepatite C crônica antes do tratamento antiviral com inibidor de protease (IP) em um país de alta incidência de tuberculose.

PACIENTES E MÉTODOS: O tratamento da hepatite C crônica com IP foi indicado para 180 pacientes com fibrose avançada (F3 e F4 conforme METAVIR) no período de setembro de 2012 a junho de 2014, os quais foram submetidos ao rastreamento de TBL pré-tratamento com teste tuberculínico (TST) com PPD RT-23 *Statens Serum Institute* (SSI) por técnica de Mantoux. Destes, 25 apresentaram TST maior ou igual a 10 mm e foram tratados para TBL e acordo com a idade, resultado do TST e risco de adoecimento. A isoniazida 300 mg/dia por seis meses foi indicada conforme critérios do Ministério da Saúde do Brasil 2011 e a rifampicina 400 mg/dia por quatro meses para pacientes com aminotransferases maiores ou iguais a três vezes o limite superior do normal (LSN). Os pacientes foram acompanhados prospectiva e mensalmente durante o tratamento da TBL com testes hepáticos e monitorados quanto ao surgimento de efeitos colaterais. O tratamento foi suspenso se houvesse aumento de transaminases maior que três vezes o LSN ou por intolerância do trato gastrointestinal. Os fatores de risco para suspensão foram também avaliados.

RESULTADOS: Entre os candidatos ao tratamento de hepatite C 13,88% (25/180) foram submetidos ao tratamento de TBL, sendo 52% do gênero masculino com média de idade de 56 ± 7 anos; 60% apresentavam diabetes *mellitus* como comorbidade, 60% eram tabagistas, 44% tinham histórico de etilismo. Foi administrado rifampicina em

44% (n=11) e isoniazida em 56% (n=14) com média de índice ALT pré-tratamento de $3,6 \pm 2,1$ U/L e $1,85 \pm 1,42$ U/L (p=0,01); e média de índice AST $3,8 \pm 1,5$ e $1,81 \pm 1,04$ (p=0,026), respectivamente. O tratamento foi suspenso em 28% dos casos (7/25), sendo hepatotoxicidade e intolerância do trato gastrointestinal responsáveis por 43% em ambos. O etilismo não foi fator de risco para suspensão (p = 0,65) assim como a idade (p=0,17) e o índice de massa corporal (p=0,65). Não foi observado insuficiência hepática fulminante, porém ocorreu maior elevação de gamaglutamiltransferase (p = 0,024) no grupo que necessitou suspender o tratamento. Dos pacientes que usaram rifampicina, nenhum suspendeu por hepatotoxicidade, enquanto houve três suspensões por este motivo no grupo tratado com isoniazida (p=0,23).

CONCLUSÃO: O emprego de rifampicina em pacientes com hepatopatia crônica avançada foi seguro mesmo no grupo com maior alteração de aminotransferases pré-tratamento. Não foi observado diferença significativa na suspensão por hepatotoxicidade entre os grupos (p=0,23), porém atribui-se tal resultado ao pequeno número de pacientes incluídos no estudo.

30. Avaliação de fibrose hepática e elasticidade esplênica por elastografia em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica

Zulane da Silva Tavares Veiga; Homero Soares Fogaça; Cristiane Alves Villela Nogueira, Fátima Aparecida Ferreira Figueiredo, Renata de Mello Perez, Flávia F. Fernandes, João Luiz Pereira, Marta G. Cavalcanti, José Mauro Peralta, Carlos Eduardo Cruz Marques, Pedro Campos Franco, Paula Moskovic Jordão. Orientador: Homero Soares Fogaça, Cristiane Alves Villela Nogueira, Renata de Mello Perez.

INTRODUÇÃO: A forma hepatoesplênica da esquistossomose (EHE) caracteriza-se por fibrose periportal e hipertensão porta. A elastografia hepática transitória (EHT-Fibroscan®, EchoSens, França) tem sido utilizada para avaliar o grau de fibrose em diversas doenças hepáticas crônicas. Entretanto, não há, até o momento, relatos na literatura de estudos sobre o seu uso na avaliação da fibrose hepática e da elasticidade esplênica causada pela esquistossomose.

OBJETIVO: Avaliar os achados da elastografia hepática e esplênica em pacientes com EHE.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo descritivo bicêntrico transversal com inclusão prospectiva de 20 pacientes portadores de EHE em acompanhamento ambulatorial. Todos os pacientes tinham diagnóstico de esquistossomose mansônica confirmados por métodos sorológicos ou coprocópicos e a forma hepatoesplênica confirmada por varizes esofagógicas na endoscopia digestiva alta e/ou esplenomegalia na ultrassonografia de abdome. Na EHT os valores encontrados podem variar de 0 a 75, expressos em quilopascals (kPa), e quanto menor a elasticidade do tecido maior será o valor encontrado. Todos os pacientes foram submetidos a EHT com medidas do fígado e do baço. Foram realizadas dez medidas válidas em cada exame, com taxa de sucesso mínima de 60% e IQR de 30%. Para fins de contextualização, foram considerados como parâmetros de fibrose hepática os pontos de corte utilizados na Hepatite C. Até o momento, não há valores estabelecidos em relação a elastografia do baço.

RESULTADOS: A maioria (60%) dos pacientes era do sexo feminino e a média de idade de 52,7 anos (DP± 13,7). O valor da EHT variou de 4,4 a 71 kPa. Dez pacientes (50%) apresentaram valores menores que 9,5 kPa o que é compatível com fibrose leve a moderada. Os outros dez pacientes apresentaram valores acima de 9,5, o que corresponde a fibrose avançada. A mediana do valor da elastografia do baço foi de 71 Kpa variando de 33 a 75. Os resultados não se correlacionaram a achados clínicos, laboratoriais, endoscópicos e ultrassonográficos.

CONCLUSÃO: Nesta amostra, encontramos resultados dispersos não permitindo correlação com o espectro de manifestações clínicas da EHE. Com a continuidade do estudo, esperamos poder correlacionar os achados da elastografia do fígado e do baço com achados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos.

31. Biomarcadores séricos na monitorização do tratamento da hepatite C crônica com interferonpeguilado associado a ribavirina

Érica Godinho Menezes¹, Jordana G. Coelho-dos-Reis³, Ludmila Melo Cardoso³, Eric Bassetti Soares¹, Rodrigo Dias Cambráia¹, Luciana Diniz Silva^{1,2}, Vanessa Peruhype-Magalhaes³, Andréa Teixeira-Carvalho³, Olindo Assis Martins Filho³, Rosângela Teixeira^{1,2}. Orientador: Rosângela Teixeira.

1. Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

2. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

3. Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Minas Gerais.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A ativação imune secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) leva à produção de vários peptídeos biologicamente ativos, como citocinas e quimiocinas, em resposta ao processo de agressão ao parênquima hepático. Contudo, na prática, são pouco explorados os mecanismos imunes associados à cura ou não da infecção pelo HCV. Portanto, este estudo visa analisar aspectos da imunidade induzida pelo tratamento de pacientes com hepatite C crônica com interferonpeguilado (alfa-2a ou alfa-2b) associado à ribavirina através da caracterização do perfil panorâmico de citocinas/quimiocinas séricas em distintos momentos do tratamento.

PACIENTES E MÉTODOS: Estudo retrospectivo e longitudinal que incluiu 54 pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica, infectados por HCV genótipo 1, submetidos ao tratamento antiviral com interferonpeguilado(alfa-2a ou alfa-2b)

associado a ribavirina durante 48 semanas. Os pacientes foram categorizados como não respondedores (NR) (n=16), recidivantes (REC) (n=14) e com resposta virológica sustentada(RVS) (n=24). Coletas de sangue em veia periférica foram realizadas antes do tratamento (n=54 sendo 16 NR, 14 REC e 24 RVS), na 12ª semana (n=44 sendo 16 NR, 11 REC e 17RVS) e na 48ª semana (n=36 sendo 6 NR, 12 REC e 18RVS) de tratamento. Foram avaliadas as quimiocinasIL-8/CXCL8, RANTES/CCL5 MCP-1/CCL2, MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 e a citocina IFN- α por ensaio de citometria de fluxo (CytometricBeadArray - CBA). O grupo controle foi constituído por pré-doadores de sangue não infectados. Análise comparativa e quantitativa definiu o perfil sérico de citocinas e quimiocinas de pacientes NR, REC e com RVS em relação ao perfil observado na 12ª e 48ª semanas de tratamento. Pacientes e controles foram incluídos após assinatura do TCLE. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS: No período pré-tratamento, pacientes apresentaram níveis mais elevados das quimiocinas IL-8/CXCL8 (p<0.0001), RANTES/CCL5 (p<0.0006), MCP-1/CCL2 (p<0.0001), MIG/CXCL9 (p<0.0001) e IP-10/CXCL10 (p<0.0001) quando comparados aos controles. A quimiocina IL-8/CXCL8 estava reduzida no pré-tratamento de pacientes que apresentaram RVS comparados aos NR (p=0.0393). Observou-se aumento significativo dos níveis de IL-8/CXCL8 na 12ª semana de tratamento, comparado ao pré-tratamento (p<0.0431), em pacientes com RVS. Na 12ª semana de tratamento, os níveis de RANTES/CCL5 foram significativamente mais elevados em pacientes REC comparados a NR (p<0.0380). Níveis mais elevados de MCP-1/CCL2 e MIG/CXCL9 foram observados no período pré-tratamento dos pacientes com RVS comparados aos NR. Níveis reduzidos de IFN- α no pré-tratamento foram observados em pacientes com RVS comparados aos REC (p<0.0376) e NR (p<0.0101). Contudo, houve aumento significativo de IFN- α durante o tratamento em pacientes com RVS comparados aos NR (p=0.0094).

CONCLUSÃO: Os resultados sugerem que a IL-8/CXCL8 e o IFN- α séricos podem constituir biomarcadores sorológicos de RVS em pacientes com hepatite C crônica infectados pelo genótipo 1, tratados com interferonpeguilado e ribavirina. Em particular, o aumento significativo de IFN- α durante o tratamento observado em pacientes com RVS reforça a importância dessa citocina no processo de cura da hepatite C crônica de pacientes tratados com esquema duplo de interferonpeguilado associado a ribavirina.

Apoio Financeiro: FAPEMIG, CAPES, CNPq, PIBIC, FIOCRUZ, PDTIS, CPqRR

32. Cisto ovariano gigante como diagnóstico diferencial de ascite

Aline Maria de Oliveira Rocha.

Médica da Estratégia de Saúde da Família.

INTRODUÇÃO: Os cistos ovarianos são pequenas bolsas, preenchidas por um material líquido ou semi-sólido, que surgem em um ou em ambos os ovários, geralmente pequenos e assintomáticos, sendo muitas vezes descobertos por acaso durante a realização de um ultrassom de rotina. Em casos de neoplasias ovarianas é possível ocorrer ascite, porém não é comum que lesões benignas como cistos se tornem diagnóstico diferencial de ascite. Deste modo, este trabalho visa destacar a importância de uma investigação apurada em pacientes com ascite, inclusive por meio de exames complementares.

MÉTODOS: Foram realizadas entrevistas com a paciente e análise do prontuário e exames, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pela mesma.

RESULTADOS: J.D.S., feminino, 56 anos, notou crescimento do abdome com sensações episódicas de peso no baixo ventre em 2007, porém a busca por atendimento médico foi demorada. Em junho de 2009 fez exame sorológico, para esquistossomose, Anti-HBs e Anti-HCV com resultados negativos. Em outubro do mesmo ano, fez ultrassonografia abdominal acusando: litíase vesicular, hidronefrose direita, múltiplas lacunulações císticas com septações grosseiras tomando toda a pelve bilateralmente e medindo de 1 a 14 cm, ovários e útero não visíveis. Paciente negava fadiga, inapetência, corrimentos, sangramentos, disúria e atividade sexual. Ao exame físico, apresentou abdome globoso e sinal piparote positivo. O diagnóstico pré-operatório foi de tumoração ovariana, ascite e implantes neoplásicos. Em 8 de abril de 2010, foi submetida a uma laparotomia exploratória, sendo realizada histerectomia abdominal com anexectomia bilateral, lavado peritoneal e biópsia de omento. No procedimento, observou-se uma volumosa tumoração cística do ovário esquerdo ocupando o hipogástrico e mesogástrico estendendo-se até o apêndice xifóide, aderida à parede pélvica. Viu-se o útero em AVF, com dimensões 7x5x4 cm, superfície regular, consistência fibroelástica, móvel e anexo direito de aspecto normal. Fígado de aspecto normal, sem áreas sugestivas de implantes metastáticos.

CONCLUSÃO: A investigação adequada dos sinais e sintomas apresentados, além da ultrassonografia capaz de auxiliar no diagnóstico do tumor ovariano presente na cavidade abdominal, permitiram uma avaliação da dimensão da patologia e sua origem, viabilizando a formação da melhor conduta para o tratamento.

33. Consumo de café como fator protetor para esteatopati não alcoólica em obesos graves

Raffaella Kasprovic Barros. Orientador: Helma Pinchermel Cotrim.

Universidade Federal da Bahia UFBA

INTRODUÇÃO: A obesidade é atualmente um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, com prevalência crescente em todas as faixas etárias, níveis socioeconômicos e culturais, além da forte associação com anormalidades do metabolismo dos lipídios, resistência insulínica (RI), disglucemia e síndrome metabólica

(SM). A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é considerada componente hepático da SM e ocorre em 90 a 100% dos obesos graves. Seu espectro abrange a esteatose, esteatoepatite (EHNA), e pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Um dos principais fatores responsáveis pela maior gravidade do dano tissular hepático é a RI associada à obesidade, e a consequente elevação dos níveis intra-hepáticos de ácidos graxos livres e colesterol favorecendo a citotoxicidade, o estresse oxidativo, e a evolução da doença para formas mais graves como cirrose. O consumo de cafeína e especificamente do café, tem sido associado com a menor progressão da fibrose na hepatite C, e mais recentemente, na DHGNA, entretanto na DHGNA do obeso grave esse tema ainda não foi bem estudado.

OBJETIVOS: Avaliar a relação entre consumo de café e gravidade histológica da DHGNA; avaliar a relevância da resistência à insulina (RI) e consumo de café nesses casos. **METODOLOGIA:** Estudo de corte transversal, que envolveu obesos graves (IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$) que foram submetidos à cirurgia bariátrica e biópsia hepática (Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade – BA). Critérios de inclusão: obesos graves com diagnóstico de DHGNA através da biópsia hepática. Critério de não-inclusão: menores de 18 anos; portadores de outra doença hepática que não DHGNA; portadores de doenças sistêmicas crônicas; história de ingestão alcoólica $> 20\text{g/dia}$. Avaliação clínica: Todos os pacientes responderam um questionário para quantificar o consumo de café e envolvendo as seguintes variáveis: sexo, idade, fatores de risco para NAFLD, ingestão alcoólica, e fatores relacionados a outras doenças hepáticas e sistêmicas. Todos foram submetidos ao exame físico e laboratorial (perfil hepático, lipídico, glicemia, insulina, AgHBs, anti HCV, ferritina e índice de saturação de transferrina), ultrassonografia de abdome e biópsia hepática durante a cirurgia. A RI foi considerada com o HOMA-IR ≥ 3 . Excluídos os diabéticos nessa avaliação. A avaliação do consumo de café (CC): os pacientes foram classificados de acordo com o consumo de café em 3 grupos: G1 - CC $< 200\text{ ml/dia}$; G2 - CC $\geq 200 - 400\text{ ml/dia}$ e G3 - CC $> 400\text{ ml/dia}$. Estudo histológico: realizado no CPqGM - FIOCRUZ – BA. O diagnóstico histológico de DHGNA (esteatose e NASH) foi feito de acordo com os critérios da NASH *Clinical Research Network* 2011. Banco de dados e cálculos estatísticos - programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008). Foram analisados: média, desvio padrão, mediana (Md) e intervalo interquartil (IIQ). Aspectos Éticos: o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia e validado no CEP do Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz (CEP-CPqGM) da FIOCRUZ-BA. Todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS: Foram avaliados 100 pacientes obesos no período de setembro/13 a abril/14. A média de idade foi de $37,4 \pm 9,5$ anos, 69% deles eram do sexo feminino, com média de IMC foi de $41,6 \pm 4,8\text{ kg/m}^2$. O consumo de café foi relatado por 78% (78/100) dos obesos, sendo 53,5% integrantes do grupo 1, 25,3% do grupo 2, e 21,2% no grupo 3. A média do índice de resistência à insulina foi semelhante em todos os grupos (HOMA-IR [Md: 4,2 (IIQ:3,08 - 6,15) vs Md: 3,7 (IIQ: 2,7 - 7,19) vs Md: 4,5 (3,05 - 5,7), $p = \text{NS}$]. A análise histológica de 80 pacientes evidenciou: 17,5% (14) dos casos com histologia normal, 18,8% (15) com esteatose e 63,7% (51) com esteatoepatite e fibrose (graus 1 ou 2). A tabela abaixo mostra a relação entre o consumo de café e a presença de NASH com ou sem fibrose.

Grupo - Consumo de café (mL/dia)	NASH com ou sem fibrose*
G1 – 200 ml/dia	69%
G2 - $\geq 200 - 400\text{ml/dia}$	63,2%
G3 - $> 400\text{ml/dia}$	52,6%

* $p=0,465$

CONCLUSÃO: O diagnóstico de esteatoepatite com fibrose foi menos frequente em pacientes obesos graves que ingeriam maior volume de café por dia; a relação entre consumo de café e RI não foi observada; em obesos graves o maior consumo diário de café parece ser um fator protetor contra formas mais graves da DHGNA como esteatoepatite e fibrose.

34. Curva de aprendizado e variabilidade intraobservador da elastografia transitória em pacientes com hepatite crônica C com ou sem coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana

Hugo Perazzo

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

INTRODUÇÃO: A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. A coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um dos principais fatores de progressão da fibrose hepática até o estágio de cirrose e suas complicações. O correto estadiamento da fibrose hepática tem implicações no prognóstico, no início de rastreamento de hipertensão portal e carcinoma hepatocelular e na decisão terapêutica dos pacientes infectados pelo VHC com ou sem co-infecção pelo VIH. A elastografia transitória pelo FibroScan® (EchoSens, Paris, França) é um método não-invasivo que estima o estágio de fibrose baseado na elasticidade hepática. A elastografia transitória é um exame simples, rápido apresentando desempenho diagnóstico e valor prognóstico extremamente validados na última década. Porém poucos estudos recentes descreveram resultados controversos quanto sua reprodutibilidade e até a presente data nenhum estudo avaliou a curva de aprendizado do método.

OBJETIVOS: Os objetivos primários deste estudo foram avaliar a variabilidade intraobservador e a curva de aprendizado da elastografia transitória em pacientes com hepatite crônica C com ou sem coinfeção pelo VIH.

MATERIAIS E MÉTODOS: Este estudo de corte transversal foi realizado no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) na Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). Foram analisados retrospectivamente os resultados de pacientes infectados pelo VHC \pm VIH submetidos ao estadiamento da fibrose hepática pela elastografia transitória no período de Janeiro de 2012 à Abril de 2014. Os critérios de inclusão foram (i) idade > 18 anos; (ii) infecção crônica pelo VHC \pm VIH e (iii) presença de duas medidas de elastografia transitória realizadas no mesmo dia pelo mesmo operador. Pacientes com doença hepática crônica de outras etiologias e resultado da elastografia transitória considerada como não-interpretável em pelo menos uma medida foram excluídos. Todos os exames foram realizados pelo mesmo operador desde seu início no treinamento na realização da elastografia transitória. O resultado da exame foi considerada como a mediana de 10 medidas válidas. Os exames foram definidos como interpretáveis caso respeito dos seguintes critérios: (i) 10 medidas válidas; (ii) taxa de sucesso (relação entre número de medidas válidas e número total de medidas) $> 60\%$ e relação do Inter-quartil range (IQR) / mediana da elasticidade hepática $< 30\%$. A ausência de pelo menos um dos critérios descritos acima determinou resultado da elastografia transitória como não-interpretável. O estadiamento da fibrose hepática foi definida pela conversão dos resultados da elastografia para os estágios de METAVIR baseando-se na classificação proposta por Castera *et al.*: < 7.1 como F0F1, 7.1–9.4 como F2, 9.5–12.4, como F3 and > 12.4 kPa como F4. Fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose hepática foram definidas como $F \geq 2$, $F \geq 3$ e $F = 4$, respectivamente.

As variáveis numéricas foram descritas como medianas (IQR) e as discretas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Os resultados de elastografia foram comparados pelo teste de sinais de Wilcoxon para variáveis numéricas pareadas e teste de McNemar para variáveis discretas pareadas. A correlação entre as duas medidas foram analisadas pelo índice de correlação de Spearman. A concordância entre as medidas pareadas foi analisada utilizando o índice de Kappa (κ) e coeficiente de correlação intraclass (ICC). A curva de aprendizado foi descrita levando em consideração a concordância das medidas pareadas em relação à experiência do operador como muito baixa (< 100 exames), baixa (101-300 exames), moderada (301-500 exames) ou alta (> 500 exames).

RESULTADOS: Foram analisados 826 exames realizados pelo mesmo operador em 544 pacientes durante seu treinamento, onde 163 pacientes apresentavam infecção pelo VHC \pm VIH e pelo menos duas medidas da elastografia transitória no mesmo dia. Após exclusão de 38 pacientes por não-interpretabilidade de pelo menos uma medida da elastografia transitória (10 pacientes na primeira, 20 na segunda e 8 em ambas medidas), 125 pacientes (total de 250 exames) foram incluídos na análise final. A primeira medida [mediana (IQR)] da elastografia transitória foi estatisticamente superior à segunda medida [10.0 (6.8-15.1) versus 9.5 (6.3-14.9) kPa, $p=0.015$]. A concordância geral pelo índice de Kappa [erro-padrão] para estadiamento de fibrose, diagnóstico de fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose foi 0.67 [0.05], 0.70 [0.06], 0.74 [0.09], 0.84 [0.09] e 0.77 [0.09]. O coeficiente de correlação intraclass geral [Intervalo de Confiança à 95%] entre as medidas pareadas foi de 0.926 [0.901-0.951]. Apesar de boa correlação entre as duas medidas (Spearman = 0.906; $p < 0.0001$), 24% dos pacientes apresentaram discordância em pelo menos 1 estágio e 6% em dois ou mais estágios de fibrose entre a primeira e segunda medidas.

A correlação e a concordância entre as medidas pareadas avaliadas pelo índice de Kappa e pelo coeficiente de correlação intra-classes melhoraram diretamente

Tabela 1. Correlação e concordância entre duas medidas pareadas da elastografia transitória realizadas pelo mesmo operador no mesmo dia de acordo com a experiência adquirida durante seu treinamento.

Experiência do operador (em número de exames)	Muito baixa (0-100) n=13	Baixa (101-300) n=38	Moderada (301-500) n=31	Alta (> 500) n=43	Total n=125
Kappa (erro-padrão)					
Estadiamento de fibrose	0.54 (0.17)	0.72 (0.11)	0.54 (0.11)	0.66 (0.09)	0.67 (0.05)
Fibrose significativa ($F \geq 2$)	0.56 (0.25)	0.78 (0.16)	0.67 (0.18)	0.46 (0.13)	0.74 (0.09)
Fibrose avançada ($F \geq 3$)	0.58 (0.25)	1.00 (0.16)	0.78 (0.18)	0.72 (0.15)	0.84 (0.09)
Cirrose ($F = 4$)	0.63 (0.26)	0.84 (0.16)	0.61 (0.18)	0.81 (0.15)	0.77 (0.09)
Correlação entre medidas					
Primeira medida (IQR)	7.6 (6.7-9.8)	6.5 (5.4-12.1)	12.0 (8.6-20.4)	11.6 (9.4-19.0)	10.0 (6.8-15.1)
Segunda medida (IQR)	6.6 (4.9-9.1)	6.5 (4.8-11.1)	10.5 (8.6-19.2)	11.3 (8.1-18.0)	9.5 (6.3-14.9)
Valor de p entre medidas *	0.030	0.663	0.070	0.388	0.015
Índice de Spearman (valor p)	0.586 (0.0353)	0.872 (< 0.0001)	0.820 (< 0.0001)	0.888 (< 0.0001)	0.906 (< 0.0001)
Coeficiente de correlação intraclass (95% IC)	0.748 (0.504-0.993)	0.966 (0.945-0.987)	0.838 (0.732-0.944)	0.963 (0.942-0.965)	0.926 (0.901-0.951)
Discordância n (%)					
Pelo menos 1 estágio	4 (31)	6 (16)	10 (32)	10 (23)	30 (24)
2 ou mais estágios	2 (15)	0 (0)	2 (7)	3 (7)	7 (6)

* Comparação pelo teste estatístico de Mann-Whitney.

proporcional à experiência do operador (Tabela 1). No estadiamento da fibrose hepática, o índice de Kappa e coeficiente de correlação intra-classes passaram de 0.54 [0.17] para 0.66 [0.08] e 0.748 [0.504-0.993] para 0.963 [0.942-0.965] na evolução da experiência do operador de muito baixa para alta, respectivamente. Os índices de correlação e de concordância foram aceitáveis após acúmulo de experiência do operador superior à realização de 100 exames.

CONCLUSÃO: A elastografia transitória parece apresentar baixa variabilidade intra-observador apesar de proporção não negligenciável de pacientes com discrepância de pelo menos 1 estágio de fibrose entre as duas medidas. O ponto de corte de 100 exames poderia ser considerado para caracterizar o operador como experiente.

35. Distúrbio da microcirculação na cirrose

Anderson Brito de Azevedo Silva. Orientador: Renata de Mello Perez, Cristiane Villela Nogueira, Raquel Castiglione.

INTRODUÇÃO: Pacientes cirróticos apresentam alterações hemodinâmicas importantes com a progressão da doença. As alterações circulatórias são marcadas por uma redução da resistência vascular periférica e um aumento do débito cardíaco, caracterizando uma circulação hiperdinâmica, importante marco de gravidade da doença. Um distúrbio microcirculatório pode estar presente na cirrose, contribuindo para a fisiopatogenia da disfunção múltipla orgânica observada nos estágios mais avançados, já que as alterações circulatórias são similares às aquelas descritas nas síndromes de resposta inflamatória sistêmica e sepse. Os principais desarranjos microcirculatórios observados nessas condições são: densidade de capilares funcionais reduzida e uma velocidade de hemácia reduzida. Considerando a cirrose um estado inflamatório, levantamos a hipótese de haver alterações da microcirculação, provavelmente por causas multifatoriais, desde mudanças reológicas até alterações endoteliais. Esse distúrbio microvascular seria reversível após o transplante do fígado. Estas alterações microcirculatórias não foram descritas na literatura até o momento, e seus resultados podem nos auxiliar a compreender o processo de descompensação do paciente cirrótico ("acute on chronic disease").

OBJETIVOS: O objetivo desse estudo foi avaliar o perfil microcirculatório dos pacientes com cirrose nos diferentes estágios da doença, além de avaliar o impacto do transplante de fígado nesse perfil.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram incluídos pacientes cirróticos ambulatoriais do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- UFRJ e da Unidade de Transplante Hepático do Hospital Adventista Silvestre, de Fevereiro de 2013 até Junho 2014. Os pacientes foram classificados conforme o escore *Child-Pugh* em A, B ou C e comparados com um grupo controle de indivíduos saudáveis. Os critérios de exclusão eram: idade maior que 70 anos, tabagismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doença coronariana, carcinoma hepatocelular, uso de interferon nos últimos 3 meses, uso de corticoide, hemorragia digestiva alta, paracentese de grande volume nas últimas 2 semanas e gravidez. Os pacientes submetidos ao transplante de fígado durante esse período foram reanalisados 1 mês após o procedimento. Foram coletados exames laboratoriais para classificação do *Child-Pugh*. Avaliação microcirculatória: Realizada através de videocapilaroscopia de leito ungueal. As imagens foram gravadas para posterior análise pelo *software Cap Image*. A Densidade Capilar Funcional (DCF) foi definida por número de capilares/mm² contendo fluxo de hemácias. Um *cuff* de pressão de 1cm foi colocado na falange proximal para realização de isquemia por 1 minuto. A partir de uma única alça capilar foi calculado, após isquemia de 1 minuto, a velocidade de hemácia máxima, assim como o tempo levado para atingi-la. A *VHMax* foi obtida após isquemia, portanto, de um valor zero de velocidade. Logo, a relação da *VHMax*/*VHMax* foi utilizada para cálculo da Aceleração das Hemácias. Análise estatística: Os dados foram registrados e analisados com SPSS 17.0 para *windows*, e expressos como mediana. As comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o *One-Way ANOVA*. O *Turkey Post-Hoc Test* foi realizado para múltiplas comparações inter-grupos. A análise *t-student* foi realizada para análise das variáveis pareadas pré- e pós-transplante. Diferença estatística foi assumida com $p < 0.05$.

RESULTADOS: Foram analisados 43 indivíduos, sendo 11 controles, 10 *child A*, 9 *child B* e 13 *child C*. A média de idade foi de 53±8, 57±8, 54±7 e 57±11 anos, respectivamente. Na avaliação da DCF, o grupo controle apresentou maior número de capilares funcionais, com 53.3±15.6/mm², enquanto *child A* apresentou 40.4±13.3, *child B* 39.4±12.8 e *child C* 38.7±8.8/mm² (p -valor 0.032). Ao analisar a *VHMax*, os seguintes valores foram encontrados: 1.09±0.06, 0.99±0.09, 1.02±0.07 e 0.92±0.11 mm/s nos grupos controles, *child A*, B e C respectivamente (p -valor 0.001). Os tempos (*TVHMax*) foram de 3.0, 5.0, 5.0 e 7.0 segundos, nos grupos controle, *child A*, B e C, respectivamente (p -valor 0.002). A aceleração encontrada foi de 0.38mm/s² no grupo controle, 0.22mm/s² no *child A*, 0.16mm/s² no *child B* e 0.15mm/s² no *child C* (p -valor <0.001). Quatro pacientes (12.5%) foram submetidos ao transplante e após 1 mês, apresentaram melhora dos parâmetros com *VHMax* 1.02±0.07 vs 1.07±0.08 mm/s (p -valor 0.11), Tempo 6.0±1.7 vs 3.0±0.6 seg (p -valor 0.16), Aceleração 0.20±0.01 vs 0.32±0.08 (p -valor 0.28), DCF de 40.5±18.8 vs 50.84±12.4 (p -valor 0.08), pré- e pós- transplante, respectivamente.

CONCLUSÃO: Esse estudo descreve as características microcirculatórias de pacientes cirróticos. As características demográficas foram semelhantes entre os grupos. Os pacientes cirróticos apresentaram uma DCF reduzida em relação ao controle, refletindo uma menor quantidade de capilares perfundidos. Esta alteração pode ser explicada pelo mecanismo de formação de *shunts* pré-capilares, descritos em outras condições inflamatórias como a sepse, por exemplo, em que ativação de Óxido Nítrico Sintetase induzida por citocinas inflamatórias provocariam a formação destes *shunts*, impedindo a perfusão na fase terminal, o capilar. Além disso, os pacientes cirróticos levaram um tempo maior para alcançarem a velocidade de hemácia máxima, com uma menor aceleração das hemácias na microcirculação

quanto pior a classificação de *child*. Algumas hipóteses são levantadas para explicar essa alteração, dentre elas, a possibilidade de haver alterações das características reológicas, haja vista ser esta dependente da osmolaridade, que se encontra reduzida na cirrose decorrente da hiponatremia determinada pela hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, a inflamação já previamente descrita na cirrose provocaria uma ativação do endotélio vascular com aumento na expressão de moléculas de adesão vascular, sendo esta outra característica determinante na alteração reológica, dificultando a passagem da hemácia através do capilar, reduzindo sua aceleração pela adesividade ao endotélio. Este estudo descreve pela primeira vez as alterações microcirculatórias na cirrose, além de sua normalização após 1 mês de transplante hepático. Com ele, pode-se sugerir que a cirrose promove um efeito negativo sobre a microcirculação, com prejuízo no fluxo de hemácias decorrente de prováveis alterações reológicas por hiposmolaridade e inflamação, hipóteses a serem estudadas em futuras análises. Esses dados podem auxiliar nas pesquisas de mecanismos fisiopatogênicos das lesões multiorgânicas indolentes presentes na evolução da cirrose e suas potenciais relações com perfusão, trazendo à luz apenas uma pequena parte de um grande problema, o distúrbio microcirculatório.

36. Efeito do probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG sobre fibrose e inflamação hepática em modelo de hepatopatia colestática crônica em ratos Wistar machos

Thais Ortiz Hammes, Renata Leke, Thayssa Dalla Costa Escobar, Laisa Beduschi Fracasso, Fabíola Schons Meyer, Michael Everton Andrades, Themis Reverbel da Silveira. Orientador: Themis Reverbel da Silveira.

INTRODUÇÃO: A fibrose hepática é a resposta cicatricial às lesões celulares agudas ou crônicas do fígado. A cicatriz fibrótica é o resultado entre a capacidade de produção e degradação de MEC, sendo a falha nos mecanismos de fibrólise, exercido pela atividade coordenada de metaloproteinases de matriz (MMP) e seus inibidores, determinante na progressão da fibrose. Aumento da atividade da MMP-2 e MMP-9 é encontrado em ratos induzidos à fibrose por ligadura de ducto biliar (LDB). Componentes microbianos, oriundos do intestino, podem induzir resposta inflamatória no fígado do hospedeiro principalmente via receptores do tipo *Toll 4* (TLR4) que, quando ativados, induzem a expressão de citocinas inflamatórias, como interleucina (IL) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O papel do TLR4 na fibrogênese hepática é de tal forma pronunciado que estudos com ratos mutantes para TLR4 mostraram resistência ao desenvolvimento de fibrose hepática. O probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) é uma bactéria Gram-positiva e anaeróbica que quando administrada em seres humanos resiste às secreções gástricas e biliares e adere à mucosa intestinal, colonizando-a. Probióticos já foram testados em diferentes hepatopatias, tais como encefalopatia hepática e esteatohepatite não-alcoólica. O raciocínio para o seu uso tem alicerce nos benefícios dos probióticos sobre a homeostase do eixo entero-hepático, traduzido por reduções na endotoxemia e nos níveis de amônia circulantes.

OBJETIVOS: Avaliar o efeito do tratamento do *Lactobacillus rhamnosus* GG no processo inflamatório, no estresse oxidativo e na fibrose hepática em modelo de hepatopatia colestática crônica em ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS: Ratos Wistar machos adultos (250-300g) foram divididos aleatoriamente em quatro grupos. Os grupos controle operado (CO) e controle probiótico (Ctrl-P) sofreram incisão cutânea e muscular com exposição do fígado para fora da cavidade abdominal, porém sem sofrer ligadura do ducto biliar. Nos grupos ligadura do ducto biliar (LDB) e ligadura de ducto biliar com probiótico (LDB-P) foi realizada a técnica de ligadura descrita por Butterworth. Nesta técnica o fígado é exposto para fora da cavidade abdominal e invertido. Duas ligaduras são realizadas: uma próxima a junção dos ductos biliares hepáticos e a outra acima da junção com os ductos pancreáticos e biliar comum. O espaço entre as ligaduras é seccionado para garantir a impossibilidade de fluxo biliar. Duas semanas após as cirurgias, os ratos foram randomizados para os seguintes grupos: CO e LDB receberam 1 mL de solução tampão-fosfato e os grupos Ctrl-P e LDB-P receberam 1 mL de solução tampão-fosfato contendo 2,5 x 10⁷ unidades formadoras de colônia do probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Os animais receberam administrações diárias destas soluções por gavagem durante duas semanas e ficaram 5 dias sem recebê-las para então serem eutanaziados. Para a coleta das amostras os ratos foram anestesiados e aproximadamente 3 mL de sangue foram coletados por punção cardíaca do ventrículo esquerdo, acondicionados em tubo com heparina-lítica para posterior análise bioquímica. O sangue foi centrifugado a 4000 rpm por 10 minutos para a obtenção do plasma e este foi imerso em nitrogênio líquido. O animal foi então perfundido com 50 mL de PBS, o fígado foi coletado e amostras armazenadas em nitrogênio líquido e formalina. Para a avaliação do estresse oxidativo foi realizada a determinação do conteúdo de sulfidrilas da amostra, bem como a dosagem da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Para a análise de marcadores inflamatórios e de fibrogênese foi avaliada a expressão gênica das proteínas IL-6, TLR4, TNF- α , TGF- β , MMP2 e MMP9 pela técnica de reação em cadeia da polimerase em Tempo Real (qRT-PCR). A avaliação do conteúdo de colágeno no tecido hepático foi realizada através da quantificação das lâminas coradas com *Picrosirius Red*. Para esta técnica, foram obtidas fotos de três campos com aumento de 100 vezes para cada lâmina com auxílio do programa *Q Capture Pro Software v.5.1.1.14* (Q Imaging Co. Burnaby, BC, Canada). As imagens foram quantificadas utilizando o programa Photoshop CS6 onde a cor vermelha, que representa positividade para as fibras de colágeno, foi selecionada como primeiro plano e a cor que representava o tecido hepático, como

segundo plano. O valor em pixels relativo ao primeiro plano e ao valor do somatório do primeiro e segundo planos a foram anotados e transformados em percentual. A médias dos percentuais obtidos nos 3 campos de cada lâmina foram utilizados para os cálculos estatísticos. Para verificar 0,5 desvios padrão de diferença entre o grupo induzido à fibrose e o grupo induzido à fibrose tratado com probiótico, foi calculado 6 animais para cada grupo. Foi considerada 15% de mortalidade no pós-operatório nos quatro grupos e 50% nos grupos com ligadura de ducto biliar. Perfazendo um total de 36 animais. Os dados obtidos neste trabalho serão apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. A análise de diferença entre as variáveis foi realizada através da análise de variância ANOVA de uma via, seguida do teste de Bonferroni. Quando a distribuição das variáveis apresentaram-se de forma não Gaussiana, foi empregado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn. O nível de significância adotado foi de 5%. Para o processamento e análise dos dados utilizaremos os programas *Excel 2007* e *GraphPad 5.0*. Este projeto foi encaminhado à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aprovado sob o número 12-0312.

RESULTADOS: Os valores plasmáticos de albumina, aminotransferases e amônia não apresentaram diferença entre os grupos. Os níveis de bilirrubinas totais, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina foram maiores nos grupos com ligadura de ducto biliar em relação aos controles ($p < 0,05$) porém o tratamento com LGG não alterou estes parâmetros. A ligadura de ducto biliar aumentou a expressão gênica de TNF- α , MMP2 e MMP9 ($p < 0,05$) porém sem alteração significativa com o tratamento com LGG. Os grupos LDB e LDB-P apresentaram aumento na expressão gênica de TLR4 quando comparado ao grupo Ctrl-P ($p < 0,05$), porém o mesmo não ocorreu em relação ao grupo CO. A expressão gênica de IL-6 foi maior nos grupos com ligadura de ducto biliar em relação aos controles ($p < 0,01$), no entanto, o tratamento com LGG reduziu a expressão de IL-6 quando comparado ao grupo LDB ($p < 0,05$). A expressão de TGF- β foi maior no grupo LDB em comparação aos grupos CO e Ctrl-P ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). O grupo LDB-P não diferiu do grupo CO para expressão gênica de TGF- β . Ambos os grupos ligadura de ducto biliar tiveram aumento na expressão de TGF- β em relação do grupo Ctrl-P ($p < 0,01$). A quantificação das lâminas de *Picrosirius* mostrou que os grupos LDB e LDB-P apresentaram quantidades maiores de fibras de colágeno quando comparado aos grupos CO e Ctrl-P ($p < 0,001$) porém o grupo LDB-P apresentou valores menores que o grupo LDB ($p < 0,05$). A enzima superóxido dismutase (SOD) não foi diferente entre os grupos. A atividade da enzima antioxidante catalase (CAT) bem como os níveis de sulfidril foram menores nos grupos com ligadura de ducto biliar em relação aos controles ($p < 0,05$). A relação SOD/CAT foi significativamente maior nos grupos com ligadura quando comparado aos controles ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: O tratamento com tratamento do *Lactobacillus rhamnosus* GG em ratos com ligadura de ducto biliar foi capaz de reduzir a fibrose hepática e a expressão gênica de IL-6 em modelo de hepatopatia colestatória crônica em ratos.

37. Elastografia por ARFI como preditor de suspensão da terapia tripla em pacientes com hepatite C

Christini Takemi Emori, Joel Schmillevitch, Sílvia Naomi Oliveira Uehara, Eunice Jandriana Nunes, Flavia Appel, Mirella Monteiro, Fabricia Silva Dias, Raimundo Araújo Gama, Roberto José de Carvalho-Filho, Ana Cristina Amaral Feldner, Ivonete Sandra Souza Silva, Antonio Eduardo Benedito Silva, Maria Lucia Ferraz. Orientador: Maria Lucia Ferraz.

Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

INTRODUÇÃO: A fibrose hepática avançada permanece como um dos preditores mais importantes de intolerância e ausência de resposta ao tratamento da hepatite C na era da terapia tripla.

OBJETIVOS: Comparar os pacientes com fibrose avançada submetidos à terapia tripla que suspenderam o tratamento (por eventos adversos ou ausência de resposta) versus aqueles com tolerância e carga viral indetectável até a semana 12, quanto às variáveis pré-tratamento e estimativa de fibrose, avaliada por Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI).

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram incluídos 61 pacientes candidatos ao tratamento com terapia tripla (inibidor de protease), com graus de fibrose F3-F4 na biópsia hepática (Metavir), no período de setembro de 2013 a agosto de 2014. Pacientes com níveis de albumina $< 3,5$ g/dL e plaquetas < 100.000 não foram incluídos para tratamento. Dos 61 pacientes incluídos na terapia tripla, 42/61 (69%) realizaram ARFI pré-tratamento. O índice de fibrose hepática pelo ARFI foi expresso pela média dos valores obtidos em metros/segundo (m/s). Os pacientes foram classificados em dois grupos: suspensão do tratamento (grupo 1) e continuidade do tratamento na semana 12 com carga viral indetectável (grupo 2), sendo comparados quanto à média do ARFI e outras variáveis pré-tratamento, para avaliar como possíveis fatores preditores de suspensão precoce do tratamento.

RESULTADOS: Dos 42 pacientes incluídos que realizaram ARFI, 18 (43%) suspenderam (grupo 1) e 24 (57%) mantiveram tratamento na semana 12, com carga viral indetectável (grupo 2). A média de ARFI foi de $2,55 \pm 0,61$ e $2,37 \pm 0,65$ para grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,38$). A média do índice ALT foi de $2,84 \pm 1,27$ e $2,93 \pm 1,74$ para os grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,87$). A média do índice de AST foi de $2,88 \pm 1,68$ e $2,71 \pm 1,62$ para os grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,73$). A média de IMC foi de $27,9 \pm 4,5$ e $27,5 \pm 4,9$ para os grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,78$).

CONCLUSÃO: Neste estudo o valor de ARFI não foi um preditor para suspensão precoce de terapia tripla nos pacientes com fibrose avançada, assim como os valores de IMC, AST e ALT. Somente variáveis relacionadas à pior função hepática (albumina e plaquetas) parecem ser preditores de pior resposta, sendo que pacientes com níveis baixos desses parâmetros não foram incluídos para tratamento no presente estudo.

38. Elastografia hepática e sua relação com complicações da cirrose em um follow-up de 24 meses

Fernanda Gdalevici Miodownik

OBJETIVO: Avaliar a relação entre o valor basal da elastografia hepática transitória (EHT) e sua relação sua relação com o surgimento de ascite, encefalopatia, varizes de esôfago, hemorragia digestiva, carcinoma hepatocelular (CHC) e com a sobrevida; em um período de 24 meses.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo retrospectivo, em pacientes cirróticos de qualquer etiologia submetidos a elastografia hepática, com sonda M, entre 2011 e 2012, e que mantiveram o acompanhamento por pelo menos 24 meses. O exame era considerado confiável com 10 medidas válidas e IQR $< 30\%$. No momento da EHT, foram também avaliadas variáveis antropométricas (peso e altura), clínicas (presença de hipertensão, diabetes) e laboratoriais (plaquetas, alanina aminotransferase – ALT, aspartatoaminotransferase – AST e gamaGT (GGT)). Foram avaliados os seguintes desfechos: ascite, encefalopatia, varizes de esôfago, hemorragia digestiva, carcinoma hepatocelular (CHC) e evolução para óbito ou transplante em 24 meses.

RESULTADOS: Foram incluídos 100 pacientes com cirrose hepática com valores de elastografia compatíveis com grau de fibrose F4, de acordo com os pontos de corte estabelecidos na literatura para doença de base. O tempo de acompanhamento médio foi de 30 ± 4 meses. 61% dos pacientes eram sexo masculino, idade média de 63 ± 12 anos, peso 74 ± 15 kg. Em relação à etiologia da cirrose, 73% apresentavam cirrose pelo vírus C, 11% por doença hepática gordurosa não alcoólica, 5% hepatite autoimune, 3% hepatite crônica B, 2% por álcool e 6% por outras causas. A mediana da EHT foi de 22,7Kpa ($12,5 - 75$ Kpa) e intervalo interquartil de 17,3 - 32,3 Kpa. A ALT apresentava-se elevada em 59% da amostra, a AST em 63% e a GGT em 79%. Em 80% dos pacientes havia plaquetopenia. Em relação a comorbidades, 40% eram diabéticos e 50% hipertensos. No momento da realização da elastografia, 56% apresentavam varizes de esôfago (VE) ou gástricas. No seguimento, 94% dos pacientes permaneceram em acompanhamento, 2% evoluiu para transplante e 4% para óbito. Complicações registradas nesse período: ascite foi observada em 14%, encefalopatia em 10% e 12% apresentaram sangramento digestivo. Na amostra analisada, 6% dos pacientes evoluiu com surgimento de varizes de esôfago ou gástricas. No total de pacientes estudados, 10% apresentaram CHC, evolutivamente. Na análise comparativa, houve associação entre os valores da elastografia basal com o surgimento de varizes (18,8 Kpa/12,5 – 64 Kpa) vs 32,1 Kpa ($20,9 - 48$ Kpa) ($p=0,015$) e ascite (21,1 Kpa/12,5-49,7Kpa) comparado com 27,5 Kpa ($14,3 - 70,6$ Kpa) ($p=0,014$). Não houve associação entre o valor basal da elastografia e desenvolvimento de encefalopatia ($p=0,15$), CHC ($p=0,17$) e hemorragia digestiva ($p=0,26$).

CONCLUSÃO: Nesse estudo observamos valores preditivos de elastografia para o desenvolvimento de ascite (mediana 27,5 Kpa) e varizes de esôfago (mediana 32,1 Kpa). Apesar de 10% dos pacientes apresentarem CHC, não foi encontrada relação entre elastografia basal e esse desfecho com significância estatística. É possível que o tempo de acompanhamento influencie esta variável. A elastografia pode ser útil no acompanhamento de portadores de cirrose hepática, podendo ser usada como valor preditivo para o aparecimento das complicações frequentes na história natural da doença e auxiliando no diagnóstico precoce.

39. Encapsulated whole bone marrow cells improve survival in Wistar rats after 90% partial hepatectomy

Carolina Uribe Cruz^{1,3}, Carlos Oscar Kieling², Mónica Luján López^{1,3}, Alessandro Osvaldi⁵, Gustavo Ochs de Muñoz^{1,4}, Themis Reverbel da Silveira^{2,4}, Roberto Giugliani^{1,3,4}, Ursula Matte^{1,3,4}.

1. Gene Therapy Center, 2. Experimental Hepatology and Gastroenterology Laboratory from Experimental Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 3. Post Graduation Program on Genetics and Molecular Biology, 4. Post Graduation Program in Adolescent and Child Health, 5. Post-Graduation Program in Surgery from Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BACKGROUND & AIMS: Acute liver failure (ALF) is characterized by the sudden loss of liver function that results in jaundice, coagulopathy and hepatic encephalopathy in a previously healthy individual. If not treated it can lead to renal and multiple organ failure, coma, and death. Orthotopic liver transplantation is the treatment of choice for ALF although the lack of a suitable donor in a short period of time can limit the success of this therapy. The use of bone marrow-derived cells in regenerative medicine has grown in the past years. Their efficacy has been shown in animal models of both chronic and acute liver diseases. They present several advantages when compared to hepatocytes as they are readily available, and can be expanded in vivo or in vitro. In addition, the use of autologous cells would eliminate the need for immunosuppressants. In this study, we investigate the paracrine effect of encapsulated whole bone marrow cells in a liver failure model.

METHODS: Encapsulated cells or empty capsules were implanted in rats submitted to 90% partial hepatectomy. The survival rate was assessed during 10 days. Another group of animals were euthanized at 6, 12, 24, 48 and 72 hours after partial hepatectomy to study expression of cytokines and growth factors crucial for liver regeneration. Also, we assessed the regeneration rate and mechanisms of cell death.

RESULTS: Whole bone marrow group showed a higher survival rate compared to empty capsules group. Gene expression related to early phase of liver regeneration at 6 hours post hepatectomy were decreased in encapsulated cells group, whereas genes related to regeneration were increased at 12, 24 and 48 hours compared to empty capsules group. Liver weight increased gradually after hepatectomy and whole

bone marrow showed lower regeneration rate at 72 hours compared to empty capsules group. The expression and activity of Caspase 3 were increased in the whole bone marrow group. In contrast, lysosomal- β -glucuronidase activity was elevated in empty capsules group.

CONCLUSIONS: In the present study we showed that encapsulated WBM cells increase ten day survival in a model of 90% PH by acting very early in the regenerative process. At 6 hours post 90% PH the synthesis of inflammatory cytokines in the liver was reduced. Moreover, the expression of factors abrogating liver regeneration (such as Tgf β and Socs3) was increased from 12 hours on, thus suggesting a decrease in the pace of liver regeneration through the secretion of paracrine factors. We evaluated the expression of inflammatory cytokines IL-6, Tnf- α and Nf κ -B that are pivotal for the beginning of liver regeneration. We observed that these cytokines were all decreased in WBM group at 6 hours after 90% PH. We then hypothesized that this reduction could be, at least in part, due to a decreased signaling by Kupffer cells. However, no differences in expression of Tl-4 and its mediator Myd88 were detected between groups. Consistent with this decrease in genes related to the promotion of early regenerative phase, Hgf was also not increased in WBM group, except at 24 hours post 90% PH., the expression of Tgf- β , was markedly increased in WBM group between 12 and 48 hours. In addition to that, the expression of Socs3, was also increased in WBM group. Taken together, these data suggests that encapsulated WBM are increasing survival by decreasing liver regeneration rate. Only at 72 hours WBM group showed a decreased regeneration rate compared to EC group. It is important to stress that this rate of regeneration is evaluated by the weight of the remaining liver. Thus, a more precise measure of regeneration rate would be mitotic index or hepatocyte number. However, when we evaluate these parameters we found no differences between the WBM group and EC group. Nevertheless, the internuclear distance was smaller in WBM group, suggesting that hepatocytes were smaller when compared with EC group. Therefore, these results point to the fact that hepatocytes of EC group are swelled and this may contribute to an increase in the remnant liver weight. Cell swelling is an indication of hydropic degeneration, as observed by López et al. 2014 in the 90% PH model. This led us to hypothesize that WBM group's hepatocytes are healthier than EC group's hepatocytes, maybe due to protective cell death. Both Caspase 3 gene expression and activity were increased in the WBM group. Furthermore, Gusb activity, a marker of necrosis, was lower in WBM group. These results indicate that in the WBM group the predominant mechanism of cell death is apoptosis whereas in the EC group it is necrosis. In summary the results presented here show that encapsulated WBM cells increase survival in a model of 90% PH, reduce the expression of genes involved in liver regeneration, such as TNF- α , NF κ -B, IL-6, and HGF, and increase those responsible to end hepatocyte division, as TGF- β and SOCS-3. In addition of that, these cells favor apoptotic cell death and decrease necrosis, thus increasing long term survival.

40. Frequência de autoanticorpos em pacientes com hepatite delta na Amazônia brasileira: estudo piloto

Cavalcante, B.M¹. Lobato, C². Stocker, A¹. Schinoni, M.I¹. Paraná, R1¹. Orientador: Raymundo Paraná Filho.

1. Universidade Federal da Bahia.
2. Serviço de Atendimento Especializado (SAE) – ACRE.

INTRODUÇÃO/OBJETIVO: A infecção crônica pelos vírus Delta (VD) constitui um sério problema de saúde pública mundial, estima-se que 18 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo. Esta infecção, esta associada a quadros de esplenomegalia anormalmente aumentada quando comparada a esplenomegalia observada na cirrose hepática por outras etiologias³. Na década de 80 o vírus da hepatite delta foi descrito em associação a fenômenos de autoimunidade, principalmente com o

Table 1 – Patient demographics.

Patient characteristics	HB/HD n:23	HB n:15
Media de Idade (DP)	39,8 ± 12,7	44 ± 13
Sex		
Male	65% (15)	80% (12)
Fem	35% (8)	20% (3)
Race (%)		
Mulatto	92%	86%
Black	0%	7%
Caucasian	4%	7%
Ameridian	4%	0%
Treatment	Naive	Naive

anticorpo anti-LKM-3 4,5, todavia estes estudos foram realizados em outra população de pacientes com perfil genético diferente do encontrado na população Brasileira e infectados com o Genótipo 1 do VD. Em função dos antecedentes que implicam o vírus da hepatite delta com fenômeno de auto-imunidade, este trabalho objetivou avaliar a presença de auto anticorpos inespecíficos em portadores de hepatite delta, genótipo 3 da Amazônia Brasileira.

MATERIAIS E MÉTODOS: Um total de 38 pacientes, 23 HDV positivo e 15 AgHBs positivo, foram triados do banco de dados do serviço de gastro-hepatologia do HUPES em associação ao Serviço de Atendimento Especializado do Acre (SAE).

RESULTADOS: Não foi observado positividade específica à frequência dos auto anticorpos (Anti-LKM, Fator Antinúcleo (FAN), Antimitocôndria e Antimúsculo Liso), entre os pacientes estudados. Sendo evidenciado na investigação ecográfica que 52% dos pacientes do grupo de estudo, com média de idade de 39,36 anos ± 14, apresentavam esplenomegalia evidenciado, mas no grupo controle a esplenomegalia foi descrita em apenas 20%, com media de idade de 47 anos ± 13.

CONCLUSÃO: Os achados indicam que não parece haver maior frequência de auto anticorpos inespecíficos (FAN, Antimúsculo liso, Anti-LKM e Anti-mitocôndria) na população estudada de portadores do vírus da Hepatite D da Amazônia Brasileira. Por outro lado, este trabalho confirma a maior prevalência de esplenomegalia entre os pacientes VHB/VHD comparados aos mono infectados com VHB, fato que merece maior discussão acerca da sua patogênese em trabalhos futuros.

41. Hepatite C e uso abusivo de álcool: associação entre interleucina-6 (IL-6) e fibrose hepática

Luciana Diniz Silva

Departamento de Clínica Médica e Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG.

O vírus da hepatite C (VHC) e o abuso de álcool são causas de inflamação hepática crônica e alterações de citocinas inflamatórias. Os mecanismos pelo qual o álcool agrava as lesões hepáticas associadas à hepatite C não estão totalmente esclarecidos. Contudo, a modificação da resposta imunológica do hospedeiro deve ser destacada. Nesse contexto, a influência de citocinas na fibrose hepática precisa ser melhor caracterizada. Neste estudo, a associação entre interleucina (IL-6), IL-10, IL-17A e fator de necrose tumoral (TNF- α) e fibrose hepática foi investigada em pacientes infectados pelo VHC, os quais possuíam história de uso abusivo de álcool atual ou passada. Cento e trinta pacientes consecutivos (73, sexo feminino; média de idade, 52,6 ± 11,6 anos) com hepatite C crônica foram incluídos no estudo. Todos os pacientes completaram vários questionários, incluindo: *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (mini Plus 5.0) e CAGE (considerado positivo quando duas ou mais respostas afirmativas foram verificadas). A quantidade, frequência e duração do uso de álcool foram avaliados em pacientes com hepatite C crônica (abuso de álcool foi definido como > 20g/dia para mulheres e > 40g/dia para os homens). O diagnóstico e o estadiamento da doença hepática subjacente foram baseados em parâmetros clínicos, bioquímicos, sorológicos, radiológicos e histológicos. Os níveis séricos de IL-6, IL-10, IL-17A e TNF- α foram determinados por citometria de fluxo (*Cytometric Bead Array*). O protocolo foi aprovado pelo Comitê de ética/UFMG. Os dados foram analisados no programa SPSS 17.0. Modelos de regressão linear e logística foram usados para avaliar a associação entre citocinas e cirrose, ajustando para idade, sexo, uso de álcool e índice de massa corporal. Características dos pacientes com hepatite C incluídos no estudo foram: 102 (78,5%) com hepatopatia crônica e 28 (21,5%) com cirrose hepática compensada; 43 (33,1%) com história de uso abusivo de álcool. Níveis mais elevados de IL-6 foram associados ao abuso de álcool ($\beta = 0,43$; $t = 3,14$; IC 95% = 1,69-7,67; $p = 0,003$) e atividade de necroinflamação hepática ($\beta = 0,41$; $t = 3,42$; IC 95% = 1,26-4,84; $p = 0,001$). Na análise multivariada, cirrose associou-se aos níveis elevados de IL-6 (OR = 15,27; IC 95% 1,28-182,50; $p = 0,03$); contudo não houve associação com IL-10, IL-17A e/ou TNF- α ($p > 0,05$). Ainda, cirrose associou-se com abuso/dependência de álcool (OR = 3,11; IC 95% 1,10-9,67; $p = 0,04$). Pelo presente estudo, uso abusivo de álcool associou-se ao desequilíbrio na produção de IL-6 em pacientes com hepatite C e pode contribuir para o agravamento das lesões hepáticas.

Apoio financeiro: PROEX, PRPq, CAPEs, CNPq.

42. Hepatitis E virus infection in Brazil: results from laboratory-based surveillance (1998-2013) and identification of the first chronic infection in a pediatric female liver transplant recipient

Ana Maria Passos-Castilho^{1*}, Anne de Sena^{1,2}, Mônica R Reinaldo^{1,2}, Gilda Porta³, Irene K Miura³, Renata PS Pugliese³, Vera LB Danesi³, Adriana Porta³, Teresa Guimarães³, João Seda³, Eduardo Antunes³, Celso F. H. Granato^{1,2}.

1. Department of Medicine, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.
2. Fleury SA Group, Sao Paulo, SP Brazil.
3. A.C. Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil.

INTRODUCTION: Hepatitis E virus (HEV) infection occurs worldwide both as large epidemics and sporadic cases. Data on hepatitis E virus (HEV) seroprevalence and occurrence in Brazil are limited. Although this region has been classified as moderately endemic for HEV, most available studies are outdated and cannot be properly compared due to their small sample size and/or diversity of methodology. We report a study of 15 years of HEV surveillance in a major clinical laboratory in Brazil.

PATIENTS AND METHODS: We retrospectively analyzed all laboratory records of anti-HEV tests performed between January 1998 and December 2013 in a major clinical laboratory in Sao Paulo, which covers an area extending from Southern to Northeastern Brazil. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (162/09 and 86730/12). All serum samples were tested for anti-HEV IgG and IgM antibodies through enzyme-linked immunosorbent assays (Quest Diagnostics Nichols Institute, San Juan Capistrano, USA). Clinical and epidemiological data were collected from patient charts.

RESULTS: Between January 1998 and December 2013, 2,271 patients were subjected to anti-HEV IgG tests. The individuals ranged from 0 to 94 years old, and the median age was 37 (mean \pm SD: 37.8 \pm 16.0). In all, 50.5% of the patients were female. The overall anti-HEV IgG positivity was 2.1% (47/2,271), ranging from 0% (0/183) to 8.6% (12/139) according to year. HEV seropositivity varied significantly among age groups, with the highest frequencies in persons older than 40 years of age. The anti-HEV IgM test became available in 2006, and 552 tests were performed from 2006 to December 2013. Anti-HEV IgM positivity was 4.9% (27/552) and varied from 0% (0/47) to 8.8% (3/34) according to year. The highest IgM frequencies were observed in the 10–19 age group (12.5%; 7/56) and the 0–9 age group (5.3%; 2/38). Of the 47 anti-HEV IgG positive patients, 28 (59.6%) were evaluated from 2006 to 2013 and, therefore, presented anti-HEV IgM results. Six patients (1.1%) presented with both IgM and IgG positivity and were considered acute cases.

CASE REPORT: Hepatitis E was diagnosed in a 13-year-old female liver transplant recipient with recurrent increased aminotransferase levels and acute cellular rejection on the basis of positive results for anti-HEV IgG and IgM antibody testing and HEV RNA detection (genotype 3b; Brazil h4, GenBank accession number KF152884), with a viral load of 4.5 log₁₀ copies per milliliter. The patient did not report any recent travel, and no potential route of HEV transmission other than consumption of pork was identified. The living organ donor tested negative for anti-HEV antibodies. No prior serum samples were available. However, retrospective examination of paraffin-embedded formalin-fixed liver tissue from 3 years prior showed the presence of HEV with >99% homology to the sequence found in the serum sample, thus characterizing chronic hepatitis E infection. At the time of HEV RNA detection, the alanine aminotransferase concentration was 120 IU per liter. The patient received ribavirin treatment, and her HEV RNA viral load became undetectable (<100 copies per liter) a few months later.

CONCLUSIONS: This study has provided valuable insights into the detection and seroprevalence of hepatitis E in Brazil. HEV seroprevalence and detection rates appear to have increased during recent years, and patient cases are shown to occur in both immunocompetent and immunocompromised patients. HEV infection should be further investigated in Brazil and incorporated into the differential diagnosis of hepatitis and acute cellular rejection among liver transplant recipients in this setting, including pediatric patients.

Acknowledgments: This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo no. 2012/22925-3 and 2013/03701-0.

43. Hepatotxicidade pelo tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV/Aids

Carolline de Araújo Mariz¹, Edmundo Pessoa Lopes^{1,2}, Bartolomeu Acioli dos Santos³, Magda Maruza⁴, Ulisses R Montarroyos⁵, Ricardo AA Ximenes^{1,5}, Heloisa R Lacerda¹, Demócrito B Miranda Filho⁶, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque⁶.
Orientador: Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque.

1. Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
2. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.
3. Laboratório de Virologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Recife, Brasil.
4. Hospital Correia Picano, Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Recife, Brasil.
5. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil.
6. Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Recife, Brasil.

INTRODUÇÃO/OBJETIVOS: O tratamento da tuberculose (TB) em pessoas vivendo com o HIV/Aids (PVHA) é semelhante ao recomendado para a população geral e a hepatotoxicidade constitui reação adversa frequentemente observada. Este estudo teve como objetivo estimar a incidência e identificar os fatores preditivos do desenvolvimento da hepatotoxicidade após o início do tratamento para tuberculose em PVHA.

PACIENTES E MÉTODOS: Estudo de coorte prospectivo com PVHA de ambos os sexos, \geq 18 anos, que iniciaram tratamento para TB e foram acompanhados durante os primeiros 60 dias de tratamento, no período de outubro de 2007 a agosto de 2012, em Pernambuco, Brasil. O evento de interesse do estudo foi a hepatotoxicidade, definida como sendo a elevação das aminotransferases três vezes acima do valor encontrado antes do início do tratamento, com sintomas de hepatite associados. Foram considerados sintomas de hepatite a ocorrência de icterícia, náusea, vômito, dispepsia e astenia, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde (2010). Os fatores analisados, potencialmente associados ao desfecho hepatotóxico foram: sexo, faixa etária, cor da pele, índice de massa corporal (IMC), hábitos de vida (etilismo, drogas ilícitas, tabagismo), esquema terapêutico para TB, uso de TARV, combinação de classes de TARV, fenótipo gene NAT2, marcadores anti-HBc e anti-HCV, e contagem de células TCD4+. A genotipagem dos indivíduos para o gene NAT2 foi realizada por sequenciamento direto, através da utilização do terminador de BigDye ABI PRISM v.3.1 Kit (PE Applied Biosystems). A análise da sequência e genotipagem foram realizadas utilizando o software ApE – A plasmid Editor v2.0.45, tendo a sequência GenBank: AY331807 como referência. Foram analisados sete polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) do gene NAT2 comumente encontrados na população humana. Indivíduos que apresentaram pelo menos dois alelos variantes em qualquer um dos SNPs nas posições 191G>A (rs1801279), 341T>C (rs1801280), 590G>A (rs1799930) e 857G>A (rs1799931), foram classificados como acetiladores lentos. Para verificar a significância estatística

das diferenças encontradas na distribuição de frequência das variáveis segundo a hepatotoxicidade utilizou-se o teste de chi quadrado de Pearson e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Realizou-se análise de regressão logística bivariada e a magnitude das associações foi expressa pelo Odds Ratio (OR) como estimativa do risco relativo com intervalo de confiança de 95%. Com o objetivo de ajustar as associações em relação a possíveis fatores de confusão, realizou-se análise de regressão logística multivariada tendo como critério de entrada das variáveis no modelo uma significância abaixo de 20% ($p < 0,20$) na análise bivariada e critério de permanência no modelo final multivariado uma significância abaixo de 5% ($p < 0,05$). A técnica utilizada para a modelagem foi a *stepwise*, do tipo *forward*, tendo como ordenação de entrada das variáveis o modelo teórico e a significância estatística da associação na análise bivariada. A análise foi feita utilizando o software STATA versão 12.0 (Statistical Software for Professionals, StataCorp LP, UK). Este estudo faz parte do projeto CSV 182/06 – Estudo clínico-epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE 254/05).

RESULTADOS: Do total de 324 indivíduos que iniciaram tratamento para TB, 173 (53,7%) foram analisados e 151 (46,6%) foram excluídos por não terem realizado coleta de sangue para dosagem das aminotransferases antes do início ou não terem repetido as dosagens após 30 e/ou 60 dias do início do tratamento para TB. Sintomas compatíveis com hepatite e elevação das aminotransferases três vezes maior que o valor encontrado antes do início do tratamento para TB foram verificados em 53 [30,6% (IC95% (23,6 – 37,5))] PVHA. A população caracterizou-se por ser predominantemente do sexo masculino (67,1%), e cerca de metade (51,5%), ter idade entre 20 e 39 anos. Cerca de metade dos casos de hepatotoxicidade ocorreu nos primeiros 15 dias de tratamento. As sorologias para o anti-HBc e o anti-HCV foram realizadas em 166 (95,9%), dos quais 61 (36,7%) foram reagentes para o anti-HBc e 11 (6,4%) para o anti-HCV. O modelo final de regressão logística multivariada dos fatores associados à hepatotoxicidade, durante os 60 primeiros dias do tratamento da TB em PVHA, revelou que o uso do fluconazol, a desnutrição (IMC < 18,5) e ser classificado fenotipicamente como acetilador lento aumentam significativamente o risco de hepatotoxicidade.

CONCLUSÃO: Constatou-se que a incidência de hepatotoxicidade durante o tratamento para TB em PVHA é elevada e que aqueles classificados fenotipicamente como acetiladores lentos, desnutridos e em uso de fluconazol devem receber cuidados específicos, direcionados à redução da hepatotoxicidade durante o tratamento da TB.

44. Hipóxia-isquemia na atresia biliar: uma confirmação molecular

Giovana Regina Weber^{1,2}, Leila Xavier Sinigaglia Fratta^{1,2}, Larisse Longo^{1,2}, Carolina Uribe^{1,2}, Themis Reberbel da Silveira^{1,2}, Carlos Oscar Kieling³, Sandra Maria Gonçalves Vieira^{3,4}, Marina Rossato Adami³, Jorge Luiz dos Santos^{1,2,3}. Orientador: Jorge Luiz dos Santos.

1. Laboratório Experimental de Hepatologia e Gastroenterologia do Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
2. Programa de Pós Graduação Ciências em: Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
3. Setor de Hepatologia Pediátrica, Serviço de Pediatria do HCPA.
4. Departamento de Pediatria da UFRGS.

INTRODUÇÃO: A atresia biliar (AB) é uma doença que se inicia na infância e caracteriza-se por obstrução das vias biliares extrahepáticas. Independente da portoenterostomia, cirurgia de desobstrução biliar, permanece uma colangiopatia de causa indeterminada que leva à cirrose e necessidade de transplante hepático em cerca de 70 a 80% dos pacientes, embora fatores como a idade na portoenterostomia influenciem a sobrevida do paciente com seu próprio fígado. O papel de uma arteriopatia na etiologia da AB foi sugerido por Ho *et al.* (1993) e tem sido reforçado por morfometria, arteriografia, imuno-histoquímica, ultrassom e tomografia, necessitando, porém, de confirmação definitiva. O comportamento de moléculas angiogênicas na AB precisa ser investigado. Os *Hypoxia-inducible factors* (HIFs) 1 α e 2 α são moléculas sensoras de hipóxia tecidual e sua sobre-expressão induz angiogênese. O vascular *endothelial growth factor* (VEGF) A, atuando sobre os receptores (VEGFR)-1 e -2, é molécula angiogênica fundamental na resposta à hipóxia. Nas hepatopatias crônicas o VEGFA é sobre-expresso, contribuindo para o agravamento do dano histológico e funcional do órgão. Terapêuticas anti-VEGFA foram propostas para controlar a fibrogênese. Estudos recentes, porém, demonstraram que: 1) bloqueio da síntese do VEGFA prejudica a resolução da fibrose, em modelo murino (Yang *et al.*, 2014), e 2) no modelo animal de ligadura da artéria hepática, ou seja de isquemia hepatobiliar, a expressão do VEGFA e de seu principal receptor, VEGFR2 são reduzidas (Mancinelli *et al.*, 2009). Doenças envolvendo arteriopatia como Hipertensão pulmonar e Doença arterial periférica também caracterizam-se por VEGFA reduzido (Gien *et al.*, 2007; Nicolls *et al.*, 2012; Gardner, *et al.*, 2014).

OBJETIVO: Analisar a expressão gênica de fatores angiogênicos associados à hipóxia em tecido hepático de pacientes com AB, correlacionando com variáveis clínico-laboratoriais por ocasião da portoenterostomia.

MÉTODOS: Foram analisadas biópsias em cunha de pacientes submetidos à laparotomia exploradora com AB – forma isolada, CMV IgM- (n= 32) e de com colestase intrahepática (CIH, n=9), com idade semelhante. Expressão de HIF-1 α e 2 α , VEGFA, VEGFR1 e VEGFR2 foram medidos por PCRq com sondas TaqMan[®]. O gene normalizador foi o de expressão constitutiva 18S. Dados clínico-laboratoriais por ocasião da PE foram prospectivamente coletados pela equipe clínica. Estatística: *Mann-Whitney*, correlação de *Spearman*, Qui-quadrado e correlação *Kappa*. Ética: Estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS: A expressão de HIF-1 α e HIF-2 α mostrou-se aumentada no grupo AB em comparação com CIH (P=0,001 e P<0,001, respectivamente). VEGFR2 foi sub-expresso na AB em comparação com CIH (P<0,001). VEGFA pareceu ter

menor expressão nos pacientes com AB, sem significância estatística ($P=0,060$), mas especificamente no grupo AB, um subgrupo ($n=21$, 66% do grupo) mostrou expressão do VEGFA 3x menor que a média da CIH ($P<0,001$) sendo denominado AB isquêmica (ABI). Em relação ao HIF-2 α evidenciou-se um subgrupo de AB com expressão 3 vezes maior que a média da CIH ($P<0,001$), o qual foi identificado como AB hipóxica (ABH). Os subgrupos de AB hipóxica e isquêmica incluíram praticamente os mesmos pacientes, apresentando entre eles um coeficiente de correlação kappa de 0,79 ($P<0,001$). Apenas 2 pacientes do grupo ABH não pertenceram também ao grupo ABI. Os pacientes do grupo ABI foram mais velhos na portoenterostomia que os demais pacientes com AB ($P=0,016$), e apresentaram maiores valores de bilirrubina total (BT) e bilirrubina direta (BD) ($P=0,002$ e $P=0,014$, respectivamente). O desenvolvimento da hipóxia e as sub-expressões do VEGFA e de seu receptor VEGFR2 ocorreram em associação direta, pois VEGFA correlacionou-se negativamente com HIF-1 α ($rs = -0,62$; $P<0,001$) e HIF-2 α ($rs = -0,40$; $P=0,022$). VEGFA correlacionou-se ainda positivamente com seu receptor VEGFR2 ($rs = 0,6$; $P<0,001$). A expressão deste receptor correlacionou-se negativamente com HIF-1 α ($rs = -0,47$; $P=0,007$) e diminuiu com a idade, apresentando correlação negativa com esta variável clínica ($rs = -0,5$; $P=0,002$). Os valores da BT aumentaram com a hipóxia, havendo correlação positiva entre HIF-1 α e BT ($rs = 0,4$; $P=0,021$), enquanto os valores de ambas bilirrubinas aumentaram com a ocorrência de isquemia, havendo correlações negativas de BT e BD com VEGFA ($rs = -0,5$; $P=0,007$ e $rs = -0,4$; $P=0,031$), VEGFR1 ($rs = -0,5$; $P=0,005$ e $rs = -0,5$; $P=0,008$), VEGFR2 ($rs = -0,5$; $P=0,004$ e $rs = -0,6$; $P=0,001$). HIF-1 α e HIF-2 α correlacionaram-se positivamente ($rs = 0,6$; $P<0,001$).

CONCLUSÃO: Os fígados dos pacientes com AB apresentam hipóxia progressiva que afeta negativamente o fluxo biliar, significando agravamento da doença. Porém, ao invés da resposta angiogênica comum às hepatopatia crônicas, na AB parece haver um padrão isquêmico compatível com arteriopatia ou bloqueio da artéria hepática: diminuição da expressão do VEGFA e do seu principal receptor, VEGFR2. A expressão reduzida destas últimas moléculas também progride com a idade e associa-se ao agravamento do bloqueio biliar.

Fontes financiadoras: Fundação de Incentivo de Apoio à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

45. Influência de vitamina D e polimorfismos da GC-globulina na fibrose hepática em pacientes infectados pelos vírus C

Laura Alencastro de Azevedo. Orientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

INTRODUÇÃO: A vitamina D desempenha um papel importante na resposta imune e baixos níveis séricos têm sido associados a diferentes tipos de doenças crônicas, inclusive doenças hepáticas. A vitamina D tem capacidade de inibir o desenvolvimento de fibrose e sua deficiência tem sido associada a graus mais elevados de fibrose hepática na infecção pelo vírus C. O transporte de vitamina D no organismo ocorre principalmente pela proteína ligadora de vitamina D (GCglobulina) e dois polimorfismos no gene da proteína (rs7041 G>T e rs4588 C>A) são fortemente relacionados aos níveis séricos de vitamina D. O objetivo deste estudo foi avaliar se os níveis séricos de vitamina D, bem como os polimorfismos da GCglobulina estão associados à fibrose hepática em um grupo de pacientes cronicamente infectados pelo vírus C genótipo 1.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram incluídos 127 pacientes mono infectados pelo vírus C genótipo 1, que não estavam em uso de terapia antiviral. A fibrose hepática foi avaliada por biópsia guiada por ultrassonografia, de acordo com o escore METAVIR. Pacientes cirróticos foram também identificados por critérios clínicos. Os níveis de 25 OH vitamina D no soro foram determinados por ensaio quimioluminescente (Liaison, DiaSorin). As genotipagens para os polimorfismos rs4588 G>T, rs7041 C>A e rs12979860 C>T (gene IL28B) foram realizadas por sondas de hidrólise (TaqMan Assays, Life Technologies). Para a análise estatística foram utilizados os testes Exato de Fisher, Teste T e Mann-Whitney (SPSS, v.20). Para a reconstrução dos haplótipos da GC-globulina foi utilizado programa PHASE v.2.1.

RESULTADOS: As frequências dos pacientes F0, F1, F2, F3 e F4 foram de 16, 29, 22, 17 e 43, respectivamente. Para a análise de dados, os pacientes foram estratificados como fibrose leve/moderada (F0, F1 e F2) e fibrose avançada (F3-F4). Os grupos diferiram em relação à idade, sexo, IMC, presença de diabetes mellitus tipo 2, frequência dos genótipos do IL28B, níveis séricos de AST, GGT e plaquetas ($P<0,05$), conforme demonstrado na Tabela 1. Pacientes com fibrose leve/moderada apresentaram níveis séricos menores de 25OH vitamina D do que aqueles com fibrose avançada (18,10 vs 23 ng/mL, $P=0,026$), bem como menor frequência de deficiência grave (Tabela 2). A frequência do alelo G do rs7041 foi 0,46 e do alelo C do rs4588 foi de 0,77 na amostra global. As frequências alélicas e genotípicas destes polimorfismos, bem como seus haplótipos não diferiram entre os grupos (Tabela 2). Os polimorfismos tiveram forte influência sobre os níveis séricos de vitamina D, no entanto, não se relacionaram com o grau de fibrose. Os genótipos GG e GT do rs7041 apresentaram mediana de 23,10ng/mL versus 13,85ng/mL do genótipo TT ($P=0,006$). Já os genótipos CC e CA do rs4588 apresentaram mediana de 23,10 ng/mL versus 8,23ng/mL do genótipo AA ($P=0,009$). Em relação aos haplótipos, as medianas foram 23,10; 24,60 e 10,09ng/mL para os grupos GC-GC/GC-TC, GC-TA/TC-TC e TC-TC/TA-TA, respectivamente ($P=0,004$).

CONCLUSÃO: A deficiência grave de vitamina D associou-se a fibrose avançada em pacientes infectados cronicamente pelo HCV. Os polimorfismos rs7041 G>T e rs4588 C>A da GC-globulina, apesar de intimamente ligados aos níveis séricos de vitamina D, não se relacionaram diretamente ao grau de fibrose hepática nesta amostra, sugerindo que outros fatores que devem ter papel nesta relação.

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos dos 127 pacientes arrolados, estratificados pelo grau de fibrose hepática.

	Fibrose leve/moderada (n=67)	Fibrose avançada (n=60)	P
Sexo (masculino) ^a	34 (50%)	32 (53%)	NS
Idade (anos) ^b	51,53 ($\pm 8,42$)	56,05 ($\pm 8,54$)	0,003
Índice de Massa corporal (kg/m ²) ^b	27,48 ($\pm 23,19$)	56 ($\pm 8,54$)	0,041
ALT (IU/L) ^c	54 (40-94)	70(46-104)	NS
AST(IU/L) ^c	48 (34,5-75,5)	64 (44-99)	0,001
GGT(IU/L) ^c	76 (31-113,5)	115 (70-180)	0,001
Plaquetas (103/uL) ^b	218 (± 63)	156 (± 68)	0,001
Colesterol total(mg/dL) ^b	167,73 ($\pm 40,90$)	163,56 ($\pm 26,65$)	NS
Diabete Mellitus (presença) ^a	7 (11%)	19 (32%)	0,004
IL28B rs12979860 C>Ta	CC 22 (37,2%)	7 (25%)	0,006
	CT 27 (45%)	39 (67%)	
	TT 10 (16,9%)	12 (20%)	

NS: sem significância; ^a Teste Exato de Fisher; ^b média, desvio padrão, Teste T; ^c mediana, intervalo interquartil, Mann-Whitney.

Tabela 2: Níveis séricos de 25OH vitamina D e polimorfismos da GC-globulina.

	Fibrose leve/moderada	Fibrose avançada	P	
25OH vitamina D (ng/mL) ^a	23 (17-29,95)	18,10 (10,30-25,50)	0,026	
Deficiência de 25OH vitamina D (<20ng/mL) ^b	29/63 (46%)	34/58 (58%)	NS	
Def. grave de 25OH vitamina D (<10ng/mL) ^b	3/63 (4,7%)	14/58 (24%)	0,003	
GC-globulina rs7041G>T ^b	GG 13/59	10/58	NS	
	GT 33/59	29/58		
	TT 13/59	19/58		
GC-globulina rs4588C>A ^b	CC 31/49	33/56	NS	
	CA 16/49	18/56		
	AA 2/49	5/56		
Haplótipos ^b	GC-GC/ GC-TC	26/49	25/56	NS
	GC-TA/ TC-TC	17/49	20/56	
	TC-TC/ TA-TA	6/49	11/56	

NS: sem significância; ^a mediana, intervalo interquartil, Mann-Whitney; ^b Teste Exato de Fisher.

46. Influência do SNP (-G1082A) IL-10 na gravidade da fibrose periportal esquistossomótica, no Nordeste do Brasil

Paula Carolina Valença Silva. Orientador: Ana Lúcia Coutinho Domingues.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi investigar se os polimorfismos de base única(SNPs) do gene (-G1082A/-C819T/-C592A) IL-10 e fatores clássicos (idade, sexo, álcool, exposição e tratamento específico) estão associados à gravidade da FPP e se estes SNPs influenciam a expressão de IL-10 em pacientes brasileiros infectados com *S. mansoni* com diferentes padrões de FPP.

MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de um estudo de corte transversal, com comparação entre grupos para verificar associações entre fatores clássicos e genéticos com a gravidade da FPP, realizado entre Abril de 2012 e Julho de 2013 envolvendo 203 pacientes infectados com *S. mansoni* que foram divididos em 2 grupos: grupo 1- 129 com a forma hepatoesplênica (HE) da doença com FPP avançada (padrão E ou F) e grupo 2- 74 com a forma hepatointestinal (HI) com FPP leve ou moderada (padrão C ou D) ou sem fibrose (padrão A)), maiores de 18 anos e acompanhados no ambulatório Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE, Brasil. Todos os pacientes deste estudo procederam de área endêmica para a esquistossomose no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil. A investigação dos polimorfismos (-G1082A/-C819T/-C592A) IL-10 foi realizada usando Reação em Cadeia de Polimerase por Alelo Específico (PCR-AS). Os níveis séricos de IL-10 foram medidos usando um *Kit ELISA* (Invitrogen®) e através de um questionário, foram obtidas informações sobre os fatores de risco tendo como base a história epidemiológica, exame clínico e avaliação de ultrassom do abdome superior. Testes qui-quadrado (χ^2) foram usados para comparar a distribuição de

alelos e genótipos de FPP entre grupos clínicos. Odds ratios (SRO) e intervalos de confiança de 95% (ICs) também foram calculados. Valores $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi avaliado por meio de um teste χ^2 em cada grupo. BioEstat versão 5.3 (Belém, PA, Brasil) (Ayres et al., 2007) e ARLEQUIN versão de software (Berna, Suíça) 3.5.1.2 (Excoffier et al., 2010) foram usados para análises estatísticas. Para comparar a variação da concentração de IL-10 entre os grupos foi utilizado o teste ANOVA. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e foi obtido o consentimento de todos os pacientes antes da coleta de sangue (CAAE 03161512.6.0000.5208).

RESULTADOS: Encontrou-se uma associação de proteção entre a faixa etária de 41 a 60 anos (OR=0,40, CI: 0,18-0,89; $p = 0,023$) e o padrão avançado de FPP. O genótipo -1082 AA IL-10 foi significativamente associado (OR= 4,03; $p = 0,006$) com um risco aumentado de FPP avançada quando comparado com o genótipo -1082 GG IL-10, da mesma forma, quando analisados em conjunto, os genótipos -1082/GA/AA IL-10, foram significativamente associados ao maior risco de FPP (OR=2,50; $p = 0,005$). Os haplótipos putativos ACC (OR= 0,48; $p = 0,010$) e GTA (OR= 0,09; $p = 0,000$) indicaram um efeito protetor contra FPP, enquanto haplótipo putativo ATA (OR=3,03; $p = 0,009$) foi significativamente associado com aumento do risco de FPP avançada entre os grupos clínicos quando comparado com o haplótipo GCC. Não houve diferença significante entre os níveis médios de IL-10 entre os grupos clínicos ($p = 0,093$), bem como, estes níveis séricos da citocina não estiveram associados ao polimorfismo (-G1082A) IL-10 nesta população brasileira estudada.

CONCLUSÃO: Nossos resultados sugerem que (-G1082A) polimorfismo de IL-10 e haplótipos putativos estão associados com a gravidade da FPP nesta população brasileira.

47. Low presence of resistance-associated variants Q80k to hepatitis C virus protease inhibitors in naïve DAA patients from São Paulo, Brazil

Isabel M.V.G. de Carvalho^{1,3}, Rafael Alves^{3,1}, Polyana A. Vasconcelos-Medeiros de Souza¹, Edvaldo F. da Silva², Daniel Mazo², Flair J. Carrilho², Artur T.L. Queiroz⁴, Mário G. Pessoa². Orientador: Isabel Maria Vicente Guedes de Carvalho.

1. Imunologia Viral, Instituto Butantan.
2. Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
3. Laboratório de Hepatologia Molecular Aplicada, Setor de Hepatites (LHEMA), Divisão de Gastroenterologia, Universidade Federal de São Paulo.
4. Laboratório de Imunoparasitologia, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz.

Several new direct-acting antiviral (DAA) drugs are being developed or are already approved for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection. HCV variants presenting drug-resistant phenotypes were observed both *in vitro* and during clinical trials. The objectives of this study were to characterize HCV subtypes by phylogenetic analysis of the NS3 protease sequence in samples from chronically HCV-infected with HCV genotypes 1a and 1b untreated patients with protease inhibitors, in Brazil, and to assess resistance associated mutation profiles for NS3 by targeted genotyping techniques. Plasma samples from 171 untreated Brazilian patients infected with HCV were obtained from the Department of Gastroenterology of Clinics Hospital (HCFMUSP) in São Paulo, Brazil. Nested PCR and Sanger sequencing were used to obtain genetic information on the NS3 protein. Bioinformatics was used to confirm subtype information and analyze frequencies of resistance mutations. The results from the genotype analysis using non-NS3 targeted methods were at variance with those obtained from the NS3 protease phylogenetic analyses. It was found that 7.4% of patients infected with HCV genotype 1a showed the resistance-associated mutations V36L, T54S, Q80K, and R155K, while 5.1% of patients infected with HCV genotype 1b had the resistance-associated mutations V36L, Q41R, T54S, and D168S. Notably, codons at positions 80 and 155 differed between samples from Brazilian patient used in this study and global isolates. This study has shown that the Q80 position is conserved and highly prevalent in the Brazilian population, compared to a previously characterized wild-type HCV on worldwide isolates. The Q80K mutation (genotype 1a) had a frequency of 25–35% in global isolates, and of 1.8% in Brazilian patient samples. The present study demonstrates that genotyping methods targeting the NS3 protein showed a difference of results when compared to mainstream methodologies (INNO-LiPA and polymerase sequencing). The resistance mutations present in untreated patients infected with HCV and codon composition bias by geographical location warrant closer examination.

48. Novo índice biológico para o diagnóstico da fibrose hepática na esquistossomose mansoni

Ana Virgínia Matos Sá Barreto¹, Vinicius Martins Alecrim¹, Tibério Batista de Medeiros², Ana Lúcia Coutinho Domingues², Edmundo Pessoa Lopes², João Roberto Maciel Martins³, Helena Bonciani Nader³, George Tadeu Nunes Diniz¹, Sílvia Maria Lucena Montenegro¹, Clarice Neuenschwander Lins de Moraes¹. Orientador: Clarice Neuenschwander Lins de Moraes.

1. Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Recife, PE.
2. Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE.
3. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brasil.

OBJETIVOS: A fibrose periportal (FPP) é o principal desfecho patológico da infecção pelo *Schistosoma mansoni* e está diretamente relacionada à hipertensão portal e suas consequências. Este estudo teve como objetivo avaliar a acurácia de marcadores séricos para mensurar a FPP em pacientes com esquistossomose mansônica.

MATERIAIS E MÉTODOS: Trata-se de estudo de coorte prospectivo que avaliou pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de

esquistossomose mansônica, entre julho de 2009 e agosto de 2010, no ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas, na Universidade Federal de Pernambuco. Neste período foram avaliados 892 pacientes, dos quais 116 foram incluídos e 776 foram excluídos pelos seguintes critérios de exclusão: alterações clínicas, laboratoriais ou ultrassonográficas compatíveis com doenças hepáticas de outras etiologias, como hepatite B ou C, cirrose hepática ou esteatose hepática, consumo excessivo de álcool, uso de drogas imunossupressoras ou hepatotóxicas, transplante de fígado, doença renal crônica e esplenectomia prévia. Os incluídos foram clinicamente avaliados e foram colhidos 10 mL de sangue para realização das dosagens de aminotransferases (ALT e AST), γ -glutamil transferase, fosfatase alcalina (F.Alc.) e de ácido hialurônico, citocinas (TNF- α , TGF- β e IL-13) e contagem do número de plaquetas. Os níveis séricos dos marcadores bioquímicos e o número de plaquetas foram determinados utilizando métodos automatizados, exceto para o ácido hialurônico, o qual foi medido por ensaio imunofluorométrico e as citocinas por ELISA. Exames de ultrassom foram realizados por um único operador (ALCD) com o aparelho *Siemens Acuson X150*® com transdutor convexo de 3,5 MHz para a avaliação da FPP com base na classificação de Niamey, que tem seis padrões pré-estabelecidos de intensidade de fibrose, variando de padrão A (normal) para o padrão F (fibrose avançada). De acordo com o padrão de FPP pelo ultrassom, os pacientes foram divididos em três grupos: 1) A + B = sem fibrose, denominado grupo controle, 2) C + D = FPP leve/moderada e 3) E + F = FPP avançada.

Para identificar os fatores prognósticos de fibrose foi realizada análise univariada das variáveis de interesse, utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney devido a não normalidade das variáveis quantitativas. Posteriormente, foi realizada análise multivariada utilizando o modelo de regressão logística com os grupos da variável dependente da fibrose ($p < 0,25$ na análise univariada). No modelo, foi usado o método *stepwise forward* para seleção de variáveis. Foram construídas curvas ROC (*receiver operator characteristic*) para avaliar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos para cada variável associada.

RESULTADOS: A ultrassonografia identificou 19 pacientes sem FPP (padrões A e B), 48 com FPP leve a moderada (padrões C e D) e 49 com FPP avançada (padrões E e F). Através de análise multivariada foi criado um modelo, envolvendo fosfatase alcalina ($p = 0,035$) e contagem de plaquetas ($p = 0,0004$), que foi denominado Coutinho-index, com o qual foi possível separar os pacientes com diferentes padrões de FPP.

$$\text{Coutinho-index} = [(F.Alc. / LSN) / \text{plaquetas (109)}] \times 100$$

Este índice apresentou melhor desempenho em separar pacientes sem fibrose (padrão A + B) daqueles com fibrose avançada (E + F). Os dados da curva ROC com as comparações do Coutinho-index entre os três grupos encontram-se descritos abaixo. **CONCLUSÃO:** Este estudo construiu um índice com dois marcadores séricos que pode ser utilizado para identificar pacientes esquistossomóticos com diferentes padrões de fibrose periportal, especialmente para prever a presença de fibrose avançada.

Grupos	AUC	sens (%)	espc (%)	cut-off
A+B x C+D	0,750	62,5	73,7	0,038
A+B x E+F	1,000	100,0	100,0	0,048
C+D x E+F	0,859	93,9	64,6	0,060

49. Novo método não-invasivo para avaliar o estresse oxidativo em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica

Yanaihara Pinchemel Amorim de Oliveira. Orientador: Helma P Cotrim.

INTRODUÇÃO: O estresse oxidativo tem um relevante papel na patogênese da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA). Espécies reativas de oxigênio (ROS) formam um grupo de derivados de oxigênio molecular com alta reatividade, e o estresse oxidativo refere-se ao dano celular feito por essas espécies. As ROS são formadas através de reações oxidativas em organelas intracelulares, mas em células saudáveis, os níveis dessas espécies são muito baixos devido aos vários mecanismos de defesa de antioxidantes. Alguns estudos sugerem que níveis elevados de ácidos graxos na mitocôndria podem gerar a produção de ROS e estresse oxidativo. Em indivíduos normais e saudáveis, β -oxidação mitocondrial é a forma preferencial de descarte dos ácidos graxos livres pelo fígado. Mas, em DHGNA, há um excesso desses ácidos e aumento de β -oxidação e facilitação de formação de ROS. Peroxidação de lipídio e estresse oxidativo desempenham um papel importante na DHGNA que contribui para a progressão do espectro da doença de esteatose para esteatoepatite (EHNA).

OBJETIVOS: Avaliar a eficácia de uma nova metodologia para quantificar ROS como um biomarcador sérico em pacientes com esteatose ou EHNA.

METODOLOGIA: Estudo de corte transversal, que envolveu obesos graves (IMC ≥ 35 Kg/m²) que foram submetidos à cirurgia bariátrica e biópsia hepática. Critérios de inclusão: Obesos graves com diagnóstico histológico de DHGNA. Critério de não-inclusão: Menores de 18 anos; portadores de outra doença hepática que não DHGNA; portadores de doenças sistêmicas crônicas; história de ingestão alcoólica > 20g/dia; Pacientes em uso de drogas como antioxidantes e corticosteroides. Todos

os pacientes tiveram avaliação clínica completa e o diagnóstico histológico segundo critérios do NASH *Clinical Research Network* (Kleiner/2011). A seguir os participantes foram classificados em 3 grupos: G1 - esteatose; G 2- EHNA e Grupo 3 - controles (voluntários saudáveis). Os dados estatísticos foram apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (Md) e intervalo interquartil (IIQ).

Medida da produção de ROS: Foram coletados 1ml de sangue periférico heparinizado doado por pacientes obesos e voluntários saudáveis. A produção de ROS no sangue total foi detectada por quimioluminescência na presença de L-012, um emissor secundário de luz, derivado do luminol. As amostras de sangue sem nenhuma separação prévia serão diluídas em solução salina balanceada de Hank. Após leitura basal o L-012 será adicionado à placa e a leitura realizada depois de cada amostra atingir seu platô de fótons emitidos por L-012 ativado por ROS durante 100 segundos. Em seguida, a natureza de ROS foi caracterizada adicionando separadamente inibidores específicos: hidralazina e desferroxamina como inibidores específicos do peroxinitrito; superóxido dismutase e azida sódica como inibidores específicos do radical superóxido.

Banco de dados e cálculos estatísticos: Foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008). Foram analisados: média, desvio padrão mediana (Md) e intervalo interquartil (IIQ).

Aspectos éticos: O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia- UFBA. Todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS: A amostra incluiu 18 voluntários saudáveis e 26 pacientes obesos graves. Em casos e voluntários a média de idade foi $37 \pm 10,2$ anos e $46 \pm 9,9$ anos respectivamente. A média de IMC dos pacientes foi de $43,3 \pm 3,9$ kg/m² e 53,8% eram mulheres. Análise histológica: esteatose isolada (G1) foi observada em 38,46% (10) pacientes e EHNA (G2) em 61,54% (16). Nos obesos com EHNA, 31,3% (5) deles apresentaram fibrose (grau 1-2). Os pacientes do G2 (EHNA) apresentaram elevados níveis de ROS quando comparado ao G1 (esteatose) e G3 (voluntários saudáveis). [Md1: 13893 (IIQ:10731-17820) versus Md2: 2662 (IIQ:2169-3420) versus Md3: 201 (IIQ: 111-259), $p < 0,001$]. O mesmo foi observado quando comparou ROS entre os grupos 1 e 2. ($p < 0,001$).

CONCLUSÃO: Níveis séricos de ROS, um marcador de estresse oxidativo, nessa amostra de pacientes obesos graves, foram mais elevados em pacientes com EHNA e fibrose quando comparado aqueles com esteatose; os resultados sugerem que essa nova metodologia para quantificar ROS pode colaborar na identificação de pacientes obesos graves com esteatose ou EHNA, e contribuir no diagnóstico da DHGNA, antes da realização da cirurgia bariátrica.

50. O escore de cálcio coronariano na avaliação do risco cardiovascular após 1 e 4 anos de transplante hepático

Livia Melo Carone Linhares. Orientador: Luiz Augusto Carneiro d'Albuquerque.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A síndrome metabólica (SM) e as doenças cardiovasculares (DCV) têm se tornado mais frequentes nos pacientes submetidos a transplante hepático (TXH), o que se justifica não somente pelo aumento da sobrevida dos mesmos, mas também pelo uso de drogas imunossupressoras, sedentarismo, tabagismo e maus hábitos alimentares. Estima-se que 19 a 42% da mortalidade não relacionada ao fígado, nestes indivíduos, é atribuível aos eventos cardiovasculares. As moléculas de adesão celular, como selectinas, VCAM-1 e ICAM-1 desempenham papel central no desenvolvimento de aterosclerose, e parecem ser bons indicadores da doença, ainda que em fase assintomática. O escore de cálcio coronariano (*coronary artery calcium score*- CACS) é hoje considerado o instrumento mais sensível para estimar o risco cardiovascular, e ainda não foi avaliado em pacientes transplantados. O objetivo deste estudo é avaliar, nesta população específica, a prevalência de SM e seus componentes, bem como, estimar o risco cardiovascular por meio de ferramentas clássicas, como o escore de Framingham, e ferramentas inovadoras, como o CACS e a dosagem sérica de moléculas de adesão celular.

MÉTODOS: Foram incluídos, consecutivamente, 40 pacientes ambulatoriais, submetidos a transplante de fígado entre Agosto de 2009 e Julho de 2010, sem qualquer evidência de infecção ou rejeição. Dados antropométricos, perfil glicêmico e lipídico, resistência insulínica (*Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance -HOMA-IR*), síndrome metabólica, tabagismo, cálculo do escore de Framingham e dosagem sérica de marcadores endoteliais de lesão aterosclerótica, foram avaliados nos primeiro e quarto ano após o transplante. Ao final do seguimento foi realizado ainda o CACS, por meio da angiostomografia de coronárias.

RESULTADOS: A população estudada era composta por 25 (62,5%) indivíduos do sexo masculino, 50% brancos e 40% pardos, tinha idade média de 53,8 anos, índice de massa corpórea (IMC) médio de 26,9 kg/m². Trinta (75%) indivíduos eram sedentários, 10% tabagistas e 40% já haviam fumado. Após 4 anos de transplante 7 (17,5%) pacientes já haviam apresentado algum evento cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral, doença arterial obstrutiva periférica). Quanto aos imunossupressores, 77,5% estavam em uso de inibidor de calcineurina (ICN) isoladamente ou em associação ao micofenolato mofetil/sódico, 15% utilizavam ICN associado à prednisona, e 7,5% usavam sirolimus. Em relação aos componentes da SM, a proporção de indivíduos hipertensos aumentou de 36,4%, no primeiro ano, para 65% no quarto ano. O mesmo ocorreu com relação à prevalência de diabetes *mellitus* tipo II, cuja prevalência era 38,7% e passou a ser 55%. Ainda, 60% dos indivíduos eram dislipidêmicos, e a circunferência abdominal média foi de 96,7 cm. Após um ano do TXH, 22,5% tinham critérios diagnósticos para SM, enquanto no quarto ano, essa proporção aumentou para 47,5%. Apesar do IMC médio não ser muito elevado, 45% dos indivíduos tinham sobrepeso e

22,5% eram obesos. A mediana do escore de Framingham aumentou de 2% no primeiro ano, para 15,5% ao final seguimento, o que classifica o risco cardiovascular desses pacientes, em 10 anos, como intermediário. Os pacientes com SM apresentaram valores de CACS significativamente mais elevados do que os outros ($p = 0,018$); Quando foram avaliados os componentes da SM isoladamente, encontramos valores mais elevados do CACS para pacientes dislipidêmicos, quando comparados aos não-dislipidêmicos ($p = 0,011$); e o mesmo para hipertensos e não hipertensos ($p = 0,004$). Não houve diferença nos valores do CACS, quando se avaliou a circunferência abdominal e IMC. Em relação à ingestão de bebida alcoólica, os indivíduos que nunca beberam apresentaram valores de CACS menores quando comparados aos abstinentes, mesmo quando estes já haviam suspendido o uso do álcool há muitos anos ($p < 0,05$). O mesmo ocorreu na análise do tabagismo: o grupo que nunca havia fumado apresentou valores de CACS menores quando comparados aos tabagistas e ex-tabagistas ($p < 0,05$). Buscamos uma correlação entre a carga tabágica e valores de CACS moderadamente ou severamente alterados ($>$ ou $= 100$), e concluímos que esse grupo de pacientes tinha uma carga tabágica significativamente maior do que aqueles com CACS normal ou discretamente alterado ($28,95 \times 17,29$ anos-maço; $p = 0,0015$). Observamos ainda uma correlação estatisticamente significativa entre CACS, Framingham e GGT após 4 anos de transplante.

CONCLUSÃO: A prevalência de SM e o risco cardiovascular aumentam progressivamente após o transplante hepático. O diagnóstico da doença aterosclerótica na fase assintomática ainda é desafiador, e por isso, a utilização de todas as ferramentas disponíveis faz-se necessária. O CACS demonstrou ser útil na avaliação dos pacientes transplantados, correlacionando-se bem com o escore de Framingham, GGT, e consumo de álcool e tabaco. O diagnóstico realizado precocemente e de forma mais precisa, permite que medicamentos e mudanças no estilo de vida tornem-se mais eficientes, aumentando a sobrevida desta população.

51. Padrão de imunexpressão hepática de marcadores inflamatórios e de resistência insulínica em modelo experimental de esteatohepatite não alcoólica

Mônica Souza de Miranda Henriques. Orientador: Maria Salete Trigueiro de Araújo.

Universidade Federal da Paraíba

INTRODUÇÃO: Os mecanismos fisiopatológicos da esteatohepatite não alcoólica incluem basicamente a resistência insulínica, processo inflamatório e estresse oxidativo. Desta forma, um estudo sobre o padrão de imunexpressão hepática para receptores de insulina, adiponectina, TNF- α , e iNOS foi conduzido.

OBJETIVO: Ampliar os conhecimentos sobre os mecanismos moleculares subjacentes, em modelo experimental de esteatohepatite.

MÉTODO: Vinte ratos Wistar com dois meses de idade, pesando de 250 a 300 mg foram subdivididos em 02 grupos: G1 (controle normal, submetido à dieta padrão); G2 (grupo controle, submetido à dieta hiperlipídica contendo 58% de energia derivada de gorduras, 18% de proteínas, e 24% de carboidratos). Após 08 semanas, os animais foram sacrificados, sangue submetido à análise bioquímica e o fígado removido e fixado em formalina tamponada e emblocado em parafina para estudo histopatológico. Para estudo imunistoquímico foi utilizada a técnica de microarranjo de tecido. As lâminas obtidas foram submetidas à incubação com os anticorpos contra adiponectina, receptor de insulina, TNF- α e iNOS.

RESULTADOS E CONCLUSÃO: Observou-se marcada imunexpressão citoplasmática para os mediadores TNF- α e a iNOS, no grupo submetido à dieta hiperlipídica. No que diz respeito aos marcadores moleculares insulina e adiponectina, observou-se uma redução da imunexpressão citoplasmática desses anticorpos no grupo submetido à dieta hiperlipídica, traduzindo, respectivamente, o estado de inflamação hepatocelular (esteatohepatite) e resistência insulínica, desenvolvidos nesse modelo experimental de doença hepática gordurosa.

52. Perfil demográfico, clínico e laboratorial na coinfeção HIV/HCV

Vicente Sperb Antonello. Orientador: Cristiane Valle Tovo.

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

OBJETIVOS: Desde o seu reconhecimento em 1981, a infecção pelo HIV tem mudado seu padrão epidemiológico. Com a introdução da terapia antirretroviral ativa (HAART), houve decréscimo de mortes por AIDS e aumento na morbimortalidade por outras doenças, como hipertensão arterial, nefropatia, diabetes e hepatites. Atualmente, a coinfeção dos vírus do HIV e da Hepatite C têm tido destaque. Devido a rotas de transmissão semelhantes, a coinfeção HIV/HCV é comum, porém difere dos grupos de risco para HIV ou HCV isolados. Estima-se que 30% dos pacientes infectados pelo HIV são coinfectados pelo HCV. O objetivo do presente estudo é avaliar e comparar características demográficas, clínicas e laboratoriais nos grupos de pacientes mono infectado por HIV e coinfectados por HIV e HCV.

MATERIAIS E MÉTODOS: A partir do prontuário de pacientes do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) em DST/AIDS IAPI de Porto Alegre, foram avaliados dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes com HIV. Todos pacientes com prontuários ativos (pacientes com mais de duas consultas e última consulta há pelo menos um ano) no serviço foram incluídos, desde o início das atividades (abril de 2008) do SAE até janeiro de 2013. Trata-se de um estudo transversal no qual os dados foram coletados da consulta em que havia registro de proteínaúria coletada, seja em amostra ou de 24 horas. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Prefeitura de Porto Alegre em 22 de janeiro de 2013, sob registro de

número 05773912.1.0000.5338. Usou-se o banco de dados Excel for Windows 2012 para organização e armazenamento de dados e os dados foram apresentados por média e desvio padrão ou número absoluto e porcentagem. A análise estatística foi realizada utilizando-se teste *t* de Student-Fischer ou qui-quadrado.

RESULTADOS: A partir de 1118 prontuários, 1050 foram considerados ativos. Destes, em 647 havia registro de proteinúria. O grupo de mono infectados HIV consistia de 572 pacientes e o grupo de co infectados de 75 pacientes. Todos pacientes HCV positivos tiveram confirmação de Hepatite C por método de PCR com genotipagem. Com 72.7% genótipo 1, 21.3% genótipo 3, 4.5% genótipo 2 e 1.5% genótipo 4. Em relação à idade, sexo, cor, uso de cigarro, álcool e drogas ilícitas, os resultados comparativos se encontram na tabela 1. Os pacientes co infectados HIV/HCV, comparados aos mono infectados HIV tinham IMC menor (22.37 + 4.93 vs 24.56 + 4.86, $p = 0,0065$). Não houve diferença estatística entre os grupos de co infectados e mono infectados para presença de diabetes (6.6% vs 4%), e creatinina média em mg/dL (0.8 vs 0.8). Noventa por cento dos pacientes co infectados estava em uso de HAART com 69% destes apresentando carga indetectável, contra 75% dos pacientes mono infectados utilizando HAART, sendo 79% destes atingindo carga indetectável para HIV. Em relação à hipertensão arterial, 22.7% dos pacientes mono infectados mostraram-se hipertensos e apenas 13.7% dos pacientes co infectados tiveram alteração nos níveis pressóricos. O grupo de pacientes co infectados teve em média maior proteinúria que o pacientes mono infectados (0.1019 + 0.5821 vs 0.0759 + 0.4114, $p = 0,0538$) e maior prevalência de proteinúria patológica acima de 150 mg (36% vs 16.9%, $p < 0,05$).

CONCLUSÃO: O presente estudo apresentou dados que apontam para uma diferença no perfil dos pacientes mono infectados por HIV e co infectados por HIV/HCV,

	Co infectados (n = 75)	Mono infectados (n = 572)	p
Idade (anos)	46 + 7.72	41 + 12.20	< 0.001
Homens (%)	64%	50.10%	< 0.05
Caucasianos (%)	55%	61%	< 0.05
Cigarro (%)	59.10%	37.43%	< 0.05
Álcool (%)	30%	12.30%	< 0.05
Drogas (%)	11.26%	4.20%	< 0.05

com estes últimos sendo mais velhos, homens em sua maioria, menor prevalência de caucasianos, e abusando mais em álcool, cigarro e drogas. Não houve diferença para medida de creatinina média e presença de diabetes. No entanto, hipertensão arterial foi mais frequente nos mono infectados, fato aparentemente contraditório. E por outro lado, os co infectados tiveram maior proteinúria média e maior frequência de proteinúria patológica, quando comparados aos mono infectados por HIV.

53. Perfil epidemiológico em uma coorte de pacientes com esteatohepatite não-alcóolica em um centro de referência em hepatologia de São Paulo

Scopel AS¹, Wahle RC¹, Souza EO¹, Oliveira e Silva A¹.

1. Centro Terapêutico Especializado em Fígado (CETEFI), Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO: Estima-se que nos Estados Unidos da América, onde cerca de um terço da população é obesa, a prevalência da doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) atinge 30% da população, e da esteatohepatite não-alcóolica (EHNA), entre 3 a 5%. Enquanto uma esteatose isolada é benigna na imensa maioria dos casos, a EHNA pode evoluir em duas décadas para cirrose em até 20% dos pacientes. Existem poucos dados a respeito de aspectos epidemiológicos da EHNA em nosso meio.

OBJETIVOS: Descrever o perfil epidemiológico em pacientes com EHNA quanto ao gênero, idade, presença de obesidade, diabetes *mellitus* tipo II ou resistência insulínica, hipertensão arterial essencial e dislipidemia, acompanhado em um serviço de referência em Hepatologia na cidade de São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo retrospectivo e descritivo, tendo sido revisados 40 prontuários de pacientes com diagnóstico de EHNA em seguimento ambulatorial em nosso serviço no período de 2009 a 2013. O diagnóstico de EHNA teve como critério a biópsia hepática definida pela presença de esteatose e inflamação hepática com lesão hepatocitária (balonização), com ou sem fibrose, tendo sido excluído casos com ingesta alcóolica significativa e presença de outras causas de hepatopatia concomitantes. Foram incluídas na análise, as seguintes variáveis: idade, gênero, presença de hipertensão arterial essencial, diabetes *mellitus* e/ou resistência insulínica e obesidade. A análise estatística de todas as informações coletadas foi inicialmente feita de forma descritiva através do cálculo de algumas medidas resumo, como média, mediana, valores mínimo e máximo, desvio-padrão, frequências absoluta e relativa (porcentagem), além de gráficos de dispersão unidimensional, barras e setor circular (pizza).

RESULTADOS: Houve um predomínio do sexo feminino 52,5% (21 pacientes) e a idade média foi de 50,4 ± 13,0 anos na amostra analisada. Em relação as condições associadas observamos que 12 pacientes (30,0%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 15 tinham dislipidemia (37,5%) e 17 eram obesos (42,5%) e 19 (47,5%) pacientes eram diabéticos ou tinham resistência insulínica.

CONCLUSÃO: A ocorrência da EHNA no sexo feminino vem ganhando maior destaque em estudos epidemiológicos recentes especialmente quando associados a outros fatores de risco como obesidade, diabetes *mellitus* tipo II, dislipidemia e hipertensão arterial e tal perfil epidemiológico também tem sido observado em nosso meio.

54. Perfil inicial das enzimas hepáticas séricas da esteatohepatite não-alcóolica de uma coorte de pacientes em um centro de referência em hepatologia de São Paulo

Scopel AS¹, Wahle RC¹, Souza EO¹, Oliveira e Silva A¹.

1. Centro Terapêutico Especializado em Fígado (CETEFI), Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) compreende um espectro de doenças desde a esteatose simples até a esteatohepatite não-alcóolica (EHNA). As alterações das enzimas hepáticas comumente abrem o quadro de uma investigação da DHGNA e auxiliam juntamente na identificação das formas evolutivas da doença. Existem poucos dados a respeito do perfil enzimático inicial da EHNA em nosso meio.

OBJETIVOS: Descrever o perfil inicial dos níveis séricos da aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transpeptidase GGT e da relação do índice AST/ALT em pacientes com EHNA no momento do diagnóstico em um serviço de referência de Hepatologia na cidade de São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo retrospectivo e descritivo, tendo sido revisados 40 prontuários de pacientes com diagnóstico de EHNA em seguimento ambulatorial em nosso serviço no período de 2009 a 2013. O diagnóstico de EHNA teve como critério a biópsia hepática que foi realizada no 1º ano de seguimento e foi definida pela presença de esteatose e inflamação hepática com lesão hepatocitária (balonização), com ou sem fibrose, tendo sido excluído casos com ingesta alcóolica significativa e presença de outras causas de hepatopatia concomitantes. Foram realizados ALT, AST, FA, GGT, plaquetas, albumina e tempo de protrombina (TP), de acordo com os procedimentos bioquímicos de rotina, em um período de até um mês após a realização da biópsia hepática. A análise estatística descritiva foi realizada de forma descritiva através do cálculo de algumas medidas resumo, como média, mediana, valores mínimo e máximo, desvio-padrão, frequências absoluta e relativa.

RESULTADOS: Das aminotransferases, o índice médio da AST foi de 1,5 ± 0,7 U/L enquanto que a ALT foi de 1,9 ± 1,1 U/L. A FA esteve elevada em apenas um caso e em relação à GGT, o índice médio foi de 2,2 ± 1,4 U/L. Mais da metade dos casos apresentava níveis alterados de enzimas hepáticas séricas no período anterior à biópsia hepática, sendo mais comum a elevação da GGT e ALT em 75% e 77,5% dos pacientes, respectivamente. Ao se avaliar a relação AST/ALT, observamos que apenas 8 (20%) pacientes apresentavam AST/ALT maior que 1 e tal achado foi observado especialmente naqueles pacientes com cirrose hepática em 6 dos 8 casos descritos (75%).

CONCLUSÃO: Cerca de 2/3 dos pacientes com EHNA cursam com alteração dos níveis séricos de ALT e/ou GGT no início do diagnóstico, sendo incomum o aumento concomitante de FA. O índice AST/ALT foi menor que 1 na maioria da população, entretanto quando tal índice é maior que 1 devemos levantar a suspeita da presença de cirrose hepática concomitante.

55. Plasma lipidomic fingerprinting to distinguish among hepatitis C-related hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, and chronic hepatitis C using MALDI-TOF mass spectrometry: a pilot study

Ana Maria Passos-Castilho¹, Edson Lo Turco², Maria Lúcia Ferraz³, Carla Matos³, Ivonete Silva³, Edison Parise³, Eduardo Pilau^{4,5}, Fabio Gozzo⁴, Celso Granato¹.
Orientador: Celso F. H. Granato.

1. Department of Medicine, 2. Department of Surgery, 3. Department of Gastroenterology, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.
4. Chemistry Institute, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.
5. Department of Chemistry, University of Maringá, Maringá, PR, Brazil.

INTRODUCTION: Hepatitis C (HC) is a major cause of hepatocellular carcinoma (HCC), as late diagnosis is the main factor for the poor survival of patients. There is an urgent need for identifying sensitive and specific biomarkers for HCC diagnosis. In the present study, plasma lipid patterns of patients with HC-HCC, HC-liver cirrhosis (LC), and chronic HC (CHC) were assessed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS).

PATIENTS AND METHODS: Plasma samples of 25 patients with HC-HCC, 15 patients with HC-LC, and 25 patients with CHC were evaluated, as approved by the ethics committee of our institution (81656/12). Lipids were extracted from each sample using the Bligh-Dyer protocol. The MALDI-MS method was applied for lipidomic fingerprinting assessment in plasma to identify differential lipidomic expression signatures and lipidomic profiles. MALDI-MS spectra were acquired in the positive ion mode using a Q-ToF premier (Synapt) mass spectrometer (Waters, Manchester, UK) equipped with a 200-Hz solid-state laser in the mass range between *m/z* (mass-to-charge ratio) of 700–1200. Spectra were centered and aligned using MassLynx 4.0 software (Waters, Manchester, UK). Statistical analysis was performed using MetaboAnalyst 2.0 (The Metabolomics Innovation Centre, Canada) and SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS: The mean age of patients was 65 years (± 7 years, median 63 years) in the HCHCC group, 47 years (± 9 years, median 49 years) in the HC-LC group, and 42 years (± 13 years, median 41 years) in the CHC group. Sixty per cent (15/25) of patients in the HC-HCC group, 53% (8/15) in the HC-LC group, and 52% (13/25) in the CHC group were males. A total of 2205 ions were initially obtained and 7 ions (*m/z*) were highlighted as corresponding to the most important lipids to differentiate HCC patients from LC and CHC patients. The specific lipidomic expression signature

generated resulted in an overall predictive accuracy of 93% of HC-HCC and HC-LC, and 100% of HC-HCC and CHC. The 7-peak algorithm distinguished HCC from LC with a sensitivity of 96% and a specificity of 87%, and HCC from CHC with both sensitivity and specificity of 100%.

CONCLUSIONS: Our findings suggest that MALDI-MS lipidomic fingerprinting may be a powerful tool for the identification of diagnostic biomarkers and models for HC-HCC. In conclusion, our data demonstrated that the lipid fingerprinting in HC-HCC patients selected a number of lipids that should be functionally investigated to elucidate the pathogenesis of the disease. Furthermore, the results indicate the potential of this technique and the selected peaks to improve HCC surveillance in patients with HC-LC and CHC.

Acknowledgments: This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo no. 2013/03701-0.

56. Prevalência de hipovitaminose D entre pacientes coinfectados HIV/HCV comparada a pacientes mono-infectados para HCV e mono-infectados por HIV em centros de referência para tratamento de hepatites e aids na cidade de São Paulo/Brasil

Mario Peribañez Gonzalez. Orientador: Mário Guimarães Pessoa.

Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Pós Graduação de Ciências em Gastroenterologia na FMUSP

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A deficiência de vitamina D (DVD) é uma pandemia global, tanto na população geral quanto em grupos específicos. Além dos esperados efeitos no metabolismo ósseo, a DVD pode estar associada a maior mortalidade por aids e uso de terapia antiretroviral (TARV) em pessoas com HIV. Em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C (HCV) a DVD pode estar associada a progressão mais rápida de fibrose e menor resposta virológica sustentada. Em esquemas contendo interferon. No Brasil temos poucos dados sobre prevalência de DVD, em especial nos pacientes portadores de HIV e/ou HCV. O objetivo principal deste estudo foi avaliar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em uma população de pacientes portadores de HCV, HIV, coinfeção HCV/HIV e um grupo controle saudável. Tendo como objetivo secundário a identificação de fatores associados a DVD nos pacientes portadores de HIV e/ou HCV.

PACIENTES E MÉTODOS: Estudamos quatro grupos distintos de pacientes; 1-HCV mono-infectados, 2-HIV mono-infectados, 3-HIV/HCV coinfectados, seguidos em 5 centros de referência para tratamento destas infecções na cidade de São Paulo-Brasil. Sendo incluído um quarto grupo (4-Controle) constituído por pessoas não portadoras de hepatites ou HIV, ou de patologias que pudessem afetar o metabolismo de vitamina D. Foram coletados dados demográficos e informações clínicas, além de amostras de sangue para dosagem sérica de 25OHD, testes de função hepática e perfil metabólico de todos os pacientes. As amostras de sangue foram coletadas durante os meses de inverno dos anos de 2011 e 2012.

RESULTADOS: 422 pacientes foram incluídos para análise, 129 no grupo 1 (HCV), 118 no Grupo 2 (HIV), 53 no Grupo 3 (Coinfeção HIV/HCV) e 122 no Grupo 4 (Controle). A média dos níveis séricos de 25OHD foi similarmente insuficiente em todos os grupos, ainda mais acentuada no grupo controle. (Tabela1)

Na análise geral, DVD (níveis séricos de 25OHD < 20 ng/mL) esteve associada a índice HOMA elevado ($p=0,02$ Fisher Test) e níveis séricos de colesterol > 200 mg/dL ($p=0,004$ Fisher Test). No grupo HCV a DVD esteve associada a cor de pele não branca ($p=0,02$ RP=1,63 CI95% 1,08-2,46). E ao considerar o índice HOMA como variável contínua nos grupos HCV e HIV/HIV, identificamos um aumento progressivo da prevalência de DVD em 11% a cada ponto de aumento do índice HOMA ($p<0,001$ RP=1,11 CI95% 1,04-1,17). Esta associação permaneceu depois de ajuste para obesidade (IMC > 30) em regressão múltipla ($p=0,01$ RP=1,08 95% CI: 1,02-1,15). Resistência à insulina também esteve associada a DVD em pacientes coinfectados HIV/HCV ($p=0,028$ Fisher test) e neste caso, também ao sobrepeso (IMC > 25) ($p=0,02$ Fisher test). Outras variáveis analisadas específicas destes dois grupos não encontraram significância estatística, incluindo grau de fibrose (F0-2 vs F3-4), genótipo do HCV e esteatose. Em pacientes do grupo HIV, encontramos associação entre nadir histórico de CD4 > 200 cels/mm³ e menor prevalência de DVD ($p=0,04$ RP=0,68 95% CI: 0,47-0,98). Também em pacientes do grupo HIV, foi encontrada associação entre DVD e esteatose (25OHD < 10 ng/mL) e uso de efavirenz ($p=0,03$ RP=2,32 95% CI: 1,07-5,03)

CONCLUSÃO: Este estudo demonstra altas prevalências de DVD nestas populações específicas, mas não maiores que no grupo controle constituído por população saudável. No entanto, os fatores associados a DVD são distintos entre HCV e HIV. Em pacientes com HIV, este estudo corrobora a associação entre uso de efavirenz e DVD já demonstrada anteriormente. Mas é um dos primeiros a demonstrar associação entre DVD e imunossupressão severa. A associação entre RI e DVD já foi demonstrada na população geral, mas este é o primeiro relato desta associação

Tabela 1: Níveis médios de Vitamina D nos 4 grupos.

GRUPO	n	Média (ng/mL)	St.D	St.E	Mediana (ng/mL)	IQ.D	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)
1-HCV	129	23,4	10,1	0,89	23	13	5	55
2-HIV	118	19,5	9,2	0,85	18	12	4	50
3-HIV/HCV	53	24,1	12,9	1,77	22	15	3	66
4-Controle	122	17,1	5,9	0,54	17	8,75	6	32

progressiva entre RI e DVD em pacientes com HCV. A interação entre as pandemias globais de resistência à insulina, HCV, HIV e deficiência de vitamina D são um grande problema de saúde pública e são necessários estudos para avaliar o efeito benéfico da suplementação de vitamina D nesta população.

57. Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) em pacientes com hepatite crônica C tratados com terapia dupla e tripla.

Raissa Neves Fagundes. Orientador: Lincoln Eduardo Villela de Castro Ferreira, Fabio Heleno de Lima Pace.

Universidade Federal de Juiz de Fora

INTRODUÇÃO: No Brasil, atualmente, pacientes com infecção crônica pelo VHC genótipo 1 e fibrose avançada são tratados com interferon peguilado, ribavirina e antivirais de ação direta (DAA) de primeira geração telaprevir e boceprevir. Com o uso destes novos agentes taxas de RVS mais elevadas foram obtidas, mas também maior número e gravidade de eventos adversos. No Brasil, não há dados a respeito do impacto do telaprevir sobre a HRQL em portadores de hepatite crônica C submetidos à terapia antiviral.

OBJETIVOS: Comparar os escores de HRQL em pacientes com hepatite crônica C submetidos à terapia antiviral dupla (interferon peguilado e ribavirina) e tripla (interferon peguilado, ribavirina e telaprevir).

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Estudo do tipo transversal, observacional com inclusão prospectiva dos dados. Foram incluídos pacientes com Hepatite Crônica C submetidos a terapia antiviral com idade entre 18 e 75 anos acompanhados no Centro de Referência de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), no período de março de 2012 a abril de 2014. A indicação de tratamento seguiu as recomendações do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções (genótipo 1 do HCV e fibrose avançada), suplemento 2, 2013, do Ministério da Saúde do Brasil. Foram excluídos coinfectados pelo HIV, VHB e portadores de doença renal crônica. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HU-UFJF. Os pacientes em terapia dupla (genótipos 1, 2 ou 3) foram tratados com interferon peguilado alfa 2a ou alfa 2b associado a ribavirina enquanto os pacientes do grupo terapia tripla (genótipo 1 com fibrose avançada) receberam interferon peguilado alfa 2a ou alfa 2b associado a ribavirina e telaprevir nas primeiras 12 semanas seguido da terapia dupla. Foram incluídos somente os pacientes que completaram as primeiras 12 semanas de tratamento. A determinação da carga viral (PCR-RT) e genótipo do HCV foram realizados na fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte. A carga viral do HCV foi realizada no *baseline* e nas semanas 4 e 12 de tratamento. Os demais exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do HU-UFJF. A classificação histológica utilizada foi a de Metavir. O *Short Form 36* (SF-36) e *Chronic Liver Diseases Questionnaire* (CLDQ), questionários de avaliação de HRQL, foram aplicados em língua nativa pelo pesquisador nos seguintes momentos do tratamento: *baseline* e nas semanas 4, 12 e 16. O SF-36 é composto por 11 questões, 36 itens e oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. O indivíduo recebe um score em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 o pior score e 100 o melhor. Para análise dos dados, dois escores resumidos, componente físico resumido (CFR) e componente mental resumido (CMR) foram utilizados e se referem ao agrupamento dos domínios físicos e mentais, respectivamente, do SF-36. Os escores resumidos foram calculados utilizando escores individuais lineares usando normas de população média 50 e desvio padrão de 10. O CLDQ foi concebido para avaliar a HRQL especificamente, em portadores de doença hepática crônica. É composto por 29 itens e 6 domínios: sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação. Os escores calculados para cada faixa de domínio variam de 1 (o pior) a 7 (o melhor). A pontuação total é calculada como o valor médio dos 29 itens. Variáveis sócio demográficas (sexo, idade, raça, estado civil, condição profissional, nível de escolaridade, tabagismo, etilismo atual), epidemiológicas (modo de aquisição), cada um dos domínios do HRQL e do CLDQ, componentes físicos e mental resumidos do SF-36 e índice total do CLDQ foram comparados entre os dois grupos. A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL). As variáveis foram expressas como mediana e variações ou como média \pm DP quando normalmente distribuídas. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando os testes mais apropriados para as diversas análises - *test-t* (*t*) e Anova. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS: Foram incluídos 32 pacientes, dos quais 17 (53%) em terapia dupla (INF-PEG + RIB) e 15 (47%) em terapia tripla (INF + RIB + TEL). O sexo feminino foi o predominante (59%) e a média de idade observada foi 54,9 \pm 58,5 anos. A maioria dos pacientes foram genótipo 1 (75,0%) e cirróticos (34%). No *baseline*, a média do componente físico resumido (CFR) do SF-36 foi semelhante nos grupos terapia dupla e tripla (5,15 \pm 8,40 vs. 5,38 \pm 6,50; $p=0,413$). Na semana 12, a média do CFR foi pior nos pacientes submetidos ao tratamento com 3 drogas quando comparados à terapia dupla (2,77 \pm 4,06 vs. 3,76 \pm 8,23; $p < 0,001$). Na semana 16, quatro semanas após suspensão do telaprevir, a média do CFR permaneceu pior no grupo terapia tripla (3,50 \pm 3,66 vs. 4,08 \pm 9,33; $p=0,026$). Dentre os domínios de HRQL do componente físico resumido, a capacidade funcional (CF) foi o mais comprometido na terapia tripla em relação à dupla, nas semanas 4 (34,66 \pm 28,50 vs. 64,17 \pm 23,98; $p=0,003$) e 12 (17,06 \pm 16,01 vs. 59,52 \pm 26,47; $p < 0,001$) de terapia. Na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, a capacidade funcional (CF) foi semelhante entre os grupos (55,82 \pm 25,85 vs. 45,53 \pm 10,03; $p=0,144$). Quando comparadas as diferenças (decréscimo) entre os índices do CFR obtidos na semana 12 vs. *baseline* (-26,03 \pm 8,11 vs. -11,88 \pm 10,65; $p < 0,001$) entre os grupos observou-se uma maior redução nos pacientes em terapia tripla. No *baseline*, o componente mental resumido (CMR) do SF-36 foi semelhante nos

dois grupos ($6,01 \pm 3,80$ vs. $5,51 \pm 9,11$; $p = 0,067$). Na semana 16, a média do CMR foi menor nos pacientes submetidos à terapia tripla ($3,62 \pm 5,46$ vs. $4,64 \pm 11,93$; $p=0,004$), fato este não observado nas semanas 4 e 12. A vitalidade (VIT) foi o domínio mais afetado do componente mental resumido. A média do domínio VIT foi significativamente menor nos pacientes em terapia tripla nas semanas 4 ($26,93 \pm 10,40$ vs. $52,64 \pm 30,99$; $p = 0,004$) e 12 ($23,66 \pm 19,03$ vs. $51,76 \pm 27,66$; $p=0,002$). Na semana 16, quatro semanas após a retirada do telaprevir, os escores de VIT foram similares nos dois grupos ($46,53 \pm 9,97$ vs. $53,82 \pm 29,43$; $p = 0,348$). A diferença (aumento) dos índices de VIT na 16ª semana vs. 12ª foi significativamente maior nos pacientes em tratamento com três drogas ($22,86 \pm 24,47$ vs. $2,95 \pm 21,26$; $p=0,015$). Antes do tratamento, o escore total do CLDQ foi semelhante nos dois grupos ($6,30 \pm 0,55$ vs. $6,20 \pm 0,86$; $p = 0,69$). Entretanto, durante a terapia, este foi significativamente pior no grupo terapia tripla nas semanas 4 ($5,29 \pm 1,02$ vs. $3,96 \pm 0,81$; $p<0,001$) e 12 ($4,97 \pm 1,00$ vs. $3,40 \pm 1,19$; $p < 0,001$) de tratamento. Na semana 16, quatro semanas após a suspensão do telaprevir, os escores se mantiveram piores no grupo terapia tripla ($5,28 \pm 1,08$ vs. $4,25 \pm 0,89$; $p = 0,007$). A fadiga (FA) foi o domínio do CLDQ mais afetado no grupo de pacientes em terapia tripla vs. dupla, nas semanas 4 ($2,77 \pm 1,19$ vs. $4,78 \pm 1,39$; $p<0,001$), 12 ($2,20 \pm 0,83$ vs. $4,54 \pm 1,81$; $p < 0,001$) e 16 ($3,53 \pm 1,12$ vs. $4,64 \pm 1,63$; $p=0,038$). Quando comparadas as diferenças (decréscimo) entre os escores totais do CLDQ obtidos na semana 12 vs. *baseline* a redução observada foi maior no grupo terapia tripla ($-2,07 \pm 1,22$ vs. $-1,33 \pm 1,31$; $p=0,003$).

CONCLUSÃO: Portadores de hepatite crônica C tratados com terapia tripla (INF-PEG + RIBA + TEL) apresentam redução significativa da qualidade de vida relacionada à saúde. Vitalidade e fadiga são especialmente comprometidas. Com a suspensão do telaprevir os índices de HRQL apresentam melhora expressiva e passam a ser semelhantes aos dos pacientes em tratamento com duas drogas. No Brasil, a necessidade de incorporação de novas drogas, com menor impacto na qualidade de vida, é premente.

58. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em pacientes cirróticos com e sem infecções: prevalência, correlação com função hepática, circulatória e prognóstico

Gustavo Henrique Pereira, Vanessa Zenatti, Camila Alcântara, Tatiana Valdeolivas, Zulane Veiga, Gabriela Nielsen, Flávia Appel, Daniela Martins, Flávia Fernandes, João Luiz Pereira.

Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital Federal de Bonsucesso, Ministério da Saúde, RJ.

INTRODUÇÃO: SIRS tem sido relacionada a maior incidência de complicações e mortalidade na cirrose. Ainda que comumente associada a infecções, não é infrequente o seu achado em pacientes internados por outras complicações da doença. São desconhecidas as diferenças clínico-laboratoriais e de prognóstico entre pacientes que desenvolvem SIRS em associação a infecções bacterianas ou na ausência destas.

OBJETIVOS: avaliar as diferenças nos critérios diagnósticos, complicações, parâmetros de função hepática e hemodinâmica e sobrevida entre pacientes cirróticos de acordo com a presença ou não de infecções bacterianas ao diagnóstico de SIRS. Material e métodos: estudo prospectivo com inclusão consecutiva de 132 cirróticos internados. Os pacientes foram classificados como tendo SIRS associado a infecções-sepse ($n=35$), SIRS na ausência de infecções ($n=21$), infecção sem SIRS ($n=33$) e 43 pacientes não apresentaram SIRS ou infecções (controles). Foi avaliada a prevalência de complicações e sobrevida.

RESULTADOS: Nos pacientes com sepse e SIRS sem infecção, presença de 2 dos 4 critérios de SIRS foi observada respectivamente em 75 e 90% dos casos. Em ambos os grupos, alterações de leucócitos e frequência cardíaca foram os critérios observados em maior e menos número de pacientes respectivamente. À admissão, a prevalência de ascite, encefalopatia hepática e hiponatremia foi maior nos pacientes com sepse (80, 54 e 29%) e infecções sem SIRS (85, 52 e 44%) que no grupo com SIRS (62, 24 e 15%) e controles (63, 37 e 15%), $p<0,05$. Pacientes com sepse exibiam resposta inflamatória mais acentuada, com valores de leucócitos e ptn C superiores aos demais grupos. O grupo com infecções sem SIRS apresentavam pior função circulatória e hepática, evidenciada por valores mais baixos de PAM, sódio, albumina e TAP. Entre os pacientes com sepse e SIRS sem infecção não houve diferença significativa entre estes parâmetros. A sobrevida a 3 meses nos pacientes com sepse, infecções sem SIRS, SIRS sem infecções e no grupo controle foi de 51, 46, 67 e 74% ($p=0,02$).

CONCLUSÃO: SIRS é frequente em cirróticos hospitalizados e ocorre na ausência de infecções em cerca de 40% dos casos. Pacientes com sepse apresentam maior incidência de complicações e resposta inflamatória mais intensa que aqueles com SIRS sem infecções. O prognóstico dos pacientes com SIRS depende fundamentalmente da presença de infecções, sendo significativamente mais baixa a incidência de complicações e mortalidade na sua ausência.

59. Taxa e fatores associados a interrupção do tratamento com terapia tripla devido a eventos adversos em pacientes com infecção crônica pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C

Noelle Miotto, Letícia P. Zanaga, Maria Silvia K. Lazarini, Eduardo S. L. Gonçalves, Leandro C. Mendes, Marcelo N. Pedro, Fernando L. Gonçalves Júnior, Raquel S. B. Stucchi, Aline G. Viganí.

Universidade Estadual de Campinas, Unicamp.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: Existem diferentes regimes de tratamento para o vírus da hepatite C (VHC). A terapia tripla com peginterferon, ribavirina e inibidores de protease (IP) de primeira geração, telaprevir (TVR) ou boceprevir (BOC), está relacionada a maiores taxas de resposta virológica sustentada, bem como maiores

taxas de eventos adversos (EA) e de descontinuação do tratamento devido a estes. O objetivo deste estudo é determinar a taxa e os fatores relacionados a descontinuação de IP entre pacientes com infecção crônica pelo genótipo 1 do VHC.

MÉTODOS: Foram incluídos 113 pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C, os quais iniciaram tratamento com TT no ambulatório de hepatites virais da disciplina de infectologia da UNICAMP, entre agosto de 2012 e dezembro de 2014. Os dados foram coletados prospectivamente por meio de análise de prontuários e foram analisados através do programa EpiInfo 6.0.

RESULTADOS: Dos 113 pacientes incluídos, 101 (89%) eram caucasianos, 86 (76%) eram homens, 54 (48%) eram cirróticos, 20 (18%) eram diabéticos e a mediana de idade foi de 52 anos. Noventa e um (80,5%) pacientes foram previamente tratados com peginterferon e ribavirina. Setenta pacientes (62%) receberam TVR, e 43 (38%) receberam BOC em seus regimes de TT. A taxa de descontinuação de todo o tratamento devido a eventos adversos foi de 13%. Vinte e um (19%) pacientes desenvolveram EA que levaram a interrupção do IP, os quais compreenderam anemia (33%), rash (14%), patologias anorretais (14%), infecção (10%), vômitos incoercíveis (10%), sangramentos (5%), paralisia de nervos cranianos (5%), plaquetopenia (5%) e descompensação da função hepática (5%). A taxa de eventos adversos graves entre aqueles que interromperam e aqueles que mantiveram IP foi de 76% e 13%, respectivamente. A análise univariada demonstrou que a presença de cirrose ($p = 0,007$) e de diabetes *mellitus* ($p = 0,037$) e mediana de idade maior que 56 anos ($p = 0,028$) foram correlacionados à interrupção de IP devido a eventos adversos. Quanto às medianas de parâmetros laboratoriais ao início do tratamento, hemoglobina menor que 14,95 g/dL, bilirrubina maior que 1,16 g/dL e RNI maior que 1,17 estiveram associados à interrupção de IP devido a EA. Na semana 4, mediana de hemoglobina menor que 11,2 g/dL, albumina menor que 3,7 g/dL, RNI maior que 1,19 e *clearance* de creatinina menor que 81,7 mL/min associaram-se à interrupção de IP decorrente de EA. Por fim, as medianas de hemoglobina menor que 9,8 g/dL e RNI maior que 1,17 na semana 8 e de hemoglobina menor que 9,5 g/dL na semana 12 foram correlacionados à interrupção de IP por EA. A análise multivariada revelou que a presença de cirrose (OR 5,51, $p=0,03$) e a mediana de RNI maior que 1,17 (OR 4,83, $p=0,02$) ao início do tratamento correlacionaram-se a descontinuação do IP devido a EA.

CONCLUSÃO: A taxa de descontinuação de TT devido a eventos adversos foi similar a estudos prévios (4,5,6,7). Rash, anemia e patologias anorretais são estabelecidamente mais intensos e frequentes na TT, e neste estudo foram os principais eventos adversos associados a interrupção do IP. Desta forma, o manejo destes eventos deveria ser mais precoce e mais intenso naqueles apresentando os fatores preditivos de descontinuação do IP.

REFERÊNCIAS RECOMENDADAS:

- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1207-17.
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1292-1303.
- Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPLIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):434-41.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195-206.
- Colombo M, Fernández I, Abdurakhmanov D, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut.* 2014 Jul;63(7):1150-8. Resultados parciais deste trabalho foram apresentados no 9o Congresso Paulista de Infectologia de 2014 e serão apresentados no Congresso de Hepatites Virais em Frankfurt em 10/10/2014.

60. Tuberculosis reactivation during hepatitis C treatment

Silvia Naomi de Oliveira Uehara¹, Renata Mello Perez², Maria Cassia Jacintho Mendes-Correa³, Adalgisa de Souza Paiva Ferreira⁴, Ana Cristina de Castro do Amaral Feldner¹, Antonio Eduardo Benedito Silva¹, Roberto José de Carvalho Filho¹, Ivonete de Souza e Silva¹ e Maria Lucia Cardoso Gomes Ferraz¹. Orientador: Maria Lucia Cardoso Gomes Ferraz.

- Gastroenterology Division, Universidade Federal de São Paulo.
- Internal Medicine Department, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- InfectiousDisease Division, Universidade de São Paulo.
- Gastroenterology Division, Universidade Federal do Maranhão.

STUDY'S PURPOSE: To describe clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis infection which occurred during or soon after hepatitis C treatment based on interferon. Patients and methods: we retrospectively describe eighteen tuberculosis (Tb) cases under diverse clinical presentations occurring in patients submitted to hepatitis C therapy based on interferon-alfa either pegylated or not, between 2001 and 2012. These patients didn't have HIV coinfection and didn't take immunosuppressive drugs. Tuberculosis cases were considered related to hepatitis C treatment when diagnosed during or up to six months after stopping the treatment.

RESULTS: From eighteen patients included, 78% ($n=14$) were male, with a mean age of 49 ± 10 years, 83% ($n=15$) had significant liver fibrosis ($F \geq 2$ according to METAVIR) and 33% ($n=6$) had liver cirrhosis. Genotype 1 accounted for 78% ($n=14$) of cases. Mean time of hepatitis C treatment until the beginning of tuberculosis symptoms was 27 ± 14 weeks for 14 patients who developed Tb during therapy, besides four patients in which symptoms started until six months after therapy; the median of neutrophil count was 3340 cels/mm³; hepatitis C treatment was discontinued in 67% ($n=12$) of cases due to tuberculosis manifestation; only 33% ($n=6$) of patients had sustained virological response

(SVR); 50% of the patients had extra-pulmonary forms of Tb (meningeal, osteoarticular, pleural effusion, lymph node, peritoneal and disseminated tuberculosis); 39% (n=7) were treated with rifampicin, isoniazid and pyrazinamide, while 22% (n=4) took rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol. The vast majority of patients (89%) had a favorable outcome of Tb without sequel, one had intracranial hypertension and was submitted to ventriculoperitoneal shunt and one died after two dramatic months of disease.

CONCLUSIONS: Pre-existing immunological evidences on interferon-alpha impairment on control of *Mycobacterium tuberculosis*, the increasing frequency of case reports of Tb during hepatitis C treatment with severe and atypical forms, the immune disarrangement of cirrhotic patients and the interference of Tb in the hepatitis C treatment are arguments to support the recommendation to proceed latent tuberculosis infection screening before interferon-based therapy to hepatitis C, especially in Tb high incidence countries and susceptible populations in which risk factors of both diseases coexist and interact.

61.

Evaldo Ferreira da Silva. Orientador: Mário Guimarães Pessôa.

INTRODUÇÃO: Pacientes com infecção crônica pelo VHC e superinfecção pelo vírus da hepatite A (VHA) ou o vírus da hepatite B (VHB), têm maior morbi-mortalidade quando comparados com pacientes que apresentam infecção aguda somente pelo VHA ou VHB. A mortalidade associada à hepatite A aguda pode estar particularmente elevada em pacientes com pré-existência de hepatite crônica causada pelo VHC. Por esta razão, a imunização ativa com vacinas contra o VHA e o VHB vem a ser obrigatória nesta população, e consequentemente esta sorologia deve ser determinada.

OBJETIVOS: O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de marcadores sorológicos da hepatite A e hepatite B em 1.000 pacientes com infecção crônica pelo VHC atendidos no Ambulatório de Hepatites da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Avaliação prospectiva e retrospectiva dos marcadores sorológicos de contato prévio da hepatite A (VHA) e contato prévio ou atual da hepatite B (VHB) em 1.000 pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, portadores de infecção crônica pelo VHC determinado pela presença do anti-VHC e VHC-RNA quantitativo, maiores de 18 anos, ambos os sexos. Os dados sorológicos foram coletados via prontuários e banco de dados do sistema informatizado de resultados laboratoriais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Os pacientes que não apresentaram sorologia realizada para os marcadores do VHA (anti-VHA IgG) e VHB (anti-HBc total, AgHBs e anti-HBs), os mesmos foram solicitados durante consulta médica, conforme conduta de rotina do ambulatório e posteriormente avaliados. Os pacientes que apresentaram sorologia negativa para os marcadores da hepatite A (anti-VHA IgG) e/ou hepatite B (anti-HBc total) foram encaminhados para imunização.

RESULTADOS: O anti-VHA IgG foi positivo em 923 de 1000 pacientes (92,3%). Quando estratificados por idade, o anti-VHA IgG foi encontrado em 61% dos pacientes entre 20 e 29 anos, 70% entre 30 e 39 anos, 85% entre 40 e 49 anos, 94% entre 50 e 59 anos e 99% nos pacientes com mais de 60 anos. O anti-HBc total foi positivo em 244 pacientes (24%). Estratificados por idade, em 4,3% dos pacientes entre 20 e 29 anos, 17% entre 30 e 39 anos, 21% entre 40 e 49 anos, 24% entre 50 e 59 anos, e 28% dos pacientes com mais de 60 anos. Dos 244 pacientes anti-HBc IgG positivos, 0,8% são HBsAg positivo, 8,5% anti-HBc IgG isolado e 16% anti-HBs positivo.

CONCLUSÃO: A prevalência de anti-VHA IgG em nossos pacientes com hepatite C crônica foi semelhante à da população geral no município de São Paulo. No entanto, o anti-HBc total foi maior em nossos pacientes, quando comparada historicamente à população geral dos países ocidentais, sugerindo fatores de risco semelhantes para as hepatites B e C, o que enfatiza a importância dos programas de imunização nesta população.

62.

Genário Oliveira Santos Júnior. Orientador: Raymundo Paraná Filho.

Universidade Federal da Bahia.

INTRODUÇÃO: A insuficiência hepática aguda se caracteriza pela rápida perda da função hepática. Tem diversas etiologias, destacando-se Hepatite viral e hepatite induzida por drogas (DILI). De acordo com a O.M.S. (Organização Mundial da Saúde) no período de 35 anos a insuficiência hepática fulminante relacionada a DILI tem sido relatada principalmente pelo uso de medicamentos, tais como: paracetamol, flutamina, medicamentos fitoterápicos, insumos vegetais e halotano. Embora os relatos de casos de DILI grave sejam frequentes na literatura, poucos são os dados sobre a epidemiologia da DILI grave no Brasil.

De acordo com os últimos dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, foram realizados no Brasil no ano de 2012, 1.712 transplantes, sendo que 12% foram em pacientes pediátricos (204/1.712). Em média o custo do transplante hepático por paciente, é de US\$ 20.605,0, no Brasil. Sabendo que as reações adversas a medicamentos dose-dependentes podem ser previsíveis, conhecer os medicamentos potencialmente hepatotóxicos podem prevenir o aparecimento de I.H.F. por medicamentos, bem como diminuir os custos da saúde pública com procedimentos que poderiam ser prevenidos.

Considerando que o uso de medicamentos alopatóicos e associado a prática da automedicação, é prevalente em ampla faixa populacional brasileira e a abundância de plantas e fitoterápicos que é disponibilizada à população, torna-se relevante a investigação da frequência de hepatotoxicidade destas etiologias e sua posterior divulgação para prevenção de riscos à saúde da população.

OBJETIVOS: Conhecer a frequência de casos de hepatite fulminante por medicamentos no Brasil.

MÉTODO: Estudo multicêntrico retrospectivo, realizado em Centros de Transplante de Hepático (C.T.H.) no Brasil, os dados coletados corresponderam aos transplantes realizados por cinco anos em cada Centro incluído no estudo. Inicialmente, Todos os Centros de Transplante, um total de 60 equipes de transplante, foram convidados a participar do Estudo, através de um convite formal, por correio eletrônico, encaminhado pela equipe do Estudo e pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. Para os Centros que aceitaram em participar, foi enviado por correio eletrônico um inquérito, onde foi questionado sobre: Tempo de serviço, Nome Coordenador do Centro de Transplante, número de transplantes realizados, número de hepatites fulminante e suas respectivas etiologias. Para a coleta de dados em prontuário, foi utilizado um formulário previamente validado, sendo coletadas as informações sócio demográficas, informações sobre o internamento na unidade hospitalar, os dados laboratoriais, resultados das sorologias virais, marcadores para autoanticorpos, diagnóstico de imagem e biópsia. Foi levantada toda a história medicamentosa, levando em consideração uso de vegetais, fitoterápicos e complementos alimentares, além da possibilidade de interação medicamentosa quando usado associações de medicamentos e/ou fitoterápicos, insumos vegetais e complementos alimentares. Critérios de Inclusão: foram incluídos todos os pacientes atendidos nos Centros de Transplante que tiveram diagnóstico de Hepatite Fulminante e indicação de transplante, segundo os critérios do Hospital do King's College (O'Grady *et al.*, 1989). Critérios de exclusão: foram excluídos os casos que não possuíam as informações sobre a história medicamentosa prévia a admissão, ausência dos resultados das sorologias virais e marcadores de auto anticorpos e pacientes sem resultado de biópsia. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos.

RESULTADOS: Dos 60 Centros convidados, apenas 05 Centros de Transplante Hepático (C.T.H.), responderam ao inquérito. Foram identificados 49 casos de Insuficiência Hepática Fulminante, 31% (15/49) foram secundárias a DILI.

Das causas medicamentosas verificou-se que 47% (7/15) foram secundárias ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, principalmente o diclofenaco de sódio, 26% (4/15). Os principais medicamentos encontrados agente etiológico foram: alfametildopa e nimesulida ambos, com 13% (2/15) das causas. Sobre o uso de fitoterápicos ou insumos vegetais, apenas um caso foi secundário ao uso de infusos caseiros de um vegetal, de nome popular "mãe-boia", *Ruellia bairiensis*.

CONCLUSÃO: A hepatite fulminante no Brasil, dentre as etiologias conhecidas, o uso de medicamentos é a mais frequente. Os antiinflamatórios não esteroidais parecem ser a principal causa de hepatite fulminante por medicamentos nos Centros analisados.

63.

Angelo Antunes Salgado. Orientador: Carlos Terra.

INTRODUÇÃO: Embora a cardiomiopatia da cirrose seja condição de crescente interesse, sua avaliação tem se baseado em parâmetros ecocardiográficos restritos. A avaliação da função sistólica e diastólica por meio do *strain* bidimensional, que avalia a contratilidade longitudinal, radial e circunferencial, bem como a torção do ventrículo esquerdo (VE), pode trazer informações diagnósticas e prognósticas ainda não relacionadas na literatura.

OBJETIVOS: Determinar o papel do ecocardiograma na avaliação da deformidade miocárdica pelo *strain* bidimensional na detecção subclínica da disfunção ventricular dos pacientes cirróticos

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram selecionados 79 pacientes com cirrose (grupo A) em seus diferentes estágios evolutivos (*Child A*:30;*Child B*:31 e *Child C*:18) e comparados a 46 indivíduos do grupo controle (grupo B), pareados por sexo e idade.

RESULTADOS: Em relação aos parâmetros sistólicos clássicos, não houve alterações do débito cardíaco (A:8.7l/min;B:7.8l/min;p:0.7), índice cardíaco (A:5.01l/min/m²;B:4.44l/min/m²;p:0.65), onda s septal pelo Doppler tissular (A:8.06cm/s;B:8.06cm/s;p:0.99) e fração de ejeção por Simpson (A:63.48%;B:63.91%;p:0.82) entre os grupos. Em relação aos parâmetros diastólicos clássicos, não houve alteração da relação E/A (A:1.16;B:1.19; p:0.72), e do M- color Doppler (A:75.09cm/s;B:73.75cm/s;p:0.85), havendo diferença entre a relação E/E' da parede lateral (A:9.47;B:7.86;p:0.009), tempo de desaceleração da onda E (TDE) (A:238.92ms;B:191.30ms; p:0.005), volume atrial esquerdo indexado (A:31.67ml/m²;B:24.72ml/m²;p:0.005) e volume diastólico do VE indexado (A:47.38ml/m²;B:40.4ml/m²;p:0.004). Em relação à análise da deformação do VE, não houve diferença entre o *strain* longitudinal global (A:-20.50%;B:-20.38%;p:0.83), *strain* circunferencial global (A:-19.72;B:-18.99%;p:0.32), *strain rate* (A:-1.20;B:-1.15;p:0.10) e *strain* longitudinal global do VD (A:-20.74%;B:-20.82%;p:0.94), com diferença significativa entre o *strain* radial (A:52%;B:44.93%;p:0.03) e o *twist* (A:10.43°;B:13.01°;p:0.008) e torção do VE (A:1.39°/cm;B:1.82°/cm;p:0.008).

CONCLUSÃO: Pacientes com cirrose apresentam acentuada piora na contratilidade radial, bem como da torção/twist do VE quando comparados a indivíduos controles. Esse achado sugere que exista disfunção sistólica subclínica nesses pacientes e que o *strain* bidimensional tem importante papel na sua detecção. Estudos longitudinais que avaliem o significado prognóstico desses achados devem ser estimulados



abbvie

