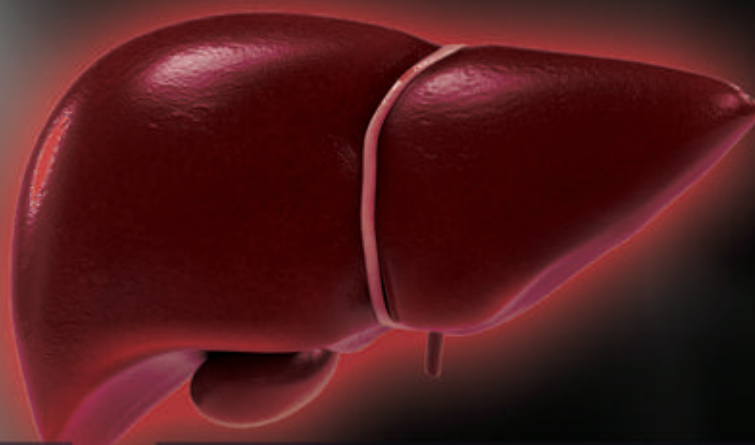




REVISTA Hepato Brasil

SAÚDE, CULTURA E CIÊNCIA NA SBH

Ano 5 • nº 4 • 2018



Conduas em Consultório

Avaliação de nódulo hepático:
A Classificação LI-RADS® pode ser útil?

Arte e Cultura

Entrevista: Luiz Hermano
Exposição: Mulheres Radicais

Prós e Contras

Impacto do tratamento da Hepatite C
com DAAs na recorrência do CHC
submetidos a tratamento loco-regional,
ressecção e transplante de fígado

Revisão Sumarizada

HIPERFERRITINEMIA: Muito além da Hemocromatose

Acompanhe nossas atividades

Quer saber as vantagens de ser um associado da SBH?



O associado da Sociedade Brasileira de Hepatologia conta com inúmeras vantagens: descontos nas inscrições do Congresso Brasileiro de Hepatologia e nos Monotemáticos da SBH, participação nos grupos de interesse sobre os principais tópicos em hepatologia, redução do valor da inscrição em congressos, eventos e jornadas apoiadas pela sociedade e acesso a base de dados RIMA. Participa gratuitamente do programa de educação médica continuada em Hepatologia, recebe a Revista Hepato Brasil, as revistas GED e Arquivos de Gastroenterologia.

Confira abaixo os requisitos para sua admissão como Membro da SBH e não perca a oportunidade de ter em seu currículo o título de Membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Membro Iniciante

Médicos formados há mais de dois anos, devidamente cadastrados no CRM

Membros Associados

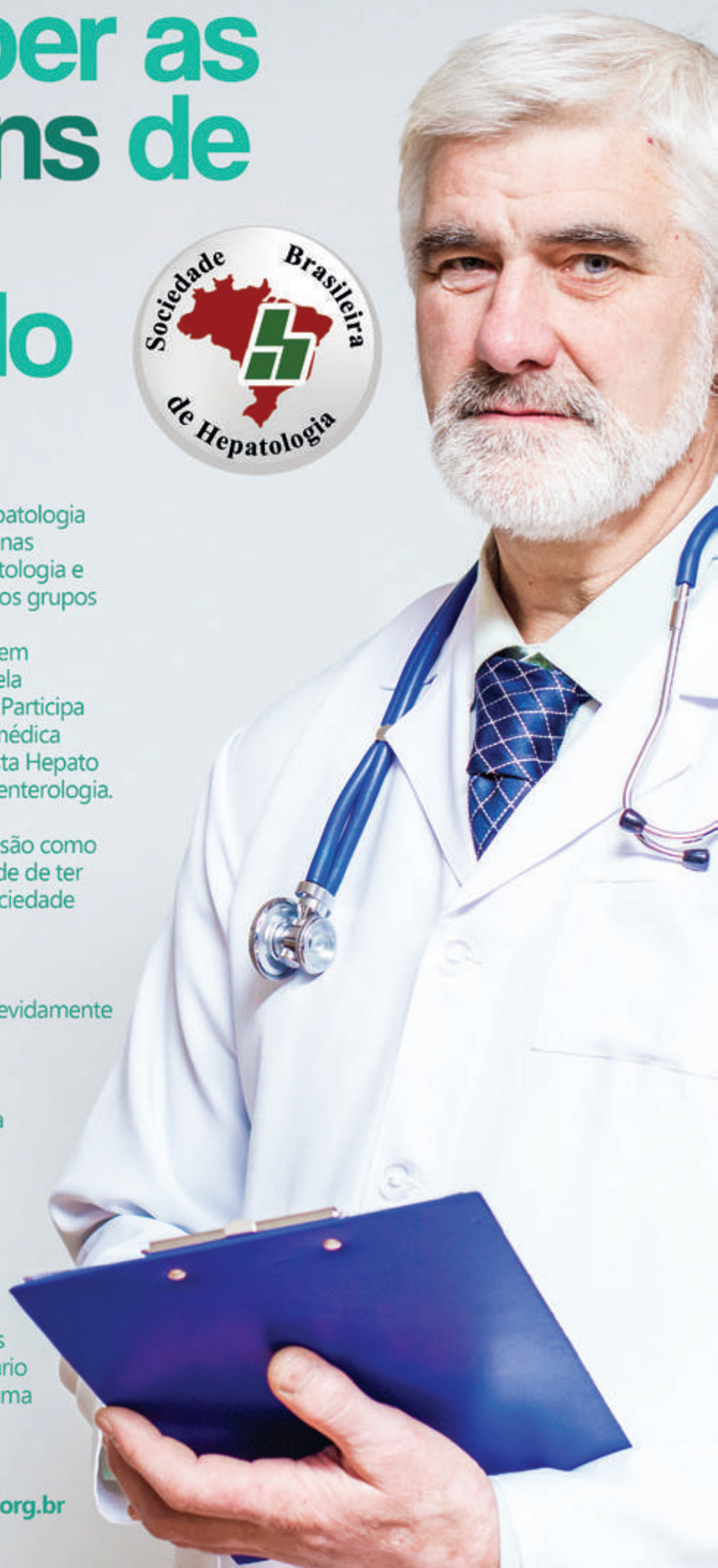
Médicos que exerçam comprovadamente a Hepatologia por mais de dois anos

Membros Titulares

Médicos que exerçam comprovadamente atividade como Hepatologista há mais de cinco anos.

Importante: Para evoluir para as categorias de membro Associado ou Titular, é necessário o envio de seu currículo, juntamente com uma carta de apresentação assinada por dois membros titulares da SBH.

Informações: secretaria@sbhepatologia.org.br



Revista SBH

Cristiane Alves Villela Nogueira
Mário Guimarães Pessoa
Paulo Lisboa Bittencourt
Maria Lúcia Gomes Ferraz

Assertiva Comunicação e Editora

Coordenação editorial:
Alex Franco
franco.alex@gmail.com

Diagramação:
Sergio Tanaka

O conteúdo dos artigos dessa publicação é de responsabilidade de seus autores. As opiniões apresentadas não refletem necessariamente a opinião desta publicação.



sumário

5

Editorial
Palavra do Presidente
Paulo Lisboa Bittencourt

7

Aconteceu
Acompanhe nossas atividades

14

Condições em Consultório
Avaliação de nódulo hepático: a Classificação LI-RADS® pode ser útil? - *Manoel Rocha*

18

Revisão Sumarizada
HIPERFERRITINEMIA: Muito além da Hemocromatose
Helma Pinchemel Cotrim

22

Pró e Contra
Rita de Cássia Martins Alves da Silva - Pró
Didier Samuel e Bruno Roche - Contra

30

Arte e Cultura
Entrevista - *Luiz Hermano*
Exposição Mulheres Radicais - *Heloisa Espada*

Amigos da **SBH,**

Temos novidades. O 25º Congresso Brasileiro de Hepatologia – Hepato 2019 - ocorrerá entre 2 e 4 de Outubro de 2019 no Hotel Tivoli em São Paulo. Tivemos que quebrar a tradição de realizar o evento no local de residência do presidente em exercício devido à drástica redução do parque hoteleiro de Salvador, agravado no último mês pelo fechamento do Hotel Othon, e a necessidade de manter a logística e sustentabilidade do evento, que congrega a cada ano um número maior de participantes. Neste fascículo da Hepato Brasil, contamos com a participação de Helma Cotrim que nos esclarece o real significado e a melhor abordagem da Hipoferritinemia, que leva tantos pacientes a realizar flebotomia de maneira equivocada. Manoel Rocha, atual presidente do Colégio Brasileiro de Radiologia, nos mostra a importância da classificação LI-RADS na interação entre bioimagem e hepatologia. Na seção pró e contra temos Rita de Cássia Silva, nossa representante no SNT, Didier Samuel e Bruno Roche do *Hôpital Paul Brousse* defendendo seus pontos de vista sobre o impacto do



Paulo Lisboa Bittencourt
Presidente da Sociedade Brasileira de Hepatologia

uso dos DAAs na recorrência do carcinoma hepatocelular. Na seção cultural uma entrevista com Luiz Hermano, um dos artistas contemporâneos mais versáteis da atualidade, nordestino como muitos de nós, atuando em São Paulo e um texto sobre a exposição de artes visuais atualmente na Pinacoteca de São Paulo: *Mulheres Radicais na América Latina*, uma oportunidade também para homenagear as nossas hepatologistas radicais que fizeram, porque não, do ensino e pesquisa sua arte.

Boa leitura





CARTILHAS tudo sobre **FÍGADO**



IBRAFIG
Instituto Brasileiro do Fígado
Sociedade Brasileira de Hepatologia

A SBH disponibiliza diversas cartilhas em linguagem simples com temas direcionados ao seu paciente

Hepatite A
Hepatite B
Hepatite C
Hepatite Delta
Hepatite E
Esteatose
Colangite Biliar Primária
Colangite Esclerosante Primária
Hepatite Autoimune
Hemocromatose
Doença de Wilson
Deficiência de Alfa-1-Antitripsina
Hepatite Medicamentosa

Álcool e Fígado
Cirrose
Varizes esôfago-gástricas
Ascite
Peritonite Bacteriana Espontânea
Câncer Primário de Fígado
Transplante de Fígado
Doença Celíaca e Fígado
Hiperferritinemia
Elevação da Fosfatase Alcalina
Elevação da Gama GT
Elevação da AST e ALT
Grupos de Risco para Hepatite C

- ✓ **Fáci Impressão!**
- ✓ **Recomendem leitura**
- ✓ **Imprimam e entreguem aos seus pacientes**

Para obter esse serviço acesse: www.tudosobrefigado.com.br

VI Jornada Catarinense de Hepatologia

Entre 28 e 29 de setembro aconteceu, em Chapecó, a VI Jornada Catarinense de Hepatologia, sob a presidência do Dr. Luiz Augusto Borba, e ilustres convidados nacionais, representando a Sociedade Brasileira de Hepatologia.



Hepatologia do Milênio 2018



Aconteceu nos dias 12 a 14 de setembro, em Salvador, a 21ª edição do Hepatologia do Milênio que contou com a presença de grandes nomes da hepatologia nacional e internacional.



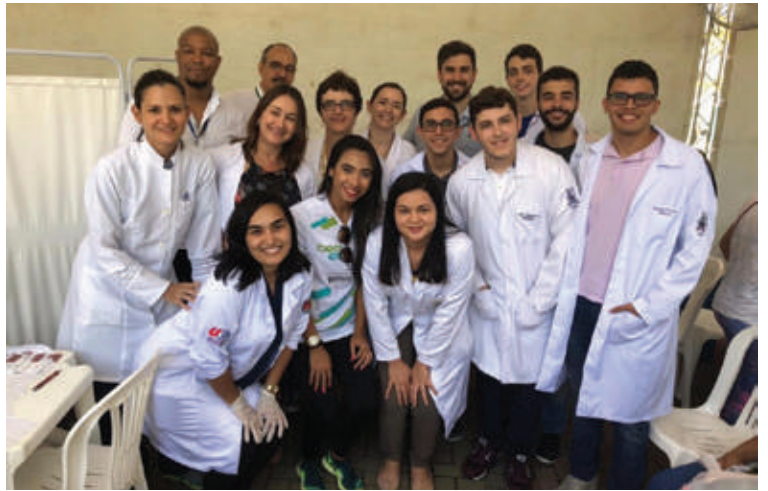
VII Simpósio de Hepatites Virais



O VII Simpósio de Hepatites Virais de Minas Gerais e o VII Simpósio Internacional de Atualização em Doenças do Fígado foram realizados nos dias 04 e 05 de outubro em Belo Horizonte, no campus da UFMG, coordenados pela Prof. Rosângela Teixeira. Nesse momento em que mudanças impactantes estão ocorrendo na Hepatologia, estiveram juntos, colegas de Minas Gerais, do Brasil e convidados internacionais, em uma imersão de informações científicas, troca de experiências, discussões de casos e atualizações nos temas mais importantes da especialidade.

Bem Estar Global Recife

Recife recebeu no dia 9 de novembro, mais uma edição do Bem Estar Global, que aconteceu no Parque Santana. A Tenda do Fígado atendeu, nessa edição, cerca de 100 pacientes e foi coordenada pelo Dr. Edmundo Lopes.



1º Simpósio Mato-Grossense de Hepatologia

De 26 a 27 de outubro aconteceu em Cuiabá, o 1º Simpósio Mato-Grossense de Hepatologia sob coordenação dos doutores Francisco Souto, Suzana Souza e Thaynna Correa congregando vários colegas hepatologistas.

O evento contou ainda com a presença da Dra. Mônica Valverde Vianna, representando a SBH.





**PRÊMIO JOVEM
HEPATOLOGISTA**
COM INTERESSE EM DOENÇAS
COLESTÁTICAS - CBP E CEP

A SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, COM APOIO DO LABORATÓRIO ZAMBON, APRESENTA O **PRÊMIO JOVEM HEPATOLOGISTA.**

Uma iniciativa voltada para **jovens médicos de 25 a 45 anos de todo o Brasil**, que poderão mostrar seu potencial e serem reconhecidos por seu conhecimento.

ESTÃO ABERTAS AS INSCRIÇÕES PARA O CONCURSO QUE PREMIARÁ OS 2 MELHORES TRABALHOS EM DOENÇAS COLESTÁTICAS DO BRASIL



1 Reúna grupos de até 3 participantes e **escreva um caso clínico, estudo autoral original, estudo retrospectivo, análise de casuística ou uma revisão literária científica** de estudos nacionais e/ou internacionais sobre Colangite Biliar Primária (CBP) e/ou Colangite Esclerosante Primária (CEP).



2 Envie o manuscrito quando estiverem abertas as inscrições de **temas livres para o CBH 2019.**

O trabalho será avaliado pela comissão de temas livres da SBH e os dois grupos que produzirem os melhores manuscritos serão premiados.



PREMIAÇÃO PARA OS 2 GRUPOS VENCEDORES:

APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Na grade científica do **Congresso Brasileiro de Hepatologia de 2019**

1 PACOTE PARA O EASL

Para cada membro dos grupos ganhadores, considerando passagens, hospedagens e inscrições

2 BANNERS PUBLICADOS

No **CBH 2019**, 1 de cada grupo vencedor

IMPORTANTE: Os trabalhos poderão conter até 3 autores (2 participantes e um orientador).
Para mais informações acesse www.sbhepatologia.org.br

Esta parceria submete-se as normas de compliance do Zambon Laboratórios Farmacêuticos e está regulada pelas cláusulas contratuais que regem a mesma.
204076 - AnuncioJovemHepato/Outubro/2018.

0800-0177011
Atendimento ao Consumidor

Realização:



Apoio:

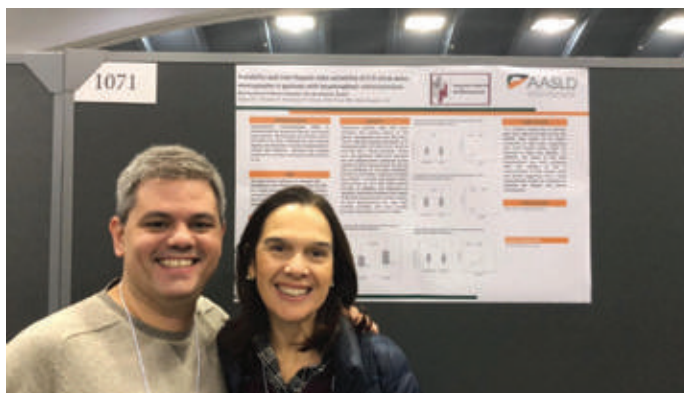
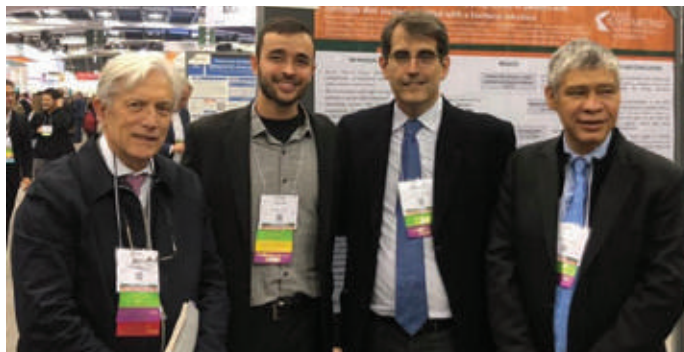


AASLD Liver Meeting 2018

Experts brasileiros da SBH e SBI tiveram presença marcante no último encontro da AASLD em San Francisco. O evento aconteceu entre 9 e 13 de novembro de 2018. Em destaque, teve Cláudia Oliveira como moderadora atuante no *NAFLD SIG eposter tour*. Contou ainda com Cláudia Couto, que representou a América Latina no *Comitê Global Outreach and Engagement da AASLD*. Flair Carrilho apresentou os dados do Brasil e da América Latina no *Global Forum: Global Challenges in HCC risk and surveillance*. Edna Strauss pela SBH e Maria Cássia Mendes Correa pela SBI proferiram duas conferências, respectivamente, sobre *parasitic disease in the liver e viral epidemics and hepatitis: Zika, Yellow Fever and Dengue no AASLD/ALEH Joint Symposium*, ambas sob a coordenação de Raymundo Paraná, presidente da ALEH.

Trouxe muito orgulho à SBH, a qualidade da produção científica apresentada no evento por tantos colegas de diferentes partes do Brasil.

Tivemos oportunidade de registrar a participação de poucos, mas deixamos nossos parabéns a todos pelo reconhecimento internacional do seu trabalho.



XXV ALEH Congress

50 AÑOS
ALEH
XXV CONGRESO
20 AL 23 DE SEPTIEMBRE 2018
PUNTA CANA - REPÚBLICA DOMINICANA



Aconteceu entre os dias 20 e 23 de setembro de 2018, em Punta Cana o XXV Congresso da Associação Latino Americana para o Estudo do Fígado. Na reunião tomou posse como presidente eleito para o biênio 2019-2020, o Dr. Raymundo Paraná e como secretário geral, Dr. Mário Guimarães Pessoa. Vários membros da SBH participaram do Congresso estreitando ainda mais os laços entre a SBH e a ALEH.



AGENDE-SE

SIMPÓSIO DE ATUALIZAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DA SBH:

Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune

DATA: 30 de novembro

LOCAL: Anfiteatro do Gastroclínica
- Hospital das Clínicas de São Paulo

INSCRIÇÕES LIMITADAS



SIMPÓSIO DE COMPLICAÇÕES DA CIRROSE DA SBH

DATA: 08 de dezembro

LOCAL: Hospital Federal da Lagoa
Rua Jardim Botânico, 501

Desafios para a prática clínica na cirrose hepática. Evento do grupo de interesse da SBH

INSCRIÇÕES ABERTAS



Informações e inscrições:

Site: www.sbhepatologia.org.br

Email: eventos@sbhepatologia.org.br

Telefone: 11 3812-3253

II Curso de Hepatología Clínica
"Lo mejor de ALEH, AASLD, APASL Y EASL"

II ALEH Clinical Course
on Hepatology
"THE BEST OF ALEH, AASLD, APASL & EASL"



ALEH

Lima - Perú
May 2 and 3
2019



HEPATO 2019

XXV CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA

02 A 04 DE OUTUBRO DE 2019

Local: Hotel Tivoli Mofarrej - São Paulo

SAVE THE DATE



Avaliação de nódulo hepático: a Classificação LI-RADS[®] pode ser útil?



MANOEL ROCHA

*Presidente do Colégio Brasileiro de Radiologia
Prof. Associado do Departamento de Radiologia e
Oncologia da Faculdade de Medicina da Universi-
dade de São Paulo*



O laudo de um exame radiológico é a concretização final de um processo no qual o médico radiologista participa em diversas etapas.

A primeira delas é na orientação de qual exame estaria mais bem indicado frente à suspeita clínica levantada pelo médico que atendeu o paciente. Essa etapa pode ser feita com contato direto entre os dois especialistas em situações incomuns, mas já está protocolada como resultado de estudos comparativos de eficácia de diferentes métodos para as situações mais usuais.

Como exemplo, seguramente todo hepatologista tem a noção exata do melhor método de imagem para rastreamento de lesões focais em hepatopatas crônicos. Por outro lado, esse mesmo hepatologista pode recorrer a um colega radiologista para discutir o método mais indicado para avaliar se há acometimento da artéria hepática em um caso de colangiocarcinoma hilar, por exemplo.

A segunda etapa que compete ao médico radiologista é orientar como deve ser feito um exame para esclarecer a dúvida clínica. Aqui vale ressaltar a importância de, no pedido do exame, mencionar a situação clínica que o motivou. Exames de ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia (US) são feitos de maneiras diferentes para condições clínicas diferentes.

Com o exame realizado inicia-se o processo de interpretação das imagens, tanto com a intenção de responder a dúvida clínica como também para procurar eventuais achados incidentais, que podem inclusive, ser significativos e redirecionarem o raciocínio clínico para hipóteses até aquele momento não aventadas.

A última etapa é a elaboração do laudo. Desde os primórdios da especialidade médica de radiologia e diagnóstico por imagem, discute-se como devem ser efetuados os laudos. Um ponto porém, é consensual, o médico radiologista precisa ter em mente que o laudo não está sendo preparado para ele mesmo, mas sim para ser lido pelo médico que solicitou o exame, e também pelo paciente, considerando inclusive que todas as informações contidas no laudo são parte do prontuário do paciente ao qual ele tem acesso assegurado por lei.

Nos últimos anos a literatura radiológica passou a destacar o que se convencionou chamar de “laudo estruturado”. O objetivo aqui não é aprofundar-se nessa questão, mas vale mencionar que todo bom laudo radiológico sempre foi estruturado. De qualquer forma, o laudo estruturado é definido hoje como um “modelo” que deve ser respondido item a item de modo que todos os laudos de uma mesma condição clínica possam ser facilmente comparados. Esse procedimento na elaboração de um laudo tem a enorme vantagem de permitir estudos comparativos intra e interinstitucionais.

Em 2003 o American College of Radiologists (ACR) propôs um sistema de interpretação de achados em exames de mamografia, o chamado BI-RADS®. Progressivamente esse sistema foi ganhando aceitação e hoje está bem estabele-

cido como a forma de emitir opinião na interpretação de mamografias.

Considerando o “sucesso” do BI-RADS®, grupos de radiologistas passaram a propor sistemas semelhantes de laudos para outros órgãos e condições clínicas. Surge então o LI-RADS®, cuja primeira versão foi lançada pelo ACR em 2011.

Desde os anos 80 do século passado, o diagnóstico por imagem de lesões focais hepáticas se tornou possível graças à possibilidade de estudar o padrão de vascularização dessas lesões tanto por TC quanto por RM, e mais recentemente também por US com meio de contraste.

A literatura demonstra que, em paciente de alto risco, uma lesão hepática hipervascularizada com fluxo rápido (“wash-out” – lavagem do meio de contraste) pode ser considerada um carcinoma hepatocelular (CHC). Porém em um laudo de texto livre, um radiologista poderia escrever que a lesão “é compatível com CHC”, enquanto outro escreveria “sugestivo de” ou mesmo “característico de CHC”. Em lesões que não têm o padrão exatamente esperado para CHC, como expressar o grau de suspeita? Ela é baixa ou o radiologista está quase convencido e, portanto muito preocupado, com a possibilidade da lesão ser um CHC?

Para que diferentes graus de convicção sobre a natureza da lesão possam ser transmitidos no laudo radiológico, é que se propõe a adoção do LI-RADS® pelas comunidades radiológicas e pela Hepatologia.

Uma grande vantagem do LI-RADS® é o fato de ele ser resultado de um trabalho multi-institucional. Criado nos Estados Unidos, é usado hoje por grupos internacionais, inclusive com a participação de

radiologistas brasileiros. Nesse processo de elaboração foi desenvolvido um léxico muito bem definido e um material didático de alta qualidade com exemplos de cada uma das categorias desse sistema.

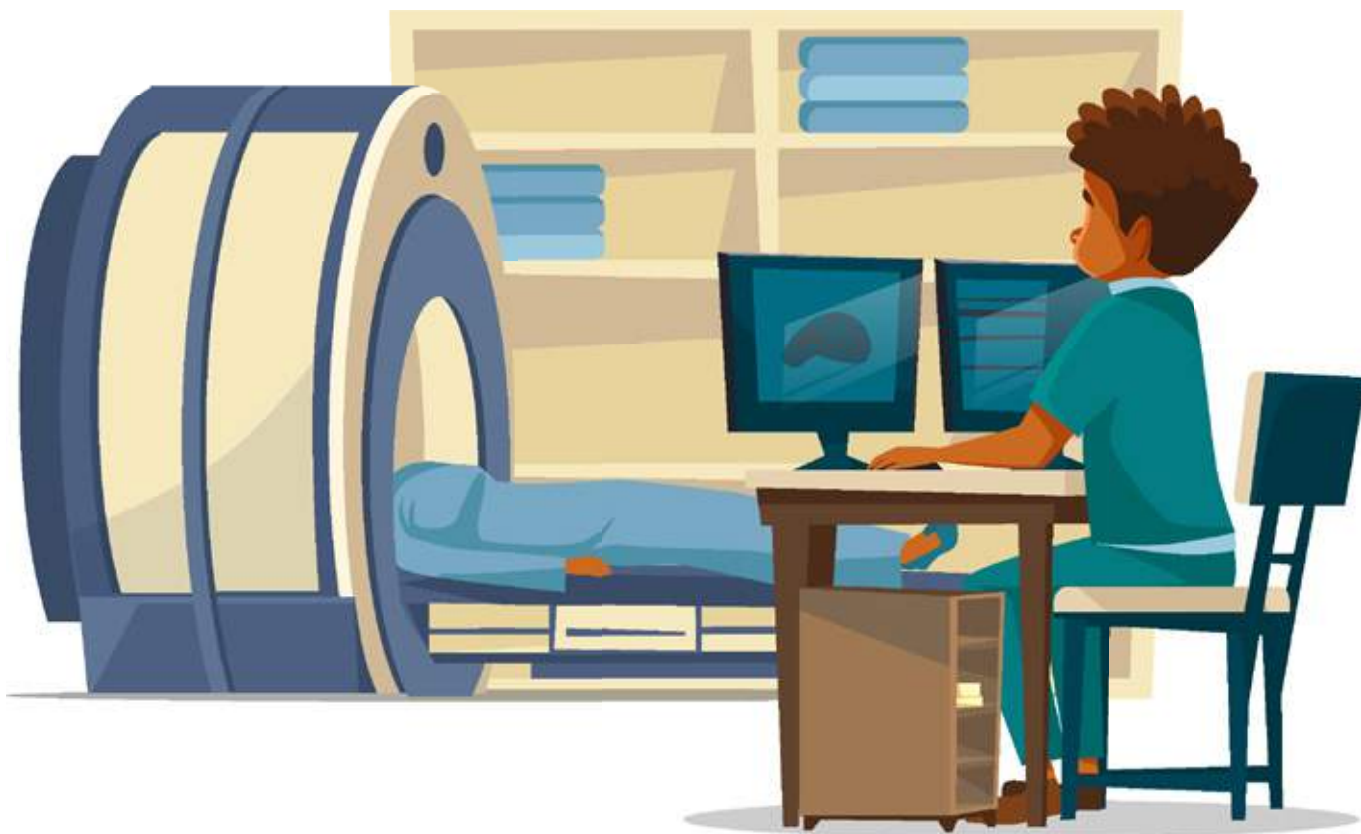
É preciso destacar que o LI-RADS® só se aplica para a interpretação radiológica de lesões focais (nódulos) em pacientes de alto risco para CHC. Está expresso, por exemplo, que sistema não pode ser usado para interpretação de lesões focais hepáticas em pacientes com doença vascular hepática, considerando o menor risco de desenvolver CHC e também o fato das alterações do fluxo sanguíneo próprias das doenças vasculares hepáticas poderem interferir no padrão de imagem.

Existem duas versões do LI-RADS®, uma para exames de TC ou de RM e a outra para exames de US com meio de contraste. A versão para TC e RM tem algoritmos diferentes para lesões não-tratadas e para lesões tratadas.

Pode-se discutir que o LI-RADS® tenha mais utilidade para colegas com menor experiência, com o que pessoalmente concordo, mas a sua recente adoção pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), incorporando-o ao algoritmo de conduta para lesão focal em hepatopata crônico, será um grande incentivador à sua utilização.

É possível imaginar que o LI-RADS® ainda carece de aperfeiçoamentos, como foi demonstrado recentemente com o lançamento da versão 2018. Há, inclusive neste processo, alguns itens que serão demandados pelos hepatologistas. De qualquer forma, penso que o LI-RADS® está hoje em um nível que permite sua adoção clínica, facilitando a comunicação entre médicos de diferentes especialidades.

Todo o material educacional do LI-RADS® está disponível no site do ACR (www.acr.org) onde inclusive, pode-se ter acesso à versão em português, elaborada por um grupo de radiologistas brasileiros.



HIPERFERRITINEMIA: Muito além da Hemocromatose



HELMA PINCHEMEL COTRIM

*Prof.ª Titular de Gastroenterologia e Hepatologia
Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) - Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde-FMB-UFBA
Líder do Grupo de Pesquisas em Esteato - Hepatite Não Alcoólica - CNPq- UFBA*

Ferritina, a mais importante proteína de reserva do ferro, tem como funções principais viabilizar a incorporação do ferro no fígado e na medula óssea e contribuir para a regulação da concentração de ferro no organismo. Baixos níveis séricos de ferritina são causados principalmente por anemias de diversas etiologias e níveis elevados podem ser atribuídos a causas genéticas e adquiridas. Entretanto, a hiperferritinemia (HYF) pode ser influenciada por idade, gênero, etnia e obesidade^{1,2,3}.

A magnitude do “problema hiperferritinemia” foi demonstrada no importante estudo de Adams e cols¹ realizado na América do Norte. A investigação envolveu 101.168 participantes, que foram avaliados para sobrecarga de ferro hepático (SFH) e mutações dos gens da hemocromatose. Os resultados mostraram elevada frequência de HYF, que na maioria dos casos se relacionava com doenças outras, diferentes da hemocromatose. Mostrou também que a HYF foi mais comum entre afro-americanos,

asiáticos e indivíduos das ilhas do Pacífico do que em brancos, sugerindo a importância da etnia nessa alteração da ferritina.

A interpretação da HYF nem sempre é fácil, pois são vários os métodos e níveis de referências utilizados como normais. Assim sendo, é recomendável que na abordagem diagnóstica da HYF, considerem-se os níveis de referência do método que está sendo utilizado e a avaliação da saturação de transferrina (ST). Importante também lembrar que a elevação isolada de ferritina com ST normal pode ser observada em doenças de diversas etiologias (Quadro 1).

No estudo de Adams e cols¹ foram considerados como ferritina elevada níveis séricos > 300µg/l em homens e >200µg/L em mulheres e saturação de transferrina (ST) elevada > 50% nos homens e > 45% em mulheres. Contudo, esses níveis ou pontos de corte podem não ser os mesmos utilizados pelos métodos nos laboratórios no Brasil, por exemplo.

Cartilha com informações sobre hiperferritinemia para seus pacientes está disponível no site www.tudosobrefigado.com.br

HIPERFERRITINEMIA NAS DOENÇAS HEPÁTICAS

Nas doenças do fígado a HYF é uma condição frequente e pode representar tanto sobrecarga de ferro como agressão hepatocelular. No entanto, não é incomum que a HYF seja interpretada na clínica diária apenas como SFH levando os pacientes a tratamento com flebotomias, procedimento esse, que se não for bem indicado pode causar mais prejuízos do que benefícios aos pacientes. O significado da HYF nas principais doenças hepáticas (Tabela 1) será discutido a seguir.

HEMOCROMATOSE E HIPERFERRITINEMIA

Hemocromatose hereditária (HH) é uma desordem genética que envolve absorção inadequada de ferro e desenvolvimento de complicações hepáticas graves como cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC).

A HH é causada principalmente pela mutação de gene HFE (C282Y) que significa

troca do aminoácido tirosina por cisteína na posição 282 da proteína. A frequência de homozigose C282Y é estimada em 80%-85% dos pacientes com HH e está associada com a sobrecarga de ferro, HYF e ST elevada^{4,5}.

Mutações outras do HFE foram identificadas na população geral, mas essas não estão associadas à SFH hepático. Correspondem à troca do aminoácido aspartato pela histidina na posição 63 (H63D) e a substituição de cisteína pela serina na posição 65 (S65C). SFH pode, no entanto, ser observada no heterozigoto como C282Y/H63D ou C282Y/S65C.

Entre as causas de hemocromatose não HFE estão a HH Juvenil, Doença da ferroportina e Sobrecarga de ferro africana^{6,7}.

No diagnóstico da HH a dosagem sérica da ferritina é importante, pois a HYF reflete principalmente sobrecarga de ferro hepático e está associada à alteração da ST.

Nesses casos recomenda-se a realização de testes genéticos (estudo das mutações do HFE), ressonância magnética (MRI) e/ou biópsia do fígado. No entanto a biópsia pode ser dispensada para pacientes C282Y, homozigotos, com elevação de aminotransferases e níveis significantes da ferritina sérica com atenção ao valor de referência normal que está sendo utilizado⁶.

No tratamento de pacientes com diagnóstico HH, HFE-homozigotos, recomenda-se flebotomias como tratamento de escolha e esse deve ser orientado quanto à frequência pelos níveis séricos da ferritina. Quelantes de ferro têm sido utilizados em situações especiais e novas drogas estão em avaliação. Nos pacientes heterozigotos a indicação da flebotomia deve ser individualizada.

Quadro 1: Causas de Hiperferritinemia

HYF SECUNDÁRIA - A SOBRECARGA DE FERRO

- Hemocromatose HFE e não HFE
- Transfusões de sangue
- Administração parenteral de FE
- Anemias (hereditárias ou adquiridas)

HYF SECUNDÁRIA A AGRESSÃO CELULAR

- DHGNA
- Doença alcoólica do fígado
- Hepatites virais
- Necrose hepática maciça por sepse, hepatites graves ou agressão tóxica
- Doenças autoimunes
- Infecções agudas e crônicas

HYF SECUNDÁRIA AO AUMENTO DA SÍNTESE APOFERRITINA OU L-FERRITINA

- Consumo crônico de etanol.
- Carcinomas de pulmão, cérebro, mama, rim e linfomas
- Doença de Gaucher
- *Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome.*

Adaptado de Beaton M et al/2012

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA) E HIPERFERRITINEMIA

O espectro da DHGNA inclui a esteatose, esteato-hepatite (NASH), cirrose e

carcinoma hepatocelular. A HYF nessa doença é principalmente secundária à agressão hepatocelular, que pode estar associada ou não com a SFH. Influência genética, resistência à insulina, estresse oxidativo ou a combinação destes fatores são mecanismos propostos para explicar a HYF na DHGNA.

Kowdley e cols⁸ em um estudo multicêntrico que incluiu 628 pacientes com DHGNA mostraram que HYF (definida como >1,5 vezes o normal de referência) foi um fator preditivo independente de agressão ao fígado e sugerem que níveis elevados de ferritina podem ser um marcador para identificar pacientes com maior risco para desenvolvimento de NASH com fibrose avançada na DHGNA.

A relação de mutação nos gens da HH e SFE em pacientes com NASH também tem sido discutida. Yoneda e cols⁹ observaram que a HYF foi significativamente maior em pacientes com NASH quando comparados aqueles com esteatose. Entretanto, não se observou diferenças significativas entre os grupos das mutações dos gens HFE, C282Y, H63D e S65C.

A relevância da HYF na DHGNA sido avaliada pelo nosso grupo de pesquisas. Em uma recente revisão da literatura também observamos que a elevação da ferritina, notadamente na esteato-hepatite, está associada com maior frequência à agressão hepatocelular do que com a sobrecarga de ferro hepático^{10,11}.

No tratamento da DHGNA a indicação de flebotomia é controversa. Adams e cols¹² mostraram através de um estudo prospectivo randomizado controlado, que a redução da ferritina pela flebotomia em pacientes com DHGNA não influenciou na redução da esteatose (quantificada pela ressonância magnética), níveis de aminotransferases e resistência à insulina (RI). Resultados

semelhantes foram observados numa meta-análise recente que concluiu que a flebotomia não melhora enzimas hepáticas, RI e histologia de pacientes com DHGNA¹³.

DOENÇA ALCOÓLICA, HEPATITES VÍRAIS E HIPERFERRITINEMIA

Na doença alcoólica do fígado (DAF) o ferro é depositado tanto nas células de Kupffer quanto nos hepatócitos. Essa SFH pode ser um importante fator de agressão hepatocelular pelo etanol, mediada principalmente pelo estresse oxidativo. A HYF na DAF, em geral, não se acompanha de

cos de ferro e a contribuição de fatores virais, metabólicos e genéticos em pacientes com hepatite C crônica. Observaram que a HYF foi relacionada tanto a SFH quanto à agressão hepatocelular. Sugeriram que nesses pacientes essas alterações podem ter influência genética, ação do próprio vírus e de fatores metabólicos.

Em conclusão, a hiperferritinemia é comum nas doenças do fígado e pode significar tanto agressão hepatocelular como sobrecarga de ferro. Valores de referência da ferritina dependem dos métodos e da população avaliada e podem ser influenciados por idade, gênero e etnia.

No diagnóstico diferencial da HYF nas doenças hepáticas considerar causas genéticas como hemocromatose, mas também a DHGNA, DAF e hepatites agudas e crônicas. Testes genéticos (estudo das mutações do HFE), ressonância magnética (MRI) e/ou biópsia do fígado devem

ser indicados para pacientes que apresentam HYF com saturação de transferrina elevada. A flebotomia é indicada na hemocromatose HFE homocigota e nas outras doenças hepáticas essa conduta deve ser individualizada.

Tabela 1. Hiperferritinemia nas Doenças do Fígado

HYF SECUNDÁRIA À AGRESSÃO HEPATOCELULAR	
•	DHGNA
•	Doença alcoólica do fígado
•	Hepatites agudas
•	Hepatites crônicas pelos vírus B e C
•	Necrose hepática maciça secundária à sepse
•	Agressão tóxica ao fígado (DILI)
HYF SECUNDÁRIA A SOBRECARGA DE FERRO HEPÁTICO	
•	Hemocromatose HFE e não HFE

alterações na saturação de transferrina. Nas hepatites virais agudas e crônicas é frequente a HYF. Nas hepatites crônicas pelo vírus B e C a SFH parece influenciar o prognóstico da doença. Valentini e cols¹⁴ analisaram a prevalência dos índices séri-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; 352:1769-1778.
- Senjo H Híguchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*. 2018 Jun 19:1-6.
- Beaton MD; Adams PC. A diagnostic approach to HYF with non-elevated TS. *J of Hepatol* 2011; 55: 453-458.
- Burt MJ, George PM, Upton JD, Collett JA, Frampton CM, Chapman TM, et al. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. *Gut* 1998; 43:830-836.
- Brissot P; Hemochromatosis: a changing world. *Bull Acad Natl Med*. 2016; 200(2):309-325.
- Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology*. 2004; 39:21-9. 42.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(10): 328- 243.
- Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77-85.
- Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Lida H, et al. Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) independent of HFE gene mutation. *Dig Dis Sci* 2009; 55:808-81.
- Dantas TL, Cotrim HP, Nascimento LD, Braga LL, Freitas CM et al. Esteato-hepatite não alcoólica e sobrecarga de ferro: avaliação clínico-histológica. *GED. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva* 2002; 21 207- 212.
- Dantas TL, Cotrim HP, Daltro, C; Oliveira, YPA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 63 (3), p. 284-289, 2017.
- Crawford DH, Stuart K, House MJ et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2015; 61(5):1555-64.
- Murali AR; Gupta A; Brown K. Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018; 48(3): E30-E41.
- Valenti L, Pulixi EA, Arosio P, Cremonesi L, Biasotto G, et al. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Haematologica* 2007 Aug; 92(8):1037-42.

O tratamento com DAAS e a recorrência do CHC em pacientes submetidos a tratamento loco-regional, ressecção e transplante de fígado: Pró



RITA DE CÁSSIA MARTINS ALVES DA SILVA

*Professora Dra. da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - SP
Hepatologista - Coordenadora da Unidade de Transplante de Fígado e do Centro de Ref. para Tratamento de Hepatites Virais do Hospital de Base - FUNFARME / FAMERP, S J Rio Preto - SP*

O advento dos DAAs representa um dos maiores avanços para o tratamento da hepatite C, por sua alta tolerância e eficácia de 95 a 97%. Os primeiros estudos que avaliaram o impacto dos DAAs no CHC mostraram resultados considerados inesperados com recorrência do câncer seis meses após resposta virológica sustentada (RVS), em 27,6% e 28,81% daqueles submetidos a tratamento curativo do CHC (Reig et al, 2016; Conti et al, 2016). Reig et al., (2016), em estudo observacional retrospectivo não-controlado, acompanhou coorte espanhola de 58 pacientes com RVS após DAAs e tratamento curativo do CHC. Observou recorrência em 27,6% (95% CI: 17,76 - 42,07) deles em 5,7 (0,4 a 14,6) meses. Naqueles que iniciaram DAAs até quatro meses após resposta do CHC, a recorrência atingiu até 41,17% e alertou para

a alta recorrência do tumor associada à erradicação da hepatite C e a alteração da vigilância imunológica. Em concordância, Conti et al., 2016, em estudo semelhante analisando coorte Italiana de 344 pacientes tratados com DAAs, detectou recorrência de 28,81% (17/59) durante seguimento por 24 semanas. Concluiu que após DAAs o risco de recorrência precoce permanece alto, acentuando a necessidade de monitorar recorrências durante e após o tratamento.

A recorrência do CHC entre 27 e 28% em seis meses após DAAs, foi considerada alarmante comparada com a recorrência esperada de 7,4%, 20%, 47%, 50%, 56%, e 75% em seis meses, 1ano, 2, 3, 4, e 5 anos respectivamente, em diferentes estudos que avaliaram a recorrência do CHC após tratamento

loco-regional, ressecção ou ablação (Pompili et al 2013; Tabrizian et al, 2014; Cabibbo et al, 2017).

Neste contexto, estudos subsequentes (mostrados na tabela 1) demonstraram baixa recorrência do CHC discordando o risco encontrado, enquanto outros foram concordantes, evidenciando dados conflitantes sobre a recorrência do CHC após os DAAs. A análise desses resultados deve considerar que o tratamento ampliado da hepatite C permitindo a inclusão de pacientes com doença avançada, possa ter associado outros fatores que não comprometem a eficácia do tratamento antiviral, mas que aumentam o risco de CHC. Portanto múltiplos fatores devem influenciar a recorrência do CHC após DAAs, e dificultar a análise dos estudos atuais desde a sua metodologia até a interpretação dos resultados.

É relevante salientar sobre os dois estudos iniciais (Reig et al., 2016; Conti et al., 2016) que algumas limitações metodológicas comprometem as conclusões apresentadas como amostras pequenas, desenho retrospectivo, sem grupo controle e inclusão de pacientes com cirrose avançada sob risco potencial de CHC. Os estudos posteriores que avaliam a recorrência (apresentados na tabela 1) tem, na sua maioria, desenhos semelhantes com segmento curto e casuísticas pequenas para análises estatísticas robustas, sendo apenas cinco com casuística ≥ 100 . Além disso, faltam informações detalhadas em alguns deles como: o tratamento e rastreamento do CHC, inclusão da TACE entre opções curativas, o tempo de seguimento e tempo da resposta completa até os DAAs. Isto pode ser justificado porque o CHC não foi foco primário destes estudos. Estudos com metodologia aprimorada e robusta são esperados.

Em estudo de vida real com casuística grande, Calleja et al, (2017), numa análise retrospectiva de registros demográficos, avaliou 3325 pacientes em duas coortes, visando verificar eficácia e segurança dos DAAs. A RVS foi satisfatória e houve recorrência do CHC em 30% (21/70) dos pacientes 12 meses após resposta completa do tumor. Os autores informam que embora análise do CHC não tenha sido objetivo primário do estudo, este foi incluído devido às controvérsias sobre o tema durante o estudo. Os autores alertam sobre a falta de rastreamento de CHC antes e durante o estudo, além da sua natureza retrospectiva.

Em estudo prospectivo de coorte após tratamento curativo do CHC, El Kassas et al., (2017) avaliaram a recorrência do tumor em pacientes tratados e não tratados com DAAs, após resposta radiológica completa. Foram incluídos 116 pacientes, sendo 53 tratados com DAAs e 63 não tratados. Foi demonstrada recorrência de 37,7% e 25,4% respectivamente. Foi ainda mostrada associação entre DAAs e recorrência do CHC com risco quase quatro vezes maior entre os tratados, 3,83% (95%IC: 2,02 – 7,25) comparado aos não tratados.

Dos estudos com grupo controle, Virlogeux et al., (2017) demonstraram recorrência alta, de 47,8% após DAAs que foi significativamente menor, comparada aos não tratados 73,3% (4,2/100) valor $P=0,008$. El Kassas et al (2017) também encontram recorrência elevada de 37,7% e 25,4% que não diferiu entre os 53 pacientes tratados com DAAs e os 63 sem DAAs, respectivamente.

Sobre a recorrência do CHC após o transplante, os estudos são escassos e, embora mostrem índices variáveis entre os tratados ou não com DAAs, não tem sido detectado risco aumentado de recorrência tumoral. Yang et al., (2016) em

estudo prospectivo, encontraram recorrência elevada porém estatisticamente semelhante em transplantados tratados com DAAs, comparados aos não tratados (5/18, 27% versus 6/63, 9,5%; $p = 0,06$), respectivamente. Huang et al., (2018) demonstraram em estudo retrospectivo, recorrência também semelhante após um ano de transplante comparando pacientes tratados e não tratados com DAAs 47% versus 49,8%, $P=0,93$ respectivamente.

Dentre os fatores preditivos investigados para a recidiva do CHC após DAAs, chama a atenção a associação do tempo curto entre a resposta completa do tumor até o tratamento com DAAs, (“janela”) e maior risco de recorrência do CHC. Diferentes janelas são observadas, desde o estudo de Reig 2016, que mostra maior recorrência (41% versus 23%) quando a janela foi de quatro meses. Ogawa 2017 avaliou 1523 pacientes e observou maior risco de recorrência, HR 3,84 (1,69-9,36; $p=0,0011$) com a janela menor do que um ano, semelhante ao encontrado por El Kassas (2018), em janela de oito meses, RR 3,8 ($P<0,000$). Minami et al., (2016), encontraram menor recorrência em janela de dois anos com HR: 0,34. Adoute et al, (2018), em estudo de caso-controle, corroboraram estes resultados demonstrando janela significativamente menor comparando pacientes com e sem recorrência do CHC sendo 7m (2,5-9,0) x 36m (9,0-58) $P=0,0236$, respectivamente. Os prováveis mecanismos desta associação seriam a presença de células tumorais circulantes durante as mudanças da imunogenicidade associadas às RVS induzidas pelos DAAs. Além do tempo entre os tratamentos, outros fatores associados à carcinogênese resultantes de alterações induzidos pelos Vírus e pela resposta do hospedeiro (Axley et al., 2017) têm sido investigados sob a luz deste novo cenário de recorrência do CHC após DAAs e que poderão, ou não, identificar grupos de risco no futuro.

Enquanto isso, contamos com a análise dos estudos atuais em três meta-análises recentes (Warziry et al 2017, Saraiya et al 2018 e Singh et al., 2018). Warziry et al (2017), com o objetivo de comparar a ocorrência e recorrência do CHC em pacientes que receberam DAAs versus IFN não encontraram diferença na recorrência 9.21/100/ano (95% CI 7.18–11.81) e 12.16/100 /ano (95% CI 5.00–29.58), e concluíram que os DAAs não são associados a maior risco para CHC, não havendo razão para se negar o tratamento a este grupo. Mostraram também RVS associada ao risco relativo RR de 0.24, (95% CI 0.22-0.36) e associada à redução de 63% do risco de recorrência do CHC. Enfatizam que a natureza dos estudos com casuística pequena, retrospectivos e heterogêneos com seguimento curto, comprometem as conclusões apresentadas. Saraiya et al (2018), analisaram 1820 pacientes em meta-análise, objetivando caracterizar o perfil da recorrências do HCC após os DAAs. Mostraram recorrência de 24.4% (95% CI: 18.4%-30.4%), variando de 0% a 59% em 24 estudos incluindo abstracts e cartas, enquanto em onze estudos completos a recorrência foi de 21.9% (95% CI: 16.2%-28.3%). Os autores concluem que esta recorrência é aceitável. Sing et al (2018) em meta-análise visando avaliar ocorrência e recorrência de CHC após DAAs incluíram 44 estudos sendo apenas 8 controlados. A recorrência encontrada foi de 20.1% (95% CI 5.5% a 52.1%; $I^2=87.5\%$; $n=36/225$) em três estudos controlados, e foi de 16.7% (95% CI 10.2% a 26%; $I^2=84.8\%$; $n=136/867$) em doze estudos não controlados. Os autores concluem que a recorrência encontrada foi alta e alertam para a manutenção do rastreamento após o tratamento. As três meta-análises concordam que as limitações metodológicas já citadas sobre os estudos enfatizando os largos intervalos de confiança, apresentam falha potencial no rastreamento do HCC, o tempo curto de seguimento, e especialmente a

heterogeneidade entre eles >75% considerada crítica, impedem conclusões consistentes sobre a potencial associação entre os DAAs e o CHC. Ao contrário, mostram que a o aumento da recorrência do CHC após DAAs é uma hipótese que carece de estudos consistentes para sua comprovação e aponta os requisitos para o desenho

de novas pesquisas. De acordo com os dados apresentados, não há evidências suficientes para negar o tratamento antiviral com DAAs aos pacientes que receberam tratamento curativo do CHC. Deve ser considerada a espera de seis meses a um ano após a resposta completa para iniciar o tratamento com DAAs.

Autor	Fonte/ano/local	Tipo de estudo	n	Tratamento do CHC	Tempo de tratamento ate DAAs (m)	Recorrência do CHC(%)	Seguimento (meses)	Fatores de risco para CHC/ Observação (OBS)
Reig MJ., et al	J Hepatol 2016 Sem Liv Dis 2017 Espanha	Retrospectivo não controlado	58 77	Ressecção 36% Ablação 53%; TACE 10%	11,2 11,2	28 27,3	6 8,2	Cirrose avançada, AFP 10(369); Child A 91%
Conti F et al.,	J Hepatol 2016 Itália	Retrospectivo	59	Ablação 41%, Ressecção 32% Vários 17%; TACE	12,4 -	28,8	5,5	Idade, elastografia
ANRS – Hepater	J Hepatol 2016 France	Retrospectivo Controlado	189	Ablação; Ressecção Transplante de fígado	NR	12,7	20	NR
ANRS- CirVir	J Hepatol 2016 France	Retrospectivo Controlado	13	Ablação Ressecção	> 3	7,6	21,3	NR
Adhoue X et al., 2017	Eur. JG Hepatol 2017 - Espanha	Estudo de caso-controlado	71 22 DAAs x 49 s/DAAs	Transplante, Ressecção/Ablação+TACE	-	41% x 35%	68 (24-75)	p=0,79
Calleja et al	J Hepatol 2017	Retrospectivo vida real	3325	NA	NR	30%	3-9	sem monitoração do rastreamento de CHC
Geoghe et al	J Hepatol 2017 Romênia	Retrospectivo	20	NR	NR	20	6	NR
Minami T et al	J Hepatol 2016 Japão	Retrospectivo	163	Ablação 147 Ressecção 14 Radioterapia 1; TACE 1	8	54,4	14,5	Tempo CHC-DAAs No. de trat. prévios; AFP -L3; DCP>100
Cabbibo G et al.,	Aliment. Pharmacol. Ther. 2017	Prospectivo	143	Ablação 46% Ressecção 36%	11	20	8,7	Tamanho do tumor Recorrência prévia
Kolly P et al.,	J Hepatol 2017 Alemanha, Bélgica, Suíça	Retrospectivo	56	Ablação Ressecção e TACE	9	19 44	12 24	Tempo curto entre a resposta do CHC e o início dos DAAs
EL Kassas et al.,	J V Hepatol 2018	Prospectivo controlado	116 total 53 DAAs 63 S/DAAs	Radio ablação Mycrowave Alcoolização, Ressecção	11 24	*37,7% x 25,4%	16 23	Tempo curto entre a resposta do HCC e início do DAAs * P> 0,05
Yang JD et al.,	J Hepatol 2016 USA	Prospectivo	18	Ablação Ponte pré-Transplante TACE	NR	*27,8 X 9,5	<6	NR OBS - * P> 0,05
Bielen R et al.,	J Viral Hepatol 2017 Bélgica	Retrospectivo multicêntrico	567 total 490 DAAs DAAs+IFN	Transpl. de fígado 51,2% Radiofrequência 22% Ressecção 24%, TACE 2,4%	11	15%	6	RVS OBS - Não houve recorrência pós transplante
Huang AC et al.,	Hepatology 2018 Califórnia	Retrospectivo	149 62 DAAs 87 s/DAAs	Transplante de fígado Radiofrequência (RFO)5% RFO +TACE 20%; TACE 63%	NR	47% X 49,8%	27,3	Tratados com DAAs versus Não Tratados OBS: P = 0,93
Virlogeux V et al.,	Liver International 2017 France	Retrospectivo Controlado	23	Ablação 61% Ressecção 26% Outros	7,1	47,8	35,7	NR
Ogawa et al., 2017	Alim Pharmacol Ther 2017	Prospectivo	152	Ablação, Ressecção, Tace, Radioterapia	>1a e <1a	16,5	17	Cirrose, tempo entre a resposta do CHC e os DAAs < 1 ano; Tratamento não-curativo

Tabela 1 - Estudos sobre recorrência de CHC após tratamento com DAAs em pacientes submetidos a ressecção, transplante ou trat. loco-regional
AFP- Alfa fetoproteína L3; DCP descarboxiprotrombina

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65:719–726.
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65:727–733.
- Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma <3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 2013; 59:89–97.
- Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10223–10237.
- Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, et al. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2017;37:1157–1166. <https://doi.org/10.1111/liv.13357>.
- Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017; 67:1204–1212.
- Saraiya N, Yopp AC, Rich NE et al. Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;1–11.
- Singh S, Nautiyal A, Loke YK. *Frontline Gastroenterology* Epub ahead of print: 22 Aug 2018. doi:10.1136/flgastro-2018-101017
- Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of hepatology*.2017; 66(6):1138-1148. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028. Epub 2017 Feb 9
- El Kassas M, Funk AL, Salaheldin M, Shimakawa Y, Eltabakh M, Jean K, et al. Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C infected Egyptian cohort: a comparative analysis. *J Viral Hepat.* 2018 Jun;25(6):623-630. doi: 10.1111/jvh.12854. Epub 2018 Jan 24. PMID:29274197

The use of DAAS could increase the recurrence of Hepatocellular Carcinoma after eradication of Hepatitis C in patients submitted to resection, transplantation or locoregional therapies: Contra



DIDIER SAMUEL

Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse



BRUNO ROCHE

Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major cause of chronic hepatitis causing cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) at an annual incidence around 5%¹. Safe and highly effective direct acting antivirals (DAA) therapies allow patients with compensated or decompensated cirrhosis, previously ineligible for antiviral therapy, to be treated suc-

cessfully achieving sustained virological response (SVR) rates in over 90% of patients. A SVR is associated with a reduced risk of hepatic decompensation, need for liver transplantation and both liver-related and overall mortality^{1, 2}. HCV eradication with IFN-based and DAA-based regimens has been also associated with reduced rates of de novo

HCC². However, the impact of DAA-based regimens on the incidence of HCC recurrence after successful curative treatment has emerged as a controversial issue³⁻⁸. Given that patients treated with DAAs are generally older and have more advanced decompensation than patients previously treated in IFN-based cohorts, controlled studies or studies of sufficient sample size are necessary to shed light on this controversial issue.

EFFECT OF HCV CLEARANCE ON HCC RECURRENCE

A controversial topic is the effect of DAA-based SVR on HCC recurrence after curative therapies for early HCC (Table 1)³⁻⁸. Following resection or ablation of HCC, the incidence of HCC recurrence in the control group of the STORM study is around 20% at 6 months⁹. To date, no adjuvant therapy including IFN-based regimens, has demonstrated a clinical benefit in the prevention of HCC recurrence after curative therapies for early HCC.

1) Studies suggesting a possible increase risk of recurrent HCC after DAA therapy

In 2016, Reig et al. reported an unexpected high rate and pattern of tumor recurrence coinciding with HCV clearance following DAA therapy³. This uncontrolled, observational study included 58 patients supposed to have had a complete radiologic response after a prior history of HCC treated by ablation, resection or chemoembolization and who had received DAA treatment (median time between HCC treatment and start of DAA was 11.2 months). After a median follow-up of 5.7 months, 16 patients developed radiologic tumor recurrence (27.6%). The median time between DAA initiation and HCC recurrence was 3.5 months (1.1-8). The subgroup receiving DAA less than 4 months after HCC treatment had the highest HCC recurrence risk at 41%.

The uncontrolled, observational study of Conti et al. included 59 cirrhotic patients with a previous history of HCC treated with resection, ablation, chemoembolization or percutaneous ethanol injection receiving DAA therapy (median interval between previous HCC treatment and DAA therapy 376 days, range 45-2706)⁴. During the 24-week post-treatment evaluation, HCC was detected in 17 patients (28.81%, 95% CI: 17.76-42.07). At multivariate analysis, Child-Pugh class ($p=0.03$, OR: 4.18, 95% CI: 1.17-14.8) and history of HCC ($p<0.0001$, OR: 12.0, 95% CI: 4.02-35.74) resulted independently associated with HCC development. The authors of these studies concluded that patients previously treated for HCC have an unexpected high rate of tumor recurrence coinciding with viral clearance. However, there are some methodological concerns in these studies: small sample size; retrospective or observational studies without control groups; short follow-up; DAA are used to treat patients with impaired liver functions and higher risk of HCC recurrence; the investigators combined heterogeneous groups of patients who received palliative (chemoembolization) and curative (resection or ablation) treatments; median time between treatment of HCC and DAA initiation was short; median time between last imaging study and initiation of DAA was long, so, at least in some cases, HCC could be already present before DAA initiation but not detected.

2) Studies that are not suggesting an increased risk of HCC recurrence after DAA therapy

In contrast, in 3 distinct prospective cohorts of the French ANRS dealing with different patient profiles including cirrhotic, non-cirrhotic and liver transplant recipients with a history of HCC curatively treated by resection, ablation or

transplantation, no evidence was found to support an increased risk of HCC recurrence in patients treated compared to patients not treated with DAA⁵. In the HE-PATHER cohort, 267 patients (189 received DAA) with a history of treated HCC were included. The 6-month recurrence rate was 10.6% in patients treated with DAA compared to 18.7% in untreated patients. The multivariate adjusted HR for time-dependent DAA treatment was 1.09 (95% CI 0.55-2.16, $p=0.8008$). In the CirVir cohort, 79 patients (13 received DAA) with a history of treated HCC were included. The multivariate adjusted HR for time-dependent DAA treatment was 0.40 (95% CI 0.05-3.03, $p=0.377$). In the CUIPILT cohort, 314 liver transplant recipients for HCC were treated with DAA after transplantation. A recurrence of HCC was observed in 7 patients (2.2%). In a meta-analysis, including 17 studies (2,352 patients) on HCC recurrence following DAA therapy in patients with chronic HCV who received curative HCC treatment (IFN=7, DAA=10), DAA therapy was not associated with higher HCC recurrence (RR 0.62; 95% CI 0.11-3.45, $p=0.56$)⁸. Despite some methodological limitations of the meta-analysis, the authors concluded that there is no evidence to support a hypothesis of differential impact of IFN or DAA therapy on risk of HCC recurrence.

Well-designed studies with proper comparison arms are required to determine the effect of DAA on HCC recurrence. At the present time, patients with HCV cirrhosis who underwent resection or ablation for HCC should not be dissuaded from undergoing DAA therapy to prevent liver disease progression. Intensive screening should be made to ensure adequate tumor clearance in HCC patients prior to initiating DAA therapy. Surveillance for HCC with liver imaging and AFP should be pursued

twice annually for an indefinite duration post-SVR. However, after resection of HCC, with or without DAA, imaging of the liver to detect recurrence should be done at least every 3-4 months due to the high risk of HCC recurrence during the 2 first years.

3) DAA and HCC in the liver transplant setting

A retrospective cohort study investigates the impact of DAA therapy on HCC recurrence after intent to achieve complete tumor response to local-regional therapy (chemoembolization, local ablation, stereotactic body radiotherapy and surgical resection) and waitlist dropout among 149 liver transplant candidates with HCC¹⁰. Overall, 120 patients (80.5%) achieved complete tumor response. The risk of HCC recurrence was similar in the DAA group ($n=62$) compared to those without DAA ($n=87$) (HR 0.91; 95% CI 0.58-1.42; $p=0.67$). Patients treated with DAAs had lower risk of waitlist dropout due to tumor progression or death compared to the no DAA group (HR 0.30; 95% CI 0.13-0.69; $p=0.005$). At the present time, there is insufficient evidence to withhold DAA treatment in HCV/HCC patients pre- or post-transplant, given the high efficacy of DAA leading to disease stabilization and even reduction in liver-related death on the waiting list and decreased liver disease progression due to HCV re-infection post-transplant.

CONCLUSION

DAA achieve SVR rates in over 90% of treated patients regardless of the liver fibrosis stage with an excellent safety profile. This major improvement resulted to treat patients with more advanced liver dysfunction and a highest risk of HCC. A controversial issue is the effect of DAA-based SVR on HCC recurrence after curative therapies for early HCC.

Well-designed studies with proper comparison arms and improved risk stratifications are required to determine the effect of DAA on HCC recurrence. At the present time, patients with HCV cirrhosis who underwent resection or ablation for HCC should not be dissuaded from

undergoing DAA therapy to prevent liver disease progression. Surveillance for HCC recurrence should be maintained indefinitely and should be reinforced every 3-4 months during the first 2 years in all patients independently of DAA treatment.

Authors (reference)	Type of study	n	Treatment for previous HCC	Follow-up (Median)	HCC recurrence (%)
Reig (3)	Retrospective	58	Resection, ablation, TACE	6 months from DAA initiation	27.6% Median 3.5 months from DAA initiation to HCC recurrence
Conti (4)	Retrospective	59	Resection, ablation, TACE	12 months from HCC treatment to DAA initiation	28.8% Within 24 weeks of DAA completion
ANRS (5)	Prospective	HEPATHER: 189/267 (71%) received DAA	Resection, ablation, LT	DAA treated: 20 months from DAA initiation DAA untreated: 26 months from SVR	DAA treated: 13% 0.73 per 100 person-months DAA untreated: 21% 0.66 per 100 person-months
		CirVir: 13/76 (17%) received DAA	Resection, ablation	21 months from SVR	DAA treated: 1.11 per 100 person-months DAA untreated: 1.73 per 100 person-months
		CUPILT: 314	LT	67 months (mean) from LT to DAA initiation	2.2%; 7 months (mean) from DAA initiation to HCC recurrence
Cabibbo (7)	Prospective	143	Resection, ablation, TACE	2 months (mean) from HCC treatment to DAA initiation Follow-up 9 months after DAA initiation	12% within 6 months of DAA initiation 26.6% within 12 months of DAA initiation
Calleja (6)	Retrospective	70	NA	20 months (mean) from HCC treatment	12.9% within 6 months of DAA initiation 30% within 12 months of DAA initiation

Table 2: Studies evaluating risk of HCC recurrence after DAA therapy

Abbreviations: DAA: direct acting antivirals; NA: not available; SVR: sustained virological response; HCC: hepatocellular carcinoma; TACE: chemoembolization

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66:485-493.
2. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 2017;152:142-156 e142.
3. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719-726.
4. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733.
5. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734-740.
6. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017;66:1138-1148.
7. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavo MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:688-695.
8. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017.
9. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354.
10. xHuang AC MN, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology* 2018

Entrevista com

Luiz Hermano

por Paulo Kassab Jr.

Diretor da Galeria Lume - São Paulo

“

Nascido em Preaoca, no Ceará, as referências de Luiz Hermano transcorrem os mais distintos universos da História da Arte, indo da arte popular à erudita. A produção do artista é tão fecunda que seria impossível abranger a totalidade de sua obra em apenas uma entrevista, sendo assim, decidimos nos ater a sua produção dos últimos três anos, a um pouco de sua biografia e a seu mais recente álbum de serigrafias intitulado “XI Teoremas”.

”



Paulo Kassab Jr:

Aproveitando esta introdução e começando pela obra mais recente, XI Teoremas, observando que, ao mesmo tempo as figuras geométricas apresentadas parecem querer se organizar determinando o comportamento do espaço¹, também tenho a impressão oposta, de que o geométrico tende fugir da sua estrutura rígida para sugerir algo orgânico. De onde vem este embate? Teria alguma relação com seu próprio percurso

de vida, saindo do interior do Ceará e chegando a São Paulo? Você acha que existe esta relação?

Luiz Hermano:

Este embate surgiu, no meu caso, da precariedade da construção da série do Cubo mole, um cubo que inicialmente era rígido, mas tombou, dando início a um pensamento onde a geometria se inclina querendo ser orgânica. Mesmo quando uso formas orgânicas, elas tendem a se organizar, querendo ser

geométricas.

Paulo Kassab Jr:

Quem o conhece sabe da sua ligação com a astrologia e numerologia. Conhecendo este seu lado, pensei: por que 11 Teoremas?

Luiz Hermano:

Por ser diferente. O número onze não é um número comum, como o dez e o doze, ele é pouco usado, esquecido. Me pareceu enigmático.

Paulo Kassab Jr:

Você começou a carreira produzindo desenhos e gravuras nos quais a linearidade é fundamental e apresenta cenas de inspiração surreal. Tanto em sua obra gráfica quanto nas pinturas estão presentes também memórias de infância e um certo aspecto lúdico. Posteriormente, você inicia a produção de objetos e esculturas em materiais filiformes, nos quais explora possibilidades formais relacionadas à produção artesanal de utensílios de seu estado natal, como os trançados em que utiliza alumínio, cobre, aço inoxidável ou bronze. Na exposição “Trapézios”, no Sesc Santo Amaro, você volta às tramas e experimenta todas as possibilidades gráficas com estas formas.

Hoje você volta aos poucos à pintura. Como se dá sua relação e interesse pelos diferentes materiais?

Luiz Hermano:

Porque minha produção é cíclica, ciclos que vem, e são retomados após um tempo. Me envolvo com alguns materiais, e quando volto a mexer neles, surgem novas possibilidades. São fases que estão naturalmente ligadas, elas se repetem no meu processo de criar. Uma forma

acaba aparecendo tanto nos desenhos, como nas tramas, redes e arames, posso dizer que são diferentes maneiras e técnicas onde surgem os mesmos signos e assuntos.

Paulo Kassab Jr:
Vejo uma paixão e uma compulsão na produção do seu trabalho.

Ao mesmo tempo vejo seu questionamento constante sobre o que está fazendo. De onde surge tanta inspiração? Em mais de 40 anos de produção você passou por momentos obscuros do país em relação à arte e a cultura, no entanto nunca parou. O que esperar das instituições culturais no Brasil?

Luiz Hermano:

Para mim o natural é estar criando e construindo, me sinto vivo. Nunca foi difícil trabalhar, é como um jogo, é um grande prazer. As dificuldades pelas



OBRA CÚBICOS - Cubo Íris - resina e arame - 2012



OBRA CAPACITORES - Nuvem 113x220x15cm arame e capacitor - 2007

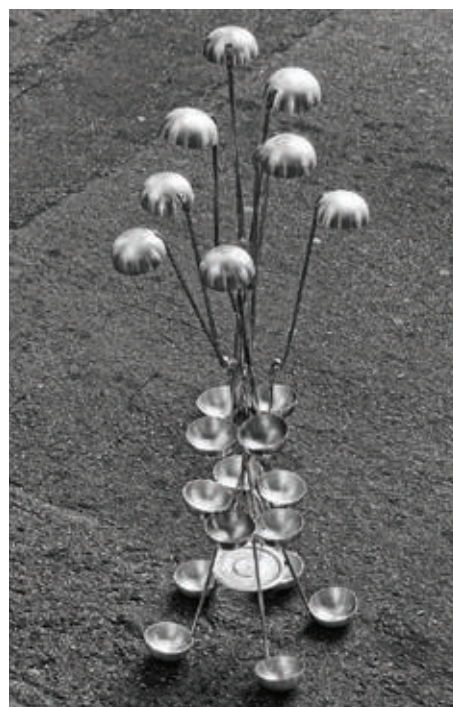
quais passamos e teremos que passar, tornam-se um desafio constante e positivo para a construção da arte, e continuara nos surpreendendo. As instituições precisam de todo o nosso apoio, para que cumpram seu papel de educar e incentivar, mostrando novas possibilidades.

Paulo Kassab Jr:
Ernst Cassirer escreveu que “Só na linguagem, assim como na arte construtiva, tem lugar a elevação do homem do nível da percepção sensível ao nível do olhar propriamente ideal, ambas atuam conjuntamente para a aquisição de uma imagem intuitiva do mundo” A arte é um meio de conhecimento deduzível de conceitos?

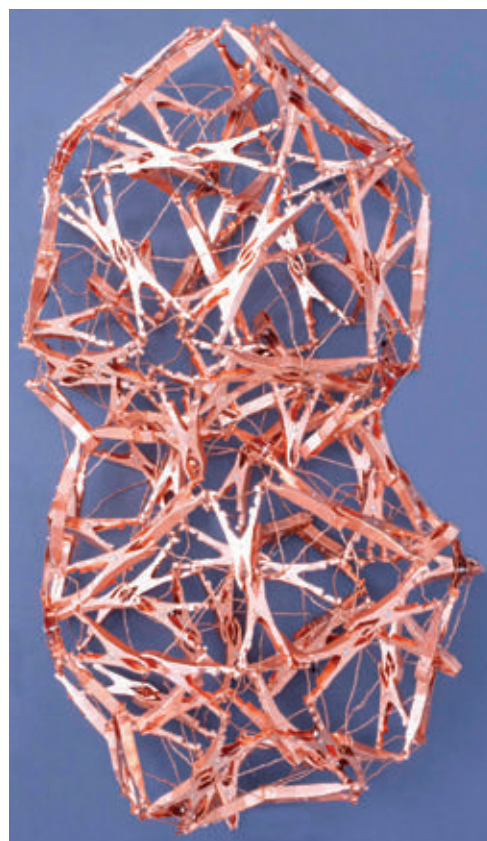
Luiz Hermano:
Sim, mas os conceitos artísticos vão se expandindo e se ampliando. Hoje os conceitos podem ser inversos aos princípios, existe um desequilíbrio proposital, a falta, o diferente e o improvisado, acabam se tornando conceitos, validando a gambiarra. Na arte os grandes defeitos são as maiores virtudes.

Paulo Kassab Jr:
Em uma entrevista ao prêmio PIPA você diz que “A arte precisa de educação. As pessoas gostam do trabalho. Elas conseguem ler porque é um trabalho fácil de ler”. Seu trabalho abre caminhos para diversas interpretações, fecunda nossa imaginação. Você acredita que faltam atualmente obras que sugiram um caminho ao invés de entregar um conceito pronto?

Luiz Hermano:
A arte permite diferentes formas de conceituação. Posso criar conceitos antes de produzir, mas muitas vezes eles surgem no final do processo.



OBRA UTILITÁRIO - Conchas: 185x60x60cm



OBRA GARRAS - 86x55x34cm - 2018

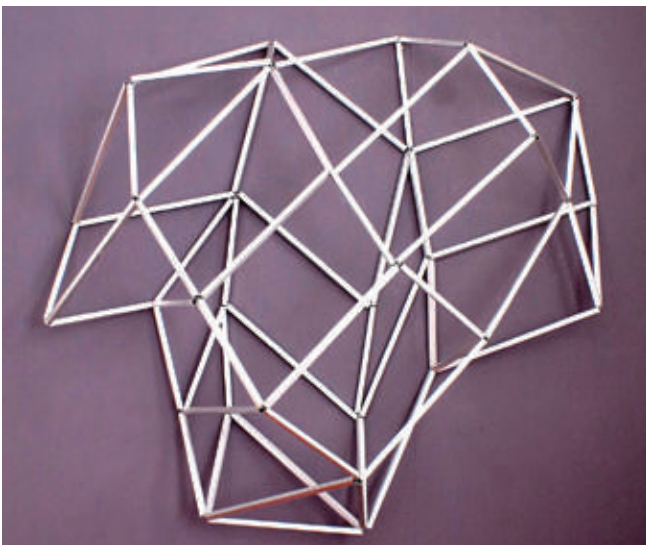
Produzo peças a partir dos materiais que encontro, há um estudo, um tempo de maturação. Às vezes eu termino a produção da peça, mas só quando vejo um desenho antigo que vou realmente entender o que eu acabei de produzir. Existem diferentes possibilidades de se produzir.

Paulo Kassab Jr:

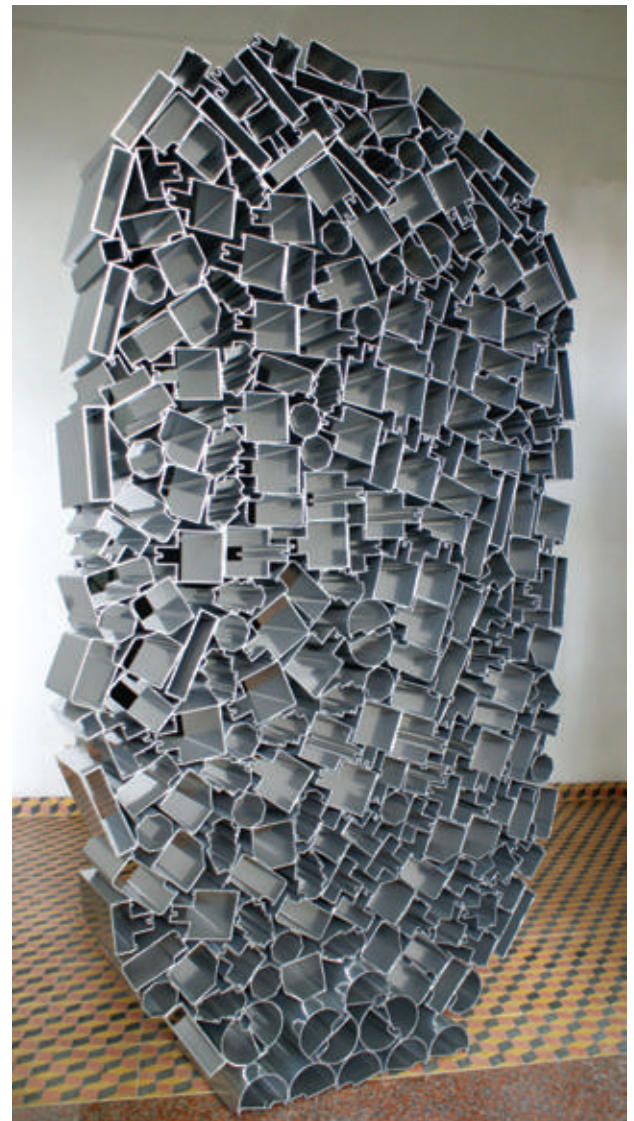
Vejo emoção e entusiasmo dos artistas jovens que o ajudam no ateliê. Qual conselho dá a quem pretende ser artista?

Luiz Hermano:

Tenha uma meta, estude, seja curioso, viaje pelo mundo e se jogue.



OBRA CUBOS MOVEDIÇOS - Movediço -110x150x20cm - alumínio e arame - 2017



PERFIS - Cabeça-190x110x20cm - alumínio pintado - 2013

AUTOR: MANOEL ROCAH

Presidente Colégio Brasileiro de Radiologia

Prof. Associado do Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Exposição

Mulheres Radicais

na Pinacoteca

Por Heloisa Espada

Doutora em História da Arte pela USP

Curadora do Instituto Moreira Salles, SP

A exposição *Mulheres Radicais: arte latino-americana, 1960-1985*, em cartaz na Pinacoteca do Estado de São Paulo até 19 de novembro, é o resultado de quase dez anos de pesquisas das curadoras Andrea Giunta e Cecília Fajardo-Hill. Com obras de 118 mulheres em atividade na América Latina e nos Estados Unidos, a mostra se alinha aos estudos feministas que emergiram na década de 1970 como resposta à presença hegemônica de artistas homens em museus, galerias e livros de arte. Esses estudos revelaram que o lugar das mulheres nos relatos sobre a arte de todos os

tempos foi, majoritariamente, o de modelo, sendo mostradas quase sempre nuas, pintadas e esculpidas por mãos masculinas. A exposição na Pinacoteca, que já passou pelo Museu Hammer, em Los Angeles, se contrapõe radicalmente a essa situação. Nela, as mulheres representam a si mesmas e falam por si próprias.

A originalidade da exposição reside em focar a produção artística feminina latino-americana num período-chave da arte contemporânea, quando foram gestadas as formas artísticas que estão em curso até hoje. Predominam vídeos, performances, obras feitas com os mais diversos materiais e que se apropriam de diferentes símbolos culturais. As obras abordam questões específicas da condição feminina na Colômbia, no México ou no Brasil, de acordo com a classe social ou a cor de pele de cada artista. Por outro lado, os anos de 1960 a 1985, além de corresponder a um período de transformação e efervescência artística, coincidiram também com a emergência de regimes ditatoriais em boa parte da América Latina. Por isso, a política e o questionamento dos papéis culturais atribuídos às mulheres estão presentes em toda a mostra. Além disso, ao focar a produção de uma região considerada periférica no cenário artístico mundial, a exposição revela uma série de nomes pouco conhecidos, o que faz pensar na quantidade de artistas mulheres que ainda estão por serem descobertas.





FOTOS PB - STILL - Lenora de Barros - "Homenagem a George Segal", 1990/2013 - Impressão jato de tinta sobre papel de algodão - 150 x 110 cm - Foto: Ruy Teixeira

Mulheres Radicais é organizada em nove núcleos: Autorretrato; Paisagem do Corpo; Performance do Corpo; Mapeando o Corpo; Resistência e Medo; O Poder das Palavras; Feminismos; Lugares Sociais; O Erótico. Em todos eles, o corpo feminino é mostrado, antes de mais nada, como um dado cultural, distante das representações idealizadas. As artistas utilizam do humor e da ironia para denunciar os mais diversos estereótipos de feminilidade. No vídeo *Preparação 1* (1975), por exemplo, a artista brasileira Leticia Parente (1930-1991) aparece se arrumando em frente a um espelho. Sua primeira ação é cobrir os próprios olhos e a boca com pedaços de fita crepe. Assim, muda e cega, ela penteia os cabelos e se maquia, transformando-se numa boneca bizarra, submissa e sem identidade. O vídeo comenta a objetificação do corpo feminino, transformado numa espécie de prisão, ao seguir normas culturais e padrões de beleza.

Em *Mulheres Radicais*, a maternidade, o casamento, o trabalho doméstico e a submissão ao homem são apresentados como construções sociais postizas e violentas, ou seja, são desnaturalizados. A

isso as mulheres respondem com radicalidade, afirmando seus corpos, seus fluídos e seus desejos como naturais. Ao apresentar questões polêmicas num museu público e realizada com verbas federais, por meio de leis de incentivo – como, de resto, 99% das exposições de arte no Brasil – a exposição faz pensar no muito que temos a perder.



Lenora de Barros - Poema, 1979/2016 - Impressão jato de tinta sobre papel algodão - 139,7 x 29,8 cm
Publicada pela primeira vez na revista conceitual "Zero a Esquerda" em 1981
Publicada em 1983 no livro da artista "Onde se Vê" - Fotografia: Fabiana de Barros



Ana Vitória Mussi (Brasileira, 1943)
A arma da série *Trajetória do osso*, 1968
Recorte de jornal e desenho sobre papel
10 de 27 x 19 cm
Coleção de Ana Vitória Mussi



HEPATO 2019

XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA

02 A 04 DE OUTUBRO DE 2019

Local: Hotel Tivoli Mofarrej - São Paulo

SAVE
THE
DATE