



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS - UNICHRISTUS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA MINIMAMENTE INVASIVA E  
SIMULAÇÃO NA ÁREA DE SAÚDE

ALEXANDRA MANO ALMEIDA

TÉCNICA DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA COM DISPOSITIVO  
MINIMAMENTE INVASIVO

FORTALEZA - CE

2019

ALEXANDRA MANO ALMEIDA

TÉCNICA DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA COM DISPOSITIVO  
MINIMAMENTE INVASIVO

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado  
Profissional em Tecnologia Minimamente  
Invasiva e Simulação na Área de Saúde, do  
Centro Universitário Christus.

Orientador: Prof. Ms. Gleydson César de Oliveira  
Borges

FORTALEZA - CE

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Centro Universitário Christus - Unichristus  
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do  
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A447t Almeida, Alexandra Mano.  
Técnica de biópsia hepática videoassistida com dispositivo minimamente invasivo / Alexandra Mano Almeida. - 2019.  
82 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus - Unichristus, Mestrado em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Prof. Me. Gleydson César de Oliveira Borges.  
Coorientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.  
Área de concentração: Medicina III.

1. Biópsia por agulha. 2. Biópsia guiada por imagem. 3. Laparoscopia. 4. Equipamentos e provisões. 5. Hemorragia. I. Título.

CDD 610.28

ALEXANDRA MANO ALMEIDA

TÉCNICA DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA COM DISPOSITIVO  
MINIMAMENTE INVASIVO

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado  
Profissional em Tecnologia Minimamente  
Invasiva e Simulação na Área de Saúde, do  
Centro Universitário Christus.

Orientador: Prof. Ms. Gleydson César de Oliveira  
Borges

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2019

BANCA EXAMINADORA

---

Dr. Luiz Gonzaga de Moura Júnior – UNICHRISTUS

---

Dra. Annya Macedo Goes – UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

---

Ms. Gleydson César de Oliveira Borges – UNICHRISTUS

*À Deus pelo dom da vida e da minha saúde.*

*Ao meu pai Antônio Mauro (in memoriam)  
pelos seus ensinamentos, por acreditar nos  
meus sonhos e ajudar-me a alcançá-los.  
À minha mãe Maria de Jesus e ao meu  
irmão Antônio Mauro Júnior pela  
paciência, pelo apoio e pelo carinho  
incondicionais.  
À minha família pela fé e amor a mim  
depositados.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Ms. Gleydson César de Oliveira Borges, orientador deste estudo, que disponibilizou todo o seu conhecimento, coerência e sabedoria para a produção de um trabalho com qualidade e pelo incentivo e oportunidade a mim concedida para submissão ao grau de mestre.

Ao Professor Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva, estatístico e co-orientador desta pesquisa, por disponibilizar seu tempo e paciência para ensinar e assessorar durante o desenvolvimento desse estudo.

Ao Centro Universitário Christus (Unichristus) na pessoa da professora Daniele Pinto Barbosa, supervisora do Campus e dos professores que estiveram sempre muito presentes e disponíveis para a Turma do Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde.

Ao estatístico professor Dr. Hermano Rocha que sempre esteve disponível para os questionamentos e as dúvidas surgidas durante o desenvolvimento da pesquisa.

Ao Hospital São Carlos, na pessoa do médico e cirurgião Francisco Monteiro de Castro Júnior, diretor clínico, que disponibilizou o centro cirúrgico e toda a infraestrutura necessária para a realização da pesquisa.

À Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza, na pessoa do médico e cirurgião José Tarcísio da Fonseca Dias, presidente do centro de estudos, que disponibilizou o centro cirúrgico e toda a infra-estrutura necessária para a realização da pesquisa.

À minha equipe de trabalho composta pelos cirurgiões do aparelho digestivo Gleydson César de Oliveira Borges e Daniel Souza Lima e pelo anestesiológico Hélio José Leal Silva Júnior que sempre estiveram disponíveis com parceria, amizade e profissionalismo para o melhor desempenho dessa pesquisa.

Aos meus colegas da III Turma de Mestrado Profissional em Tecnologia Minimamente Invasiva e Simulação na Área de Saúde pelo companheirismo durante as aulas e pela troca de conhecimentos.

Aos pacientes que honraram essa pesquisa com suas participações voluntárias para o desenvolvimento do estudo.

Por fim, a todos que participaram em qualquer etapa para a viabilidade dessa pesquisa, meu mais sincero agradecimento e gratidão.

## RESUMO

A biópsia hepática percutânea é a técnica padrão-ouro para o estabelecimento da causa da cirrose e acesso à atividade da doença hepática. Entretanto, alguns casos de esteatohepatite ou outras doenças crônicas do fígado apresentam elevados casos de falso negativos nas amostras obtidas por via percutânea. Isso justifica a realização de biópsia hepática por via laparoscópica. O objetivo principal deste trabalho é desenvolver uma técnica videoassistida que utilize apenas um dispositivo minimamente invasivo para biópsia hepática e o trocarter da ótica. Sem trocarteres adicionais, essa técnica traz uma proposta menos invasiva que as técnicas existentes na prática clínica. Este estudo é de acurácia diagnóstica e foram recrutados pacientes que se submeteram a uma videocirurgia abdominal e necessitaram de biópsia hepática por esteatose moderada a severa. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: técnica de biópsia hepática por laparoscopia (n = 10, grupo controle) e técnica de biópsia hepática por minilaparoscopia (n = 8, grupo experimental), sem diferença estatística em relação ao sexo e ao tipo de cirurgia. O grupo experimental apresentou tempo significativamente menor em relação ao tempo médio do procedimento ( $p = 0,003$ ), tempo de biópsia ( $p = 0,002$ ) e tempo de hemostasia ( $p = 0,003$ ). O dispositivo e técnica de biópsia por minilaparoscopia mostraram-se capazes de obter amostra de tecido suficiente e de forma segura, minimamente invasiva e em menor tempo de execução que a técnica clássica.

**PALAVRAS-CHAVE:** biópsia por agulha; biópsia guiada por imagem; laparoscopia; equipamentos e provisões; hemorragia; fígado gorduroso; fígado gorduroso alcóolico; cirrose hepática; hepatopatia gordurosa não alcóolica; cirurgia videoassistida

## **ABSTRACT**

*Percutaneous liver biopsy is the gold standard technique for establishing the cause of cirrhosis and access to liver disease activity. However, some cases of steatohepatitis or other chronic liver diseases present high cases of false negatives in the percutaneously obtained samples. This justifies the laparoscopic liver biopsy. The main objective of this study is to develop a video-assisted technique that uses only a minimally invasive device for liver biopsy and optical trocar. Without additional trocars, this technique presents a less invasive proposal than the techniques existing in clinical practice. This study is of diagnostic accuracy and we recruited patients who are submitted to undergo abdominal video surgery and needed liver biopsy for moderate to severe steatosis. Patients are randomized into two groups: laparoscopic liver biopsy technique (n = 10, control group) and minilaparoscopic liver biopsy technique (n = 08, experimental group), with no statistical difference regarding gender and type of surgery. The experimental group had significantly shorter time compared to the mean procedure time (p = 0.003), biopsy time (p = 0.002) and hemostasis time (p = 0.003). The minilaparoscopic biopsy device and technique proved to be able to obtain sufficient and safe tissue sample, minimally invasive and in a shorter execution time than the classic technique.*

**KEYWORDS:** *needle biopsy; image guided biopsy; laparoscopy; equipment and supplies; bleeding; fatty liver; fatty liver alcoholic; liver cirrhosis; non-alcoholic fatty liver disease; video-assisted surgery.*

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Jelco 14 com agulha e revestimento com haste de silicone .....	32
FIGURA 2: Agulhas de Trucut 16G.....	33
FIGURA 3: Locais de inserção dos trocarteres na técnica laparoscópica.....	35
FIGURA 4: Biópsia do parênquima hepático com tesoura na técnica por laparoscopia.....	35
FIGURA 5: Locais de inserção do trocarter e do dispositivo na técnica por minilaparoscopia.....	36
FIGURA 6: Passos para obtenção da biópsia do parênquima hepático com a agulha de Trucut.....	37
FIGURA 7: Técnica de biópsia hepática percutânea.....	46
FIGURA 8: Técnica de biópsia hepática com o uso do ultrassom.....	47
FIGURA 9: Agulha de Trucut e detalhe do fragmento de biópsia obtido com cerca de dois centímetros.....	50
FIGURA 10: Aspecto macroscópico do fígado visto por inventário da cavidade por laparoscopia.....	51
FIGURA 11: Histologia hepática.....	52

## LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1: Tempo médio de procedimento e de biópsia de pacientes submetidos à biópsia hepática por laparoscopia (grupo controle) e por minilaparoscopia (grupo experimental) .... 43
- GRÁFICO 2: Tempo médio de hemostasia de pacientes submetidos à biópsia hepática por laparoscopia (grupo controle) e por minilaparoscopia (grupo experimental) ..... 44
- GRÁFICO 3: Pontuação atribuída pelos cirurgiões que utilizaram o dispositivo..... 45

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Perfil clínico de pacientes submetidos a biópsia hepática pelo método laparoscópico (grupo controle) e pelo método por minilaparoscopia (grupo experimental)... 41

TABELA 2: Perfil pré e trans operatório de pacientes submetidos a biópsia hepática pelo método laparoscópico (grupo controle) e pelo método por minilaparoscopia (grupo experimental)..... 42

Tabela 3: Análise de intenção de tratar de pacientes submetidos à biópsia hepática laparoscópica (grupo controle) e por minilaparoscopia (grupo experimental) pelos diferentes motivos de realização de biópsia..... 45

## LISTA DE ABREVIATURAS

VCI – Veia Cava Inferior

ALT – Alanino aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

BHP – Biópsia Hepática Percutânea

HCC – Carcinoma Hepatocelular

CDC – Centro para Controle e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention*)

NAFLD – Esteatose Hepática Não Alcólica (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*)

NAFL – Fígado Gorduroso Não Alcólico (*Non Alcoholic Fatty Liver*)

NASH – Esteatohepatite Não Alcólica (*Non Alcoholic Steato Hepatitis*)

IHA – Insuficiência Hepática Aguda

INR – Razão Normalizada Internacional (*International Normalised Ratio*)

AASLD – Associação Americana para Estudo das Doenças Hepáticas (*American Association for the Study of Liver Disease*)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1 Fígado	15
1.2 Biópsia hepática	17
1.3 Biópsia hepática videoassistida	21
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>29</b>
3.1. Objetivo principal	29
3.2. Objetivos associados	29
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>30</b>
4.1. Classificação e tipologia da pesquisa	30
4.2. Aspectos éticos	30
4.3. Ambiente da pesquisa	30
4.4. Período do estudo	31
4.5. Cálculo amostral	31
4.6. Critérios de inclusão	31
4.7. Critérios de exclusão	32
4.8. Delineamento do estudo	32
4.8.1. Escolha do dispositivo	32
4.8.2. Sistematização e validação do dispositivo	33
4.9. Grupos de estudos	33
4.9.1. Randomização	33
4.9.2. Grupo “Técnica de Biópsia Hepática Laparoscópica”	34
4.9.3. Grupo “Técnica de Biópsia Hepática por Minilaparoscopia”	35
4.10. Critérios utilizados para comparação entre os métodos de biópsia hepática	37
4.11. Critérios para interromper ou suspender a pesquisa	39
4.12. Risco da pesquisa	39
4.13. Benefícios da pesquisa	40
4.14. O poder da amostra	40

4.14. Análise estatística.....	40
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>56</b>
<b>9. APÊNDICES E ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
Apêndice 1.....	70
Apêndice 2.....	73
Apêndice 3.....	74
Anexo 1.....	76
Anexo 2.....	77
Anexo 3.....	78
Anexo 4.....	79
Anexo 5.....	80

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Fígado

O fígado é um órgão gastrointestinal sólido, cuja massa (1.200 a 1.600g) ocupa amplamente o quadrante superior direito do abdômen (TOWNSEND *et al.*, 2017). A margem costal coincide com a margem inferior e a superfície superior é coberta pelo diafragma. Grande parte do fígado direito e a maior parte do fígado esquerdo são cobertas pela caixa torácica. O fígado estende-se ainda mais na altura da quinta costela à direita e da sexta costela à esquerda e a sua superfície posterior sustenta a veia cava inferior (VCI) (MOORE & DALLEY, 2019).

A anatomia da superfície do fígado foi descrita há 2.000 anos A.C. pelos antigos babilônicos. Até mesmo Hipócrates entendeu e descreveu a gravidade da lesão hepática. Em 1654, Francis Glisson foi o primeiro médico a descrever com precisão a anatomia essencial dos vasos sanguíneos do fígado (TOWNSEND *et al.*, 2017). O fígado é o único órgão em que há duplo aporte sanguíneo: a veia porta e a artéria hepática. O fluxo sanguíneo hepático tem um valor médio de 1.500 mL/min, o que representa cerca de 25% do débito cardíaco (TOWNSEND *et al.*, 2017; YEO *et al.* 2013). A veia porta contribui com dois terços do fluxo sanguíneo total, enquanto a perfusão arterial hepática é responsável por mais da metade do aporte de oxigênio ao fígado. Isso justifica as perdas sanguíneas associadas aos traumas hepáticos, seja trauma por mecanismos externos ou trauma cirúrgico das ressecções (ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013; TOWNSEND *et al.*, 2017).

O parênquima hepático é organizado em unidades funcionais microscópicas chamadas lóbulos. Um lóbulo hepático é descrito como uma unidade poliédrica funcional onde cada ângulo abriga a chamada tríade portal (ramo da artéria hepática, ramo da veia porta e canalículo biliar) (ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013). Cada lóbulo abriga uma vênula hepática central e todo o preenchimento entre essa veia central e a tríade portal é feito com a célula-base do parênquima hepático, o hepatócito (ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013).

Por causas dessas particularidades anatômicas e histológicas, até meados de 1800, qualquer procedimento envolvendo o fígado era considerado perigoso e muitas vezes, impossível. Durante décadas, toda técnica cirúrgica era considerada duvidosa e arriscada (ZINNER & ASHLEY, 2012). Observava-se que por menor que fosse a área ressecada, havia drenagem de sangue e bile pela superfície cruenta exposta.

Foi no século XVIII, que Baille *et al.* começaram a estudar de forma mais precisa a anatomia hepática. Com a chamada “praga do gim” na Inglaterra nesse período, houve a necessidade de entender melhor o funcionamento hepático e descobrir a relação do álcool com a falência desse órgão (TOWNSEND *et al.*, 2017). Foi a partir daí que no século XIX, patologistas ingleses definiram as características macroscópicas e microscópicas da hepatopatia. Pouco tempo depois, Laennec *et al.* definiram o termo *cirrose* que derivou da palavra grega *kirrhos*, que significa “amarelo-alaranjado” (ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013; TOWNSEND *et al.*, 2017).

Devido à necessidade de estudar a progressão da doença e de estabilizá-la, a cirurgia hepática ganhou um avanço importante no século XX. Cada vez mais criou-se a necessidade de obter material histopatológico de cirróticos para entender a mudança do funcionamento hepático (ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013). Só com materiais obtidos diretamente do parênquima hepático foi possível definir que a cirrose é o resultado final de uma variedade de mecanismos que causam lesão hepatocelular, seguida de necrose, fibrose e regeneração nodular (DUFOUR *et al.*, 2000).

A doença hepática é um dos maiores problemas de saúde dos Estados Unidos. De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), a cirrose e outras hepatopatias crônicas são consideradas a 12<sup>a</sup> causa de morte nos Estados Unidos e são responsáveis por mais de 60.000 mortes anualmente (SETIAWAN *et al.*, 2016; SAHARA *et al.*, 2019). Ocupam a sexta causa de morte entre os 35 e 55 anos entre os norte-americanos (DUFOUR *et al.*, 2000; ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013). Aproximadamente 30.000 novos pacientes são diagnosticados com cirrose em centros terciários de saúde a cada ano. Porém, apenas 10 a 15% correspondem à cirrose alcóolica (LIU *et al.*, 2018; SAHARA *et al.*, 2019).

Baseado nessa informação, o manejo da hepatopatia crônica não-alcóolica passou a ser de extrema importância. Sabe-se que vários fatores podem causar lesão hepatocelular: toxinas (álcool), vírus (hepatite B e C), colestase hepática prolongada (lesões iatrogênicas da via biliar, estenose biliar, doenças congênitas,...), auto-imunidade (hepatite lúpica), distúrbios metabólicos (hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina,...) e causas não determinadas (criptogênica) (DUFOUR, 2000).

O manejo clínico e cirúrgico do paciente com hepatopatia crônica depende de alguns aspectos: (1) diagnóstico da doença hepática subjacente; (2) estimativa da reserva hepática funcional; (3) definição da anatomia venosa portal e avaliação hemodinâmica hepática. Dessa forma, pode-se constatar que definir a doença de base é fundamental para um bom tratamento

(DUFOUR *et al.*, 2000; TOWNSEND *et al.*, 2017). Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos sugerem o quadro de hepatopatia, porém a biópsia hepática é o único método que confirma o diagnóstico. Isso ocorre porque a amostra biopsiada fornece a histologia da arquitetura hepática confirmando a etiologia e ainda permite através de métodos imunohistoquímicos, diagnosticar os casos microscopicamente similares. Assim, o diagnóstico histopatológico pode indicar a etiologia, a atividade e o estadiamento da doença hepática, com consequente mudança na conduta médica (DUFOUR *et al.*, 2000; ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013).

## 1.2. Biópsia Hepática

A biópsia hepática é usada há mais de um século para o diagnóstico e monitorização das doenças hepáticas. Paul Ehrlich descreveu a primeira biópsia hepática em 1883 na Alemanha, mas apresentou um alto risco para o paciente e foi necessário um tempo de execução de 15 minutos aproximadamente (MENGHINI, 1958; CZAJA & CARPENTER, 2007). Em 1958, Menghini planejou e publicou um método inovador, o “*One-second needle biopsy of the liver*” (MENGHINI, 1958), cuja execução consiste em puncionar o parênquima hepático com agulha de biópsia através de um acesso trans-costal com o paciente deitado em decúbito dorsal horizontal. Nos anos seguintes, esta técnica foi aprimorada e modificada devido à introdução de melhores dispositivos de agulha para biópsia (CZAJA & CARPENTER, 2007). Entretanto, a biópsia hepática descrita pelo método padrão ouro de Menghini com o acesso trans-costal percutâneo ainda é a técnica preferível por ser menos traumática e com baixa prevalência de complicações (FILINGERI *et al.*, 2016), sendo amplamente aceita como padrão ouro para a avaliação hepática (OVCHINSKY *et al.*, 2012).

A biópsia hepática apresenta três maiores usos: diagnóstico, controle de prognóstico (estágio da doença) e auxílio no manejo terapêutico das doenças hepáticas. Em alguns casos, exames laboratoriais permitem estabelecer o diagnóstico, por exemplo na hepatite por vírus B (HBV) ou vírus C (HCV). Entretanto, em casos específicos, a biópsia pode ser fundamental para estabelecer o diagnóstico na doença hepática aguda ou crônica (CZAJA & CARPENTER, 2007).

Embora a histopatologia sozinha possa estabelecer o diagnóstico (cirrose biliar primária com lesão ductal, por exemplo), é mais apropriado considerar o conjunto entre a histologia e os dados clínicos e laboratoriais. Hepatite aguda ou crônica, doenças colestáticas, esteatose hepática, doenças vasculares, doenças infiltrativas, algumas infecções e doenças

granulomatosas estão associadas com alterações histológicas características que podem ajudar no diagnóstico (CZAJA & CARPENTER, 2007; FILINGERI *et al.* 2016).

Apesar do entusiasmo para o uso de métodos não invasivos (de imagem ou marcadores sorológicos) para o acompanhamento da doença hepática, a avaliação histológica do parênquima hepático é ainda o fator crucial em algumas situações clínicas: (1) Em pacientes com doença hepática desconhecida cujos métodos não invasivos falharam no diagnóstico; (2) no estadiamento de doenças hepáticas potencialmente progressivas (como a esteato-hepatite não alcoólica) em que a forma benigna pode avançar e necessitará de um correto manejo e seguimento do paciente; (3) monitorização após transplante hepático (CZAJA & CARPENTER, 2007; FILINGERI *et al.*, 2016).

A importância após o transplante hepático está associada em detectar possíveis disfunções do enxerto. Há evidências de que a progressão da fibrose pode ser identificada usando a histologia hepática em pacientes em seguimento pós-transplante. Nesses pacientes, os testes laboratoriais da função hepática podem ser normais e em alguns centros de transplante, a biópsia hepática anual é realizada para flagrar possíveis disfunções do enxerto (FIRPI *et al.*, 2004; SMTH *et al.*, 2006; FILINGERI *et al.*, 2016).

A biópsia hepática também é uma peça fundamental no manejo do paciente com um diagnóstico controverso: pacientes com uma doença hepática específica, pacientes com função hepática anormal de etiologia desconhecida ou pacientes com doença sistêmica em que o fígado parece estar envolvido (CZAJA & CARPENTER, 2007; CHAHAL *et al.*, 2008; ROCKEY *et al.*, 2009; KITCHIN *et al.*, 2017). Ela atua como uma interpretação qualitativa final da doença hepática após a história clínica, o exame físico, os exames bioquímicos, as sorologias e a investigação de imagem falharam para elucidar o diagnóstico (ROCKEY *et al.*, 2009; BOSCHUETZ *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2018).

A biópsia pode ser realizada através de quatro métodos: percutânea às cegas; percutânea guiada por ultrassom; transjugular e cirúrgica por laparoscopia ou laparotomia (DUFOUR *et al.*, 2000; MACIEL *et al.*, 2000; ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013).

A biópsia hepática percutânea (BHP) é uma técnica útil para o estabelecimento da causa da cirrose e para o acesso à atividade da doença hepática (DUFOUR *et al.*, 2000; CADRENEL *et al.*, 2000; ROCKEY *et al.*, 2009). As outras modalidades de biópsia assumem papel especial sempre que a via percutânea ofereça grandes riscos para complicações, como a presença de distúrbios de coagulação, ascite volumosa, anemia crônica acentuada associada à insuficiência renal crônica com o uso de anticoagulante (heparina) e obesidade mórbida. A

escolha do método dependerá das condições do paciente, da disponibilidade de material e de pessoal treinado (MACIEL *et al.*, 2000).

Quando a biópsia é indicada, é essencial que a amostra obtida seja suficiente para o exame histológico, especialmente quando a dúvida é se há ou não cirrose. Mesmo com o uso de agulhas de biópsia, ainda pode haver uma quantidade considerável de insucesso no tamanho da amostra biopsiada, com excessiva fragmentação do parênquima biopsiado (BRAVO *et al.*, 2001). Nesse contexto surgiu a agulha tipo “Tru-cut”, que permite a obtenção de uma amostra única, sem fragmentação e com tamanho adequado. Em caso de amostras insatisfatórias após 3 ou mais tentativas de biópsias, é mandatório que se repita a biópsia em outro momento utilizando-se uma agulha tipo “Tru-cut” (BRAVO *et al.* 2001; SCHEUER, 2003; FILINGERI *et al.*, 2016).

A maioria dos patologistas já considera satisfatória uma amostra tecidual de 1,5 a 2,0 centímetros de comprimento se retirada com agulha tipo “Tru-cut” de 16G. Esse fragmento já apresenta estatisticamente um número mínimo de 5 a 10 espaços-porta (BRAVO *et al.*, 2001; SCHEUER, 2003; FILINGERI *et al.*, 2016).

E como o aumento do número de punções aumenta o risco de complicações, é mais prudente realizar a nova punção guiada por ultrassom. Lembrando que o papel do ultrassom ou da tomografia na biópsia hepática percutânea é ainda controverso. Devendo-se ressaltar que a técnica utilizada e descrita por Menghini não contemplava o uso do ultrassom (MENGUINI, 1958; MENGUINI, 1970; FILINGERI *et al.*, 2016). Além disso, o uso preventivo do ultrassom não previne sangramento, já que as veias que sangram após o procedimento não são detectadas devido ao seu pequeno calibre (CENTINKAYA *et al.*, 2010).

Por outro lado, deve-se distinguir as diferentes indicações da biópsia. Quando o objetivo da biópsia é obter uma amostra de parênquima hepático, o uso do ultrassom pode ser desnecessário durante o procedimento sendo, portanto, utilizado apenas previamente ao procedimento para excluir variações anatômicas vasculares ou biliares (FILINGERI *et al.*, 2016).

Caso a biópsia seja indicada para o diagnóstico de lesões focais, o uso de um método para localizar a lesão de forma mais precisa é necessário (ultrassom, tomografia ou nos casos mais específicos, a laparoscopia) (FILINGERI *et al.*, 2016). O uso do ultrassom também reduziu de forma importante a incidência de complicações associadas ao procedimento, além de permitir captar uma imagem em tempo real e com baixo custo (CALISKAN *et al.*, 2012;

HUANG *et al.*, 2018). Isso o tem tornado o método mais utilizado para guiar a biópsia percutânea (HUANG *et al.*, 2018).

A maioria das BHP são realizadas de forma segura e em esquema ambulatorial ou hospital-dia, porém cerca de 4% dos pacientes são internados devido a complicações do procedimento. As complicações mais comuns incluem a dor, que ocorre em aproximadamente 83% dos pacientes, sangramento em 18 a 20% dos pacientes, incluindo hemoperitônio, hematoma intra-hepático, hemobilia e hemotórax (EINSENBURG *et al.*, 2003; ROCKEY *et al.*, 2009; BOSCHUETZ *et al.*, 2018). O sangramento subclínico sem necessidade de intervenção ocorre em até 23% das biópsias e a hemorragia severa, que necessita de transfusão ou intervenção, pode acontecer em 0,35 a 5% dos casos (PICCININO *et al.*, 1986; ROCKEY *et al.*, 2009; KITCHIN *et al.*, 2017).

Algumas complicações mais graves como hemorragia severa, coleperitônio e pneumotórax, ocorrem em 0,1% a 0,3% dos casos com uma mortalidade de 9/100.000 (GHENT, 2006; ROCKEY *et al.*, 2009; BEEK & FUNAKI, 2013). Variações vasculares hepáticas são raras, mas podem contribuir para complicações de sangramentos em até 5,4% das biópsias percutâneas. Variações vasculares intra-hepáticas resultando em hemobilia e até fístulas arteriobiliares são relatadas em 1% das biópsias hepáticas, sendo mais comum após a biópsia transjugular (1,2%) comparada com a biópsia percutânea (0,006%) (SMIRNIOTOPOULO, BARONE & SCHIFFMAN, 2017).

Complicações raras da BHP incluem punção iatrogênica de outros órgãos como pulmão, rim, cólon ou vesícula biliar (ROCKEY *et al.*, 2009; BOSCHUETZ *et al.*, 2018). Casos específicos de peritonite biliar, sepse e choque, derrame pleural bilioso, pseudoaneurisma de artéria intercostal e fragmentação da agulha de biópsia já foram relatados (PICCININO *et al.*, 1986; BOSCHUETZ *et al.*, 2018). Os pacientes também podem reagir ao anestésico dado antes da biópsia. A ruptura hepática após a biópsia é uma complicação grave, que pode levar à morte (SEEFF *et al.*, 2010). Embora a taxa de mortalidade esteja entre 0 a 0,4%, estes eventos podem levar a exames adicionais, procedimentos e hospitalização (PICCININO *et al.*, 1986; CALDWELL, 2001; SPANCHEZ, 2005; ROCKEY *et al.*, 2009; SANAI & KEEFFE, 2010; WEST & CARD, 2010; BOSCHUETZ *et al.*, 2018).

Piccinino *et al.* conduziram um estudo multicêntrico retrospectivo com 68.276 biópsias e relatou a incidência de 0,35% de pneumotórax e de 0,18% de hemotórax. Esse estudo também descreveu uma incidência de menos de 0,01% de perfurações viscerais, fístulas biliares, complicações sépticas e quebra de agulha.

A biópsia hepática transjugular é uma opção de método para obter amostra histológica de alta qualidade em pacientes com doença hepática aguda ou crônica que apresentam anormalidade severa de coagulação ou ascite que contraindique a biópsia percutânea (CHOLONGITAS *et al.*, 2006; KALMBOKIS *et al.*, 2007; ROCKEY *et al.*, 2009; DOHAN *et al.*, 2014; CLARK *et al.*, 2014). A biópsia é realizada via sistema venoso e isso reduz o risco de sangramento, pois o princípio básico do procedimento é não penetrar a cápsula hepática (a cápsula de Glisson) (DOHAN *et al.*, 2014). Entretanto, existem relatos que descrevem complicações severas e com risco potencial de vida durante a biópsia hepática transjugular (KALAMBOKIS *et al.*, 2007; BEHRENS & FERRAL, 2012; DOHAN *et al.*, 2014).

### 1.3. Biópsia Hepática Videoassistida

Geralmente, os pacientes que necessitam de biópsia hepática apresentam danos da função hepática e *status* de coagulação anormal (FILINGERI *et al.*, 2015). E isso é considerado uma razão potencial que leva a sangramento importante (SEEFF *et al.*, 2010). A BHP não deve ser realizada quando o paciente não for cooperativo, nos casos de coagulopatia, na presença de ascite e nos obesos mórbidos. Nessas situações, deve ser obtida uma amostra de tecido hepático por outra abordagem, já que esses pacientes apresentam alto risco de sangramento pós biópsia.

Exemplos dessa situação são os pacientes com disfunção hepática associada a doenças hematológicas, principalmente após transplante de medula, e pacientes com falência hepática aguda. Nessas situações, a biópsia transjugular é uma alternativa segura nesses pacientes, mas há a limitação de ocasionalmente não obter amostras teciduais suficientes que permitam uma avaliação confiável do patologista (GRANT & NEUBERGER, 1999; BUCKLY & PETRUNIA, 2000; JEFFERS *et al.*, 2002; DENZER *et al.*, 2003).

Nesses casos, opta-se pela biópsia hepática por via laparoscópica ou pela técnica videoassistida. Essa técnica permite um inventário preciso da cavidade, levando a uma boa avaliação do parênquima hepático sem aumentar o risco de sangramento (CADRENEL *et al.*, 2000; SOUZA-LEITE *et al.*, 2001; GHENT, 2006). Esse método reduz a taxa de falso negativo para o diagnóstico de cirrose, quando comparada com as outras técnicas, pois propicia uma biópsia bem direcionada e se feita com a agulha de Tru-cut, obtém-se uma amostra satisfatória de tecido hepático (BRAVO *et al.*, 2001; SCHEUER, 2003).

A descrição original da laparoscopia em 1902 abriu uma nova era para a investigação da doença hepática (KEELING, 1923; PONIACHIK *et al.*, 1996). A introdução da cirurgia minimamente invasiva, incluindo a laparoscopia e a cirurgia robótica, tem aprimorado os resultados em pacientes hepatopatas que se submetem a procedimentos cirúrgicos, como bariátrica, colecistectomia, colectomia, histerectomia e correções de hérnias inguinais, ventrais e torácicas (LI *et al.*, 2015; FAN *et al.*, 2018). De fato, a laparoscopia pode limitar a perda total de eletrólitos e proteínas se comparada com a cirurgia aberta e portanto, está associada a morbidade mais baixa, menor sangramento, menor tempo cirúrgico e menor tempo de internamento (CHEN *et al.*, 2015; YOON *et al.*, 2017; SAHARA *et al.*, 2019).

A laparoscopia diagnóstica foi reconhecida como uma das mais importantes ferramentas em hepatologia e oncologia gastrointestinal (GANDOLFI *et al.*, 1985; HILGARD *et al.*, 2014). Em hepatologia, a laparoscopia vem evoluindo para tornar-se o método padrão no diagnóstico da cirrose hepática, no momento que ela une a histologia com a exata precisão macroscópica da superfície hepática (PONIACHIK *et al.*, 1996). Já que é determinado que a atividade inflamatória e a fibrose em uma doença hepática crônica são distribuídas de forma heterogênea no tecido, logo a avaliação histológica isolada pode levar a erros relevantes (DENZER *et al.*, 2007; HILGARD *et al.*, 2014).

Em muitas circunstâncias, a abordagem laparoscópica ou cirúrgica é utilizada porque é necessária uma biópsia associada a uma avaliação macroscópica do fígado doente. A biópsia nesses casos por ser realizada com agulhas de punção ou por ressecção em cunha. Este último método tem sido criticado porque sua amostra costuma superestimar o grau de fibrose devido à proximidade com a cápsula hepática (ORLANDO *et al.*, 1990; PONIACHIK *et al.*, 1996; DENZER *et al.*, 2007; ROCKEY *et al.*, 2009).

Um uso atual e importante da biópsia hepática videoassistida é no quadro de doença hepática grave e com alta taxa de mortalidade, a insuficiência hepática aguda (IHA). Embora a maioria das causas sejam prontamente identificadas (medicamentosa, hepatite viral, auto-imune...), o fator desencadeante pode permanecer desconhecido em até 15% dos adultos. Identificar a causa da IHA é importante porque influencia e guia a escolha do tratamento (O'GRADY, 2005).

Por muito tempo a biópsia hepática não era realizada de forma rotineira nos pacientes com IHA (O'GRADY, 2005). Estudos recentes, entretanto, sugerem que a biópsia hepática é útil para informações prognósticas. Levando-se em consideração o manejo da IHA, um alto nível de morte celular de hepatócitos está associado a um resultado ruim (BECHMANN *et al.*, 2010).

A quantidade de fibrose hepática vai estratificar os indivíduos que podem ou não sobreviver. Além disso, a diferença entre falência hepática aguda, falência hepática crônica agudizada e falência aguda no cirrótico é muitas vezes, mais complexa do que se imagina (CANBAY *et al.*, 2011). Para diferenciar esses casos, a biópsia hepática é necessária pois ela mostra a ausência ou presença de doença crônica, caracteriza o grau de fibrose e cirrose e avalia a perda de hepatócitos e da arquitetura hepática. Essa elucidação diagnóstica será importante para o prognóstico e tratamento, bem como sobre a necessidade do transplante hepático e se há ou não urgência em realizá-lo (CANBAY *et al.*, 2004; POLSON & LEE, 2005; RUTHERFORD & CHUNG, 2008; BECHMANN *et al.*, 2010).

Como a IHA está associada à coagulopatia devido ao comprometimento da função hepática pela diminuição dos fatores de coagulação, as complicações de sangramento associadas à biópsia hepática são sempre de maior preocupação. A BHP está contra-indicada devido ao maior risco de sangramento, por isso, a biópsia transjugular tem se mostrado um método utilizado com mais frequência. Porém, a qualidade de tecido hepático obtido não tem sido consistente e frequentemente são pequenos para uma avaliação apropriada (CHOLONGITAS *et al.*, 2006; KALAMBOKIS *et al.*, 2007). Somado a isso, a biópsia hepática transjugular não apresenta opção de intervenção caso haja sangramento e também não permite a inspeção da superfície hepática (que determina informação prognóstica adicional na presença de cirrose pré-existente) (PONIACHIK *et al.*, 1996; WEICKERT *et al.*, 2005; DECHÊNE *et al.*, 2014).

Nesses pacientes, a biópsia hepática por laparoscopia ganha papel especial, pois esse procedimento combina a inspeção visual da superfície hepática com a avaliação histológica do fígado, sendo um método atrativo para o manejo da IHA (DECHÊNE *et al.*, 2014). As informações sobre o valor diagnóstico e os riscos associados nesta situação ainda são raras (HILGARD *et al.*, 2014). Hilgard *et al.*, definiram que pacientes com falência hepática aguda, a avaliação macro e microscópica do tecido hepático, incluindo testes imunohistoquímicos realizados, foi determinante para importantes decisões terapêuticas, como permanecer com conduta conservadora ou indicar transplante hepático (HILGARD *et al.*, 2014).

A outra indicação pertinente e crescente de biópsia hepática por laparoscopia é a doença gordurosa do fígado, já que a esteatose hepática não-alcóolica (NAFLD) está se tornando a doença hepática mais comum no mundo todo (ZHU *et al.*, 2015). Com a propagação do estilo de vida sedentário e das dietas ocidentais, a prevalência da esteatose hepática não alcóolica tem crescido exponencialmente em crianças e idosos (PERUMPAIL *et*

*al.*, 2017; ESTES *et al.*, 2018). Atualmente, há aproximadamente 1 bilhão de obesos e 80 milhões de diabéticos no mundo (SPOREA *et al.*, 2018).

Aproximadamente 25 a 30% dos adultos nos Estados Unidos têm esteatose hepática na ausência de consumo excessivo de álcool e cerca de 20 a 30% dos europeus (aproximadamente 116 milhões de pessoas) (LANCET, 2016; KASWALA *et al.*, 2016; YOUNOSSI *et al.*, 2016; SPOREA *et al.*, 2018). No Japão, aproximadamente um terço dos indivíduos apresentam esteatose hepática não alcoólica nos exames de saúde anuais, atingindo uma estimativa de 20 milhões de pacientes com essa doença. Na China, essa doença está crescendo numa taxa de 0,594% ao ano e a expectativa é que atinja 20% dos chineses até 2020 (ZHU *et al.*, 2015; TANAKA *et al.*, 2019). Um estudo epidemiológico envolvendo mais de 8 milhões de pessoas de 22 países mostrou uma prevalência de 25,2% da NAFLD (YOUNOSSI *et al.*, 2016; SPOREA *et al.*, 2018).

A NAFLD era considerada, no início, exclusivamente benigna e não progressiva. Porém, por volta de 1980, o Dr. Jurgen Ludwig, um patologista da Mayo Clinic, propôs o conceito de esteatohepatite não alcoólica (NASH) (LUDWIG *et al.*, 1980). Seus estudos observaram que 20 pacientes que não eram etilistas, apresentavam alterações histológicas semelhantes às alterações da esteatohepatite alcoólica, como necrose hepatocitária focal, hepatócitos balonizados com inclusão de corpúsculos de Mallory-Denk, inflamação lobular e fibrose perisinusoidal e perivenular. Estes pacientes frequentemente eram portadores de diabetes, dislipidemia, hipertensão e/ou obesidade (LUDWIG *et al.*, 1980; YASUI *et al.*, 2011; TANAKA *et al.*, 2017).

O aumento mundial da obesidade tem permitido uma rápida propagação do conceito de NASH com muitos casos de esteatose evoluindo para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (HCC) sendo reportados (YASUI *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2018; TANAKA *et al.*, 2019). A NAFLD está associada ao aumento da gordura visceral e consequentes anormalidades metabólicas, incluindo a resistência à insulina, diabetes, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose e ao sedentarismo (ADAMS & LINDOR, 2007; SPOREA *et al.*, 2018). Uma meta-análise recente, envolvendo cerca de 8,5 milhões de pessoas de 22 países diferentes, mostrou que mais de 80% dos pacientes com NASH têm sobrepeso ou são obesos, 72% tem dislipidemia e 44% tem diabetes tipo 2 (YOUNOSSI *et al.*, 2016; TANAKA *et al.*, 2019).

A NAFLD é geralmente assintomática e acaba sendo detectada por uma função hepática anormal presente em exames de rotina ou exames de imagem durante seguimento de outras doenças (TANAKA *et al.*, 2015; TANAKA *et al.*, 2019). Pacientes com elevações

persistentes das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT) e esteatose detectada em ultrassonografia ou tomografia sem história de consumo de álcool ou sem marcadores de hepatites virais devem ser suspeitos para NAFLD. A NAFLD/NASH pode também iniciar após cirurgias gastrointestinais como duodenopancreatectomia e *by-pass* intestinal (NAGAYA *et al.*, 2015; TANAKA *et al.*, 2019).

Pelo último estudo protocolado pelo *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), o diagnóstico da NAFLD implica em dois componentes: 1) evidência de esteatose hepática por imagem ou histologia; 2) exclusão de outras etiologias para esteatose hepática incluindo consumo de álcool significativo, efeito medicamentoso adverso e/ou doenças hereditárias (CHALASANI *et al.*, 2018).

O diagnóstico pode ser obtido desde testes simples e baratos até métodos mais caros ou até procedimentos invasivos. Não há um consenso estabelecido para a condução desses pacientes, deve-se considerar a idade e as comorbidades associadas (SPOREA *et al.*, 2018).

A avaliação por ultrassonografia é a forma mais comum de detecção do fígado com esteatose. A presença de “fígado brilhoso” com atenuação posterior representa o sinal mais fidedigno dessa condição. A diferença aumentada entre a ecogenicidade hepática e renal direita é um indicador adicional de esteatose (BORGES *et al.*, 2013). A quantificação da gravidade da esteatose também pode ser dada pela ultrassonografia. A classificação em esteatose leve, moderada e severa (S1, S2, S3) por esse método de imagem tem uma sensibilidade que varia de 60 a 94% e uma especificidade entre 88 a 95% (SPOREA *et al.*, 2018). Essa sensibilidade aumenta com a severidade da doença, sendo mais de 80% nos casos de esteatose severa (HERNAEZ *et al.*, 2011; SPOREA *et al.*, 2018).

Esses resultados foram confirmados por uma metanálise que incluiu 49 estudos e 4.720 casos, onde a sensibilidade da ultrassonografia para o diagnóstico de esteatose moderada a severa foi de 84,8% e a especificidade de 93,6%. Por isso, devido ao baixo custo, ausência de radiação e por ser um método não invasivo, o uso da ultrassonografia é recomendado como método de escolha para a avaliação clínica e *screening* populacional (HERNAEZ *et al.*, 2011; SPOREA *et al.*, 2018).

Atualmente, a elastografia hepática é bastante utilizada para os casos de pacientes que mostram indícios de fibrose nos métodos laboratoriais. Ela pode ser realizada por ultrassonografia ou por ressonância magnética (KWOK *et al.*, 2014; SPOREA *et al.*, 2018). Em uma metanálise, a sensibilidade e a especificidade da elastografia hepática por ultrassonografia foi de 79% e 75% na presença de fibrose moderada (F2) respectivamente; 85% e 85% na fibrose severa (F3), respectivamente e 92% e 92% na cirrose, respectivamente.

Isso mostra que o exame se torna mais eficaz com a severidade da fibrose (KWOK *et al.*, 2014; SPOREA *et al.*, 2018).

A elastografia por ressonância magnética tem sido usada nos EUA como exame complementar para o diagnóstico da doença hepática. Metanálises têm estabelecido uma acurácia de 93 a 98% para o diagnóstico de fibrose hepática avançada ( $F > 3$ ), com sensibilidade de 85 a 92% e especificidade de 85 a 96%, respectivamente (WANG *et al.*, 2012; SINGH *et al.*, 2015; SPOREA *et al.*, 2018).

O grande desafio é que a NAFLD representa um espectro de doenças que vai variar desde a esteatose sem inflamação até a cirrose. E ela tem sido considerada a maior causa emergente de cirrose hepática, crescendo a uma taxa maior que qualquer outra etiologia (YOUNOSSI *et al.*, 2016; PAIS *et al.*, 2016; PAPPACHAN *et al.*, 2017; YOUNES & BUGIANESI, 2018; LIU *et al.*, 2018). É difícil detectar a população de risco que irá progredir para fibrose e consequente cirrose (LANCET, 2016; KASWALA *et al.*, 2016; YOUNOSSI *et al.*, 2016; SPOREA *et al.*, 2018).

É baseada nessa progressão que a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é classificada em duas categorias de acordo com a histologia hepática: fígado gorduroso não alcoólico (NAFL), conhecido como esteatose simples ou esteatose isolada e a esteatohepatite não alcoólica (NASH), que pode evoluir para cirrose. Histologicamente, a NASH é definida pela presença de 5% ou mais de esteatose macrovesicular associada a balonização hepatocitária, inflamação lobular e/ou fibrose e a NAFL é caracterizada por 5% ou mais de esteatose macrovesicular sem balonização dos hepatócitos (WATANABE *et al.*, 2015; HASHIMOTO *et al.*, 2015; SAKAMOTO *et al.*, 2017; CHALASANI *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2018). É nesse contexto de classificação histológica que a biópsia hepática se torna essencial para a condução dessa doença (SAKAMOTO *et al.*, 2017; BRUNT, 2017).

Em pacientes com NASH que evoluem para cirrose, as transaminases podem cursar com valores reduzidos. Isso mostra que o nível normal de transaminases não exclui o diagnóstico de fibrose na NASH. A combinação dos marcadores hepáticos, da imagem e da presença de fibrose é fundamental para um diagnóstico mais acurado (SAKAMOTO *et al.*, 2017; BRUNT, 2017).

A diferenciação entre NAFLD e NASH está nos achados histológicos do fígado, porém a presença de “ilhas” de doença intercalando com “ilhas” de parênquima hepático normal, leva a resultados falsos negativos e a necessidade de biópsias percutâneas repetidas, o que aumenta o custo e o risco do procedimento (SAKAMOTO *et al.*, 2017; BRUNT, 2017; TANAKA *et al.*, 2019). E esse risco aumentado de resultados falso negativos é o maior

problema, pois estágios diferentes da doença podem ser encontrados no mesmo fígado, a depender do sítio biopsiado (DUFOR *et al.*, 2000; ZINNER & ASHLEY, 2012; YEO *et al.*, 2013).

Novas técnicas laparoscópicas estão surgindo para facilitar a biópsia hepática e permitir a realização do procedimento com mais segurança e baixo custo (STEELE *et al.*, 2008). Uma possibilidade atrativa é a técnica realizada por “cirurgia endoscópica transluminal em orifício natural” (*natural orifice transluminal endoscopic surgery – NOTES*) que pode ser usada como método para biópsia hepática. Um outro estudo mostra uma técnica por peritoneoscopia endoscópica flexível transgástrica que permite a visualização hepática seguida de biópsia do parênquima com amostras satisfatórias do tecido. Essa técnica foi descrita em uma amostra pequena de pacientes obesos em que a biópsia percutânea tem sido tecnicamente difícil associada com o aumento do risco de complicação (STEELE *et al.*, 2008; ROCKEY *et al.*, 2009).

A introdução da minilaparoscopia, desde a sua primeira descrição em 1998, tem permitido um aumento no uso deste método (HELMREICH-BECKER *et al.*, 1998). Essa técnica utiliza materiais de pequeno diâmetro e permite um procedimento minimamente invasivo com avaliação macroscópica precisa da cavidade peritoneal e biópsia segura do tecido hepático. E ainda exige incisões menores na parede abdominal do que a laparoscopia convencional (REDDY *et al.*, 1999; HULSCHER *et al.*, 2000; WEICKERT *et al.*, 2005; HOFFMAN *et al.*, 2011).

De fato, a minilaparoscopia, comparada à laparoscopia convencional, é menos invasiva devido aos trocartes e instrumentais com menor diâmetro e à possibilidade de punção única da parede abdominal (PONIACHIK *et al.*, 1996; DENZER *et al.*, 2007; HILGARD *et al.*, 2014). Em pacientes que foram submetidos à minilaparoscopia para estadiamento da doença hepática crônica, a inspeção macroscópica permitiu o imediato diagnóstico de cirrose hepática com alta confiabilidade (HILGARD *et al.*, 2014). Além da contribuição com a informação macroscópica, a biópsia hepática por minilaparoscopia é totalmente capaz de estabelecer a avaliação histológica da doença hepática em pacientes com cirrose avançada ou a biópsia percutânea está contraindicada devido ao alto risco de sangramento (DENZER *et al.*, 2003; HOFFMAN *et al.*, 2011). Estudos recentes confirmaram que a minilaparoscopia se mostrou similar à biópsia percutânea se compararmos a segurança do procedimento, sendo que se mostrou mais sensível em avaliar a severidade da doença hepática (INABNET & DEZIEL, 1995; DENZER *et al.*, 2007; HOFFMAN *et al.*, 2011).

A biópsia por via laparoscópica permite uma avaliação adequada do tecido sob visão direta e com controle direto e imediato do sangramento (ROCKEY *et al.*, 2009). A necessidade de ser realizada por equipe treinada e sob anestesia geral, limitaram seu uso por várias décadas (STEELE *et al.*, 2008). E esse procedimento não é isento de complicações, sendo as principais o trauma intraperitoneal ou da parede abdominal e o sangramento (STEELE *et al.*, 2008; ROCKEY *et al.*, 2009).

Muitos estudos têm comparado a biópsia laparoscópica com a biópsia hepática percutânea e têm demonstrado um aumento na acurácia do diagnóstico de cirrose em relação à técnica antiga, provavelmente porque adiciona o benefício da inspeção macroscópica (ORLANDO *et al.*, 1990; PONIACHIK *et al.*, 1996; DENZER *et al.*, 2007; ROCKEY *et al.*, 2009).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Principal

Desenvolver um novo método que permita uma punção hepática videoassistida para a realização de biópsia, configurando uma técnica menos invasiva que as técnicas existentes na prática clínica.

### 2.2. Objetivos Associados

- Apresentar uma estratégia minimamente invasiva para biópsia hepática;
- Validar um método capaz de obter amostra de tecido suficiente que permita identificar a etiologia da doença hepática;
- Apresentar alternativa de hemostasia hepática por novo método de biópsia hepática por vídeo.

### **3. METODOLOGIA**

#### 3.1. Classificação e Tipologia da Pesquisa

Estudo de acurácia diagnóstica, multicêntrico e randomizado.

#### 3.2. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa, bem como os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido para o paciente (APÊNDICE 1) e para os cirurgiões participantes (APÊNDICE 2), foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus (Unichristus) e encaminhado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE) do Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Ministério da Saúde para análise quanto aos princípios éticos para estudos clínicos em seres humanos.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS número 466 de 2012 e na Norma Operacional número 001 de 2013 do CNS, aprovou o projeto de pesquisa com o número do parecer 3.515.278 e CAAE - 01152918.9.0000.5049 (ANEXO 5).

Todos que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram previamente informados sobre as condições e objetivos do estudo. Todos eram livres para se retirarem do estudo a qualquer momento, sem que isto causasse nenhum tipo de prejuízo à integridade física ou emocional do mesmo.

#### 3.3. Ambiente da Pesquisa

Hospitais da cidade de Fortaleza que são áreas de atuação da equipe responsável pelo procedimento cirúrgico e que apresentam toda a infra-estrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa, bem como um centro cirúrgico com equipamentos para os procedimentos e leitos de enfermaria e UTI para possíveis complicações do procedimento. As instituições envolvidas são:

- Hospital São Carlos – Av. Pontes Vieira, 2531, CEP 60.135-237 – Fone (85) 4009-3333
- Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza – Av. Barão do Rio Branco, 20, CEP 60.025-060 – Fone (85) 3455-9100

### 3.4. Período do Estudo

Período de 01 ano e 06 meses iniciado em junho de 2018

### 3.5. Cálculo Amostral

Baseado no estudo de Eisemberg *et al.* (2003) que observou que após biópsias hepáticas houve sintomatologia dolorosa em 83% dos pacientes 30 minutos após o procedimento cirúrgico versus 39% após 24 horas, estima-se necessário avaliar um total de 24 pacientes igualmente divididos nos dois grupos a fim de obter uma amostra que represente com 80% de poder e 95% de confiança (método de Fleiss com correção de continuidade) uma amostra representativa de biópsias hepáticas.

Foram então recrutados para participar do estudo, 24 (vinte e quatro) pacientes que já iriam ser submetidos a uma videocirurgia abdominal e que apresentavam achado ultrassonográfico de esteatose hepática moderada a severa. Esses pacientes tiveram acesso aos hospitais pertencentes ao ambiente da pesquisa.

### 3.6. Critérios de Inclusão

- Pacientes com esteatose hepática moderada a severa que foram submetidos a uma videocirurgia abdominal por outra doença de base
- Pacientes que necessitavam de biópsia hepática para confirmação etiológica ou para estadiamento da atividade da doença

### 3.7. Critérios de Exclusão

- Recusar participar da pesquisa
- Pacientes com INR > 1,8 e/ou plaquetas < 70.000/mm<sup>3</sup>
- Pacientes com diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC)
- Pacientes com coagulopatia

### 3.8. Delineamento do Estudo

#### 3.8.1. Escolha do dispositivo:

O dispositivo projetado para a pesquisa consiste numa haste de agulha recoberta por uma capa de material isolante (plástico, silicone ou poliuretano). Não foi necessária a confecção do produto, pois já existe disponível na prática clínica de serviços de saúde, um produto com essas características. Ele será apenas adaptado para o fim proposto na pesquisa.

O cateter agulhado foi utilizado pela primeira vez em 1945 com o objetivo de venopunção para terapia intravenosa de longa duração (PHILLIPS, 2001; NICOLAO *et al.*, 2013). Em 1957, sofreu aprimoramento e a agulha passou a ser recoberta por uma haste flexível de silicone ou poliuretano. A agulha é retirada no momento da inserção do cateter, ficando somente o cateter plástico, siliconizado ou de poliuretano (PHILLIPS, 2001). Isso configura o dispositivo de venopunção conhecido atualmente. O jelco® ou abocath® são utilizados mundialmente para cateterização de veias periféricas. Eles são numerados e graduados de acordo com o calibre da agulha (NICOLAO *et al.*, 2013).

Para o estudo, foi utilizado um jelco® número 14 (FIGURA 1), cujo calibre de cerca de 01 milímetro, permite a passagem da agulha de biópsia de Trucut 16G.



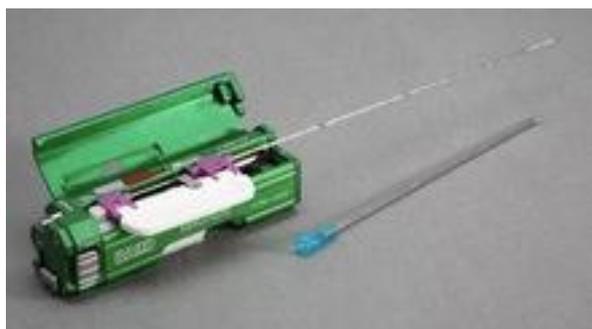
FIGURA 1 – Jelco® 14 com agulha e revestimento com haste de poliuretano

FONTE: autora, 2019

### 3.8.2. Sistematização e validação do dispositivo:

Foram utilizados 12 (doze) pacientes para avaliação do funcionamento do dispositivo. Durante o procedimento cirúrgico, foi puncionada a parede abdominal do hipocôndrio direito na linha hemiclavicular, 1,0 cm abaixo do rebordo costal direito em uma angulação de 90° com a pele. A punção foi feita com o jelco® número 14, sua agulha foi retirada e a haste de silicone manteve-se para a passagem da agulha de biópsia hepática.

Dois tipos padrões de agulhas de biópsia foram utilizados para realização do procedimento: a agulha de base permanente em que apenas a haste metálica que adentra o parênquima é substituída, sendo a base de disparo reutilizada após esterilização (FIGURA 2-A) e a agulha totalmente descartável, já composta pela haste metálica e base de disparo (FIGURA 2-B).



A



B

FIGURA 2 - Agulhas de Trucut 16G. (A) Agulha de base permanente. (B) Agulha descartável.

FONTE: autora, 2019

### 3.9. Grupos de estudos:

Os 24 pacientes incluídos no estudo foram, de forma randomizada, alocados em um dos seguintes grupos, diferenciados pela técnica utilizada de punção hepática para biópsia. Os pacientes de ambos os grupos realizaram o internamento hospitalar e cumpriram o jejum de 08 horas. Os métodos do pré-anestésico, anestesia intra-operatória e pós-anestésico foram feitos de acordo com a rotina do médico anestesiologista, com as práticas anestésicas já

consagradas. O primeiro procedimento realizado será a biópsia hepática e na sequência, será dada continuidade com a cirurgia de base do paciente.

### 3.9.1. Randomização:

Por tratar-se de um estudo aberto, todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa tiveram conhecimento da técnica de biópsia empregada. O método de obtenção da amostra do parênquima hepático (se laparoscópica convencional ou se por minilaparoscopia com o dispositivo), foi definido por randomização, por meio de lista de randomização gerada pelo *website* <http://www.randomization.com> em 20 de agosto de 2019 e lhes foi informado após o ato cirúrgico.

### 3.9.2. Grupo “Técnica de Biópsia Hepática Laparoscópica” – controle (n = 10):

Segue-se à técnica cirúrgica (FIGURA 3):

1. Paciente deitado em decúbito dorsal horizontal sob anestesia geral;
2. Assepsia, anti-sepsia e aposição dos campos cirúrgicos;
3. Incisão arciforme supra-umbilical; diérese por planos; abertura da aponeurose e passagem do trocarter de 10mm seguida de confecção de pneumoperitônio pela técnica aberta;
4. Aposição da ótica de 30° e inventário da cavidade;
5. Introdução de trocarter de 05mm em epigástrio, abaixo do apêndice xifóide e introdução de trocarter de 05mm, 1,0 cm abaixo do rebordo costal direito em linha hemiclavicular (ambos irão servir para movimentação do cirurgião);
6. A biópsia foi realizada com tesoura laparoscópica (FIGURA 4) e a área exposta é cauterizada com pinça hemostática monopolar (pinça Hook);
7. Revisão da hemostasia e contagem do material utilizado.

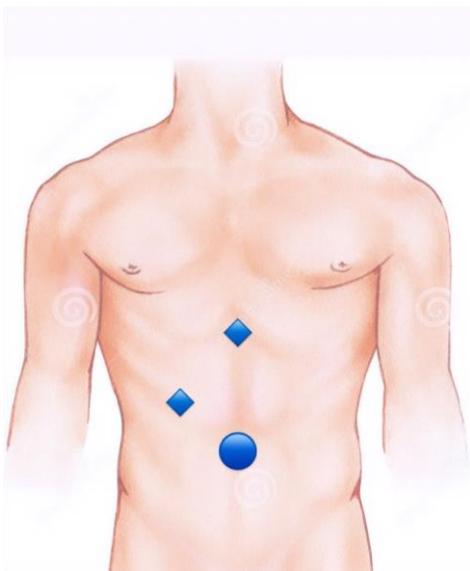


FIGURA 3 – Locais de inserção dos trocarteres na técnica laparoscópica

FONTE: autora, 2019

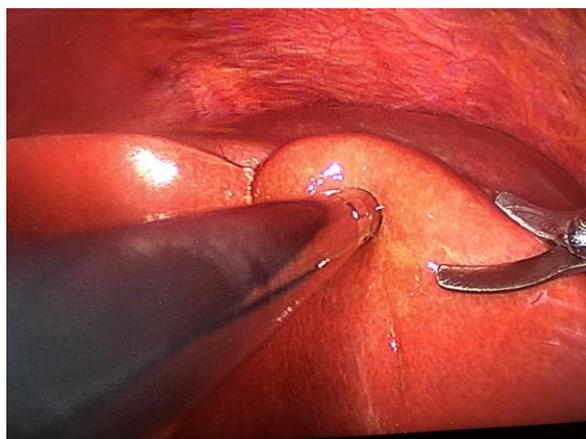


FIGURA 4 – Biópsia do parênquima hepático com tesoura na técnica por laparoscopia

FONTE: autora, 2019

### 3.9.3. Grupo “Técnica de Biópsia Hepática por Minilaparoscopia” – experimental (n = 8):

Segue-se à técnica cirúrgica (FIGURA 5):

1. Paciente deitado em decúbito dorsal horizontal sob anestesia geral;
2. Assepsia, anti-sepsia e aposição dos campos cirúrgicos;

3. Incisão arciforme supra-umbilical; diérese por planos; abertura da aponeurose e passagem do trocarter de 10 mm seguida de confecção de pneumoperitônio pela técnica aberta;
4. Aposição da ótica de 30° e inventário da cavidade;
5. Introdução do dispositivo em hipocôndrio direito, 1,0 cm abaixo do rebordo costal direito, na linha hemiclavicular, com angulação de 90° com a pele;
6. Retira-se a agulha do dispositivo e mantém-se a haste de silicone;
7. Colocação da agulha de biópsia, engatilhada, por dentro da haste de silicone do dispositivo e dispara-se para realização da biópsia (FIGURA 6);
8. Retira-se o fragmento biopsiado e reintroduz-se a agulha;
9. Mantém-se a agulha em contato com o ponto de realização da biópsia e a cauterização do tecido é realizada encostando-se o bisturi elétrico monopolar na agulha do dispositivo (não há transmissão para a pele, tecido subcutâneo ou músculo pois o dispositivo apresenta isolamento elétrico);
10. Revisão da hemostasia e contagem do material utilizado.

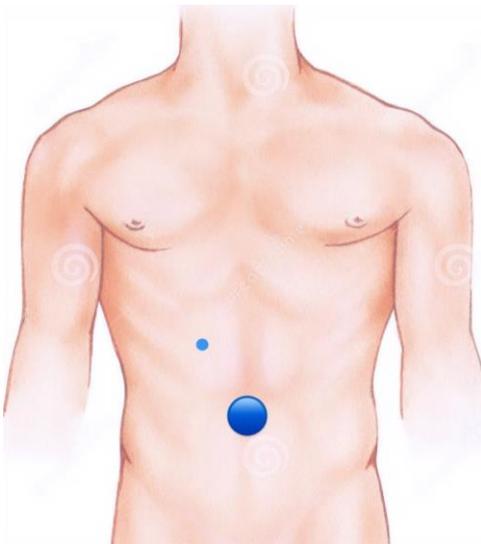


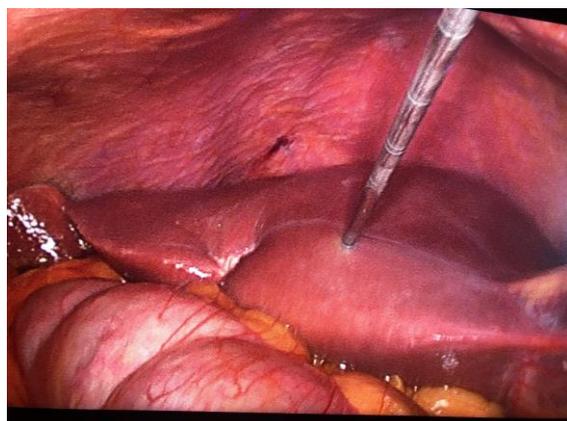
FIGURA 5 – Locais de inserção do trocarter e do dispositivo na técnica por minilaparoscopia  
FONTE: autora, 2019



A



B



C



D

FIGURA 6 – Passos para obtenção da biópsia do parênquima hepático com a agulha de Trucut. (A) Retira-se a agulha do jelco e mantém-se a haste de silicone; (B) Coloca-se a agulha de Trucut pela haste de silicone; (C) Uso da agulha de Trucut para obtenção do material da biópsia; (D) Detalhe do fragmento obtido medindo 02 cm.

FONTE: autora, 2019

### 3.10. Critérios utilizados para comparação entre os métodos de biópsia hepática:

Os dados foram obtidos e registrados durante o procedimento cirúrgico nos dois grupos (controle e experimental) e utilizados para comparação entre as duas técnicas.

- Tempo total do procedimento: considerado do início do pneumoperitônio até o final da cauterização do parênquima hepático biopsiado
  - Tempo medido com um cronômetro e contado em minutos.
- Tempo da biópsia hepática com colocação dos trocarteres de 05 mm (técnica laparoscópica) + biópsia com tesoura laparoscópica: considerado a partir da colocação do 1º trocarter até a retirada da amostra biopsiada

- Tempo medido com um cronômetro e contado em minutos.
- Tempo da biópsia hepática com colocação do dispositivo (técnica por minilaparoscopia) + aposição da agulha de biópsia: considerado a partir da colocação do dispositivo até a retirada da amostra biopsiada
  - Tempo medido com um cronômetro e contado em minutos.
- Representatividade da amostra:
  - Tamanho da amostra biopsiada medido em centímetros.
- Tempo de hemostasia: considerado a partir da retirada da amostra biopsiada até a cauterização completa do parênquima hepático
  - Tempo medido com um cronômetro e contato em segundos.
- Ocorrência de hemorragia:
  - Medida pelo critério dicotômico (SIM/NÃO), levando em consideração a instabilidade hemodinâmica do paciente (taquicardia ou hipotensão).
  - Se positivo para hemorragia, avaliar a resolução pelo critério dicotômico (SIM/NÃO).
- Ocorrência de bilirragia:
  - Medida pelo critério dicotômico (SIM/NÃO), levando em consideração a saída de bile pela área biopsiada.
  - Se positivo para bilirragia, avaliar a resolução pelo critério dicotômico (SIM/NÃO).
- Qualidade da amostra biopsiada:
  - Avaliada no anatomo-patológico pela quantidade de espaços-porta individualizados (sendo utilizado o mesmo laboratório).
  - > ou = 5 espaços-porta: amostra satisfatória.
  - < 5 espaços-porta: amostra insatisfatória.
- Manuseio do dispositivo desenvolvido: o grau de satisfação do cirurgião em relação ao posicionamento e designer do dispositivo. Os dados foram classificados de acordo com a resposta através da escala de Likert (LIKERT, 1961)
  - Insuficiente – pontuação 1
  - Regular – pontuação 2
  - Bom – pontuação 3
  - Ótimo – pontuação 4
  - Excelente – pontuação 5

- Ergonomia do dispositivo desenvolvido: o grau de satisfação do cirurgião em relação ao conforto e segurança do dispositivo. Os dados foram classificados de acordo com a resposta através da escala de Likert
  - Insuficiente – pontuação 1
  - Regular – pontuação 2
  - Bom – pontuação 3
  - Ótimo – pontuação 4
  - Excelente – pontuação 5
- Acessibilidade proporcionada pelo dispositivo desenvolvido: o grau de satisfação do cirurgião em relação ao acesso à cavidade abdominal e à realização da biópsia. Os dados foram classificados de acordo com a resposta através da escala de Likert
  - Insuficiente – pontuação 1
  - Regular – pontuação 2
  - Bom – pontuação 3
  - Ótimo – pontuação 4
  - Excelente – pontuação 5

### 3.11. Critérios para interromper ou suspender a pesquisa

A pesquisa poderia ser interrompida a qualquer momento de sua realização, caso houvesse ordem da instituição, impedimento de natureza ética ou desistência de todos os pacientes recrutados.

### 3.12. Risco da Pesquisa

Os riscos apresentados aos pacientes consistem nas complicações pós-operatórias já descritas em literatura mundial inerentes à técnica utilizada. E os riscos para os cirurgiões e equipe recrutada são os mesmos já discutidos e demonstrados em estudos.

### 3.13. Benefícios da Pesquisa

A pesquisa poderá contribuir para o desenvolvimento de um dispositivo e a sistematização de uma técnica que permitirá biópsia hepática videoassistida, utilizando-se apenas o trocarer da ótica e sem uso de trocareres adicionais. A técnica associa a vantagem da videocirurgia, com inventário da cavidade e visualização segura do parênquima hepático, ao uso da agulha de Tru-cut que fornece amostra de tecido suficiente com menor sangramento do parênquima hepático, além de permitir punção de diversas topografias com segurança e sob visão direta.

### 3.14. Poder da Amostra

Ao obter-se um total de 18 pacientes (10 com biópsia por laparoscopia e 8 com biópsia por minilaparoscopia), estimou-se o poder com base no tempo cirúrgico, uma vez que esse é um importante preditor de dor e efeitos adversos em biópsias hepáticas.

Tendo em vista que o método teste apresentou redução significativa da dor em relação ao controle ( $3,2 \pm 1,0$  vs.  $4,7 \pm 0,8$ ) e sabendo que os grupos apresentavam 10 e 8 pacientes respectivamente, estimou-se que a amostra apresentou 93,9% de poder, dando encerramento à coleta de dados.

### 3.15. Análise Estatística

Os dados clínicos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados pelos testes exatos de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. Os tempos cirúrgicos foram expressos em forma de média e desvio padrão, submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e analisados pelos testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. As análises foram realizadas usando o software SPSS versão 20,0 para Windows adotando uma confiança de 95%.

#### 4. RESULTADOS

A maior parte dos pacientes era do sexo feminino, com idade superior a 45 anos com cirurgia do tipo colecistectomia por vídeo e com indicação de biópsia por esteatose hepática severa. Não houve diferença significativa com relação a distribuição por sexo ( $p=0,092$ ), idade ( $p=1,000$ ) e tipo de cirurgia ( $p=0,104$ ) entre os grupos de estudo. Houve maior prevalência de pacientes com indicação de biópsia por esteatose hepática moderada no grupo experimental em comparação com o grupo controle que apresentou a maior prevalência de biópsias por hepatopatia a esclarecer ( $p=0,019$ ) (TABELA 1).

TABELA 1: Perfil clínico de pacientes submetidos à biópsia hepática pelo método laparoscópico (grupo controle) e pelo método por minilaparoscopia (grupo experimental)

	Total	Grupo		p-Valor
		Controle	Experimental	
<b>Sexo</b>				
Feminino	14 (77,8%)	6 (60,0%)	8 (100,0%)	0,092
Masculino	4 (22,2%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)	
<b>Idade</b>				
Até 45	8 (44,4%)	4 (40,0%)	4 (50,0%)	1,000
>45	10 (55,6%)	6 (60,0%)	4 (50,0%)	
<b>Cirurgia</b>				
Colecistectomia por vídeo	11 (61,1%)	7 (70,0%)	4 (50,0%)	0,104
Gastroplastia por vídeo	4 (22,2%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)	
Esplenectomia por vídeo	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
Apendicectomia por vídeo	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
Laparoscopia diagnóstica	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
<b>Motivo da biópsia hepática</b>				
Esteatose hepática moderada	4 (22,2%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)*	<b>0,019</b>
Esteatose hepática severa	8 (44,4%)	4 (40,0%)	4 (50,0%)	
Cirrose hepática	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
Hepatopatia a esclarecer	5 (27,8%)	5 (50,0%)*	0 (0,0%)	

\* $p<0,05$ , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Apenas um paciente apresentava INR entre 1,3-1,7, ascite ou hipertensão porta (n=1, 5,6%). Obesidade foi observada em quatro pacientes (n=4, 22,2%) e fígado com bordos rombos em 14 (n=14, 77,8%). A avaliação macroscópica da esteatose no trans operatório da maioria dos pacientes foi severa (n=9, 50,0%), não foi observado bilirragia (n=0, 0,0%) e um paciente do grupo controle desenvolveu hemorragia controlável no intra-operatório (n=1, 5,6%). Nenhuma dessas características diferiu significativamente entre os grupos e a qualidade da amostra biopsiada foi adequada em todas as amostras de ambos os grupos (100,0%) (TABELA 2).

TABELA 2: Perfil pré e trans operatório de pacientes submetidos à biópsia hepática pelo método laparoscópico (grupo controle) e pelo método por minilaparoscopia (grupo experimental)

	Total	Grupo		p-Valor
		Controle	Experimental	
<b>INR</b>				
0,8-1,2	17 (94,4%)	9 (90,0%)	8 (100,0%)	1,000
1,3-1,7	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
<b>Ascite</b>				
Não	17 (94,4%)	9 (90,0%)	8 (100,0%)	1,000
Sim	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
<b>Obesidade</b>				
Não	14 (77,8%)	9 (90,0%)	5 (62,5%)	0,275
Sim	4 (22,2%)	1 (10,0%)	3 (37,5%)	
<b>Hipertensão porta</b>				
Não	17 (94,4%)	9 (90,0%)	8 (100,0%)	1,000
Sim	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
<b>Fígado com bordos rombos</b>				
Não	4 (22,2%)	1 (10,0%)	3 (37,5%)	0,275
Sim	14 (77,8%)	9 (90,0%)	5 (62,5%)	
<b>Avaliação macroscópica da esteatose no transoperatório</b>				
Ausente	3 (16,7%)	2 (20,0%)	1 (12,5%)	0,266
Leve	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
Moderada	5 (27,8%)	1 (10,0%)	4 (50,0%)	
Severa	9 (50,0%)	6 (60,0%)	3 (37,5%)	

<b>Hemorragia</b>				
Não	17 (94,4%)	9 (90,0%)	8 (100,0%)	1,000
Sim	1 (5,6%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	
<b>Ocorrência de bilirragia</b>				
Não	18 (100,0%)	10 (100,0%)	8 (100,0%)	1,000
Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Qualidade da amostra biopsiada</b>				
≥ 5 espaços porta	18 (100,0%)	10 (100,0%)	8 (100,0%)	1,000
< 5 espaços porta	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

\*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

O tempo de internamento hospitalar do grupo controle foi  $2,8 \pm 1,7$  dias e do grupo experimental  $2,4 \pm 0,5$  dias, sem diferença significativa entre os grupos ( $p=0,762$ ). O tempo médio de procedimento do grupo experimental ( $3,2 \pm 1,0$  minutos) foi significativamente menor que do grupo controle ( $4,7 \pm 0,8$  minutos) ( $p=0,003$ ), assim como o tempo de biópsia ( $0,8 \pm 0,4$  minutos *versus*  $1,4 \pm 0,2$  minutos, respectivamente) ( $p=0,002$ ) (GRÁFICO 1).

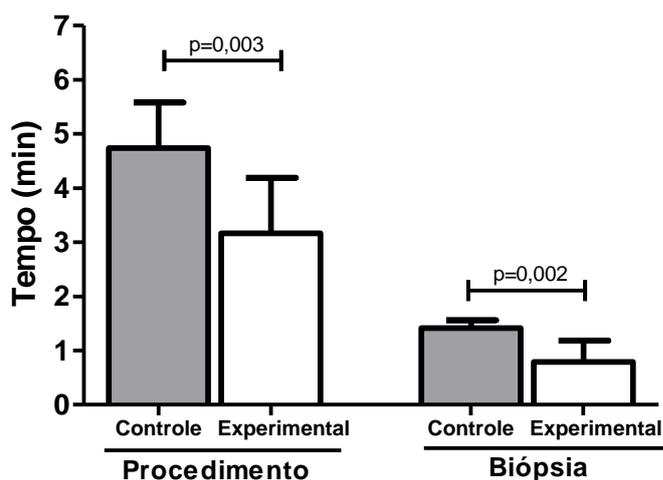


GRÁFICO 1 – Tempo médio de procedimento e de biópsia de pacientes submetidos à biópsia hepática por laparoscopia (grupo controle) e por minilaparoscopia (grupo experimental).

\*p<0,05, teste de Mann-Whitney (média ± DP).

O tempo de hemostasia do grupo experimental também foi significativamente menor que do grupo controle (18,6±2,5 segundos versus 27,9±8,5 segundos) (p=0,003) (GRÁFICO 2).

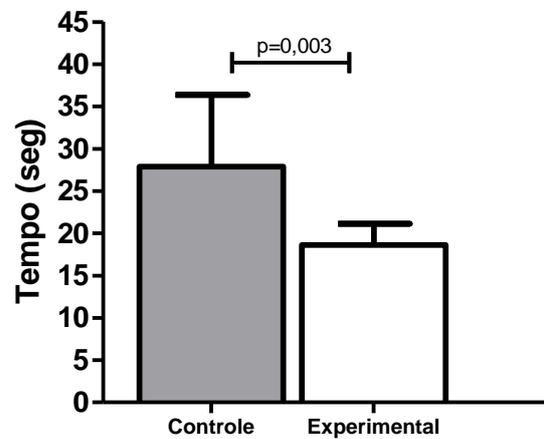


GRÁFICO 2 – Tempo médio de hemostasia de pacientes submetidos à biópsia hepática por laparoscopia (grupo controle) e por minilaparoscopia (grupo experimental).

\*p<0,05, teste de Mann-Whitney (média ± DP).

A análise de intenção de tratar demonstrou que apesar do grupo experimental apresentar maior prevalência de indicação de biópsia por conta de esteatose hepática, esse fator não interferiu nos resultados, apresentando o grupo teste menor tempo médio de procedimento (p=0,011), tempo médio de biópsia (p=0,005) e tempo de hemostasia (p=0,006) do que o grupo controle com motivo de biópsia por esteatose ou por cirrose/hepatopatia a esclarecer. Esses dois subgrupos não diferiram significativamente (TABELA 3).

Tabela 3 – Análise de intenção de tratar de pacientes submetidos à biópsia hepática laparoscópica (grupo controle) e por minilaparoscopia (grupo experimental) pelos diferentes motivos de realização de biópsia.

	Grupo Controle		Grupo Teste	p-Valor
	Esteatose hepática	Cirrose/Hepatopatia a esclarecer		
Representativo da amostra	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	1,000
Tempo de internamento hospitalar	2,00±0,00	3,33±2,16	2,38±0,52	0,393
Tempo procedimento	5,10±1,25	4,50±0,40	3,17±1,02*†	<b>0,011</b>
Tempo biópsia	1,45±0,09	1,39±0,17	0,79±0,39*†	<b>0,005</b>
Tempo coagulação	23,50±4,20	30,83±9,62	18,63±2,50*†	<b>0,006</b>

\*p<0,05 versus grupo controle com motivo de biópsia por diagnóstico de esteatose hepática; †p<0,05 versus grupo controle com motivo de biópsia por diagnóstico de cirrose/hepatopatia a esclarecer. Teste de Kruskal-Wallis/Mann-Whitney (média ± DP).

Os três cirurgiões do aparelho digestivo que se propuseram a utilizar o dispositivo, responderam às 3 perguntas do questionário no final do procedimento. Utilizando a escala de Likert, os mesmos atribuíram notas de 1 a 5 que equivaliam de insuficiente a excelente, respectivamente. Todos atribuíram nota máxima nos 8 procedimentos cirúrgicos do grupo experimental.

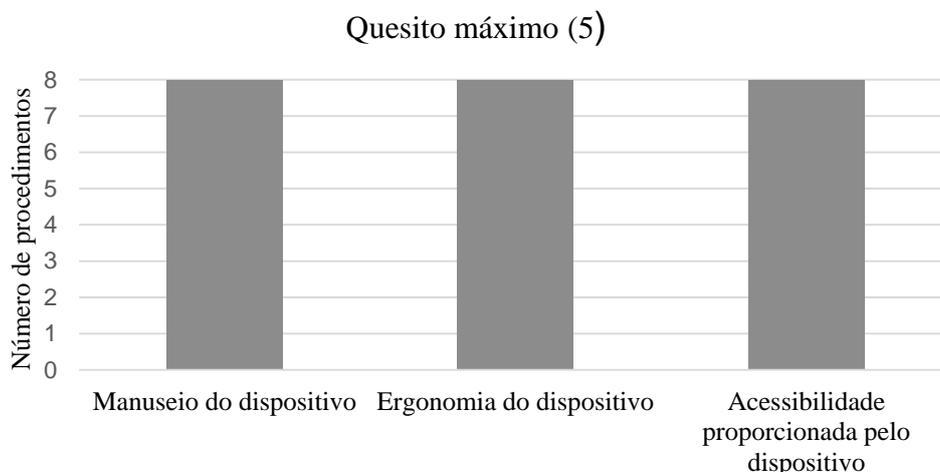


GRÁFICO 3 – Pontuação atribuída pelos cirurgiões que utilizaram o dispositivo

## 5. DISCUSSÃO

A biópsia hepática percutânea (BHP) ainda é a técnica padrão ouro para estabelecer a causa da cirrose e o estágio de atividade da doença hepática (DUFOUR *et al.*, 2000; CADRENEL *et al.*, 2000; ROCKEY *et al.*, 2009) (FIGURA 7). A biópsia hepática videoassistida assume importância sempre que a via percutânea ofereça riscos para complicações, como a presença de distúrbios de coagulação, ascite volumosa, anemia crônica acentuada associada à insuficiência renal crônica com o uso de anticoagulante (heparina) e obesidade mórbida (MACIEL *et al.*, 2000).

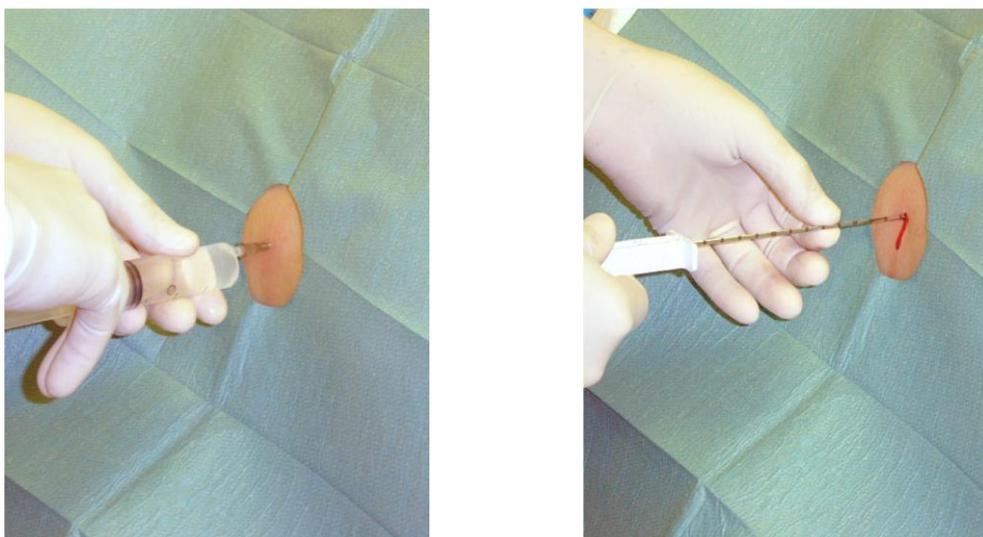


FIGURA 7 – Técnica de biópsia hepática percutânea

FONTE: autora, 2019

Embora a biópsia percutânea guiada por ultrassom tenha sido relatada como segura, algumas complicações podem ocorrer como dor, sangramento, punção inadvertida de outros órgãos e a possibilidade de disseminação de células tumorais ao longo da agulha (ATWELL *et al.*, 2011; KIM & SHIN, 2017). A maior limitação da BHP guiada por ultrassom é que ela deve ser evitada em pacientes com coagulopatias e em pacientes não-cooperativos com movimentos incontrolláveis ou irritabilidade (LIPNIK & BROWN, 2015).

Centinkaya *et al.*, em 2010, avaliaram o impacto do uso do ultrassom na diminuição do risco de sangramento hepático após biópsia percutânea. E nesse estudo, o uso preventivo do ultrassom foi considerado inútil, pois os pequenos ramos da veia porta que sangram não

são detectadas nesse método, devido ao pequeno tamanho (CENTINKAYA *et al.*, 2010). Na verdade, dada à anatomia segmentar do fígado, o uso do ultrassom (FIGURA 8) nesta região tem 3 limitações: vários segmentos são adjacentes para a mesma veia hepática; a veia hepática direita e seus ramos não são sempre visíveis na região caudal do lobo direito; e as veias hepáticas apresentam variações anatômicas abundantes (SOYER *et al.*, 2008; PEZESHKI RAD *et al.*, 2016).

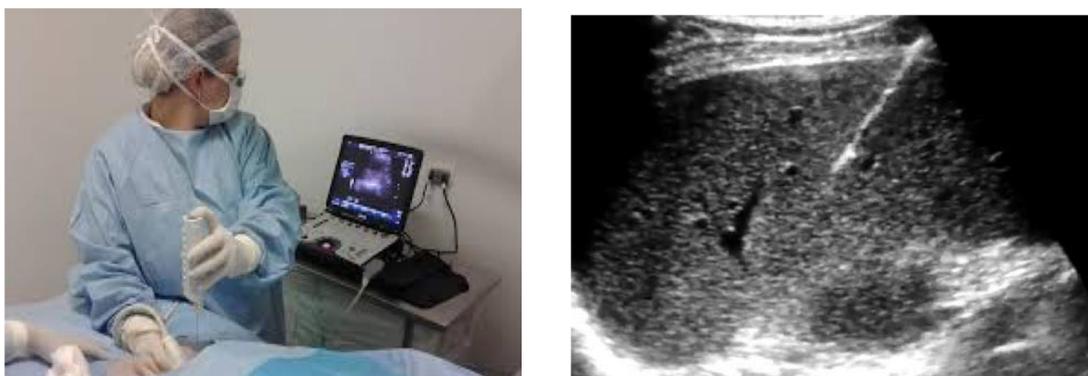


FIGURA 8 – Técnica de biópsia hepática com o uso do ultrassom.

FONTE: autora, 2019

O sangramento intra-hepático, embora menos frequente, é a complicação mais importante após a biópsia hepática. Varia de 0 a 3,4% nos estudos disponíveis, sendo a complicação grave mais comum (LIPNIK & BROWN, 2015; OLSON *et al.*, 2016). Identificar o local do sangramento, na maioria das vezes, é um desafio. A ecogenicidade do sangue recente é similar à ecogenicidade dos órgãos sólidos, isso permite que o sangramento seja subestimado durante o procedimento. Por isso, a tomografia computadorizada é o exame mais indicado em casos de suspeita de sangramento peritoneal após punção percutânea guiada por ultrassom (ROCKEY *et al.*, 2009).

Com o objetivo de minimizar as complicações hemorrágicas após a biópsia hepática percutânea, há inúmeros guidelines desenvolvidos para definir os parâmetros de coagulação aceitáveis para o procedimento. A maioria dos profissionais segue o consenso da Sociedade de Radiologia Intervencionista que recomenda um INR menor ou igual a 1,5 e uma contagem de plaquetas maior ou igual a 50.000 microlitros. Esses valores permitem a biópsia percutânea e valores fora dessa faixa devem ser corrigidos com transfusão de plasma fresco congelado ou de plaquetas (PATEL *et al.*, 2012). Porém, há muito poucos dados avaliando o manejo de

pacientes com parâmetros anormais de coagulação (PATEL *et al.*, 2012; KITCHIN *et al.*, 2017).

Vários estudos avaliando a associação entre INR alargado e/ou plaquetopenia com complicações hemorrágicas após biópsia hepática percutânea apresentam resultados conflitantes (TERJUNG *et al.*, 2003; SEGAL & DZIK, 2005; KITCHIN *et al.*, 2017). Mas o consenso que ainda permanece é o que de INR e níveis de plaquetas alterados implicam em um risco maior de complicações hemorrágicas após biópsia percutânea (SEGAL & DZIK, 2005; KITCHIN *et al.*, 2017). Corrigir o INR e melhorar os níveis de plaquetas resulta em menos taxa de complicações hemorrágicas pós-biópsia (STANWORTH *et al.*, 2004; HOLLAND & SARODE, 2006; GAJIC *et al.*, 2006; YANG *et al.*, 2012).

Thampanitchawong & Piratvisuth apresentaram uma série de 484 biópsias hepáticas percutâneas com a prevalência de 4,5% de sangramento e o sangramento foi mais comum em pacientes com INR elevado: 3,3% quando o INR era de 1,3 - 1,5 e aumentou para 7,1% nos pacientes com INR > 1,5. Nesse estudo, eles concluíram que o distúrbio de coagulação é uma causa de sangramento nestes pacientes (THAMPANITCHAWONG & PIRATIVISUTH, 1999; FILINGERI *et al.*, 2016). Em 2016, Filingeri *et al.* não discutiram a hipótese entre o aumento do risco de sangramento após a biópsia hepática percutânea e a presença de distúrbio de coagulação, pois nesse estudo foram excluídos todos os pacientes com distúrbio de coagulação (FILINGERI *et al.*, 2016).

Estudos prévios têm mostrado que não há correlação direta entre sangramento pós-biópsia e tempo de coagulação quando a biópsia hepática foi realizada sob visualização direta por laparoscopia (KITCHIN *et al.*, 2017). A partir disso surgiram vários guidelines que permitem a biópsia hepática em pacientes com INR menor ou igual a 2,0 e contagem de plaquetas maior ou igual a 25.000 microlitros (O'CONNOR *et al.*, 2009; KITCHIN *et al.*, 2017). O INR foi um dos parâmetros utilizados para definir clinicamente a população desse estudo, sendo todos os pacientes com INR > 1,8 excluídos da referida pesquisa.

Lembrando que pacientes que estão recebendo terapia anticoagulante, como aspirina, a biópsia percutânea só deve ser realizada no mínimo cinco dias após a retirada do medicamento (BURGER *et al.*, 2005; KIM & SHIN, 2017). Isso pode atrasar o diagnóstico e piorar o prognóstico de pacientes que estão em falência hepática. Nesse contexto, a laparoscopia tem sido considerada segura em uma série de casos, entre pacientes com ou sem coagulopatia. Porém, ainda há poucos dados sobre a segurança e a utilidade da laparoscopia em pacientes com insuficiência hepática aguda (HOFFMAN *et al.*, 2011; DECHÊNE *et al.*, 2014). Porém, a hemorragia após a biópsia videoassistida é frequentemente identificada de

forma imediata após o procedimento, o que a torna mais segura e de intervenção imediata (HUANG *et al.*, 2018).

No presente estudo, um paciente do grupo controle apresentou hemorragia capsular hepática (n = 1; 5,6%). A mesma foi visualizada prontamente e controlada, sem danos para função hepática do paciente. Em relação ao distúrbio de coagulação, somente um paciente apresentava o INR entre 1,3 – 1,7 (n = 1; 5,6%). Nenhuma dessas características apresentou diferença estatística ou levou ao prejuízo da amostra biopsiada.

Como o controle do sangramento é um dos fatores mais importantes na realização das cirurgias hepáticas, o presente estudo traz uma alternativa de hemostasia hepática mais rápida e menos invasiva. O modelo cirúrgico apresentado no grupo experimental demonstra o uso do jelco® número 14 como portal para passagem da agulha de biópsia. O fragmento de parênquima hepático é biopsiado e em seguida, mantém-se a agulha em contato com o ponto de realização da biópsia e a cauterização do tecido é realizada encostando-se o bisturi elétrico monopolar na própria agulha (não há transmissão para a pele, tecido subcutâneo ou músculo pois o cateter de poliuretano do jelco® é isolante). Duas grandes vantagens são obtidas nesse método: (1) não ser necessário um outro portal para realizar a hemostasia; (2) o fato de que efetuar a coagulação do parênquima com a própria agulha, diminui o tempo de execução do procedimento. Sendo que esse dado foi confirmado pela medida do tempo de hemostasia que foi significativamente menor no grupo experimental em comparação com o grupo controle (p = 0,003).

Eisemberg *et al.* concluiu que a dor durante o procedimento é presente em 84% dos pacientes e pode permanecer nas primeiras 24 horas em 40% dos casos (ROCKEY *et al.*, 2009; BOSCHUETZ *et al.*, 2018). É frequentemente localizada no espaço intercostal ou no ombro direito, mais comum em mulheres. A dor geralmente resulta da estimulação da pele e dos receptores da cápsula hepática (EISEMBERG *et al.*, 2003; FILINGERI *et al.*, 2016). Janes *et al.* relataram uma série de casos de 405 pacientes em que 5 (1,2%) necessitaram de hospitalização devido à queixa de dor após a biópsia (JANES *et al.*, 1993; FILINGERI *et al.*, 2016).

Também avaliando a dor após a biópsia, Gilmore *et al.* relataram a ocorrência de 30% de dor após biópsia hepática percutânea e concluíram que 40% dos pacientes, a dor cedeu espontaneamente sem o uso de analgésicos (GILMORE *et al.*, 1995; FILINGERI *et al.*, 2016). Nos casos mais severos de dor, o sintoma foi controlado com o uso de analgésicos (TAN *et al.*, 2005; KIM & SHIN, 2017).

A avaliação da dor constituiu uma limitação dessa pesquisa. Como as biópsias foram realizadas no início de cada procedimento cirúrgico, não foi avaliado o critério de dor pós-operatória pelo fato de terem sido realizadas cirurgias diversas, com intensidade de dor diferente e suporte pós-operatório diferenciado.

Outras complicações da biópsia percutânea descritas na literatura são insignificantes (PICCININO *et al.*, 1986) e não foram alvos do presente estudo. A literatura descreve casos raros de pancreatite aguda após biópsia hepática percutânea. A maioria dos autores consideram este evento causado por obstrução biliar devido à hemobilia após o procedimento. Segundo Zhou *et al.*, a hemobilia corresponde há aproximadamente 3% de todas as complicações causadas por biópsia hepática percutânea guiada por ultrassonografia (PENA *et al.*, 2009; ZHOU *et al.*, 2014). A bilirragia também é uma complicação descrita em cerca de 2% dos casos e está associada a punção inadvertida dos canalículos biliares. Essas complicações são praticamente abolidas na técnica videoassistida, pois há visualização direta do parênquima hepático (ZHOU *et al.*, 2014; FILINGERI *et al.*, 2016). No estudo em questão, não houve nenhum caso de bilirragia (n = 0; 0,0%).

Na literatura não há resultados precisos sobre mortalidade associada à biópsia hepática percutânea. Alguns trabalhos, mostram que a mortalidade pós-biópsia varia de 0,01% a 0,1% (CENTINKAYA *et al.*, 2010; FILINGERI *et al.*, 2016). Mas já é bem estabelecido que os pacientes com anormalidades da coagulação ou ascite, a biópsia hepática percutânea é associada com um alto risco de hemoperitônio, que pode ser risco de vida e até fatal (NOUSBAUM *et al.*, 2002).

Outro aspecto importante acerca da biópsia hepática é o tamanho da amostra biopsiada e a possibilidade excessiva de fragmentação de pequenos pedaços do parênquima hepático biopsiado (FILINGERI *et al.*, 2016). Em caso de amostras insatisfatórias após 3 ou mais tentativas de biópsias consecutivas satisfatórias, é prudente que se repita a biópsia em outro momento usando uma agulha tipo “Tru-cut” (FIGURA 9). E como o aumento do número de punções aumenta o risco de complicações, é mais prudente realizar a nova punção guiada por exame de imagem ou por videocirurgia (BRAVO *et al.*, 2001; FILINGERI *et al.*, 2016).

A maioria dos patologistas considera satisfatória a amostra tecidual de 1,5 a 2,0 cm de comprimento retirada com agulha 16G (FIGURA 9), que estatisticamente contém no mínimo 05 espaços-porta (SCHEUER, 2003; FILINGERI *et al.*, 2016). A grande vantagem do uso da agulha tipo “Tru-cut” é que o seu acionamento seguido do disparo já permite uma entrada de 2,0 cm no parênquima, evitando fragmentações ou amostras insuficientes.

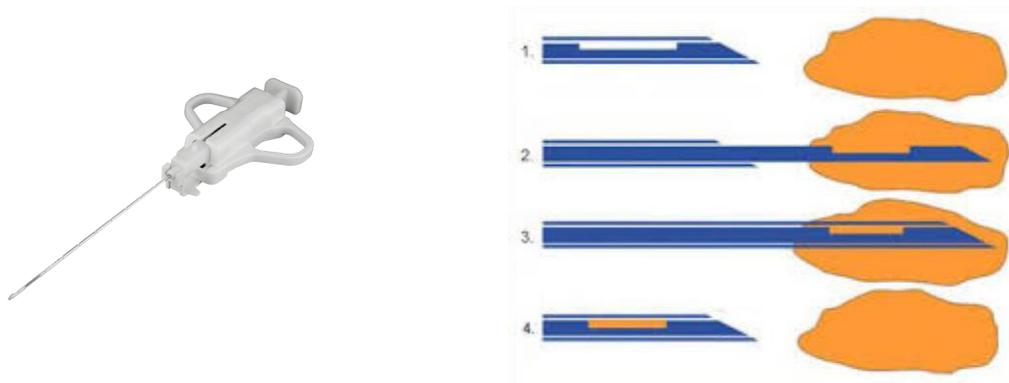
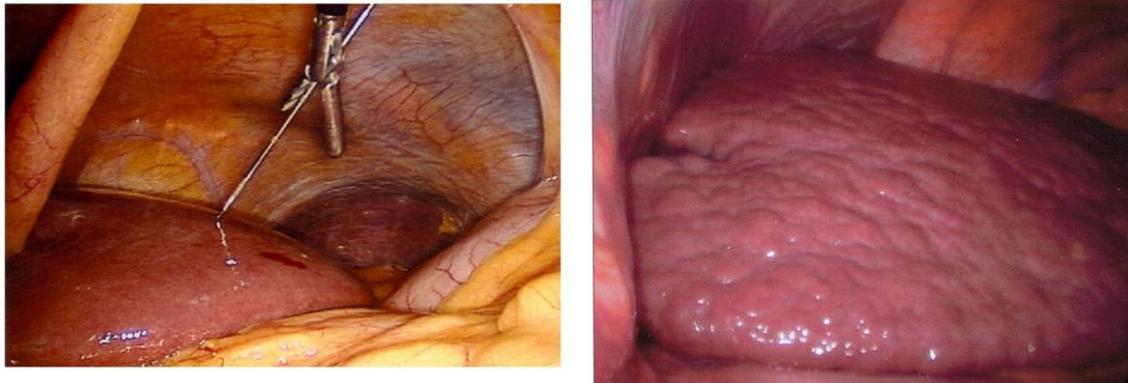


FIGURA 9 – Agulha de Trucut e detalhe do fragmento de biópsia obtido com cerca de dois centímetros  
FONTE: FILINGERI *et al.*, 2016

Como todos os pacientes do grupo experimental do estudo submeteram-se a biópsia hepática com a agulha de Trucut 16G (a mesma agulha de escolha para a biópsia percutânea), a qualidade da amostra biopsiada foi adequada em todas as amostras de ambos os grupos (100,0%) e não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Em ambos os grupos as amostras foram de 2,0 cm e continham mais de 05 espaços-portas que permitiam o diagnóstico histológico da doença de base.

Um outro aspecto da biópsia hepática videoassistida é o inventário preciso da cavidade abdominal, principalmente do fígado doente (FIGURA 10). A aparência macroscópica do parênquima hepático fornece informação valiosa e adicional se comparada com a amostra histológica isolada (PONIACHIK *et al.*, 1996; WEICKERT *et al.*, 2005; DECHÊNE *et al.*, 2014) (FIGURA 11). A visualização direta do aspecto macroscópico hepático permite a corroboração do exame de imagem e auxilia no diagnóstico do grau de insuficiência hepática. No presente estudo foi possível em ambos os grupos, uma eficaz visualização de todo o parênquima hepático devido à aposição da ótica de 30° e isso leva a uma biópsia melhor direcionada e segura. Em 14 pacientes (77,8%), foi visualizado um fígado com bordos rombos o que corroborou a presença macroscópica de esteatose hepática no transoperatório em 15 pacientes do estudo (83,4%), sendo esteatose severa em 50% deles.

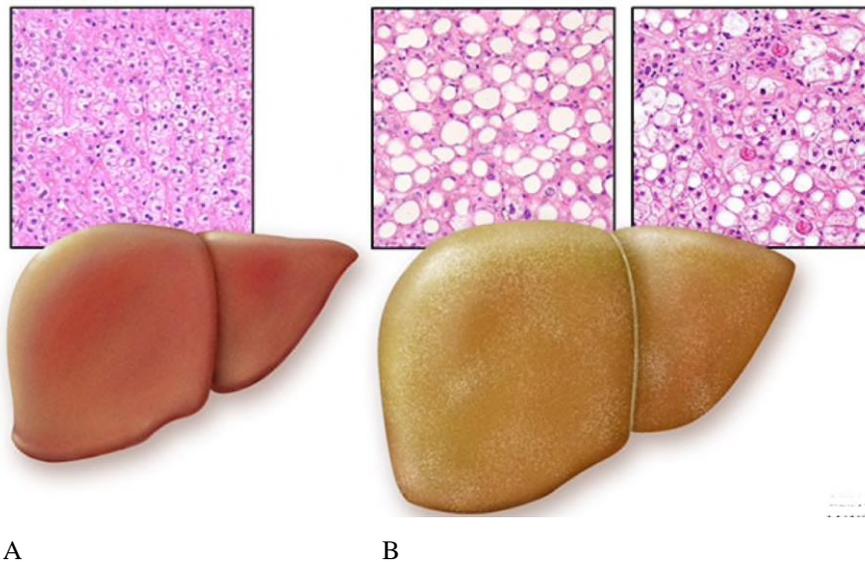


A

B

FIGURA 10 – Aspecto macroscópico do fígado visto por inventário da cavidade por laparoscopia. (A) Fígado normal. (B) Fígado cirrótico.

FONTE: autora



A

B

FIGURA 11 – Histologia hepática. (A) Fígado normal. (B) Fígado esteatótico.

FONTE: sbhepatologia.org.br

Randomizados, porém, não pareados por sexo, idade ou comorbidades, os grupos se apresentaram semelhantes. Não houve diferença significativa em relação ao sexo, idade e tipo de cirurgia entre os grupos de estudo, o que pode conferir maior confiabilidade.

Durante procedimentos laparoscópicos, é utilizada a inserção de trocarteres por onde se passam os instrumentais utilizados na cirurgia. No paciente cirrótico e com disfunção ou insuficiência hepática, quanto menos trocarteres forem utilizados na parede abdominal, menos o risco de sangramento por lesões vasculares inadvertidas, já que a quantidade de circulação

colateral e telangiectasias presentes são uma característica clínica marcante do paciente nesta situação. No grupo controle com a técnica laparoscópica, foram utilizados 01 trocarter umbilical de 10mm e 02 trocarteres de 05 mm em hipocôndrio direito e epigástrico, enquanto no grupo experimental foi utilizado apenas 01 trocarter de 10mm na cicatriz umbilical e uma punção com a agulha de biópsia por dentro do cateter do jelco®, não sendo utilizado nenhum outro trocarter adicional. Isso se refletiu no menor tempo médio cirúrgico e no menor tempo de biópsia e de hemostasia no grupo experimental comparado com o grupo controle.

O uso do próprio jelco® como via de acesso permite inúmeras entradas sem traumatismo contínuo da parede abdominal. Isso é importante nos casos de hepatopatias que necessitam de biópsias de áreas intercaladas do parênquima hepático, como a esteatohepatite não-alcóolica (NASH) que apresenta áreas de fígado doente com “ilhas” de fígado normal.

A técnica de biópsia hepática por minilaparoscopia ainda pode ser mais minimamente invasiva se for utilizada uma ótica de 05 mm. Dessa forma, será possível fazer uso de um trocarter de 05 mm para aposição da ótica e sem uso de trocarteres adicionais. Como não havia ótica de 05 mm em um dos hospitais do ambiente da pesquisa, foi mantido o uso da ótica de 30° em trocarter de 10mm para evitar um viés de método.

Não houve acidentes em ambos os grupos nem complicações, porém um paciente do grupo controle apresentou hemorragia hepática que foi prontamente visualizada e corrigida. A presença dessa complicação não teve relevância estatística e não alterou o tempo de internamento hospitalar entre os grupos.

Quando foram comparados o tempo operatório total do procedimento, o tempo de realização da biópsia e o tempo de coagulação do parênquima hepático, todos os achados foram significativamente menores no grupo experimental do que no grupo controle ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,002$  e  $p = 0,003$ , respectivamente), indicando a adequada utilização do dispositivo como instrumento de biópsia hepática seguida de hemostasia satisfatória da área biopsiada e menor tempo operatório.

Em relação ao uso do dispositivo durante o procedimento cirúrgico, o mesmo foi testado por três cirurgiões do aparelho digestivo que realizam cirurgias nos hospitais que compõem o ambiente da pesquisa. Após responderem ao questionário, 100% dos cirurgiões classificaram-no como excelente e atribuíram nota 5 na escala de Likert. Os critérios analisados foram: (1) o grau de satisfação do cirurgião em relação ao manuseio do dispositivo, levando em consideração o posicionamento e designer; (2) o grau de satisfação do cirurgião em relação à ergonomia do dispositivo, considerando o conforto e segurança do dispositivo e

(3) o grau de satisfação do cirurgião em relação à acessibilidade proporcionada pelo dispositivo, considerando o acesso à cavidade abdominal e à realização da biópsia.

O menor tempo estatisticamente significante em todas as etapas do procedimento foram favoráveis ao grupo experimental, portanto o dispositivo utilizado apresenta condições técnicas para ser validado como instrumento de biópsia hepática por videocirurgia.

Por tratar-se de uma opção para biópsia hepática sem o uso de incisões, o dispositivo preenche as características seguras e eficazes para os instrumentos de cirurgia minimamente invasiva, podendo ser utilizado para esse fim. Isso reflete no potencial do dispositivo para a minilaparoscopia, evidenciando-se futuramente o seu uso em outros procedimentos, como biópsia renal, ovariana e em casos de carcinomatose peritoneal.

O dispositivo é composto por um material já utilizado na prática clínica hospitalar levando à realização do procedimento sem adição de custo financeiro considerável. Além disso, a biópsia é realizada com a agulha de Tru-cut já utilizada como instrumento padrão ouro para obtenção do material do parênquima hepático, permitindo amostra de tecido suficiente para identificar a doença pesquisada.

Por outro lado, como o uso da agulha de Tru-cut associado ao dispositivo é fundamental para garantir uma amostra com tamanho e qualidade satisfatórios, cria-se uma limitação para reprodução da técnica, pois será necessário garantir a disponibilidade das agulhas de Trucut nos serviços dispostos a utilizar esse método.

Com o uso da videocirurgia foi possível sistematizar uma técnica cirúrgica que evidenciou um método seguro para os pacientes sem risco aumentado de complicações após o procedimento realizado.

## **6. CONCLUSÃO**

Foi desenvolvido um novo método cirúrgico que permite uma punção hepática videoassistida para a realização de biópsia hepática, configurando uma estratégia menos invasiva que as técnicas existentes na prática clínica.

Foi validado um método capaz de obter amostra de tecido suficiente que permite identificar a etiologia da doença hepática.

Foi apresentada alternativa de hemostasia hepática por novo método de biópsia hepática por vídeo.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TOWNSEND, Courtney M. BEAUCHAMP, R. Daniel. EVERS, B. Mark. MATTOX, Kenneth L. SABISTON – Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 20<sup>th</sup> edition. Elsevier. 2017.

ABBAS, Abul K. KUMAR, Vinay. FAUSTO, Nelson. ASTER, Jon C. ROBBINS & COTRAN – Patology. 9<sup>th</sup> edition. Elsevier. 2016.

ELLISON, E. Christopher. ZOLLINGER JR, Robert M. ZOLLINGER's Atlas of Surgical Operations. 10<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Education/Medical. 2016.

MOORE, Keith L. DALLEY, Arthur F. Clinically Oriented Anatomy. 8<sup>th</sup> edition. Wolters Kluwer Health. 2019.

YEO, Charles J. DEMPSEY, Andrew S. PEMBERTON, John H. PETERS, Jeffrey H. MATTHEWS, Jeffrey B. MCFADDEN, David W. SHACKELFORD's - Surgery of the Alimentary Tract. 7th edition. Saunders Elsevier. 2013.

BEEK, Darren Van. FUNAKI, Brian. Hemorrhage as a Complication of Percutaneous Liver Biopsy. Semin Intervent Radiol. 2013. Dec; 30 (4): 413 – 416

ZINNER, Michael J. ASHLEY, Stanley W. MAINGOT's Abdominal Operations. 12th edition. McGraw-Hill Education / Medical. 2012.

FRANTZIDES, Constantine T. CARLSON, Mark A. Atlas de Cirurgia Minimamente Invasiva. 1<sup>a</sup> edição. Elsevier Editora. 2010.

ROCKEY, DC. CALDWELL, SH. GOODMAN, ZD. NELSON, RC. SMITH, AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Biopsy. Hepatology 2009; 49: 1017 – 1044.

CAMERON, John L. SANDONE, Corinne. Atlas of Gastrointestinal Surgery. 2nd edition. Dilivros Editora. 2007.

MONTEIRO, Ernesto L. C. SANTANA, Euclides M. Técnica Cirúrgica. Guanabara Koogan. 2006.

GHENT, Cameron N. Percutaneous liver biopsy: Reflections and refinements. Can J Gastroenterol. 2006 Feb; 20(2): 75 – 79.

SOUZA-LEITE, ACM. PITELLA, AM. NAZAR, AN. MEXAS, PP. REZENDE, LO. Análise das complicações da biópsia hepática percutânea por agulha de Tru-cut realizada ambulatorialmente nas doenças difusas do fígado, GED 20 (Suplemento - Brasil), p. S 86 – 87, 2001.

DUFOUR, D. R. LOTT, J. A. NOLTE, F. S. Diagnosis and monitoring of hepatic injury; Clin Chem 46:2027, 2000.

CADRANEL, JF. RUFAT, P. DEGOS, F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwid - Survey. Hepatology 32; 477 – 481; 2000.

PASHAL, T. GABRIEL, S. THERNEAU, T. Cost-effectiveness of ultrasound-guided liver biopsy. Hepatology 27:1220, 1998.

MENGUINI G. One second needle biopsy of the liver 1958; 35: 190 – 199.

MENGUINI G. One-second biopsy of the liver-problems of its clinical application. N Engl J Med 1970; 283: 582 – 585.

FILINGERI, V. FRANCIOSO, S. SFORZA, D. SANTOPAULO, F. ODDI, FM. TISONE, G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016; 20: 3609 – 3617.

CHAHAL, P. LEVY, C. LITZOW, MR. LINDOR, KD. Utility of liver biopsy in bone marrow transplant patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 222 – 225.

SMIRNIOTOPOULOS, J. BARONE, P. SCHIFFMAN, M. Unexplained Gastrointestinal Bleed Due to Arteriohepatic Fistula After Percutaneous Liver Biopsy. *Clinical Imaging* 42. 2017. 106 – 108.

CZAJA, AJ. CARPENTER, HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5; 898 – 907.

SMITH, AD. KILLENBERG, PG. CLAVIEN, PA. Recurrence of the original liver disease. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford, UK; Blackwell, 2006; pp. 419 – 438.

FIRPI, RJ. ABDELMALEK, MF. SOLDEVILA-PICO, C. CABRERA, R. SHUSTER, JJ. THERIAQUE, D. REED, AI. HEMMING, AW. LJU, C. CRAWFORD, JM. NELSON, DR. One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 1240 – 1247.

EISEMBERG, E. KONOPNIKI, M. VEITSMAN, E. KRAMSKAY, R. GAITINI, D. BARUCH, Y. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analog* 2003; 96: 1392 – 1396.

JANES, CH. LINDOR, KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 96 – 98.

GILMORE, IT. BURROUGHS, A. MURRAY-LYON, IM. ROGER, W. JENKINS, D. Indications, methods and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British society of gastroenterology and the royal college of physicians of London. *Gut* 1995; 36: 437 – 441.

THAMPANITCHAWONG, P. PIRATIVISUTH, T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 301 – 304.

PICCININO, F. SAGNELLI, E. PASQUALE, G. GIUSTI, G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165 – 173.

CENTINKAYA, MS. SEZIKU, M. GUZELBULUT, F. NENEK, YZ. OZKARA, S. GOKDEN, Y. YA, ARB. OVÜNCÜ KURDA, O. Liver biopsy: ultrasonography guidance is not superior to the blind method. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 49 – 52.

ZHOU, HB. Hemobilia and other complications caused by percutaneous ultrasound-guided liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3712 – 3715.

PENA, LR. HORN, TL. CROSS, CB. Acute pancreatitis secondary to hemobilia after percutaneous liver biopsy. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 165 – 168.

BRAVO, AA. SHETH, SG. CHOPRA, S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495 – 500.

SCHEUER, PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003; 38: 1356 – 1358.

MACIEL, AC. SILVA DE BARROS, SG. TARASCONI, DP. SEVERO JUNIOR, LCV. CERSKI, TS. ILHA, DO. Experiência em pacientes com suspeita de hepatopatia crônica e contra-indicação para biópsia hepática percutânea utilizando a agulha de Ross modificada. *Rev Ass Med Brasil*, 2000; 46 (2): 134 – 142.

DECHÊNE, A. SOWA, JP. SCHLATTJAN, M. WREE, A. BLOMEYER, S. BEST, J. MALDONADO, EJ. BECHMANN, LP. GERKEN, G. BABA, HA. SYN, WK. CANBAY, A. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. 2014, S. Karger AG, Basel. 240 – 247

O'GRADY, JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81: 148 – 154.

BECHMANN, LP. JOCHUM, C. KOCABAYOGLU, P. SOWA, JP. KASSALIK, M. GIESELER, RK. SANER, F. PAUL, A. TRAUTWEIN, C. GERKEN, G. CANBAY, A.

Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol* 2010; 53: 639 – 647.

CANBAY, A. TACKE, F. HADEM, J. TRAUTWEIN, C. GERKEN, G. MANNNS, MP. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 714 – 720.

RUTHERFORD, A. CHUNG, RT. Acute liver failure: mechanisms of hepatocyte injury and regeneration. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 167 – 174.

CANBAY, A. FRIEDMAN, S. GORES, GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273 – 278.

POLSON, J. LEE, WM. American Association for the Study of Liver Disease – AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179 – 1197.

CHOLONGITAS, E. QUAGLIA, A. SAMONAKIS, D. SENZOLO, M. TRIANTOS, C. PATCH, D. LEANDRO, G. DHILLON, AP. BURROUGHS, AK. Transjugular liver biopsy: how good is it for a accurate histological interpretation? *Gut* 2006; 55: 1789 – 1794.

KALAMBOKIS, G. MANOUSOU, P. VIBHAKORN, S. MARELLI, L. CHOLONGITAS, E. SENZOLO, M. PATCH, D. BURROUGHS, AK. Transjugular liver biopsy – indications, adequacy, quality of specimens, and complications: a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47: 284 – 294.

PONIACHIK, J. BERNSTEIN, DE. REDDY, KR. JEFFERS, LJ. COELHO-LITTLE, ME. CIVANTOS, F. SCHIFF, ER. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 568 – 571.

WEICKERT, U. SIEGEL, E. SCHILLING, D. EICKHOFF, A. JAKOBS, R. BOHRER, MH. RIEMANN, JF. The diagnosis of liver cirrhosis: a comparative evaluation of standard laparoscopy, mini-laparoscopy and histology. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 17 – 21.

DENZER, U. HELMREICH-BECKER, I. GALLE, PR. LOHSE, AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 893 – 900.

HOFFMAN, A. RAHMAN, F. PRENGEL, S. SCHUCHMANN, M. GOTZ, M. MOEHLER, M. GALLE, PR. LI, Z. KALLOO, AN. KIESSLICH, R. Mini-laparoscopy in the endoscopy unit: safety and outcomes in over one thousand patients. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 6 – 10.

RAD, MP. SIMA, H. KHAZAEIAN, R. MOHAMMADIFARD, M. Evaluation of the success rate of ultrasound-guided transjugular liver biopsy (TJLB) and the associated complications. *Electronic Physician*, 2016; 3456 – 3461.

SOYER, P. FARGEARUDOU, Y. BOUDIAF, M. RYMER, R. Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. *Abdom Imaging*, 2008; 33 (6): 627 – 632.

LIPNIK, AJ. BROWN, DB. Image-guided percutaneous abdominal mass biopsy: technical and clinical considerations. *Radiol Clin North Am* 2015; 53: 1049 – 1059.

BURGER, W. CHEMNITIUS, JM. KNEISSL, GD. RÜCJER, G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399 – 414.

KIM, JW. SHIN, SS. Ultrasound-Guided percutaneous core needle biopsy of abdominal viscera: tips to ensure safe and effective biopsy. *Korean J Radiol* 2017; 18(2): 309 – 322.

ATWELL, T. CHARBONEUAU, JW. MCGAHAN, J. READING, CC. Ultrasound-guided biopsy of abdomen and pelvis. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D, eds. *Diagnostic Ultrasound*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier & Mosby, 2011: 613 – 638.

TAN, KT. RAJAN, DK. KACHURA, JR. HAYEEMS, E. SIMONS, ME. HO, CS. Pain after percutaneous liver biopsy for diffuse hepatic disease: a randomized trial comparing subcostal and intercostal approaches. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1215 – 1219.

OLSON, MC. ATWELL, TD. HARMSSEN, WS. KONRAD, A. KING, RL. LIN, Y. *et al.* Safety and accuracy of percutaneous image-guided core biopsy of the spleen. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 655 – 659.

BOSCHUETZ, N. GRAY, M. BARI, K. Portal vein thrombosis after percutaneous liver biopsy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018; 16: 5 – 6.

HUANG, JY. LU, Q. LIU, JB. Delayed hepatic rupture post ultrasound-guided percutaneous liver biopsy – a case report. *Medicine* 2018; 97: 1 – 4.

OVCHINSKY, N. MOREIRA, RK. LEFKOWITCH, JH. *et al.* Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol* 2012; 19: 250 – 262.

CALISKAN, KC. CAKMACKCI, E. CELEBI, I. *et al.* The importance of experience in percutaneous liver biopsies guided with ultrasonography: a lesion-focused approach. *Acad Radiol* 2012; 19: 256 – 259.

FILINGERI, V. SFORZA, D. TISONE, G. *et al.* Complications and risk factors of a large series of percutaneous liver biopsies in patients with liver transplantation or liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1621 – 1629.

WEST, J. CARD, TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology* 2010; 139: 1230 – 1237.

SANAI, FM. KEEFFE, EB. Liver biopsy for histological assessment: The case against. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 124 – 132.

SPARCHEZ, Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 379 – 384.

SEEFF, LB. EVERSON, GT. MORGAN, TR. *et al.*, Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 877 – 883.

KITCHIN, DR. DEL RIO, AM. WOODS, M. LUDEMAN, L. HINSHAW, JL. Percutaneous liver biopsy and revised coagulation guidelines: a 9-year experience. *Abdom Radiol* 2018, 43 (6): 1494 – 1501.

CALDWELL, SH. Controlling pain in liver biopsy, or “we will probably need to repeat the biopsy in a year or two to assess the response”. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (5): 1327 – 1329.

PATEL, IJ. DAVIDSON, JC. NIKOLIC, B. *et al.* Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23 (6): 727 – 736.

TERJUNG, B. LEMITZER, I. DUMOULIN, FL. *et al.* Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003; 67 (3): 138 – 145.

SEGAL, JB. DZIK, WH. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials N. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45 (9): 1413 – 1425.

HOLLAND, L. SARODE, R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? *Curr Opin Hematol* 2006; 13 (6): 447 – 451.

GAJIC, O. DZIK, WH. TOY, P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit ou harm? *Crit Care Med* 2006; 34 (5 Suppl): S170 – S173.

YANG, L. STANWORTH, S. HOPEWELL, S. DOREE, C. MURPHY, M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012; 52 (8): 1673 – 1686.

STANWORTH, SJ. BRUNSKILL, SJ. HYDE, CJ. MCCLELLAND, DB. MURPHY, MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126 (1): 139 – 152.

O'CONNOR, SD. TAYLOR, AJ. WILLIAMS, EC. WINTER, TC. Coagulation concepts update. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193 (6); 1656 – 1664.

DOHAN, A. GUERRACHE, Y. BOUDIAF, M. GAVINI, JP. KACI, R. SOYER, P. Transjugular liver biopsy: indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 11 – 15.

DOHAN, A. GUERRACHE, Y. DAUTRY, R. BOUDIAF, M. LEDREF, O. SIROL, M. SOYER, P. Major complications due to transjugular liver biopsy: incidence, management and outcome. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2015; 96: 571 – 577.

KALAMBOKIS, G. MANOUSOU, P. VIBHAKORN, S. MARELLI, L. CHOLONGITAS, E. SENZOLO, M. *et al.* Transjugular liver biopsy – indications, adequacy, quality of specimens, and complications – a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47: 284 – 294.

CHOLONGITAS, E. QUAGLIA, A. SAMONAKIS, D. SENZOLO, M. TRIANTOS, C. PATCH, D. *et al.* Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut* 2006; 55: 1789 – 1794.

CLARK, TW. MCCANN, JW. SALSAMENDI, J. DOWD, MF. HAJDU, CH. Optimizing needle direction during transjugular liver biopsy provides superior biopsy specimens. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1540 – 1545.

NOUSBAUM, JB. CADRANEL, JF. BONNEMAISON, G. BOURLIERE, M. CHICHE, L. CHOR, H. *et al.* Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 848 – 878.

BEHRENS, G. FERRAL, H. Transjugular liver biopsy. *Semin Interv Radiol* 2012; 29: 111 – 117.

ESTES, C. ANSTEE, QM. ARIAS-LOSTE, MT & *et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016 – 2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896 – 904.

PERUMPAIL, BJ. KHAN, MA. YOO, ER. CHOLANKERIL, G. KIM, D. AHMED, A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263 – 8276.

ZHU, JZ. ZHOU, QY. WANG, YM. DAI, YN. ZHU, J. YU, CH. LI, YM. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5695 – 5706.

LUDWIG J. VIGGIANO, TR. MCGILL, DB. OH, BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434 – 438.

TANAKA, N. KIMURA, T. FUJIMOR, N. NAGAYA, T. KOMATSU, M. TANAKA, E. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World Gastroenterol* 2019; 25 (2): 163 – 177.

YASUI, K. HASHIMOTO, E. KOMORIZONO, Y. KOIKE, K. ARII, S. IMAI, Y. SHIMA, T. KANBARA, Y. SAIBARA, T. MORI, T. KAWATA, S. UTO, H. TAKAMI, S. SUMIDA, Y. TAKAMURA, T. KAWANAKA, M. OKANOUE, T. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428 – 433.

WATANABE, S. HASHIMOTO, E. IKEJIMA, K. UTO, H. ONO, M. SUMIDA, Y. SEIKE, M. TAKEI, Y. TAKEHARA, T. TOKUSHIGE, K. NAKAJIMA, A. YONEDA, M. SAIBARA, T. SHIOTA, G. SAKAIDA, I. NAKAMUTA, M. MIZUTA, T. TSUBOUCHI, H. SUGANO, K. SHIMOSEGAWA, T. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2015; 45: 363 – 377.

HASHIMOTO, E. TOKUSHIGE, K. LUDWIG, J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatol Res* 2015; 45: 20 – 28.

SAKAMOTO, M. TSUJIKAWA, H. EFFENDI, K. OJIMA, H. HARADA, K. ZEN, Y. KONDO, F. NAKANO, M. KAGE, M. SUMIDA, Y. HASHIMOTO, E. YAMADA, G. OKANOUE, T. KOIKE, K. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int* 2017; 67: 1 – 7.

YOUNOSSI, ZM. KOENIG, AB. ABDELATIF, D. FAZEL, Y. HENRY, L. WYMER, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73 – 84.

TANAKA, N. HORIUCHI, A. YOKOYAMA, T. KANEKO, G. HORIGOME, N. YAMAURA, T. NAGAYA, T. KOMATSU, M. SANO, K. MIYAGAWA, S. AOYAMA, T. TANAKA, E. Clinical characteristics of the nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2011; 46: 758 – 768.

NAGAYA, T. TANAKA, N. KIMURA, T. KITABATAKE, H. FUJIMORI, N. KOMATSU, M. HORIUCHI, A. YAMAURA, T. UMEMURA, T. SANO, K. GONZALEZ, FJ. AOYAMA, T. TANAKA, E. Mechanism of the development of nonalcoholic steatohepatitis after pancreaticoduodenectomy. *BBA Clin* 2015; 3: 168 – 174.

BRUNT, EM. Nonalcoholic fatty liver disease and the on going role of liver biopsy evaluation. *Hepatol Commun* 2017; 1: 370 – 378.

LIU, A. GALOOSIAN, A. KASWALA, D. LI, AA. GADIPARTHI, C. CHOLANKERIL, G. KIM, D. AHMED, A. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, liver transplantation trends and outcomes, and risk of recurrent disease in the graft. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2018; 6: 420 – 424.

PAIS, R. BARRITT, AS. CALMUS, Y. SCATTON, O. RUNGE, T. LEBRAY, P. *et al.* NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016; 65: 1245 – 1257.

PAPPACHAN, JM. BABU, S. KRISHNAN, B. RAVINDRAN, NC. Non-alcoholic fatty liver disease: A clinical update. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 5: 384 – 393.

YOUNES, R. BUGIANESI, E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol* 2018; 68: 326 – 334.

CHALASANI, N. YOUNOSSI, Z. LAVINE, JE. CHARLTON, M. CUSI, K. RINELLA, M. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328 – 357.

SAHARA, K. PAREDES, AZ. DIAMANTIS, TI. HYER, JM. MERATH, K. WU, L. MEHTA, R. BEAL, EW. WHITE, S. ENDO, I. PAWLIK, TM. Impact of liver cirrhosis on perioperative outcomes among elderly patients undergoing hepatectomy: the effect of minimally invasive surgery. *J. Gastrointest Surg* 2019; 2 (1 – 8).

SETIAWAN, VW. STRAM, DO. PORCEL, J. LU, SC. LE MARCHAND, L. NOUREDDIN, M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: the multiethnic cohort. *Hepatology* 2016; 64 (6): 1969 – 1977.

LI, J. SHEN, Y. TAN, L. FENG, M. WANG, H. XI, Y. Is minimally invasive esophagectomy beneficial to elderly patients with esophageal cancer? *Surgical Endoscopy*. 2015; 29 (4): 925 – 930.

FAN, CJ. CHIEN, HL. WEISS, MJ. HE, J. WOLFGANG, CL. CAMERON, JL. Minimally invasive versus open surgery in the Medicare population: a comparison of post-operative and economic outcomes. *Surgical Endoscopy*. 2018; 32 (9): 3874 – 3880.

YOON, YI. KIM, KH. KANG, SH. KIM, WJ. SHIN, MH. LEE, SK. Pure laparoscopic versus open right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a propensity score matched analysis. *Annals of Surgery*. 2017; 265 (5): 856 – 863.

CHEN, J. BAI, T. ZHANG, Y. XIE, ZB. WANG, XB. WU, FX. The safety and efficacy of laparoscopic and open hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients with liver cirrhosis: a systematic review. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8 (11): 20679 – 20689.

SPOREA, I. POPESCU, A. DUMITRASCU, D. BRISC, C. NEDELCU, L. TRIFAN, A. GHEORGHE, L. BRATICEVICI, CF. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018; 27 (4): 439 – 448.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377 – 1396.

KASWALA, DH. LAI, M. AFDHAL, NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1356 – 1364.

YOUNOSSI, ZM. KOENIG, AB. ABDELATIF, D. FAZEL, Y. HENRY, L. WYMER, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73 – 84.

ADAMS, LA. LINDOR, DL. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 863 – 869.

BORGES, VF. DINIZ, AL. COTRIM, HP. ROCHA, HL. ANDRADE, NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *J Clin Ultrasound* 2013; 41: 18 – 25.

HERNAEZ, R. LAZO, M. BONEKAMP, S. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54: 1082 – 1090.

European Association for Study of Liver; Association Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. *J Hepatol* 2015; 63: 237 – 264.

KWOK, R. TSE, YK. WONG, GL. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 254 – 269.

WANG, QB. ZHU, H. LIU, HL. ZHANG, B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 239 – 247.

SINGH, S. VENKATESH, SK. WANG, Z. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 440 – 451.

LIKERT, Rensis. *New Patterns of Management*. McGraw-Hill. 1961

PHILLIPS, LD. *Manual de terapia intravenosa*. 2001. 2a edição. Porto Alegre, RS.

NICOLAO, C. PACZKOSKI, RF. ELLENSOHN, L. A história da venopunção: a evolução dos cateteres agulhados periféricos ao longo dos tempos. *Revista Conhecimento Online*. Ano 05. Volume 01, 2013.

## **APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTE)**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1. Título do protocolo de pesquisa: “Desenvolvimento de um dispositivo para realização de biópsia hepática videoassistida”
2. Duração da pesquisa: 2 anos
3. Justificativa do objetivo da pesquisa: desenvolver um dispositivo que permita uma punção do fígado auxiliada por uma câmara que permitirá a realização de biópsia, configurando um método menos invasivo que as técnicas existentes na prática clínica.
4. Procedimentos que serão utilizados e propósitos:
  - Você está sendo convidado a participar deste estudo porque irá se submeter a uma cirurgia abdominal por vídeo e apresenta exame mostrando esteatose hepática moderada a severa (“doença gordurosa do fígado”).
  - Caso você seja sorteado para o grupo teste, será utilizado um dispositivo para biópsia hepática que permitirá a retirada de um fragmento do fígado para biópsia seguida de coagulação para evitar sangramento.
  - Você terá acesso a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para diminuir eventuais dúvidas. Todas as medidas, procedimentos e medicamentos serão os mesmos que já seriam utilizados na sua cirurgia (retirada da vesícula, redução do estômago, retirada do apêndice...). O que haverá de diferente será a realização da biópsia hepática por causa da doença gordurosa do fígado.
  - Você terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo sem explicação e sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência.
  - Você terá garantia de confidencialidade, sigilo e privacidade. Será atribuído ao seu questionário um número de identificação e com esse número iremos realizar a análise dos resultados (isso significa que quem irá interpretar os dados não saberá o nome do paciente). Além disso, todas as páginas deste termo serão rubricadas pelo pesquisador responsável e pelo participante/responsável legal e este termo será assinado em duas vias, ficando uma retida com o pesquisador responsável e a outra com o participante da pesquisa/responsável legal.
  - Você terá disponibilidade de assistência nos hospitais participantes da pesquisa por eventuais danos a saúde decorrentes da pesquisa ou de complicações inerentes ao ato

operatório. Os hospitais envolvidos na pesquisa dispõem de centro cirúrgico, leitos de enfermaria e leitos de UTI que estarão disponíveis ao participante da pesquisa para qualquer intercorrência ou complicação ocorrida. Em caso de alguma intercorrência, você estará habilitado ao atendimento e imediato contato com o responsável por este estudo clínico.

5. A pesquisa, em princípio, não implicará em eventuais danos à saúde, salvo os decorrentes da sua própria doença e dos riscos inerentes ao ato operatório.

- Os principais riscos da biópsia hepática são o sangramento da área de retirada do tecido do fígado (que será bem controlado pois usaremos o mesmo método de coagulação padrão da cirurgia por vídeo – pinça monopolar de eletrocautério) e a bilirragia, que consiste no extravasamento de bile da área que foi biopsiada (sendo bem visualizada e prontamente resolvida durante o procedimento, devido à visualização direta permitida pela presença da câmara).
- Você terá total direito a buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa realizada.
- Essa pesquisa trará como benefícios: a possibilidade de estudar o tecido do fígado e descobrir a causa da doença gordurosa que consta nos seus exames de imagem (esteatose hepática moderada a severa); se confirmada a presença de esteatohepatite não-alcóolica (doença que evolui para cirrose), o participante terá a oportunidade de iniciar um tratamento precoce; caso ocorra alguma intercorrência durante o procedimento, haverá total suporte para resolução devido à presença de material adequado e de excelente qualidade disponíveis nos hospitais que servirão de ambiente para a pesquisa.

6. Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Unichristus e está de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

7. Se você tiver quaisquer dúvidas sobre os seus direitos como um participante de pesquisa ou sobre a ética do estudo, favor contatar:

- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Unichristus – Rua João Adolfo Gurgel 133, Papicu, CEP 60.190-060 – Fone (85) 3265-6668 (funcionamento de segunda a sexta de 08:00 às 18:00).
- Pesquisador responsável: Alexandra Mano Almeida – CREMEC 10605 – telefone (85) 98816-9980

8. Consentimento pós-esclarecido.

Eu, \_\_\_\_\_,  
portador da cédula de identidade \_\_\_\_\_, li e concordo em  
participar da pesquisa.

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(CIRURGIÃO)**

Caro cirurgião, você faz parte da equipe cirúrgica que está desenvolvendo a pesquisa intitulada “DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA”, e está sendo convidado para utilizar o dispositivo e responder um questionário no final do procedimento sobre a satisfação do manuseio, ergonomia e acessibilidade. A pesquisa está sob a responsabilidade da pesquisadora Alexandra Mano Almeida e sob orientação de Gleydson César de Oliveira Borges e tem como objetivo desenvolver um dispositivo que permitirá obter uma amostra de tecido hepático por via videolaparoscópica utilizando apenas o trocarter da ótica e esse mesmo dispositivo tornará possível a coagulação da área biopsiada. Serão recrutados para participar do estudo 24 pacientes que já serão submetidos a uma cirurgia videolaparoscópica e que tenham indicação de biópsia hepática por esteatose moderada ou severa.

Você receberá todas as orientações sobre como utilizar o dispositivo e terá a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade durante todo o processo. As cirurgias serão gravadas. Você não terá nenhum gasto ou ganho financeiro por participar da pesquisa. Os resultados da pesquisa serão publicados. Os riscos inerentes a você são considerados inexpressivos e os benefícios estão relacionados a um menor tempo cirúrgico aliado a visualização direta da área biopsiada. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Alexandra Mano Almeida ou com o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Christus. CEP/Unichristus – Rua: João Adolfo Gurgel 133, Papicu – CEP 60.190-060 – Fone: (85) 3265-6668.

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019

\_\_\_\_\_  
Alexandra Mano Almeida

\_\_\_\_\_  
Gleydson César de O. Borges

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

\_\_\_\_\_  
Participante da pesquisa

### APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO

PROJETO DE PESQUISA: Desenvolvimento de um dispositivo para realização de biópsia hepática vídeo-assistida

GRUPO DA PESQUISA: \_\_\_\_\_

PACIENTE: \_\_\_\_\_

CIRURGIA: \_\_\_\_\_

MOTIVO DA BIÓPSIA HEPÁTICA: \_\_\_\_\_

CIRURGIÃO: \_\_\_\_\_

HOSPITAL: \_\_\_\_\_

#### QUESTIONÁRIO:

1. Tempo total do procedimento: considerado do início do pneumoperitônio até o final da cauterização do parênquima hepático biopsiado  
\_\_\_\_\_ minutos
2. Tempo da biópsia hepática com colocação do trocarter de 05 mm (técnica convencional) + aposição da agulha de biópsia: considerado a partir da colocação do trocarter até a retirada da amostra biopsiada  
\_\_\_\_\_ minutos
3. Tempo da biópsia hepática com colocação do dispositivo (técnica experimental) + aposição da agulha de biópsia: considerado a partir da colocação do dispositivo até a retirada da amostra biopsiada  
\_\_\_\_\_ minutos
4. Representatividade da amostra  
\_\_\_\_\_ centímetros
5. Tempo de coagulação: considerado a partir da retirada da amostra biopsiada até a cauterização completa do parênquima hepático  
\_\_\_\_\_ segundos
6. Ocorrência de hemorragia:  
( ) não ( ) sim  
Se sim, foi controlada? ( ) não ( ) sim

7. Ocorrência de bilírrragia:  
( ) não ( ) sim  
Se sim, foi controlada? ( ) não ( ) sim
8. Qualidade da amostra biopsiada:  
( ) < 5 espaços-porta isolados na amostra do histopatológico  
( ) > ou = 5 espaços-porta isolados na amostra do histopatológico
9. Manuseio do dispositivo desenvolvido: o grau de satisfação do cirurgião em relação ao posicionamento e designer do dispositivo.  
( ) Insuficiente  
( ) Regular  
( ) Bom  
( ) Ótimo  
( ) Excelente
10. Ergonomia do dispositivo desenvolvido: o grau de satisfação do cirurgião em relação ao conforto e segurança do dispositivo.  
( ) Insuficiente  
( ) Regular  
( ) Bom  
( ) Ótimo  
( ) Excelente
11. Acessibilidade proporcionada pelo dispositivo desenvolvido: o grau de satisfação do cirurgião em relação ao acesso à cavidade abdominal e à realização da biópsia.  
( ) Insuficiente  
( ) Regular  
( ) Bom  
( ) Ótimo  
( ) Excelente

## ANEXO 1



### CARTA DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Declaro, em nome do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS, estar ciente e de acordo com a parceria no projeto de pesquisa denominado :DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE BIOPSIA HEPÁTICA VÍDEO ASSISTIDA tendo como orientador o Professor GLEYDSON CÉSAR DE OLIVEIRA BORGES do mestrado profissional em tecnologia minimamente invasiva e simulação na área de saúde. Conheço as responsabilidades como instituição coparticipante no presente projeto de pesquisa contribuindo com a estrutura física, ficando os insumos e materiais de consumo sob a responsabilidade do Pesquisador.

Declaro, ainda, conhecer e cumprir com as resoluções éticas brasileiras, em especial a Resolução nº 466/12. Estou ciente que o referido projeto de pesquisa está sendo submetido ao edital de mestrado profissional, e somente poderá ser iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Fortaleza, 09 de Julho de 2018

*Danielle Pinto Barbosa*  
Danielle Pinto Barbosa  
Supervisora de Campus - UNICHRISTUS

## ANEXO 2



### CARTA DE ANUÊNCIA

Pela presente, o Hospital São Carlos, situado na Avenida Pontes Vieira, 2531, Dionísio Torres, Fortaleza - Ceará declara a aceitação do projeto pesquisa: **DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA**, com autoria de **ALEXANDRA MANO ALMEIDA**, sob a orientação de **Gleydson Cesar de Oliveira Borges**, para realização da pesquisa nesta instituição, conforme anexo enviado. A aceitação está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisadores aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Fortaleza, 25 de julho de 2018



Francisco Monteiro de Castro Junior  
Diretor Clínico  
Hospital São Carlos

## ANEXO 3



### DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA

Declaro para os devidos fins que o Hospital São Carlos possui infraestrutura adequada para a realização do Projeto de Pesquisa intitulado DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA, estando os pesquisadores autorizados a utilizá-la.

Fortaleza, 10 de junho de 2019

  
Francisco Monteiro de Castro Junior  
Diretor Clínico  
Hospital São Carlos

## ANEXO 4

### TERMO DE ANUÊNCIA

O Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza está de acordo com a execução do projeto de pesquisa "DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA VIDEOASSISTIDA", pelo pesquisador(a) Alexandra Mano Almeida, lotado(a) no serviço de Cirurgia Geral do referido hospital. A pesquisa será realizada na unidade Centro Cirúrgico que assume o compromisso de apoiar o desenvolvimento da mesma, nesta instituição, durante sua realização. A referida instituição apresenta infraestrutura necessária e apta ao desenvolvimento da pesquisa, bem como para atender eventuais problemas dela resultantes, dispondo de toda uma estrutura de centro cirúrgico equipado com material necessário e leitos de enfermaria e UTI para quaisquer problemas pós-operatórios.

Declaramos conhecer e cumprir as resoluções éticas brasileiras, em especial a Resolução 466/2012 do CNS. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição proponente do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

Fortaleza, 11 de 06 de 2019



Dr. José Darciso da Fonseca Dias  
Presidente do Centro de Estudos  
da Santa Casa de Fortaleza

Nome do responsável institucional ou setorial

## ANEXO 5

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA HEPÁTICA VÍDEO-ASSISTIDA

**Pesquisador:** ALEXANDRA MANO ALMEIDA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 01152918.9.0000.5049

**Instituição Proponente:** IPADE - INSTITUTO PARA O DESENVOLVIMENTO DA EDUCACAO LTDA.

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.515.278

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1060225.pdf, de 28/07/2019).

#### INTRODUÇÃO:

O fígado é um órgão gastrointestinal sólido, cuja massa (1.200 a 1.600g) ocupa amplamente o quadrante superior direito do abdômen (SABISTON, 2017). A margem costal coincide com a margem inferior e a superfície superior é coberta pelo diafragma. Grande parte do fígado direito e a maior parte do fígado esquerdo são cobertas pela caixa torácica. O fígado estende-se ainda mais na altura da quinta costela à direita e da sexta costela à esquerda e a sua superfície posterior sustenta a veia cava inferior (VCI) (MOORE, 2013). A anatomia da superfície do fígado foi descrita 2.000 anos a.C. pelos antigos babilônicos. Até mesmo Hipócrates entendeu e descreveu a gravidade da lesão hepática. Em 1654, Francis Glisson foi o primeiro médico a descrever com precisão a anatomia essencial dos vasos sanguíneos do fígado (SABISTON, 2017). O fígado é o único órgão em que há duplo aporte sanguíneo: a veia porta e a artéria hepática. O fluxo sanguíneo hepático tem um valor médio de 1.500 mL/min, o que representa cerca de 25% do débito cardíaco. (SABISTON, 2017; YEO et al. 2013). A veia porta contribui com dois terços do fluxo sanguíneo total, enquanto a perfusão arterial hepática é responsável por mais da metade do

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 0.515.278

atribuições definidas na Resolução CNS nº 468 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1060225.pdf	28/07/2019 18:27:06		Aceito
Outros	Carta_resposta_2.docx	28/07/2019 18:26:11	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_modificado_2.docx	28/07/2019 18:25:27	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	16/06/2019 18:38:43	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_modificado.docx	16/06/2019 18:36:50	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia3.pdf	16/06/2019 18:36:11	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_modificada2.pdf	16/06/2019 18:35:47	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_modificada.pdf	16/06/2019 18:35:13	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_paciente.docx	16/06/2019 18:34:21	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_paciente_modificado.docx	16/06/2019 18:33:12	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_cirurgiao.docx	16/06/2019 18:32:56	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	16/06/2019 18:32:28	ALEXANDRA MANO ALMEIDA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	16/12/2018	ALEXANDRA MANO	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 8 Norte, Iota D - Edifício PO 700, 2º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.515.278

Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23:29:28	ALMEIDA	Aceito
Outros	questionario.docx	14/07/2018 12:14:17	ALEXANDRA MAND ALMEIDA	Aceito

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

BRASILIA, 19 de Agosto de 2019

---

**Assinado por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar  
**Bairros:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br