

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da infiltração gordurosa do fígado por ressonância magnética com contraste.

Pesquisador: Renata de Mello Perez

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50521015.2.0000.5249

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: Hospital Copa DOr

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.320.510

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo transversal com inclusão prospectiva de pacientes que pretende avaliar a acurácia da Ressonância Magnética (RM) na detecção de esteato-hepatite e na diferenciação desta com esteatose em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica submetidos à biópsia hepática ou com evidência de cirrose.

A autora descreve que a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) compreende um amplo espectro de alterações histológicas decorrentes do acúmulo de gordura que vai desde a esteatose hepática até à cirrose hepática, inclusive com aumento da predisposição ao carcinoma hepatocelular. A DHGNA vem ganhando destaque nos últimos 30 anos e é hoje considerada a hepatopatia mais comum nos países industrializados.

Tanto o aumento da prevalência da DHGNA como o seu potencial evolutivo despertaram grande interesse por parte da comunidade científica. Até o presente momento, a biópsia hepática (BH) ainda é o único método capaz de definir o prognóstico da DHGNA, determinando tanto a presença de esteato-hepatite como o estadiamento da fibrose.

Apesar de, até o momento, a BH ser a única ferramenta capaz de identificar os diferentes espectros da DHGNA, cabe ressaltar que este procedimento tem caráter invasivo e é, portanto, susceptível a complicações. Além disso, dependendo da população estudada, a biópsia hepática

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875

Bairro: Copacabana

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 22.031-010

Telefone: (21)2545-3792

Fax: (21)2548-6610

E-mail: cepcopador@copador.com.br



pode ser de difícil realização, como em pacientes obesos. Além do mais, um método diagnóstico invasivo não é o mais apropriado para o diagnóstico e seguimento de uma condição tão prevalente, que pode acometer até um terço da população. Assim, atualmente, há uma busca por métodos não invasivos com boa acurácia para detectar aqueles pacientes com maior risco de progressão, bem como identificar intervenções que modifiquem o curso da doença.

São descritos alguns métodos de imagem como a ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) como métodos de diagnóstico de DHGNA. Porém, a US não é sensível a doença leve, além de apresentar significativa variabilidade intra e interobservador e a TC emite radiação ionizante, limitando sua utilização para o acompanhamento destes pacientes. Ainda, nenhum destes métodos de imagem é capaz de identificar esteato-hepatite. Assim, a ressonância magnética (RM) vem sendo considerada o melhor método de imagem para a detecção e quantificação não invasiva da fração de gordura no fígado.

No entanto, a pesquisadora ressalta que apesar da boa acurácia do método e da boa correlação entre os valores de gordura hepática identificados por técnicas de RM e por biópsia, os valores de corte para graduação de esteatose por RM não estão validados na literatura. E os estudos em esteato-hepatite com a sequência sofisticada de RM, difusão-IVIM, que permite a separação dos 3 componentes da difusão: componente perfusional da difusão, componente de difusão propriamente dita e fração de volume vascular, são raros. Além disso, o papel do ácido gadoxético, um contraste hepatócito-específico com capacidade de avaliação morfológica e funcional, para avaliação não invasiva de esteato-hepatite e fibrose ainda necessita de estudos prospectivos para validação.

Assim, este estudo propõe avaliar a acurácia da RM com contraste hepatobiliar na detecção de esteato-hepatite utilizando como padrão-ouro a análise histológica em pacientes com DHGNA submetidos à biópsia hepática ou com evidência clínica de cirrose.

Para estudar os fatores acima mencionados serão convidados pacientes com DHGNA submetidos à biópsia hepática, segundo os critérios de indicação clínica da equipe de Hepatologia, ou com evidência clínico-laboratorial de cirrose.

Serão incluídos 80 pacientes (40 com esteato-hepatite e 40 pacientes com esteatose isolada) de forma prospectiva e consecutiva. Todos os pacientes assinarão termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da inclusão no estudo. Critérios de inclusão: - pacientes com DHGNA que realizaram biópsia hepática - idade maior que 18 anos e inferior a 70 anos. Critérios de exclusão: - história atual ou passada de consumo de bebidas alcoólicas 140g/por semana (Powell EE, 1990). - HBsAg ou anti-HCV positivo - hepatopatia associada de etiologia diferente de DHGNA -

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875

Bairro: Copacabana

CEP: 22.031-010


UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2545-3792

Fax: (21)2548-6610

E-mail: cepcopador@copador.com.br



Continuação do Parecer: 1.320.510

uso de medicamentos que podem causar esteatose hepática (isoniazida, metotrexate, alopurinol, metildopa, corticosteroides, tamoxifeno, ácido valproico, tetraciclina e amiodarona) nos últimos seis meses - insuficiência renal (clearance de creatinina < 60 ml/min) - gravidez. Critérios de retirada: - Determinação de achados histológicos sugestivos de outras doenças hepáticas crônicas pela biópsia. - Fragmento hepático com menos de 6 espaços-porta ou menor que 1,5 cm.

Os pacientes com DHGNA submetidos à biópsia hepática serão encaminhados para realização de ressonância magnética de abdome com contraste (ácido gadoxético) no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR). Estes exames serão realizados com intervalo máximo de 60 dias da data da biópsia hepática. A RM será realizada depois da BH, conforme o diagnóstico histológico. Posteriormente os dados da RM serão analisados com intuito de avaliar se há diferença no grau de captação do meio de contraste pelo parênquima hepático entre os pacientes com esteatose e esteato-hepatite.

A avaliação hepática por RM será realizada em um sistema de RM Philips 3T (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) utilizando uma bobina SENSE TORSO XL de 16 canais. Para avaliação da presença e do grau de esteatose serão adquiridas imagens ponderadas em T1 com desvio químico com múltiplos ecos para correção do efeito T2*. Adicionalmente, serão realizadas espectroscopias de prótons de voxel único pela técnica PRESS de eco único e multieco no lobo hepático direito, cuidadosamente posicionadas para evitar grandes vasos e vias biliares. A espectroscopia multi-eco será utilizada para correção do T2. Após administração endovenosa de contraste hepatobiliar (ácido gadoxético), será mensurado o realce relativo da parênquima hepático para avaliação da presença de esteato-hepatite e fibrose. Ainda para detecção de esteato-hepatite e fibrose, será adquirida sequência ponderada em difusão IVIM (10 valores de b, variando de 0 a 1000) no plano axial, com cálculo dos 3 componentes da difusão: componente de difusão propriamente dito (D), componente perfusional (D*) e fração de volume vascular (f). A quantificação do depósito de ferro no parênquima hepático será realizada através de sequência com desvio químico com múltiplos ecos. A medida da área de gordura visceral será feita na sequência T1 fora de fase ao nível de L3-L4. O processamento dos dados será realizado em estação de trabalho da Phillips (View Forum) e utilizando o programa MatLab. As gradações da esteatose e do depósito de ferro serão fornecidas em percentuais. Será realizada comparação entre diferentes técnicas de quantificação de gordura por RM, utilizando a biópsia hepática como padrão-ouro. O realce relativo do parênquima hepático e os valores de D, D* e f serão correlacionados com os graus de fibrose e inflamação obtidos a partir das biópsias hepáticas. A análise da área de gordura visceral será correlacionada com a presença e grau de esteatose e com

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875

Bairro: Copacabana

CEP: 22.031-010

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2545-3792

Fax: (21)2548-6610

E-mail: cepcopador@copador.com.br

Continuação do Parecer: 1.320.510

a presença e grau de esteato-hepatite e fibrose. Serão excluídos do exame de RM pacientes com peso acima de 150 Kg (limite máximo do equipamento), com claustrofobia ou portadores de cliques metálicos. **ANÁLISE ESTATÍSTICA:** Para análise estatística, será utilizado o programa SPSS 17.0 para Windows. As variáveis numéricas serão expressas por média, desvio-padrão e mediana, quando recomendado. As variáveis categóricas serão expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Na análise estatística de variáveis categóricas, serão utilizados os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos serão utilizados o teste "t" de Student e o teste de Mann-Whitney. O teste de Spearman será utilizado para avaliar a correlação entre variáveis numéricas e o coeficiente Kappa para avaliar concordância entre diferentes métodos diagnósticos. Será utilizada curva ROC para identificação dos melhores pontos de corte dos marcadores não invasivos para diagnóstico de esteato-hepatite e fibrose. Será adotado o nível de significância de 0,05 (= 5%). Níveis descritivos (P) iguais ou inferiores a este valor serão considerados significantes.

Desfecho Primário: Estima-se que o estudo contribuirá para a diferenciação entre esteatose e esteato-hepatite através da mensuração do realce relativo do parênquima hepático pelo meio de contraste hepatobiliar (ácido gadoxético).

Objetivo da Pesquisa:

Em pacientes com DHGNA submetidos à biópsia hepática ou com evidência clínica de cirrose:

- Avaliar a acurácia da RM com contraste hepatobiliar na detecção de esteato-hepatite utilizando como padrão-ouro a análise histológica.
- Quantificar a sobrecarga tecidual de ferro por RM e sua relação com marcadores séricos ferritina e saturação da transferrina em pacientes com DHGNA.
- Avaliar por RM a área da gordura visceral ao nível de L3-L4 e sua relação com a infiltração gordurosa e com a presença de esteatohepatite utilizando como padrão-ouro a análise histológica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos do estudo são mínimos, estando descrito o procedimento de RM e todas as medidas necessárias para minimizá-los.

Os benefícios resultantes desse estudo poderão superar os riscos, os quais são de baixo grau, podendo impactar positivamente os métodos de diagnóstico de DHGNA.

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875**Bairro:** Copacabana**CEP:** 22.031-010**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)2545-3792**Fax:** (21)2548-6610**E-mail:** cepcopador@copador.com.br

Continuação do Parecer: 1.320.510

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um estudo bem delineado com potencial de novas estratégias para o diagnóstico de DHGNA, uma vez que atualmente o principal método de identificar os diferentes espectros da DHGNA é a biópsia hepática, um procedimento invasivo sujeito a possíveis erros de amostragem e variabilidade intra e inter-examinador na análise histológica. Portanto, avaliar a RM como método alternativo com potencial para identificar o risco de progressão da doença é de suma importância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre e esclarecido apresentado atende às exigências éticas e todos os documentos obrigatórios foram devidamente enviados, como Declaração de Divulgação dos Resultados, Declaração de Confidencialidade dos Registros, o formulário de dados, cronograma e orçamento. Também é informado o financiamento já aprovado pela FAPERJ, incluindo a cópia do termo de outorga.

Recomendações:

Alguns pequenos ajustes devem ser considerados pelos pesquisadores: 1- o estudo se caracteriza como analítico e não como descritivo; 2- necessita ser informado se o operador da ressonância magnética estará ciente ou não do resultado da biópsia; 3- verificar a inserção do termo "ou com evidência clínica de cirrose", pois gera dúvida de interpretação em alguns trechos do projeto; 4- esclarecer a inclusão do termo "com evidência clínica de cirrose"; 5- retirar o termo "fisiológico" atribuído aos riscos do uso de contraste para realização do exame; Considerar o estudo como um teste diagnóstico e não como descritivo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto encontra-se apto para desenvolvimento.

Os pesquisadores devem enviar relatórios semestrais sobre o andamento do estudo até a sua conclusão, quando deverão enviar um relatório final para apreciação do CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_607416.pdf	28/10/2015 02:22:17		Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	28/10/2015 02:01:26	Renata de Mello Perez	Aceito

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875

Bairro: Copacabana

CEP: 22.031-010

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2545-3792

Fax: (21)2548-6610

E-mail: cepcopador@copador.com.br

HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 1.320.510

Outros	Divulgacao_resultados.pdf	28/10/2015 02:00:44	Renata de Mello Perez	Aceito
Outros	Termo_Outorga.pdf	28/10/2015 01:59:24	Renata de Mello Perez	Aceito
Outros	formulario_dados.docx	28/10/2015 01:58:49	Renata de Mello Perez	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	28/10/2015 01:57:53	Renata de Mello Perez	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	28/10/2015 01:57:29	Renata de Mello Perez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DHGNA_versao_22_10_15.doc	28/10/2015 01:55:23	Renata de Mello Perez	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_RM_DHGNA.pdf	28/10/2015 01:55:01	Renata de Mello Perez	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	27/10/2015 09:35:44	Renata de Mello Perez	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Novembro de 2015

Assinado por:

DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE
(Coordenador)

Dr. Denilson Albuquerque
Médico
CRM RJ 52.14431-9

Endereço: Rua Figueiredo Magalhães, 875

Bairro: Copacabana

CEP: 22.031-010

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2545-3792

Fax: (21)2548-6610

E-mail: cepcopador@copador.com.br