

MAURICIO ALVES RIBEIRO

Tratamento ponte para o transplante de fígado em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular: uma análise baseada em evidências

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral

Orientador: Prof. Dr. Luiz Arnaldo Szutan

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Ribeiro, Mauricio Alves

Tratamento ponte para o transplante de fígado em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular: uma análise baseada em evidências./ Mauricio Alves Ribeiro. São Paulo, 2011.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral

Orientador: Luiz Arnaldo Szutan

1. Transplante de fígado 2. Carcinoma hepatocelular/terapia
3. Terapêutica 4. Revisão 5. Medicina baseada em evidências

BC-FCMSCSP/58-11

DEDICATÓRIA

Ao meu Pai, Ademir,
Homem íntegro e inteligente que sempre me serviu de exemplo.

À minha mãe, Ana Lúcia
Mulher forte e de coração enorme.

A meus irmãos, Ana Paula e Alexandre
Pelo apoio e incentivo

“Se não houver frutos
Valeu a beleza das flores.
Se não houver flores
Valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas
Valeu a intenção da semente”
(Henfil)

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo** e à **Irmadade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo** por terem me acolhido há 16 anos, possibilitando o meu desenvolvimento e terem se tornado a minha segunda casa.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)**, pela bolsa concedida durante a realização desta tese.

Ao **Prof. Dr. Armando De Cápua Jr.** (in memoriam), nunca esquecerei o dia em que conversamos sobre o meu futuro e me convidou para ser seu aluno, infelizmente sua morte prematura acabou diminuindo nosso convívio.

Ao **Prof. Dr. Luiz Arnaldo Szutan**, a morte prematura do Prof. Armando acabou nos aproximando, pessoa de inteligência, oratória e empolgação impar, me sinto honrado de tê-lo como meu orientador, de poder auxiliá-lo em cirurgias, e pelas inúmeras oportunidades que me abriu.

Ao **Prof. José César Assef**, exemplo de professor didático e cirurgião cuidadoso. Obrigado por me apoiar nos momentos mais difíceis da minha vida profissional.

Ao **Prof. Dr. Fabio Gonçalves Ferreira**, obrigado por todo apoio, conselhos e opiniões. Sem dúvida um grande amigo.

À **Profa. Dra. Silvia Solda**, exemplo de cirurgiã extremamente inteligente e perspicaz, o convívio com a senhora em todos esses anos tem sido um privilégio. Obrigado pelas palavras amigas nos momentos difíceis.

À **Dra. Maria de Fátima Santos**, obrigado pelo apoio irrestrito e por ter aberto inúmeras oportunidades profissionais. Sua dedicação aos alunos é exemplo a ser seguido.

Ao **Dr. Wilson Freitas Junior**, amigo desde o primeiro ano da faculdade, exemplo de pessoa amiga e de médico competente e ético.

Ao **Prof. Dr. André Ibrahim David**, jovem cirurgião sempre preocupado com o aprendizado cirúrgico dos mais jovens. Muito Obrigado.

Ao **Dr. Eduardo Pereira Moysés Auada**, exemplo de pessoa serena e amiga.

Aos **Dr. Caio Gustavo Gaspar de Aquino**, **Dr. Andreas Johann Molnar Koszka**, **Dr. André Soares Gallo**, ora meus calouros, outrora meus residentes, hoje colegas, mas sempre bons amigos, pela convivência e amizade nestes anos todos.

Aos **Dr. Joel Schmillevitch**, **Dr. Fábio Colagrossi Paes Barbosa** e a **Dra Elisa Maria de Camargo Aranzana**, colegas de pós-graduação, pelo agradável e estimulante convívio.

Ao **Prof. Dr. Paulo Celso Bosco Massarollo**, aprendi muito com o senhor, desde o meu último ano de residência. Sua dedicação, planejamento cirúrgico e, sobretudo disciplina são impressionantes.

A **Dra. Sylvia H. A. Cruz** e ao **Dr. Celso Henrique Almeida**, amigos que se tornaram uma equipe e com isso acabaram se tornando mais amigos, pelo apoio e incentivo constante.

Ao **Dr. Antonio Augusto Tupinambá Bertelli**, grande amigo e um dos principais incentivadores para a realização da pós-graduação.

Ao **Dr. Daniel Carvalho Kallás**, obrigado pelo apoio durante minha formação, entusiasmo incomparável e contagiante.

Aos colegas do **Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo**, pela minha formação, pela amizade e pelo apoio constante.

Ao **Prof. Dr. Emérito João Fava**, na minha humilde opinião, nossa escola cirúrgica deveria ter o seu nome, me sinto honrado de ter conhecido pessoa impar. Não tenho nem palavras para agradecê-lo.

Ao **Dr. Januario Manuel de Souza**, cirurgião de extrema habilidade, simples, de humildade exemplar e uma pessoa muito especial. Nunca me esquecerei da sua serenidade frente a situações extremas.

Ao **Prof. Dr. Emérito Sergio Almeida de Oliveira**, sua técnica apurada, sua dedicação aos doentes e seu jeito único servem de exemplo até hoje, apesar da distância. Muito Obrigado.

Aos **Dr. Tércio Genzini, Dr. Marcelo Perosa de Miranda e Prof. Dr. Sergio Eduardo Alonso Araujo**, os primeiros a me apresentarem a cirurgia do aparelho digestiva, hepática e ao transplante. O exemplo de dedicação, necessidade de se estudar e produzir sempre nunca serão esquecidos.

Ao **Dr. Fábio Crescentini**, amigo de muitos anos, obrigado por tudo.

Ao **Prof Dr. Antonio José Gonçalves**, pelo apoio, confiança e cobrança fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Emilio Athié** (in memoriam), apesar do pouco contato, sempre terá o meu respeito por ser um dos responsáveis pela criação de nossa escola.

Aos **Prof. Dr. Adhemar Monteiro Pacheco Jr., Prof. Dr. Emérito Adib Domingos Jatene, Prof. Dr. Alexandre Ciappina Hueb, Prof. Dr. Arlindo Almeida Riso, Prof. Dr. Carlos Alberto Malheiros, Prof. Dr. Carlos Estevão Frimm, Prof. Dr. Danilo Gagliardi, Prof. Dr. Fares Rahal, Prof. Dr. José Mandia Neto, Prof. Dr. Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene, Prof. Dr. Pedro Luiz Squilacci Leme, Prof. Dr. Peretz Capelhuchnik, Prof. Dr. Raul Sérgio Martins Coimbra, Prof. Dr. Roberto Augusto Caffaro, Prof. Dr. Roberto Saad Junior, Prof. Dr. Rodrigo Altenfelder Silva, Prof. Dr. Samir Rasslan, Prof. Dr. Victor Pereira, Prof. Dr. Wangles Vasconcellos Soler**. Sinto-me um privilegiado por ter visto todos os

senhores em campo cirúrgico e a oportunidade de aprender um pouco com cada um. Muito Obrigado.

A **Dra. Caroline Merci Caliarri de Neves Gomes** por todo apoio e incentivo durante a realização deste trabalho.

As **Dra. Claudia Marquez Simões, Enfa. Daiane Patrícia Cais, Dra. Juliana Magalhães Lopes e Dra. Patrícia Sayuri Matuda** obrigado por colaborarem comigo cada uma do seu jeito ao longo de minha formação e pelo apoio durante minha trajetória.

Aos **Alunos** da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e aos **Residentes de Cirurgia** da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pela possibilidade em todos esses anos de ensinar o pouco que sei e aprender muito com vocês.

A **43ª. Turma da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo** obrigado por terem me dado o fôlego final para realização deste trabalho.

À **Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, pela confecção da ficha catalográfica deste trabalho.

A **Srta. Suellen Rodrigues Ferreira e Srta. Andréa Pierna Moura** pela colaboração nas atividades no Grupo de Fígado e Hipertensão Portal do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Aos doentes,

Obrigado por de forma anônima terem permitido o meu aprendizado que tem como objetivo ajudá-los.

“O próprio viver é morrer, porque não temos um dia a mais na nossa vida que não tenhamos, nisso, um dia a menos nela.”

Fernando Pessoa

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TLR – tratamento loco regional

CHC – carcinoma hepatocelular

TxF – transplante de fígado

Tx – transplante

ARF – ablação por radiofrequência

IPA – injeção percutânea de álcool

QEIA – quimio embolização intra arterial

INCA – Instituto Nacional de Câncer

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	4
OBJETIVO	13
MÉTODO.....	15
RESULTADOS.....	23
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
FONTES CONSULTADAS	60
RESUMO.....	62
ABSTRACT.....	64
APENDICE	66

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular é o tumor primário hepático mais comum. Representa cerca de 90% das neoplasias primárias do fígado. Atualmente é o sexto câncer mais comum no mundo em números de casos, cerca de 626.000 ou 5,7% de novos casos, mas devido ao seu mau prognóstico, o número de mortes é praticamente o mesmo, em torno de 598.000 (1, 2). Representa a principal causa de óbito e a complicação mais comum em pacientes com cirrose hepática compensada.

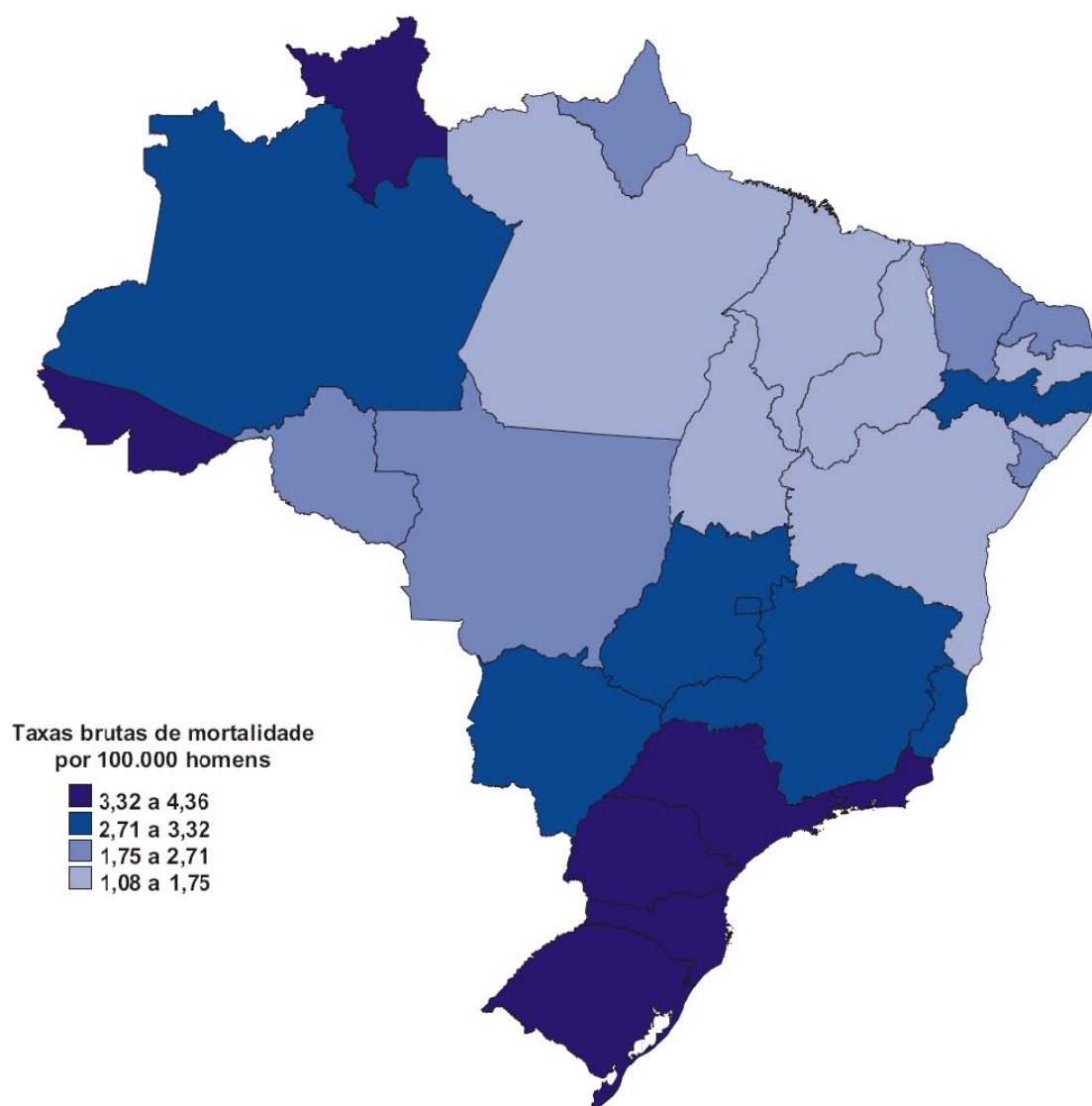
Apresenta elevada morbi-mortalidade, sendo a 3ª causa de morte por câncer no mundo. Segundo algumas estimativas devem ocorrer de 250 mil a um milhão de óbitos por ano devido ao carcinoma Hepatocelular(3).

No Brasil acomete 3,5 a 3,7 por 100 mil pessoas por ano(4). Sua incidência está aumentada em pacientes com hepatopatias crônicas e cirrose, seja por vírus ou por álcool(5-7). Gayoto, estudando 59.000 necropsias entre 1972 e 1981 encontraram CHC em 0,14%.

Segundo o INCA, a mortalidade por câncer de fígado no período entre 1995 e 1999, variou de 0,96 a 3,92 e 1,08 a 4,36 por 100.000 habitantes em mulheres e homens, respectivamente(8). A variação ocorreu entre os estados brasileiros conforme representado nas Figuras 1 e 2.

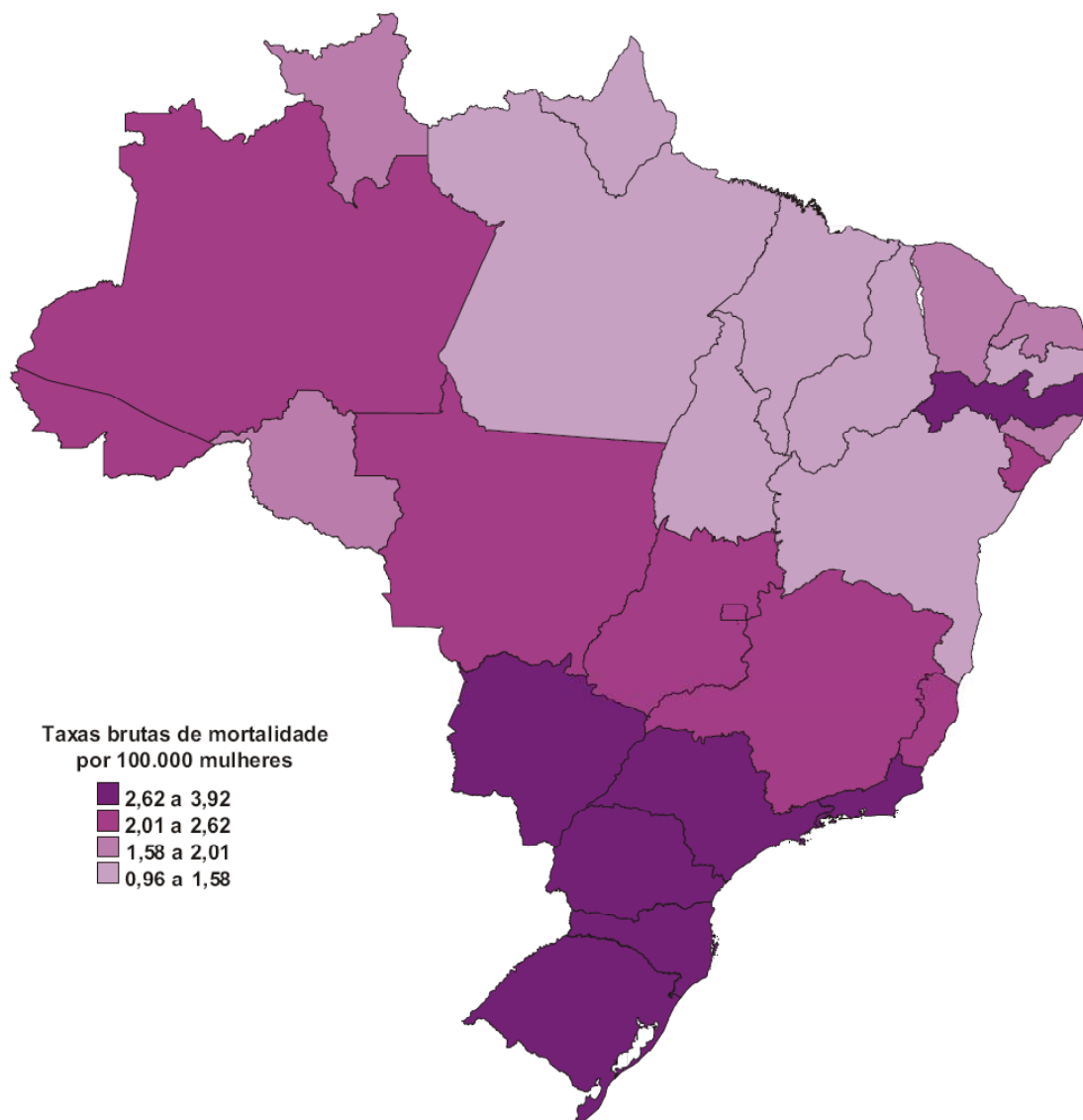
Existe grande variabilidade geográfica nas taxas de incidência do CHC, como demonstrado por Parkin et al(2), relacionada a fatores etiológicos, como a infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB) ou da Hepatite C (VHC) e a exposição à aflatoxina B1.

Figura 1 - Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de fígado, por 100.000 homens, nas Unidades da Federação, entre 1995 e 1999.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer

Figura 2 - Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de fígado, por 100.000 mulheres, nas Unidades da Federação, entre 1995 e 1999.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer.

Dentre os principais fatores de risco relacionados ao CHC destacam-se: hepatite B (5) e C (7); ingestão de alimentos contendo aflatoxina; cirrose hepática; uso de anticoncepcionais orais, esteróides, anabolizantes, arsênicos;

tabagismo e alcoolismo(5-7, 9). Na Europa e Japão 70 a 80% dos casos estão relacionados com VHC e em 20% com VHB e álcool.

Têm sido descritos casos de carcinoma hepatocelular em pacientes que ingeriram amendoins contaminados com aflatoxina na África meridional, apesar de pouco freqüente em nosso meio. Van Rensburg e cols(10) analisaram pacientes hospitalizados e estabeleceram que o aumento da incidência de carcinoma hepatocelular está diretamente relacionada com a quantidade ingerida de aflatoxina.

O tratamento dos doentes portadores de cirrose tem melhorado contribuindo com maior sobrevivência de cirróticos, por álcool ou hepatite C, em nosso meio. Estima-se então que o número de pacientes com carcinoma hepatocelular aumente progressivamente.

Fattovich e cols(9) analisando 384 pacientes com cirrose por hepatite C observou um risco de 1,4% ao ano para desenvolvimento de CHC.

Chang e cols. (11) em 2003 mostrou diminuição considerável na incidência de carcinoma hepatocelular em crianças vacinadas para a hepatite B, sendo que no Brasil desde 1998 esta vacina passou a fazer parte do calendário vacinal obrigatório do Ministério da Saúde.

Apesar de haver aumento no número de pessoas vacinadas para hepatite B e de campanhas para diminuição da ingestão de álcool, o número de doentes com cirrose vem aumentando por hepatite C e álcool, levando ao aumento da incidência de carcinoma hepatocelular.

Torna-se necessário o *screening*(12) destes doentes com objetivo de realizar precocemente o diagnóstico nas populações de risco, embora não seja esta a realidade em nosso meio.

O estadiamento é fundamental nos pacientes diagnosticados(13), pois permite definir uma terapêutica adequada e avaliação prognostica. Inúmeros índices têm sido utilizados para orientar o tratamento e a sobrevida, entre eles: Meld, Child-Pugh, Okuda, CLIP (Câncer of the Liver Italian Program), BLCL (Barcelona Clinic Liver Câncer) e COP(14-21). Estes índices levam em consideração exames clínico, laboratorial e de imagem, possibilitando a classificação, escolha da terapêutica e avaliação prognóstica do paciente.

Farinati e cols(13) mostraram que quanto maior a pontuação do CLIP pior é sobrevida. Em 2003, Llovet e cols(22) propuseram um organograma para definição da conduta terapêutica baseada nos índices de Okuda e Child-Pugh.

Atualmente o índice de Meld tem sido adotado em muitos centros, inclusive no Brasil, para privilegiar os pacientes com maior gravidade, e através de pontuações adicionais possibilita a realização de transplante hepático em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular(21).

Os tratamentos propostos para o CHC dividem-se em curativos e paliativos. A modalidade curativa abrange ressecção cirúrgica e transplante hepático e a paliativa abrange alcoolização, quimioembolização, radiofreqüência entre outras, podendo ser isoladas ou combinadas(16, 22). Mas recentemente foi proposto tratamento sistêmico com Sorafenib para pacientes com carcinoma hepatocelular avançado(23).

A decisão do melhor tratamento nos doentes com CHC é o resultado da avaliação de diversos fatores como tamanho do tumor, número de nódulos e função hepática, entre outros.

Nos poucos doentes não cirróticos que apresentam CHC a ressecção hepática é o tratamento de escolha, sendo bem toleradas grandes ressecções(16).

Em contrapartida, a grande maioria dos doentes com CHC apresentam cirrose e graus variados de comprometimento da função hepática, o que pode comprometer a realização da ressecção hepática, sendo o transplante hepático uma solução melhor (16, 21).

No entanto, existe escassez de órgãos disponíveis em nosso meio, e conseqüentemente um aumento no tempo de espera para realização do transplante, levando ao aumento da mortalidade nas listas de espera.

Atualmente o Ministério da Saúde (Portaria No. 1.160, de 29 de maio de 2006) adota os critérios de Milão(24) para inclusão na lista de espera e, portanto, somente os doentes com um nódulo isolado menor do que cinco centímetros ou até três nódulos, menores do que três centímetros cada um, sem invasão vascular, podem ser submetidos ao transplante com órgãos de doadores cadáveres. Além disso, devido o critério de alocação ser baseado no índice de MELD, o Ministério da Saúde prevê através da mesma portaria uma pontuação adicional aos portadores de CHC. Recentemente o Estado de São Paulo através de uma Resolução (SS – 151, de 13 de agosto de 2010) modificou a pontuação adicional no Estado de São Paulo.

Enquanto aguardam o fígado na lista de espera do transplante, os doentes devem ser submetidos a algum tratamento para evitar a progressão da doença, que poderia inviabilizar o transplante seja por disseminação, ou progressão, ultrapassando os critérios de Milão(24, 25).

Alguns trabalhos demonstram benefício no tratamento pré-transplante quando a expectativa de obtenção do enxerto é maior do que 3 ou 6 meses(26).

Inúmeras modalidades terapêuticas têm sido realizadas como tratamento pré-transplante: ressecção, alcoolização, quimioembolização, radiofreqüência, associadas ou não(26, 27). Alguns trabalhos agrupam a ressecção, alcoolização e radiofreqüência como tratamento locoregional.

Existe uma tendência da maioria dos centros transplantadores na utilização da quimioembolização, entretanto todas as modalidades têm sido utilizadas e não há consenso na literatura sobre qual seria o melhor método de tratamento pré-transplante(28).

No Brasil, os doentes submetidos à ressecção como tratamento ponte não são elegíveis ao transplante segundo a portaria (Portaria No. 1.160, de 29 de maio de 2006).

Não há, portanto, na literatura trabalho de revisão sistemática que aborde este tipo de tratamento.

As revisões tradicionais incluem artigos de revisão e livros de texto, que geralmente são narrativas de natureza opinativa, considerados com força de evidência científica precária, já que não podem ser reproduzidos por outros

autores. Estes textos são gerados segundo a opinião do autor, que decide quais as informações são mais relevantes, sem explicar a forma como elas são obtidas. O autor costuma buscar trabalhos que reforcem o seu ponto de vista, não considerando aqueles que divergem ou têm propostas alternativas, mesmo que produzidos com boa metodologia científica.

Sempre que possível devem ser substituídas por revisões conhecidas como sistemáticas com ou sem meta-análise, que utilizam de metodologia reprodutível, bem definida, e critérios de pesquisa e seleção da informação, de tal forma que outros pesquisadores que queiram reproduzir a mesma metodologia cheguem aos mesmos resultados e conclusões.

As revisões sistemáticas têm sido usadas para guiar a prática clínica, para apoiar o ensino, direcionar políticas de saúde pública, guiar futuras pesquisas e por fim permitir a realização de *guidelines* ou em nosso meio diretriz.

Assim, seria fundamental uma revisão dos artigos científicos que abordam os tratamentos pré-transplante na tentativa de definir a necessidade ou não de sua indicação e qual modalidade de tratamento apresenta melhores resultados para talvez padronizar o tratamento pré-transplante em nosso meio, atendendo melhor os portadores de carcinoma hepatocelular.

OBJETIVO

OBJETIVO

Avaliar segundo a melhor evidência disponível na literatura médica o tratamento ponte pré-transplante utilizado nos pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular para responder as seguintes questões:

1. O tratamento pré-transplante aumenta a sobrevivência após o transplante a longo prazo?
2. O tratamento pré-transplante diminui a taxa de retirada dos pacientes da lista por progressão da doença?
3. Qual a melhor modalidade de tratamento pré-transplante?

MÉTODO

MÉTODO

Realizada revisão sistemática da literatura sobre o tratamento pré-transplante (ponte) nos doentes portadores de carcinoma hepatocelular de 01 de janeiro de 1980 até 31 de dezembro de 2009, em inglês, espanhol e português, nos bancos de dados Medline-Pubmed, Scielo-Lilacs e Cochrane Database.

O estudo foi dividido em: localização e seleção dos estudos; avaliação crítica dos estudos; extração dos resultados; análise descritiva.

1.1. Etapa 1 - Localização e Seleção dos Estudos

1.1.1. Critérios primários de inclusão e exclusão

Foram selecionados todos os artigos com população alvo formada por portadores de Carcinoma Hepatocelular candidatos a transplante ortotópico de Fígado submetidos a tratamento pré-transplante.

Foram excluídos trabalhos que utilizaram modelos animais e estudos clínicos sobre transplante com doador vivo e crianças.

1.1.2. Estratégia de Busca

1.1.2.1. Medline-PubMed

Devido ao elevado número de artigos disponíveis na base de dados Medline-PubMed foi optado por dividir a estratégia de busca em duas fases.

1.1.2.1.1. Primeira Fase – Busca de descritores

Inicialmente foi realizada uma busca ampla na literatura na base de dados MedLine-PubMed, utilizando os descritores MeSH “Carcinoma Hepatocellular” e “Liver transplantation”.

1.1.2.1.2. Segunda Fase: Elaboração e combinação dos descritores

Para que a dúvida pudesse ser organizada e convertida em uma estratégia de busca efetiva, estruturou-se a 2ª. Fase de busca através da definição dos seguintes componentes: P (paciente ou população), I (indicador ou intervenção), C (comparação ou controle) e O (outcome – desfecho), cujas iniciais formam o acrônimo PICO. Os componentes “P” e “I” foram os descritores resultantes da 1ª. Fase e determinaram os artigos recuperados da literatura. O componente “C” foi escolhido posteriormente, após a leitura dos artigos selecionados e identificação dos termos mais utilizados pelas publicações, para evitar perda de artigos. Também foram selecionados descritores compatíveis com os critérios primários de exclusão, denominados “Descritores de Exclusão”.

Os descritores foram combinados através das palavras (operadores booleanos) “OR”, que se refere a presença de um ou mais termos associados ou “AND”, refere-se a associação obrigatória dos termos em um mesmo artigo e “NOT”, (exclui artigos que contenham determinado termo), conferindo a busca sensibilidade e especificidade.

O resultado da busca dos descritores que forma o “P” foi combinado com o resultado da busca dos descritores que forma o “I” com o termo “AND” e posteriormente, com o grupo “O” com o termo “AND” e por fim com os “Descritores de Exclusão” com o termo “NOT”.

1.1.2.2. Scielo-LILACS e Cochrane Database

1.1.2.2.1. Busca de artigos

Nas bases de dados Scielo-LILACS e Cochrane Database, realizou-se a busca de artigos utilizando os descritores “Carcinoma Hepatocelular” e “Hepatocellular Carcinoma”, respectivamente.

1.2. Etapa 2 – Avaliação crítica dos estudos

1.2.1. Critérios secundários de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios comparando diferentes tratamentos realizados antes do transplante hepático em pacientes com Carcinoma hepatocelular candidatos ao transplante de fígado, desde que duplo-cegos, randomizados, e controlados, com resultados primários claramente definidos. Na ausência de artigos com esse desenho, foram incluídos ensaios clínicos não randomizados

e coortes na busca da melhor evidência disponível sobre o assunto até o momento.

Foram excluídas as séries de caso, revisões, cartas ao editor e os comentários.

1.2.2. Critérios de classificação dos desenhos de estudo

Cada estudo foi classificado segundo os critérios de Classificação do Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, a fim de avaliar a força de evidência a partir do desenho do estudo utilizado.

Considerou-se como ensaio clínico (nível de evidência 2B), estudos do tipo experimental, com critérios de inclusão e exclusão claros, não randomizados com uma população determinada, homogênea, onde o pesquisador determina a exposição, apresentando comparação de dois ou mais grupos, buscando-se um mesmo desfecho, em tempos paralelos. Na ausência destes estudos classificaram-se os trabalhos de acordo com o proposto pela University of Oxford, conforme descrito na tabela 1.

1.2.3. Análise dos artigos e classificação dos desenhos de Estudo

A análise dos artigos foi realizada através da leitura dos títulos e resumos dos artigos previamente selecionados com o objetivo de excluir-se os

trabalhos que não contemplavam os critérios primários e secundários de inclusão definidos anteriormente.

Tabela 1. Níveis de Evidência e graus de recomendação propostos pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine(29)

Nível de Evidência	Crítérios	Recomendação
1a	Revisões Sistemáticas e Metanálise	A
1b	Estudos controlados randomizados	A
1c	Estudos tipo “tudo ou nada”	B
2a	Revisões sistemáticas de estudos de coorte	B
2b	Estudos de coorte individuais e controlados de baixa qualidade	B
2c	Estudos observacionais de resultado terapêuticos	C
3a	Revisão sistemática de estudos caso- controle	C
3b	Estudo caso-controle	C
4	Relato de caso (incluindo corte ou caso controle de menor qualidade)	C
5	Opinião de Especialista	D

Os resumos dos artigos restantes foram selecionados para a revisão de seus textos completos, coletados através do sistema Periódicos CAPES, disponibilizado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São

Paulo aos alunos da pós-graduação, do Portal R.I.M.A. disponibilizado pelo Hospital Samaritano ou solicitação para a Biblioteca Regional de Medicina (BIREME).

Após a leitura dos textos completos dos artigos excluimos ainda os que foram identificados por não contemplarem os critérios de inclusão e/ou exclusão.

1.3. Etapa 3 – Extração dos Resultados

Os resultados foram extraídos após avaliação cuidadosa do texto completo seguindo uma metodologia adequada e o preenchimento de um protocolo padronizado para cada artigo, possibilitando a comparação posterior bem como garantir a documentação. Os desfechos considerados, bem como as intervenções e controles, foram registrados em valores absolutos.

Os desfechos foram agrupados em três grupos: retirada de lista por progressão da doença ou ter excedido os critérios para o transplante (“drop-out”), recidiva do carcinoma hepatocelular após o transplante e a sobrevida

1.4. Etapa 4 – Análise Descritiva (apresentação e interpretação dos dados)

Os dados foram ordenados em tabelas com os estudos primários, as intervenções e os desfechos relatados anteriormente. Cada artigo foi agrupado de acordo com suas comparações originais, criando-se vários grupos de

artigos com as mesmas formas de comparações, divididas pelo nível de evidência

RESULTADOS

RESULTADOS

2. Resultados

2.1. Resultado da busca dos artigos

A primeira busca realizada no PubMed resultou em 1747 artigos. Esses artigos foram analisados para obtenção de descritores, através do título, resumo e “publication” de cada artigo. Esses descritores são citados na Tabela 2. Nesta primeira análise, artigos foram pré-selecionados.

A busca no Scielo-LILACS resultou em 248 artigos.

No Cochrane Database resultou em 59 revisões sistemáticas, sendo 33 revisões completas e 26 protocolos.

2.2. Segunda Fase: elaboração e combinação dos descritores

Iniciamos a elaboração e combinação dos descritores para os artigos selecionados no PubMed através da metodologia “P.I.C.O”.

Inicialmente elaboramos os componentes “P” e “I” (Tabela 2) e componentes “O” e descritores de exclusão (Tabela 3). Posteriormente, os descritores de cada grupo foram combinados entre si com a palavra “OR” no PubMed.

O resultado da busca dos descritores que formaram o grupo “P” foram combinados com os resultados das buscas dos descritores que formaram o grupo “I” e o grupo “O” com o termo “AND”, bem como com o grupo “Descritores de Exclusão”, com o termo “NOT” resultando em 456 artigos.

Tabela 2. Resultado da busca por descritores nos Grupos “População”, “Intervenção” no PubMed até 31/12/2009.

Descritores	P	I
Termos	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] AND "Liver Transplantation"[Mesh]	"Treatment" or "Transarterial chemoembolization" or "Radiofrequency Ablation" or "Resection"
Artigos	1747	1552585

Fonte: PubMed

Tabela 3. Resultado da busca por descritores nos Grupos “Outcome” e descritores de exclusão no PubMed até 31/12/2009.

Descritores	Exclusão	O	
Termos	"Models, Animal"[Mesh] OR "Living Donors"[Mesh]	((("Survival"[Mesh] "Mortality"[Mesh] "Survival Rate"[Mesh] "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh] OR "Kaplan- Meiers Estimate"[Mesh])) OR ("Recurrence"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh])) OR "Patient Dropouts"[Mesh]	OR OR OR
Artigos	77282	390916	

Fonte: PubMed

Tabela 4. Combinação da busca por Componentes e descritores de exclusão no PubMed até 31/12/2009.

Associação de componentes	Artigos
“P” AND “I”	926
“P” AND “I” AND “O”	500
“P” AND “I” AND “O” NOT Exclusão	456
Total de Artigos selecionados	456

Fonte: PubMed

2.3. Resultado da avaliação Crítica dos Estudos

Após as duas fases anteriores, encontramos 456 artigos no PubMed, 248 no Scielo-Lilacs e 33 revisões da Cochrane. Todos os artigos tiveram seus resumos lidos. Do total de 737 artigos das três bases de dados, 643 não contemplavam os critérios de inclusão e exclusão e apenas 97 foram selecionados após conclusão da 1ª. Fase de busca. Devemos salientar que nenhum artigo da Cochrane Database foi selecionado e apenas 3 artigos da Scielo-Lilacs foram selecionados.

Após a análise dos os textos completos, foram excluídos mais 69 artigos, por não abordarem o tema proposto, restando apenas 33 artigos. Destes excluímos mais oito artigos (relato de caso, editorial, revisões, proposta de Trial e um estudo que realizava uma análise de custo). Importante salientar que os três artigos da Scielo-Lilacs foram excluídos após esta nova análise. Portanto, ao final desta fase obtivemos 25 artigos (Tabela 5).

Tabela 5. Trabalhos Seleccionados

Autor Principal	Ano	Método de Tratamento
Cherqui	1994	QEIA
Spreafico	1994	QEIA
Venook	1995	QEIA
Mazzaferro	1996	QEIA
Majno	1997	QEIA
Fontana	2002	ARF
Belghiti	2003	Ressecção
Graziadei	2003	QEIA
Adam	2003	Ressecção
Fischer	2004	TLR
Maddala	2004	QEIA
Johnson	2004	TLR
Mazzaferro	2004	ARF
Pérez Saborido	2005	QEIA
Decaens	2005	QEIA
Lu	2005	ARF
Margarit	2005	Ressecção
Martin	2006	ARF
Bharat	2006	TLR
Brillet	2006	ARF
Obed	2007	QEIA
Jang	2007	QEIA
Morisco	2008	TLR
Luna	2009	QEIA
Lao	2009	TLR

Fonte: Medline

2.4. Resultado da avaliação crítica dos estudos

Analizamos então a qualidade dos estudos segundo a metodologia proposta, classificando os trabalhos de acordo com o nível de evidência, os resultados são mostrados abaixo:

Tabela 6. Níveis de Evidência dos estudos selecionados que utilizaram QEIA como tratamento ponte pré transplante

Autor Principal, Ano	Nível de Evidência
Cherqui, 1994	4
Spreafico, 1994	4
Venook, 1995	4
Mazzaferro, 1996	3b
Majno, 1997	3b
Oldhafer, 1998	3b
Harnois, 1999	4
Roayaie, 2002	4
Graziadei, 2003	4
Hayashi, 2004	4
Maddala, 2004	4
Perez Saborido, 2005	3b
Decaens, 2005	3b
Obed, 2007	4
Jang, 2007	4
Luna, 2009	4

Tabela 7. Níveis de Evidência dos estudos selecionados que utilizaram ARF como tratamento ponte pré transplante.

Autor Principal, Ano	Nível de Evidência
Fontana, 2002	4
Mazzaferro, 2004	4
Lu, 2005	4
Brillet, 2006	4
Martin, 2006	4

Tabela 8. Níveis de Evidência dos estudos selecionados que utilizaram ressecção hepática como tratamento ponte pré transplante.

Autor Principal, Ano	Nível de Evidência
Adam, 2003	4
Belghiti, 2003	4
Margarit, 2005	4

Tabela 9. Níveis de Evidência dos estudos selecionados que utilizaram tratamento loco regional como tratamento ponte pré transplante.

Autor Principal, Ano	Nível de Evidência
Fischer, 2004	4
Johnson, 2004	4
Bharat, 2006	3b
Morisco, 2008	3b
Lao, 2009	3b

2.5. Resultado da análise descritiva

Na tabela 10 são descritos os resultados do tratamento com QEIA nos diversos trabalhos selecionados, de acordo com a sobrevida e taxa de retirada de lista (*drop out*).

Na tabela 11 são descritos os resultados do tratamento com ARF nos diversos trabalhos selecionados, de acordo com a sobrevivência e taxa de retirada de lista (*drop out*).

Na tabela 12 são descritos os resultados do tratamento com ressecção nos diversos trabalhos selecionados, de acordo com a sobrevida e taxa de retirada de lista (*drop out*).

Na tabela 13 são descritos os resultados do tratamento com tratamento loco regional nos diversos trabalhos selecionados, de acordo com a sobrevida e taxa de retirada de lista (*drop out*).

Tabela 10. Taxa de Sobrevida e Dropout nos pacientes submetidos QEIA como tratamento ponte nos trabalhos selecionados.

Autor Principal	Número de Pacientes	Dropout (%)	Sobrevida (%)			
			1a	2a	3a	5a
Cherqui	9	N.A.	-	-	64	-
Spreafico	21	N.A.	100	100	-	-
Venook	11	N.A.	-	-	90	-
Mazzaferro	28 (QEIA)	N.A.			79*	
	20 (Sem QEIA)				69*	
Majno	54 (QEIA)	N.A.	87	65	-	55
	57 (sem QEIA)		77	69	-	62
Oldhafer	21 (QEIA)	N.A.	61	-	48	-
	21 (sem QEIA)		61	-	54	-
Harnois	24	N.A.	91	84	-	-
Roayaie	80	46	91	72	58	44
Graziadei	63	Milão 0	98	98	-	94
		Dowstaging 20	93	78	-	41
Hayashi	20	35	-	-	-	61
Maddale	54	15	-	-	-	61
Pérez Saborido	18 (QEIA)	N.A.	83		60	60
	28 (sem QEIA)		77		58	38
Decaens	100 (QEIA)	N.A.	-		-	59
	100 (sem QEIA)		-		-	59
Obed	35	42,9	-	-	-	-
Jang	180	38,9	-	-	-	-

N.A. – Não Avaliado. * Sobrevida em 4 anos.

Tabela 11. Taxa de Sobrevida e Dropout nos pacientes submetidos ARF como tratamento ponte nos trabalhos selecionados.

Autor Principal	Número de Pacientes	Drop out (%)	Sobrevida (%)			
			1a	2a	3a	5a
Fontana	23	21	85	85	85	-
Mazzaferro	50	NA	95	-	83	-
Lu	52	5,8	85	85	76	-
Brillet	21	24	-	-	-	-
Martin	47	21,3	-	-	-	-
N.A. – Não Avaliado						

Tabela 12. Taxa de Sobrevida e Dropout nos pacientes submetidos ressecção como tratamento ponte nos trabalhos selecionados.

Autor Principal	Número de Pacientes	Dropout (%)	Sobrevida (%)			
			1a	2a	3a	5a
Adam	17	NA	-	-	-	41
Belghiti*	18	NA	-	-	82	61
Margarit	6	NA	80	-	-	80
N.A. – Não Avaliado. *Exclui óbitos até 30 dias.						

Tabela 13. Taxa de Sobrevida e Dropout nos pacientes submetidos a tratamento loco regional como tratamento ponte nos trabalhos selecionados.

Autor Principal	Número de Pacientes	Dropout (%)	Sobrevida (%)			
			1a	2a	4a	5 ^a
Fisher	33	12,19	-	-	92,9	-
Johnson	12 Tratados	NA	-	-	-	-
	12 Não Tratados		-	-	-	-
Bharat	46	NA	81,3	66,1	-	61,3
Morisco	26 Tratados	NA	-	-	-	-
	35 Tratados		-	-	-	-
Lao	33 Tratados	NA	-	80	-	-
	91 Não tratados		-	80	-	-

N.A. – Não Avaliado.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

O grande número de publicações em revistas científicas e biomédicas tem dificultado o uso de novos conhecimentos na prática clínica, educação médica e entre os pesquisadores. Por esta razão, revisões sistemáticas e metanálise têm sido usadas para encontrar, sumarizar e interpretar estudos primários de determinados tópicos.

Metanálise é uma revisão sistemática que inclui análise estatística dos resultados de estudos independentes. Nem sempre é possível realizar e não deve ser o objetivo inicial do pesquisador, que poderia acarretar um viés na seleção dos artigos.

Apesar do aumento do número de revisões sistemáticas, o número de publicações é pequeno. Dixon et al. identificaram entre 1997 e 2002, 114 revisões sistemáticas, 12 Revisões pela metodologia Cochrane e 51 metanálises em cirurgia geral, na língua inglesa. No curso de cirurgia da pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas de São Paulo identificamos no período de 1978 a 2010, apenas quatro revisões(30-34), sendo que apenas duas eram sistemáticas, uma pela metodologia cochrane(30) e outra uma metanálise realizada em nosso grupo(31, 34).

A universidade de Oxford caracteriza revisões sistemáticas e metanálise como sendo os trabalhos com melhor grau de evidência. Entretanto, vários autores têm apontado que viés nos estudos primários e falhas nos métodos de revisão podem inviabilizar seu resultado.

Dixon et al ao avaliarem a qualidade de 51 metáanalises sugerem que a presença de um autor membro do departamento de saúde pública ou epidemiologia podem ser um fator de melhora na qualidade. Além disso, apontam que a experiência na sua realização seria um fator importante na qualidade, sugerindo que o autor ou o grupo de autores que tenham tanto experiência clínica quanto expertise na metodologia. Nosso grupo realizou recentemente uma metanálise, entretanto esta experiência ainda é pequena.

Apesar dos esforços de alguns autores nacionais, entre os quais podemos destacar Nobre M.R.C; Bernardo W.M. e Jatene F.B. com inúmeras publicações sobre a prática clínica baseada em evidências(35-37), este tipo de trabalho ainda é pouco difundido em nosso meio.

Além disto, trabalhos de revisão sistemática e/ou metanálise sobre alguns temas extremamente específicos na literatura médica também são escassos.

O tratamento pré transplante (ou ponte) do carcinoma hepatocelular encaixa-se nesta problemática. Não existe na literatura uma revisão sistemática e/ou metanálise que aborde este tema, apesar do aumento do número de ensaios clínicos publicados sobre tratamento ponte.

Massaferro(24), em trabalho clássico que definiu os critérios de Milão, adotados pela legislação brasileira, comentam que no grupo selecionado de pequenos tumores a QEIA pré transplante mostrou-se ineficaz, apresentando sobrevida e sobrevida livre de doença similares ao grupo sem tratamento.

Majno(38) analisaram 111 pacientes submetidos a transplante, sendo que 54 tinham realizado QEIA como tratamento ponte, os paciente que apresentavam downstaging apresentaram melhor sobrevida em relação aos que não apresentaram ou não realizaram o tratamento pré-transplante.

Gores (39), apenas relatou o uso da quimioembolização em um caso no tratamento pré transplante, o transplante foi realizado 10 meses após a primeira sessão e com três anos de seguimento após transplante o paciente não apresentava recidiva.

Roayaie(40), analisaram 80 doentes com CHC maiores que 5 cm submetidos a QEIA como tratamento pré transplante. Trinta e sete foram retirados da lista de espera devido a progressão da doença e 43 foram submetidos ao Tx. Mostraram que tumores maiores que 7 cm e invasão vascular eram fatores associados a baixa sobrevida livre de doença, embora o objetivo principal não foi analisar especificamente o tratamento pré transplante.

Fontana(41) analisaram 33 pacientes consecutivos submetidos a ARF, e 23 puderam ser listados para o TxF. Destes doentes 5 morreram antes do transplante e concluíram que existe a necessidade de novos estudos prospectivos para uma avaliação adequada do papel da ARF no tratamento ponte para o transplante.

Llovet(42) realizaram análise de custo eficácia da terapia adjuvante nos doentes com carcinoma hepatocelular durante a espera para o transplante, mostraram um ganho na expectativa de vida e custo efetivo melhor para os listados há um ano ou mais com ressecção ou tratamento loco regional, para

pacientes com curto tempo em lista apenas os tratamentos percutâneos conferem melhora da sobrevida.

Graziadei(43), em estudo prospectivo, analisaram o impacto da quimioembolização intra arterial no tratamento pré transplante para a prevenção de progressão da doença. Analisaram dois grupos distintos: doentes que preenchiam os critérios de Milão e doentes com CHC avançado que excediam estes critérios e que apresentavam 50% de redução do tumor após a realização da quimioembolização. Quarenta e oito pacientes eram elegíveis para este estudo, e encontravam-se no primeiro grupo, sendo que 7 ao final do estudo ainda não haviam sido transplantados. Nenhum dos doentes foi excluído de lista por progressão da doença com média de espera de 178 dias. Dos 15 doentes que encontravam-se no segundo grupo, 20% foram removidos da lista devido a progressão da doença. Concluíram, apesar de não existir grupo controle, que a quimioembolização era altamente eficaz em prevenir a progressão tumoral e que havia falhado em mostrar benefício no pacientes com CHC avançado.

Adam(44) analisaram a ressecção hepática como tratamento pré-transplante comparando com doentes submetidos ao TxF primariamente. Demonstraram piora na sobrevida, aumento na recorrência, aumento na mortalidade (≤ 2 meses) e no sangramento intra-operatório com aumento da necessidade de transfusão, e a partir destes dados concluíram que a ressecção não deve ser realizada como tratamento pré transplante e que o Tx, que o Tx primariamente deve ser o tratamento de escolha.

Bolondi(45) em sua revisão apontaram que a comunidade transplantadora ainda esta na fase de coleta de dados e não na fase da medicina baseada em evidências.

Mazzaferro(46) em estudo prospectivo avaliaram 50 doentes que realizaram ablação por radiofrequência em média 9,5 meses antes do transplante. Mostraram que a ARF é método seguro e efetivo, entretanto em doentes com nódulos maiores de 3 cm e tempo de tratamento maior de 1 ano apresentam persistência do tumor, não devendo ser considerada como tratamento independente.

Johnson(47), em estudo piloto do tipo caso controle, demonstraram que doentes submetidos a tratamento pré transplante (ARF, IPA e ressecção) puderam permanecer mais tempo em lista de espera ($p=0,03$), porém não analisaram a sobrevida pós transplante.

Maddala(48) analisaram as taxas de retirada de lista e mostraram 15 e 25% em 6 e 12 meses, respectivamente. Concluíram que doentes submetidos a QEIA como tratamento neoadjuvante tem taxa de *drop-out* de 15%.

Bisceglie(49) realizaram uma revisão mostrando taxas de recorrência do CHC pós Tx variando de 0% a 19,4%, entretanto compararam trabalhos com diferentes tipos de tratamentos pré-transplante.

Lu(50), analisaram 52 doentes em que foi indicado TxF por carcinoma hepatocelular. Todos realizaram ARF como tratamento pré-transplante e 41 pacientes foram transplantados. Mostraram taxa de *drop-out* menor que publicações anteriores.

Pérez Saborido (51) estudaram 46 doentes submetidos a transplante de fígado por CHC, sendo que 26 (39,1%) realizaram QEIA antes do Tx. Não mostraram diferença entre a recorrência ou sobrevida entre os doentes que realizaram ou não QEIA.

Margarit(52), em trabalho comentado por editorial de Majno(53), mostraram que em grupos selecionados a ressecção hepática e o transplante de fígado apresentam sobrevida semelhante no tratamento do CHC. Entretanto houve maior recorrência da doença no fígado do grupo de paciente submetidos a ressecção. Foi o primeiro a avaliar a ressecção hepática pré-transplante, mostrando que a ressecção hepática pré-transplante não prejudica a realização do mesmo.

Martin(54) analisaram o papel da ARF em 47 doentes com CHC listados para a realização do transplante, mostraram que a maioria apresentou 90% de necrose após a ARF, taxa de *drop-out* de 21,3%, sendo que no grupo não transplantado a média de tempo em lista era de 345 dias, significativamente maior que nos transplantados ($p=0,0345$).

Brillet(55) também analisaram o papel da ARF em 21 doentes na fila de espera, 16 foram transplantados e 5 foram excluídos da lista, o tempo em lista variou de 3 a 22 meses, dividiram ainda o tempo de espera em 3 períodos (0-6, 6-12 e >12 meses) mostrando que dois doentes foram excluídos em até seis meses, dois com até 12 meses e um após 12 meses de espera. Obtiveram sobrevida pós transplante de 69% com média de seguimento de 25 meses.

Kulik(56) relataram o uso do Yttrium-90 no tratamento pré-transplante em oito doentes, porém não realizaram comparações ou análise de sobrevida nestes doentes.

Luque (2006) mostraram sobrevida de 70% e 10% em 5 anos após o transplante nos doentes com CHC sem e com recorrência, respectivamente. Advogam que o uso de um tipo de tratamento pré-transplante que pudesse diminuir a chance de recidiva teria grande impacto na sobrevida global.

Bharat(57) realizaram uma análise retrospectiva de dados colhidos prospectivamente de 100 pacientes com CHC submetidos a transplante de fígado. Demonstraram que o tratamento loco-regional promove diminuição do tumor e melhora a sobrevida de pacientes com CHC, sendo que a necrose completa esta relacionada com excelentes taxas de sobrevida livre de doença.

Obed(58), na Alemanha, foram os primeiros a propor que o comportamento do tumor durante a realização do tratamento pré transplante é um fator importante na análise dos resultados pós transplante, assim não somente a progressão do tumor deveria ser adicionada no sistemas de classificação do CHC para selecionar os doentes que devem ser submetidos ao Tx.

Jang(26), na Coréia do Sul, analisaram 180 candidatos ao transplante hepático por CHC e demonstraram taxa de *drop-out* de 39,9%. Através de análise univariada e multivariada concluíram que a classificação de Child-Pugh, alfa-feto proteína maior que 100 ng/mL, tumores maiores que 3 cm e múltiplos nódulos foram fatores preditivos independentes de *drop-out*. As taxas de

retirada de lista para os 180 doentes foram de 20,5%, 54,4% e 67,9%, em 1, 2 e 3 anos, respectivamente.

Estratificando estes doentes pela classificação de Child-Pugh, as taxas estimadas de drop-out no 1º e 2º ano foram de 17,2% e 44,8% nos doentes Child A e 33,4% e 81,3% nos doentes Child B/C, respectivamente.

Aloia (59) realizando uma simulação com 600 doentes submetidos ou não ao tratamento pré-transplante com QEIA demonstraram vantagem na realização da QEIA nos doentes listados para Tx por CHC apenas naqueles com tempo de lista entre 4 e 9 meses. Não demonstraram vantagem naqueles doentes com menos tempo (<4 meses) ou mais tempo (>9 meses), incentivando a realização de um *trial* randomizado.

Majno (60) em uma revisão sobre o manejo dos doentes com CHC em lista de espera, dez anos após o seu primeiro trabalho sobre QEIA no tratamento pré transplante(38), avalia a necessidade de estudos randomizados, aponta para um estudo multicêntrico em andamento na Suíça que compara QEIA apenas versus QEIA + ARF, ainda não publicado.

Hoffmann(61) propuseram em 2008, trabalho prospectivo, randomizado, duplo-cego para comparar o impacto da QEIA associada a Sorafenib ou placebo no tratamento pré-transplante dos pacientes com CHC, entretanto este trabalho ainda esta em andamento e não existem resultados publicados.

De Luna(62) nos Estados Unidos analisaram o papel da QEIA no *downstaging* como ponte para o transplante. Neste trabalho mostraram que 87% dos doentes que preenchem os critérios de Milão antes da QEIA

permaneceram neste grupo após o tratamento pré transplante e que 63% dos pacientes que excediam os critérios de Milão apresentaram *downstaging* após a QEIA.

Jang(26) em uma abordagem interessante demonstram que doentes que não apresentam progressão tumoral e que têm boa reserva funcional hepática, com alfa feto proteína menor que 100ng/mL são os melhores candidatos ao transplante.

Obed(58) mostraram que ao selecionar doentes para Tx por CHC baseados apenas na progressão tumoral e não no tamanho do tumor ou número de nódulos, quando transplantados tem melhores resultados em termos de sobrevida. Relatou ainda taxa de retirada de lista de 42,9%.

Lao(63), também nos Estados Unidos, analisaram 124 doentes transplantados por CHC sendo que 33 (27%) haviam sido submetidos a algum tipo de tratamento pré-transplante (ARF, QEIA, IPA), mostrando diminuição na recorrência de CHC nos pacientes submetidos a tratamento pré transplante, entretanto não houve aumento da sobrevida nos doentes submetidos a tratamento pré-transplante.

Esta não é a primeira revisão sobre o tratamento pré transplante dos doentes portadores de carcinoma hepatocelular candidatos a transplante de fígado, entretanto apenas uma analisou as terapias de acordo com a abordagem proposta pela medicina baseada em evidências (64). Esta revisão sistemática previa só avaliou a QEIA como tratamento pré-transplante, talvez por ser a mais utilizada, porém não é a única modalidade disponível e utilizada,

sendo assim torna-se fundamental a avaliação da melhor evidência disponível sobre os diversos métodos terapêuticos pré Tx nos doentes com CHC.

A QEIA sem dúvida é o método mais utilizado como ponte para o transplante, entretanto não há dados convictos das suas vantagens. Não existe nenhum estudo controlado randomizado que avalie seus resultados no tratamento ponte para doentes com CHC que serão transplantados. Existem apenas quatro estudos comparativos retrospectivos (nível 3b). Outros estudos têm reportado pequenas séries de pacientes avaliados prospectivamente ou retrospectivamente.

Analisando estes estudos comentados previamente notamos que as evidências são insuficientes para permitir concluir se existe melhora da sobrevida quando se utiliza QEIA (recomendação grau C). Portanto, estudos prospectivos com melhor nível de evidência são fundamentais e urgentes para responder a esta questão.

A ARF tem sido menos utilizada no tratamento ponte pré Tx, e assim como na QEIA, não existem dados convictos das suas vantagens. Não existe nenhum estudo controlado randomizado que avalie sua utilidade neste tipo de modalidade terapêutica. Existem apenas estudos comparativos retrospectivos (nível 3b). Outros estudos tem reportado pequenas séries de doentes prospectivamente ou retrospectivamente(41, 46, 50).

Fontana(41) demonstram que a ARF é segura e efetiva como modalidade de tratamento para pacientes com CHC irrecorrível, entretanto comenta que são necessários estudos prospectivos para avaliar a capacidade de evitar a progressão do tumor nos doentes que aguardam o transplante.

Brillet(55) mostraram aumento progressivo do *dropout* de acordo com o tempo de espera em lista de pacientes tratados com ARF, 2, 4 e 5 doentes em 6, 12 ou mais meses de espera respectivamente, porém não analisaram a sobrevida de uma forma adequada.

Martin(54) analisaram a necrose tumoral em explantes de doentes submetidos a ARF pré transplante e relataram uma taxa de 21,3% de retirada de lista.

Kim(65), foram os primeiros a relatar o uso da embolização com Yttrium-90 para reduzir o tamanho do tumor e permitir o transplante, sendo que após 1 ano de transplante o doente não apresenta recidiva.

Quando analisamos a ressecção hepática como tratamento pré-transplante, método não aceito pela legislação brasileira, observamos apenas 3 trabalhos(44, 52, 66), sendo que os três praticamente descrevem a experiência de cada grupo. Adam(44) concluíram que o transplante hepático após a ressecção é procedimento com elevada mortalidade, sangramento e conseqüente necessidade de transfusão, além de aumento da recorrência e com sobrevida pior do que quando o transplante é realizado primariamente.

Belghiti(66), por outro lado, mostraram resultados diferentes. Afirmam que em doentes selecionados a ressecção hepática é factível com baixa morbidade e impacto positivo na sobrevida a longo prazo, e que deve ser adotada como estratégia no tratamento dos pacientes com CHC que aguardam TxF.

Margarit(52) analisaram a ressecção hepática como tratamento alternativo em pacientes com Child-Pugh A que são elegíveis a transplante, apenas citando os casos em que a ressecção foi realizada antes do transplante.

Cinco trabalhos da literatura(47, 57, 63, 67, 68) avaliaram o tratamento loco regional, isto é, modalidades de tratamento diferentes (ARF, IPA, QEIA, ressecção) realizadas combinadas de diversas formas ou em paciente diferentes, mas agrupadas em uma mesma análise.

Fischer(68) analisando 52 pacientes demonstraram que a sobrevida, quando se considera intenção de tratar, aumenta nos pacientes que realizaram algum tipo de tratamento locoregional ($p < 0,0001$), entretanto, o trabalho não apresenta um método adequado de alocação nos dois grupos apenas demonstrando resultado melhor no grupo que realizou o tratamento pré transplante, provavelmente devido a diferença nos dois grupos (tratamento versus não), pois a distribuição bilobar, o TNM e a dosagem de alfa feto proteína foram diferentes entre os grupos, o que provavelmente explica a diferença nos resultados.

Johnson(47) compararam a terapia locoregional e relataram apenas que o tempo em lista foi maior nos pacientes que foram submetidos a algum tipo de tratamento pré-transplante (484 dias versus 253 dias, $p = ,03$), e concluíram que pode ser uma estratégia em paciente que poderiam ser retirados de lista devido ao longo tempo de espera, porém não analisaram sobrevivência nem recorrência nos dois grupos.

Bharat(57) mostraram que o tratamento locoregional é uma opção viável, que pode aumentar a sobrevida em pacientes com CHC avançado por promover *dowstaging* e que a necrose completa esta associada a uma excelente sobrevida livre de doença a longo prazo, demonstraram ainda que os doentes T0-1 não tratados a sobrevida é semelhante aos tratados, e portanto o tratamento ponte parece apresentar melhor resultado e sobrevida nos doentes tratados com tumores mais avançados.

Morisco(67) analisaram padrões de necrose após o tratamento locoregional demonstrando que raramente existe indução completa de necrose, e que a necrose depende do padrão de crescimento do tumor e não do tipo de tratamento pré transplante, entretanto o trabalho não analisou sobrevida, recorrência ou *drop-out*.

Lao(63) compararam pacientes tratados ou não previamente ao transplante e mostraram uma redução significativa da sobrevida dos doentes que apresentam recorrência, entretanto quando analisaram os dois grupos não observaram diferença na sobrevida ($p=,8$), e nem na recorrência ($p=,06$) após o transplante.

Pompili(69) em carta comentando o trabalho de Morisco(67), ressaltaram que não existem estudos randomizados comparando o impacto dos tratamentos antes do transplante de fígado na sobrevida livre de doença.

Lim(70) relataram uma taxa alta de mortalidade em lista de espera em Singapura, de 94 pacientes adultos com carcinoma hepatocelular listados, apenas 30,3% foram transplantados, mostrando a necessidade de uma melhora na alocação de órgãos, bem como no tratamento pré-transplante.

Porrett não observaram diferença na sobrevida comparando os pacientes tratados e não tratados pré transplante após 36 meses de seguimento.

No Brasil, poucos trabalhos têm analisado esta problemática. Langer *et al.*(71) realizaram quimioembolização em 23 pacientes que aguardavam o transplante, sendo que 12 pacientes foram retirados da lista, cinco por óbito e sete por progressão da doença. Concluíram que existia a necessidade de associação de outras estratégias de tratamento para prolongar o tempo de sobrevida ou a redução no tempo de espera do doente.

Freitas *et al.*(72) analisaram 146 pacientes submetidos a transplante, entretanto 75 foram excluídos devido a dados incompletos no prontuário. Mostraram uma melhor sobrevida dos pacientes submetidos a transplante portadores de carcinoma hepatocelular, possivelmente relacionada à realização dos transplantes em estágio menos avançado de cirrose.

Posteriormente, Freitas *et al.*(73) analisaram 22 transplantes realizados em Curitiba, sendo 5 intervivos, e observaram que em 6 pacientes os explantes apresentavam-se fora dos critérios de Milão, e concluíram que o tratamento ponte com quimioembolização e alcoolização permitiram um controle apenas parcial.

Quando analisamos todos esses trabalhos e nossos resultados conforme a metodologia proposta observamos o baixo nível de evidência disponível, e a precariedade dos estudos. E não encontramos nenhuma evidência que a realização de tratamento pré transplante aumente a sobrevivência dos doentes, desta forma apesar de alguns trabalhos mostrarem downstaging, não podemos

indicar tratamento pré transplante com o intuito de aumentar a sobrevivência a longo prazo deste doentes, sendo que o grau de recomendação é C, ou seja, não existe trabalhos randomizados, bem conduzidos que analisem esta problemática.

Quando analisamos a retirada de lista, encontramos dados conflitantes, pois alguns trabalhos mostraram vantagem na realização de tratamento pré-transplante, enquanto outros foram indiferentes. Desta forma com um grau de recomendação C podemos considerar que o tratamento pré-transplante deva ser realizado pois existem trabalhos que mostraram vantagens, porém com baixo nível de evidência. Sem dúvida torna-se fundamental a realização de trabalhos com um número maior de doentes, randomizado e bem planejado para possibilitar a avaliação do real impacto do tratamento pré Tx no *dropout*.

Não existe nenhum trabalho que compare as diversas modalidades de tratamento de forma adequada, desta forma não existe na literatura atual nenhum dado que permita indicar um método preferencial, ou de escolha, muito provavelmente pela preferência pessoal de cada grupo ou pela disponibilidade de um ou outro método. Para avaliação de qual o melhor método seria necessário a colaboração de centros que utilizassem diferentes métodos em uma mesma região para obter o resultado de qual o melhor, por hora acreditamos que os centros devam utilizar o método que esta disponível em cada serviço.

Lembramos ainda que a legislação brasileira não permite a utilização da ressecção como um destes métodos, e que de acordo com os dados aqui

apresentados não há evidência que a mudança desta norma seja benéfica, talvez apenas em protocolos de estudo bem conduzidos.

Nosso trabalho aponta para uma deficiência de trabalhos atuais analisando essa problemática e sobre a necessidade urgente da realização destes trabalhos.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

De acordo com as melhores evidências disponíveis hoje na literatura podemos concluir que:

1. Não existe evidência que a realização de tratamento pré transplante aumente a sobrevida a longo prazo.
2. Existe evidência que a realização de tratamento pré transplante diminua a retirada de lista dos pacientes enquanto aguardam o transplante.
3. Não encontramos nenhum trabalho seguindo a metodologia proposta que permita uma conclusão de qual o melhor tratamento pré-transplante, pois não há trabalhos que comparem as diversas técnicas.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):153-6.
3. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18;139(10):817-23.
4. Goncalves CS, Pereira FE, Zago Mda P. [Hepatocellular carcinoma]. *Arq Gastroenterol*. 1988 Oct-Dec;25(4):207-17.
5. Arbuthnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol*. 2001 Apr;82(2):77-100.
6. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991 Sep 5;325(10):675-80.
7. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):1372-80.
8. BRASIL, Saúde. Md, Saúde. SNdAà, Câncer. INd, Vigilância CdPe, Conprev. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro; 2002.
9. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):463-72.
10. van Rensburg SJ, van Schalkwyk GC, van Schalkwyk DJ. Primary liver cancer and aflatoxin intake in Transkei. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1990 Jan-Apr;10(1-2):11-6.
11. Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int*. 2003 Oct;23(5):309-14.
12. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):273-8.
13. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 2000 Dec 1;89(11):2266-73.
14. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):751-5.
15. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):519-24.
16. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.
17. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol*. 1999 Jul;31(1):133-41.
18. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. 2006 Apr;44(4):723-31.
19. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002 Jun;50(6):881-5.

20. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
21. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl.* 2004 Jan;10(1):36-41.
22. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003 Dec 6;362(9399):1907-17.
23. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-90.
24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693-9.
25. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.* 2002 Sep;8(9):765-74.
26. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Kim CW, Cho SH, Yoon SK, et al. The best candidates for transarterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a cohort-based characterization of dropout times. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jul 1;26(1):87-94.
27. Testino G. [Management of HCV cirrhosis in patients awaiting liver transplantation and prevention of hepatocellular carcinoma]. *Recenti Prog Med.* 2007 Apr;98(4):252-8.
28. Said A, Einstein M, Lucey MR. Liver transplantation: an update 2007. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 May;23(3):292-8.
29. Nobre M, Bernardo W. Diretrizes Clínicas Baseadas em Evidência. In: Nobre M, Bernardo W, editors. *Prática Clínica Baseada em Evidência.* Rio de Janeiro; 2007.
30. Imada RR. Revisão sistemática dos ensaios clínicos que empregaram a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, com ou sem esfínterectomia, na fase precoce da pancreatite aguda biliar. . Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2004.
31. Barbosa FCP. Revisão Sistemática e metanálise das técnicas de reconstrução biliar em transplante de fígado. Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2010.
32. Ribeiro JADJ. Quimioembolização de carcinomas hepatocelulares: revisão da literatura Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2001.
33. Campagnucci VP. Aneurisma do ventrículo esquerdo pós infarto do miocárdio. Análise crítica do tratamento cirúrgico. Revisão da literatura. Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 1999.
34. Paes-Barbosa FC, Massarollo PC, Bernardo WM, Ferreira FG, Barbosa FK, Raslan M, et al. Systematic review and meta-analysis of biliary reconstruction techniques in orthotopic deceased donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Dec 3.
35. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática Clínica baseada em evidências. Parte I: questões clínicas bem construídas. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2003;49:445-9.
36. Bernardo WM, Nobre MRC, Jatene FB. A prática Clínica baseada em evidências: parte II - buscando as evidências em fontes de informação. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2004;50:104-8.
37. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática Clínica baseada em evidências.: Parte III Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2004;50:221-8.
38. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for

hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997 Dec;226(6):688-701; discussion -3.

39. Gores GJ. Chemoembolization as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2001 Nov;7(11):998.

40. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002 Apr;235(4):533-9.

41. Fontana RJ, Hamidullah H, Nghiem H, Greenson JK, Hussain H, Marrero J, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Dec;8(12):1165-74.

42. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002 Jan;50(1):123-8.

43. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003 Jun;9(6):557-63.

44. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg.* 2003 Oct;238(4):508-18; discussion 18-9.

45. Bolondi L, Piscaglia F, Camaggi V, Grazi GL, Cavallari A. Review article: liver transplantation for HCC. Treatment options on the waiting list. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun;17 Suppl 2:145-50.

46. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004 Nov;240(5):900-9.

47. Johnson EW, Holck PS, Levy AE, Yeh MM, Yeung RS. The role of tumor ablation in bridging patients to liver transplantation. *Arch Surg.* 2004 Aug;139(8):825-9; discussion 9-30.

48. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl.* 2004 Mar;10(3):449-55.

49. Di Bisceglie AM. Pretransplant treatments for hepatocellular carcinoma: do they improve outcomes? *Liver Transpl.* 2005 Nov(11 Suppl 2):S10-3.

50. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005 May;41(5):1130-7.

51. Perez Saborido B, Meneu JC, Moreno E, Garcia I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg.* 2005 Sep;190(3):383-7.

52. Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 Oct;11(10):1242-51.

53. Majno P, Mentha G, Mazzaferro V. Resection, transplantation, either, or both? Other pieces of the puzzle. *Liver Transpl.* 2005 Oct;11(10):1177-80.

54. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation--a clinical and histological examination. *Clin Transplant.* 2006 Nov-Dec;20(6):695-705.

55. Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard AS, Consigny Y, Plessier A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 May;186(5 Suppl):S296-305.

56. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 1;94(7):572-86.
57. Bharat A, Brown DB, Crippin JS, Gould JE, Lowell JA, Shenoy S, et al. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):411-20.
58. Obed A, Beham A, Pullmann K, Becker H, Schlitt HJ, Lorf T. Patients without hepatocellular carcinoma progression after transarterial chemoembolization benefit from liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 7;13(5):761-7.
59. Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoembolization (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2007 Oct;11(10):1328-32.
60. Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl*. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S27-35.
61. Hoffmann K, Glimm H, Radeleff B, Richter G, Heining C, Schenkel I, et al. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794]. *BMC Cancer*. 2008;8:349.
62. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009 May;9(5):1158-68.
63. Lao OB, Weissman J, Perkins JD. Pre-transplant therapy for hepatocellular carcinoma is associated with a lower recurrence after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2009 Nov-Dec;23(6):874-81.
64. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant*. 2006 Nov;6(11):2644-50.
65. Kim DY, Kwon DS, Salem R, Ma CK, Abouljoud MS. Successful embolization of hepatocellular carcinoma with yttrium-90 glass microspheres prior to liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2006 Mar;10(3):413-6.
66. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2003 Dec;238(6):885-92; discussion 92-3.
67. Morisco F, Stigliano R, Godfrey A, Leandro G, Patch D, Davidson B, et al. Efficacy of loco-regional ablation therapy of HCC in a population of liver transplanted patients. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):1131-7.
68. Fisher RA, Maluf D, Cotterell AH, Stravitz T, Wolfe L, Luketic V, et al. Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list. *Clin Transplant*. 2004 Oct;18(5):502-12.
69. Pompili M, Francica G, Rapaccini GL. Bridge treatments of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients submitted to liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2008 Oct;53(10):2830-1.
70. Lim SG, Wai CT, Da Costa M, Sutedja DS, Lee YM, Lee KH, et al. Referral patterns and waiting times for liver transplantation in Singapore. *Singapore Med J*. 2006 Jul;47(7):599-603.
71. Langer LF, Gonzalez AM, Amorim JE, Ajzen SA. Contribuição da quimioembolização de hepatocarcinomas em pacientes cirróticos na espera pelo transplante hepático. *Radiol bras*;38(1):1-6, jan-fev 2005 tab. 2005;38(1):6.

72. Freitas ACT, Parolin MB, Stadnik L, Celho JCU. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil Arq gastroenterol. 2007;44(3):6.
73. Freitas ACT, Dias JM, Parolin MB, Matias JEF, Celho JCU. Tratamento local do carcinoma hepatocelular como ponte para o transplante hepático. Rev Col Bras Cir;36(6):487-492, nov-dez 2009 tab 2009;36(6):7.

FONTES CONSULTADAS

FONTES CONSULTADAS

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR-6023: Informação e documentação, referências-elaboração. Rio de Janeiro; 2000.

Avanzi O. Normatização para apresentação de dissertações e teses. Comissão de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2004. 26p.

Houaiss A. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa, 2001. 3008p.

Nobre M & Bernardo W. Prática Clínica baseada em Evidência. Rio de Janeiro, 2006.

Petitti D.B. Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost Effectiveness Analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine. 2000.

RESUMO

RESUMO

Ribeiro, Mauricio Alves. **Tratamento ponte para o Transplante de Fígado em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular: Uma Análise Baseada em Evidências.** Dissertação (Mestrado); 2010.

O objetivo desta revisão foi avaliar o impacto da terapia loco-regional como terapia neoadjuvante antes do transplante de fígado para carcinoma hepatocelular. Foram realizadas pesquisa eletrônicas nas bases de dados Medline (1990-2010) e Lilacs (1990-2010) para identificar artigos relevantes. Os estudos foram analisados e classificados de acordo com sua qualidade utilizando o sistema de classificação proposto pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine. A terapia locoregional pré-transplante não melhora a sobrevida a longo prazo (Grau C). Não há evidências suficientes que o tratamento pré-TxF diminua as taxas de retirada da lista de espera (Grau C). Não existe nenhum trabalho que permita avaliar qual modalidade de tratamento tem melhor resultado. Ensaios clínicos randomizados são necessários para definir o papel do tratamento locoregional pre-transplante.

Palavras-chave: Quimioembolização, Alcoolização, Radiofrequência, medicina baseada em evidências, Carcinoma Hepatocelular, Transplante de Fígado, tratamento neoadjuvante

ABSTRACT

ABSTRACT

Ribeiro, Mauricio Alves. **Bridging locoregional therapy for Hepatocellular Carcinoma prior to liver transplantation: An Evidence-based Analysis.** Dissertação (Mestrado); 2010.

The aim of this review was to assess the impact of locoregional therapy as a neoadjuvant therapy prior to orthotopic liver transplantation (OLT) for hepatocellular carcinoma (HCC). An electronic search on Medline database (1990-2010) and Lilacs (1990-2010) were used to identify relevant articles. The studies were reviewed and ranked according to their quality of evidence using the grading system proposed by the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. As a bridge to OLT, pretransplant locoregional therapy does not improve long-term survival (grade C). There is insufficient evidence that locoregional prior OLT for HCC decreases dropout rates on the waiting list (grade C). There is no work to assess which treatment modality has a better locoregional outcome. Well-designed randomized controlled trials are needed to define the role of locoregional in OLT patients.

Key words: Chemoembolization, ethanol injection, radio-frequency, evidence-based medicine, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, neoadjuvant treatment

APÊNDICE

APENDICE

FARES RAHAL

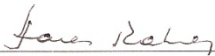
Presidente da Comissão Científica do Departamento de Cirurgia

São Paulo, 19 de fevereiro de 2009.

*Exmo Sr.
Dr. Mauricio Alves Ribeiro
Área II*

Prezado Sr,

A Comissão Científica avaliou o projeto de pesquisa “Revisão sistemática dos ensaios que empregaram tratamento pré-transplante nos pacientes portadores de hepatocarcinoma” e considerou Apto conforme o parecer do Dr. Paulo Massarollo. Sugiro ler atentamente as considerações do examinador e encaminhar para o Comitê de Ética e Pesquisa



*Prof. Dr. Fares Rahal
Presidente da Comissão Científica*

Comitê de Ética e Pesquisa

Realizado consulta ao Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sendo informado que devido a trabalho realizar apenas revisão de artigos da literatura não existe a necessidade de encaminhamento para aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.