

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO DO CHC

A cirrose hepática (CH) é definida anatomicamente como um processo difuso de fibrose e formação de nódulos, acompanhado frequentemente de necrose hepatocelular, caracterizando o estágio final de várias doenças hepáticas crônicas (AUGUSTIN e GENESCA, 2011). Pacientes com CH apresentam risco aumentado de desenvolverem doenças malignas primárias de fígado, (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012) sendo o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC) (TINKLE e HAAS-KOGAN, 2012). De forma geral, um terço dos pacientes cirróticos desenvolverá o CHC em algum momento de suas vidas (LLOVET e cols, 2012).

O CHC é o tumor hepático primário mais comum, representando mais de 90% dos casos (TINKLE e HAAS-KOGAN, 2012; LLOVET e cols, 2012). É o sexto câncer mais prevalente no mundo e a terceira causa mais frequente de óbito ocasionada por doença maligna (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). O CHC é responsável por 662.000 mortes por ano no mundo, sendo metade dessas de ocorrência na China (RUGGERI, 2012).

A incidência do CHC no mundo é heterogênea, refletindo as variações dos principais fatores de risco (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). Elevadas taxas de incidência estão presentes no leste Asiático e África Subsaariana, onde ocorrem cerca de 85% casos, sendo o principal fator de risco a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB). Em contraste, na América do Norte, Europa e Japão a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é o principal fator de risco juntamente com o uso crônico abusivo do álcool (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012; LLOVET e cols, 2012).

É crescente a incidência do CHC no mundo. Nos Estados Unidos, tem sido descrito um aumento de 80% nos últimos 20-30 anos e a estimativa é de que 15.000 novos casos ocorram a cada ano (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). Em 2008, a taxa de

incidência e mortalidade nos Estados Unidos era respectivamente 21.000 e 18.400 casos e na Europa 65.000 e 60.240. Estima-se que nos Estados Unidos em 2020, esses números cheguem a 78.000 e 27.000 respectivamente. Acredita-se que, pessoas infectadas pelo VHC na Europa durante período 1940-60, e nos Estados Unidos nos últimos 20-30 anos, levaram a esse aumento significativo na incidência do CHC. As razões para esse aumento, de forma especial nos Estados Unidos, não são muito claras, mas acredita-se que estejam relacionadas à emergência do VHC e a ocorrência de CHC em portadores VHB, principalmente em imigrantes de países onde a prevalência desse vírus é mais elevada (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002; LLOVET e cols, 2012).

No Espírito Santo, em publicação recente, Gonçalves e cols, em 2013, mostraram que 15,4% dos pacientes no momento do diagnóstico da CH foram simultaneamente diagnosticados com CHC, sendo a maior parte dos casos associados ao VHB e VHC, com aumento importante do risco quando presente a associação entre infecção viral e alcoolismo (GONÇALVES e cols, 2013).

A ocorrência do CHC é mais comum no sexo masculino, ocorrendo frequentemente entre 30-50 anos de idade (BRUIX e SHERMAN, 2010). Aproximadamente 90% dos casos de CHC são associados a fator de risco conhecido, os quais estão diretamente ligados ao surgimento da CH, que é o fator de risco mais importante para o CHC. Dentre esses, as hepatites crônicas secundárias ao VHB e ao VHC, independentemente da evolução para CH, o uso abusivo do álcool, seguidos pela doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que tem se tornado uma causa importante nos últimos anos, e a exposição a aflotoxina, são os mais frequentes (LLOVET e cols, 2012; TINKLE e HAAS-KOGAN, 2012). A exposição à aflotoxina B1, derivada dos fungos *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*, é um importante co-fator para o desenvolvimento do CHC em países da África e Ásia. Estudos epidemiológicos tem apontado grande correlação entre a contaminação alimentar por aflotoxina B1 e incidência do CHC, especialmente em indivíduos infectados pelo VHB (LLOVET e cols, 2012).

Dentre as mutações mais frequentemente relacionadas ao surgimento do CHC estão a mutação no gene supressor tumoral p53 (presente em 25-40% dos cânceres) e no

gene da  $\beta$  catenina, CTNNB1 (presente em cerca de 25% dos casos), especialmente nos CHC relacionados ao VHC (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). Outros fatores de risco menos comuns, mas que também podem estar relacionados ao surgimento do CHC, quando evoluem para o estágio final de CH, é a hemocromatose e a deficiência de alfa-1-antitripsina. Pacientes com diagnóstico de hemocromatose evoluem para CHC em até 45% dos casos (DEUGNIER e cols, 1993; PERLMUTTER, 2006). A tabela 1 mostra a distribuição dos principais fatores de risco do CHC no mundo.

**Tabela 1:** Distribuição geográfica dos principais fatores de risco do CHC.

Área Geográfica	VHC (%)	VHB (%)	Álcool (%)	Outras etiologias (%)
Europa	60-70	10-15	20	10
América do Norte	50-60	20	20	10 (EHNA)
Ásia e África	20	70	10	10 (aflotoxina)
Brasil	39	12	14	11

EHNA: esteatohepatite não alcoólica

Traduzido de Llovet JM, et al. Journal of Hepatology 2012 vol. 56l 908–943 e acrescido de Carrilho FJ, et al. Clinics. 2010; 65(12):1285-90.

Mais de 50% de todos os casos de CHC do mundo são causados pela infecção crônica pelo VHB, estando a incidência do CHC relacionada à carga viral do VHB e ao tempo de duração da infecção (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). A infecção oculta pelo VHB, definida pela detecção do HBVDNA no soro ou no tecido hepático, em pacientes negativos para o antígeno de superfície do VHB, também apresentam risco para o desenvolvimento do CHC (IOANNOU e cols, 2007). Beasley et al, em 1981, realizaram um estudo prospectivo controlado que mostrou a incidência anual do CHC em portadores jovens do VHB, sem CH, é de 0,5%; porém, com o avançar da idade, há maior número de pacientes que desenvolvem CHC, chegando a 1% naqueles com idade em torno de 70 anos. Nos indivíduos com CH estabelecida, a incidência anual alcança uma taxa de 2,5% (BEASLEY e cols, 1981).

Em portadores crônicos do VHB, não asiáticos, anti-HBe positivos, com longos períodos de baixa replicação viral e que não apresentem CH estabelecida, o risco de

desenvolvimento do CHC é muito baixo e a forma de vigilância do CHC nessa população não está muito clara. Isso não se torna verdade quando avaliamos a população asiática portadora do VHB sem CH, em que o risco do CHC permanece elevado, independentemente dos níveis de replicação viral. Similarmente, o risco do CHC permanece por longos períodos em portadores asiáticos do VHB que perdem o HBsAg sendo considerado, nesse grupo de pacientes, a continuidade da vigilância do CHC. Em caucasianos portadores do VHB que perdem o antígeno de superfície, o risco do CHC diminui drasticamente (BRUIX e SHERMAN, 2010).

Fatores de risco adicionais têm sido relacionados com risco de desenvolvimento do CHC em pacientes portadores do VHB como: idade avançada, persistente replicação viral principalmente se HBeAg positivo (YANG e cols, 2002), co-infecção com VHC ou Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), ou presença de outras doenças hepáticas. Os genótipos do VHB também têm sido estudados em relação ao risco de desenvolvimento do CHC. Genótipos A e D têm sido comparados aos genótipos B e C. Genótipo A tem resultados mais favoráveis que o genótipo D, e o genótipo C tem sido considerado de maior risco de câncer que o genótipo B (BRUIX e SHERMAN, 2010).

Estima-se que a incidência de CHC em pacientes portadores de CH relacionada ao VHC seja de 3-8% ao ano (LLOVET e cols, 2012). Considera-se uma causa comum de óbito nestes pacientes, talvez a principal causa, o que torna o rastreamento adequado de grande importância para o diagnóstico precoce do CHC (SANGIOVANNI e cols, 2006). Entre os pacientes portadores do VHC, o CHC ocorre principalmente naqueles pacientes com CH, independentemente de outras causas potenciais de doenças do fígado. No entanto, existem relatos de ocorrência do CHC, embora menos comum, em pacientes com fibrose em ponte, sem diagnóstico estabelecido de CH (LOK e cols, 2009). Alguns fatores como idade avançada, sexo, presença de varizes esofagianas, contagem de plaquetas e bilirrubina, têm emergido como preditores de risco para o desenvolvimento do CHC em pacientes com cirrose pelo VHC, sugerindo que a duração e a gravidade da doença tem importante participação na carcinogênese hepática (SANGIOVANNI e cols, 2006).

O VHC e uso álcool apresentam efeito sinérgico em relação à progressão da doença hepática crônica secundária ao VHC e apresentam a característica de antecipar o surgimento do CHC no curso da doença (SANGIOVANNI e cols, 2006). Entre os pacientes portadores do VHC que alcançam resposta virológica sustentada, o risco da evolução para CHC é reduzido. No entanto, nos pacientes com CH já estabelecida, o risco de desenvolvimento do CHC permanece mesmo com o uso da terapia antiviral e a obtenção de resposta virológica sustentada (LLOVET e cols, 2012; FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012).

Pacientes coinfectados HIV e VHB e/ou VHC podem apresentar rápida progressão da doença hepática, quando comparados com pacientes infectados isoladamente pelo VHB ou VHC, com risco aumentado de evoluírem com CHC. O CHC é responsável por cerca de 25% de todas as causas de óbito na era da terapia antirretroviral altamente ativa nessa população. O CHC que se desenvolve nos pacientes coinfectados tem se mostrado mais agressivo do que a mesma neoplasia que se desenvolve naqueles pacientes monoinfectados (BRUIX e SHERMAN, 2010; FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012).

Outro importante fator de risco conhecido para o CHC é o uso abusivo de álcool. As hepatites virais são comorbidades frequentes em pacientes alcoolistas e as infecções pelo VHB ou VHC aumentam o risco de CHC induzido pelo abuso do álcool atuando como co-fator (TINKLE e HAAS-KOGAN, 2012; GONÇALVES e cols, 2013).

Estudos epidemiológicos tem sugerido a correlação entre obesidade e diabetes mellitus aumentando o risco de CHC, já que estas condições estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento da DHGNA em alguns pacientes desse grupo, com potencial para o desenvolvimento de doença hepática crônica. Pacientes com diagnóstico de CH relacionada à DHGNA, apresentam uma incidência anual de desenvolvimento do CHC de 2,6%, sendo de grande importância a vigilância do CHC nesses pacientes (TINKLE e HAAS-KOGAN, 2012).

## 1.2 PREVENÇÃO DO CHC

Uma das formas de prevenção primária do CHC é através da vacinação contra o VHB. A vacinação é recomendada para todos os recém-nascidos e grupos de alto risco, segundo a Organização Mundial de Saúde. A transmissão perinatal ou pós-natal precoce é uma importante causa de infecção crônica pelo VHB; por isso, preconiza-se que a primeira dose vacinal seja aplicada logo após o nascimento (LLOVET e cols, 2012).

A maior parte dos casos de infecção crônica pelo VHB em Taiwan ocorre na primeira infância e são acometidos pelo CHC nas mais diferentes idades, desde menores 5 anos até idades mais avançadas, após 70 anos. Essa variação individual no risco e na idade de desenvolvimento do CHC em portadores crônicos do VHB pode ser particularmente atribuída à variabilidade de exposição a alimentos contaminados com aflotoxina, ao uso álcool e ao tabaco (YU e cols, 2000).

A partir de 1984, a vacinação nacional para hepatite B foi implementada em Taiwan. CHANG e cols, 1997, avaliaram os efeitos da vacinação contra hepatite B em Taiwan e os resultados confirmaram uma redução na incidência do CHC em crianças 6-9 anos de 0.52/100.000 para aqueles nascidos 1974-1984 para 0.13/100.000 para as crianças nascidas 1984-1986 ( $p < 0.001$ ). Entre as crianças e adolescentes, 6-14 anos de idade, a redução foi de 0.70/100.000 entre 1981-1986 para 0.57/100.000 entre 1986-1990 e para 0.36/100.000 entre 1990-1994 ( $p < 0.01$ ). Sendo assim, a vacinação é considerada uma importante ferramenta contra o aumento na incidência do CHC no mundo (CHANG e cols, 1997).

No Brasil, a vacinação contra VHB foi iniciada em setembro de 1989, na cidade de Lábrea, na Amazônia, logo se estendendo para outros municípios dos rios Purus, passando a fazer parte do calendário de vacinação em todo o Estado do Amazonas, a partir de 1992 (BRAGA e cols, 2004). Os estudos realizados a partir da década de 90 indicam mudanças na endemicidade da infecção pelo vírus B. Isso se deve, provavelmente, à instituição da vacinação universal contra hepatite B para menores de um ano, em 1998, e a posterior ampliação desta para menores de 20 anos, a partir de 2001. No Espírito Santo, a vacinação contra hepatite B começou a fazer

parte do calendário vacinal a partir de 1992 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013 – NOTA TÉCNICA).

A vacina contra a hepatite B faz parte do calendário de vacinação da criança, do adolescente e do adulto e está disponível nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde (SUS), que ampliou a oferta da vacina para a faixa etária de 30 para 49 anos desde 2013. Além disso, todo recém-nascido deve receber a primeira dose logo após o nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a gestante for portadora do VHB, o recém-nascido deverá receber, além da vacina, a imunoglobulina contra a hepatite B, nas primeiras 12 horas de vida, para evitar a transmissão vertical. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A oferta da vacina contra VHB estende-se também a outros grupos em situações de maior vulnerabilidade, independentemente da faixa etária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010):

- gestantes, após o primeiro trimestre de gestação;
- trabalhadores da saúde;
- portadores de doenças sexualmente transmissíveis (DST);
- bombeiros, policiais civis, militares e rodoviários;
- carcereiros de delegacia e de penitenciárias;
- coletores de lixo hospitalar e domiciliar;
- comunicantes sexuais de portadores de hepatite B;
- doadores de sangue;
- homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo;
- lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais;
- pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores, forças armadas, entre outras);
- manicures, pedicures e podólogos;
- populações de assentamentos e acampamentos;
- populações indígenas;
- potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;
- profissionais do sexo/prostitutas;
- usuários de drogas: injetáveis, inaláveis e pipadas;
- caminhoneiros;

- pessoas infectadas com HIV; pessoas vivendo com AIDS;
- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- convívio domiciliar contínuo com pessoas portadoras do VHB;
- doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea;
- imunodeficiência congênita ou adquirida;
- doenças autoimunes; doenças do sangue;
- fibrose cística (mucoviscidose);
- hemofílicos;
- portadores de hepatopatia crônica e hepatite C;
- portadores de doença renais crônicas/diálise/hemodiálise;
- portadores de neoplasias;
- transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea.

Em pacientes portadores de infecção crônica pelo VHB ou VHC, com ou sem evolução para hepatopatia crônica, a replicação viral pode ser controlada com uso de agentes antivirais, os quais atuam prevenindo a progressão da doença hepática e possivelmente o surgimento do CHC (FORNER, LLOVET, BRUIX, 2012).

### 1.3 RASTREAMENTO DO CHC

O rastreamento consiste na aplicação periódica de testes diagnósticos, em pacientes considerados de risco para o desenvolvimento de determinada doença (LLOVET e cols, 2012). Em relação ao CHC, a decisão de se realizar o rastreamento é baseada em diretrizes que indicam que, de acordo com a incidência, a vigilância pode ser custo efetiva (BRUIX e SHERMAN, 2010). O objetivo mais importante do rastreamento do CHC é a redução da mortalidade relacionada à doença e o aumento da sobrevida (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012).

O CHC apresenta muitas características que sugerem eficácia no rastreamento: população de risco muito bem definida (cirróticos ou portadores crônicos VHB ou VHC), métodos diagnósticos não invasivos- ultrassonografia (US) abdominal e alfa-fetoproteína (AFP), rastreamento de baixo custo e terapias curativas, as quais podem possibilitar excelente sobrevida ao paciente. O impacto do rastreamento em



outras doenças hepáticas, que também apresentam risco aumentado de desenvolvimento do CHC, como a DHGNA, em especial a esteatohepatite não alcoólica (EHNA), ainda não está bem definido, bem como qual seria a melhor forma para a realização do rastreamento (BOLONDI, 2003).

A despeito do considerável progresso no tratamento do CHC, o prognóstico ainda permanece sombrio já que a maioria dos pacientes quando diagnosticados com o CHC se apresentam com doença em estágios mais avançados, impossibilitando medidas terapêuticas curativas (SANGIOVANNI e COLOMBO, 2011). De forma geral, apenas 40% dos pacientes são diagnosticados em estágios iniciais e adquirem o benefício de serem submetidos a medidas de tratamento curativas (LLOVET, FUSTER e BRUIX, 2004). Assim, o rastreamento do CHC tem por objetivo reduzir a mortalidade relacionada à doença, já que pode possibilitar identificação do nódulo em estágio precoce e com isso aplicação de medidas terapêuticas curativas (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). A redução da mortalidade é o principal resultado final para se assegurar a importância e eficácia da realização do rastreamento (LLOVET e cols, 2012).

O rastreamento do CHC é recomendado para todo paciente cirrótico, com exceção daqueles pacientes que se apresentem com a hepatopatia crônica em estágio avançado que impossibilite a utilização de medidas terapêuticas curativas, já que nesse grupo específico de pacientes o rastreamento não se mostrou custo-efetivo. Uma exceção a esses grupos são os pacientes que estão na lista à espera do transplante hepático que, independentemente do seu status funcional, deveriam ser submetidos ao rastreamento do CHC possibilitando com isso definir prioridades na política para o transplante (LLOVET e cols, 2012). Outro grupo de pacientes em que o rastreamento do CHC se faz muito importante são os portadores crônicos do VHB os quais apresentam risco aumentado de desenvolvimento do CHC mesmo sem CH estabelecida, com uma incidência anual de cerca de, 0,5%. Transmissão vertical, idade de aquisição e casos de CHC na família, são algumas das condições que aumentam o risco de CHC em portadores crônicos do VHB (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012).

Segundo a Portaria Nº 602 do Ministério da Saúde (MS) do governo brasileiro, datada de 26 de junho 2012, o rastreamento deve ser realizado preferencialmente com US abdominal associado ou não a dosagem sérica de AFP a cada 06 meses de forma especial nos pacientes cirróticos Child-Pugh A ou Child-Pugh B sem comorbidades, os quais podem se beneficiar de medidas terapêuticas curativas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). O intervalo para vigilância do CHC é determinado por dois fatores principais, a taxa de crescimento do tumor dentro dos limites de detecção e a incidência na população alvo (LLOVET e cols, 2012). A combinação de AFP e US abdome aumenta a chance de detecção do CHC; no entanto, também eleva o custo e os percentuais de resultados falso-positivos. Vigilância com AFP sozinha apresenta uma taxa de 5% de resultados falsos-positivos o que ocorre em 2,9% quando se uso o US isoladamente. Em combinação, AFP e US abdome, o percentual de resultados falso-positivos se eleva para 7,5% (BRUIX e SHERMAN, 2010). Em contrapartida, 80% dos pacientes que se apresentam com lesões pequenas, os níveis de AFP se encontram dentro de valores normais, o que nos mostra que a AFP não é um bom marcador para diagnóstico precoce do CHC (KIM e HAN, 2012).

A US abdominal é o exame mais indicado e bem tolerado para o rastreamento, com sensibilidade de 60-80% e especificidade em torno de 90%. (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). Quando em US abdome, realizado para rastreamento do CHC, nódulo hepático é identificado, um exame contrastado, Tomografia Computadorizada de abdome (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética de abdome (RNM), deve ser realizado para confirmação. A sensibilidade da US de abdome se mostra reduzida no rastreamento de nódulos em estágios iniciais; no entanto, se mostrou mais eficaz quando o exame é realizado periodicamente a cada 6 meses (SINGAL e cols, 2009). Em contraste, em uma coorte Japonesa incluindo 1432 pacientes, o rastreamento ultrassonográfico foi capaz de detectar nódulos hepáticos com tamanho reduzido, variando entre 0,6-1,6 cm, com menos de 2% dos casos excedendo 3 cm de diâmetro (LLOVET e cols, 2012). Dado importante é que, a maioria dos nódulos identificados menores que 1 cm não são CHC (BRUIX e SHERMAN, 2010; LLOVET e cols, 2012). Achados ultrassonográficos como nódulo hipocóico e irregularidade no padrão do parênquima podem predizer o CHC (BOLONDI, 2003), assim como

nódulo isoecóico com halo, nódulo hiperecóico ou uma mistura de ecogenicidades identificadas ao exame de imagem (BRUIX e SHERMAN, 2010).

O rastreamento do CHC deve ser realizado a cada 6 meses. Intervalo de tempo menor, como a cada 3 meses, pode promover aumento na detecção de nódulos menores no entanto, não apresentou efeitos importantes na sobrevida (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). Esse modelo de abordagem se mostra mais efetivo na medida em que promove identificação de um número maior de tumores menores que 2 cm de diâmetro e duas vezes mais tumores com tamanho médio entre 2 – 5 cm de diâmetro o que, conseqüentemente, possibilita identificação de maior número de tumores com possibilidade de intervenção cirúrgica e tratamento curativo (COON e cols 2007).

O rastreamento do CHC é considerado efetivo na medida em que reduz a mortalidade especificamente relacionada à doença, com custo-efetividade aceita entre os grupos de pacientes selecionados com tal indicação (RUGGERI, 2012). A Associação Americana de Estudos das Doenças do Fígado (AASLD), a Associação Européia de estudo das doenças do Fígado (EASL) e a Associação Ásia-Pacífico para o estudo do Fígado (APASL) apresentam a recomendação comum de rastreamento do CHC a cada 6 meses com US abdominal em todos pacientes com fatores de risco para o CHC (SANGIOVANNI e COLOMBO, 2011). US abdome sozinho ou em associação com AFP se mostrou mais custo-efetivo que o uso da TC de abdome, que apresentou resultados controversos (RUGGERI, 2012), não sendo recomendada de rotina para o rastreamento, mesmo naqueles pacientes em que a visibilidade do US se mostre reduzida, como, por exemplo, pacientes obesos (BRUIX e SHERMAN, 2010).

De acordo com EASL, são considerados de risco para o CHC e por isso recomendado vigilância nos seguintes grupos de pacientes (LLOVET e cols, 2012):

1. Pacientes cirróticos, Child-Pugh A e B;
2. Pacientes cirróticos, Child-Pugh C que estão à espera do transplante hepático;
3. Pacientes portadores crônicos do VHB, com doença em atividade e história familiar de CHC;

4. Pacientes portadores do VHC, não cirróticos, mas com fibrose hepática avançada F3.

Está bem definido que o rastreamento do CHC tem possibilitado utilização de medidas terapêuticas curativas, como o transplante hepático, na medida em que viabiliza o diagnóstico precoce. A priorização para o transplante nos pacientes com diagnóstico de CHC fez com que a taxa de pacientes transplantados se elevasse 10 para 24% nos Estados Unidos em 2002 (BOLONDI, 2003). Finalmente, estudos de custo efetividade tem demonstrado que a vigilância do CHC a cada 6 meses melhora a expectativa de vida do paciente, com custo razoável, sendo o seguimento de escolha nos dias atuais (LLOVET e cols, 2012)

## 1.4 DIAGNÓSTICO

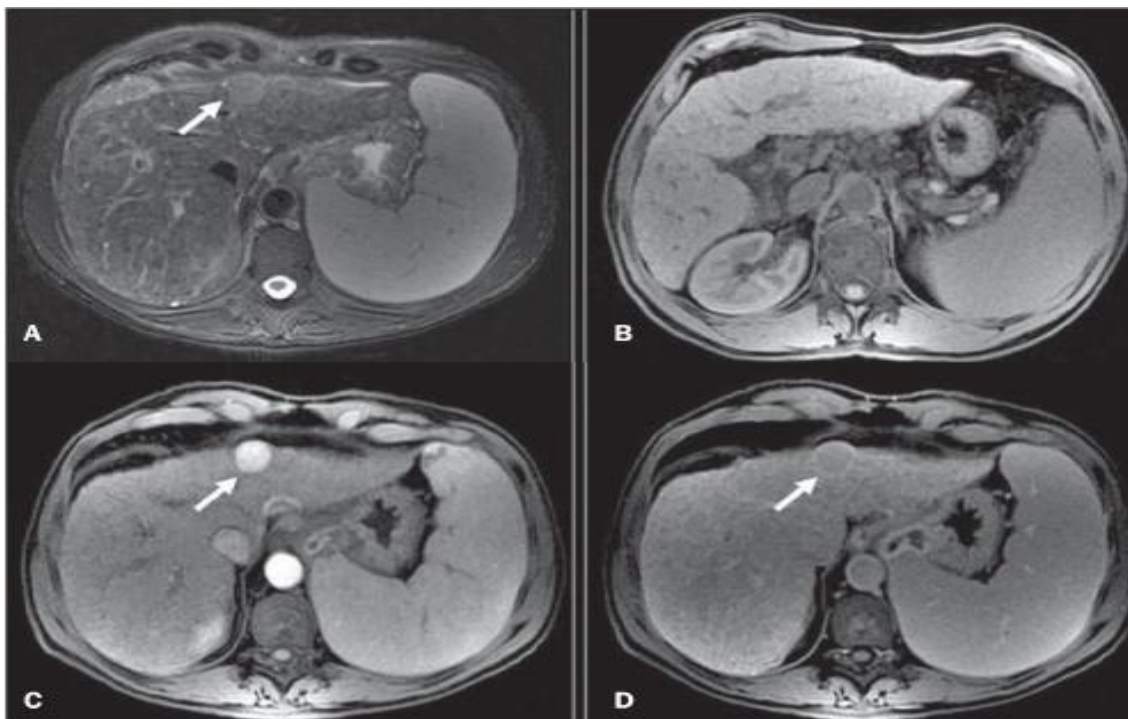
### 1.4.1 Achados clínicos

Manifestações clínicas clássicas do CHC incluem dor em quadrante superior direito do abdome e perda de peso. Outras manifestações que sugerem o diagnóstico incluem: piora da função hepática em paciente sabidamente cirrótico (icterícia, ascite, encefalopatia) ou ocorrência de abdome agudo por ruptura do tumor com sangramento intra-abdominal. Sintomas inespecíficos como febre, anorexia, astenia também podem estar presentes. Muitos pacientes são diagnosticados com CHC na fase assintomática, o que tem ocorrido com grande frequência nos últimos anos, enquanto são avaliados no pré-operatório para o transplante hepático ou no rastreamento semestral do CHC nos pacientes cirróticos (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002).

### 1.4.2 Achados radiográficos

Estudos de imagem tem papel chave no diagnóstico do CHC. Atualmente o diagnóstico pode ser estabelecido em pacientes cirróticos apenas por estudo de

imagem, sem necessidade de biópsia hepática, caso os achados de imagem típicos estiverem presentes em exames contrastados como TC ou RNM de abdome (KOJIRO, 2004). O papel da US abdome contrastado e angiografia é controverso nesse sentido (LLOVET e cols, 2012). A US contrastada não é recomendada como método único para o diagnóstico do CHC porque não é capaz de distinguir entre colangiocarcinoma intra-hepático e CHC, sendo a TC ou RNM abdome necessárias (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). A presença de captação arterial de contraste seguida por “washout” na fase venosa do exame é altamente específica para o CHC. Assim, para a documentação correta do CHC, são necessárias 04 fases durante a realização do exame de imagem: fase sem contraste, fase arterial, fase venosa e fase tardia (BRUIX e SHERMAN, 2010). A TC abdome apresenta sensibilidade 68% e especificidade 81% no estudo do CHC (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). O CHC tem aparência variável na TC e RNM abdome. Apesar de o hipersinal nas imagens ponderadas em T2 da RNM ser suspeito de CHC, o sinal das lesões é variável, podendo se apresentar com hipo, iso ou hipersinal em relação ao fígado adjacente, nas imagens ponderadas em T1 e T2. Os pequenas CHCs, em sua maioria, são hipervascularizados, com realce preferencial na fase arterial do contraste e clareamento na fase venosa, em que apresentam atenuação/sinal semelhante ao fígado circunjacente (Figura 1) (TIFERES e D’IPPOLITO, 2008).



**Figura 1.** CHC na RNM abdome (setas). **A.** T2 com saturação de gordura. **B.** T1 com saturação de gordura. **C.** T1 pós-contraste fase arterial. **D.** T1 pós-contraste fase de equilíbrio. O CHC no lobo esquerdo apresenta acentuado realce na fase arterial e clareamento na fase de equilíbrio, com realce da pseudocápsula fibrótica. (Tiferes AD e D'ippolito G, 2008).

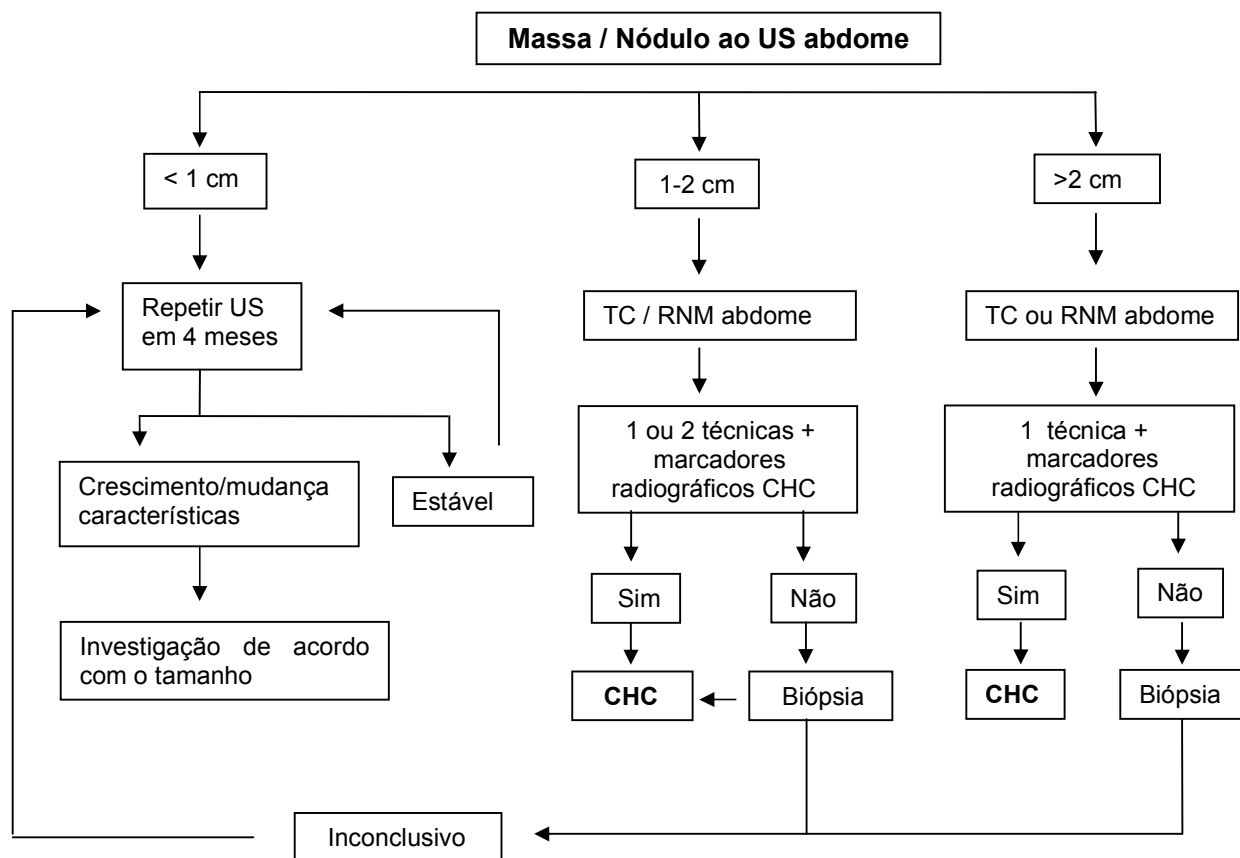
O diagnóstico precoce do CHC é realizado em 30-60% dos casos em países desenvolvidos, o que possibilita aplicação de medidas terapêuticas curativas. Na Europa, em menos de 5% dos casos o diagnóstico do CHC é feito quando o tumor se encontra com tamanho menor 2 cm; em contraste, no Japão, esse percentual ultrapassa os 30% (LLOVET e cols, 2012).

Até o ano 2000, o diagnóstico de tumores pequenos era baseado nos achados de biópsia hepática. Em 30-40% dos pacientes, a biópsia pode se apresentar falso-negativo (LLOVET, FUSTER e BRUIX, 2004). Algumas limitações são descritas para realização da biópsia hepática em pacientes com nódulos hepáticos, como a localização da lesão e risco de complicações (sangramento ou disseminação de células neoplásicas no trajeto da agulha), sendo também difícil a diferenciação entre nódulo displásico e CHC precoce. Em 2001, foram estabelecidos critérios não invasivos para o diagnóstico do CHC, baseados em achados radiográficos e laboratoriais (LLOVET e cols, 2012). Inicialmente, o diagnóstico do CHC era estabelecido por achados concomitantes em dois métodos de imagem mostrando

nódulo com diâmetro superior a 2 cm com hipervascularização arterial ou um único método de imagem evidenciando a hipervascularização associada a dosagem sérica de AFP maior que 400 ng/ml (LLOVET, FUSTER e BRUIX, 2004).

A partir de 2005, de acordo com as diretrizes da EASL e AASLD, o diagnóstico não invasivo do CHC em fígado cirrótico passou a ser estabelecido em nódulos maiores que 2 cm por um método de imagem, com achados radiológicos típicos de captação de contraste venoso na fase arterial e “washout” nas fases portal (venosa) e tardia e nos nódulos entre 1-2 centímetros de diâmetro por dois métodos de imagem coincidentes com aspecto típico (TC ou RNM abdome). Achados radiológicos típicos do CHC ocorrem em pequena proporção de pacientes com tumores entre 1-2 cm e por isso biópsia ou marcadores séricos podem ser necessários, em muitas circunstâncias, para o auxílio no diagnóstico (LLOVET e cols, 2012). Nódulos de 1-2 cm com achados de imagem típicos apresentam especificidade e valor preditivo positivo próximo a 100% e sensibilidade que pode chegar a 71% para o diagnóstico do CHC (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). Para nódulos maiores que 2 cm, se um método de imagem (TC ou RNM abdome) apresentar achados típicos para o CHC, nenhum outro método complementar é necessário para o diagnóstico. Se os achados não são típicos, outro método de imagem deve ser realizado de forma associada, e, caso ainda permaneça dúvida, a realização da biópsia pode ser necessária (BRUIX e SHERMAN, 2010). Biópsia hepática negativa para o diagnóstico do CHC pode ocorrer em até 30% dos casos, estando muitas vezes relacionada a erros de amostragem ou ausência de achados histológicos específicos para o diagnóstico (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). Em lesões pequenas, menores que 1 cm de diâmetro, as quais são malignas em menos metade dos casos (LLOVET, FUSTER e BRUIX, 2004), nenhuma investigação adicional se faz necessária. Nestes casos a recomendação é que o seguimento seja realizado de forma precoce, com intervalo de 3 meses, utilizando o mesmo método de imagem que anteriormente foi capaz de identificar o nódulo. Se não houver crescimento ou mudança no aspecto da lesão em dois anos de acompanhamento, pode-se restabelecer a rotina de seguimento (BRUIX e SHERMAN, 2010). A figura 2 mostra o algoritmo diagnóstico do CHC.

**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico do CHC.



Traduzido: Llovet JM, et al. Journal of Hepatology 2012. Vol. 56 | 908-943



### 1.4.3 Alfa-fetoproteína

AFP está elevada em mais 70% dos pacientes com CHC. Entretanto, elevações AFP entre 10-500 ng/ml podem ser vistas em pacientes com alto grau de atividade necroinflamatória, como nas hepatites crônicas virais que não apresentam o diagnóstico de CHC. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da AFP no diagnóstico do CHC variam entre: 39-64%, 76-91% e 9-32% respectivamente (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). Valores de AFP > 200 ng/ml são bastante sugestivos de CHC. A detecção do CHC baseado apenas na dosagem da AFP > 200 ng/ml, na ausência de positividade de lesão ao US abdome, é excepcional (BOLONDI, 2003). A dosagem de AFP apresenta sensibilidade e especificidade insuficientes para ser utilizada isoladamente no diagnóstico precoce do CHC (Portaria Nº 602 Ministério da Saúde, 26 de junho 2012). Outros marcadores como a des-gama-carboxiprotrombina (DCP) ou frações da AFP não apresentam maior acurácia que a AFP (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012). AFP se mostrou mais sensível do que o DCP para o diagnóstico precoce e de fase muito precoce do CHC (MARRERO e cols, 2009). A DCP tem uma sensibilidade para o diagnóstico do CHC altamente dependente do tamanho da lesão, sendo superior à AFP apenas em CHC de grandes dimensões. AFP também é muito útil para monitorização de resposta ao tratamento e detecção de recidiva, se a mesma estiver elevada antes do tratamento (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002).

AFP pode também estar elevada no colangiocarcinoma e em algumas metástases de câncer de cólon. Achado de AFP elevada e massa hepática não automaticamente indica o diagnóstico de CHC. Apesar do CHC ser mais comum que o colangiocarcinoma, este também tem maior risco de aparecimento em fígado cirrótico (BRUIX e SHERMAN, 2010).

## 1.5 SISTEMAS DE ESTADIAMENTO DO CHC

O prognóstico dos tumores sólidos depende em geral do estágio de apresentação. Em relação ao CHC, a avaliação do prognóstico se torna mais complexa pela presença associada de disfunção hepática, que está presente na maioria dos casos (BRUIX e SHERMAN, 2010). Adicionalmente, muitas opções de tratamento para o CHC, exceto o transplante hepático, resultam em piora da função hepática (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). Atualmente, os sistemas de estadiamento disponíveis para o CHC incluem: TNM, Okuda, Programa Italiano de Câncer do Fígado (CLIP) e o Sistema de estadiamento da Clínica do Câncer de Fígado de Barcelona (BCLC). Fatores importantes a serem considerados são: tamanho do tumor, gravidade da doença hepática e estado geral do paciente com diagnóstico de CHC (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). Essas classificações são importantes, à medida em que fornecem um guia prático na indicação do tratamento do CHC e, particularmente, selecionam pacientes em estágios precoces que apresentam a possibilidade de serem submetidos a terapias curativas como a ressecção, o transplante hepático ou ablação. Importante lembrar que pacientes com diagnóstico de CHC que são listados para transplante inicialmente já recebem pontuação extra no MELD (Model for end-stage liver disease), 20 pontos, que é o sistema de pontuação para alocação dos pacientes para o transplante hepático.

O sistema TNM é similar aos demais tumores sólidos, sendo assim limitado na avaliação do CHC, pois não leva em consideração a função hepática (tabela 2). O sistema de Okuda (tabela 3) foi o primeiro sistema de estadiamento utilizado que incluía parâmetros refletindo a biologia do tumor e a doença hepática subjacente. Esse sistema é altamente eficaz em identificar o subgrupo de pacientes Okuda III, que são pacientes com prognóstico ruim e provavelmente deveriam ser tratados apenas com terapias de suporte. Os estádios I e II são heterogêneos, incluem pacientes com melhor prognóstico, especialmente candidatos ao transplante hepático e aqueles com pior prognóstico, independentemente do tratamento que é oferecido (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002).

**Tabela 2.** Sistema de estadiamento TNM

<b>Categorias</b>	<b>Definições</b>
T	Tamanho tumor primário, número e localização
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário.
T1	Tumor único $\leq$ 2 cm sem invasão vascular
T2	Tumor único $\leq$ 2 cm com invasão vascular ou múltiplas lesões em 1 lobo $\leq$ 2 cm sem invasão vascular ou tumor único $>$ 2 cm sem invasão vascular.
T3	Tumor único $>$ 2 cm com invasão vascular ou múltiplas lesões em 1 lobo $\leq$ 2 cm com invasão vascular ou múltiplas lesões em 1 lobo $>$ 2 cm com ou sem invasão vascular.
T4	Múltiplas lesões em mais de 1 lobo ou invasão de mais de um ramo da veia porta ou veia hepática ou invasão de órgãos adjacentes outros que a vesícula ou perfuração de peritônio visceral.
N	Metástase linfonodal
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase linfonodal regional.
N1	Metástase linfonodal regional.
M	Metástase à distância
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
M0	Ausência de metástase à distancia.
M1	Metástase à distância.
Estádios	Estadiamento de acordo com as categorias TNM
Estádio I	T1N0M0
Estádio II	T2N0M0
Estádio IIIA	T3N0M0
Estádio IIIB	T1N1M0 ou T2N1M0 ou T3N1M0
Estádio IVA	T4, qualquer N, M1
Estádio IVB	Qualquer T, qualquer N, M1

Traduzido: Befeler AS e Di Bisceglie AM. Gastroenterology. 2002;122(6):1609–1619.  
Pimenta JR e Massabki OS. Revista Brasileira de Clínica Medica. 2010;8:59-67.

**Tabela 3.** Sistema de estadiamento Okuda

<b>Parâmetros clínicos</b>	<b>Valores</b>	<b>Pontuação</b>
Tamanho do tumor	$>50\%$	1
	$<50\%$	0
Ascite	Presente	1
	Ausente	0
Albumina sérica (g/dL)	$>3$	0
	$<3$	1
Bilirrubina total (mg/dL)	$<3$	0
	$>3$	1
Pontuação	Estágio	
0	1	
1-2	2	
3-4	3	

Traduzido: Okuda K, et al. Cancer. 1985; 56(4):918-28.

O índice CLIP (tabela 4), é um sistema de estadiamento que engloba a classificação de Child-Pugh, que avalia a função hepática, a fração de fígado acometido, como na classificação de Okuda, o nível sérico de AFP e o comprometimento vascular, em especial a veia porta. Este índice confere pontuações que vão de 0 a 6 pontos e a pontuação obtida tem valor prognóstico. O estadiamento de CLIP se mostra útil na medida em que auxilia a estratificação de pacientes para as diferentes formas de tratamento do CHC (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002).

**Tabela 4.** Sistema estadiamento de CLIP

Variáveis	Pontos		
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfologia do tumor	Único, extensão ≤ 50% do fígado	Multinodular, extensão ≤ 50% do fígado	Maciço, extensão > 50% do fígado
AFP (ng/mL)	< 400	≥ 400	
Trombose veia porta	não	sim	

AFP: alfafeto proteína

Traduzido: Befeler AS e Di Bisceglie AM. Gastroenterology. 2002;122(6):1609 –1619.

O sistema de estadiamento BCLC (tabela 5) avalia as características do tumor, a função hepática e o estado geral do paciente. Esse sistema é especialmente útil, pois auxilia na seleção das opções de tratamento. Parece ser muito efetivo em selecionar pacientes com estágio precoce do CHC (estádio A), que são candidatos a tratamentos mais agressivos, como ressecção cirúrgica, transplante hepático ou terapias locais ablativas.

Nenhum dos sistemas de estadiamento, TNM, Okuda, CLIP ou BCLC é um claramente superior a outro. São efetivos em selecionar pacientes com prognóstico muito ruim, que deveriam receber apenas terapia de suporte, ou com melhor prognóstico, que se beneficiariam com medidas de tratamento curativas (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002).

**Tabela 5.** Sistema de estadiamento BCLC do CHC.

<b>Estágio</b>	<b>Estado de saúde</b>	<b>Estágio do tumor</b>	<b>Função hepática</b>
Estágio 0	0	Único < 2cm	Sem HP e BT normal
Estágio A CHC precoce			
A1	0	Único, < 5 cm	Sem HP e BT normal
A2	0	Único, < 5 cm	HP e BT normal
A3	0	Único, < 5 cm	HP e elevação BT
A4	0	3 tumores < 3 cm	Child-Pugh A - B
Estágio B: CHC intermediário	0	Multinodular extenso	Child-Pugh A - B
Estágio C: CHC avançado	1 - 2	Invasão vascular ou metástase distância	Child-Pugh A - B
Estágio D: CHC estágio final	3 - 4	Qualquer	Child-Pugh C

CHC: carcinoma hepatocelular; HP: hipertensão portal; BT: bilirrubina total

Traduzido: Befeler AS e Di Bisceglie AM. Gastroenterology. 2002;122(6):1609 –1619.

O sistema BCLC é amplamente utilizado em estratificar o paciente com CHC, sendo validado pela AASLD e EASL. A classificação BCLC divide os pacientes com CHC em cinco estágios (0, A, B, C e D), de acordo com variáveis prognósticas pré-estabelecidas e estabelece terapias de acordo com o prognóstico. A predição do prognóstico é definida por variáveis relacionadas ao tumor (tamanho, número de nódulos, invasão vascular, N1, M1), pela função hepática (Child-Pugh) e pelo estado de saúde do paciente, conforme apresentado no quadro 1 (LLOVET e cols, 2012).

**Quadro 1.** Estado de saúde

<b>GRAU</b>	<b>Estado de saúde</b>
0	Paciente ativo, capaz de manter suas atividades normais.
1	Restrito em atividade física extenuante, mas mantém capacidade de realizar atividades leves. Deambula.
2	Mantém capacidade de autocuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho. Fora do leito mais de 50% das horas do dia.
3	Autocuidado limitado; confinado à cama ou cadeira em mais de 50% das horas do dia.
4	Completamente incapaz. Não pode exercer qualquer autocuidado. Totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morte

Traduzido: Oken MM, et al. American Journal Clinical Oncology. 1982; 5(6):649-55.

Pacientes com estágios muito precoce (BCLC estágio 0), que são definidos pela presença de tumor único menor que 2 cm diâmetro, sem invasão vascular em pacientes com boa performance e função hepática preservada (Child-Pugh A) são candidatos a terapias curativas, as quais são capazes de mudar a história natural do CHC, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (RUGGERI, 2012).

O transplante hepático pode claramente curar o CHC e a doença hepática crônica. Fatores prognósticos relacionados ao CHC na indicação do transplante de fígado são bem estabelecidos pelos de critérios de Milão: nódulo único menor que 5 cm ou três nódulos menores ou iguais a 3 cm (LLOVET e cols, 2012), sendo utilizado pela maior parte dos centros de transplante nos Estados Unidos e também no Brasil. O transplante hepático é considerado a primeira linha de tratamento para pacientes dentro dos critérios de Milão. Neste contexto, a mortalidade do transplante em 1 ano é menor que 10%. A maior dificuldade em relação ao transplante é a escassez de doadores, levando cerca de 20% dos indivíduos listados ao óbito antes de serem submetidos ao procedimento (LLOVET e cols, 2012).

Dados recentes mostram sobrevida de 05 anos em 80-90% nos pacientes submetidos à ressecção ou transplante e 70% nos submetidos à ablação (LLOVET e cols, 2012). Pacientes em estágio precoce (BCLC estágio A), que incluem pacientes com nódulos únicos maiores que 2 cm ou 3 nódulos menores que 3 cm de diâmetro, bom estado de saúde e classificação de Chil-Pugh A ou B, a média de sobrevida em cinco anos após ressecção, transplante ou ablação local é de 50-70%, sendo superior quando comparada a história natural do CHC sem tratamento cuja taxa de sobrevida é muito baixa (LLOVET e BRUIX, 2008).

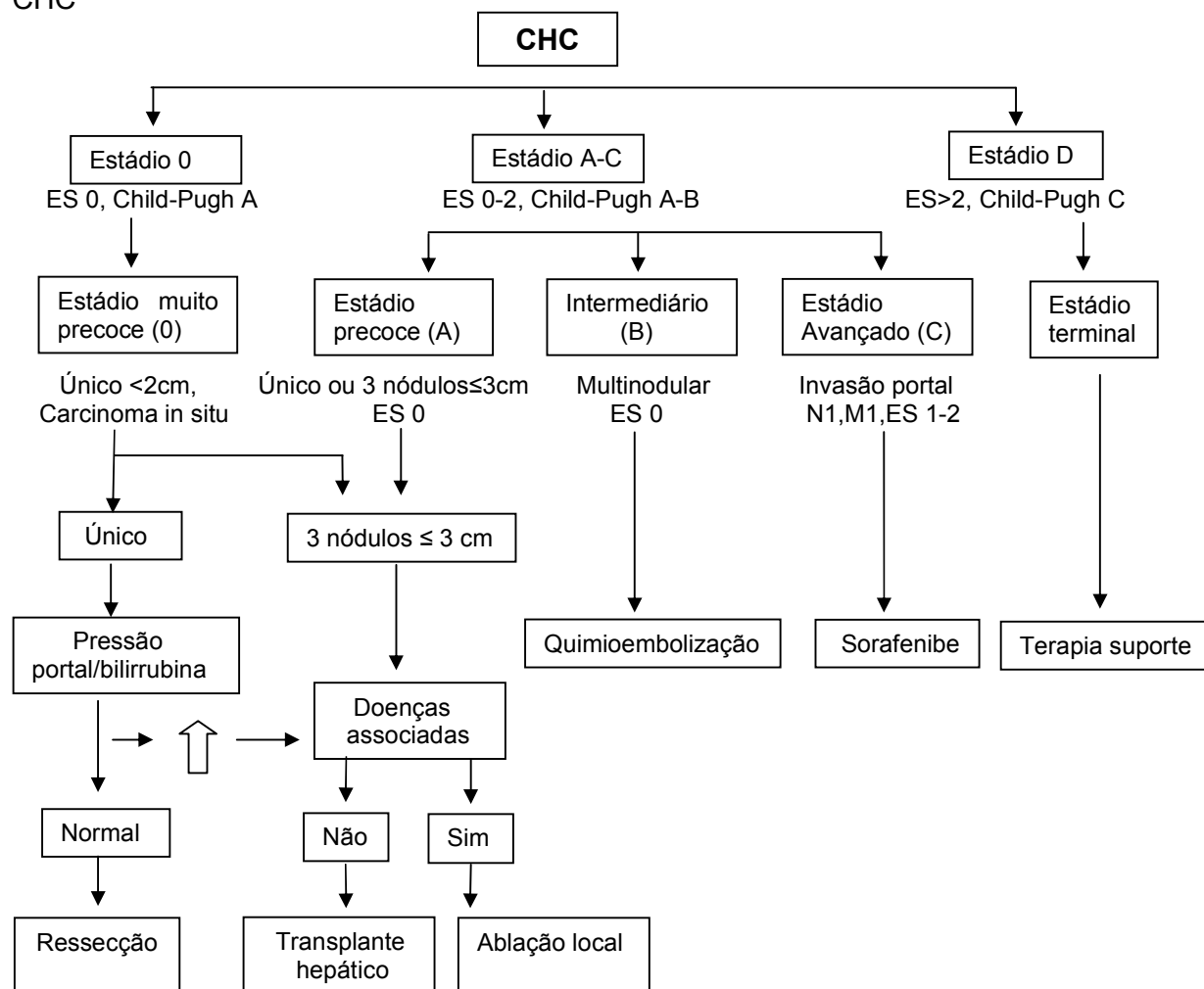
O prognóstico de pacientes que se apresentam com tumor irressecável é reservado, com média de sobrevida menor do que um ano. Pacientes em estágio intermediário (BCLC estágio B), que se apresentam com tumor multinodular, assintomático, sem padrão de invasão, apresentam uma média de sobrevida de 16 meses ou 49% em até dois anos. A quimioembolização pode aumentar a sobrevida destes pacientes para 19-20 meses, de acordo com algumas metanálises. No entanto, a presença de

ascite, a qual contraindica a realização do procedimento, faz com que o prognóstico se torne ainda pior (LLOVET e cols, 2012).

No CHC avançado (BCLC estágio C), pacientes sintomáticos, estado de saúde 1-2, invasão macrovascular, linfática ou com metástases à distância apresentam prognóstico reservado, com sobrevida média de 6 meses ou 25% até um ano. O prognóstico depende diretamente da função hepática e da classificação de Child-Pugh, sendo a sobrevida média de 5 meses nos pacientes Child-Pugh B. Em 2006, o FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, aprovou a primeira linha de tratamento para esses pacientes com CHC avançado: o sorafenibe (inibidor da tirosina quinase), que mostrou aumento sobrevida nos pacientes BCLC B para 14,7 meses e nos BCLC C para 9,5 meses. Pacientes em estágios muito avançados, com presença de tumor levando a um estado de saúde 3-4, apresentam prognóstico muito reservado, com sobrevida média 3-4 meses. (LLOVET e cols, 2012). No Brasil, o sorafenibe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2009 e autorizado sua liberação a pacientes do SUS em 2012, através da Portaria do Ministério da Saúde nº 602, de 26 de junho de 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A figura 3 mostra o fluxograma dos sistemas de estadiamento e estratégias de tratamento para o CHC.

**Figura 3.** Fluxograma dos sistemas de estadiamento e estratégias de tratamento CHC



Traduzido: Llovet JM, et al. Journal of Hepatology 2012. Vol. 56 | 908-943.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar análise crítica do rastreamento ultrassonográfico do CHC nos pacientes cirróticos acompanhados em serviços de referência em Hepatologia no Espírito Santo.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A) Avaliar se o rastreamento ultrassonográfico, nos pacientes cirróticos de quaisquer etiologias, é realizado a cada 06 meses como preconizado.
- B) Avaliar se o diagnóstico do CHC consegue ser estabelecido quando o rastreamento ultrassonográfico é realizado e qual o tamanho do nódulo no diagnóstico.
- C) Comparar entre os serviços de referência em Hepatologia, público e privado, a realização do rastreamento do CHC.
- D) Avaliar qual o principal fator de risco para o surgimento do CHC na população estudada.
- E) Avaliar qual tempo entre o diagnóstico da CH e o diagnóstico do CHC.
- F) Avaliar qual a relação entre a dosagem de alfa-fetoproteína e o diagnóstico do CHC.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Devido elevada prevalência da doença hepática crônica e do CHC no Espírito Santo, é de grande importância que o rastreamento ultrassonográfico do CHC seja realizado a cada 6 meses, já que permite diagnóstico precoce, e possibilita a utilização de medidas terapêuticas curativas, com redução da mortalidade e aumento de sobrevida.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, transversal, através da análise retrospectiva de dados obtidos em prontuários de pacientes cirróticos de quaisquer etiologias atendidos nos serviços de referência em Hepatologia, público – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) e privados (consultórios médicos dos profissionais que atuam no Serviço de Gastroenterologia/Hepatologia do HUCAM).

### 4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado uma busca nos registros dos pacientes com diagnóstico de CH, que estiveram em acompanhamento nos últimos 10 anos nos serviços de referência em Hepatologia. A busca foi realizada no período de outubro 2012 a maio 2014 (19 meses), onde foram avaliados os dados sócio-demográficos, etiologias da CH, tempo de diagnóstico da CH e do CHC, regularidade do acompanhamento médico, achados ultrassonográficos e intervalo de tempo entre os US realizados durante o seguimento, dosagem de alfa-fetoproteína e tempo de sobrevivência dos pacientes desde o diagnóstico da CH até o diagnóstico do CHC.

Consideramos acompanhamento médico regular os pacientes que compareceram às consultas médicas no mínimo a cada 12 meses.

Para definição de doença hepática crônica foram utilizados como critérios, achados laboratoriais como redução na dosagem sérica de albumina (menor 3,5mg/dl), alteração no tempo de atividade de protrombina (menor 50%) e/ou plaquetopenia (contagem de plaquetas menor 150.000) e de exames complementares como US de abdome com evidências de doença hepática crônica e/ou endoscopia digestiva alta com presença de varizes esofagogástricas. Para o diagnóstico de CH alcoólica, foi

considerado uso de mais de 60 gramas de álcool por dia para homens e mais de 20 gramas de álcool por dia para mulheres por um período de pelo menos 10 anos. Para o diagnóstico de hepatopatia pelo VHB, definimos a presença do antígeno de superfície (HBsAg) e para o diagnóstico de hepatopatia pelo VHC, definimos a presença do anti HCV e do PCR qualitativo do VHC positivos. Para definição de pacientes com CH secundária a EHNA, foi considerado a presença de síndrome metabólica após exclusão do uso abusivo do álcool, da infecção pelos vírus das hepatites B e/ou C além da presença de doenças hepáticas auto imunes ou outras possíveis causas de doença hepática crônica. O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi estabelecido, de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, pela presença de três dos cinco critérios baixo:

- Obesidade central – circunferência abdominal maior 88 cm nas mulheres e 102 cm nos homens.
- Hipertensão arterial – pressão arterial sistólica maior 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior 85 mmHg.
- Glicemia jejum maior 110 mg/dl ou diagnóstico de diabetes mellitus.
- Triglicérides maior 150 mg/dl.
- HDL colesterol menor 40 mg/dl homens e menor 50 mg/dl mulheres.

Para a caracterização do intervalo de tempo entre os US de abdome realizados no acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo, tanto no serviço público quanto nos serviços privados, tomando como base o intervalo de tempo 6 meses, que é o tempo ideal e preconizado pela literatura, definimos as seguintes variáveis:

- 1) US de abdome realizados a cada 06 meses;
- 2) Mais de 50% do total de US de abdome realizados a cada 6 meses;
- 3) Menos de 50% do total de US de abdome realizados a cada 6 meses;
- 4) Maior número de US de abdome realizados com intervalo de tempo maior que 1 ano.

Para a identificação dos níveis de AFP, definimos as seguintes variáveis: AFP normal (menor 10 ng/ml), AFP entre 10 e 100 ng/ml, AFP entre 101 e 200 ng/ml e AFP maior 200 ng/ml.

Realizamos a identificação do tamanho do nódulo, no momento do diagnóstico do CHC, de forma categorizada como segue: nódulos de até 3 cm, entre 3,1 a 5 cm e maiores que 5 cm.

### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes cirróticos de quaisquer etiologias que estiveram em acompanhamento nos serviços de referência para as doenças do fígado nos últimos 10 anos, com pelo menos 6 meses de acompanhamento e que tenham realizado, no mínimo, dois exames de imagem para rastreamento do CHC (US, TC ou RNM de abdome).

### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes encaminhados aos serviços de referência já com diagnóstico estabelecido de CHC.

Pacientes cirróticos sem acompanhamento ultrassonográfico.

Pacientes que estejam em acompanhamento nos serviços de referência por um período menor que 06 meses.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com os dados obtidos dos prontuários foi construída uma planilha no programa de estatística *SPSS Statistics 17.0*. Os dados foram tabulados e analisados através do programa de estatística *SPSS Statistics 17.0*, determinando-se as suas frequências e as respectivas porcentagens e tomou-se como base o nível de significância estatística  $p < 0,05$ . Para os cruzamentos entre variáveis categóricas a técnica utilizada foi o teste do qui-quadrado e, quando apropriado, o teste exato de Fisher ou a razão de verossimilhança.

Para a análise das variáveis numéricas foi aplicado o teste t para a média (paramétrico) e Mann-Whitney (não-paramétrico), quando houve quebra da normalidade.

### 3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número de registro 254.604, sendo aprovado em parecer consubstanciado do Centro de Ética e Pesquisa realizado em 24 de abril 2013, como mostra o Anexo A.

Durante a pesquisa, foi mantida a privacidade de todos os itens (nome do paciente, idade, sexo, raça, município de residência, etiologia da CH, data do diagnóstico da CH e do CHC), não sendo citada qualquer identificação dos pacientes cujo prontuário foi analisado no estudo.

O estudo não trouxe prejuízos aos envolvidos e os participantes tiveram assegurada sua identidade no anonimato, de acordo com o prescrito na Resolução 196/96, que regulamenta pesquisas em seres humanos, do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e todos os aspectos éticos e legais referentes às fases do projeto foram respeitados de acordo com tal resolução.

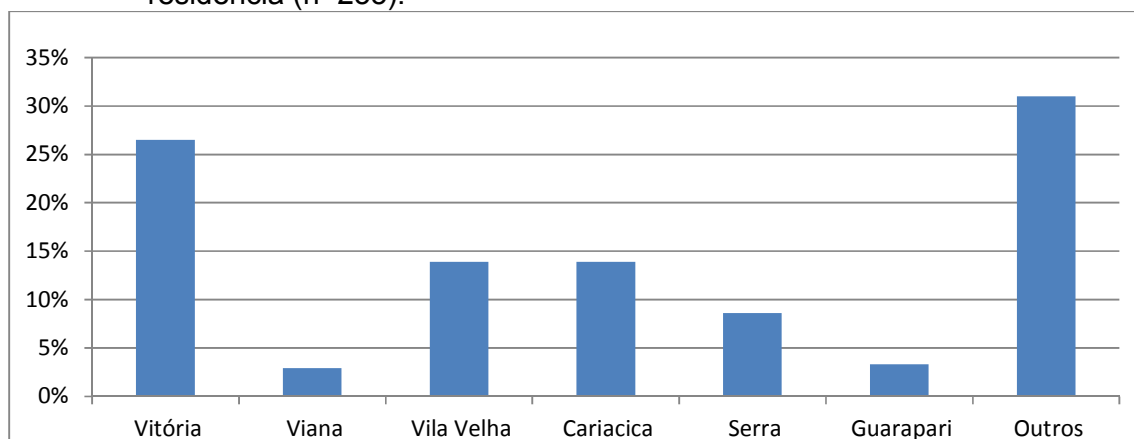
## 5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 255 (duzentos e cinquenta e cinco) pacientes portadores de CH, no período de outubro 2012 a maio 2014, sendo que 179 casos (70,2%) foram pacientes atendidos em serviço público no Centro de Referência para Estudo das Doenças do Fígado (HUCAM) e 76 casos (29,8%) em serviços privados, onde os pacientes foram atendidos por profissionais que também atuam no serviço público de referência - HUCAM. Em relação ao sexo, 185 (72,5%) casos eram do sexo masculino e 70 (27,5%) do sexo feminino. A idade média ao diagnóstico de CH foi de 52,65 anos ( $\pm 12,20$ ), com mediana de 53 anos. A idade mínima dos pacientes selecionados para o estudo foi de 16 anos e máxima de 86 anos. Em relação à distribuição da cor, que pode ser observada na tabela 6, 141/211 casos (66,8%) eram de cor branca, 59/211 (28%) de cor parda, 11/211 (5,2%) eram de cor preta e em 44 casos não foi possível obter informação sobre a cor de acordo com os dados contidos nos prontuários. Encontrado significância estatística ( $p=0,004$ ) em relação à cor branca entre os serviços público e privado. Maior percentual de pacientes da cor branca, 69,7% (53 pacientes) foi encontrado no serviço privado e no serviço público, esse percentual foi de 49,2% (88 pacientes).

A distribuição dos casos por municípios de residência encontra-se demonstrado na figura 4 e tabela 6. O maior percentual dos casos residia em municípios da área Metropolitana da Grande Vitória, 161/245 casos (65,8%), dos quais fazem parte: Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Viana. Em frequência, Vitória 65/245 casos (26,5%), Vila Velha e Cariacica de forma similar 34/245 casos (13,9%), Serra 21/245 casos (8,6%) e Viana 7/245 casos (2,9%). Em Guarapari, foram registrados 8/245 casos (3,1%) e em outros municípios, que não os acima mencionados, 76/245 casos (31%). Em 10 casos, não foi possível identificar município de residência. Significância estatística pode ser observada em relação aos municípios de residência, Vitória e Cariacica. Maior percentual dos pacientes residentes em Vitória foi do serviço privado, 31 casos 40,8% ( $p=0,001$ ); ao contrário, em Cariacica, maior percentual encontrado foi do serviço público, 31 casos 17,3% ( $p=0,007$ ).

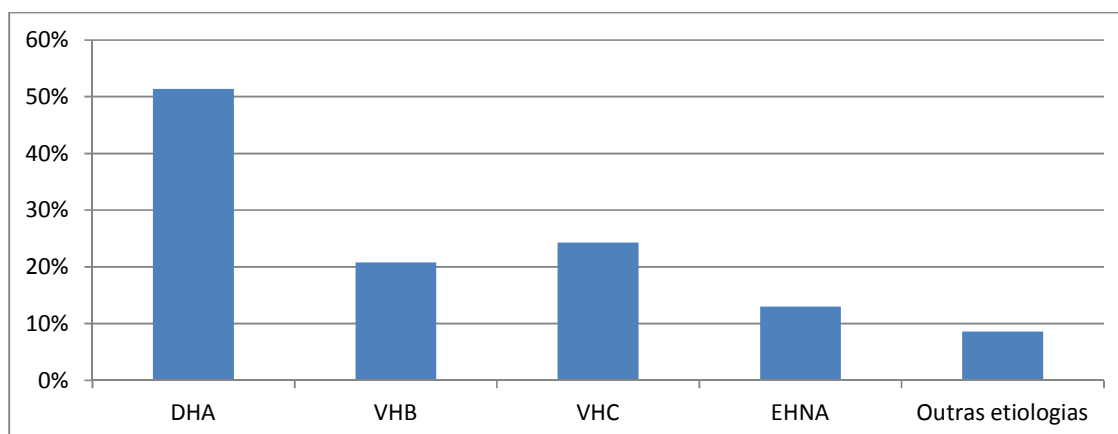
Dos pacientes incluídos no estudo, o tempo médio desde o diagnóstico da CH foi de 65,43 meses ( $\pm 47,44$ ), mediana 49 meses. Em relação ao tempo entre o diagnóstico da CH e o diagnóstico do CHC, a média foi de 43,75 meses ( $\pm 36,45$ ) e mediana de 26 meses. A sobrevida média desde o diagnóstico do CHC foi de 15,6 meses ( $\pm 20,68$ ) com mediana de 8 meses.

**Figura 4.** Distribuição dos casos de cirrose hepática em relação ao município de residência (n=255).



Em relação à etiologia da CH, a doença hepática alcoólica (DHA) foi o principal responsável pelo desenvolvimento da hepatopatia crônica. Correspondeu a um total de 131 casos sendo isoladamente responsável por 97 casos (38%) e em associação com VHB ou VHC, responsável por 34 casos (13,4%). O número de casos de hepatite B, isoladamente ou em associação com álcool, VHC ou EHNA foi 53 (20,9%). O álcool e o VHB foram mais prevalentes no serviço público que no privado, 102 casos CH alcoólica (57%) e 45 casos CH relacionada ao VHB (25,1%), com significância estatística ( $p=0,009$ ;  $p=0,014$  respectivamente). A hepatite C isoladamente ou em associação álcool, VHB ou EHNA foi responsável por 62 casos (24,3%). Em relação ao VHC, maior percentual encontrado no serviço privado, 29 casos (38,2%),  $p=0,001$ . A EHNA foi responsável por 33 casos isoladamente ou em associação com VHB ou VHC (13%), não sendo encontrada significância estatística entre os serviços, público e privado ( $p=0,891$ ). A hepatite autoimune correspondeu a 06 casos (2,3%), criptogénica 12 casos (4,7%), hemocromatose 01 caso (0,4%), doença de Caroli 1 caso (0,4%) e em 2 casos (0,8%) a insuficiência cardíaca congestiva foi considerada como etiologia da CH. A figura 5 e tabela 6 ilustra o percentual da participação dos diferentes fatores de risco para CH.



**Figura 5.** Percentual dos diferentes fatores de risco para cirrose hepática (n=255).**Tabela 6.** Distribuição da amostra em relação aos dados demográficos e etiologias da CH segundo tipo de serviço – público e privado.

Variáveis	Tipo de serviço				p-valor
	Público		Privado		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	133	74,3	52	68,4	0,417
Feminino	46	25,7	24	31,6	0,417
<b>Cor</b>					
Branca	88	49,2	53	69,7	0,004*
Parda	45	25,1	14	18,4	
Negra	11	6,1	-	-	0,063
Sem informação	35	19,6	9	11,8	0,185
<b>Município de residência</b>					
Vitória	34	19,0	31	40,8	0,001*
Vila Velha	21	11,7	13	17,1	0,337
Cariacica	31	17,3	3	3,9	0,007**
Viana	7	3,9	-	-	0,185
Serra	18	10,1	3	3,9	0,162
Guarapari	4	2,2	4	5,3	0,364
Outros	59	33,0	17	22,4	0,123
Sem informação	5	2,8	5	6,6	0,282
<b>Etiologias</b>					
DHA	102	57,0	29	38,2	0,009**
HBV	45	25,1	8	10,5	0,014**
VHC	33	18,4	29	38,2	0,001*
EHNA	24	13,4	9	11,8	0,891
Outras etiologias	12	6,7	10	13,2	0,148
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

\*Significância estatística para pacientes do serviço privado

\*\*Significância estatística para pacientes do serviço público

Quando avaliamos a regularidade da consulta médica, no total da amostra, observamos que 182 pacientes (71,4%) estiveram em acompanhamento regular e 73 pacientes (28,6%) realizaram o acompanhamento de forma irregular.

Ao analisarmos o intervalo de tempo entre a realização dos US pelos pacientes cirróticos, encontramos que 16 pacientes (6,3%) realizaram US a cada 06 meses, 21 pacientes (8,2%) realizaram maioria dos US com intervalo de 06 meses, 106 pacientes (41,6%) realizaram uma minoria dos US com intervalo de 06 meses e o maior percentual dos casos, 111 pacientes (43,5%) realizou a maioria dos US com intervalo maior 01 ano.

Dentre os 255 pacientes incluídos no estudo, 01 paciente realizou apenas uma US abdome durante o acompanhamento sendo utilizado como próximo exame para rastreamento uma TC de abdome. Assim, ao realizarmos as análises dos intervalos de tempo entre os US, foram incluídos 254 pacientes e não 255 (100%).

Encontramos significância estatística ( $p < 0,001$ ) quando avaliamos a relação entre o intervalo de tempo entre os US de abdome, realizados durante o seguimento, e a regularidade do acompanhamento médico. Observamos que os pacientes que realizaram US a cada 6 meses, mais de 50% dos US a cada 6 meses e menos de 50% dos US a cada 6 meses, o maior percentual é de ter realizado acompanhamento regular, 13 casos (7,1%), 19 casos (10,4%) e 92 casos (50,5%) respectivamente. Já os indivíduos que realizaram a maioria dos US com intervalo de tempo maior que 1 ano, o maior percentual é de não ter realizado acompanhamento regular, 53 casos (73,6%), e 58 pacientes (31,9%), mesmo com acompanhamento regular, tiveram o seguimento ultrassonográfico realizado de forma irregular, intervalo maior que 1 ano (tabela 7).

Quando analisamos a realização dos US de abdome e a regularidade do acompanhamento médico, nos serviços público e privado separadamente (tabelas 8 e 9 respectivamente), resultado similar foi encontrado. Os pacientes que estiveram em acompanhamento regular conseguiram realizar, ainda que algum percentual fora dos padrões ideais, maior número de US de abdome para o rastreamento do CHC,

quando comparados aos pacientes que não realizaram de forma contínua o seu acompanhamento médico.

**Tabela 7.** Análise do intervalo de tempo entre US e Acompanhamento regular.

Variáveis	Acompanhamento regular				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
<b>Tempo entre US</b>					
A cada 6 meses	13	7,2	3	4,2	<0,001
> 50% US a cada 6 m	19	10,4	2	2,8	
< 50% US a cada 6 m	92	50,5	14	19,4	
> US intervalo > 1 ano	58	31,9	53	73,6	
<b>Total</b>	<b>182</b>	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>100</b>	

**Tabela 8.** Análise do intervalo de tempo entre US e Acompanhamento regular (serviço público).

Variáveis	Acompanhamento regular				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
<b>Tempo entre US</b>					
A cada 6 meses	7	5,4	1	2,1	<0,001
> 50% US a cada 6 m	7	5,4	0	-	
< 50% US a cada 6 m	64	49,7	7	14,6	
> US intervalo > 1 ano	51	39,5	40	83,3	
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	

**Tabela 9.** Análise do intervalo de tempo entre US e Acompanhamento regular (serviço privado).

Variáveis	Acompanhamento regular				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
<b>Tempo entre US</b>					
A cada 6 meses	6	11,5	2	8,4	<0,001
> 50% US a cada 6 m	12	23,1	2	8,4	
< 50% US a cada 6 m	28	53,9	7	29,1	
> US intervalo > 1 ano	6	11,5	13	54,1	
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	

Encontramos significância estatística ( $p < 0,001$ ), quando avaliamos a periodicidade de realização dos US em relação aos serviços público x privado – tabela 10. Pacientes que realizaram US abdome a cada 6 meses, mais de 50% dos US abdome a cada 6 meses e menos de 50% dos US abdome a cada 6 meses, o maior percentual encontrado foi nos serviços privados (10,5%, 18,4% e 46,1% respectivamente). Já os indivíduos que realizaram a maioria dos US com intervalo de tempo maior que 1 ano, o maior percentual foi encontrado no serviço público 92 casos (51,7% do total de pacientes do serviço público), em contraste com serviço privado em que identificamos apenas 19 casos (25% do total de pacientes do serviço privado). Pequeno percentual dos casos, tanto no serviço público quanto no privado, realizou o rastreamento como o preconizado pela literatura, a cada 6 meses (público 08 casos – 4,5%; privado 08 casos – 10,5%). Tanto no serviço público, quanto nos serviços privados, significativo percentual de pacientes realizou menos de 50% do total de US a cada 6 meses (71 casos – 39,9% e 35 casos – 46,1% respectivamente) e desses, maior percentual, estava em acompanhamento regular, 64 pacientes serviço público (36,1%) e 28 pacientes serviço privado (36,8%).

**Tabela 10.** Distribuição da periodicidade dos US em relação aos grupos público e privado.

Variáveis	Grupo				p-valor
	Público		Privado		
	n	%	n	%	
<b>Tempo entre US</b>					
A cada 6 meses	8	4,5	8	10,5	
> 50% US a cada 6 m	7	3,9	14	18,4	<0,001
< 50% US a cada 6 m	71	39,9	35	46,1	
> US intervalo > 1 ano	92	51,7	19	25,0	
<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	

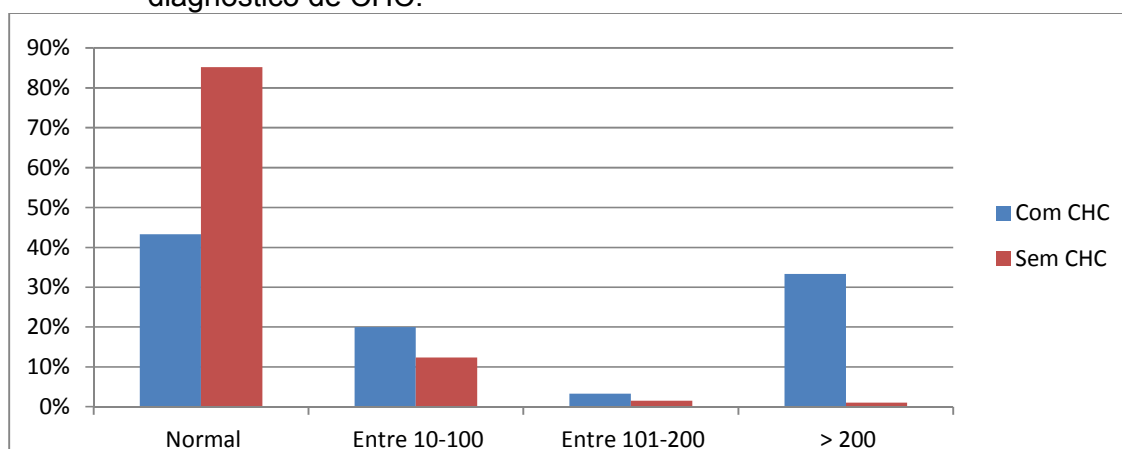
Dos 255 pacientes incluídos no trabalho, 32 foram diagnosticados com CHC (12,5%). No total da amostra ( $n=255$ ), em 35 pacientes foi identificado lesão focal no US abdome durante o rastreamento, sendo 26/35 casos (74,2%) diagnosticados como CHC, e em 9/35 casos (25,8%), lesões outras que não CHC. Nos outros 06 pacientes com diagnóstico de CHC, o US de abdome não conseguiu identificar nódulo sendo o mesmo identificado em TC ou RNM, exames que foram solicitados em 04 pacientes (15%) devido à elevação AFP. Nos outros 2 pacientes o nódulo foi diagnosticado em TC e RNM abdome, exames realizados por outros motivos.

A elevação de AFP, ferramenta também utilizada no rastreamento do CHC mostrou significância estatística no auxílio do diagnóstico do CHC ( $p < 0,001$ ). No grupo de indivíduos com AFP normal, 173 casos (85,2%) não apresentaram diagnóstico do CHC e em 13 casos (43,3%) o CHC foi diagnosticado mesmo com AFP normal. Naqueles indivíduos em que a AFP foi superior a 200, o maior número de casos foi evidenciado em pacientes com diagnóstico CHC 10 (33,3%) e em apenas 2 pacientes, a elevação AFP  $> 200$  não esteve relacionada com a presença do CHC. Nos indivíduos que foram identificados com AFP 10-100 ng/ml ou 101-200 ng/ml, 7 casos (23,3%) tiveram diagnóstico de CHC e em 28 casos (13,8%) a pesquisa do CHC foi negativa. Em 22 pacientes não foi possível obter a dosagem de AFP através das informações colhidas nos prontuários durante o estudo. A tabela 11 e a figura 6 demonstram a distribuição da dosagem de AFP em relação à presença ou não do CHC.

**Tabela 11.** Avaliação dos níveis séricos de AFP nos pacientes com e sem diagnóstico de CHC.

Variáveis	CHC				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
<b>Alfafeto proteína</b>					
Normal	13	43,3	173	85,2	<0,001
Entre 10-100	6	20,0	25	12,3	
Entre 101-200	1	3,3	3	1,5	
> 200	10	33,3	2	1,0	
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>203</b>	<b>100</b>	

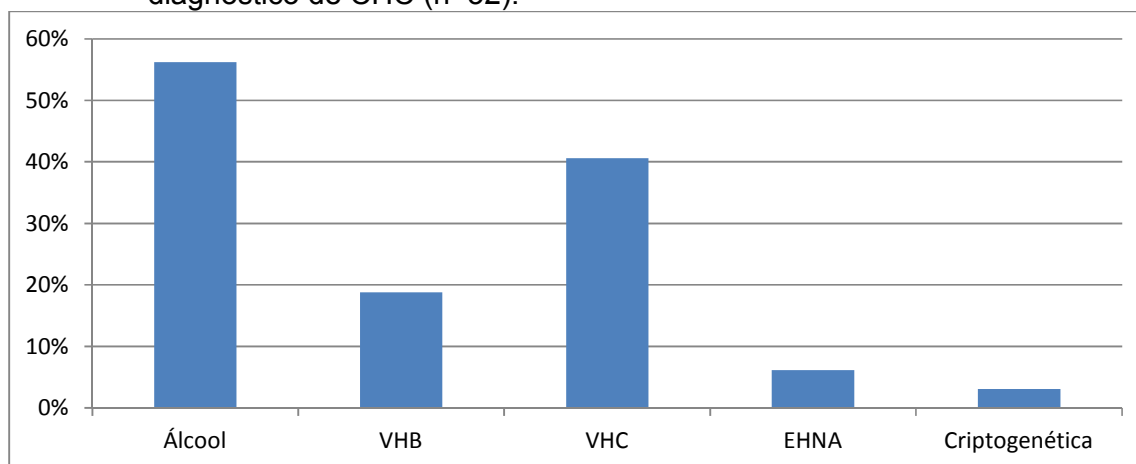
**Figura 6.** Percentual dos níveis séricos de AFP nos pacientes com e sem diagnóstico de CHC.



Dos 32 casos de diagnóstico do CHC, 24 casos do sexo masculino (75%) e 8 casos sexo feminino (25%). O tempo médio entre o diagnóstico da CH e o diagnóstico do CHC foi de 43,72 meses ( $\pm 36,45$ ), com mediana de 26 meses. A sobrevida média dos pacientes com CHC foi de 15,6 meses ( $\pm 20,68$ ), com mediana de 8 meses.

O maior número de casos foi identificado em pacientes com CH de etiologia alcoólica, 18 casos (56,2%), sendo 10 casos o álcool isoladamente o fator principal para a etiologia da CH e em 08 outros casos o álcool exerceu efeito sinérgico com VHB e VHC (03 e 05 casos respectivamente). Dentre os fatores de risco para a CH, o VHC mostrou significância estatística na etiologia da CH como fator de risco para o surgimento do CHC, 13 casos (40,6%), isoladamente 08 casos ou em associação com álcool 05 casos ( $p=0,021$ ). Das outras etiologias da CH, o VHB foi responsável por 6 casos (18,8%), EHNA 02 casos (6,2%) e 01 caso (3,1%) de CH criptogénica. A figura 7 ilustra as etiologias da CH nos pacientes com diagnóstico de CHC.

**Figura 7.** Percentual das etiologias da cirrose hepática nos pacientes com diagnóstico de CHC (n=32).



Levando-se em consideração o tamanho do nódulo no momento do diagnóstico do CHC, o maior nódulo identificado se apresentava com 16,8 cm e o menor 1 cm. A tabela 12 mostra a distribuição do percentual de pacientes com diagnóstico de CHC, em relação ao tamanho e número de nódulos de forma categorizada, nos serviços público e privado, não sendo encontrada significância estatística entre as variáveis. Dos 32 pacientes, 12 (37,5%) pacientes se apresentavam com nódulo de até 3 cm no diagnóstico, 12 (37,5%) entre 3,1 a 5 cm, 7 (21,9%) maior 5 cm e 1 paciente não

havia informação do tamanho do nódulo. Em relação à quantidade de nódulos identificados, a maioria se apresentava com apenas 1 nódulo, 19 casos (59,4%), 4 casos com 2 nódulos (12,5%), 6 casos com 3 nódulos (18,8%), 2 casos com 5 nódulos (6,2%) e em 1 caso não havia a informação.

**Tabela 12.** Caracterização da amostra em relação aos casos de CHC, tamanho e número de nódulos nos serviços público e privado.

Variáveis	Tipo de serviço				p-valor
	Público		Privado		
	n	%	n	%	
<b>CHC</b>					
Sim	18	10,1	14	18,4	0,105
Não	161	89,9	62	81,6	0,105
<b>TOTAL</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>	-
<b>Tamanho categorizado</b>					
Até 3,0 cm	5	27,8	7	50,0	0,358
Entre 3,1 a 5,0 cm	8	44,4	4	28,6	0,584
Maior que 5,0 cm	4	22,2	3	21,4	0,706
Sem informação	1	5,6	-	-	-
<b>Número de nódulos</b>					
Um	11	61,1	8	57,1	0,893
Dois	3	16,7	1	7,1	0,783
Três	3	16,7	3	21,4	0,906
Cinco	-	-	2	14,3	0,357
Sem informação	1	5,6	-	-	-
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>40,0</b>	<b>14</b>	<b>36,7</b>	-

Em relação à trombose veia porta (TVP), que é um sinal indireto da presença do CHC, a presença da mesma não apresentou significância estatística para o diagnóstico do CHC. Dos 255 pacientes do total da amostra, 10 (3,9%) tiveram diagnóstico de TVP. Dos 32 pacientes com diagnóstico CHC apenas 3 tiveram diagnóstico de TVP (9,4%) ( $p=0,117$ ).

A tabela 13 mostra a distribuição dos casos em relação ao sexo, etiologia da CH e a presença ou não de TVP nos pacientes com e sem diagnóstico do CHC.

**Tabela 13.** Distribuição do sexo, etiologias da CH e presença ou não de TVP nos pacientes com e sem o diagnóstico de CHC.

Variáveis	CHC				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	24	75,0	161	72,2	0,740
Feminino	8	25,0	62	27,8	
<b>Álcool</b>					
Sim	18	56,2	113	50,7	0,555
Não	14	43,8	110	49,3	
<b>HBsAg</b>					
Sim	6	18,8	47	21,1	0,762
Não	26	81,2	176	78,9	
<b>Anti-HCV</b>					
Sim	13	40,6	49	22,0	0,021*
Não	19	59,4	174	78,0	
<b>EHNA</b>					
Sim	2	6,2	45	20,2	0,544
Não	30	93,8	178	79,8	
<b>Criptogenética</b>					
Sim	1	3,1	21	9,4	0,328
Não	31	96,9	202	90,6	
<b>Trombose de veia porta</b>					
Sim	3	9,4	7	3,1	0,117
Não	29	90,6	216	96,9	

Em relação à realização periódica de US abdome para rastreamento do CHC e o diagnóstico do mesmo, foi encontrada significância estatística ( $p=0,006$ ) (tabela 14). Dos 16 pacientes que realizaram US a cada 6 meses, incluindo os serviços público e privado, 5 pacientes se apresentaram com diagnóstico de CHC (31,2%) e 11 pacientes (68,8%) não tiveram diagnóstico do CHC. Dos que realizaram mais 50% do total de US a cada 6 meses, 6 pacientes tiveram diagnóstico de CHC (28,5%) e 15 pacientes não se apresentavam com CHC (71,5%). Nos pacientes que realizaram seguimento ultrassonográfico de forma irregular, menos de 50% dos US a cada 6 meses e maioria dos US com intervalo de tempo maior que 1 ano, maior percentual, 91,6% e 90,1%, respectivamente não tiveram diagnóstico do CHC e um percentual bem menor dos pacientes incluídos nesse perfil, foram diagnosticados com CHC. Isso nos mostra que, o CHC foi diagnosticado em fase precoce, e em maior percentual dos casos, nos pacientes que realizaram US de forma regular para o



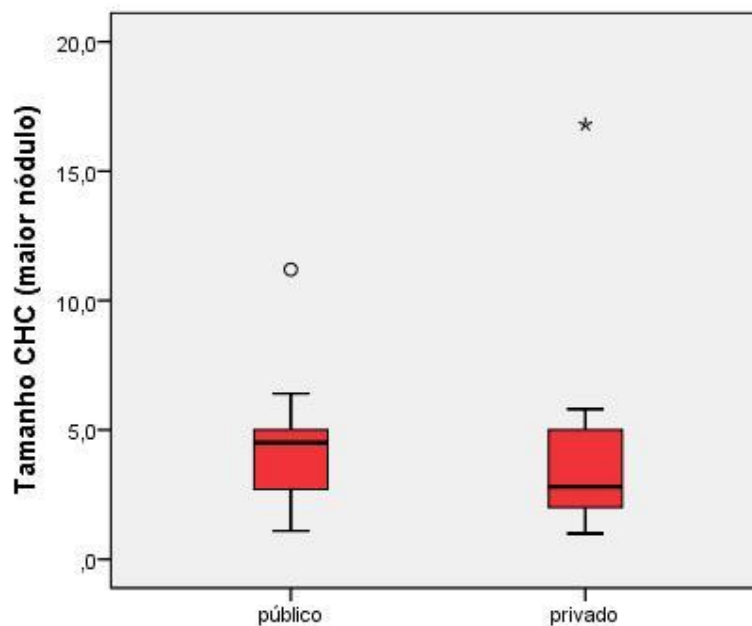
rastreamento, quando comparado aos pacientes que não conseguiram realizar de forma regular o rastreamento ultrassonográfico.

**Tabela 14.** Distribuição do CHC em relação ao seguimento ultrassonográfico.

Variáveis	CHC				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	N	%	
<b>Tempo entre US</b>					
A cada 6 meses	5	16,1	11	4,9	0,006
> 50% US a cada 6 m	6	19,4	15	6,7	
< 50% US a cada 6 m	9	29,1	97	43,5	
> US intervalo > 1 ano	11	35,4	100	44,9	
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>	<b>223</b>	<b>100%</b>	

Em relação ao tamanho da lesão no momento do diagnóstico do CHC avaliando de forma comparativa os serviços público e privado, a mediana no serviço público foi de 4,5 cm  $\pm$  2,26 cm e no privado, 2,8 cm  $\pm$  4,07 cm. A figura 8 ilustra a distribuição do tamanho dos nódulos nos serviços público e privados.

O tamanho médio da lesão no grupo público foi 4,34 cm e no serviço privado 4,26 cm. O tamanho da lesão, no momento do diagnóstico do CHC, comparando os grupos público e privado, não apresentou significância estatística na análise (p=0,314). A tabela 15 descreve as análises estatísticas do tamanho da lesão segundo os grupos.



**Figura 8.** Distribuição do tamanho da lesão segundo a procedência pública ou privada dos pacientes.

**Tabela 15.** Estatísticas descritivas do tamanho da lesão segundo os grupos público e privado e resultados dos testes de comparação (Mann-Whitney).

Grupo	Mediana	Média	Desvio-Padrão	p-valor
Público	4,50	4,34	2,26	0,314
Privado	2,80	4,26	4,07	

Analisando o intervalo de tempo entre a realização dos US e o tamanho do nódulo no momento do diagnóstico, o maior número de casos identificados com nódulo maior que 5 cm foram pacientes que realizaram US com intervalo de tempo maior que 1 ano. Nos pacientes que realizaram US de forma regular, a cada 6 meses, em 4 pacientes foi identificado nódulo de até 5 cm (2 pacientes até 3 cm e 2 pacientes 3,1 - 5cm). Apenas 1 paciente, que realizou seguimento ultrassonográfico regular foi diagnosticado com lesão maior que 5 cm. Dos pacientes que realizaram mais de 50% dos US com intervalo de 6 meses, o maior percentual foi diagnosticado com lesão pequena, de até 3 cm, 5 casos (83,3%). Dos pacientes que tiveram menos de 50% dos seus US realizados com intervalo de 6 meses, o maior percentual foi diagnosticado com lesão entre 3,1 - 5 cm, 5 casos (62,5%) e aqueles pacientes que

tiveram a maioria dos US realizados com intervalo de tempo maior que 1 ano, percentual similar foi encontrado entre nódulos de até 3 cm e nódulos maiores que 5 cm, 4 casos (36,4%). A distribuição do tamanho dos nódulos em relação à periodicidade de realização do US abdome pode ser demonstrada na tabela 16.

**Tabela 16.** Distribuição do tamanho dos nódulos em relação à periodicidade de realização do US abdome.

Tempo entre US	Tamanho da Lesão						Geral	
	Até 3cm		3,1 a 5cm		Maior que 5cm			
	n	%	n	%	N	%	n	%
A cada 6 meses	2	40,0	2	40,0	1	20,0	5	100,0
> 50% US a cada 6 m	5	83,3	1	16,7	-	-	6	100,0
< 50% US a cada 6 m	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	100,0
> US intervalo > 1 ano	4	36,4	3	27,3	4	36,4	11	100,0
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>40,0</b>	<b>11</b>	<b>36,7</b>	<b>7</b>	<b>23,3</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

A tabela 16 nos demonstra com grande clareza que, quanto maior o intervalo de tempo entre os exames de imagem para o rastreamento do CHC, maior o risco de diagnóstico tardio, com lesões maiores que 5 cm, e menor chance de terapias curativas, as quais poderiam proporcionar redução de mortalidade e aumento de sobrevida.

## 6 DISCUSSÃO

Todos os dados obtidos foram coletados nos prontuários dos pacientes atendidos nos serviços público e privado, referências em Hepatologia no Espírito Santo. Desse modo, todos os dados utilizados no estudo foram retrospectivos, portanto, não podem ser considerados totalmente fidedignos e confiáveis, pois foram preenchidos em momentos e locais diferentes, por pessoas diferentes, sejam elas acadêmicos de medicina, residentes de clínica médica, gastroenterologia ou hepatologia e médicos gastroenterologistas e hepatologistas, durante as consultas médicas.

Esse é o primeiro estudo no Espírito Santo a realizar uma avaliação do rastreamento ultrassonográfico do CHC nos pacientes cirróticos nas diferentes etiologias.

A maior incidência da CH foi identificada no sexo masculino quando comparada ao sexo feminino (2,5:1). Maior número de casos do CHC também foram diagnosticados no sexo masculino, 24 casos (75%), estando de acordo com alguns estudos realizados anteriormente como o de Zoli e colaboradores (1996), Bolondi e colaboradores (2001), El-Serag (2004), Ruggeri (2012) e Gonçalves e colaboradores (2013), que também identificaram maior número de casos do CHC no sexo masculino. O predomínio de homens talvez possa ser justificado pela maior exposição aos fatores de risco no sexo masculino, como álcool e drogas injetáveis ou inalatórias, essas, fatores de risco para a contaminação pelo VHC.

A incidência do CHC é rara antes dos 40 anos, aumentando em torno da quinta década de vida, assim como os demais cânceres (YU e cols, 2000). No Brasil, a média de idade entre os homens é de 58 anos e entre as mulheres de 62 anos (CARRILHO e cols, 2010). No presente estudo, a média de idade foi similar à média descrita na literatura, 52 anos, com maior incidência no sexo masculino.

Uma informação importante que precisa ser considerada é em relação aos municípios de residência dos pacientes incluídos no estudo. A maioria reside na

região metropolitana da Grande Vitória (161 pacientes; 65,8%) e 8 pacientes em Guarapari (3,3%). No entanto, 76 pacientes (31%) residem em outros municípios do estado do Espírito Santo e, em alguns casos, foram incluídos pacientes residentes em municípios não pertencentes ao estado do ES, como por exemplo Minas Gerais e Bahia.

Dentre as etiologias da CH encontradas no presente estudo, a DHA e as hepatites virais foram as mais significativas. O álcool foi o principal responsável, já que esteve presente em 51,4% dos casos, seguido pelas hepatites virais B e C, que foram responsáveis por 20,8% e 24,3%, respectivamente. Essa observação confirma informação sobre o uso abusivo do álcool no Espírito Santo, na capital metropolitana – Vitória, 27,8% nos homens e 10,8% entre as mulheres, de acordo com dados do MS 2008 (Ministério da Saúde – 2008). Uma revisão sistemática da literatura mostrou que 32% dos casos de cirrose hepática foram associados ao alcoolismo crônico (REHM e cols, 2010). De acordo com estudo realizado nos Estados Unidos, a incidência de doença hepática crônica foi de 72,3/100.000 sendo que 24% destes tinham doença hepática relacionada ao uso abusivo do álcool. Globalmente, a doença hepática crônica relacionada ao álcool foi responsável por 493.300 mortes em 2010, sendo 156.900 mortes do sexo feminino e 336.400 do sexo masculino (SUK, KIM e BAIK, 2014).

Em aproximadamente 90% dos casos, o CHC está associado a fator de risco conhecido. Dentre os fatores de risco, os mais frequentes incluem as hepatites crônicas virais B e C. No entanto, existe uma ampla variação de ocorrência em todo o mundo (LLOVET e cols, 2012; GONÇALVES e cols, 2013). No Brasil, Carrilho e cols em 2010, mostraram que o VHC esteve associado ao CHC em 39% dos casos e o VHB a 12% dos casos. No presente estudo, o VHC, como etiologia da CH, foi o único fator de risco com significância estatística no surgimento do CHC, quando comparado ao álcool, VHB, EHNA e CH criptogênica, que foram as outras etiologias responsáveis pela CH nos pacientes com diagnóstico de CHC. O VHC esteve presente em 40,6% dos casos de CHC, isoladamente ou em associação com álcool (25% e 15,6% respectivamente) ( $p=0,021$ ). O VHB esteve presente em 18,8% dos casos, isoladamente ou em associação com álcool ou EHNA (6,2%, 9,4% e 3,1% respectivamente). O álcool, isoladamente ou em associação com VHB ou

VHC, esteve presente em 56,2% dos casos, sendo o álcool isoladamente responsável pelo maior percentual (31,2%). Apesar do VHB ainda ser considerado como principal fator de risco para o CHC em todo o mundo, o VHC tem apresentado aumento progressivo na incidência, como fator de risco para o CHC, especialmente no mundo ocidental (Europa, América do Norte e América Latina, incluindo o Brasil), ficando o VHB responsável por apenas 20% dos casos. A distribuição do VHB, como fator de risco para o CHC, é maior na África e Leste da Ásia (CARRILHO e cols, 2010; LLOVET e cols, 2012).

É bem claro na literatura o efeito sinérgico do álcool, nos pacientes portadores dos VHB e/ou VHC, no surgimento do CHC. No presente estudo, o álcool participou como efeito sinérgico no surgimento do CHC, tanto nos pacientes cirróticos pelo VHB quanto nos portadores do VHC, atuando de forma mais importante como efeito sinérgico nos portadores do VHB. O CHC foi diagnosticado em 6,2% dos pacientes portadores do VHB isoladamente e em 9,4% nos pacientes que apresentavam associação álcool e VHB. Em relação ao VHC, 25% dos pacientes que foram diagnosticados com CHC apresentavam como etiologia o VHC isoladamente, e em 15,6%, o álcool exerceu efeito sinérgico com o VHC. O uso abusivo do álcool em pacientes portadores crônicos do VHB tem sido associado a aumento de mortalidade e aumento do risco de CHC, com redução na idade do diagnóstico do CHC. Em relação ao VHC, também é bem claro que a associação álcool e VHC acelera a evolução para doença hepática crônica avançada (GONÇALVES e cols, 2013).

No presente estudo, concluímos que a regularidade do acompanhamento médico aumenta a chance do paciente conseguir realizar de forma ideal, ou próxima ao ideal, o rastreamento ultrassonográfico do CHC, com significância estatística. Entre os indivíduos que realizaram a maioria dos US com intervalo de tempo maior que 1 ano, houve maior prevalência de acompanhamento irregular (53 casos; 73,6%). No entanto, 58 pacientes (31,9%), mesmo com acompanhamento médico regular, tiveram o seguimento ultrassonográfico realizado de forma irregular, com intervalo superior a 1 ano, sendo o principal motivo para tal fato a dificuldade que os pacientes encontram, especialmente no serviço público, para o agendamento de exames complementares.

Contrário ao que preconiza a literatura em relação ao rastreamento do CHC, no presente estudo, em apenas 16 pacientes, 8/179 pacientes no serviço público (4,5%) e 8/76 pacientes (10,5%) nos serviços privados, o US abdome foi realizado a cada 6 meses. No serviço público, a maioria dos pacientes, 92 casos (51,7%), realizaram US abdome, com intervalo de tempo maior que 1 ano e 71 casos (39,9%) realizaram menos de 50% dos US a cada 6 meses. No serviço privado, importante consideração precisa ser feita em relação ao achado de apenas 8 pacientes (10,5% do total de pacientes do serviço privado) terem realizado rastreamento a cada 6 meses e 35 pacientes (46,1% do total de pacientes do serviço privado) terem realizado menos de 50% dos US a cada 6 meses. Muitos pacientes do serviço privado, mesmo mantendo acompanhamento médico regular, permaneceram alguns meses sem comparecer às consultas médicas, impossibilitando assim a realização do rastreamento ultrassonográfico considerado ideal. Em muitos pacientes o intervalo de tempo entre os US não foi o ideal, mas se aproximou dele, entre 7 e 9 meses. Em relação aos 19 pacientes do serviço privado (25% do total de pacientes do serviço privado) que realizaram maioria dos US com intervalo maior que 1 ano, grande percentual, 68,5% estavam em acompanhamento irregular. No serviço público, inúmeros pacientes também estão incluídos nesse contexto, perda de acompanhamento regular, ficando meses ou até anos sem comparecer às consultas, seja por questões pessoais ou mesmo por dificuldade em agendamento de consulta. Um outro agravante no serviço público, é que uma boa parcela desses pacientes, que não realizou rastreamento de forma regular, não o fez, por dificuldade em realização do exame de imagem, que é uma realidade no serviço de saúde pública, ficando meses aguardando o agendamento. O maior impacto em não se realizar o rastreamento ultrassonográfico a cada 6 meses, é que em grande parte dos pacientes o nódulo é identificado fora dos critérios ideais para a realização de terapias curativas ou seja, presença de 1 nódulo  $\leq 5$  cm ou 3 nódulos  $\leq 3$  cm, o que possibilitaria redução da mortalidade e aumento da sobrevida (LLOVET e cols, 2012; BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002; BRUIX e SHERMAN, 2010). Estes dados reforçam a necessidade, que nos serviços de referências em hepatologia, exista uma dinâmica específica de marcação de consulta e de exames complementares para tornar custo efetivo o rastreamento do CHC.

Pacientes com doença hepática crônica podem apresentar níveis elevados de AFP sem que se apresentem com diagnóstico de CHC, sendo este achado frequentemente visto em pacientes com diagnóstico de hepatite crônica viral, B e/ou C, com alto grau de atividade inflamatória (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002). Níveis elevados de AFP deveriam ser mais indicativos de CHC em pacientes não infectados pelos VHB e VHC que os infectados (TREVISANI e cols, 2001). Em nosso estudo, 30 pacientes (14,8%), se apresentaram com níveis elevados de AFP, sem que fosse configurado o diagnóstico do CHC, 25 pacientes (12,3%) AFP esteve entre 10-100 ng/ml, 3 pacientes (1,5%) AFP esteve entre 101-200 ng/ml e em 2 pacientes (1%) os níveis de AFP eram maiores que 200 ng/ml. Em 173 pacientes (85,2%) sem o diagnóstico do CHC, os níveis de AFP se mantiveram normais durante o seguimento. Níveis de AFP acima de 20 ng/ml são encontrados em mais de 70% dos pacientes com diagnóstico de CHC. Valores >200 ng/ml, são fortemente sugestivos de CHC (BEFELER e DI BISCEGLIE, 2002; BOLONDI, 2003). Dos 32 pacientes que se apresentaram com diagnóstico de CHC, 17 pacientes tiveram elevação de AFP, 06 pacientes (20%) entre 10-100 ng/ml, 1 paciente (3,3%) entre 101-200 ng/ml e 10 pacientes (33,3%) níveis de AFP maiores que 200 ng/ml. Quinze pacientes tiveram diagnóstico de CHC sem o auxílio da AFP, apenas com achados típicos em exames de imagem. Em 13 pacientes a dosagem sérica da AFP foi normal e em 2 pacientes a dosagem nem mesmo foi necessária. Esse achado de resultados falsos negativos para o diagnóstico do CHC, pacientes com AFP normal e diagnóstico radiográfico do CHC, confirma a pobre eficácia da AFP como teste de rastreamento, confirmando que não deve ser utilizada de forma isolada (TREVISANI e cols, 2001; BOLONDI, 2003).

Pacientes que se apresentem com valores de AFP > 20 ng/ml, recomenda-se a realização de investigação do CHC (TREVISANI e cols, 2001). Consideração importante deve ser feita nesse sentido em relação aos pacientes do presente estudo, com diagnóstico de CHC, identificados com AFP entre 10-100 ng/ml. Dos 06 pacientes 01 apresentou diagnóstico de CHC com AFP < 20 ng/ml (15 ng/ml) e os demais, tiveram AFP > 20 ng/ml, confirmando a recomendação de investigação do CHC em pacientes com AFP > 20 ng/ml. A combinação de US abdome e AFP aumenta a chance de detecção do CHC. No entanto, promove elevação dos custos e a chance de resultados falsos positivos (FORNER, LLOVET e BRUIX, 2012).



No presente estudo, o maior percentual de pacientes que foram identificados com nódulos maiores que 5 cm foram pacientes que realizaram seguimento ultrassonográfico de forma irregular, com intervalo de tempo superior a 1 ano entre os US (4 pacientes – 57,1%). Dos 7 pacientes que apresentavam nódulos maiores que 5 cm, 4 tinham apenas 1 nódulo, 2 pacientes com 2 nódulos e 1 paciente com 3 nódulos, sendo 1 deles maior que 5 cm. Entre os pacientes em que a identificação do nódulo foi realizada de forma precoce, quando o mesmo se apresentava com tamanho menor que 3 cm, o maior percentual realizou mais de 50% dos US a cada 6 meses (5/12 pacientes – 41,6%), padrão que mais se aproxima do ideal, 6/6 meses, sendo nesse grupo, maior quantidade de pacientes diagnosticados com apenas 1 nódulo menor que 3 cm – 8 pacientes. Já no grupo em que o nódulo foi identificado em tamanho intermediário, 3,1-5 cm, num total de 12 pacientes, o maior número de pacientes realizou menos de 50% dos US a cada 6 meses, 5 pacientes (45,4%). Assim, é possível perceber que entre os pacientes que realizam US de forma regular, o CHC consegue ser identificado de forma mais precoce, possibilitando terapias curativas. Ao contrário, quando o rastreamento é realizado fora do contexto ideal, maior número de pacientes tem o diagnóstico tardio, quando o nódulo se encontra com tamanho maior que 5 cm, impossibilitando, na maioria dos casos, medidas terapêuticas curativas.

A não realização periódica de US abdome para rastreamento do CHC entra como um dos inúmeros problemas no sistema de saúde. Um dos principais motivos é a grande dificuldade que os pacientes encontram em conseguirem agendar exames complementares, e a falta de regularidade às consultas médicas de forma especial nos serviços públicos, muito provavelmente, pela pequena oferta de médicos e de exames disponíveis pela rede do SUS, indo contra ao número excessivo de pacientes que necessitam de consultas médicas e exames de forma periódica. Outro aspecto de grande importância e que precisa ser considerado, é que muitos pacientes não comparecem às consultas de forma regular, por falta de entendimento e informação sobre o problema de saúde, falta de adesão às orientações médicas e prioridades. Nos serviços privados, o maior percentual dos pacientes, realizou menos de 50% de todos os US abdome a cada 6 meses. Em relação aos serviços privados, onde de forma teórica, existe um acesso mais fácil aos exames complementares e às consultas médicas, alguns pacientes permaneceram meses

sem comparecer às consultas médicas, dificultando a regularidade de realização do US. Em muitos casos, o intervalo de tempo entre os US esteve próximo ao ideal (entre 7 e 9 meses). Nos pacientes do serviço privado que realizaram a maioria dos US com intervalo de tempo maior que 1 ano, a maioria, 68,5%, estiveram em acompanhamento irregular.

Dois questionamentos dentro desse contexto precisam ser feitos: Por que motivo, grande parcela dos pacientes atendidos, tanto nos serviços públicos, quanto nos serviços privados perdem seu acompanhamento regular, ficando meses ou até anos sem comparecer às consultas, impedindo com isso seguimento médico e ultrassonográfico regular? Será que nós, especialistas, gastroenterologistas e hepatologistas, estamos solicitando de forma regular, a cada 6 meses, o US abdome para o rastreamento do CHC no paciente cirrótico? Atenção especial deve ser dada à resposta a esses questionamentos, pois rastreamento significa diagnóstico precoce, possibilidade de tratamento curativo, com aumento de sobrevida e redução da mortalidade.

## 7 CONCLUSÕES

O estudo sobre o rastreamento ultrassonográfico do CHC nos pacientes cirróticos, de quaisquer etiologias, atendidos em serviços de referência em Hepatologia no Espírito Santo, diagnosticou 32 casos de CHC (12,5%) dentre os 255 pacientes incluídos no estudo.

O rastreamento ultrassonográfico do CHC foi realizado como o preconizado, a cada 06 meses, em apenas 16 pacientes (6,3%) do total da amostra.

Nos pacientes em que o US foi capaz de identificar o nódulo, aqueles que realizaram rastreamento ideal ou próximo ao ideal (a cada 06 meses ou mais de 50% dos US a cada 06 meses), o nódulo foi identificado, na maioria dos casos, com tamanho menor do que 3 cm. Naqueles pacientes em que o rastreamento foi realizado de forma irregular, em um terço dos casos, a identificação do nódulo ocorreu quando o mesmo já se apresentava com tamanho maior do que 5 cm, fora de possibilidades terapêuticas curativas.

O rastreamento conseguiu, no serviço privado, ser realizado de maneira mais eficaz que no serviço público, se aproximando do ideal. No serviço público, maior percentual de pacientes, 51,7%, realizou US de abdome para rastreamento do CHC com intervalo maior 1 ano, contrário ao que se preconiza a literatura.

O VHC foi o principal fator de risco, com significância estatística, para o surgimento do CHC na população estudada e a média de tempo entre o diagnóstico da CH e o diagnóstico do CHC foi de 43,72 meses.

A AFP mostrou significância estatística para o diagnóstico do CHC, estando elevada (maior que 15 ng/ml), em aproximadamente 57% dos pacientes com diagnóstico de CHC. Em 4 pacientes (15%), o diagnóstico de CHC foi realizado após o encontro de AFP elevada, por TC ou RNM de abdome, sem a presença de nódulo identificado no US para o rastreamento.

Assim sendo, podemos concluir, que o rastreamento ultrassonográfico do CHC, nos pacientes cirróticos de quaisquer etiologias, quando realizado a cada 6 meses, permite diagnóstico precoce e com isso possibilita utilização de medidas terapêuticas curativas, reduzindo com isso mortalidade e aumentando a sobrevida dos nossos pacientes.

## REFERÊNCIAS

Augustin S, Genescà J. Diagnostic and prognostic markers in liver cirrhosis. *Disease Markers*. 2011; 31(3): 119-120.

Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981; 2(8256): 1129–1133.

Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002; 122(6):1609–1619.

Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2003; 39(6):1076-84.

Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001; 48(2): 251– 259.

Braga WS, Brasil LM, Souza RA, Melo MS, Rosas MD, Castilho MC, et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, rio Purus, estado do Amazonas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004; 13(1):35-46.

BRASIL. Ministério da Saúde. Indicadores de fatores de risco e de proteção. Disponível em: <<http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/dh.exe?idb2009/g05.def>>

BRASIL. Ministério da Saúde. 2014. Disponível online><http://www.aids.gov.br/pagina/vacina-hepatites>>. Acesso em: 30 outubro. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2014. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/page/2010/grupos de maior vulnerabilidade e 22484.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/page/2010/grupos%20de%20maior%20vulnerabilidade%20e%2022484.pdf)>. Acesso em: 30 outubro. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº602 do Ministério da Saúde de 26 de junho de 2012. Diretrizes Diagnósticas e terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. Disponível:<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0602\\_26\\_06\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0602_26_06_2012.html)>. Acesso em 16 de novembro de 2014.

Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An Uptodate. *Hepatology*. 2011; 53(3):1020-2

Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA. Brazilian HCC study group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010; 65(12):1285-90.

Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood hepatoma study group. *New England Journal Medicine*. 1997; 336 (26):1855-9.

Coon T, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2007; 11(34):1-206.

Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J. et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993; 104 (1):228–234.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology*. 2004; (127):27-34.

Fornier A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1245-1255.

Gonçalves PL, Gomes MP, Couzi C, Mendonça AT, Conçalves CS, Pereira FL. Etiology of liver cirrhosis in Brazil: chronic alcoholism and hepatitis viruses in liver cirrhosis diagnosed in the state of Espírito Santo. *Clinics*. 2013; 68(3):291-295.

Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5(8):938 –945.

Kim Y, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2012; 1(1):2-14.

Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transplantation*. 2004 ; 10(1):3–8.

Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012 vol. 56 I 908-943.

Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(1):20–37.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2004; 10(2): 115-120.

Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009; 136(1): 138–148.

Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR. et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 137(1):110 –118.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal Clinical Oncology*. 1982; 5(6):649-55.

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985; 56(4):918-28.

Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Research*. 2006; 60(2): 233–238.

Pimenta JR, Massabki OS. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. *Revista Brasileira de Clínica Medica*. 2010; 8:59-67.

Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29(4):437-45.

Ruggeri M. Hepatocellular carcinoma: cost-effectiveness of screening. A systematic review. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2012; 5: 49-54.

Sangiovanni A, Colombo M. Surveillance for hepatocellular carcinoma: A standard of care, not a clinical option. *Hepatology*. 2011; 54(6):1898-900.

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 2006; 43(6):1303-10.

Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 30(1):37-47.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Síndrome Metabólica. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/>. Acesso em 29 de dezembro 2014.

Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: Treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(36): 12934 – 44.

Tiferes AD, D'ippolito G. Neoplasias hepáticas: caracterização por métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*. 2008; 41(2):119–127.

Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics: Targets and Therapy*. 2012; 6: 207-219.

Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of Hepatology*. 2001; 34(4):570-575.

Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(3):168-174.

Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2000; 14(8):703-709.

Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(14):1159-64.

Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1996; 78(5): 977 -985



**ANEXO A**  
**PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP DO CCS/UFES**

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE CRÍTICA DO RASTREAMENTO ULTRASSONOGRÁFICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES CIRRÓTICOS ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA NO ESPÍRITO SANTO

**Pesquisador:** Izabelle Venturini Signorelli

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 12296013.5.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde ((CCS-UFES))

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 254.604

**Data da Relatoria:** 24/04/2013

**Apresentação do Projeto:**

MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA ASSOCIADO AO PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Estudo descritivo transversal através da análise retrospectiva de dados obtidos em prontuários de pacientes cirróticos de quaisquer etiologias atendidos nos serviços de referência do HUCAM.

Será feita uma busca nos registros dos pacientes com mais de 06 meses de diagnóstico de Cirrose Hepática, atendidos nos Serviços de referência de Hepatologia, onde serão avaliados os dados sócio-demográficos, etiológicos, ultrassonográficos, dosagem de alfaeto proteína, evolução, tratamentos realizados e tempo de sobrevida.

Espera-se avaliar retrospectivamente cerca de 200 pacientes que foram acompanhados ou estão em acompanhamento em serviços de referência para a doença do fígado nos últimos 10 anos.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVOS**

1 Realizar um estudo retrospectivo sobre efetividade do rastreamento ultrassonográfico do Carcinoma Hepatoceleular (CHC) nos pacientes cirróticos acompanhados em serviços de referência em Hepatologia no Espírito Santo.

2 Avaliar se o rastreamento ultrassonográfico nos pacientes cirróticos de quaisquer etiologia é

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



realizado a

cada 6 meses como preconizado.

3 Avaliar se quando o rastreamento ultrassonográfico é realmente realizado nos pacientes cirróticos a cada 6 meses o diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular consegue ser estabelecido.

4 Avaliar qual tempo entre o diagnóstico da Cirrose Hepática e o diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular.

5 Avaliar qual a relação entre a dosagem de alfafetoproteína e o diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular.

6 Avaliar quais tratamentos conseguiram ser realizados para o Carcinoma Hepatocelular e a evolução desses pacientes

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não haverá risco para os pacientes que forem incluídos na pesquisa.

Benefícios:

Confirmar a efetividade do rastreamento ultrassonográfico do CHC a cada 6 meses conforme preconizado e com isso a possibilidade de cura da lesão quando diagnosticada em estágios iniciais, possibilitando assim reduzir a mortalidade dessa condição grave e muitas vezes fatal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os resultados obtidos nesse estudo serão arquivados em um banco de dados e esperamos que seja de grande importância para o serviço do HUCAM que é referência para a principal causa do CHC, a cirrose hepática.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

ok

**Recomendações:**

ok

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

ok

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com ; cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE/UFES



VITORIA, 24 de Abril de 2013

Assinador por:  
**DANIELLE CABRINI MATTOS**  
(Coordenador)



Lesão focal

---

---

---

Tomografia abdome ( \_\_ / \_\_ / \_\_ ): \_\_\_\_\_

---

---

---

RNM abdome ( \_\_ / \_\_ / \_\_ ): \_\_\_\_\_

---

---

---

Observação:

---

---

---

#### 4. Evolução

Em acompanhamento regular: ( 1 ) Sim ( 2 ) Não

Tempo sobrevida após diagnóstico: CH \_\_\_\_\_ CHC \_\_\_\_\_