



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma
Hepatocelular: uma crescente associação**

Maria Clara Rosas Vieira

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Vieira, Maria Clara Rosas

V657 Doença hepática gordurosa não alcoólica e carcinoma hepatocelular : uma crescente associação / Maria Clara Rosas Vieira. Salvador: MCR, Vieira, 2014.

VII., 27 fls.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Helma Pichemel Cotrim.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Doença hepática gordurosa não alcoólica. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Esteatoepatite. I. Cotrim, Helma Pichemel. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.36-006.6



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma Hepatocelular: uma crescente associação

Maria Clara Rosas Vieira

Professora orientadora: Helma Pinchemel Cotrim

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma Hepatocelular: uma crescente associação, de **Maria Clara Rosas Vieira**

Professora orientadora: **Helma Pinchemel Cotrim**

COMISSÃO REVISORA

- **Helma Pinchemel Cotrim** (Presidente, Professora orientadora), Professora Associada (Doutor) de Gastro-Hepatologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA); Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS)
- **Thassila Nogueira Pitanga**, Mestrado em Patologia Humana pelo Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Brasil. Bolsista de Doutorado do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz.
- **Marco Antônio Vasconcelos Rêgo**, Professor Associado II do Departamento de Medicina Preventiva e Sociais da Faculdade de Medicina da Bahia e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho da Universidade Federal da Bahia
- **Luciana Rodrigues Silva**, Professora Titular da Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA) fazer Departamento de Pediatria.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

Aos Meus Pais, Mara Elisa e Sérgio(*in memoriam*)

EQUIPE

- Maria Clara Rosas, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: m.clararasas@hotmail.com;
- Helma Cotrim, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: hpcotrim@ufba.br

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS)
- Grupo de Estudos da Esteatoepatite da Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB);
2. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Helma Cotrim**, pela presença constante, por transmitir conhecimento e respeito pela profissão e pelos pacientes.
- ◆ Ao **Grupo de Pesquisa de Esteatoepatite da Bahia**, por ser fonte de aprendizado em pesquisa e conhecimento em saúde.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. A Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)	5
III.2. Evolução, diagnóstico e fatores de risco	6
III.3. O carcinoma hepatocelular (CHC)	7
III.4. DHGNA e CHC	7
IV. METODOLOGIA	8
IV.1. Desenho de estudo	8
IV.2. População	8
IV.3. Critérios de inclusão	8
IV.4. Critérios de não inclusão	8
IV.5. Variáveis estudadas	9
IV.6. Análise estatística	9
IV.7. Aspectos éticos	9
V. RESULTADOS	10
VI. DISCUSSÃO	12
VI.1 Limitações do estudo	18
VII. CONCLUSÕES	19
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS	22
X. ANEXO	28

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

I) Índice de Abreviações:

AFP: Alfetoproteína
DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
CC: cirrose criptogênica
CHC: Carcinoma Hepatocelular
DMTII: Diabetes Mellitus tipo II
IMC: Índice de Massa Corpórea
SM: Síndrome Metabólica
NASH: Esteatoepatite
CI: Intervalo de confiança

QUADROS

QUADRO 1. Dados clínicos dos pacientes com DHGNA e CHC	11
QUADRO 2. Dados laboratoriais (média) dos pacientes com DHGNA e CHC	11

I. RESUMO: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária mais comum do fígado. Representa o quinto tipo de câncer mais incidente no mundo e o terceiro em mortalidade. Sua ocorrência tem forte relação com doenças crônicas do fígado, como hepatite crônica pelos vírus B e C, cirrose alcoólica e hemocromatose. Mais recentemente tem sido observado um aumento do número de casos de CHC relacionados à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), notadamente esteatoepatite com ou sem cirrose. Esse fato tem despertado interesse da comunidade científica, pois a DHGNA é considerada hoje a doença crônica do fígado mais prevalente no mundo.

OBJETIVO: descrever as principais características clínicas dos CHC relacionados à DHGNA.

METÓDOS: Série de casos, procedentes do serviço de Gastro- Hepatologia e Patologia de Salvador e dos Ambulatórios de Hepatologia e de Esteatoepatite do Complexo-HUPES-UFBA. Foram excluídos casos de CHC associados a outros fatores de risco como vírus B e C, hemocromatose, álcool. Foram utilizados no diagnóstico de CHC critérios internacionais: nódulos observados em pelo menos dois métodos de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, ou diagnóstico histológico). Também foram incluídos casos de CHC que apresentavam fatores de risco para DHGNA ou critérios para síndrome metabólica. **RESULTADOS:** Foram identificados 17 casos de CHC associados à DHGNA. A média de idade dos pacientes foi de 62,5 +/- 13 anos, sendo 70% do sexo masculino e 30% do sexo feminino. Hipertensão arterial foi observada em 64,7% dos pacientes, diabetes em 82%, dislipidemia em 23% e obesidade em 35%. Síndrome metabólica esteve presente em 59% dos casos. Dos indivíduos com diagnóstico histológico de esteatoepatite e CHC, seis apresentaram cirrose e um apresentou CHC sem cirrose.

CONCLUSÕES: Os resultados do estudo mostraram que o CHC relacionado à DHGNA pode ocorrer na ausência de cirrose. Indivíduos com CHC apresentaram mais frequentemente diabetes mellitus, hipertensão arterial e síndrome metabólica. Os resultados corroboram para a importância da inclusão de pacientes com esteatoepatite associados à fibrose e cirrose em protocolos para diagnóstico precoce do CHC.

Palavras-chave: *Doença hepática gordurosa não alcoólica, carcinoma hepatocelular, esteatoepatite.*

II) OBJETIVOS:

PRINCIPAL

Descrever as principais características clínicas de pacientes com Carcinoma Hepatocelular e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.

SECUNDÁRIOS

1. Descrever o perfil clínico, laboratorial e de imagem dos pacientes com CHC relacionados à DHGNA;
2. Descrever características de pacientes com CHC associada à DHGNA, sem cirrose.
3. Avaliar a relevância dos fatores de risco da DHGNA (obesidade, dislipidemia, diabetes) e da síndrome metabólica em pacientes com CHC.

III) FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença hepática gordurosa não-alcóolica do fígado (DHGNA) é considerada a forma mais comum de doença hepática crônica no mundo e estima-se uma prevalência de até 30% na população mundial. Nos EUA sua prevalência acomete até 50% de indivíduos com sobrepeso e até 90% nos obesos (IMC > 35) (1,2).

Esta é uma doença espectral que inclui esteatose hepática, esteatoepatite (NASH), e tem potencial de evolução para fibrose, cirrose e CHC. O recente interesse da comunidade científica em aprofundar os estudos e o escrutínio da DHGNA tem forte relação com o aumento da prevalência dessa enfermidade a nível mundial e as consequências morfofuncionais que causa no fígado.

Do ponto de vista histológico a DHGNA caracteriza-se por acúmulo de lipídeos no parênquima hepático (esteatose), alterações necro-inflamatórias e cirrose (esteatoepatite). Tem semelhança com as alterações morfológicas encontrada na hepatite alcóolica. Todavia, os indivíduos não apresentam consumo de álcool considerável (menos de 140g por semana para homens e 70g para mulheres) (9).

A evolução é heterogênea entre os indivíduos, grande parte deles apresenta predomínio da esteatose hepática com o curso da doença mais lento e benigno. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver um progresso mais rápido para NASH, fibrose e cirrose. Cerca de 3% a 6% da população geral e 30% dos obesos mórbidos podem apresentar NASH. Estudos importantes concordam que a esteatoepatite segue uma evolução de curso mais agressivo com aumento das taxas de cirrose e morte por doença hepática em relação a pacientes com esteatose hepática (4,7).

O diagnóstico de NASH é proferido pela biópsia hepática e a necessidade de se recorrer a esse método depende da avaliação clínica do paciente e da necessidade de estabelecer prognóstico e formas de tratamento. É o método padrão ouro para diagnóstico de NASH e estadiamento, no entanto o seu uso não pode ser estendido para estudos de base populacional por ser invasivo e caro.

Os achados histológicos incluem esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos, inflamação lobular, que podem estar associados à fibrose e corpúsculos de Mallory.

A DHGNA é considerada o componente hepático da Síndrome metabólica. Um Trabalho recente traz o risco cardiovascular relacionando à DHGNA (52). A presença de dano histopatológico no fígado está fortemente associado à aterosclerose precoce de carótida no grupo estudado.

Exames de imagem, notadamente a ultrassonografia, são eficazes no diagnóstico da esteatose, e possuem boa sensibilidade para encontrar lesões focais no fígado.

Os principais fatores de risco para DHGNA e conseqüentemente para o NASH são diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica (SM) (6).

A resistência à insulina e o estresse oxidativo são considerados os principais pilares da patogênese da DHGNA, entretanto outros fatores podem influenciar no aparecimento e progressão da doença. Entre eles o background genético e fatores ambientais: sedentarismo e/ou dieta inadequada, microbiota intestinal e sobrecarga de ferro (15, 72).

Existem outros fatores de risco para desenvolvimento de DHGNA, como uso de drogas (amiodarona, corticosteróides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno enifedipina), perda ponderal severa por cirurgias (by-pass jejuno-ileal, derivação biliopancreática), toxinas ambientais (71), deficiências do metabolismo (doença de Wilson, abetalipoproteinemia) e hepatite crônica pelo vírus C (3).

O CHC é o neoplasma maligno primário do fígado. É o quinto tipo de câncer mais incidente no mundo e o terceiro em mortalidade (10). Existe uma tendência do aumento da incidência, principalmente na América do Norte e Europa (17), dentre as causas especula-se o aumento da prevalência da infecção pelo vírus C. Fatores como dieta hipercalórica, DM, obesidade e DHGNA/NASH têm sido levantados como fatores ambientais envolvidos no aumento da incidência nessas regiões (63). Em uma coorte recente, com 641 pacientes do Norte do Reino Unido, a DHGNA foi a causa mais importante de cirrose em relação a outros fatores de risco para doença hepática. Todavia, casos CHC relacionados à DHGNA ficaram em terceiro lugar em frequência (30%) nesta população.

O CHC é mais comum no sudeste da Ásia e África, abrangendo cerca 80% dos novos casos a cada ano no mundo (14, 65). A infecção por hepatites virais e o consumo excessivo de álcool são os principais fatores que contribuem para esse número. Os indivíduos acometidos apresentam faixa etária de 20 a 30 anos e o câncer parece ser mais agressivo (13)

O principal fator de risco para a carcinogênese no fígado é a presença de fibrose avançada e cirrose (7). A prevalência de CHC relacionado à cirrose por NASH aumenta consideravelmente de 7% a 21%, enquanto a prevalência de CHC relacionado especificamente à DHGNA está estimada em 0,5% (67). A cirrose, de modo geral, responde como etiologia para CHC em 90% a 95% dos casos. É mais prevalente no sexo masculino e em idade avançada. A ocorrência de cirrose a nível mundial ainda é predominantemente causada pela presença de hepatites virais, alcoólica e auto-imune. Todavia, tem-se apontado um aumento da prevalência de cirrose criptogênica (sem causa específica para cirrose), principalmente em países industrializados. Dados recentes trazem que 30% a 40% dos casos de CHC nesses países ocorra por cirrose criptogênica (16). Estudos mais recentes têm sugerido que a maioria dos casos de cirrose criptogênica se relacionam à DHGNA.

A incidência do CHC relacionado à DHGNA ainda não é estabelecida. Alguns estudos tentaram estimar a incidência (7). Todavia, esbarram em limitações relacionadas a quantidade de indivíduos da amostra e as próprias de cada estudo, necessitando, desse modo, de maiores estudos. Num estudo multicêntrico realizado no Brasil (22), com 1280 indivíduos com DHGNA foi encontrada uma frequência de CHC de 0,7%.

Decerto que o CHC é uma consequência relativamente rara na evolução da DHGNA quando comparado a outros fatores de risco. No entanto, as taxas de sobrevivência são menores comparadas a HCV e o diagnóstico é geralmente provido em estágio mais avançado (25,61, 62). Fatores como diagnóstico tardio e maior tempo de doença corroboram para um pobre prognóstico. O microambiente molecular alterado e a desorganização do parênquima são fatores que podem desencadear a displasia dos hepatócitos.

Os fatores intrínsecos da esteatoepatite não alcoólica (NASH) podem estar relacionados à ocorrência de cirrose criptogênica e conseqüentemente a ocorrência de carcinogênese hepática, entretanto, é necessário maiores estudos para esclarecer essa relação. Grande parte desses indivíduos possui o fenótipo de NASH, mas as evidências histopatológicas da esteatoepatite são sobrepujadas pela fibrose avançada, dificultando o diagnóstico. Estudos recentes trazem a ocorrência de CHC no contexto da DHGNA, sem a presença de cirrose ou até mesmo de fibrose, assim como o vírus B (8,64). Os indivíduos relacionados a esse tipo de desenvolvimento de CHC geralmente são do sexo masculino, estão acima dos 70 anos e apresentam pelo menos um dos critérios de síndrome metabólica.

O Grupo de Estudos da Esteatoepatite na Bahia descreveu um dos primeiros casos de CHC associado à DHGNA na literatura, e o presente estudo representa a continuação do interesse desse grupo de pesquisas nesse tema e nesses pacientes.

IV) MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO: serie de casos, onde foram avaliados casos de CHC relacionados à DHGNA procedentes do serviço de Gastro- Hepatologia do Ambulatório de Esteatoepatite do Complexo-HUPES-UFBA. Os dados foram obtidos através de prontuários no período de dezembro de 2013 a janeiro de 2014.

POPULAÇÃO: Foram coletados 19 casos de CHC relacionados a DHGNA, 2 pacientes foram excluídos por ausência de informações sobre as variáveis estudadas. Os casos foram diagnosticados no período entre 2005 a 2014.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Os pacientes foram diagnosticados com carcinoma hepatocelular pelo critério internacional de Barcelona (Bruix 2001): visualização de lesão focal (>2cm) por dois métodos de imagem com hipervascularização arterial (ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética), diagnóstico histológico ou a combinação de um método de imagem evidenciando lesão focal (>2cm) com hipervascularização arterial e níveis AFP maior ou igual a 400 ng/mL.

A informação sobre DHGNA foi determinada por diagnóstico prévio descrito em prontuário ou diagnóstico histológico. Foram também incluídos casos de CHC de etiologia não determinada, mas que apresentaram fatores de risco para DHGNA ou apresentando critérios para síndrome metabólica.

CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO: Presença de outros fatores de risco para CHC; pacientes com histórico de hepatites B e C, consumo de álcool acima de 20g por dia ou história de etilismo, hemocromatose, hepatite autoimune, cirrose biliar primária e Doença de Wilson. Casos onde os prontuários não tenham dados suficientes ou incompletos para análise também foram excluídos.

VARIÁVEIS: Características da população obtidas foram idade, gênero, etnia e profissão. Etnia foi posteriormente retirada devido à ausência da informação.

Foram também coletados dados referentes a comorbidades (HAS, DM, dislipidemia, obesidade). O critério para diagnóstico dessas comorbidades foi uso de medicamentos específicos para doença (ex: insulina, estatinas e anti-hipertensivos), dados de diagnóstico prévio e acompanhamento clínico da doença. Quando a informação não estava presente, diabetes foi identificada pelo critério da

American Diabetes Association (70); hipercolesterolemia, por valor sério de colesterol total acima de 200 mg/dL; hipertrigliceridemia, por valor sérico de triglicérides acima de 200 mg/dL. A Obesidade foi definida por IMC acima de 30 kg/m² e sobrepeso por IMC entre 25 e 29.9 kg/m². Em pacientes com ascite o peso anterior a ascite foi considerado.

Dados referentes ao exame físico, uso de drogas, medicamentos e álcool foram avaliados. Além de história familiar de doenças, foram recolhidos dados de exposição à petroquímica e hemotransfusão. Um perfil laboratorial também foi utilizado, bem como dados sobre complicações referentes à doença hepática: PBE (peritonite bacteriana espontânea), encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta e icterícia). Disfunção hepática foi determinada pela presença de complicações relacionadas à hepatopatia e/ou valores de TP abaixo de 70%, valor sérico de albumina abaixo de 3 g/ml e plaquetas abaixo de 100.000. Dados sobre óbito e características do nódulo hepático também foram coletados.

Diagnóstico histológico de esteatoepatite foi definido pela presença de esteatose com inflamação lobular, balonização hepatocelular, corpúsculo de Mallory e/ou graus de fibrose (28-31). A atividade necroinflamatória e grau de fibrose corresponderam ao critério proposto por Brunt et al. (1999).

ANÁLISE ESTATÍSTICA: Realizou-se análise descritiva dos dados, com cálculo de medidas de freqüências, medidas de tendência central e de dispersão com auxílio do software SSPS V. 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS : O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB). Quando da publicação dos resultados, nenhum paciente será identificado e o HUPES será citado na publicação, não inferindo qualquer tipo de maleficência ao paciente decorrente aos dados publicados. No final do estudo, será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa um relatório final e cópia do trabalho que será publicado. Não foi necessário a utilização termo de consentimento livre e esclarecido.

V) RESULTADOS

Os dados clínicos dos pacientes com DHGNA e CHC estão descritos no quadro 1. A média de idade da série foi de 62,5 +/- 13 anos, sendo 70% do gênero masculino. A relação masculino e feminino foi de 2,3: 1. Na série de casos, 70% (n=12) dos pacientes receberam diagnóstico de cirrose criptogênica, enquanto 30% (n=5) possuíam diagnóstico prévio de DHGNA.

O diagnóstico por imagem ocorreu em 59% dos pacientes (n= 10). Em 41% dos pacientes (n=7) além de um método de imagem (USG, TC ou RNM) foi realizada biópsia. Foi encontrado apenas um nódulo de CHC em 58,8% dos pacientes (n=10), dois a três nódulos em 29,4% (n= 5) e 4 nódulos ou mais em 5,9% (n=1). Em metade dos indivíduos com uma lesão (n=10), a tamanho era menor que 30 mm e nos outros indivíduos com mais de um nódulo (n=6) apenas um apresentou lesão menor que 30 mm.

Dos pacientes que realizaram biópsia (n=7), 85% apresentaram cirrose (n=6). Um paciente de 64 anos obteve diagnóstico histológico de esteatoepatite sem sinais de fibrose. Esse paciente apresentou síndrome metabólica, com os seguintes critérios alterados: HAS, DM tipo II, colesterol total e triglicérides. As transaminases, Tempo de protrombina e plaquetas estavam dentro dos limites de referência. O dado de Gama-GT estava alterado (164 ng/dL).

Seis pacientes tiveram diagnóstico histológico de cirrose.

A Hipertensão portal esteve presente em 76,5% dos pacientes e ascite em 18%. As complicações mais frequentes foram hemorragia digestiva alta (n=3), coinfeção com esquistossomose (n=3), Icterícia (n=2), encefalopatia hepática (n=1) e Abscesso hepático (n=1). Disfunção hepática foi detectada em cerca de 53% (n=9) dos indivíduos.

O transplante hepático ocorreu como medida curativa em 71% dos casos e a quimioembolização em 29%.

QUADRO 1: Dados clínicos dos pacientes com DHGNA e CHC (%)

	Total (n = 17)	Masculino (n = 12)	Feminino (n = 5)
Idade (+/- DP)	62,5 anos (+/-13)	64,8 anos (+/- 13)	57 anos (+/-12)
Hipertensão arterial	64,7	66,7	60
Diabetes	82,4	75	100
Dislipidemia	23,5	25	20
Obesidade	35,3	16,7	80
Síndrome metabólica	59	50	80

Abreviações: DP, Desvio Padrão; n, número de casos.

QUADRO 2. Dados laboratoriais (média) dospacientes com DHGNA e CHC (%)

	Pacientes com dados	Dados alterados (n) (frequência %)	Total (n=17)
Plaquetas ()	14	5 (35,7)	112515 (26200-216000)
AST (IU/L)	14	12 (85,7)	199 (20- 2070)
ALT (IU/L)	15	10 (66,6)	83 (11-668)
Gama-GT (IU/L)	14	13 (92,8)	216 (29-552)
Colesterol Total (mg/dL)	10	3 (30)	167 (91-240)
HDL colesterol (mg/dL)	7	2 (28,5)	41 (17-67)
Triglicerídeos (mg/dL)	8	7 (87,5)	189 (127-318)
AFP (mcg/L)	13	7 (53,8)	101 (1,3- 537)
Bilirrubinas Totais (mg/dL)	14	7 (50)	2,89 (0,49-14,3)
Tempo de protrombina (%)	14	9 (64,2)	64 (30- 100)
Albumina (g/dL)	14	3 (21,4)	3,3 (2,0- 4,2)

Abreviações: AST, Aspartatoaminotransferase; ALT, Alanina aminotransferase; Gama-GT,Gama glutamiltransferase; AFP, Alfafetoproteína; n, número de casos

VI) DISCUSSÃO

A relação entre DHGNA e CHC é um tema que vem despertando interesse em todo o mundo. A DHGNA é de elevada frequência e o CHC uma neoplasia de elevados índices de incidência e mortalidade entre os tumores.

O presente estudo descreve as características clínicas e os principais diagnósticos histológicos e por imagem de pacientes com carcinoma hepatocelular associado à DHGNA na Bahia.

Nos 17 casos identificados observou-se que 30% (n=5) dos pacientes tinham diagnóstico firmado de DHGNA, enquanto 70% foram classificados por doença crônica do fígado de etiologia desconhecida ou cirrose criptogênica. Entretanto, estudos recentes apontam que a DHGNA responde como causa de CHC em grande parte dos casos de cirrose criptogênica em países industrializados (18), bem como sugerem a associação da DHGNA nos casos de CHC por doença hepática desconhecida (19). Fatores como o não reconhecimento da DHGNA no âmbito clínico e sua má condução contribuem para essa subnotificação.

Além disso, na avaliação histológica tem sido observado que a medida que a DHGNA progride, a esteatose e as alterações necro-inflamatórias são substituídas pela fibrose e depois pela cirrose, dificultando o diagnóstico de NASH (esteatoepatite). Nesses casos a correlação clínica, através da identificação de fatores de risco para NASH e exclusão de outras causas de cirrose, colabora com o diagnóstico final.

Nesse estudo, os casos de cirrose e CHC (n=12) considerados de etiologia desconhecida para a doença crônica do fígado, apresentavam fatores de risco para DHGNA ou critérios de síndrome metabólica, sendo excluído outros fatores de risco para CHC. Os casos (n=5) de doença hepática gordurosa não alcoólica (30%) apresentaram histórico de acompanhamento clínico prévio por DHGNA ou tinham diagnóstico de possuíam indícios de esteatoepatite na biópsia (n=1).

Em estudo conduzido por Bugienes (2007), o intervalo entre DHGNA/CC e o diagnóstico de CHC variou de 6 meses a 10 anos. No presente estudo o intervalo de tempo entre doença hepática e CHC não foi possível determinar por se tratar de um estudo de série de casos.

A maior frequência do sexo masculino (70%) segue a tendência da grande maioria dos estudos sobre CHC relacionado à DHGNA. Em uma revisão sistemática conduzida por White et al. (2012), encontraramoito entre 10 estudos com predominância do sexo masculino nos grupos de DHGNA/CC em relação a outros grupos. Os trabalhos eram de caso-controle e corte transversal comparando casos

de CHC por DHGNA e cirrose criptogênica a casos por outras etiologias (ex: HCV). A mesma revisão sugere um maior risco para CHC em indivíduos do sexo masculino no curso da DHGNA. O que discute-se é se os homens estão mais expostos a fatores de risco ou se existe um mecanismo que predispõe ao CHC nesse gênero. Por outro lado, alguns estudos de prevalência de DHGNA trazem o sexo feminino como hegemônico em frequência(21).

Em um grande estudo multicêntrico sobre as características da DHGNA realizado no Brasil (22), homens responderam por 53,3% dos casos em frequência. Em estudos de série de casos e relato de casos realizado nos últimos anos o sexo masculino foi preponderante em número de casos (23, 24,25). Desse modo, é necessária uma análise mais aprofundada sobre as características desse risco em homens e sugere-se que existem diferentes fatores de risco particulares a diferentes populações.

A média de idade do estudo foi de 62,5 anos com desvio padrão de 13 anos. O sexo masculino apresentou média de idade de 64 anos enquanto mulheres apresentaram uma média mais baixa (57 anos). Importantes estudos de caso-controle e corte transversal (35-43) compararam casos de CHC relacionados à DHGNA a grupo controles por outros fatores de risco para CHC (HVC, HBV, álcool e causa desconhecida). Os estudos foram publicados no período de 2009 a 2013 e contaram com uma amostra que variou de 17 a 292 casos de CHC relacionados à DHGNA ou cirrose criptogênica com fatores de risco para DHGNA.

Os casos de CHC relacionados à DHGNA apresentaram média de idade maior em oito estudos (10) comparados aos controle, sugerindo um acometimento em idade mais avançada. Desse modo, pacientes com CHC-DHGNA possuem aporte maior de comorbidades que podem complicar o tratamento e sobrevida do câncer. A evolução mais rápida da DHGNA em idade elevada, bem como maior mortalidade é descrita na literatura. Em uma revisão sistemática realizada por Vernon et al. (2011), idade esteve relacionada a maior prevalência de gravidade de fibrose por DHGNA em diversos estudos. Discute-se que essas repercussões possam ser consequência do tempo maior de doença.

Dentre os fatores de risco para DHGNA encontrados na amostra, diabetes obteve maior frequência (82,4%), seguido de hipertensão arterial (64,7%), obesidade (35,3%) e dislipidemia (23,5%). Síndrome metabólica esteve presente em 59% dos casos. Em uma análise multivariada realizada por Bugianese et al. (2002), hipertrigliceridemia, DMTII e níveis normais de ALT foram identificados como preditores independentes para CHC relacionado à CC.

Existe uma relação próxima entre DHGNA e diabetes. Indivíduos com diabetes tipo II possuem uma taxa maior DHGNA que a população normal (24). A progressão da doença pode apresentar curso mais agressivo, inclusive maior prevalência de esteatoepatite.

Evidências fortes trazem uma associação entre diabetes tipo II e um risco aumentado para CHC. Através de uma revisão sistemática (48) os autores discutem o papel da diabetes no desenvolvimento

do câncer primário de fígado. A discussão central questiona se DMTII é um fator direto para CHC ou se é um marcador de um risco específico, sendo DHGNA um mecanismo intercessor. Uma importante coorte realizada na Dinamarca (49) evidenciou uma incidência de câncer primário de fígado quatro vezes maior (95% RR=4, CI: 3.5–4.6) em homens diabéticos e de 2.0 (95% CI, 1.6–2.7) em mulheres diabéticas. Em concordância com esses dados, outros estudos apontam mortalidade por causa hepática maior em indivíduos diabéticos do que na população em geral (48,50).

Uma compilação de estudos de série de casos e corte transversal (50) com 257 casos de CHC relacionado à DHGNA descreveu quanto a presença de critérios de SM, com maior frequência de obesidade (63%) e DMTII de (58%). A frequência de DMTII no presente estudo foi alta (82%) e a média de idade do grupo dos diabéticos (número) foi maior que a dos não diabéticos.

Idade avançada, DMTII, obesidade e a adição de critérios para síndrome metabólica são fatores de risco para dano hepático (necroinflamação, estresse oxidativo e fibrose). Foi descrito que síndrome metabólica pode representar alto risco para fibrose severa (oddsratio= 3.5; 95% C: 1.1–11.2; P = 0.032) (53). No caso da cirrose, a associação com DMTII aumenta o risco para falha de função hepática (46).

A Obesidade representa um fator de risco para a ocorrência de diversos tipos de câncer (54,55). No presente estudo, 35,3% dos pacientes com CHC e DHGNA eram obesos e 83,3% apresentavam também SM.

A prevalência de NASH em obesos mórbidos alcança cerca de 25%, em associação a diabetes esse número cresce para 60% (58). Um estudo americano de base populacional (56) comparou grupos de acordo com IMC. Homens obesos (IMC>35 kg/m²) apresentaram risco relativo ainda maior de mortalidade por câncer primário de fígado. O Risco relativo entre homens foi de 4.52 enquanto mulheres obesas apresentaram risco relativo de 1,68, comparados com grupos de IMC entre 18.5 to 24.9 kg/m². Nair et al. (2002), demonstraram que a obesidade (>30 kg/m²) é um fator de risco independente para CHC em pacientes com cirrose criptogênica (oddsratio =11.1). O artigo discute que a esteatose hepática, frequentemente acentuada em obesos (90%), pode ser um mecanismo que aumenta o risco de tumorigênese. Na medida em que a mesma induz peroxidação de lipídios e estresse oxidativo que predispõe alterações genômicas nos hepatócitos.

O mecanismo de desenvolvimento de CHC em pacientes obesos ainda não está definido. Trabalhos recentes com ratos com DHGNA e resistência à insulina revelaram a presença de hiperplasia de hepatócitos, secundária a esteatose hepática. A obesidade também aumenta os níveis de estrogênios. Dos seis pacientes (35,3%) obesos no presente estudo, cinco também apresentaram diabetes e síndrome metabólica. Em três pacientes ocorreu alteração de função hepática (TP, albumina e plaquetas). Desse modo, existiu nesse estudo uma forte associação entre obesidade e

diabetes. Stephen et al.(2004) traz uma discussão sobre a associação entre diabetes e obesidade no curso da DHGNA, no qual demonstra diversos relatos de caso que descreveram carcinoma hepatocelular multinodular nesses indivíduos. No presente estudo os pacientes diabéticos e obesos (n=5), apenas um apresentou conformation multinodular.

As características clínicas que evidenciam a presença da doença hepática gordurosa não alcoólica, podem manter-se inaparentes por cerca de 20 a 30 anos em grande parte dos casos. A grande maioria dos indivíduos com DHGNA são assintomáticos e a disfunção hepática pode ser o primeiro sinal de doença hepática, dificultando o manejo e recuperação desses pacientes. Em alguns estudos um número significativo de casos de CHC relacionados à DHGNA foi descoberto na primeira visita médica (24). Desse modo, cada vez mais tem-se investido em métodos não invasivos para identificação de doença hepática ativa. Biópsia hepática continua sendo o melhor método para caracterização do estágio da DHGNA e diagnóstico de NASH.

Níveis elevados de enzimas hepáticas podem ser evidência de danos nos hepatócitos, no entanto, muitas vezes podem não se correlacionar com gravidade de doença hepática na DHGNA e muitos indivíduos podem ter enzimas normais em estágio avançado da doença. Entretanto, alguns padrões tem sido identificados em alguns estudos: níveis ALT elevados (P for trend = 0.001) podem ser encontrados mais comumente em pacientes obesos, disglucêmicos e/ou hipertriglicemia. Isso sugere que uma doença subclínica hepática pode ser parte da síndrome metabólica (60).

Nesse estudo 10 pacientes apresentavam alterações elevadas de ALT (66,6%) e 12 alterações de AST (85,7%). Alterações recorrentes de enzimas hepáticas pode ser parâmetro para indicação de biópsia hepática. Skelly et al.(2001), descreveram 354 pacientes com alterações de enzimas hepáticas em que apenas 6% apresentavam biópsia normal enquanto 26% apresentaram algum grau de fibrose.

A Dislipidemia é comumente mais prevalente em indivíduos com DHGNA em relação a grupos de doença hepática por outra causa (33). O componente mais prevalente é a hipertriglicidemia, segundo o mesmo estudo. Indivíduos com DHGNA apresentam maior frequência de componentes da síndrome metabólica em relação outros grupos. Em um corte transversal realizado no Brasil, Cotrim et al. (2011) encontraram frequência de dislipidemia em 66,8% dos casos de indivíduos com DHGNA. Em concordância, no presente estudo, a média do valor de triglicérides (168 mg/dL) foi a única acima do valor de normalidade (150mg/dL) em relação a HDL e Colesterol total. Dos oito pacientes com dados (n=8), apenas um apresentou o valor dentro da normalidade.

As dosagens séricas de alfafetoproteína têm sido utilizadas como marcadores de CHC, entretanto a grande maioria dos pacientes somente apresenta níveis elevados dessa proteína em casos de CHC avançados. Nesse estudo, em concordância com trabalhos anteriores, a alfafetoproteína foi normal na grande maioria dos pacientes com CHC relacionado à NASH. Apenas 3 pacientes apresentaram níveis séricos elevados de AFP.

Uma importante discussão tem sido realizada na literatura em relação ao carcinoma hepatocelular relacionado à DHGNA em pacientes sem cirrose, pois o mais frequente na maioria das doenças hepática, é o aparecimento de CHC em cirróticos.

Adams et al. (2005), em coorte realizada nos EUA, descreveram frequência de cirrose em cerca de um quarto dos indivíduos com NASH. O mesmo estudo revela um pior prognóstico relacionado à presença de cirrose. Em contrapartida, diversos estudos têm descrito casos de CHC relacionado à DHGNA na ausência de cirrose (44).

Em importante estudo Europeu com 162 pacientes com CHC, DHGNA (24%) e doença criptogênica (15,3%) responderam como principal causa de câncer em relação a vírus C (23%) e vírus B (19%). Dentre os casos de CHC, 52% (n=19) dos casos com DHGNA apresentaram cirrose e doença criptogênica apenas 39% (n=9) dos casos, revelando um número significativo de casos de CHC sem cirrose. Outros estudos demonstraram a ocorrência de CHC na presença de fibrose moderada e/ou esteatoepatite (66,67).

Parise et al. (2009), num estudo com 128 pacientes com CHC, revelaram a alta frequência de fibrose leve entre indivíduos com SM como único risco de doença hepática, sugerindo que a via para carcinogênese nesses indivíduos ocorra de maneira diferente que a via fibrose-cirrose-CHC.

Nesse estudo observou-se um caso de CHC na ausência de cirrose (15%), com diagnóstico histológico de DHGNA. O paciente era do sexo masculino e apresentava síndrome metabólica, com 4 critérios alterados (HAS, DMTII, triglicérides e colesterol total). A função hepática era normal, bem como o valor sérico das enzimas hepáticas. Dentre os demais pacientes com diagnóstico histológico (n=7), a cirrose estava estabelecida em seis casos.

Cotrim et al. (2014), em um estudo multicêntrico realizado no Brasil, descreveu 110 casos de CHC relacionados à DHGNA e casos de etiologia desconhecida. Nessa série, 52 pacientes (47%) obtiveram diagnóstico histológico, no qual 32 apresentaram cirrose (61,5%), 14 apenas fibrose (27%) e 2 pacientes não apresentaram nenhum grau de fibrose. Desse modo, demonstra-se a ocorrência de CHC na ausência de cirrose e fibrose.

Entre os pacientes com diagnóstico de CHC por métodos de imagem, nesse estudo, todos eram cirróticos e a maioria dos casos apresentou (58,8%) apenas um nódulo no momento do diagnóstico, seguido por dois a três nódulos em 29,4% multifocal em 5,9% dos casos (n=1). Em metade dos indivíduos com uma lesão (n=10), o tamanho era menor que 30mm e nos outros indivíduos com mais de nódulo (n=6) apenas um apresentou lesão menor que 30mm. Regimbeau et al. (2004) e Bugianese et al. (2002), em estudo com grupos com CC e CHC detectou apenas uma lesão em 78% e 71% dos casos, respectivamente. Nesses estudos a característica do tumor não variou entre diferentes grupos de causa para CHC.

Marrero et al. (2002) discutem a ocorrência de tumores de maior tamanho em carcinoma hepatocelular relacionado a CC/DHGNA em relação a outros fatores para CHC. O artigo discute o diagnóstico mais tardio relacionado a menor propensão a vigilância na evolução da DHGNA. A ausência de marcadores séricos para NASH bem estabelecidos dificulta essa vigilância. Desse modo, esse fato pode estar relacionado a menor chance de opções de tratamento curativo, como ablação cirúrgica local e cirurgia (62). Nesse mesmo estudo, 37% dos pacientes com CHC/CC morreram num acompanhamento de 1 ano.

Cerca de 53% (n=9) dos indivíduos nesse trabalho apresentaram disfunção hepática importante. Em três destes pacientes, existiu co-infecção por esquistossomose, possivelmente corroborando para a descompensação hepática. No momento da coleta de dados, cerca de 30% (n=5) dos indivíduos haviam falecido. Não havia informações sobre a causa específica de morte.

A medida curativa predominante neste estudo foi o transplante hepático em 71% dos casos. Esse dado revela estágio relativamente mais avançado, superpondo medidas mais pontuais como ressecção e terapia de ablação local.

Limitações do estudo

A falta de dados nos prontuários não permitiu informações mais precisas sobre diagnóstico, tratamento e evolução da DHGNA.

Também não foi possível avaliar a obesidade por parâmetros mais completos, através do valor da cintura abdominal e índice de gordura corporal.

Dados de etnia também foram pouco explorados, mas também são difíceis de caracterização em nosso meio. Existe uma relação diferenciada entre algumas minorias étnicas e o CHC bem como na DHGNA. Afro-americanos apresentam maior risco e progressão para CHC (26) enquanto hispânicos apresentam altas taxas de prevalência de DHGNA em relação a outras etnias (27). Estudos que explorem a identificação das singularidades sobre etnia podem ser úteis na caracterização, principalmente no Brasil, onde a miscigenação é alta.

Os dados laboratoriais em prontuário foram oriundos de diferentes laboratórios, podendo diferir entre os valores de referência. A prevalência da DHGNA na amostra foi avaliada com uma variedade de ferramentas de diagnóstico: presença de esteatose a ultrassom, enzimas hepáticas alteradas, não havendo uniformidade diagnóstica.

VII) CONCLUSÕES

1. Os pacientes com CHC e DHGNA foram mais frequentemente do sexo masculino, com alta frequência de diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial, síndrome metabólica e obesidade, respectivamente. No sexo feminino as frequências de critérios para síndrome metabólica foram relativamente altas em relação ao sexo masculino, no entanto, pode se relacionar esse achado a uma amostra significativamente menor do sexo feminino, comparativamente.

Nesse estudo a maioria dos pacientes apresentaram diagnóstico de doença hepática de causa desconhecida. Sugere-se, com base em resultados similares na literatura, uma subnotificação da DHGNA. As possíveis causas para esses resultados é multifatorial, porém destaca-se a dificuldade de diagnóstico de NASH e o consequente desaparecimento dos sinais histológicos quando se estabelece a cirrose.

O valor AFP foi sensível na suspeição de CHC na minoria dos casos, corroborando com dados da literatura em relação a sua efetividade diminuída como marcador sorológico. Desse modo, é necessário estudos que invistam em marcadores mais sensíveis para rastreamento de CHC. No presente estudo, grande parte dos pacientes apresentaram alterações de enzimas hepáticas, notadamente AST.

Nesse estudo a grande maioria dos pacientes foi submetida a transplante hepático como medida curativa, evidenciando um estágio mais avançado de descoberta da CHC. Fortalece esse achado, que pouco mais da metade dos pacientes já apresentavam disfunção hepática estabelecida e cerca de um terço dos pacientes os dados foram obtidos pós-morte.

2. Os resultados do estudo mostraram que a DHGNA, notadamente a esteatoepatite, no âmbito desse estudo, ocorreu no carcinoma hepatocelular na ausência de cirrose. Esses dados estimulam a realização de futuras investigações para estabelecer estratégias para diagnóstico e tratamento precoces em pacientes com DHGNA e maior risco de desenvolver CHC. Entretanto, dados da literatura não indicam rastreio precoce para CHC em indivíduos com NASH sem a presença de cirrose.

São necessários estudos maiores que possam estabelecer melhor a prevalência de CHC na população com NASH, bem como estabelecer o risco para CHC na ausência de fibrose avançada, vislumbrando estabelecer programas de rastreio mais eficientes.

3. Os resultados corroboram para a importância da inclusão de pacientes com esteatoepatite associados à fibrose e cirrose em protocolos para diagnóstico precoce do CHC.

A DHGNA é uma doença espectral com consequências funcionais ao fígado relacionadas a perturbações metabólicas. Desse modo, a evolução da DHGNA deve ser acompanhada e controlada, pretendendo impedir desfechos desfavoráveis como cirrose e CHC. A abordagem multidisciplinar visando mudanças comportamentais (dieta e atividade física) e acompanhamento clínico das doenças que evidenciam risco para NASH podem ser condutas favoráveis.

VIII. SUMMARY: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignancy of the liver. Is the fifth most prevalent type of cancer in the world and third in mortality . The occurrence is strongly related to chronic liver diseases such as chronic viral hepatitis B and C , alcoholic cirrhosis and hemochromatosis . More recently it has been observed an increase in the number of cases of HCC related nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) , especially steatohepatitis with and without cirrhosis . This fact has aroused interest from the scientific community because NAFLD is now the most prevalent chronic liver disease worldwide .**OBJECTIVE :** To describe the main clinical features of NAFLD related HCC in our midst .**METHODS:** Case series from the Gastroenterology-Hepatology and Pathology Services of Salvador (Bahia, Brazil), and Hepatology and Steatohepatitis clinics of complex HUPES – UFBA (Bahia, Brazil). Cases of HCC associated with other risk factors such as B and C virus , hemochromatosis , alcohol were excluded . Were used in the diagnosis of HCC nodules observed international criteria in at least two imaging methods (ultrasound , computed tomography and / or magnetic resonance imaging , or histologic diagnosis) . Cases of HCC who had risk factors for NAFLD or criteria for metabolic syndrome was included .**RESULTS :** 17 cases of HCC associated with NAFLD were identified . The mean age of patients was 62.5 + / - 13 years , 70 % male and 30 % female . Hypertension was observed in 64.7 % of patients, 82 % had diabetes, dyslipidaemia and obesity were found in 23 % 35 % of cases. Metabolic syndrome was present in 59 % of cases . Individuals with histological diagnosis of steatohepatitis and HCC , 6 had cirrhosis and one had HCC without cirrhosis or fibrosis .**CONCLUSIONS :** The results showed that the related CHC NAFLD may occur in the absence of cirrhosis. Individuals with CHC had more often diabetes mellitus, hypertension and metabolic syndrome. The results corroborate the importance of the inclusion of patients with steatohepatitis associated with fibrosis and cirrhosis in protocols for early diagnosis of HCC.

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, steatohepatitis.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Page JM, Harrison A. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009;13(4):631-47
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:5–16.
3. Cotrim HP. Doença hepática gordurosa não alcoólica: história natural. *Gazeta médica da Bahia* 2009;79(2):46-47.
4. Shagrér B, Jibara GA, Tabrizian P, Roayaie S, Ward SC. Resection of nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: a Western experience. *Int J SurgOncol* 2012;91:51-28.
5. Torres DM, Harrison A. Hepatocellular Carcinoma: Fertile Soil. *Semin Liver Dis* 2012;32:30–38.
6. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(29):3603–3615
7. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–21.
8. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820–32.
9. American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2002;123:1702–1704.
10. Rosmorduc O, Fartoux L. HCC and NASH: How strong is the clinical demonstration? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012; 36(3):202-8.
11. Seçil M, Obuz F, Altay C, Gencil O, Iğci E, Sağol O, Dicle O. The role of dynamic subtraction MRI in detection of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2008; (14):200–204.
12. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52(3):1–8.

13. Ertlel J, Deche^{ne}l A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int. J. Cancer* 2011; 128(2):2436–2443.
14. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155–61.
15. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579–91.
16. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557–2576
17. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127(5):27-34.
18. BruixJ, Sherman M, Management of hepatocellular carcinoma: an uptodate. *Hepatology* 2011; 53(3):1020-2
19. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123(1):134-40.
20. White D, Kanwal F, El-Serag HB. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Cancer: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(12):1342–1359.
21. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:769–780.
22. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, Silva Rde C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 2011; 10:33–37
23. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 ;9(5):428-33.
24. E. Bugianesi. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clinics in Liver Disease.* 2007 ; 11(1):191-207
25. Das D, Chattopadhyay D, Aslam T, Patanwala I, Walia D, Rose J, et al. NAFLD changing face of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2011 ; 60: A243.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59:517–520
27. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-

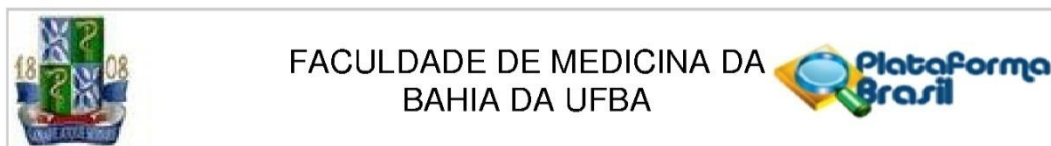
- aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124–13
28. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467.
 29. Brunt EM, Oliver D. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol* 2004;35:1070.
 30. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–9.
 31. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998;11:560–5.
 32. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349–1354.
 33. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134–140.
 34. Cotrim HP. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: Brazilian survey [Apresentação no XXII Congresso Brasileiro de Hepatologia; 2013 out 2-5; Rio de Janeiro, Brasil].
 35. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46(10):1230-7.
 36. Donadon V, Balbi M, Gheretti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G, et al. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2506–2511.
 37. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 50:351–357.
 38. Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, You SJ, Lee JH, Kim YJ, et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. *Digestion* 2011; 84(1):17-22.

39. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Chaiteerakij R, Enders FT, Therneau TM, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:617–623.
40. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Korita PV, Ajioka Y, Hatakeyama K. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:1450–1458.
41. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Gotoh T, Toshikuni N, Morimoto Y, et al. Outcomes after curative treatment for cryptogenic cirrhosis-associated hepatocellular carcinoma satisfying the Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:1417–1424
42. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 50:351–357
43. Malik SM, Gupte PA, de Vera ME, Ahmad J. Liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(7):800-6.
44. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128(10):2436-43.
45. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85.
46. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994, 20:119–125.
47. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24:275–302.
48. Bugianesi E. Non-alcoholic Steatohepatitis and Cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 191 (11)–207
49. Wideroff L, Gridley G, Mellemejaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1360–1365
50. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care.* 1998, 21:1138–1145
51. Nordenstedt H, White DL, El-Serag H3:S206-14 B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma 2010; 3(3);206-14.

52. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325–1330
53. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473–480
54. Lew EA, Garfinkle L. Variation in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32:563–576.
55. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13–21.
56. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638.
57. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis?. *Hepatology* 2002;36:150–155.
58. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91–100.
59. Stephen H, Crespo DM, Kang H, Al-osaimi AM. Obesity and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:97–103
60. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:333–339.
61. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36:1349–1354.
62. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10:69–73.
63. Edmison JM, Kalhan SC, McCullough AJ. Obesity, hepatic metabolism and disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 63:163–72
64. Simonetti RG, Camma` C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36: 962–72.
65. Chen J, Zhu J, Parkin DM, Zhang Y, Lu J, Zhu Y, Chen T. Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978–2002. *Int J Cancer* 2006;119:1447–54.

66. Park EJ, Lee JH, Yu G, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010;140:197–208.
67. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44(19):89–95.
68. Parisi V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49: 851–9.
69. Skelly M, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *Journal of Hepatology* 2001; 35(2):195-9.
70. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(1):81-90
71. Cotrim HP, Carvalho F, Siqueira AC, Lordelo M, Rocha R, De Freitas LA. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. 2005 Oct ; 294(13):1618-20.
72. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci* 2013;14(10):20704-28

X. ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA & CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA CRESCENTE ASSOCIAÇÃO

Pesquisador: Helma Pinchemel Cotrim

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 25346214.2.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 613.943

Data da Relatoria: 05/05/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa da estudante de graduação da Faculdade de Medicina da UFBA, Maria Clara Rosas Vieira, tendo como Orientadora a Professora Helma Pinchemel Cotrim, Professora de Gastro-Hepatologia do Departamento de Medicina da UFBA; Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da UFBA sobre DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA & CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA CRESCENTE ASSOCIAÇÃO.

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária mais comum e representa o quinto tipo de câncer mais prevalente no mundo e o terceiro em mortalidade. Sua ocorrência tem forte relação com a ocorrência de doenças crônicas do fígado, principalmente hepatites virais e hepatite alcoólica. O aumento do número de casos de CHC relacionados à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) como única afecção do fígado, tem despertado interesse da comunidade científica. A DHGNA é a doença crônica do fígado mais prevalente do mundo e de modo semelhante ao vírus B pode causar CHC na ausência de cirrose. A DHGNA pode abranger o diagnóstico histológico de esteatose hepática, esteato-hepatite, até formas mais graves associadas, como fibrose e cirrose. Os principais fatores de risco para DHGNA e consequentemente para NASHs são as alterações metabólicas encontradas na síndrome metabólica.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 613.943

(SM). Diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade tem um papel chave no desencadeamento da disfunção hepática. A resistência à insulina e uma dieta hipercalórica apresentam uma série de alterações séricas e moleculares que podem estar relacionados à patogenia do NASH.

Objetivo da Pesquisa:

PRIMARIO

Estudo do perfil clínico e laboratorial dos indivíduos com carcinoma hepatocelular relacionados à DHGNA, com foco nos fatores de risco mais importantes.

SECUNDARIO

Identificação e caracterização de indivíduos com carcinoma hepatocelular na ausência de cirrose.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Toda pesquisa com seres humanos possui risco. Na análise dos prontuários pode ocorrer exposição de informações pessoais e confidenciais. As medidas adotadas para evitar esses riscos serão feitas através utilização de siglas para identificação e termo de compromisso assinado pelo pesquisador principal garantindo confidencialidade dos dados. O projeto de pesquisa será submetido a avaliação do Comitê de Ética e será entregue relatório final do andamento do projeto.

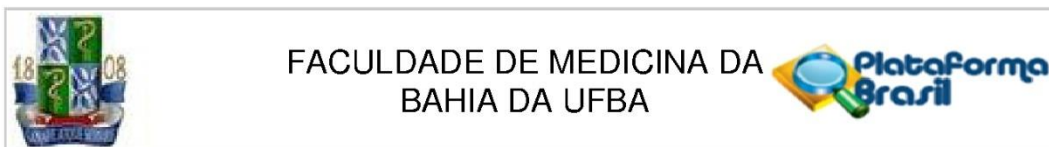
Benefícios:

O estudo descritivo dos pacientes com neoplasia do fígado por consequência da doença crônica do fígado mais prevalente na atualidade (DHGNA) permitirá caracterizar melhor esses indivíduos e detectar precocemente um desfecho desfavorável. Contribuir com a literatura disponível com mais casos referentes a CHC e DHGNA, inclusive para estudos multicêntricos e metanálises. Fortalecer a necessidade de triagem dos pacientes com DHGNA sem cirrose para carcinoma hepatocelular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia proposta é o estudo sobre os casos, onde serão avaliados casos de CHC relacionados à DHGNA, procedentes do Serviço de Gastro-Hepatologia do Ambulatório de Estado-Hepatite do Complexo HUPES-UFBA. Os dados serão obtidos por prontuário, no qual será avaliada a ficha clínica para excluir outros observados em pleno menos dos métodos de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, ou diagnóstico histológico). Serão também considerados os casos de CHC de etiologia não determinada, mas que apresentem fatores de risco para DHGNA ou apresentado critérios para

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** ceptmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 613.943

síndrome metabólica.

Critério de Inclusão: Pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular no contexto da Doença Hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou com fatores de risco para DHGNA ou síndrome metabólica.

Critério de exclusão: Pacientes que apresentem com outros fatores de risco para CHC que não DHGNA como Hepatite B e C, hepatite alcoólica e hemocromatose. Pacientes com dados insuficientes ou incompletos para descartar fatores de risco.

A Declaração de Confidencialidade do Sujeito do estudo está assinada pela pesquisadora citando o disposto na Resolução 466/12.

O Compromisso da Pesquisadora Principal Dra. Helma Cotrim já está firmada na Folha de Rosto.

A investigadora corrige o número de participantes da pesquisa que vão ser abordados: zero.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: Dispensado.

Orçamento: Compatível.

Cartas de Anuência e confidencialidade: Anexadas.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto ético. sem pendências.

Situação do Parecer:

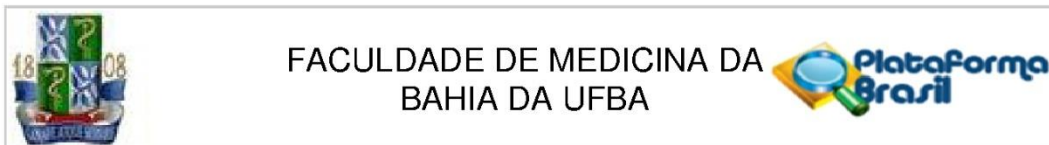
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** ceptmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 613.943

SALVADOR, 13 de Abril de 2014

Assinador por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** ceptmb@ufba.br