



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



## **Monografia**

# **Avaliação da sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado num serviço de referência no Estado da Bahia**

**Fernanda Ferreira Rios**

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde,  
SIBI-UFBA.

Elaborada pela Bibl. **Sônia Abreu**

R586 Rios, Fernanda Ferreira  
Avaliação da sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado num serviço de referência no Estado da Bahia/Fernanda Ferreira Rios – Salvador, 2015.

viii; 42p.

Professor orientador: Raymundo Paraná

Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Salvador, 2015.

1. Fígado. 2. Carcinoma Hepatocelular 3. Transplante Hepático. I. Ferreira Filho, Raymundo Paraná. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU 616.36



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



## **Monografia**

# **Avaliação da sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado num serviço de referência no Estado da Bahia**

**Fernanda Ferreira Rios**

Professor orientador: Raymundo Paraná

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, 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)  
Novembro, 2015

**Monografia:** *Avaliação da sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado num serviço de referência no Estado da Bahia*, de **Fernanda Ferreira Rios**.

Professor orientador: Raymundo Paraná

### **COMISSÃO REVISORA:**

- **Raymundo Paraná**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
- **Argemiro D'Oliveira Júnior**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da FMB-UFBA.
- **Liliane Elze Falcão Lins Kusterer**, Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da FMB-UFBA.
- **Rodrigo Silva César**, Doutorando do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da FMB-UFBA.

### **Membro suplente**

**Maria Isabel Schinoni**, Professora do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde (ICS)/UFBA.

### **TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX 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 2015.

*“As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.  
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que  
aparecem em seus caminhos.” (Cecília Meireles)*

A minha mãe, **Elizete de Jesus Ferreira**, e minha irmã **Jeane de Jesus Ferreira**-por sempre acreditarem em mim e contribuírem direta e indiretamente na minha formação pessoal e profissional.

## **EQUIPE**

- Fernanda Ferreira Rios, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [nandafrios@hotmail.com](mailto:nandafrios@hotmail.com);
- Raymundo Paraná, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA e
- Paulo Lisbôa Bittencourt, Professor colaborador do Instituto Gonçalo Moniz/FIOCRUZ-Bahia e coordenador do serviço de Gastrohepatologia do Hospital Português da Bahia.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)  
- Serviço de Hepatologia do Ambulatório Professor Magalhães Netto

### **HOSPITAL PORTUGUÊS DA BAHIA**

- Unidade de Gastrohepatologia

### **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

- Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz  
- Departamento de Patologia

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios
----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu professor orientador, **Raymundo Paraná**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas na minha vida profissional de futura médica.
- ◆ Ao doutor **Paulo Lisbôa Bittencourt**, pelo apoio e orientações acadêmicas no desenvolvimento deste trabalho.
- ◆ Ao professor **Jorge Luiz Andrade Bastos**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas no desenvolvimento deste trabalho.
- ◆ Ao doutor **Eduardo Martins Netto**, pela enorme disposição e dedicação para ajudar na análise estatística dos dados.
- ◆ À enfermeira, **Maria Auxiliadora Evangelista**, enfermeira da Unidade de Gastrohepatologia do Hospital Português da Bahia pela facilidade do acesso ao serviço para coleta de dados.
- ◆ Aos professores **Luiz Antônio Rodrigues de Freitas** e **Juliana Ribeiro de Freitas** pela disposição e apoio na coleta de dados.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>28</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>39</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>30</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>34</b>
Anexo I. Ficha de coleta de dados	<b>34</b>
Anexo II. Comprovante de aprovação no CEP com a emenda	<b>36</b>
Anexo III. Comprovante de aprovação no CEP do projeto inicial	<b>40</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ✓ AFP: alfafetoproteína
- ✓ ALT: alanina aminotransferase
- ✓ AST: aspartato aminotransferase
- ✓ AVC: acidente vascular cerebral
- ✓ CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
- ✓ CHC: carcinoma hepatocelular
- ✓ CM: critério de Milão
- ✓ DAF: doença alcoólica do fígado
- ✓ DCPF: doença crônica parenquimatosa do fígado
- ✓ DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica
- ✓ DM: diabetes mellitus
- ✓  $\gamma$ GT: gama glutamiltranspeptidase
- ✓ HAS: hipertensão arterial sistêmica
- ✓ HUPES: Hospital Universitário Professor Edgard Santos
- ✓ IIQ: intervalo interquartil
- ✓ IRC: insuficiência renal crônica
- ✓ MELD: modelo para doença hepática terminal
- ✓ PNF: não função primária do enxerto
- ✓ RM: ressonância magnética
- ✓ SLR: sobrevida livre de recorrência
- ✓ SUS: Sistema Único de Saúde
- ✓ TC: tomografia computadorizada
- ✓ TCE: traumatismo cranioencefálico
- ✓ TF: transplante de fígado
- ✓ USG: ultrassonografia
- ✓ UTI: unidade de tratamento intensivo
- ✓ VHB: vírus da hepatite B
- ✓ VHC: vírus da hepatite C

## **ÍNDICE DE GRÁFICOS, QUADRO E TABELAS**

### **QUADRO**

**Quadro I.** Fatores que favorecem a indicação de transplante de fígado em 9  
pacientes com CHC.

### **TABELAS**

**Tabela 1.** Características demográficas e perfil clínico dos pacientes com 17  
carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático.

**Tabela 2.** Características da cirurgia, dos hemocomponentes do sangue usados no 18  
intra-operatório e das alterações das enzimas hepática nas primeiras 24 horas do  
pós-operatório.

**Tabela 3.** Complicações pós-operatórias dos pacientes com carcinoma 29  
hepatocelular submetidos a transplante hepático.

**Tabela 4.** Análise de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos após transplante, por 20  
subgrupos.

**Tabela 5.** Análise de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos após transplante, por 21  
subgrupos, variável histológica do explante hepático.

**Tabela 6.** Sobrevida global e livre de recorrência de CHC em 1, 3 e 5 anos. 21

**Tabela 7.** Análise de sobrevida livre de recorrência de CHC em 1, 3 e 5 anos após 22  
transplante, por subgrupos.

### **GRÁFICOS**

**Gráfico 1.** Causas de óbito a longo prazo dos pacientes com carcinoma 19  
hepatocelular submetidos a transplante hepático.

**Gráfico 2.** Curva de sobrevida livre de recorrência de CHC dos pacientes que 23  
realizaram quimioembolização,  $P=0,104$ .

## I. RESUMO

### **AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE FÍGADO NUM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DA BAHIA.**

O transplante de fígado (TF) é uma opção terapêutica eficaz para o carcinoma hepatocelular (CHC). A sobrevida a longo prazo depende de fatores associados ao tumor. **Objetivo:** avaliar a sobrevida de pacientes portadores de CHC pós-transplante de fígado num serviço de referência no estado da Bahia. **Metodologia:** estudo de *coorte* retrospectivo, foram analisados todos os prontuários de pacientes submetidos a TF que apresentaram CHC na histologia do explante, entre 2001 e 2013, totalizando 62 pacientes. A análise da taxa de sobrevida foi calculada pelo método Kaplan-Meier, sendo comparada a sobrevida entre os grupos através do teste *log-rank*. 91,9% dos pacientes eram do sexo masculino, com mediana de idade de 61 anos. O vírus da hepatite C foi a principal etiologia (64,5%) da doença crônica parenquimatosa do fígado. A sobrevida global dos pacientes com CHC submetidos a TF foi de 74,5%, 70,5% e 70,1%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos. A taxa de recorrência do CHC foi de 12,9% e a mediana de tempo para recorrência foi de 4 meses. A sobrevida livre de recorrência de CHC foi de 85%, 83% e 83%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos. As principais variáveis que influenciaram adversamente a SLR de CHC foram: alfafetoproteína pré-TF >30ng/ml ( $P=0,02$ ); pacientes além dos critérios de Milão (CM) ( $P<0,001$ ); tumor pouco diferenciado ( $P<0,001$ ) e presença de invasão microvascular ( $P<0,001$ ). A principal causa de morte a longo prazo foi a recorrência de CHC em 47%. **Discussão:** as principais variáveis que influenciaram adversamente a sobrevida livre de recorrência de CHC foram variáveis associadas as características do tumor, confirmando que estas são fortes determinantes de mau prognóstico. **Conclusões:** este estudo demonstra que o TF é um tratamento eficaz para pacientes com CHC dentro dos CM. A recorrência do CHC ainda é um importante obstáculo para a sobrevida a longo prazo. Alfafetoproteína TF >30ng/ml, CHC além dos CM, pobre diferenciação tumoral e presença de invasão microvascular, são preditores de pior sobrevida livre de recorrência de CHC.

**Palavras chave:** 1. Fígado. 2. Carcinoma Hepatocelular. 3. Transplante Hepático.

## II. OBJETIVOS

### PRIMÁRIO

Avaliar a sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular pós-transplante de fígado num centro de referência no Estado da Bahia.

### SECUNDÁRIOS

1. Identificar o perfil clínico de pacientes submetidos ao transplante de fígado como terapia curativa para carcinoma hepatocelular.
2. Possibilitar a definição de estratégias para o manejo terapêutico de pacientes submetidos ao transplante, visando maior sobrevida.
3. Avaliar etiologia da doença de base que levou ao desenvolvimento do CHC.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária do fígado mais comum (Gomes et al., 2013). É a quinta neoplasia mais comum no mundo, e a terceira causa de morte por câncer (Parkin et al., 2001). O CHC é um tumor muito agressivo, com taxa de mortalidade por ano similar a taxa de incidência em todo o mundo (Jemal et al., 2011). A incidência do CHC aumentou muito nas últimas décadas, sendo que a principal causa a qual se atribui este aumento é a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (Bartosch et al., 2009; Jemal et al., 2011).

Há uma variação geográfica na incidência do CHC, com a maioria dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. Mais de 75% dos casos de CHC ocorrem no Sudeste da Ásia e na África subsaariana, com incidência superior a 20 por 100.000 indivíduos. Países do sul da Europa têm taxas de incidência intermediárias, enquanto que as mais baixas taxas de incidência são encontradas na América do Norte, América do Sul e norte da Europa (El-Serag, 2007; Weinmann et al., 2014).

No Brasil, este tumor não consta na lista dos 10 mais incidentes e os dados existentes acerca de sua incidência são escassos. Contudo, o CHC é mais frequente nos estados do Espírito Santo, Bahia e Amazonas, e corresponde à oitava causa de morte por câncer no país (Santos, 2005).

O desenvolvimento de CHC está associado a inúmeros fatores de risco, sendo que a infecção crônica pelo vírus da hepatite C é o fator de risco predominantemente associado (Chisari, 2005; Bartosch et al., 2009). Outros fatores de risco incluem o uso de álcool, infecção pelo vírus da hepatite B e obesidade (Lieber, 1994; Baffy et al., 2012). A hemocromatose hereditária e hepatite auto-imune são fatores de risco raros associados ao desenvolvimento de CHC (El-Serag, 2007). Cerca de 80-90% dos pacientes com CHC apresentam cirrose (Gomes et al., 2013).

O diagnóstico de CHC pode ser feito por meio de exames de imagem, associados ou não à elevação de alfafetoproteína (AFP). Os pacientes com cirrose e com massa detectada em estudo radiológico não necessitam de confirmação histológica para o diagnóstico de CHC (Bruix e Sherman, 2005). Os critérios para esse diagnóstico são:

lesão de pelo menos 2cm de diâmetro com realce na fase arterial e com rápida depuração do contraste na fase portal. Tais achados podem ser observados na tomografia computadorizada (TC) contrastada, na ultrassonografia (USG) com contraste, e também na ressonância magnética (RM) (Bruix e Sherman, 2005).

Diante de lesões de 1-2cm de diâmetro, são necessários pelo menos dois exames de imagem para confirmar o diagnóstico de CHC. Porém, quando as lesões são menores que 1cm de diâmetro, o paciente deve realizar USG com contraste a cada 3-6 meses, com objetivo de avaliar o comportamento da lesão (Bruix e Sherman, 2005).

Para pacientes não cirróticos, o diagnóstico de CHC deve ser considerado para qualquer nódulo sólido que não é claramente um hemangioma ou hiperplasia nodular focal, especialmente, se ele é hipervascular. Na ausência de achados radiológicos específicos para o diagnóstico, a biópsia é indicada. A biópsia percutânea é reservada apenas em casos específicos em que o exame de imagem não foi suficiente para fazer o diagnóstico definitivo (Bialecki et al., 2006; Crippin, 2006).

Os marcadores tumorais são ferramentas de triagem para o diagnóstico precoce de tumores (Bertino et al., 2012). O marcador biológico AFP é útil no diagnóstico presuntivo do CHC, pois encontra-se aumentado no soro de 50% a 70% dos doentes, e fornece informação prognóstica (Masuzaki et al., 2012). Valores de AFP >500 ug/L são indicativos de CHC (Wu, 1990; Choti, 2009). No entanto, a AFP é um marcador caracterizado por baixa sensibilidade e especificidade (Masuzaki et al., 2012).

O tratamento do CHC depende da extensão do tumor no momento do diagnóstico e da gravidade da doença hepática subjacente (Marrero et al., 2005). O CHC no estágio inicial é potencialmente curável através da ressecção hepática e do transplante de fígado (Choti, 2009). Porém, apenas 30-40% dos pacientes são diagnosticados numa fase inicial da doença (Choti, 2009).

Durante a maior parte da década de 1980, os resultados do transplante hepático para CHC foram decepcionantes, com altas taxas de recorrência e sobrevida do paciente de apenas 30% em 3 anos. Isto ocorreu, principalmente, devido a falta de critérios de seleção adequados (Funovics et al., 1988; Olthoff et al., 1990). Melhores

resultados têm sido alcançados por refinamento dos critérios de seleção, com foco em características do tumor, incluindo, especialmente, o tamanho, o número, a distribuição lobar e a invasão vascular (Bismuth et al., 1993).

O estudo de Mazzaferro et al., 1996 é considerado o marco para o transplante de fígado de pacientes portadores de CHC. Este estudo embasou a realização de diretrizes e políticas para alocar enxertos hepáticos para pacientes com CHC (Mazzaferro et al., 1996).

Atualmente, os critérios mais aceitos na seleção de pacientes com CHC, para o transplante hepático, são os critérios de Milão, que incluem: uma lesão única de até  $\leq 5$ cm ou até três lesões distintas  $\leq 3$ cm, sem evidências de invasão vascular e ausência de metástase (Bismuth et al., 1993; Mazzaferro et al., 1996). No estudo de referência de Mazzaferro et al., 1996, ficou definido que quando o transplante for restrito a pacientes com CHC dentro dos critérios de Milão, uma taxa de sobrevida em 4 anos de 75% ou mais pode ser alcançada e apenas 8% destes pacientes terão recorrência da doença (Mazzaferro et al., 1996).

A sobrevida de pacientes dentro dos critérios de Milão, submetidos a transplante para CHC, é semelhante a sobrevida de pacientes submetidos a transplante por outras causas não malignas (Mazzaferro et al., 1996). Os critérios de Milão são adotados para selecionar pacientes com CHC para transplante de fígado no Brasil e em outros países.

O transplante hepático é a melhor opção terapêutica existente na atualidade para pacientes com CHC dentro dos critérios de Milão associado à cirrose mais avançada (Gheorghe et al., 2007; Choti, 2009; Rahman et al., 2012) (**Quadro 1**), sendo capaz de aumentar expectativa e qualidade de vida (Gheorghe et al., 2007), pois retira todos os tumores e trata a doença hepática subjacente ao mesmo tempo (Rahman et al., 2012). Porém, a falta de órgãos limita a sua ampla utilização. O número de pacientes nas listas de espera que aguardam por transplante hepático cresce de maneira desproporcional à oferta de órgãos em todo o mundo (Amin et al., 2004; Gheorghe et al., 2007; Brandão et al., 2009). Como resultado, um número substancial de pacientes morre, todos os anos, esperando pelo transplante (D'amico et al., 2006).



**QUADRO I.** Fatores que favorecem a indicação de transplante de fígado em pacientes com CHC.

- Child-Pugh B e C
- Tumores dentro dos critérios de Milão
- Cirrose avançada
- Expectativa de vida >5 anos
- Curto tempo de espera na fila para o transplante

Fonte: adaptado de Rahman et al. (2012).

É comum o uso de escores médicos para prever o prognóstico de gravidade de determinada doença. Em relação à doença hepática crônica, ganhou destaque por mais de trinta anos o escore de Child-Pugh (Pugh et al., 1973), que ficou sendo usado como modelo vigente até o final da década de 90 (Boin et al., 2008).

O escore Child-Pugh incluiu variáveis contínuas (prolongamento do tempo de protrombina, níveis de bilirrubina e albumina) e variáveis discretas (grau de ascite, e grau de encefalopatia). As cinco variáveis e os seus respectivos valores de corte foram dispostas de modo a definir três classes distintas de gravidade em ordem crescente (classe Child A, B, e C, com pontuação Child-Pugh 5-6, 7-9 e 10-15, respectivamente) (Pugh et al., 1973). Em geral, o escore de Child-Pugh >7 é um critério aceito para inclusão de pacientes no cadastro de transplante hepático (Durand e Valla, 2005).

O modelo para doença hepática terminal (MELD) foi desenvolvido como um modelo de prognóstico de mortalidade em curto prazo, em pacientes com cirrose tratados com shunt transjugular intra-hepático porta sistêmico (Malinchoc et al., 2000). Hoje é amplamente utilizado nos Estados Unidos, Europa e também no Brasil. O escore MELD substituiu o escore de Child-Pugh para alocação prioritária em listas de espera para transplantes de fígado (Freeman et al., 2004).

O escore MELD tem a vantagem sobre a pontuação de Child-Pugh por ser baseada em variáveis objetivas e prontamente disponíveis (bilirrubina, relação normalizada internacional do tempo de protrombina e creatinina) (Luca et al., 2007). A natureza dinâmica do MELD, que se expressa dentro de uma escala contínua de 34 pontos, tendo em conta o valor exato dos seus parâmetros de laboratório, é uma vantagem

na determinação das prioridades de alocação de fígado (Forman et al., 2001; Reuben, 2002).

No Brasil, em junho de 2006, passou-se a utilizar o escore MELD, com o objetivo de ordenar a lista de candidatos ao transplante hepático (Saab et al., 2003; Amin et al., 2004; Freeman et al., 2004; Brandão et al., 2009). Esse sistema prevê a necessidade mais urgente de um órgão aos doentes com CHC, conferindo pontuação extra no índice de MELD, com o intuito de reduzir o risco de progressão do CHC durante o período em lista de espera (Llovet et al., 1999). No Brasil, o uso do MELD como critério de distribuição de órgãos elevou em oito vezes o número de transplantes em pacientes com CHC (Salvalaggio et al., 2012). Nos Estados Unidos, houve uma elevação de 3,1% para 22,2% (Kanwal et al., 2005).

## IV. METODOLOGIA

### IV.1 DESENHO DO ESTUDO

Uma *coorte* retrospectiva

### IV.2 AMOSTRA

A população do estudo foi constituída pelos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático num serviço de transplante do Hospital Português, em Salvador, Bahia, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2013. Da população existente, foram considerados elegíveis para constituir a amostra do estudo, os indivíduos que se enquadraram nos critérios de seleção:

**Critérios de inclusão:** pacientes submetidos ao transplante hepático registrados entre o período janeiro 2001 e dezembro de 2013 no Grupo de transplante de Fígado do Hospital Universitário Professor Edgard Santos/Hospital Português da Bahia com diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular no explantede fígado;

**Critérios de exclusão:** pacientes com carcinoma hepatocelular no exame de bioimagem antes do transplante hepático, porém, não apresentaram carcinoma hepatocelular no explante hepático.

### IV.3 VARIÁVEIS

As variáveis estudadas foram:

#### Variáveis pré-operatórias

- idade (anos);
- sexo: masculino ou feminino;
- etiologia do CHC: vírus das hepatite B (VHB) ou C (VHC); doença alcoólica do fígado (DAF), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e criptogênica;

- doenças associadas: diabetes mellitus (DM); hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência renal crônica (IRC);
- a avaliação da função hepática foi obtida através dos seguintes escores: Modelo para doença hepática terminal (MELD): escore MELD  $\leq 16$ ,  $16 < \text{---} < 19$  e  $\geq 20$  e Child-Pugh: Classe A, B, e C (Delis et al., 2006; Pugh et al., 1973);
- alfafetoproteína (ng/ml);  $< 30$  ng/ml e  $\geq 30$  ng/ml
- *downstaging* (tratamento prévio com quimioembolização): a quimioembolização foi realizada por meio da mesma técnica com o uso de microesferas de 300-500 micra. O regime de quimioterápico utilizado foi à terapia combinada de doxorrubicina com mitomicina.

#### Variáveis intra-operatórias

- tempo de isquemia quente (min.)
- tempo de isquemia fria (min.)
- tempo de isquemia quente arterial (min.)
- tempo de cirurgia (min.);
- hemocomponentes do sangue usados: concentrados de hemácia, concentrados de plaquetas (mL) e plasma fresco congelado.

#### Variáveis pós-operatórias

- níveis máximo das enzimas hepática nas 1<sup>as</sup> 72 horas após transplante hepático em UI/L: aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT) e  $\gamma$ glutamilttransferase ( $\gamma$ GT);
- Presença de complicações no pós-operatório: complicação da arterial hepática, complicação biliar; presença de infecção, tipo de infecção (bacteriana, viral e fúngicas) e rejeição celular aguda;
- recorrência e data da recorrência (mês) do carcinoma hepatocelular,
- recidiva do vírus da hepatite C;
- Esquemas de imunossupressão usados: tacrolimus, azatioprina e prednisona; tacrolimus, micofenolato e prednisona; sirolimo;
- tempo de internamento na unidade de terapia intensivo (UTI) (dias);
- tempo de hospitalização (dias);

- causa do óbito: recorrência do CHC, recidiva do vírus da hepatite C, infecção e outras causas;
- tempo de seguimento: data do óbito; data da análise dos prontuários para pacientes que estão vivos.

#### Variáveis histológica do explante hepático

- tamanho do maior diâmetro do tumor (cm);
- número de tumor (cm);
- presença de invasão macrovascular e/ou microvascular;
- grau histológico: bem diferenciado; moderadamente diferenciado, pouco diferenciado, indiferenciado;
- hepatocolangiocarcinoma;
- tumor necrótico (com mais de 50% de necrose).

#### Dados do doador

- idade (anos);
- sexo: masculino ou feminino;
- causa da morte: traumatismo crânio encefálico (TCE); acidente vascular cerebral (AVC) e outras causas.

Estes dados foram coletados num questionário de registro, previamente estruturado (**ANEXO I**).

Em relação as variáveis estudadas e o cronograma da pesquisa, foram realizadas alterações, incluídas neste estudo, em relação o projeto inicial aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, CEP (**ANEXO III**), mais a inclusão de novas variáveis requerido ao CEP nova análise e essa aprovada pelo mesmo (**ANEXO II**).

#### IV.4 MÉTODO DE AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS

As informações foram levantadas a partir da revisão de prontuários dos pacientes, de antes da internação hospitalar, durante à mesmo e após alta hospitalar. Esses tem catalogação e registro no Hospital Português da Bahia (entidade particular, e vinculada à comunidade de origem portuguesa).

Desses prontuários, também foram extraídas as descrições cirúrgicas do transplante hepático, bem como o laudo do explante hepático – com exame histopatológico na Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia.

#### IV.5 PLANO DE ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas, contínuas, foram representadas por suas médias e desvios padrão, quando com distribuição normal; e por medianas e intervalos interquartis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram representadas por meio de frequências e porcentagens.

Foi calculada a sobrevida global e a sobrevida livre de recorrência de CHC em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. A sobrevida foi calculada por meio do intervalo de tempo entre o transplante de fígado e óbito do paciente. A sobrevida, para os pacientes que não faleceram, foi estimada até a data da última consulta.

Dessas análises, foram excluídos 11 pacientes que faleceram nos primeiros 10 dias pós-transplante, em decorrência de não funcionamento primário do enxerto (PNF) e choque hipovolêmico. Tais causas de morte estão relacionadas com complicações imediatas da cirurgia, ou seja, causas não relacionadas com recorrência de CHC. Foi incluído na análise da curva de sobrevida 51 pacientes. As causas de óbito após 10 dias do transplante foram consideradas como causas de óbito a longo prazo.

Essas análises de sobrevida foram calculadas pelo método Kaplan-Meier, e a comparação entre grupos por meio do teste *log-rank*.

As análises foram realizadas pelo “software IBM *Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS®, Chicago, IL, EUA), versão 20.0.

Nos cálculos estatísticos, a probabilidade do erro tipo I ou  $\alpha$  foi considerada estatisticamente significativa se houve probabilidade ( $P$ )  $\leq 0,05$  ou  $P \leq 5\%$ .

#### IV.6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário prof. Edgard Santos – HUPES. (Parecer n° 724.207) (**ANEXO III**), e a ementa (Parecer n° 843.779) (**ANEXO II**).

Os pesquisadores deste estudo se comprometeram a manter sigilo dos dados coletados em prontuários e bases de dados, referentes os pacientes atendidos no setor de Gastroenterologia e Hepatologia, sediado no Hospital Português da Bahia, e a usar tais informações, única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato dos pacientes. Não houve a necessidade de obtenção de um consentimento livre e esclarecido de cada um dos pacientes, visto que o desenho do estudo constitui em registros de dados anotados em prontuários.

## V. RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de todos os pacientes submetidos a transplante de fígado, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2013, que apresentaram carcinoma hepatocelular no estudo histopatológico do explante hepático.

Foram investigados 62 pacientes, 91,9% do sexo masculino, com mediana de idade de 61 anos (Tabela 1).

Em relação os antecedentes patológicos, as maiores frequências registradas foram de: hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 43,5% e diabetes mellitus (DM) em 40,3% dos pacientes (Tabela 1).

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e a doença alcoólica hepática (DAF) foram as principais etiologias responsáveis pela doença crônica parenquimatosa do fígado (DCPF), correspondendo a 64,5% e 22,6% dos casos, respectivamente, enquanto a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) foi apenas de 8,1% (Tabela 1).

Em relação a gravidade da doença hepática, o escore de MELD foi  $\leq 15$  em 70% dos pacientes e 62,1% dos pacientes tiveram Child-Pugh classe B. A maioria dos pacientes (52,3%) apresentaram AFP  $< 30$  ng/ml e 58,8% realizaram quimioembolização antes do transplante (Tabela1).



**Tabela 1.** Características demográficas e perfil clínico dos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático.

Variável	n (%)
<b>Sexo</b>	
Feminino	5 (8,1)
Masculino	57 (91,9)
<b>Idade (anos) – mediana (IIQ)</b>	61 (54,8  —  64)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão arterial sistêmica	27 (43,5)
Diabetes mellitus	25 (40,3)
Insuficiência renal crônica	2 (3,2)
<b>Etiologia da doença hepática</b>	
Vírus da hepatite C	40 (64,5)
Doença alcoólica do fígado	14 (22,6)
Vírus da hepatite B	5 (8,1)
Doença hepática gordurosa não alcoólica	2 (3,2)
Criptogênica	1 (1,6)
<b>Alfafetoproteína (ng/ml)</b>	
<30	23 (52,3)
≥30	21 (47,7)
<b>Quimioembolização</b>	
Sim	30 (58,8)
Não	21 (41,2)
<b>MELD</b>	
≤15	42 (70)
16  —  19	8 (13,3)
≥20	10 (16,7)
<b>Child-Pugh</b>	
A	14 (24,1)
B	36 (62,1)
C	8 (13,8)
<b>Esquema de imunossupressão</b>	
Tacrolimus, azatioprina e prednisona	15 (30,6)
Tacrolimus, micofenolato e prednisona	34 (69,4)
<b>Dias de internamento hospitalar – mediana (IIQ)</b>	14 (10  —  21,5)
<b>Idade do doador (anos) – mediana (IIQ)</b>	35 (23  —  49)
<b>Causa da morte do doador</b>	
Traumatismo cranioencefálico	24 (60)
Acidente vascular cerebral	15 (37,5)
Outras	1 (2,5)

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado. IIQ: intervalo interquartil

A mediana de tempo de cirurgia e de tempo de isquemia fria foi de 285 e 466,5 minutos, respectivamente. Descrições dos dados da cirurgia, hemocomponentes do sangue usados no intra-operatório e das alterações das enzimas hepática nas primeiras 24 horas do pós-operatório estão descritas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Características da cirurgia, dos hemocomponentes do sangue usados no intra-operatório e das alterações das enzimas hepática nas primeiras 24 horas do pós-operatório.

<b>Variável</b>	<b>Mediana (Intervalo Interquartil)</b>
<b>Dados da cirurgias (min.)</b>	
Tempo de isquemia fria	466,5 (375  —  636,3)
Tempo de isquemia quente	28 (25  —  33,8)
Tempo de isquemia quente arterial	56 (43,5  —  73,5)
Tempo de cirurgia	285 (246,5  —  360)
<b>Hemocomponentes do sangue usados (mL) no intra-operatório</b>	
Concentrado de hemácias	0 (0  —  2)
Plasma fresco congelado	0 (0  —  2)
Concentrados de plaquetas	0 (0  —  4,3)
<b>Níveis máximo das aminotransferases (UI/L) nas primeiras 24 horas após o transplante</b>	
Alanina aminotransferase	863 (367  —  2.616)
Aspartato aminotransferase	2.224 (932  —  5.823,5)

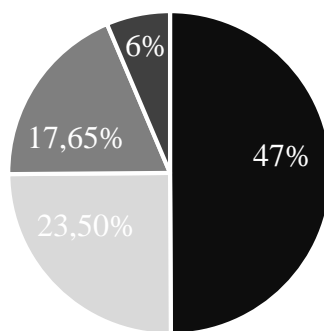
As características referentes às complicações intra e pós-operatórias estão descritas na Tabela 3. A recidiva de VHC e recorrência de CHC foram de 40% e 12,9%, respectivamente (Tabela 3). A principal causa de morte a longo prazo foi a recorrência de CHC em 46% (8) (Gráfico 1).

**Tabela 3.** Complicações pós-operatórias dos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático.

Variável	n (%)
<b>Complicação arterial</b>	
Sim	9 (14,5)
Não	53 (85,5)
<b>Complicação biliar</b>	
Sim	12 (19,4)
Não	50 (80,6)
<b>Rejeição celular aguda</b>	
Leve/moderada	8 (61,5)
Moderada/grave	5 (38,5)
<b>Infecção</b>	
30 dias	17 (27,4)
30-180 dias	17 (27,4)
<b>Recidiva do vírus da hepatite C</b>	
Sim	16 (40)
Não	24 (60)
<b>Recorrência do tumor</b>	
Sim	8 (12,9)
Não	54 (87,1)
<b>Tempo para recorrência do tumor (mês)</b>	4 (3  —  6,5)

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado. IIQ: intervalo interquartil

**Gráfico 1.** Causas de óbito a longo prazo dos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático.



■ Recorrência de CHC ■ Infecções ■ Recidiva de VHC ■ Outras causas ■ ■

Na análise univariada, as variáveis que tiveram associação estatisticamente significativa ( $P \leq 0,05$ ), com perda na sobrevida global, foram: pacientes além dos critérios de Milão e presença de invasão microvascular (Tabela 4 e 5). As taxas de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos foram, 74,5%, 70,5% e 70,1% respectivamente (Tabela 6).

**Tabela 4.** Análise de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos após transplante, por subgrupos.

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>	<b>Taxa de sobrevida em 1 ano (%)</b>	<b>Taxa de sobrevida em 3 anos (%)</b>	<b>Taxa de sobrevida em 5 anos (%)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>					
Masculino	47 (92,2)	74,5	70,1	70,1	0,488
Feminino	4 (7,8)	75	75	75	
<b>Idade (anos)</b>					
< 60	23 (45,1)	78,3	78,3	78,3	0,123
≥ 60	28 (54,9)	71,4	64,1	64,1	
<b>Alfafetoproteína (ng/ml)</b>					
< 30	20 (52,6)	85	80	80	0,090
≥ 30	18 (47,4)	61,1	54,3	54,3	
<b>MELD</b>					
≤ 15	35 (85,4)	71,4	68,5	68,5	0,472
15-20	6 (14,6)	83,3	83,3	83,3	
≥ 20	9 (18,0)	77,8	66,7	66,7	
<b>Vírus da hepatite C</b>					
Positivo	32 (62,7)	71,9	68,6	68,6	0,487
Negativo	19 (37,3)	78,9	73,7	73,7	
<b>Vírus da hepatite B</b>					
Positivo	4 (7,8)	100	100	100	0,193
Negativo	47 (92,2)	72,3	67,9	67,9	
<b>Recidiva de vírus da hepatite C</b>					
Sim	16 (40)	87,5	87,5	87,5	0,052
Não	24 (60)	58,3	49,7	49,7	
<b>Child-Pugh</b>					
A	11 (22,9)	72,7	72,7	72,7	0,919
B	30 (62,5)	73,3	63,3	63,3	
C	7 (14,6)	71,4	71,4	71,4	

**Tabela 5.** Análise de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos após transplante, por subgrupos, variável histológica do explante hepático.

Variável	n (%)	Taxa de sobrevida em 1 ano (%)	Taxa de sobrevida em 3 anos (%)	Taxa de sobrevida em 5 anos (%)	<i>p</i>
<b>Critério de Milão</b>					
Sim	37 (82,2)	78,4	75,7	75,7	0,024
Não	8 (17,8)	50	33,3	33,3	
<b>Classificação e grau histológico</b>					
Bem diferenciado	11 (25)	81,8	54,5	54,5	0,146
Moderadamente diferenciado	22 (50)	77,3	72,7	36,4	
Pouco diferenciado	5 (11,3)	60	40	40	
Indiferenciado	1 (2,3)	0	0	0	
Hepatocolangiocarcinoma	3 (6,8)	33,3	33,3	33,3	
Necrótico	2 (4,5)	100	100	100	
<b>Invasão Microvascular</b>					
Sim	6 (13,3)	50	16,7	16,7	0,007
Não	39 (86,7)	76,9	76,9	76,9	
<b>Invasão Macrovascular</b>					
Sim	2 (4,4)	50	50	50	0,685
Não	43 (95,6)	74,4	69,7	69,7	

A sobrevida livre de recorrência de CHC foi de 85,2%, 82,8% e 82,8%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos (Tabela 6). As principais variáveis que influenciaram adversamente a sobrevida livre de tumor foram AFP pré-transplante >30ng/ml; CHC além dos critérios de Milão; tumor pouco diferenciado e presença de invasão microvascular, todos na análise do explante ( $P \leq 0,05$ ) (Tabela 7).

**Tabela 6.** Sobrevida global e livre de recorrência de CHC em 1, 3 e 5 anos.

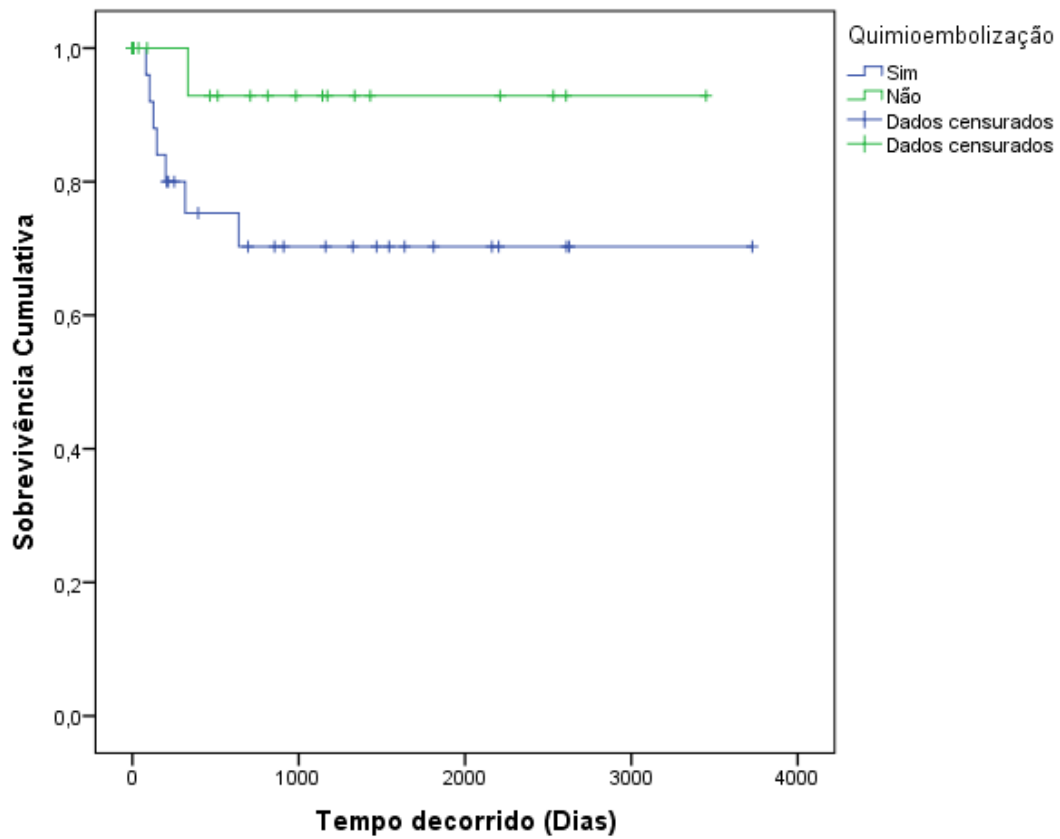
	Taxa de sobrevida global (n%)	Taxa de sobrevida livre de recorrência de CHC (n%)
Sobrevida em 1 ano	74,5	85,2
Sobrevida em 2 anos	70,5	82,8
Sobrevida em 3 anos	70,1	82,8

**Tabela 7.** Análise de sobrevida livre de recorrência de CHC em 1, 3 e 5 anos após transplante, por subgrupos.

Variável	n (%)	Taxa de sobrevida em 1 ano (%)	Taxa de sobrevida em 3 anos (%)	Taxa de sobrevida em 5 anos (%)	P
<b>Crítérios de Milão</b>					
Sim	37 (82,2)	94	94	94	0,001
Não	8 (17,8)	50	33	33	
<b>CHC Incidental</b>					
Sim	9 (17,6)	100	100	100	0,168
Não	42 (83,4)	82,1	79	79	
<b>Classificação histológicos</b>					
Bem diferenciado	11 (25)	100	100	100	0,001
Moderadamente diferenciado	22 (50)	95,2	95,2	95,2	
Pouco diferenciado	5 (11,4)	60	40	40	
Indiferenciado	1 (2,3)	0	0	0	
Colangiocarcinoma	3 (6,8)	33,3	33,3	33,3	
Necrótico	2 (4,5)	100	100	100	
<b>Número de tumor (cm)</b>					
1-3	36 (80)	91,1	87,9	87,9	0,072
3-5	8 (17,8)	57,1	57,1	57,1	
>5	1 (2,2)	100	-	-	
<b>Invasão microvascular</b>					
Sim	6 (13,3)	50	25	25	0,001
Não	39 (86,7)	91,8	91,8	91,8	
<b>Invasão macro vascular</b>					
Sim	2 (4,4)	50	50	50	0,243
Não	43 (95,6)	87,7	84,7	84,7	
<b>Quimioembolização</b>					
Sim	29 (46,5)	75,3	70,3	70,3	0,104
Não	21 (53,5)	92,9	92,2	92,9	
<b>AFP &lt;30ng/ml</b>					
Não	18 (47,4)	69,9	62,2	62,2	0,020
Sim	20 (52,6)	95	95	95	

A sobrevida livre de recorrência de CHC dos pacientes que realizaram quimioembolização antes do transplante hepático está representada no gráfico 2.

**Gráfico 2.** Curva de sobrevida livre de recorrência de CHC dos pacientes que realizaram quimioembolização,  $P=0,104$ .



## VI. DISCUSSÃO

O transplante de fígado é atualmente a melhor alternativa para o tratamento do carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão que apresente contraindicação à ressecção (Bismuth et al., 1993). Quando esses critérios são rigorosamente aplicados, excelentes resultados de sobrevida são atingidos, podendo alcançar taxa de sobrevida livre de recorrência de 75% ou mais, em 4 anos (Iwatsuki et al., 1991; Mazzaferro et al., 1996; Jonas et al. 2001; Bertuzzo et al., 2011).

Encontramos taxas de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos de 74,5%, 70,5% e 70,1%, respectivamente, similares as taxas de sobrevida encontrada no estudo de Shimoda et al., 2004, que foram de 75%, 71% e 55% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. Takada et al., 2007, observaram taxa de sobrevida em 5 anos de 70% (Shimoda et al., 2004; Takada et al., 2007).

A sobrevida livre de recorrência de CHC foi de 85%, 83% e 83%, respectivamente, em 1, 3 e 5 anos. Mazzaferro et al., 1996 alcançaram sobrevida livre de recorrência de CHC em 4 anos de 83% e este tornou-se o limite aceito para transplante de fígado em muitos centros de referência (Mazzaferro et al., 1996; Sharr et al., 2014).

As principais variáveis que influenciaram adversamente a sobrevida livre de recorrência de CHC foram AFP pré-transplante >30ng/ml, CHC além dos critérios de Milão, tumor pouco diferenciado e presença de invasão microvascular, todos na análise do explante, confirmando tais variáveis como sendo um forte determinante de mau prognóstico.

Dessa forma, fica evidente que a aplicação dos critérios de Milão deve ser realizada de maneira cuidadosa para conseguir reduzir a presença desses fatores, e com isso obter melhores resultados na sobrevida, sobretudo, no contexto do nosso sistema público de saúde onde a otimização do procedimento deve ser maximizada.

A taxa de recorrência do CHC foi de 12,9% e o tempo mediano para recorrência foi de 4 meses. A presença de recorrência de CHC é uma variável adversa a sobrevida, sendo a principal causa de morte a longo prazo em 47% dos casos. A recorrência do CHC



ainda é um importante obstáculo para o sucesso do transplante hepático em pacientes com CHC, especialmente, quando os pacientes apresentam CHC foram do CM, invasão microvascular e pobre diferenciação tumoral na histologia do explante hepático.

Entre os anos 1970 e 1993, as elevadas taxas de recorrência de CHC eram um fator muito preocupante, chegando de 32% a 54% (Bismuth et al., 1993; Ishizaki e Kawasaki, 2008). Nesse período, as indicações para transplante de fígado eram menos seletivas. Com implementação dos critérios de Milão para seleção dos pacientes, houve uma grande redução de sua incidência. Entretanto, no estudo de Bertuzzo e et al., 2011, sua ocorrência oscilou entre 12% e 32% (Bertuzzo et al., 2011).

Embora os critérios de Milão ainda sejam os únicos critérios utilizados mundialmente para avaliar candidatos com CHC para transplante de fígado, muitos autores sugeriram que a sua fiabilidade como preditores de sobrevida após transplante de fígado é discutível (Jonas et al., 2001; Schwartz et al., 2008), porque eles não consideraram importantes fatores prognósticos de recorrência de CHC após transplante de fígado, quais sejam: invasão microvascular, macrovascular e grau de diferenciação tumoral (Jonas et al., 2001; Schwartz et al., 2008).

Todos os pacientes apresentavam CHC dentro dos critérios de Milão pelos dados de bioimagem antes do transplante hepático. No entanto, análise subsequente do explante revelou que 17,8% destes apresentaram CHC fora dos critérios de Milão.

Há uma discrepância entre os dados do exame de imagem pré-transplante e os resultados encontrados na histologia final do explante. Tal discrepância, também, foi observada no estudo de Bertuzzo et al., 2011, em 31,5% dos pacientes, em que 21,9% destes pacientes haviam sido subestadiados e 9,6%, superestadiados (Bertuzzo et al., 2011). Este problema surgiu desde o trabalho original de Mazzaferro et al., 1996, em que ocorreu um erro de estadiamento em 27% dos casos (Mazzaferro et al., 1996).

Outros estudos mais recentes descreveram um risco de estadiamento impreciso, variando de 15% a 46% (Yao et al., 2001; Kaihara et al., 2003; Cillo et al., 2004; Sotiropoulos et al., 2005). Este dado é de extrema importância, uma vez que os pacientes,

além dos critérios de Milão na histologia do explante hepático, tiveram uma menor sobrevida.

Além da baixa especificidade dos exames de imagem, outro possível fator que pode contribuir para essa discrepância é o fato de que muitos pacientes não têm acesso fácil aos exames periodicamente no Sistema Único de Saúde (SUS). De igual forma, não é possível o controle da qualidade dos exames de imagem realizados, já que cada paciente faz os exames em locais diferentes, sem complementaridade com a equipe de transplante. Ademais, existem dificuldades logísticas no SUS que dificultam o acesso a exames de qualidade e a efetividade na realização dos mesmos.

Outro dado que chama atenção é o de que 9 pacientes apresentaram CHCs incidentais, ou seja, não havia CHC no exame de imagem antes do transplante e apresentaram incidentalmente no estudo histopatológico do explante hepático. Isto mostra que há, também, uma incapacidade dos exames de imagem em diagnosticar CHCs pequenos. Estes pacientes apresentaram uma melhor sobrevida livre de recorrência de tumor que os outros pacientes, porém, não houve significância estatística.

Os níveis de alfafetoproteína  $\geq 30$  ng/mL pré-transplante tiveram associação com pior sobrevida livre de recorrência de CHC ( $P=0,020$ ), mas não houve relação com a sobrevida global. Vários estudos observaram que os valores de AFT  $>30$  ng/mL têm relação negativa com sobrevida livre de recorrência, na análise univariada, porém, na análise multivariada, não houve nenhuma relação (Varona et al., 2009; Bertuzzo et al., 2011).

O escore de MELD fisiológico foi  $\leq 15$  em 70% dos pacientes. Geralmente, os pacientes com CHC têm baixo grau de disfunção hepática e, portanto, MELD fisiológico baixo. Devido a isso, no Brasil e em outros países os pacientes com CHC recebem pontuação extra no MELD. O estudo de Freitas et al., 2007, mostra que os pacientes com CHC apresentam maior sobrevida que os pacientes não acometidos por esta neoplasia. Isso ocorre, devido a realização do transplante nos pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio menos avançado da cirrose (Freitas et al., 2007).

A infecção pelo vírus da hepatite C foi a causa subjacente da doença de base em 64,5% dos casos, porém, não se observou interferência significativa com a sobrevida. A infecção pelo vírus da hepatite C é responsável por 54% dos casos de CHC no Brasil (Goncalves et al., 1997; Carrilho et al., 2010). A recorrência do vírus da hepatite C no enxerto ocorreu em 40% dos pacientes, porém, não encontramos relação de significância estatística com a sobrevida. Outros estudos relataram a recorrência do vírus da hepatite C em mais de 90% dos casos (Wright et al., 1992; Dickson et al., 1996).

A sobrevida dos pacientes com *downstaging*, ou seja, que realizaram quimioembolização antes do transplante foi inferior a dos pacientes sem *downstaging*. Porém, não houve significância estatística. Alguns estudos demonstraram que *downstaging* é uma estratégia eficaz, pois pode evitar que o paciente seja excluído ou deixe de ser incluído na lista de transplante, uma vez que pode diminuir e retardar o crescimento tumoral (Yao et al., 2008; Ravaioli et al., 2008; Lewandowski et al., 2009).

## VII. CONCLUSÕES

1. A sobrevida geral dos pacientes com CHC submetidos a transplante de fígado em 1, 3 e 5 anos foi de 74,5%, 70,5% e 70,1, respectivamente, enquanto que a sobrevida livre de recorrência de CHC foi de 85,2%, 82,8% e 82,8%, respectivamente.
2. As características histológicas do tumor no explante hepático (pacientes além dos critérios de Milão, presença de invasão microvascular e pobre diferenciação tumoral) têm um impacto de prioridade sobre a sobrevida livre de recorrência de CHC.
3. A recorrência de CHC ainda é um importante obstáculo para a sobrevida a longo prazo, particularmente, para pacientes que apresentam na análise do explante CHC além dos CM, histologia adversa e presença de invasão microvascular.
4. Alfafetoproteína  $\geq 30$  ng/mL antes do transplante é um marcador prognóstico importante de pior sobrevida livre de recorrência de CHC.
5. A hepatite C é a causa maior de CHC na população estudada.
6. A gravidade da doença hepática, estimada pelos os escore de MELD e Child-Pugh não apresentou nenhuma relação com a sobrevida.
7. Observamos discrepâncias entre os resultados do exame de imagem pré-transplante de fígado e os resultados observados no estudo histológico do explante hepático.
8. Detectar os fatores de risco que agem de forma negativa na sobrevida global e livre de recorrência de CHC parece ser de fundamental importância, pois torna possível priorizar os pacientes da lista de espera, como também possibilita reformular condutas que reduzam a interferência de tais fatores na sobrevida desses pacientes.

## VIII. SUMMARY

### **SURVIVAL RATE OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA SUBMITTED TO LIVER TRANSPLANT IN A REFERENCE SERVICE IN BAHIA STATE.**

The liver transplant (LT) is a therapeutic option for the hepatocellular carcinoma (HCC). The long term results depend on facts associated to the tumor. **Objective:** to evaluate the survival rate of patients with HCC post-LT. **Methodology:** study of the retrospective *coorte*. All medical records of patients submitted to liver transplant (LT) that showed HCC in the explant histology, between the years of 2001 to 2013 were analyzed, totalizing 62 patients. The survival rate analysis was calculated using the Kaplan-Meier method, comparing the survival rate between the groups through the *log-rank* test. **Results:** 91.9 % of patients were male in the average age of 61 years old. The hepatitis C virus was the main etiology (64.5%) of the chronic liver parenchymal disease. The HCC patients' global survival rate submitted to LT was 74.5%, 70.5% and 70.1% respectively in 1, 3 and 5 years. The HCC recurrence rate was 12.9% and the average time for recurrence was 4 months. The recurrence-free survival rate of HCC was 85%, 83% and 83% respectively in 1, 3 and 5 years. The main variables that negatively influence the recurrence-free survival rate of HCC were: alpha-fetoprotein pre-LT >30ng/ml ( $P=0.02$ ); patients beyond Milan criteria ( $P<0.001$ ), poor tumor differentiation ( $P<0,001$ ) and presence of micro vascular invasion ( $P<0,001$ ). The main long term death cause was the HCC recurrence in 47%. **Discussion:** the main variables that negatively influence CHC's recurrence-free survival rate of HCC were those associated with the tumor's characteristics, what confirms that they are linked with poor prognosis. **Conclusions:** this study demonstrates demonstrates that TF is an effective treatment for patients with HCC within the Milan criteria. The HCC recurrence is still an important obstacle to the long term survival rate. Alpha-fetoprotein LT >30ng/ml, HCC beyond Milan criteria, poor tumor differentiation and presence of microvascular invasion, are predictors of the worse HCC recurrence-free survival rate.

**Key words:** 1. Liver 2. Hepatocellular carcinoma 3. Liver transplantation

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin MG, Wolf MP, Ten Brook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, Wong JB. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1468-75.
2. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* 2012;56(6):1384-91.
3. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol.* 2009;51(4):810-20.
4. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Semin Oncol.* 2012 Aug;39(4):410-33.
5. Bertuzzo VR, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Del Gaudio M, et al. Analysis of factors affecting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation with a special focus on inflammation markers. *Transplantation.* 2011;91(11):1279-85.
6. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):361-8.
7. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993;218(2):145-51.
8. Boin IF, Leonardi MI, Udo EY, Seva-Pereira T, Stucchi RS, Leonardi LS. [The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term]. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(4):275-83.
9. Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, et al. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2009;23(2):220-7.
10. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AeAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36.
11. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285-90.
12. Chisari FV. Unscrambling hepatitis C virus-host interactions. *Nature.* 2005;436(7053):930-2.
13. Choti MA. Transplantation versus resection for hepatocellular carcinoma in the mild cirrhotic: framing the debate. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(6):1021-2.
14. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb;239(2):150-9.

15. Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):296-8.
16. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
17. Dickson RC, Caldwell SH, Ishitani MB, Lau JY, Driscoll CJ, Stevenson WC, et al. Clinical and histologic patterns of early graft failure due to recurrent hepatitis C in four patients after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61(5):701-5.
18. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
19. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res*. 2007;37 Suppl 2:S88-94.
20. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease*. *Hepatology*. 2001;33(2):473-5.
21. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004;10(1):7-15.
22. Freitas ACT, Parolin MB, Stadnik L, Coelho JCU. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(3):1297.
23. Funovics JM, Fritsch A, Herbst F, Piza F, Muhlbacher F, Langle F, et al. Primary hepatic cancer-the role of limited resection and total hepatectomy with orthotopic liver replacement. *Hepatogastroenterology*. 1988;35(6):316-20.
24. Gheorghe L, Iaco S, Iacob R, Gheorghe C, Popescu I. Variation of the MELD score as a predictor of death on the waiting list for liver transplantation. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007;16(3):267-72.
25. Gomes MA, Priolli DG, Tralão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Ver Assoc Med Bras*. 2013;59(5):514-24.
26. Goncalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianopolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop*. 1997;39(3):165-70.
27. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol*. 2008;43(1):18-26.
28. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1991;214(3):221-8.
29. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

30. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, Oike F, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2003;75(3):S37-40.
31. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(2):169-77.
32. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1920-8.
33. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1085-105.
34. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-40.
35. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1174-80.
36. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
37. Masuzaki R, Karp SJ, Omata M. New serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2012;39(4):434-9.
38. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
39. Olthoff KM, Millis JM, Rosove MH, Goldstein LI, Ramming KP, Busuttill RW. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? *Arch Surg*. 1990;125(10):1261-6.
40. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153-6.
41. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
42. Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, et al. Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(10):1897-909.
43. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2547-57.
44. Reuben A. Child comes of age. *Hepatology*. 2002;35(1):244-5.



45. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG, et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(5):473-6.
46. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (São Paulo)*. 2012;10(3):278-85.
47. Santos CER. Tumores Primários do Fígado, In: Castro LS, Corrêa JHS. *Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrointestinal*. Rio de Janeiro, Revinter, 2005;417-429.
48. Schwartz ME, D'Amico F, Vitale A, Emre S, Cillo U. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Are the Milan criteria still valid? *Eur J SurgOncol.* 2008;34(3):256-62.
49. Shimoda M, Ghobrial RM, Carmody IC, Anselmo DM, Farmer DG, Yersiz H, et al. Predictors of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with Hepatitis C. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1478-86.
50. Sotiropoulos GC, Malagó M, Molmenti E, Paul A, Nadalin S, Brokalaki E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is clinical tumor classification before transplantation realistic? *Transplantation.* 2005;79(4):483-7.
51. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007;25(4):299-302.
52. Varona MA, Del Pino JM, Barrera M, Arranz J, Hernández BM, Perez HF, et al. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: a 12-year experience. *Transplant Proc.* 2009;41(3):1005-8.
53. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):279-89.
54. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology.* 1992;103(1):317-22.
55. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci.* 1990;20(2):98-105.
56. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival *Hepatology.* 2001;33(6):1394-403.
57. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48(3):819-27.

## X. ANEXOS

### ANEXO I. Ficha de coleta de dados

#### Ficha de coleta de dados

Centro de Transplantes do Hospital Português – Bahia

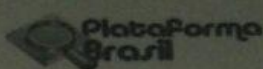
Pré-operatório	
<b>Identificação</b>	
Data da coleta: __/__/__	Horário da coleta: __ horas
Nº do prontuário _____	
Sexo: M ( ) F ( )	
Idade (anos) _____	
<b>Dados do doador</b>	
Idade (anos) _____	
Sexo: M ( ) F ( )	
Causa da morte _____	
Comorbidades do receptor: _____	
<b>Crítérios e Classificações</b>	
• Critérios de Milão: _____	
• Classificação Child: _____	
• Classificação MELD: _____	
• Downstaging: Sim ( ) Não ( )	
<b>Exames laboratoriais</b>	
• Alfafetoproteína _____	
• Pico de ALT: _____	
• Pico de AST: _____	
• Pico de GGT: _____	
Data do transplante: __/__/__	
Etiologia da doença parenquimatosa crônica do fígado: _____	
Intra-operatório	

Pós-operatório	
Drogas imunossupressoras: _____	
Complicação arterial e complicação da artéria hepática: _____	
Rejeição ao enxerto aguda: Sim ( ) Não ( ) Data __/__/__ Tratamento: _____	
Infecções Pós-operatório: incidência ( ), etiologia: _____	
Tempo de internamento na unidade de tratamento intensivo: _____	
Tempo de hospitalização _____	
Tempo de segmento- Óbito : Sim ( ) Não ( ) Data: __/__/__ Causa: _____	
<b>Características do tumor:</b>	
• Nº de nódulos: _____	
• Tamanho do tumor: _____	
• Tamanho somatório dos nódulos: _____	
• Tipo histológico: _____	
• Invasão macrovascular: Sim ( ) Não ( )	
• Invasão microvascular: Sim ( ) Não ( )	
Recorrência do CHC: Sim ( ) Não ( )	
Data da recorrência: __/__/__	
Recidiva de vírus da hepatite C: Sim ( ) Não ( )	

## ANEXO II. Parecer do comitê de ética em pesquisa com aprovação da emenda

JE=42/2014  
Emenda

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado em um serviço de referência no Estado da Bahia

**Pesquisador:** Raymundo Paraná Ferreira Filho  
**Área Temática:**  
**Versão:** 2  
**CAAE:** 31165214.8.0000.0049  
**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA  
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 843.779  
**Data da Relatoria:** 26/09/2014

**Apresentação do Projeto:**  
 Trata-se de um estudo transversal quantitativo retrospectivo a ser realizado a partir de dados coletados através da análise dos prontuários de 30 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular, que foram submetidos ao transplante hepático como terapia curativa registrados entre 2001 e 2014 no Centro de Transplante do Hospital Português, Salvador, Bahia. Objetiva-se avaliar a sobrevida de pacientes portadores de CHC pós transplantes de fígado no referido serviço.

**Objetivo da Pesquisa:**  
**Objetivo Primário:**  
 Avaliar a sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular pós transplantes de fígado em um centro de referência no Estado da Bahia.

**Objetivos Secundários:**  
 a. Identificar o perfil clínico de pacientes submetidos ao transplante de fígado como terapia curativa para carcinoma hepatocelular;  
 b. Possibilitar a definição de estratégias para o manejo terapêutico de pacientes submetidos ao transplante, visando maior sobrevida;

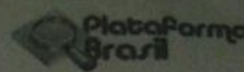
---

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela  
**UF:** BA  
**Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043  
**Fax:** (71)3283-8140  
**CEP:** 40.110-060  
**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

Página 01 de 0

Recebido em  
 04/11/14  
 [assinatura]

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 843.779

- c. Identificar as principais comorbidades que podem interferir na sobrevida destes pacientes;
- d. Avaliar etiologia da doença de base que levou ao desenvolvimento do CHC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Este estudo utilizará informações sobre seres humanos, obtidos de prontuários médicos, sem nenhuma intervenção com o paciente ou qualquer risco (sic). As informações obtidas através da análise dos prontuários serão utilizadas apenas no intuito de compor a presente monografia e serão divulgadas exclusivamente na apresentação do projeto de monografia, em congressos e/ou publicações em periódicos relacionados à área médica, sem a identificação dos pacientes.

**Benefícios:**

O carcinoma hepatocelular não está entre as neoplasias mais prevalentes no Brasil, no entanto apresenta alta letalidade, é a terceira causa de morte por câncer em nosso país. Dessa maneira trata-se de um problema de saúde pública de extrema relevância. A depender do estágio de evolução da doença, as alternativas terapêuticas curativas são muito limitadas, restringindo-se ao transplante hepático. Os resultados do transplante hepático dependem de uma gama de fatores relacionados ao receptor, à causa e à gravidade da hepatopatia, ao doador e ao enxerto, à experiência dos profissionais da equipe de transplantes, a intercorrências intraoperatórias, entre outros. É importante conhecer estes fatores para que se tenha a possibilidade de elaborar um modelo adequado de predição de sobrevida pós-transplante para ser aplicado no pré-transplante, com o intuito de melhorar a sobrevida do paciente pós transplante.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Foi feita uma solicitação de emenda para ampliação do prazo de coleta.

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

Não se aplica.

**Recomendações:**

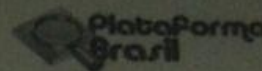
Não se aplica.

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

Solicitação de emenda devidamente justificada.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PROF. EDGARD SANTOS-  
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 843.779

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

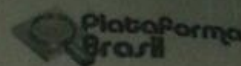
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela  
UF: BA  
Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8043  
Fax: (71)3283-8140  
CEP: 40.110-060  
E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PROF. EDGARD SANTOS-  
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 643.779

SALVADOR, 23 de Outubro de 2014

Assinado por:  
**REGINA SANTOS**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-6043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

**ANEXO III. Parecer do comitê de ética em pesquisa ( aprovação de projeto inicial)**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a transplante de fígado em um serviço de referência no Estado da Bahia

**Pesquisador:** Raymundo Paraná Ferreira Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31165214.8.0000.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 724.207

**Data da Relatoria:** 24/07/2014

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo transversal quantitativo retrospectivo a ser realizado a partir de dados coletados através da análise dos prontuários de 30 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma hepatocelular, que foram submetidos ao transplante hepático como terapia curativa registrados entre 2001 e 2014 no Centro de Transplante do Hospital Português, Salvador, Bahia. Objetiva-se avaliar a sobrevida de pacientes portadores de CHC pós transplantes de fígado no referido serviço.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular pós transplantes de fígado em um centro de referência no Estado da Bahia.

Objetivos Secundários:

- a. Identificar o perfil clínico de pacientes submetidos ao transplante de fígado como terapia curativa para carcinoma hepatocelular;
- b. Possibilitar a definição de estratégias para o manejo terapêutico de pacientes submetidos ao transplante, visando maior sobrevida;

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PROF. EDGARD SANTOS-  
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 724.207

- 1- Incluir o termo de anuência do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Português. PENDÊNCIA ATENDIDA.
- 2- Atualizar cronograma. PENDÊNCIA ATENDIDA.
- 3- Incluir Termo de Compromisso para Utilização de Dados em Prontuários. PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PROF. EDGARD SANTOS-  
UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 724.207

Situação: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 21 de Julho de 2014

---

Assinado por:  
REGINA SANTOS  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com