



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



Monografia

Aspectos clínicoepidemiológicos e biológicos de 70 pacientes com carcinoma hepatocelular acompanhados num centro de referência em Hepatologia da cidade do Salvador (Bahia, Brasil)

Vanessa de Souza Vila Nova

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Vila Nova, Vanessa de Souza

V696 Aspectos clinicoepidemiológicos e biológicos de 70 pacientes com carcinoma hepatocelular acompanhados num centro de referência em hepatologia da cidade do Salvador (Bahia, Brasil) / Vanessa de Souza Vila Nova. Salvador: VS Vila Nova, 2015.

viii, 44 fls.

Professora orientadora: Maria Isabel Schinoni.

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

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Carcinoma, hepatocelular. 3. Epidemiologia. I. Schinoni, Maria Isabel. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.36-006



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



Monografia

Aspectos clínicoepidemiológicos e biológicos de 70 pacientes com carcinoma hepatocelular acompanhados num centro de referência em Hepatologia da cidade do Salvador (Bahia, Brasil)

Vanessa de Souza Vila Nova

Professora orientadora: **Maria Isabel Schinoni**

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: *Aspectos clínicoepidemiológicos e biológicos, como fatores prognósticos, em pacientes com carcinoma hepatocelular acompanhados num centro de referência em Hepatologia da cidade do Salvador (Bahia, Brasil)*, de **Vanessa de Souza Vila Nova**.

Professora orientadora: **Maria Isabel Schinoni**

COMISSÃO REVISORA:

- **Maria Isabel Schinoni** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Luzimar Gonzaga Fernandez**, Professora do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Songeli Menezes Freire**, Professora do Departamento de Biointeração Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Andreia Guedes Oliva Fernandes**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

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.

Se procurar bem você acaba encontrando. Não a explicação (duvidosa) da vida, mas a poesia (inexplicável) da vida. (extraído do poema “Lembrete”, de Carlos Drummond de Andrade)

Aos meus Pais, **Angela Maria**
e **Carlos Henrique**, e aos
amados irmãos, Isadora e
Carlos Henrique Júnior

EQUIPE

- Vanessa de Souza Vila Nova, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: vs.vilanova@gmail.com
- Maria Isabel Schinoni, Professora Orientadora, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA. Correio-e: mariaschinoni4@gmail.com
- Vivianne Barreto de Mello, Colaboradora, Hospital Universitário Professor Edgard Santos/UFBA. Correio eletrônico: viviannemello@uol.com.br

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos
 - Ambulatório Professor Francisco de Magalhães Neto

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Maria Isabel Schinoni**, por todos os conhecimentos transmitidos, pela atenção e confiança em mim depositadas., Agradeço pela oportunidade de aprendizado na área da Hepatologia e por ter me proporcionado a chance de realizar um projeto de pesquisa ligado à Oncologia.
- ◆ À Doutora **Vivianne Mello**, pela colaboração durante o planejamento do projeto de pesquisa e pelo apoio com análise e revisão dos dados dos pacientes incluídos no estudo
- ◆ À colega **Fernanda Bastos**, pela imensa gentileza de me auxiliar com o preenchimento do banco de dados e comanálise dos resultados, meu muito obrigada
- ◆ À **Ednalva Neves de Oliveira**, arquivista do Ambulatório Magalhães Neto, pela atenção e cordialidade dispensadas durante o período de coleta de dados.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	
V. RESULTADOS	
V.1. Características epidemiológicas dos pacientes	18
V.2. Etiologia do carcinoma hepatocelular	19
V.3. Função hepática e características do tumor	19
V.4. Métodos diagnósticos e tratamentos mais utilizados	22
V.5. Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes	23
V.6. Hábitos de vida	24
V.7. Sorologias	24
V.8. Comorbidades mais frequentes	25
VI. DISCUSSÃO	27
VIII. CONCLUSÕES	32
IX. SUMMARY	33
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
XI. ANEXOS	39
•ANEXO I: Ficha de coleta de dados	40
•ANEXO II: Ofício (parecer) do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES, com aprovação da investigação	41

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS

- GRÁFICO 1.** Distribuição dos 70 casos de de pacientes diagnosticados por CHC entre 2011 e 2014 segundo o Escore de Child-Pugh **15**
- GRÁFICO 2.** Distribuição dos 70 casos de pacientes diagnosticados por CHC entre 2011 e 2014 segundo a Classificação BCLC **16**
- GRÁFICO 3.** Distribuição das modalidades terapêuticas mais aplicadas entre os 70 casos **17**
- GRÁFICO 4.** Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 de acordo com estadiamento do tumor **20**

TABELAS

- TABELA 1.** Características demográficas gerais dos 70 pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular **13**
- TABELA 2.** Distribuição da principais causas de hepatopatia crônica **14**
- TABELA 3.** Distribuição dos principais sinais e sintomas de hepatopatia ao diagnóstico **15**
- TABELA 4.** Distribuição da quantidade de lesões nodulares ao diagnóstico **16**
- TABELA 5.** Distribuição das lesões nodulares por tamanho **17**
- TABELA 6.** Dados laboratoriais dos 70 pacientes na consulta do diagnóstico **18**
- TABELA 7.** Medidas de tendência central de alfafetoproteína (AFP) de acordo com o estadiamento tumoral **18**
- TABELA 8.** Comorbidades encontradas nos 70 pacientes diagnosticados com CHC **20**

Lista de Abreviaturas

CHC	Carcinoma hepatocelular
HBV.....	Vírus da Hepatite B
HBC.....	Vírus da Hepatite C
SUS.....	Sistema Único de Saúde
DAF.....	Doença Alcoólica do fígado
EHNA.....	Esteatohepatite não-alcoólica
HH.....	Hemocromatose hereditária
AgHBs.....	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HDV.....	Vírus da Hepatite Delta
AFP.....	Alfafetoproteína
EASL.....	European Association for the Study of the Liver
BCLC.....	Barcelona Clinic Liver Cancer
AASLD.....	Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado

I. RESUMO

ASPECTOS CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICOS E BIOLÓGICOS DE 70 PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR ACOMPANHADOS NUM CENTRO DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA DA CIDADE DO SALVADOR (BAHIA, BRASIL).**Introdução:** O carcinoma hepatocelular (CHC) é o

câncer primário de fígado mais comum. Representa a terceira maior causa de morte por câncer no mundo e, no Brasil, está entre as dez principais causas de morte por câncer, em ambos os sexos. Sua etiologia é multifatorial, e o principal fator de risco é a cirrose, a qual pode ser causada por Hepatite B e C, abuso do consumo de álcool, dentre outros fatores. O prognóstico depende do estágio do tumor, do grau de disfunção hepática e da presença de sintomas relacionados ao câncer. O diagnóstico tardio é frequente, o que confere prognóstico ruim. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e obesidade têm sido associados a um pior prognóstico. **Objetivos:** Descrever os aspectos clínicoepidemiológicos e biológicos dos pacientes com CHC, avaliar frequência da etiologia mais comum e fatores preditivos de gravidade. **Metodologia:** Série de casos, com 70 pacientes diagnosticados com CHC entre janeiro de 2011 e agosto de 2014 em um centro de referência em Hepatologia. **Resultados:** Foram coletadas informações de 70 prontuários entre Junho e Setembro de 2014. Os indivíduos na sua maioria eram do sexo masculino (72,9%), com média de idade de 61,3 anos e pardos (60%). A etiologia mais comum encontrada na amostra foi a infecção pelo vírus da Hepatite C (60%) e o estágio BCLC B o mais frequente (45,7%). O tratamento mais indicado foi a quimioembolização arterial (34,3%) e a Hipertensão Arterial Sistêmica foi a comorbidade mais frequente (55,7%). **Discussão:** O presente estudo demonstrou que a infecção pelo VHC configura a etiologia mais frequente associada ao CHC, e o alcoolismo crônico representa um importante fator de risco para desenvolvimento do hepatocarcinoma. O diagnóstico foi feito tardiamente, sendo que menos de 30% dos pacientes recebeu indicação de tratamento curativo. **Conclusão:** O VHC foi a etiologia mais frequente associado ao CHC, o qual foi diagnosticado estágios mais avançados, denotando uma falha no Sistema Público em prevenir, diagnosticar e tratar as hepatopatias crônicas antes do desenvolvimento do CHC.

Palavras-chaves: 1. Carcinoma hepatocelular; 2. Carcinoma, hepatocelular; 3. Epidemiologia

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e biológicos como fatores prognósticos em pacientes acompanhados por carcinoma hepatocelular entre janeiro de 2011 e agosto de 2014 em um Centro de Referência em Hepatologia da cidade do Salvador, Bahia, Brasil

SECUNDÁRIOS

1. Descrever dados sócio-demográficos e biológicos de pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular
2. Avaliar qual é a etiologia de carcinoma hepatocelular mais frequente.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os tumores malignos do fígado podem ser primários ou secundários (metastáticos). Dentre os tumores primários do fígado, o carcinoma hepatocelular (CHC) ou hepatocarcinoma é o mais incidente em adultos, correspondendo a cerca de 70 a 85% desses tumores. Existem outros tipos histológicos menos comuns, como o colangiocarcinoma, o angiossarcoma primário hepático e o linfoma hepático primário (Gomes, 2013).

Globalmente, o CHC é considerado o quinto tumor sólido mais diagnosticado e a terceira maior causa de morte relacionada ao câncer no mundo. ^{2,3}A taxa de incidência ajustada por idade é de 16/100.000 habitantes. Na maioria dos casos (70 - 90%) o CHC se desenvolve em um quadro prévio de doença hepática crônica, sendo que sua taxa de incidência é heterogênea ao redor do mundo, uma vez que reflete as variações regionais dos principais fatores de risco. ³

A maior incidência de carcinoma hepatocelular é encontrada na região leste da Ásia e na África Sub-Saariana, onde o fator de risco dominante é a infecção crônica pelo vírus da Hepatite B (HBV, do inglês Hepatitis B Vírus), junto com a exposição à aflatoxina do tipo B1. Em contraste, nos países desenvolvidos, a incidência de casos de CHC é menor e a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV, do inglês Hepatitis C Virus) é o fator de risco principal junto com o abuso do álcool. ⁴

A incidência em homens costuma ser de 2 a 4 vezes maior que em mulheres. A faixa etária com maior predomínio nos Estados Unidos e Europa é observada entre a 6ª e

7ª década, enquanto que, nas áreas de grande incidência (Sudeste Asiático e África Subsaariana), o tumor ocorre em pacientes mais jovens, entre a 3ª e 5ª década.⁵

No Brasil, o CHC não está entre os 10 cânceres mais incidentes e os dados acerca de sua real incidência no país são escassos. No entanto, devido ao seu perfil agressivo, o tumor de fígado aparece entre as dez principais causas de morte por câncer no país, tanto entre mulheres quanto em homens. Os estados do Espírito Santo e da Bahia são os que apresentam maior incidência deste tumor.⁶ No município de São Paulo, segundo dados divulgados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a incidência do câncer primário de fígado foi de 2,07/ 100.000 habitantes.⁷

Os principais fatores de risco para o CHC incluem a infecção pelo HBV e HCV, a Doença alcoólica do fígado (DAF), a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). Causas menos comuns incluem exposição à aflatoxinas, hemocromatose hereditária (HH), Deficiência da Alfa1-Antitripsina, Hepatite autoimune, Cirrose biliar primária, algumas porfirias e a doença de Wilson.⁸

A infecção pelo vírus da Hepatite B é o fator de risco mais frequente, sendo responsável por mais de 50% dos casos de CHC em adultos no mundo. Em crianças, essa associação ocorre na grande maioria dos casos devido à transmissão vertical do vírus B pelas mães infectadas nas regiões endêmicas.^{5,9}

Apesar da infecção pelo HBV poder desencadear o surgimento do hepatocarcinoma mesmo na ausência de um quadro de cirrose, entre 70% a 80% dos pacientes com diagnóstico de CHC sofrem de cirrose hepática em decorrência da infecção

pelo HBV.¹⁰ Em casos onde a infecção pelo HBV é crônica, drogas antivirais podem anular a replicação viral na prevenção da progressão da doença hepática e, possivelmente, o surgimento de um tumor a longo prazo.

A implantação de rastreio eficaz ao doador de sangue, para o HBV na década de 1980 e para o HCV na década de 1990, constituem medidas que contribuíram para a redução na incidência de hepatites virais associadas a transfusões.¹

Entre os indivíduos infectados pelo HBV - com sorologia positiva para antígeno de superfície de Hepatite B (AgHBs) – o risco de desenvolver CHC é maior em homens idosos, expostos há muito tempo ao vírus, com história familiar de CHC, que consomem álcool ou tabaco, coinfectados por HCV ou vírus da hepatite delta (HDV), com níveis elevados de replicação viral de HBV, e/ou que foram infectados por HBV do genótipo C.¹¹

A incidência de carcinoma hepatocelular em indivíduos com cirrose causada pelo vírus da Hepatite C está entre 3 à 5%. O risco estimado de hepatocarcinoma é 15-20 vezes maior entre pessoas infectadas com HCV, comparativamente a não infectados.¹² O principal fator de risco para CHC em pacientes com Hepatite C crônica é a fibrose hepática avançada ou cirrose. De modo semelhante à ação do HBV, a carcinogênese associada ao HCV advém de um processo composto por etapas que envolvem um estado frequente de inflamação contínua, com estímulo à regeneração dos hepatócitos. Este processo transforma o parênquima hepático em nódulos fibrosos, característicos da cirrose, o que prepara o terreno para o surgimento de nódulos displásicos e de subsequentes mutações que resultam no desenvolvimento de CHC.¹³

A presença de outros fatores de risco combinados pode exercer um efeito sinérgico sobre o risco de desenvolvimento de câncer hepático em pacientes com Hepatite C crônica, tais como: sexo masculino, uso de álcool, coinfeção com HBV ou vírus da imunodeficiência humana, idade avançada, raça afroamericana, e provavelmente diabetes ou obesidade.¹⁴⁻¹⁵

O desenvolvimento de vacina eficaz para a infecção por HCV ainda não ocorreu devido à elevada taxa de mutação do vírus. Dessa forma, a prevenção da infecção pelo vírus C se baseia principalmente em evitar a transmissão viral através de sangue contaminado. A interrupção da evolução da forma aguda da doença hepática para uma forma crônica com o uso de drogas antivirais, como o interferon e os novos tratamentos com inibidores de proteases, podem prevenir o desenvolvimento de câncer hepático.¹

O consumo abusivo e prolongado de álcool, definido pela ingestão diária de 40-60 g, tomando como bebida padrão contendo 13,7 g de álcool, é outro importante fator de risco para o CHC, quer seja de forma isolada, ou combinada a outros fatores de risco, como a infecção por HVC ou HBV.¹³

Estudos apontam que o CHC foi 1,5 a 2 vezes mais frequente em obesos do que em não obesos, e que a probabilidade de desenvolver CHC é 2 vezes maior em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 do que nos não diabéticos.¹⁶⁻¹⁷ A esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) está presente em praticamente 90% das pessoas obesas e em quase 70% de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2. Essa é uma doença cujo espectro varia desde uma condição branda de esteatose até o estágio de esteatohepatite, o qual pode evoluir, através do processo crônico de inflamação e subsequente fibrose hepática, até alcançar a

fase cirrótica. A presença de cirrose é por si própria um fator de risco independente para o desenvolvimento de CHC.^{9, 18}

O CHC tem apresentação clínica muito variável, que depende principalmente da região geográfica e da incidência local e do tempo de diagnóstico, extensão do tumor e do estágio da doença hepática de base. No Ocidente, o CHC é mais comum em idades mais avançadas, sendo mais comumente diagnosticado em exames de triagem de pacientes de alto risco ou em casos de descompensação da doença hepática de base. Esses pacientes podem se apresentar assintomáticos ou as manifestações do CHC podem ser ocultadas pelas da cirrose ou da hepatite crônica subjacente.¹⁹

Há evidências de que existem diferenças entre a manifestação de sinais e sintomas iniciais do carcinoma hepatocelular em paciente cirróticos e não cirróticos. Sinais de descompensação de hepatopatia pré-existente e hepatomegalia são mais comuns em indivíduos com cirrose. Estes sinais incluem ascite, encefalopatia, icterícia e hemorragia digestiva por varizes gastroesofágicas. Os sintomas constitucionais, como perda de peso, anorexia e adinamia, além de distensão abdominal, estão mais associados a indivíduos não cirróticos.¹⁹

O CHC se dissemina por via hematogênica. Entre os sítios de metástase mais frequentes do CHC estão pulmão, ossos, e cérebro. As lesões metastáticas podem provocar hemorragias, resultando em hemoptise ou em hemorragia intracraniana. Nos ossos, podem provocar compressão de nervos periféricos ou cranianos. Além dessas localizações, podem ocorrer metástases para linfonodos e glândulas suprarrenais.¹

A detecção precoce do CHC é de primordial importância visto que o prognóstico para os doentes com CHC é, de maneira geral, reservado. A triagem para o CHC tenta reduzir a mortalidade ao detectar a neoplasia em estágios iniciais, tratáveis, sendo realizada por ultrassonografia (USG) a cada 6 meses em pacientes com alto risco para desenvolvimento do CHC.²⁰

A utilização da alfafetoproteína (AFP) como método de triagem aliada ao exame de ultrassom não é recomendada pelo Guideline de manejo do carcinoma hepatocelular da European Association for the Study of the Liver (EASL), uma vez que a AFP possui um desequilíbrio importante entre a sensibilidade e a especificidade e a combinação com o exame de ultrassonografia acarreta em aumento dos custos e da quantidade de resultados falsos positivos.²⁰. Apesar disso, altos níveis de AFP estão associados a piores prognósticos.²¹

Em 2010, os critérios de diagnóstico de carcinoma hepatocelular foram atualizados pela Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) (Bruix & Sherman, 2011). Nesse novo guideline, é recomendado a investigação com tomografia computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética com gadolínio para nódulos maiores de 1cm detectados por screening com ultrassonografia em pacientes com fígado cirrótico, sendo o diagnóstico firmado caso as lesões mostrem, no exame de imagem dinâmico, o característico padrão hipercaptante em fase arterial, com “wash-out” em fase venosa ou tardia³. Caso os achados sejam inconclusivos, deve-se repetir o exame ou deve-se utilizada outra técnica de imagem. A biópsia percutânea está indicada nos casos em que os resultados dos dois exames de imagem dinâmicos não foram suficientes para determinar o diagnóstico de CHC²⁰. Caso o resultado da biópsia seja negativo, deve-

se proceder seguimento com exames de imagem a cada 3 meses até a detecção do CHC ou o desaparecimento da imagem. Em pacientes com nódulos menores de 1 cm, é recomendado seguimento com ultrassonografia a cada 3 meses, e se após 2 anos os resultados não mostrarem crescimento, deve-se proceder com screening com ultrassom a cada 6 meses. O uso da alfafetoproteína como instrumento de screening e diagnóstico não é recomendado pois estudos demonstraram que esse marcador possui sensibilidade e especificidade inadequadas para um rastreio e diagnóstico correto (Singal et al., 2009).

Após diagnóstico, é necessário estadiar o tumor, o que permite avaliar o prognóstico e determinar o melhor manejo terapêutico para o paciente com CHC, sendo que a avaliação ideal deve considerar o estágio do tumor, o grau de disfunção hepática e a presença de sintomas relacionados ao câncer³. A classificação de estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) estratifica pacientes e os associa ao que seria o melhor tratamento plausível, sendo padronizado internacionalmente e recomendado pelos guidelines da EASL e da AASLD^{3,21}.

Um estudo recente realizado pelas equipes das unidades de hepatologia, de radiologia intervencionista e do departamento de gastroenterologia do hospital Virgen de la Salud, em Toledo, Espanha, atestou a eficácia da BCLC como forma de estratificação, além de sugerir que a inclusão da AFP como preditor prognóstico poderia ainda servir como fator de aperfeiçoamento.²¹

O sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) utiliza os critérios de *Child-Pugh*, o estado de desempenho, o tamanho tumoral, a multifocalidade e a invasão vascular ou disseminação extra-hepática para classificar o CHC em doença em estágio inicial

(BCLC 0 e A), CHC intermediário (BCLC B), CHC avançado (BCLC C) e CHC em estágio final (BCLC D).²⁰

Quando diagnosticado em fases iniciais, o carcinoma hepatocelular pode ser manejado com finalidade curativa através de ressecção cirúrgica, ablação ou transplante, sendo o último a opção terapêutica com menor taxa de recorrência e maior expectativa de sobrevida em 5 anos.³ Contudo, o transplante hepático só é tido como terapia plausível para o CHC quando dentro do chamado critério de Milão (tumor único menor de 5cm ou até três tumores menores de 3 cm, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática)^{3,22}.

Devido à escassez de doadores, o tempo de espera na fila de transplantes pode permitir o crescimento do tumor até um estágio considerado não transplantável, motivo pelo qual pacientes com expectativa de espera na fila do transplante maior do que 6 meses recebem terapêutica visada a atrasar o crescimento tumoral, podendo essa ser realizada por ablação, quimioembolização ou ressecção cirúrgica⁴. Em casos não transplantáveis, o uso de quimioembolização tem mostrado resposta objetiva em mais de 50% dos casos, garantindo melhor sobrevida⁴. Sorafenib, um agente inibidor de kinase recentemente desenvolvido, tem demonstrado atividades anti-proliferativa e anti-angiogênica animadoras no que diz respeito ao tratamento do CHC em estágio avançado⁴.

Estudos que demonstrem a incidência e os aspectos clinicoepidemiológicos do carcinoma hepatocelular no Brasil são escassos, especialmente quando se restringe a dados relacionados ao Estado da Bahia. Além disso, fatores como Diabetes Mellitus Tipo 2, obesidade e síndrome metabólica podem estar relacionados a um mau prognóstico em

pacientes com CHC²². O presente estudo tem como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas no momento do diagnóstico de hepatocarcinoma em pacientes atendidos em um Centro de Referência em Salvador, Bahia.

IV. METODOLOGIA

- **Tipo de estudo:** Série de casos com o objetivo de avaliar as características clínico-epidemiológicas e os possíveis fatores prognósticos de pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular no ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
- **População e local do estudo:** Pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular, decorrente de qualquer etiologia, matriculados no ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, da UFBA.
- **Amostra:** A amostra foi composta pela revisão de 70 prontuários dos pacientes matriculados no ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, da UFBA, que foram diagnosticados com carcinoma hepatocelular entre janeiro de 2011 e agosto de 2014. Foram revisados os dados das consultas iniciais, nas quais o diagnóstico de hepatocarcinoma foi confirmado, de modo que seja possível descrever as características dessa população no momento do diagnóstico.
- **Critérios de inclusão:** Pacientes com diagnóstico confirmado por exames de imagem e/ou histológicos de hepatocarcinoma celular entre janeiro de 2011 e agosto de 2014, matriculados no ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, da UFBA.

- **Critérios de exclusão:** Prontuários sem preenchimento de todas as variáveis necessárias para esse estudo.

- **Variáveis:** A coleta de dados dos prontuários de pacientes com hepatocarcinoma celular foi feita através de ficha específica (vide Anexo I), na qual constaram as seguintes variáveis: (1) **Sócio-demográficas:** sexo, idade, grupo racial, profissão, procedência e religião; (2) **Etiológicas:** HCV diagnosticado mediante exames de anti-HCV e HCV- RNA quantitativo; HBV diagnosticado mediante exames de anti-HBc, AgHBs e HBV-DNA quantitativo, Doença alcoólica do fígado (DAF), Esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), Hepatite B + consumo de álcool, Hepatite C + consumo de álcool, hepatite autoimune, outras causas; (3) **Característicos do tumor e sintomas associados:** tamanho, número e localização no diagnóstico, realização de screening, ascite, dor abdominal, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta por rompimento de varizes esofágicas, metástases, localização das metástases, Score de Child-Pugh, Classificação de BCLC (4) **Métodos diagnósticos:** TC, RNM, biópsia, USG, data do diagnóstico; (5) **Tratamento:** palição exclusiva, ressecção, transplante, ablação por alcoolização, ablação por radiofrequência, quimioembolização, Sorafenibe, data do início de tratamento, mudança de tratamento; (6) **Dados clínicos e laboratoriais:** peso, altura, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, AFP, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), fosfate alcalina (FA), bilirrubina total, uréia, creatinina, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, glicemia, hemoglobina, hematócrito, leucograma, albumina, plaquetas; (7) **Testes sorológicos:** AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, HBV-DNA quantitativo, Anti-HCV, HCV-RNA quantitativo, HIV, HTLV-1 e 2; (8) **Comorbidades:** Diabetes mellitus tipo 2, hipertensão porta clinicamente relevante, outras

neoplasias, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia, doença renal crônica, outras doenças; (9) **Óbito**: data do óbito.

- **Análise estatística**: Os dados foram registrados em planilha EXCEL[®], e analisados pelo *software* “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS, versão 17.0) no qual serão realizadas medidas de frequência, média e mediana, e gráficos de distribuição de frequências..

- **Fontes financiadoras**: Este projeto não prevê patrocinadores

- **Aspectos éticos**: Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Parecer nº 689.388/2014 – vide Anexo II)

V. RESULTADOS

V.1 Características epidemiológicas:

Durante o período compreendido entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Agosto de 2014, 81 pacientes foram atendidos no Centro de Referência, desses, 70 possuíam diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Foram excluídos 16 pacientes, desses, 2 apresentavam diagnóstico de hemangioma, 1 paciente com angiossarcoma, 1 paciente com adenocarcinoma de papila e 7 pacientes com prontuários com dados inconclusivos sobre o diagnóstico.

Como descrito na Tabela 1, dos 70 pacientes incluídos no estudo, 51 (72,9%) eram homens e 19 (27,1%) eram mulheres. A média de idade foi de 61,3 anos ($\pm 10,5$). A distribuição por grupos raciais foi: 42 (60%) pardos, 15 (21,4%) negros, 11 (11,4%) brancos e 1 amarelo (1,4%). Em 1 caso (1,4%), o grupo racial não foi identificado. 35 (50%) pacientes eram procedentes de Salvador e Região Metropolitana e 34 (48,6%), de cidades do interior da Bahia. As variáveis profissão e religião não foram registradas nos prontuários.

TABELA 1. Características demográficas gerais dos 70 pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular no ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgar Santos, da UFBA entre 2011 e 2014.^a

Características demográficas	
Idade	61,3 ($\pm 10,5$)
Gênero	
Feminino	19 (27,1)
Masculino	51 (72,9)
Grupo racial	
Amarela	1 (1,4)
Branca	11 (15,7)
Parda	42 (60)
Negra	15 (21,4)
Indígena	0
Sem informação	1 (1,4)
Procedência	
Salvador e Região Metropolitana	35 (50)
Interior do Estado	34 (48,6)
Sem informação	1 (1,4)

^a Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^b Valores expressos em média \pm desvio-padrão.

V.2 Etiologia do carcinoma hepatocelular

A infecção pelo vírus da Hepatite C foi a principal etiologia do carcinoma hepatocelular, presente em 42 pacientes (60%), sendo que 16 (22,9%) desses casos estavam associados com consumo de álcool. O vírus da Hepatite B foi a etiologia de base em 10 (14,3%) pacientes, e desses, 2 (2,9%) casos foram associados com consumo de álcool. Em 12 pacientes (17,1%), a Esteato-hepatite alcoólica isolada foi responsável pela hepatopatia, e entre as causas menos frequentes estavam a esteato-hepatite não alcoólica, em 3 pacientes (4,3%), hepatite autoimune, em 1 paciente (1,4%), e em 3 pacientes (4,3%), a causa da hepatopatia não foi identificada, sendo classificada como criptogênica. Os dados encontram-se descritos na Tabela 2.

TABELA 2. Distribuição da principais causas de hepatopatia crônica

Etiologia	n (%)
VHC	26 (37,1)
VHC e álcool	16 (22,9)
VHB	8 (11,4)
VHB e álcool	2 (2,9)
Doença alcoólica do fígado	12 (17,1)
Esteatohepatite não-alcoólica	1 (1,4)
Criptogênica	3 (4,3)
Hepatite autoimune	1 (1,4)
Cirrose biliar primária	1 (1,4)
Outras causas*	0
Total	70 (100)

*Colangite esclerosante primária. VHC: Vírus da hepatite C, VHB: Vírus da hepatite B

V.3 Função hepática e características do tumor

A presença de cirrose hepática foi investigada através da história clínica e foi confirmada por biópsia hepática, laudos de métodos de imagem e de elastografia hepática transitória (FibroScan®), e pela evidência de varizes esofágicas por exame de endoscopia digestiva, sendo encontrada em 54 (77%) dos pacientes, e em 12 (17,1%) essa informação não pode ser estabelecida. Os principais sinais e sintomas de hepatopatia investigados foram dor abdominal, ascite, encefalopatia hepática e sinais clínicos ou imagens compatíveis com a presença de hipertensão portal. 16 pacientes (22,9%)

apresentavam dor abdominal. A presença de ascite, graduada como leve foi encontrada em 18 pacientes (25,7%), moderada em 3 pacientes (4,3%) e grave em 2 pacientes (2,9%). 4 pacientes (5,7%) apresentavam encefalopatia hepática. A presença de hipertensão portal foi investigada com base na presença histórico de hemorragia digestiva alta e exames de endoscopia digestiva alta com achado de varizes esofágicas, sendo encontrada em 47 pacientes (67,1%). Os dados relacionados a sinais e sintomas da hepatopatia estão descritos na Tabela 3.

TABELA 3. Distribuição dos principais sinais e sintomas de hepatopatia ao diagnóstico

Aspectos clínicos	n (%)
Ascite	
Leve	18 (25,7)
Moderada	3 (4,3)
Grave	2 (2,9)
Dor abdominal	16 (22,9)
Encefalopatia hepática	4 (5,7)
Hipertensão portal	47 (67,1)

De acordo com o escore Child-Pugh, que avalia a reserva funcional hepática do paciente, 49 pacientes (70%) foram classificados como Child-Pugh A, 16 pacientes como Child-Pugh B (22,9%) e 5 pacientes como Child-Pugh C (7,1%), representados no Gráfico 1. Em relação ao estadiamento tumoral no momento do diagnóstico, baseado na Classificação BCLC, 20 pacientes (28,6%) foram classificados como BCLC A; 32 pacientes (45,7%), BCLC B; 12 pacientes (17,1%), BCLC C; e 6 pacientes (8,6%) como BCLC D, representados no Gráfico 2.

GRÁFICO 1. Distribuição dos 70 casos de pacientes diagnosticados por CHC entre 2011 e 2014 segundo o Escore de Child-Pugh.

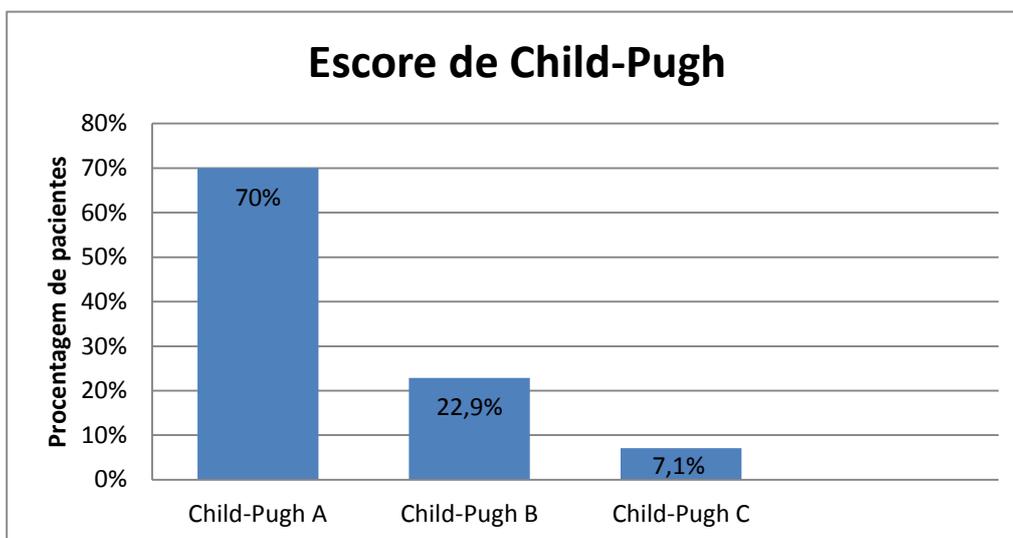
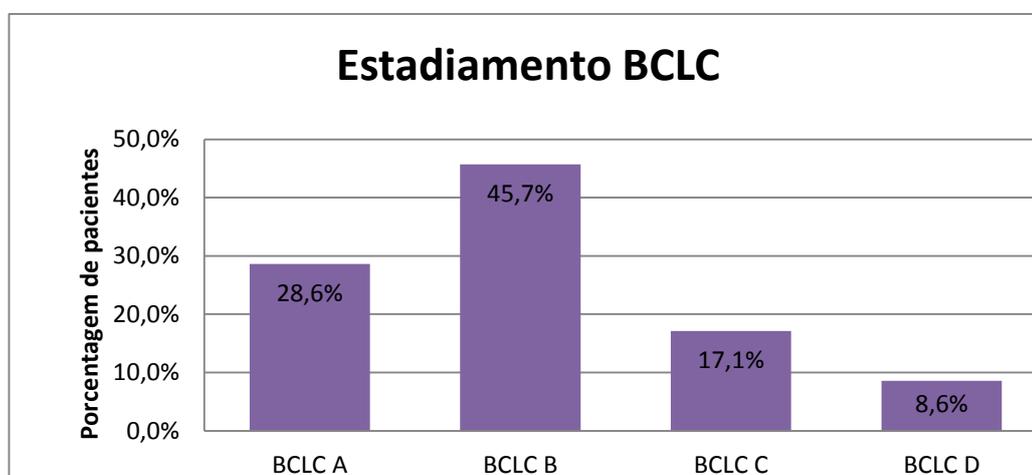


GRÁFICO 2. Distribuição dos 70 casos de pacientes diagnosticados por CHC entre 2011 e 2014 segundo a Classificação BCLC



Em relação às características do tumor, a quantidade de nódulos foi categorizada em 1, 2, 3 nódulos e múltiplas lesões nodulares quando houver mais de 3 nódulos. A maioria dos pacientes, 42,9% possuíam 1 nódulo ao diagnóstico. As demais categorias estão descritas na Tabela 4.

TABELA 4. Distribuição da quantidade de lesões nodulares ao diagnóstico

Quantidade de nódulos	n (%)
1 nódulo	30 (42,9)
2 nódulos	12 (17,1)
3 nódulos	7 (10)
Múltiplas lesões nodulares	21 (30)
Total	70 (100)

O tamanho médio dos tumores foi de 5,6 cm ($\pm 4,1$). O tamanho dos tumores foi dividido em 3 categorias, descritas na Tabela 5: tumores com mais de 1 cm e até 3 cm, tumores com mais de 3 cm e até 5 cm, e tumores com mais de 5cm. A maioria dos pacientes (n=27, 38,6%) possuem lesões com mais de 5 cm. Em 5 casos (7,1%), o tamanho do tumor não pode ser mensurado pelos exames de imagem, pois a doença não era restrita ao fígado. A presença de metástase, no momento do diagnóstico, ocorreu em 10 pacientes (14,3%), sendo os sítios de metástase mais acometidos: pulmão em 6 pacientes (8,6%), ossos em 1 paciente (1,4%), pulmão e ossos em 1 paciente (1,4%) e linfonodos paratraqueais em 2 pacientes (2,8%).

TABELA 5. Distribuição das lesões nodulares por tamanho

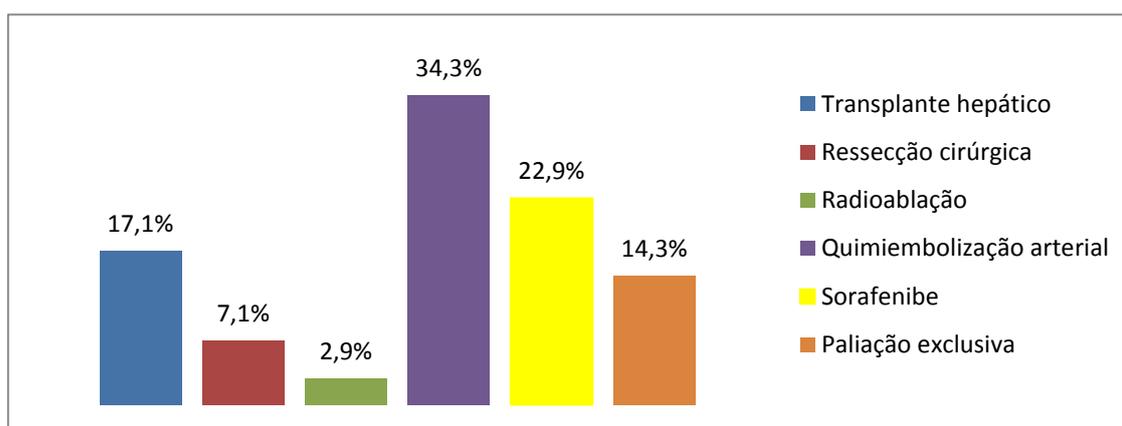
Tamanho das lesões nodulares (em cm)	n (%)
≥ 1 e ≤ 3	21 (30)
$\geq 3,1$ e ≤ 5	17 (24,3)
> 5	27 (38,6)
Lesões não mensuráveis	5 (7,1)
Total	70 (100)

V.4 Métodos diagnósticos e tratamento

Dos 70 pacientes estudados, 25 (35,7%) haviam realizado screening para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular, sendo que desses, 11(15,7%) pacientes foram classificados como estadio BCLC B, 9 (12,8%) pacientes, BCLC A, 4 (5,7%) pacientes, BCLC C, e 1 (1,4%) paciente, BCLC D. O método diagnóstico mais utilizado foi a Ressonância Magnética Nuclear (n=31, 44,3%). O tipo de tratamento indicado no diagnóstico mais frequente foi o paliativo, com o uso de quimioembolização arterial em 24 pacientes (34,3%) e quimioterapia com Sorafenibe (NEXAVAR®) em 16 pacientes

(22,9%). Dentre os tratamentos curativos, o transplante hepático foi o mais indicado, em 12 pacientes (17,1%), ressecção cirúrgica em 5 pacientes (7,1%) e ablação por radiofrequência em 2 pacientes (2,9%). Em 10 pacientes (14,3%), foi optado a palição exclusiva (tratamento sintomático). Os dados a respeito das modalidades de tratamento aplicadas estão representadas no Gráfico 3.

GRÁFICO 3. Distribuição das modalidades terapêuticas mais aplicadas entre os 70 casos.



V.5 Dados clínicos e laboratoriais

Os dados laboratoriais presentes nos prontuários (níveis de α -fetoporteína - AFP), transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), γ -glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas totais, bilirrubinas diretas (BD), proteínas totais, albumina, hemoglobina (HB), hematócrito (HT), leucograma, plaquetas, glicemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, ureia, creatinina, Tempo de protrombina e razão normalizada internacional (RNI) foram sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados laboratoriais dos 70 pacientes na consulta do diagnóstico

Variáveis	n	Mínimo	Máximo	Mediana	Média (\pm DP)
AFP	59	7	109.003	532.000	4.727,9 (15.070,7)
TGO	68	23	696,3	73	108,9 (121,7)
TGP	67	12	311	65	81,9 (57,7)
GGT	67	29	1.088	173	277,5 (237,7)
FA	62	34	1.388	233	285,8 (219,4)
Bilirrubina Total	65	0,2	8,7	1	1,3 (1,2)
Proteínas totais	40	6	9,5	7,2	7,3 (0,7)
Hemoglobina	65	6	16,8	13,1	12,9 (2,1)

Hematócrito	32	22,7	48,7	37,2	36,5 (6)
Leucograma	67	1660	13.410	5.300	5.892,8 (2.406)
Plaquetas	64	30.000	457.000	127.500	153.760,1 (91.304,2)
Glicemia	57	58	242	100	107,6 (36,4)
Colesterol total	34	72,9	303	161,5	168,2 (46,9)
HDL	30	22	83	41,5	45,1 (15)
LDL	29	43,6	251	106	113,7 (47,8)
Triglicérides	29	60	490	98	133,2 (97,7)
Uréia	64	2,8	158	32	37,3 (24,7)
Creatinina	64	0,4	2,8	0,8	0,9 (0,4)
TP	53	0,3	102	0,7	8,8 (23,9)
RNI	39	0,9	2,1	1,2	1,2 (0,2)

TABELA 7. Medidas de tendência central de alfafetoproteína (AFP) de acordo com o estadiamento tumoral.

BCLC Inicial	n	Mediana	Média (± Desvio padrão)
A	4	297,5	288,5 (293,7)
B	11	1544	17737,5 (32481,2)
C	2	3656,5	3656,5 (4475,2)
D	1	90	90
Total	18	542	11315 (26294,6)

V.6 Hábitos de vida

Características como etilismo e tipo de bebida foram pesquisadas nos prontuários dos pacientes selecionados. O etilismo, definido como a ingestão de mais de 40 g/dia de álcool por mais de 5 anos seguidos, estava presente em 47 pacientes (67,1%). O tipo de bebida mais usada dentre aqueles que confirmaram etilismo foi o consumo combinado de bebidas fermentadas e destiladas, em 14 casos (20%), seguida de fermentados em 13 casos (18,6%), destilados em 11 prontuários (15,7%) e em 32 casos (45,7%), o tipo de bebida consumida não foi informado. 29 pacientes (41,4%) eram tabagistas, 22 pacientes (31,4%) negaram tabagismo, e em 19 prontuários (27,1%) não havia registro a cerca desse dado. Dos 47 pacientes que eram etilistas no momento do diagnóstico, 13 (18,5%) foram classificados com o estadio BCLC A, 23 (32,8%) como BCLC B, 9 (12,8%) como BCLC C, e 2 (2,8%) como BCLC D. Dentre os 29 pacientes tabagistas, 7 (10%) eram BCLC A, 15 (21,4%), BCLC B, 6 (8,5%), BCLC C, e 1 (1,4%), BCLC D.

V.7 Sorologias

O registro de sorologias para Hepatite B, Hepatite C, HIV e HTLV-1 e 2 foram pesquisados nos prontuários. O AgHBs foi reagente em 10 (14,3%) pacientes, o Anti-HCV foi reagente em 42 casos (60%), o HTLV 1 e 2 foi positivo em 1 caso (1,4%) e o HIV também foi positivo em 1 caso (1,4%).

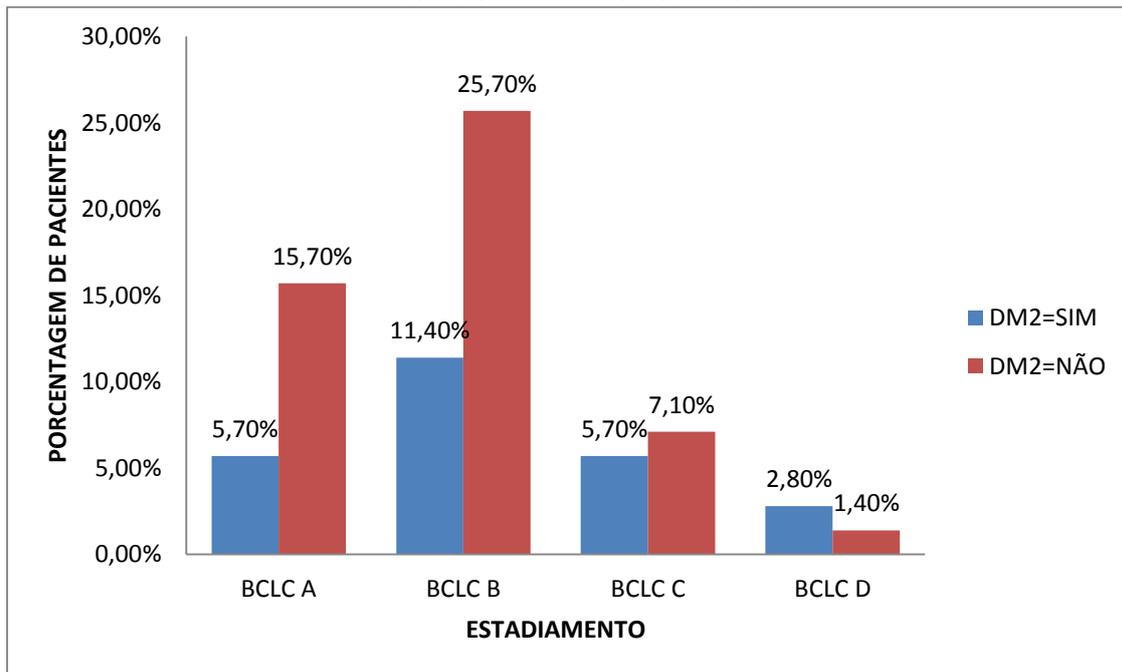
V.8 Comorbidades

Como mostrado no Tabela 8, dentre as comorbidades pesquisadas, 18 pacientes (25,7%) possuíam Diabetes Mellitus Tipo 2, 39 pacientes (55,7%) eram portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Obesidade foi encontrada em 8 pacientes (11,4%) e dislipidemia em 5 pacientes. Nos estádios BCLC A, B e C, a maioria dos pacientes não era diabética, sendo que apenas no estágio D, essa relação era inversa, como ilustrado no Gráfico 4. Em relação à presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dos 39 pacientes hipertensos, 15 pacientes (21,4%) eram do estágio BCLC A, 15 (21,4%), do BCLC B, 6 (8,5%), do BCLC C e 3 (4,2%) pacientes eram BCLC D.

TABELA 8. Comorbidades encontradas nos 70 pacientes diagnosticados com CHC

Comorbidades	N Casos (%)		
	Sim	Não	Sem registro
Diabetes Mellitus Tipo 2	18(25,7)	35 (50)	17 (24,3)
Hipertensão Arterial Sistêmica	39 (55,7)	17 (24,3)	14 (20)
Obesidade	11(15,7)	24 (34,2)	35(50)
Dislipidemia	5	13 (18,6)	52 (74,3)

GRÁFICO 4. Distribuição dos pacientes com de Diabetes Mellitus Tipo 2 de acordo com estadiamento do tumor



VI. DISCUSSÃO

O hepatocarcinoma celular é uma neoplasia com distribuição variada ao redor do mundo, apresentando fatores etiológicos específicos, dentre os quais os mais frequentes são infecção pelo HBV e HCV. Globalmente, o CHC é o quinto tumor sólido mais comum entre homens adultos e o sétimo em mulheres (Jemal et al., 2011). No entanto, frequentemente a evolução da doença é silenciosa e o diagnóstico é tardio, conferindo um prognóstico pobre e sendo responsável por cerca de 600 mil mortes todos anos (Parkin et al., 2005). Estudos recentes apontam uma tendência crescente no número de casos de hepatocarcinoma em regiões com baixa prevalência, com Estados Unidos e Canadá, recentes, a qual vem sendo relacionada ao aumento no número de infectados pelo VHC (Davila et al., 2004).

A América do Sul é apontada com uma região de baixa incidência de casos de hepatocarcinoma, com taxas que variam entre 3,7 a 5 casos/100 mil habitantes (Parkin et al., 2005; Fassio et al., 2010). No Brasil, os fatores etiológicos exibem variação de acordo com a região geográfica, e são escassos os estudos que apresentem dados sobre incidência do CHC e aspectos clinicoepidemiológicos dos pacientes no Estado da Bahia. Os dados epidemiológicos mais recentes sobre hepatocarcinoma no Brasil são principalmente provenientes de dois inquéritos nacionais realizados em 1997 e em 2009 (Gonçalves et al., 1997 e Carrilho et al., 2010) e por estudos de série de casos conduzidos em Minas Gerais (Osório et al., 2013) e Espírito Santo (Gonçalves et al., 2014).

Neste estudo, o carcinoma hepatocelular foi predominante no sexo masculino, com uma razão homem/ mulher de 2,68:1, a qual é condizente com os dados da literatura, que variaram entre 2,4:1 (Parkin et al., 2005), 3:1 (Gonçalves et al., 1997) e

3,4:1 (Carrilho et al., 2010). A média de idade encontrada (61,3 anos) foi similar à média observada em áreas de baixa e intermediária incidência de CHC, onde é mais comum a ocorrência acima dos 50 anos de idade (Bosch et al., 2005), e onde os principais fatores de risco são a infecção pelo HCV e o alcoolismo crônico. Pelo contrário, em regiões onde a infecção pelo HBV é endêmica e o contágio por transmissão vertical é mais frequente, o CHC costuma se apresentar mais precocemente, em média aos 33 anos (Prates & Torres, 1965).

A variedade de fatores etiológicos observados nesse trabalho está de acordo com os dados presentes na literatura sobre as múltiplas causas que contribuem para o desenvolvimento do hepatocarcinoma. Nessa série de casos, a infecção pelo HCV foi fator de risco predominante, presente em 60% dos casos de CHC, seguida pela Doença Alcoólica do Fígado e pela infecção pelo HBV. Esse achado corrobora os dados registrados no mais recente inquérito nacional realizado por Carrilho et al. (2010), o qual mostrou que principal etiologia relacionada ao CHC foi a infecção pelo HCV em 54% dos casos, seguido pelo HBV (16%) e pelo alcoolismo crônico (14%). No primeiro inquérito nacional, conduzido por Gonçalves et al. (1997), a infecção pelo HBV encontrava-se como o principal fator de risco dentre os pacientes com hepacarcinoma, em 41,6% dos casos, seguido pelo alcoolismo (37%) e pela infecção por HCV 26,9%). Ainda no mesmo estudo, Gonçalves et al. (1997) mostra que, no Estado da Bahia, entre os anos de 1992 e 1994, a infecção pelo VHB foi a etiologia mais frequente, sendo encontrada em 45% dos casos de hepatocarcinoma. Esse dado sugere uma mudança no perfil epidemiológico das hepatites no na Bahia. A queda no número de casos de Hepatite B pode ser o reflexo da implementação da política nacional de vacinação contra Hepatite B durante a no início dos anos 90 (Silva & Figueiredo, 2006). Em relação ao VHC, cujo

genoma só foi identificado em 1989, as medidas de detecção e prevenção se deram mas tardiamente, com o estabelecimento da triagem sorológica em bancos de transfusão no início da década de 90 e da notificação compulsória da detecção da Hepatite C em 1996, o que em parte pode estar relacionado com o incremento dos casos de VHC como etiologia de base do hepatocarcinoma (Silva-Jr & Figueiredo, 2006).

Além das hepatites virais, outros fatores etiológicos se mostraram importantes no desenvolvimento do hepatocarcinoma. Em nosso estudo, o alcoolismo crônico foi observado em 42,9% dos casos (17,1% como fator etiológico isolado; 22,9% em associação com o VHC e 2,9%, com o VHB), sendo similar com os dados registrados em estudo realizado no Estado do Espírito Santo, o qual reportou essa associação (Gonçalves et al., 2014), o que denota a importância do abuso do álcool na desenvolvimento do CHC. A literatura mostra que o alcoolismo crônico em associação com hepatites virais contribui para o aumento na progressão das lesões hepáticas relacionadas à infecção viral (Donato et al. 2002; Morgan et al., 2004), resultando em uma manifestação do hepatocarcinoma em idades mais precoces, o que não foi observado nessa série de casos.

A proporção de pacientes que se apresentavam com cirrose confirmada quando do diagnóstico do carcinoma hepatocelular foi ligeiramente menor do que a média reportada na literatura, na qual 80 a 90% dos pacientes com CHC são cirróticos (El-Serag, 2012). Dada a reserva hepática ser abundante, e devido à progressão silenciosa das hepatopatias crônicas virais, não é infrequente que os pacientes hepatopatias crônicas desconheçam sua condição clínica e busquem auxílio médico apenas quando começam a manifestar sintomas de descompensação hepática em decorrência da cirrose ou da progressão do tumor. Desse modo, a confirmação da presença de cirrose é, muitas vezes, dificultada

pois uma grande parcela dos pacientes envolvidos nesse estudo não possuíam acompanhamento prévio em serviço de Hepatologia, ou pela grande demanda de realização de exames como biópsia hepática e FibroScan® ser preenchida pelos pacientes com hepatopatias virais que também são acompanhados no mesmo Centro de Referência.

Em relação ao quadro clínico no momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes (70%) se apresentavam com reserva funcional hepática compensada (Child-Pugh A) e com hipertensão portal. No entanto, apenas 28,6% dos pacientes foram classificados como BCLC A, estágio no qual podem se beneficiar de tratamento curativo com ressecção cirúrgica ou transplante hepático, achado que coincide com os dados da literatura de que cerca de 30% dos pacientes com CHC são diagnosticados no estágio inicial da doença (Forner et al., 2009; Bruix et al., 2011). A modalidade diagnóstica mais utilizada foi a ressonância magnética, em 44,3%, um método não invasivo, que está de acordo as recomendações para realização de exames de imagem dinâmicos pelos guidelines internacionais para diagnóstico do carcinoma hepatocelular. Contudo, apenas 35,7% dos pacientes que foram diagnosticados com CHC vinham estavam realizando screening com ultrassonografia a cada 6 meses em serviço de Hepatologia. Esse dado reflete que em oferta serviços de rastreamento para o CHC não atende a demanda do público em risco. Isto pode estar relacionado ao fato de a doença exibir uma progressão silenciosa, o que atrasa a chegada do usuário ao serviço e referência, bem como a limitada oferta de testes triagem para detecção de indivíduos infectados por hepatites virais em nosso meio.

Em relação à modalidade de tratamento, a quimioembolização arterial é modalidade terapêutica mais empregada para pacientes com hepatocarcinoma no país (Carrilho et al. 2010), estando de acordo com os achados desse estudo, no qual a quimioembolização arterial foi indicada a 34,3% dos pacientes. Modalidades terapêuticas curativas foram indicadas a apenas 24,2% dos pacientes, sendo o transplante hepático a

mais frequente. A maioria dos pacientes em estágio avançado de CHC receberam indicação de tratamento com Sorafenib, droga que provou aumentar a taxa de sobrevida e preservar a função hepática em pacientes com estágio avançado da doença (Llovet et al., 2008).

Com respeito a outras comorbidades concomitantes, o estudo buscou identificar se havia uma frequência de Diabetes Mellitus dentre os pacientes em estágios mais avançados da doença. A literatura evidencia que, entre pacientes com VHC e a cirrose avançada, a presença de Diabetes Mellitus aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (Veldt et al., 2008; Wang et. al, 2011). Em nosso estudo, presença de Diabetes Mellitus foi mais frequente entre os pacientes com VHC e os estágio intermediário BCLC B, o que sugere o sinergismo de ambas as comorbidades no desenvolvimento e na gravidade do hepatocarcinoma.

Esse foi um estudo piloto que buscou descrever características epidemiológicas e clínicas dos pacientes diagnosticados com hepatocarcinoma no momento do diagnóstico em um Ambulatório de Hepatocarcinoma em Salvador. As limitações desse estudo foram principalmente a falta de preenchimento dos dados, principalmente pela dinâmica do atendimento no serviço ambulatorial não permitir o registro de todas as informações presentes no questionário desse estudo. Como a metodologia do estudo se deteve a coletar as informações dos registros das primeiras consultas nas quais o diagnóstico foi firmado, não puderam ser coletados dados como tempo de espera até o tratamento e a sobrevida dos pacientes. Dessa forma, faz-se necessário a realização de estudos prospectivos para avaliar os fatores prognósticos e impacto do tratamento na sobrevida desses pacientes.

VII. CONCLUSÕES

1. A infecção pelo VHC foi a etiologia mais frequente associada ao carcinoma hepatocelular nesse estudo, estando de acordo com os dados da literatura
2. A grande maioria dos pacientes foi diagnosticada em um estágio tardio da doença, onde terapias curativas não podem ser oferecidas, o que denota uma falha no sistema pública em diagnosticar a população com fatores de risco para hepatopatias crônicas e em oferecer um serviço de rastreio aos pacientes com alto risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular
3. Comorbidades como o Diabetes Mellitus foram mais frequentes em pacientes com Hepatite C crônica e em estágios mais avançados, o que demonstra ser um fator de risco e de gravidade para o desenvolvimento do hepatocarcinoma

VIII. SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF 70 PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA FOLLOWED IN A REFERENCE CENTER IN HEPATOLOGY IN THE CITY OF SALVADOR (BAHIA, BRAZIL).

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary cancer of the liver. It is the third leading cause of cancer death in the world and in Brazil is among the ten leading causes of cancer death in both sexes. Its etiology is multifactorial, and the primary risk factor is cirrhosis, which may be caused by Hepatitis B and C, abuse of alcohol consumption, among other factors. The prognosis depends on the tumor stage, the degree of liver dysfunction and the presence of symptoms related to cancer. Late diagnosis is frequent, which gives poor prognosis. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and obesity have been associated with a worse prognosis. **Objectives:** To describe clinical and epidemiological and biological aspects of patients with HCC, assess frequency of most common etiology and predictive factors of gravity. **Methodology:** case series of 70 patients diagnosed with HCC between January 2011 and August 2014 at a referral center in Hepatology. **Results:** Data from 70 medical records were collected between June and September 2014. Individuals mostly were male (72.9%) with mean age of 61.3 years and mulattos (60%). The most common etiology was infection by the Hepatitis C (60%) and BCLC stage B the most common (45.7%). The best treatment was arterial chemoembolization (34.3%) and systemic arterial hypertension was the most frequent comorbidity (55.7%). **Discussion:** The present study demonstrated that HCV infection sets the most frequent cause associated with CHC, and chronic alcoholism is a major risk factor for the development of hepatocellular carcinoma. The diagnosis was later, with less than 30% of patients received curative treatment indication. **Conclusion:** HCV was the most frequent cause associated with HCC, which was diagnosed later stages, indicating a failure in the public system in the prevention, diagnosis and treatment of chronic liver disease prior to the development of HCC.

Key words: 1.Carcinoma hepatocellular, 2. Carcinoma, hepatocelular, 3. Epidemiology

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Current Opinion Gastroenterology*. 2012; 28:230 -238.
- Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384–91.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.
- Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138: 1747–54.
- Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138: 513–21.
- Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323.
- Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* 2012;56:908-943.
- EASL. Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–64.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999; 340:745-750.

- El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460–8.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127: S35-S50
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
- Forner, A.; Llovet, J. M.; Bruix, J. Hepatocellular Carcinoma. *The lancet*. 2012; 379: 1245 – 1255.
- Gomes MA. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras*. 2013.
- Gómez RR, Romero MR, Artaza TV, Frutos CG, Dopazo JJC, Pérez G de la C, et al. The value of Barcelona clinic liver cancer and AFP in the prognosis of HCC. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2012; 104: 298 – 304.
- Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1997;39:165–70.
- Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:69.
- Lutwick L. Relation between aflatoxin, hepatitis-B virus, and hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1979; 313:755–7.
- Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30A:344–50.

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–9.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 de março de 2005 [citado 1 de novembro de 2014];55(2):74–108. Recuperado de: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.55.2.74>
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; 11: 74-80.
- Santos CER. Tumores Primários do Fígado, In: Castro LS, Corrêa JHS. Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrointestinal. Rio de Janeiro, Revinter. 2005; 417-429.
- Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 957–963.
- Silva J JB Da, Figueiredo GM. Hepatite Como Problema de Saúde Pública: O Brasil está atento. *Gaz Médica da Bahia* [Internet]. 2006 [citado 21 de outubro de 2015];76(I):S2–4. Recuperado de: <http://www.gmbahia.ufba.br/ojs/index.php/gmbahia/article/viewFile/303/293>
- Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*. 2004;127:1372–80, doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.020.

- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37–47. [[PubMed](#)]
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical Management of Hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000
- EASL Conference. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-430.
- Forner A, Ayuso C, Isabel RM, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)* 2009;132(7):272-287.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378–390.

X. ANEXOS

ANEXO I

FICHA DE REGISTRO DE DADOS

1. DADOS DEMOGRÁFICOS:

Iniciais do paciente:

Número do prontuário:

Data da Coleta:

Sexo: M () F ()

Idade:

Raça: Amarela () Branca () Parda () Preta () Indígena ()

Profissão:

Procedência:

Religião:

2. DADOS ETIOLÓGICOS:

HCV: Sim () Não ()

Genótipo: Carga viral: Ano do diagnóstico:

HBV: Sim () Não ()

Genótipo: Carga viral: Ano do diagnóstico:

Doença alcoólica do fígado (DAF): () Criptogênico: ()

VHC +OH: () EHNA: ()

VHB +OH: () Hepatite autoimune: ()

Esteatose hepática não alcoólica (EHNA): () Outras causas

EHNA + OH: ()

3. CARACTERÍSTICAS DO TUMOR:

Tamanho:

Número:

Localização ao diagnóstico:

Screening: () 0 – Não / 1 – Sim

Ascite: 0 - Não / 1 - Leve / 2 – Moderada/ 3 - Grave

Dor Abdominal: 0 – Não / 1- Sim

EH: 0 - Não / 1 - 1-2 / 2 - 3-4

HDA por VE: 0 - Não / 1 - Sim

Metástases: () 0 – Não / 1 – Sim

Localização: () P – pulmão/ O- Ossos/ S – sólidos

Classificação de Child - Pugh : A / B / C (Pontos:.....)

Classificação BCLC: A1 / A2 / A3 / A4 / B / C / D: _____

Escala de Fibrose (METAVIR) : F1/F2/F3/F4 _____

4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

TC: ()

RNM: ()

USG: ()

Biópsia: ()

Data do diagnóstico: ()

5. TRATAMENTO: () 0 – Palição exclusiva 1 - Ressecção 2 – Transplante 3 – ablação por alcoolização

4 - ablação por radiofrequência 5 – quimioembolização 6- Sorafenibe

Data do início de tratamento:/...../.....

Mudança de tratamento: () 1 – sim 2 – não Qual? _____

6. DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Peso:	Altura:	Circunferência abdominal:	
Imc: . IMC: < 25 ()	25 – 27 ()	27 – 30 ()	30 < ()
Afp		Ldl:	
Ast		Hdl:	
Alt		Glicemia:	
Ggt		Sobrecarga de ferro sérica:	
Fa		Sobrecarga de ferro na biópsia:	
Bilirrubina total		Hb:	
Uréia		Ht:	
Creatinina		Leucograma:	
Colesterol total		Albumina:	
Triglicérides:			
Plaquetas:			

Etilismo: () 0 – Não / 1 – Sim

Que tipo de bebida?

Quantidade/ semana?

Tabagismo: () 0 – Não / 1 – Sim

Que tipo de fumo?

Quantos maços por semana:

7. Testes sorológicos

Data do exame: ___/___/_____

Hepatite B:

AgHBs,

AgHBe,

anti-HBe,

anti-HBs,

HBV-DNA quantitativo: UI/mL ou cópias/mL

Hepatite C:

Anti-VHC:

VHC-RNA :

cópias/mL

HIV:

HTLV-1 e 2:

UI/mL ou

8. Co-morbidades:

Diabetes melitus tipo 2 ()

Hipertensão porta clinicamente relevante ()

Outras neoplasias ()

Hipertensão arterial sistêmica ()

Obesidade ()

Dislipidemia ()

Doença renal crônica ()

Outras doenças

9. Data do óbito:/...../.....

Causa: ()

ANEXO II

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) – UFBA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS-
UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS PERFIS EPIDEMIOLÓGICO, BIOLÓGICO E CLÍNICO COMO FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA DO AMBULATÓRIO MAGALHÃES NETO, SALVADOR-BA

Pesquisador: Maria Isabel Schinori

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30300514.4.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 689.388

Data da Relatoria: 26/06/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de corte transversal com a revisão de prontuários de pacientes com carcinoma hepatocelular visando caracterizar o perfil dessa população, a frequência da etiologia mais comum e os fatores preditivos de gravidade.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil e os fatores preditivos de gravidade dos pacientes acompanhados por carcinoma hepatocelular no Ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, da UFBA, em SSA-BA.

Objetivo Secundário:

Descrever dados sócio-demográficos, biológicos, bioquímicos, e analisar o papel como fatores preditivos de gravidade a partir da revisão de prontuários de pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular acompanhados no Ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, da UFBA, em SSA-BA. Avaliar qual é a etiologia de carcinoma hepatocelular mais frequente em nosso meio.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Genésia **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: 059.300

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: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 17 de Junho de 2014

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

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