



INGRID LAISE VIVAS SILVA

**VALIDAÇÃO DO ESCORE PAGE-B COMO
PROGNÓSTICO DE EVOLUÇÃO PARA
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) NA
HEPATITE B CRÔNICA, NA POPULAÇÃO
BRASILEIRA**

**Salvador
2023**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



INGRID LAISE VIVAS SILVA

**VALIDAÇÃO DO ESCORE PAGE-B COMO PROGNÓSTICO DE
EVOLUÇÃO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) NA
HEPATITE B CRÔNICA, NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Salvador
2023

INGRID LAISE VIVAS SILVA

**VALIDAÇÃO DO ESCORE PAGE-B COMO PROGNÓSTICO DE
EVOLUÇÃO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) NA
HEPATITE B CRÔNICA, NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Isabel Schinoni
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Liliane Elze Falcão
Lins Kusterer

Salvador
2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Silva, Ingrid Laise Vivas

Validação do escore PAGE-B como prognóstico de evolução para carcinoma hepatocelular (CHC) na hepatite B crônica, na população Brasileira. / [Manuscrito]. Ingrid Laise Vivas Silva, Salvador, 2023.

69f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Schinoni

Coorientadora: Profa. Dra. Liliane Elze Falcão Lins Kusterer

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2023.

1. VHB. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. PAGE-B. 4. Escore de risco.

I. Schinoni, Maria Isabel. II. Kusterer, Liliane Elze Falcão Lins.

III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

IV. Título

CDD – 616.36 21. ed.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO

INGRID LAISE VIVAS SILVA

**VALIDAÇÃO DO SCORE PAGE-B COMO PROGNÓSTICO DE EVOLUÇÃO PARA
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) NA HEPATITE B CRÔNICA NA
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Salvador, Bahia, 17 de março de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

Maria Isabel Schinoni

700267E26B1A493

PROFA. DRA. MARIA ISABEL SCHINONI (Examinadora Interna)

DocuSigned by:

MScampos

EC27621CFE9641C

PROF. DR. MAURÍCIO DE SOUZA CAMPOS (Examinador Interno)

DocuSigned by:

Sidelcina Rugieri Pacheco

625B151C271A4DA

PROFA. DRA. SIDELCINA RUGIERI PACHECO (Examinadora Externa)

Dedico este trabalho àqueles que, independentemente dos percalços que surgiram durante o processo da realização de minha pós-graduação, sempre estiveram ao meu lado, enchendo minha vida de significados para atingir essa realização. FAMÍLIA: obrigada a todos por existirem em minha vida. A amigos, colegas, pesquisadores, professores e colaboradores – minha gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal da Bahia e a todos os professores e colaboradores por propiciarem o acesso aos conhecimentos científicos necessários à minha especialização acadêmica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia por me proporcionar o apoio financeiro e o incentivo à pesquisa. Agradeço imensamente essa oportunidade.

À Fundação Maria Emilia Pedreira Freire de Carvalho pelo apoio financeiro.

Ao Hospital Universitário Professor Edgard Santos por toda a disponibilidade e o acolhimento durante a realização do projeto, disponibilizando o apoio técnico e clínico para finalizar a pesquisa.

Ao Centro de Medicina Tropical de Rondônia por propiciar o acesso aos prontuários, possibilitando, assim, a realização de meu projeto.

Ao Dr. Juan Miguel Villabolos Salcedo por ter disponibilizado os prontuários para o estudo dos pacientes com hepatite B crônica.

À Professora Maria Isabel Schinoni pela competência e dedicação com que acompanhou e me orientou neste trabalho para obtenção do título de mestre.

À Professora Liliane Lins pela disponibilidade e empenho em ajudar e orientar. Aos professores Dr.^a Sidelcina Rugiere Pacheco e Dr. Mauricio Campos, pela disposição de participar da banca examinadora e, com toda competência, contribuíram para enriquecer meu projeto de dissertação.

A meus amigos e companheiros de pesquisa – Gleice Gomes, Jadson Dourado, Luiz Darzé e Tatiana Sampaio – que, mesmo diante de algumas adversidades, sempre estiveram a meu lado, colaborando no decorrer de toda a pesquisa científica.

A Walter Júnior, amigo e estudante de Iniciação Científica, pelo companheirismo e incentivo à pesquisa, propiciando todo o suporte necessário até a validação do projeto.

Aos colegas do Curso de Pós-graduação, pela amizade e carinho com que caminhamos e chegamos juntos, nesta jornada.

Muito grata!

*“Mas tu não deves esquecer. Tu te tornas eternamente responsável
por aquilo que cativas.”*
Antoine de Saint-Exupéry

Silva ILV. Validação do escore PAGE-B como prognóstico de evolução para carcinoma hepatocelular (CHC) na hepatite B crônica, na população Brasileira [dissertação]. Salvador, BA; Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2023.

RESUMO

Introdução – A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um problema de saúde pública global. Diante disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de medicamentos de administração oral e licenciados para o tratamento, tais como o tenofovir (TDF) ou entecavir (ETV). Esses medicamentos dificultam a formação de novas cópias do vírus e são potentes antivirais, pois apresentam alta barreira genética. Sendo assim, constituem uma importante terapêutica preventiva, pois uma menor carga viral do vírus da hepatite B (VHB) pode reduzir o risco de desenvolvimento de cirrose hepática (CH) e carcinoma hepatocelular (CHC), sendo esse último uma das consequências mais graves da evolução dessa infecção. Considerando tal prevenção, têm sido desenvolvidos e validados escores de risco para previsão de desenvolvimento de CHC. Dentre as diversas ferramentas avaliativas disponíveis na literatura, o escore PAGE-B parece ser o mais promissor, pois apresenta alto valor de índice de concordância, usando poucas variáveis, disponíveis em quaisquer prontuários: plaquetas, idade e gênero. Apesar disso, esse avaliador não foi validado em populações multiétnicas; apenas em caucasianos e asiáticos. **Objetivo** – Validação do escore de risco PAGE-B no desenvolvimento de CHC em uma população multiétnica de pacientes brasileiros portadores de VHB. **Método** – Trata-se de um estudo de coorte, histórico, retrospectivo, descritivo e analítico. A população do estudo é constituída de pacientes com VHB crônica, em tratamento com medicamentos antivirais. A amostra foi composta por 659 indivíduos acompanhados em um centro de referência do estado da Bahia e do estado de Rondônia, pelo período mínimo de três anos, em tratamento antiviral, com análogos nucleos(t)ídeos (AN). Utilizou-se o cálculo de pontuação de risco do escore PAGE-B para a análise das variáveis descritas: sexo, idade e contagem de plaquetas. De acordo com o escore achado para previsão de CHC, classificou-se o risco em baixo, moderado e alto. A análise estatística foi realizada pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). As probabilidades cumulativas de ocorrência de CHC nos indivíduos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, comparado com o teste de Log-rank. Utilizou-se o modelo de risco proporcional de regressão Cox para estimar o efeito de várias variáveis sobre o risco de ocorrência de CHC. **Resultados** – A pontuação média do escore PAGE-B foi de $12,77 \pm 5,631$. De acordo com o escore PAGE-B, 206 (31,2%), 287 (43,5%) e 166 (25,3%) pacientes apresentaram baixo risco, moderado e alto de desenvolvimento de CHC, respectivamente. Durante o período de tratamento e acompanhamento, 31 (4,7%) pacientes desenvolveram CHC. Esses pacientes eram predominantemente do sexo masculino, média de idade igual a $57,4 \pm 12,6$ e tinham níveis mais baixos de plaquetas. Nos estágios de fibrose, foram obtidos os seguintes dados: (F0-F1) 355 (53,86%), (F2) 135 (20,48%), (F3) 59 (8,95%) e (F4) 110 (16,69%). **Conclusão** – O escore PAGE-B ofereceu 80% de sensibilidade, 55% de especificidade, 8% VPP e 98% VPN para previsão de CHC nos conjuntos de dados de validação. Com base nos resultados supracitados, foi possível validar o escore PAGE-B no Brasil, que pode ser uma ferramenta de predição do CHC.

Palavras-chave: VHB; carcinoma hepatocelular; PAGE-B; escore de risco.

Silva ILV. Validation of the PAGE-B score as a prognosis of evolution for hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis b in the Brazilian population [dissertation]. Salvador, BA; Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2023.

ABSTRACT

Introduction – Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health problem. In view of this, the World Health Organization (WHO) recommends the use of orally administered and licensed drugs for the treatment, such as tenofovir (TDF) or entecavir (ETV). These drugs hinder the formation of new copies of the virus and are potent antivirals, as they have a high genetic barrier. Therefore, they constitute an important preventive therapy, as a lower viral load of the hepatitis B virus (HBV) can reduce the risk of developing liver cirrhosis (HC) and hepatocellular carcinoma (HCC), the latter being one of the most serious consequences of evolution of this infection. Considering such prevention, risk scores have been developed and validated to predict the development of HCC. Among the various evaluation tools available in the literature, the PAGE-B score seems to be the most promising, as it presents a high level of agreement, using few variables available in any medical records: platelets, age and gender. Despite this, this evaluator has not been validated in multiethnic populations; only in Caucasians and Asians. **Objective** – Validation of the PAGE-B risk score in the development of HCC in a multiethnic population of Brazilian patients with HBV. **Method** – This is a cohort, historical, retrospective, descriptive and analytical study. The study population consisted of patients with chronic HBV who were being treated with antiviral drugs. The sample consisted of 659 individuals monitored at a reference center in the states of Bahia and Rondônia, for a minimum period of three years, undergoing antiviral treatment with nucleotides (DNA and RNA) analogues. The calculation of the risk score of the PAGE-B score was used for the analysis of the described variables: sex, age and platelet count. According to the score found for predicting HCC, the risk was classified as low, moderate and high. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program. The cumulative probabilities of occurrence of HCC in individuals were estimated by the Kaplan-Meier method, compared with the Log-rank test. The Cox regression proportional hazard model was used to estimate the effect of several variables on the risk of occurrence of HCC. **Results** – The mean PAGE-B score was 12.77 ± 5.631 . According to the PAGE-B score, 206 (31.2%), 287 (43.5%) and 166 (25.3%) patients were at low, moderate and high risk of developing HCC, respectively. During the treatment and follow-up period, 31 (4.7%) patients developed HCC. These patients were predominantly male, mean age 57.4 ± 12.6 , and had lower platelet levels. In the stages of fibrosis, the following data were obtained: (F0-F1) 355 (53.86%), (F2) 135 (20.48%), (F3) 59 (8.95%) and (F4) 110 (16.69%). **Conclusion** – The PAGE-B score offered 80% sensitivity, 55% specificity, 8% PPV, and 98% NPV for predicting HCC in the validation datasets. Based on the aforementioned results, it was possible to validate the PAGE-B score in Brazil, which can be a tool for predicting HCC.

Keywords: HVB; Hepatocellular Carcinoma; PAGE-B; Risk Score

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevivência	45
Figura 2	Curva ROC para o escore de risco PAGE-B	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Construção do escore de risco PAGE-B para previsão de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite B crônica. A pontuação varia de 0 a 25	39
Tabela 2	Características demográficas e clínicas e dados de acompanhamento da população de hepatite B crônica	42
Tabela 3	Comparação das características de pacientes com e sem CHC	43
Tabela 4	Associação entre exames laboratoriais e a classificação de risco do escore PAGE-B	44
Tabela 5	Modelo de risco proporcional de Cox para o escore PAGE-B	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	Adefovir dipivoxil
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFP	Alfa-fetoproteína
AgHBc	Antígeno Core do VHB
AgHBe	Antígeno “e” do VHB
AgHBs	Antígeno de superfície do VHB
ALT	Alanina aminotransferase
AN	Análogos de nucleotídeos
anti-HBc IgG	Anticorpo contra o antígeno core Imunoglobulina G
anti-HBc IgM	Anticorpo contra o antígeno core Imunoglobulina M
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno “e” da Hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o AgHBs
ARN	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato aminotransferase
cccDNA	Ácido desoxirribonucleico covalentemente fechado circular (do inglês, <i>covalently closed circular DNA</i>)
CEMETRON	Centro de Medicina Tropical de Rondônia
CH	Cirrose hepática
CHC	Carcinoma hepatocelular
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
EASL	Associação Europeia para o Estudo do Fígado (do inglês, <i>European Association for the Study of the Liver</i>)
ETV	Entecavir
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama-glutamil transferase
HBcrAg	Antígeno sérico relacionado ao Núcleo da Hepatite B (do inglês, <i>Hepatitis B Virus Core-related Antigen</i>)
HBx	Proteína X da hepatite B (do inglês, <i>Hepatitis B virus X protein</i>)
HR	Taxas de risco (do inglês, <i>Hazard Ratio</i>)

HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IC	Intervalo de confiança
IGHAHB	Imunoglobulina Humana Anti-hepatite B
IMC	Índice de massa corporal
IIQ	Intervalo interquartil
LAM	Lamivudina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Fases de leitura aberta (do inglês, <i>Open Reading Frames</i>)
PAGE-B	Plaquetas, idade e gênero-VHB (do inglês, <i>Platelet, Age and Gender-HBV</i>)
ROC	Curva característica de operação do receptor (do inglês, <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>)
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TDF	Tenofovir
THRI	Índice de risco de CHC de Toronto (do inglês, <i>Toronto HCC Risk Index</i>)
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHB-ADN	ADN do vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHD	Vírus da hepatite D
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	18
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Objetivo geral	19
1.2.2 Objetivo específico	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 ASPECTOS GERAIS DO VÍRUS DA HEPATITE B	20
2.1.1 Replicação viral do vírus B	21
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B	22
2.3 DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS PARA O VÍRUS B	24
2.4 TRATAMENTO ACESSÍVEL PARA O VHB	25
2.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) E SUA EPIDEMIOLOGIA	27
2.5.1 Evolução do chc e correlação com o VHB	29
2.6 ESCORE PAGE-B E MODELO DE RISCO PARA O CHC	30
2.6.1 Prognóstico de chc e preditores de risco	32
2.6.2 Modelos de previsão de risco para CHC	34
3 MÉTODOS	36
3.1 TIPO DE ESTUDO	36
3.2 CÁLCULO AMOSTRAL	36
3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO	37
3.4 ASPECTOS ÉTICOS	37
3.5 VARIÁVEIS COLETADAS PARA O ESTUDO	38
3.6 ESCORE DE RISCO PAGE-B	38
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4 RESULTADOS	41
4.1 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	44
4.1.1 Validação da pontuação de risco PAGE-B	44
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	55

REFERÊNCIAS	56
ANEXO A – Aprovação do comitê de ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA)	60

1 INTRODUÇÃO

Hepatite é uma lesão hepática caracterizada por um processo necroinflamatório no fígado, ocasionado por diversos agentes microbiológicos ou xenobióticos, entre eles as infecções virais. Os vírus hepatotrópicos – como os das hepatites A, B, C, D e E – são chamados assim porque infectam e se replicam nos hepatócitos, as células do fígado. A resposta imune contra esse agente infeccioso seria a responsável por causar um estado de necroinflamação nesse órgão, ocasionando as lesões hepáticas subsequentes¹.

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) apresenta uma estratégia de replicação única, a produção de novas moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) genômico, a qual é precedida por um intermediário de ácido ribonucleico (ARN) sintetizado por transcrição reversa². Como foi mencionado, a lesão necroinflamatória é decorrente de um processo imunomediado, em que o sistema imune tenta eliminar o vírus do organismo do hospedeiro¹.

A hepatite B pode se apresentar: de forma aguda, crônica ou fulminante, essa última considerada a mais grave³. A transmissão desse vírus acontece por via transcutânea, pelo compartilhamento de materiais perfurocortantes, pelas mucosas, por relações sexuais desprotegidas, por via parenteral (contato com sangue e hemoderivados), e na transmissão vertical de mãe infectada para o recém-nascido (durante o parto ou no período perinatal)⁴.

O VHB é um grande problema de saúde pública de âmbito global, pois a população infectada se expõe a um alto risco de morte por cirrose hepática (CH) e carcinoma hepatocelular (CHC)². A prevenção primária do CHC é possível pela vacinação, que confere proteção contra a infecção pelo VHB⁵. O carcinoma hepatocelular ocorre em pacientes com doença hepática crônica, como a hepatite B crônica, sendo essa a causa mais comum de CHC em todo o mundo⁶.

O desenvolvimento de CHC em indivíduos com VHB é um processo multifatorial de vários estágios, compreendendo a interação entre o hospedeiro e fatores ambientais. Os fatores de risco para o CHC relacionado ao VHB incluem alta carga viral, sexo, idade, tabagismo, consumo de álcool, carcinógenos químicos, fatores hormonais e suscetibilidade genética⁷. O CHC representa de 70% a 85% das neoplasias hepáticas primárias, e é o tumor primário do fígado mais frequentemente observado. No ano de 2018, foram registrados

mundialmente 841 mil casos confirmados da doença e 781 mil óbitos relacionados a ela, o que corresponde a 8,2% de todas as mortes por neoplasia no mundo e representa uma taxa global de incidência de 9,3 casos a cada cem mil habitantes⁸.

A hepatite B crônica pode ser tratada com medicamentos antivirais orais, sendo eles os análogos de nucleos(t)ídeos (AN), com demonstrada eficácia para suprimir a replicação viral¹. Nas formas graves ou fulminantes da hepatite B, faz-se necessário um tratamento antiviral de urgência para reverter o quadro de falha hepática⁹. O tratamento antiviral retarda ou evita a progressão da cirrose, reduzindo a incidência de câncer de fígado e melhorando a sobrevida a longo prazo. Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) previu que cerca de 12% a 25% das pessoas com infecção crônica por hepatite B precisarão de tratamento. Dependendo do quadro clínico e dos critérios de aceitabilidade, recomenda-se o uso de medicamentos orais licenciados para o tratamento como o tenofovir (TDF) ou entecavir (ETV), que são hoje considerados os fármacos mais potentes para suprimir o VHB^{1,10}.

A eficácia terapêutica pode ser comprometida por fatores como o aumento de efeitos adversos (que, com essas drogas, são pouco frequentes), baixa adesão do paciente ao tratamento e presença de mutações virais do VHB resistentes a medicamentos¹¹. Como a progressão da doença hepática, em pacientes com VHB, está intimamente associada à replicação viral ativa, um alto nível de VHB-ADN é conhecido como um fator de risco independente da doença. Portanto, a supressão do VHB com terapia antiviral reduz o risco de desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Recentemente, escores de risco foram desenvolvidos e validados para previsão de CHC em estudos de coorte com pacientes asiáticos e caucasianos, a exemplo do GAG-HCC, idade, sexo, VHB-ADN, mutações do promotor central e cirrose-carcinoma hepatocelular, CU-HCC (Chinese University-hepatocell carcinoma), a qual inclui idade, cirrose hepática, albumina, bilirrubina e VHB-ADN, e da estimativa de risco para CHC na hepatite B crônica (REACH-B), que utiliza, como variáveis, idade, sexo, AgHBs e Nível de VHB-ADN.

Esses escores foram avaliados em uma coorte de validação para demonstrar sua aplicabilidade e reprodutibilidade. A validação se dá, geralmente, incluindo-se a discriminação e a calibração. A discriminação pode ser avaliada usando-se uma curva característica de operação do receptor (ROC do inglês, *Receiver Operating Characteristic Curve*), que avalia a sensibilidade e a especificidade. A curva de calibração é avaliada

estimando-se o risco de CHC considerado e usando-se o método de Kaplan-Meier, com as mesmas pontuações de risco cumulativo¹².

O escore PAGE-B (do inglês, *Platelet, Age and Gender-HBV*) foi desenvolvido usando-se os fatores (plaquetas, idade e gênero) em pacientes com hepatite B crônica em terapia antiviral e exibiu um alto índice de concordância para a previsão do desenvolvimento de CHC em pacientes asiáticos e caucasianos da Europa, mas não foi realizada sua validação na população brasileira, a qual, devido à miscigenação, se mostra muito heterogênea no que refere à etnicidade¹³.

Entende-se, através dos parâmetros estudados, que o escore de risco PAGE-B, calculado em indivíduos sob tratamento antiviral, consegue predizer o risco de aparecimento de CHC nos primeiros cinco anos de terapia. A contagem de plaquetas, que é estabelecida de forma regular e confiável em todos os pacientes com hepatite B crônica, possivelmente representa um marcador de gravidade da doença hepática^{14,15}. O amplo escopo de evidências recebeu a recomendação, da Associação Européia para o Estudo do Fígado (do inglês, *European Association for the Study of the Liver, EASL*), de que indivíduos com análogos de nucleos(t)ídeos classificados no grupo de baixo risco do escore PAGE-B poderiam adiar a vigilância do CHC¹⁵.

1.1 JUSTIFICATIVA

Devido às características populacionais no Brasil e à situação epidemiológica do VHB, a realização deste estudo – sobre o uso do escore de risco PAGE-B e para a compreensão da patogênese relacionada ao VHB – é de particular importância para a prevenção e a intervenção clínica no desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves, como o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. O escore PAGE-B, que se baseia apenas em idade, sexo e plaquetas, constitui um escore de risco confiável e simples, que não precisa de resultado histológico ou qualquer teste molecular impraticável. A utilização desse escore de risco pode contribuir para a redução dos custos de realização de exames ultrassonográficos e laboratoriais para rastreamento de CHC. A eficiência do escore de risco PAGE-B justifica sua implementação na prática clínica diária, por ser um método simples e barato, podendo

predizer se um paciente deverá ter mais acompanhamento do que outro. Além disso, é um escore de risco preciso e menos oneroso para o Sistema Único de Saúde (SUS), cujos resultados podem ser utilizados pelos gestores para triar pacientes críticos, priorizando-os na realização de exames na rede pública. Ou seja, selecionar os pacientes que estejam realmente com necessidade de fazer o exame, de acordo com o grau de evolução dos resultados.

Os pacientes com alto risco de CHC devem ser submetidos a uma vigilância mais frequente. Portanto, tais pacientes, com cirrose e (ou) longa duração da doença antes da terapia antiviral, devem ser seguidos em programas de vigilância para o CHC, uma vez que o risco de câncer hepático permanece alto, mesmo depois de se alcançar a supressão viral (carga viral indetectável) por muito tempo.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Validar um método de avaliação de risco – o escore PAGE-B – no desenvolvimento de CHC em uma população multiétnica de pacientes brasileiros portadores, em dois centros de referência para VHB.

1.2.2 Objetivo específico

Analisar a associação do escore PAGE-B com variáveis demográficas, clínicas, biológicas do hospedeiro e do vírus (carga viral).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS DO VÍRUS DA HEPATITE B

O vírus da hepatite B pertence ao gênero *Orthohepadnavirus*, da família *Hepadnaviridae*. É uma parte do vírus de ADN de fita dupla, com aproximadamente 3.200 pares de bases. O modelo de transcrição do VHB é o ADN covalentemente fechado circular (cccDNA, do inglês *covalently closed circular DNA*), que reside dentro do núcleo do hepatócito como um minicromossomo. A manutenção do cccDNA é essencial para a constância do vírus. A replicação do VHB provoca a transcrição reversa do ARN pré-genômico intermediário no ADN do vírus da hepatite B¹⁶.

Existem quatro fases de leitura aberta (ORF, do inglês *Open Reading Frames*): pré-S/S, P, pré C/C e X. A região do gene PreS/S codifica proteínas de envelope com o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs), grandes (preS1+preS2+S), médias (preS2+S) e pequenas (S), e cada uma começa com Adenina, Timina e Guanina diferentes¹⁷⁻¹⁹. Explica-se a síntese dessas três proteínas com um carboxiterminal comum. Os produtos do gene S são conhecidos como proteínas S, M e L transmembranosas e mal diferenciadas: a membrana do vírion é uma mistura das três proteínas, ambas glicosiladas e também nas formas não glicosiladas. A menor proteína S, que seria o AgHBs, é localizada no carboxiterminal de todas as três. S é o principal componente do vírus envelope e é o alvo principal de neutralização da resposta imune¹⁹.

A região P codifica a polimerase-transcriptase reversa, que está envolvida na replicação do genoma. A região C/C codifica o antígeno central da hepatite B do nucleocapsídeo, o antígeno core do vírus da hepatite B (AgHBc), ou o antígeno e do vírus da hepatite B (AgHBe), traduzido de códons iniciados nas regiões central ou pré-core. A proteína X da hepatite B (HBx, do inglês *Hepatitis B virus X protein*) codifica uma proteína não estrutural com múltiplas funções na replicação viral e na atividade oncogênica¹⁸.

Entretanto, o antígeno sérico relacionado ao núcleo da hepatite B (HBcrAg, do inglês *Hepatitis B Virus Core-related Antigen*) é um potencial marcador viral que mede uma sequência de aminoácidos compartilhada pelo antígeno central da hepatite B. Recentes estudos feitos obtiveram resultados mostrando que o HBcrAg elevado está associado ao

desenvolvimento de CHC em pacientes com hepatite B crônica, com ou sem terapia associada aos AN. O AgHBs resulta do VHB integrado, que produz o HBx uma proteína transativadora, ou seja, que tem poder para produzir ou gerar outras proteínas^{20,21}.

As medicações antivirais hoje disponíveis, como os análogos de núcleos(t)ídeos, não conseguem a eliminação definitiva do vírus, por estar o VHB-ADN integrado no núcleo de hepatócito em forma circular. O cccDNA intra-hepático representa a atividade transcricional do vírus, e seu nível sérico de HBcrAg está correlacionado, sendo utilizado para o acompanhamento clínico do status viral intra-hepático²⁰⁻²².

Nas indicações atuais da prática clínica, o nível sérico de HBcrAg do VHB é usado como critério para tratamento antiviral em pacientes com hepatite B crônica. A supressão efetiva do ADN do vírus da hepatite B sérico é um marcador de eficácia para a terapia antiviral. Procedimentos, através de ensaios e (ou) testagem bastantes sensíveis, envolvidos na reação da cadeia de polimerase, tornaram-se acessíveis para avaliar o nível sérico de VHB-ADN⁷.

2.1.1 Replicação viral do Vírus B

A fase aguda da hepatite B se caracteriza pela intensa replicação viral, que ocorre tanto nas formas sintomáticas ou ictéricas da doença, quanto nas anictéricas e oligossintomáticas. O período de incubação varia de dois a seis meses. Cerca de seis semanas após a contaminação, o AgHBs já se encontra presente no soro, podendo ficar positivo nos casos agudos por até 180 dias, quando, então, desaparece e, por conseguinte, dá lugar ao aparecimento do anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs). Algumas semanas ou meses depois, período conhecido também como janela imunológica do VHB, o surgimento desse anticorpo anti-HBs indica sempre a etapa final desse período, atribuindo imunidade tardia à infecção pelo VHB.

Durante o período de incubação, detectam-se, poucos dias após a origem do AgHBs, anticorpos dirigidos contra o antígeno central detectado no tecido hepático. Inicialmente, surge a fração IgM, anticorpo contra o antígeno core imunoglobulina M (anti- HBc IgM), marcador considerado de diagnóstico para a fase aguda da hepatite B, embora esteja presente também em alguns indivíduos com forma crônica da doença, particularmente nos períodos de reativação. O anticorpo IgG contra o antígeno core imunoglobulina G (anti-HBc IgG) começa

a estar presente na vigência da infecção aguda, quando aumenta progressivamente seus níveis séricos no soro, permanecendo positivo, em valores mais baixos, na maioria dos indivíduos, por tempo indeterminado, mesmo após a cura da infecção.

A soroconversão do antígeno “e” (AgHBe) e do anticorpo contra o antígeno “e” da hepatite B (anti-HBe), em geral, é antecedida pela elevação inesperada das aminotransferases e a exacerbação dos sinais histológicos de inflamação no fígado, indicando que está havendo clareamento imune das partículas virais. Esse dado pode ter uma atividade variável. É possível que essa soroconversão se antecipe com o uso de medicamentos, trazendo benefícios aos pacientes, antes que a doença evolua para a cirrose hepática. Nesse período de rápida elevação das aminotransferases, torna-se necessário afastar a possibilidade de que outros agentes – como drogas, ou coinfeção com outros vírus, como o da hepatite D (VHD), vírus da hepatite A (VHA) e vírus da hepatite C (VHC) – possam estar exacerbando as lesões inflamatórias preexistentes no fígado⁹.

A soropositividade para o AgHBs é um dos fatores de risco mais susceptíveis para o CHC. O risco associado à positividade viral do soro para AgHBs varia de 5 a 98 vezes, considerando-se um risco de 8% a 94% para a população, dependendo de seus níveis plasmáticos⁷. A presença do Anti-HBs, representa imunidade à infecção pelo VHB. É o único marcador da hepatite B detectado em pessoas que adquiriram imunidade através da vacinação.

A presença desse anticorpo junto com o Anti-HBc IgG indica infecção passada, sendo um marcador de memória imunológica de infecção anterior pelo VHB¹⁶. A inibição da replicação viral leva a resultados clínicos favoráveis, como o melhoramento da fibrose hepática e, em alguns casos, até reversão da cirrose e menor risco de descompensação hepática e morte, sobretudo em pacientes com cirrose. Entretanto, a probabilidade de desenvolvimento de CHC permanece mesmo com o tratamento bem-sucedido, embora o número de casos diminua após vários anos de supressão viral².

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B

A hepatite B crônica é um problema de saúde pública, de acordo com a OMS. Estima-se que 296 milhões de pessoas vivassem com hepatite B crônica em 2019, com 1,5 milhão de novas infecções a cada ano. Em 2019, a hepatite B ocasionou cerca de 820.000 mortes,

principalmente por cirrose hepática e CHC, embora apenas 10% dos pacientes sejam identificados atualmente^{10,23}. Em 2018, o vírus da hepatite B foi responsável por 13.922 (cerca de 32,8%) dos casos de hepatites notificadas no Brasil, e está relacionado a 21,3% das mortes relacionadas às hepatites entre 2000 e 2017²⁴. A carga da infecção por hepatite B é maior na Região do Pacífico Ocidental e na Região da África, onde 116 milhões e 81 milhões de pessoas, respectivamente, estão cronicamente infectadas. Sessenta milhões de pessoas estão infectadas na Região do Mediterrâneo Oriental, 18 milhões na Região do Sudeste Asiático, 14 milhões na Região Europeia e 5 milhões na Região das Américas, de acordo com a OMS¹⁰.

A maior parte do Brasil é considerada de baixa prevalência de infecção pelo VHB, mas existem algumas regiões, como a região da Amazônia, com maior frequência de portadores. Infelizmente, muitos desses pacientes infectados ainda não foram identificados nem avaliados para tratamento. A hepatite B pode ser prevenida por vacinas seguras, disponíveis e eficazes, e a prevenção da transmissão perinatal do VHB é crucial, porque há o risco de progressão da doença de aguda para crônica. A frequência de infecção pelo VHB é de 90% quando ocorre em lactantes, apesar do uso da imunoprofilaxia passivo-ativa com imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) e vacina. Recém-nascidos de mães com altos níveis de VHB-ADN ($>10^7$ cópias por mL) ainda carregam um risco substancial de infecção. O risco de transmissão perinatal pode ser ainda mais reduzido oferecendo-se terapia antiviral a mães com alta viremia durante o terceiro trimestre de gravidez¹⁶.

A infecção pelo vírus da hepatite B ocorre quando a resposta imunológica antiviral é fraca, o que é mais frequente em uma idade mais jovem. Quase 90% do público infantil são infectados pelo VHB durante o primeiro ano de vida, e 30% a 50% estão na faixa etária de 01 a 04 anos, o que corresponde aos indivíduos que irão cronificar. Do público adulto saudável, 90% que são infectados irão se recuperar e se curar do vírus dentro de seis meses. O VHB normalmente se resolve dentro de três meses, embora mais de 10% dos casos tornem os pacientes portadores assintomáticos, com infecção crônica pelo VHB, ou propiciem o desenvolvimento da hepatite B crônica¹.

Pessoas que estão em recuperação sorológica por infecção aguda de VHB têm fortes respostas de células T aos vários epítomos em diferentes regiões do genoma do VHB. Por outro lado, os pacientes cronicamente infectados pelo VHB têm respostas de células T fracas a alguns epítomos¹⁶. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B progride de forma não linear,

através de três a quatro fases, desde a fase imunotolerante até a depuração imune ou fase imunoativa, até a fase inativa, não replicativa, e a possível reativação²⁵.

A variabilidade do genoma do VHB durante a fase crônica da doença determina a seleção de cepas resistentes do vírus. A análise clonal e de sequenciamento dos genomas do vírus B mostrou que existem mutantes únicos na população viral geral de VHB, mesmo antes do início da terapia. As quase-espécies virais dentro do mesmo indivíduo evoluem durante o curso da infecção, as quais diferentes variantes ou mutantes são selecionadas em distintos estágios de infecção em resposta à resposta imune do hospedeiro ou terapia antiviral¹¹.

2.3 DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS PARA O VÍRUS B

Nas diretrizes atuais da prática clínica, a quantificação do nível sérico de VHB- ADN (carga viral) é utilizada como critério para tratamento antiviral em pacientes com hepatite B crônica. A supressão viral sérica efetiva é um marcador de eficácia da terapia antiviral⁷. Procedimentos através de ensaios e (ou) testagem mais sensíveis envolvidos na reação da cadeia de polimerase tornaram-se acessíveis para avaliar o nível sérico de VHB- ADN. A biópsia hepática, em pacientes acometidos pelo VHB com hepatite crônica, demonstra uma atividade inflamatória portal e periportal que pode variar de leve a intensa, dependendo do *status* imunológico do portador do VHB, sobretudo da ação de linfócitos T citotóxicos.⁹ Ao longo do tempo, a biópsia hepática tem sido o padrão-ouro para avaliar a gravidade da doença hepática e o prognóstico relacionado aos pacientes. Entretanto, esse método está associado a maior risco por ser invasivo.

No entanto, a biópsia hepática não pode ser realizada em todos os pacientes com hepatite B crônica, devido ao fato de ser um método invasivo, sujeito a complicações¹². Existem escores com dados laboratoriais que podem determinar o estágio de fibrose e são prognósticos, sendo eles não invasivos para o prognóstico em longo prazo. Dentre os mais utilizados, há o índice APRI, um escore que avalia o grau de fibrose hepática calculado pela divisão do valor sérico da enzima aspartato aminotransferase (AST) pela dosagem de plaquetas; em seguida, esse quociente é multiplicado por 100. O resultado de APRI < 0,5 indica ausência de fibrose ou fibrose leve (F0, F1); o resultado APRI > 1,5 sugere fibrose

avançada (F3, F4); e o escore Fibrosis- 4 (FIB-4) analisa a idade do paciente, os valores sério de alanina transaminase (ALT), AST e plaquetas sendo sua fórmula:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{idade} \cdot \text{AST}}{\text{plaquetas} \cdot \sqrt{\text{ALT}}}$$
. Valores de FIB-4 <1,45 indicam fibrose leve e valores

FIB-4 > 3,25 sugerem fibrose avançada²⁶.

A biópsia hepática tem sido substituída por métodos de elastografia hepática, não invasivos, utilizados para avaliar o grau de fibrose hepática, ou seja, a rigidez hepática. O desenvolvimento da fibrose torna o fígado mais rígido, com menor elasticidade. Ao medir a elasticidade do tecido hepático, é possível classificar o grau de fibrose e, assim, avaliar o risco de o indivíduo apresentar cirrose. O aparelho consiste num sistema de ultrassom acoplado a uma central eletrônica de processamento de dados e é composto por uma sonda que produz vibrações de leve amplitude e baixa frequência, transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático, onde se propagam. Simultaneamente, o sistema de ultrassom emite pulsos que permitem acompanhar e medir a velocidade de propagação das ondas no interior do parênquima.

A elasticidade do fígado é medida com ondas de ultrassom. A velocidade de propagação dessas ondas de alta frequência, não audíveis, está relacionada com a elasticidade do tecido hepático. A medida em Kilo Pascal (kPa) desse método se correlaciona com o escala de Metavir para estabelecer o estágio de fibrose. Dessa maneira, tecidos hepáticos com menor elasticidade (isto é, maior grau de fibrose) apresentam valores maiores na unidade kPa. Por utilizarem ondas de cisalhamento, que independem da pressão externa exercida pelo examinador sob a pele, os pontos de corte preconizados para classificar o estágio de fibrose hepática, em pacientes portadores de doença hepática crônica, são classificados como: (F0) 2,0 – 4,5 kPa, (F0-F1) 4,5 – 5,7 kPa, (F2-F3) 5,7-12,0 kPa e (F3-F4) 12,0 – > 21,0 kPa.

2.4 TRATAMENTO ACESSÍVEL PARA O VHB

Uma vacina segura e ativa contra a infecção pelo VHB está disponível desde a década de 80. A maioria das vacinas em uso são feitas a partir do ADN recombinante, e expressam apenas o AgHBs. Além da vacina monovalente, uma combinação da vacina que também protege contra o VHA também está disponível, assim como a vacina multivalente, que

protege contra difteria, tétano, coqueluche e gripe por *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib). A introdução da vacina contra o VHB levou a uma diminuição da incidência não só de infecção pelo vírus da hepatite B, mas também do desenvolvimento de CHC¹⁶.

Embora a prevenção tenha sido bem-sucedida para a infecção por VHB, vacinas-padrão e a imunoglobulina humana anti-hepatite B, são conhecidas por serem eficazes contra o vírus da hepatite B humano. Surgiram certas cepas de VHB, portadoras de mutações no determinante antigênico 'a' do AgHBs, as quais, muitas vezes, são designadas como mutantes de escape vacinal. Esses mutantes AgHBs são causas de preocupação, pois podem escapar da detecção por testes-padrão, sendo capazes de replicação independente. Além disso, são encontrados em algumas populações assintomáticas aleatórias¹³.

O principal objetivo, no tratamento da infecção crônica pelo VHB, é o de suprimir a replicação viral para evitar o dano irreversível ao fígado. Coinfecções com outros vírus, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH), VHC e VHD, alcoolismo crônico, uso concomitante de drogas hepatotóxicas e imunossupressão, são condições que podem alterar o curso clínico da doença e (ou) exacerbar a replicação do VHB⁹. As diretrizes para o tratamento de hepatite B crônica recomendam vigilância do CHC em todos os pacientes com fibrose avançada e CH a cada três a seis meses. Para os pacientes com hepatite B crônica sem cirrose hepática, é recomendada uma triagem diagnóstica anualmente¹⁵. Nos últimos dez anos, novas terapias antivirais, incluindo AN, foram aprovadas e tiveram sucesso na supressão das cargas virais séricas circulantes²⁷.

Os estudos que examinaram a relação entre a terapia com AN e o CHC usaram quase exclusivamente medicamentos mais antigos, como lamivudina (LAM) e (ou) adefovir dipivoxil (ADF). Embora os resultados de estudos de longo prazo tenham mostrado a importância da supressão antiviral, o risco de CHC entre pacientes tratados por análogos de nucleos(t)ídeos mais recentes pareceria ser menor. As recomendações da Associação Europeia para o Estudo do Fígado sugerem o TDF ou o ETV como fármacos preferenciais para o tratamento antiviral oral em monoterapia, em primeira linha, por ter alta barreira genética. Sendo o tratamento oral de longa duração, ou até permanente, a análise de custo-utilidade não deve considerar apenas o tratamento inicial, mas também as terapias subsequentes, com os respectivos custos e as eficácias associadas. Essas mesmas recomendações indicam a associação ETV+TDF como regime de segunda linha, após monoterapia com ETV ou TDF, independentemente da alteração de regime ocorrer por ausência de resposta ou resistência²⁸. Em estudos controlados nessa população, a terapia de

longo prazo com TDF ou ETV resultou em supressão viral na maioria dos pacientes com AgHBe positivo e negativo²⁹.

O tenofovir constitui o tratamento preferencial, de primeira escolha, para hepatite B, devido a sua maior potência antiviral e barreira genética, bem como a segurança estabelecida em longo prazo e para uso durante a gestação. O TDF é um análogo de nucleot(í)eo que bloqueia a ação da enzima transcriptase reversa, a responsável pela replicação do VHB. Pertencente à mesma classe do ADF, embora tenha maior potência de inibição da replicação viral e maior rapidez de ação. O entecavir é um AN antiviral novo, que provou ser eficaz na supressão da replicação do VHB-ADN com resistência mínima aos medicamentos²⁷, sendo também um análogo da guanosina, a qual bloqueia as três funções de ADN polimerase do VHB: a iniciação (*priming*), a síntese dependente do ADN e a transcrição reversa^{30,31}. É preciso ajuste de dose em caso de disfunção renal com depuração de creatinina <50 mL/min. A resistência à LAM pode comprometer a eficácia do tratamento com ETV. Desse modo, não se recomenda a utilização de ETV em indivíduos que fizeram uso prévio de lamivudina.

2.5 CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) E SUA EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente 240 milhões de pessoas são diagnosticadas com hepatite B crônica ao redor do mundo, e sua maior prevalência é encontrada na África e na Ásia. O diagnóstico precoce de CHC na hepatite B crônica melhora o prognóstico dos pacientes através de intervenção pertinente, e é, portanto, importante estabilizar o risco de CHC em pacientes com hepatite B crônica^{32,33}. No mundo, as regiões com maior incidência da doença estão em países pobres e em desenvolvimento, onde ocorrem cerca de 90% dos casos. A prevalência de CHC é mais alta no leste e sudeste da Ásia e na África Subsaariana.

Entre os homens, as maiores taxas são encontradas na Ásia Oriental e do Sudeste variando de 31,9 e 22,2 casos para cada cem mil habitantes, enquanto, em relação às mulheres, as regiões mais incidentes estão na Ásia Oriental e África Ocidental: 10,2 e 8,1 casos para cem mil habitantes, respectivamente.⁸ Na região da Amazônia, estão as maiores taxas concentradas, incluindo Mato Grosso^{8,34}.

No intervalo entre 1978 e 2012, a incidência de CHC diminuiu em muitos países asiáticos e na Itália, mas aumentou na Índia, nas Américas, na Oceania e na maioria dos países europeus^{8,18,35}. Devido à gravidade da doença, as taxas de mortalidade no Brasil em decorrência do CHC são elevadas. Entre 2011 e 2015, foram registrados 44.541 casos de morte por CHC no Brasil, de acordo com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Segundo os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), entre julho de 2014 e junho de 2015, 5.487 pacientes foram diagnosticados com CHC.

Em termos de divisão regional, a maior concentração relativa de pacientes diagnosticados com CHC está no Sul e no Sudeste, principalmente no Rio Grande do Sul e na Amazônia ocidental provavelmente por conta do subdiagnóstico da doença nas demais regiões, além da migração de pacientes para tratamento em centros das regiões Sul e Sudeste³⁶. Em geral, os diagnósticos ainda são tardios e, portanto, apenas o cuidado paliativo ainda é viável³⁷.

O carcinoma hepatocelular é o quinto câncer mais frequente que acomete o público masculino, e a segunda principal causa de morte por câncer em todo o mundo. A alta prevalência de CHC se deve, em parte, à alta infecção crônica pelo VHB e à elevada taxa de mortalidade que também é devida à falta de biomarcadores para detecção precoce e opções limitadas de tratamento para CHC em estágio avançado^{18,38}.

A expressão clínica da cirrose hepática dentro de cinco anos e o risco elevado de CHC em portadores soropositivos para AgHBe permaneceram significativos, independentemente do nível sérico ALT^{7,18}. A variabilidade individual analisada no desenvolvimento do CHC é atribuível a diferenças no genótipo e a mutações do VHB, a variações genéticas predispostas do hospedeiro, à aquisição de mutações somáticas específicas do tumor, bem como a fatores ambientais¹⁸.

A incidência anual de CHC varia de 0,01% a 5,4% em pacientes com hepatite B crônica tratados com entecavir ou tenofovir. Portanto, a aplicação de uma política de saúde pública padronizada de vigilância de CHC em todos os indivíduos com hepatite B crônica, recebendo terapia antiviral, pode não ser um procedimento custo-efetivo. Assim, a estratificação do risco de desenvolvimento de CHC é importante para o manejo desses pacientes¹².

2.5.1 Evolução do CHC e correlação com o VHB

O CHC é considerado uma complicação tardia da cirrose, estando presente em mais de 20% dos casos. Entretanto, sabe-se que o portador inativo do VHB possui 200 vezes mais chance de evoluir para CHC do que a população em geral, devendo, portanto, ser monitorado periodicamente para detectar possível evolução para hepatite crônica ou para neoplasias³⁹. A correlação do VHB com o desenvolvimento do CHC tem sido expressa pela presença de sequências integradas de VHB-ADN no genoma do hospedeiro em praticamente todos os CHC relacionados ao VHB¹³. O vírus B pode induzir indiretamente o CHC a causar uma doença hepática necroinflamatória crônica. Quando a replicação do VHB é mantida, conforme é indicado pela positividade para AgHBe e AgHBs, a alteração grave pode ocorrer como resultado de ciclos contínuos ou recorrentes de necrose e regeneração dos hepatócitos.

A replicação ativa do VHB também pode iniciar a conversão grave através de um mecanismo carcinogênico direto, elevando à probabilidade de inserção do ADN viral próximo a proto-oncogenes, genes supressores de tumor ou seus elementos reguladores do ADN celular. A integração do ADN viral pode acelerar a produção da proteína transativadora do antígeno da hepatite HBx, que pode induzir a alteração deletéria dos hepatócitos, bem como ligar-se ao gene supressor de tumor p53 e interromper suas funções.

A taxa avançada de renovação celular pode agir como um promotor tumoral a partir do acúmulo de mutações espontâneas ou danos ao ADN provocados por fatores exógenos, resultando numa vantagem de crescimento seletivo expandido para as células que foram transformadas. A taxa de renovação rápida também pode resultar na clivagem do ADN viral, resultando em ADN linear, que é inserido no ADN cromossômico a partir do aumento da atividade intracelular da topoisomerase I. A necroinflamação crônica pode induzir transformação maligna, ao gerar espécies reativas de oxigênio mutagênicas durante o processo inflamatório⁴⁰. O CHC é uma complicação grave na história natural da infecção crônica do VHB, mesmo nos pacientes ditos portadores inativos. O diagnóstico da infecção em áreas endêmicas permitirá um correto acompanhamento dos pacientes afetados, o qual deve incluir a investigação da transformação neoplásica hepática³⁸.

2.6 ESCORE PAGE-B E MODELO DE RISCO PARA O CHC

Atualmente, o escore PAGE-B foi desenvolvido para indivíduos caucasianos com hepatite B crônica tratados com terapias antivirais como entecavir ou tenofovir. O primeiro estudo, realizado por Papatheodoridis et al.¹⁴ (2016), foi baseado em dois conjuntos de dados de pacientes: derivação e validação externa aplicadas na população caucasiana com hepatite B crônica sendo que, para essa avaliação, utilizou-se, como base, nove centros de pesquisa clínica. Para esse estudo, obteve-se um n=1.815 pacientes que não haviam ainda desenvolvido CHC. Foram usados dados de oito centros (conjunto de dados de derivação, n=1.325), em que a pontuação de risco de CHC foi desenvolvida com base em modelos multivariáveis de Cox e sistema de pontos para simplificação. Nesse estudo proposto, todos os pacientes com hepatite B crônica, acompanhados no setor de gastroenterologia de dois centros participantes, foram incluídos, utilizando-se os seguintes critérios: se eram adultos (≥ 16 anos), caucasianos e se haviam recebido tratamento com ETV ou TDF pelo período igual ou maior que doze meses. Os pacientes virgens de tratamento ou previamente tratados com outros AN não foram incluídos no estudo feito por esse autor. Pacientes com cirrose descompensada, CHC diagnosticado antes do início do tratamento antiviral, com coinfeções como o VHD, VHC, VIH e submetidos a transplante de fígado foram excluídos desse estudo.

O diagnóstico de CHC foi baseado em exames histológicos e (ou) achados radiológicos compatíveis. A entrada neste estudo (linha de base) foi definida como a data do início do ETV ou TDF. O seguimento foi considerado como o intervalo de tempo entre o estudo de entrada e a última informação clínica disponível, enquanto o tratamento e sua duração foram considerados o intervalo de tempo entre a entrada no estudo até ao final da terapia ou o último acompanhamento em terapia. O tempo de análise foi o intervalo entre a entrada no estudo e o diagnóstico de CHC ou o final do acompanhamento, na ausência de desenvolvimento de CHC.

As variáveis contínuas foram apresentadas por seus valores médios e intervalo interquartil (IIQ). Também foram utilizadas médias e desvio padrão, e a comparação foi realizada pelo método não paramétrico, o Teste de Mann-Whitney. O teste Qui-quadrado ou exato de Fisher foi usado para comparações de variáveis categóricas. As probabilidades cumulativas de CHC em ocorrência foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas com o teste de *log-rank*. Riscos proporcionais de Cox univariáveis e

multivariáveis modelos de regressão foram usados para estimar o efeito de várias variáveis no risco de ocorrência de CHC.

As Taxas de risco (HR, do inglês *hazard ratio*) e seus 95% de intervalo de confiança (IC), juntamente com os valores de P correspondentes, foram apresentados com um valor de $p < 0,05$, considerado estatisticamente significativo. Os riscos proporcionais à suposição foram testados com base nas pontuações PAGE-B < 10 , significando que nenhum ou talvez nenhum tenha risco mínimo de CHC em cinco anos, enquanto pontuações PAGE-B ≥ 10 e particularmente > 17 indicam risco aumentado de CHC, exigindo vigilância contínua e cuidadosa. Em particular, o ponto de corte de 10 no escore PAGE-B ofereceu 100% de sensibilidade e valor preditivo positivo para previsão de CHC nos conjuntos de dados de derivação e validação. Assim, se esses achados são confirmados em outros estudos de coortes, pacientes com hepatite B crônica tratados com ETV ou TDF que pertencem ao grupo de baixo risco pelo escore PAGE-B podem evitar realizar estudos para detecção de CHC com segurança.

Para se obter o índice C de concordância, foi avaliada, através de um gráfico de calibração, a concordância de eliminação para cada um dos 10 conjuntos de dados concluídos separadamente, entre a probabilidade de 5 anos de permanecer livre de CHC, como é previsto pelo modelo desenvolvido no conjunto de dados de derivação foi aplicado nos pacientes resultando em 10 conjuntos de preditores selecionados. O conjunto final foi composto pelo modelo versus estimativa de Kaplan-Meier¹⁴. Especificamente, a terapia antiviral com AN reduziu o risco de CHC de pacientes com hepatite B crônica. A imprecisão para o desenvolvimento residual de CHC em pacientes tratados com AN foi abordada pelo escore de risco PAGE-B, que seleciona, sobretudo, pacientes caucasianos^{15,41}.

Outro estudo foi feito por Gokcen et al.³³ (2022), no qual avaliaram o escore PAGE-B na previsão do risco de CHC em pacientes com hepatite B crônica em tratamento numa população ao leste da Ásia. Nesse estudo, incluíram 742 pacientes que foram tratados com tenofovir ou entecavir por ≥ 1 ano. Os grupos de risco foram determinados de acordo com os escores PAGE-B da seguinte forma: ≤ 9 , risco baixo; 10-17, risco moderado; e ≥ 18 , risco alto. As incidências cumulativas de CHC, em cada grupo de risco, foram calculadas usando-se a análise de Kaplan-Meier, e foram comparadas usando-se o teste de *log-rank*. A precisão do escore PAGE-B na previsão do risco de CHC foi avaliada usando-se uma área dependente do tempo sob a curva ROC em todos os pontos de tempo do estudo. E as análises de regressão

logística univariada e multivariada foram usadas para avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de CHC.

Para Gokcen et al.³³ (2022), o tempo médio de acompanhamento foi de $54,7 \pm 1,2$ meses. O CHC foi diagnosticado em 26 (3,5%) pacientes no estudo realizado. As incidências cumulativas de CHC, em 1, 3, 5 e 10 anos, foram: 0%, 0%, 0% e 0,4% no grupo de baixo risco PAGE-B; 0%, 1,2%, 1,5% e 2,1% no grupo de risco moderado PAGE-B; e 5%, 11,7%, 12,5% e 15% no grupo de alto risco PAGE-B, respectivamente (*log-rank* $P < 0,001$). Na análise multivariada, idade avançada, sexo masculino, níveis mais baixos de plaquetas, presença de cirrose e ausência de normalização do ALT no mês foram associados ao desenvolvimento de CHC (todos $P < 0,05$). Com todos esses dados e resultados encontrados nesse estudo os autores concluíram que o escore PAGE-B é uma ferramenta prática para prever o risco de CHC em pacientes turcos com hepatite B crônica e pode ser útil para melhorar as estratégias de vigilância³³.

2.6.1 Prognóstico de CHC e preditores de risco

Até o momento, três modelos convencionais foram usados para a predição do desenvolvimento de CHC em pacientes com vírus B crônico, incluindo-se o GAG-HCC, o CU-HCC e o REACH-B, que utilizaram como variáveis mais frequentes: idade, sexo, cirrose, Nível de VHB-ADN, albumina, bilirrubina e AgHbs. Além disso, os pacientes incluídos no estudo REACH-B foram os primeiros para o sistema de pontuação que não incluiu a cirrose hepática como parâmetro. Mesmo assim, a cirrose, que pode não aparacer como variável em outro escore de risco, é associada a uma incidência de CHC, em cinco anos, de 2,6% no baixo grupo de risco. Esses sistemas de pontuação (GAG- HCC, CU-HCC e REACH-B), validados em pacientes não tratados, foram menos preditivos quando aplicados a pacientes em tratamento antiviral, dado que o risco de CHC pode ser alterado em pacientes com hepatite B crônica tratados com terapia antiviral com os AN, em comparação com pacientes não tratados. Como exemplo, um alto nível sérico de VHB-ADN, que está incluído no REACH-B, não é mais considerado um fator de risco para CHC com o uso de antivirais potentes. Sendo assim, a precisão dos três escores de risco para a previsão do desenvolvimento de CHC pode ser limitada em pacientes com VHB crônico tratados com terapia antiviral³².

O escore PAGE-B apresenta alta versatilidade e tem sido amplamente aplicado em todo o mundo. Recentemente, vários estudos relataram que a supressão viral completa reduziu o risco de desenvolvimento de CHC. Por outro lado, mesmo baixos níveis detectáveis de VHB-ADN, no soro, conferem risco de desenvolvimento de CHC. A interação entre o hospedeiro e o vírus é muito importante para a patogênese do VHB. Portanto, um modelo de predição de CHC, em pacientes com hepatite B crônica, que recebem uma terapia de AN, usando uma pontuação de risco representativa, fornece a primeira evidência de que o *status* do nível de VHB-ADN, na terapia, é útil para subdividir ainda mais o escore PAGE-B.

A terapia com AN suprime o risco de CHC e de morte relacionada ao fígado. No entanto, isso não significa que a terapia, em pacientes com hepatite B crônica, suprimiu completamente o aparecimento de CHC. Um relatório, analisado num estudo por Kaneko e colaboradores, mostrou que a vigilância leva à detecção precoce do CHC e suprime a morte relacionada ao câncer em pacientes com VHB. Portanto, é necessário um estudo simples e apreciado para avaliar os fatores de risco de desenvolvimento de CHC durante a terapia com antivirais. Nessa coorte, as taxas cumulativas de incidência de CHC foram de 4,61% em cinco anos e de 7,34% em dez anos. Vários estudos anteriores abordaram o status do VHB-ADN. Aqui, fatores como sexo masculino, idade avançada, cirrose, contagem de plaquetas mais baixa na linha de base e VHB-ADN durante a terapia com AN foram validados como significativos de carcinogênese hepática em pacientes com hepatite B crônica.

Portanto, a subclassificação foi realizada nesses dois grupos. Sugeriu-se que o escore PAGE-B era o principal classificador, com o *status* do VHB-ADN na terapia com AN funcionando de forma complementar. Esse sistema, PAGE-B-ADN, foi construído usando-se parâmetros muito simples (idade, sexo, contagem de plaquetas e VHB-ADN), que podem ser medidos durante o acompanhamento clínico. Essa avaliação de risco apresentou maior estratificação e foi de grande utilidade. Além disso, o escore PAGE-B modificado, que foi construído pela adição do nível de albumina aos fatores PAGE-B, também foi apoiado pela subdivisão, usando-se esse *status* de VHB-ADN complementar na terapia AN^{14,20,42}.

2.6.2 Modelos de previsão de risco para CHC

Vários modelos de previsão para CHC foram desenvolvidos para pacientes com doença hepática crônica, incluindo plaquetas, idade e gênero, como o escore PAGE-B em indivíduos com VHB em tratamento antiviral. Contudo, existem escores que foram desenvolvidos em pacientes não tratados, como os seguintes: GAG-HCC, NGM-HCC (nomograma-carcinoma hepatocelular) e REACH- B (estimativa de risco para carcinoma hepatocelular na hepatite B crônica). Há modelos recentes, construídos em pacientes tratados, que incluem o seguinte: REACH-B modificado (mREACH-B), que utiliza os fatores como sexo, idade, ALT, AgHBe e VHB-ADN; o PAGE-B modificado (mPAGE-B) com os fatores idade, sexo, plaquetas e níveis de albumina; CAMD (cirrose, idade, sexo masculino e diabetes mellitus (DM); e REAL-B (eficácia do mundo real da Ásia-Pacífico para pontuação de risco de VHB), com os fatores idade, sexo, uso de álcool, cirrose, diabetes mellitus, plaquetas e AFP. Há outros modelos, baseados em pacientes mistos, com uma proporção de tratamento diferente, que incluem o seguinte: CU-HCC (idade, cirrose hepática, albumina, bilirrubina e VHB-ADN) e RWS-HCC (escore de risco do mundo real-carcinoma hepatocelular), idade, sexo, cirrose e AFP^{32,38,43}.

Cada modelo inclui três a seis fatores, que mostram uma associação significativa com o desenvolvimento de CHC e que são fáceis de identificar na visita inicial ao hospital ou na pesquisa. São eles: idade, sexo, contagem de plaquetas, albumina sérica, bilirrubina sérica, nível sérico de VHB-ADN, presença de cirrose, presença de DM e raça. Ao aplicar esses fatores nos modelos, um determinado valor de corte para cada fator é determinado pelo método estatístico convencional, o que faz com que o fator seja um dado binário, em vez de um valor contínuo, como é originalmente^{32,38}.

Além disso, o índice de risco de CHC de Toronto (THRI, do inglês *Toronto HCC Risk Index*) atribui valores ponderados a quatro fatores de risco (idade, etiologia, sexo e plaquetas) e avalia o risco de CHC através do diagnóstico de cirrose hepática com diferentes etiologias. Embora o estudo tenha sugerido o uso de THRI para pacientes com CHC, e apesar de a terapia antiviral ser potente nos países ocidentais, visualizou-se um bom valor de índice de concordância de 0,77 para a predição do desenvolvimento de CHC^{32,41,44}.

A coorte dos testes de previsão para o CHC foi usada para analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC e estabelecer o modelo de previsão de risco. A coorte de validação foi utilizada para verificar o modelo de predição de risco para a evolução de CHC⁶.

Caso nenhuma coorte independente estivesse disponível, a validação externa poderia ser aplicada para avaliar o desempenho da pontuação em novos dados. Essa validação envolve o uso de uma única observação da amostra original como dados de validação, e as observações restantes como dados de treinamento. Isso é repetido de modo que cada observação seja usada como dados de treinamento e validação¹².

No entanto, nenhum deles foi recomendado por diretrizes para ser amplamente utilizado na prática clínica. Algumas combinações de casos cruciais entre esses modelos, como taxa de cirrose e nível basal de ALT, pareceram significativamente diferentes. A maioria dos escores atualmente utilizados foi validada em pacientes asiáticos. Existem escores que são usados para pacientes em tratamento para infecção crônica pelo VHB, e outros que são validados para pacientes não tratados. Estudos que incluem pacientes caucasianos europeus e americanos mostraram que os modelos são um pouco menos preditivos; no entanto, as taxas de CHC foram muito baixas, limitando significativamente as conclusões⁴³.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte histórico, retrospectivo, descritivo e analítico de validação de um escore PAGE-B na população brasileira, realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes com hepatite B crônica, acompanhados no serviço de Gastro-hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) e no Ambulatório de Hepatites Virais no Centro de Medicina Tropical de Rondônia (CEMETRON).

3.2 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi realizado com a seguinte fórmula:

$$n = \frac{z^2 \times pq \times N}{z^2 \times pq + e^2 \times N}$$

Onde

n é o tamanho da amostra;

z é o valor da distribuição de probabilidade normal, de acordo com o nível de confiança desejado;

pq é a medida de variabilidade; p é a proporção de respostas “A” e q é a proporção de respostas “B”, sendo $q = 1 - p$;

e é o valor do erro amostral;

N é o tamanho da população.

Para a realização do cálculo amostral, utilizou-se um nível de confiança de 99% ($z = 2,57$), um erro de 5% (0,05), $PQ = 0,25$ e população infinita, obtendo-se resultado (n) = 660, dando, assim, uma margem para nossa população de estudo.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população selecionada para este estudo foi composta por pacientes com hepatite B crônica em tratamento com antivirais orais TDF ou ETV. Neste estudo, utilizou-se uma amostra total de 659 indivíduos acompanhados em dois centros de referência, um no Serviço de Gastro-hepatologia do Ambulatório Magalhães Neto do Complexo HUPES, no estado da Bahia, de onde foram incluídos 118 pacientes, e 541 pacientes do Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital CEMETRON, no estado de Rondônia, pelo período mínimo de cinco anos, após um tempo mínimo de tratamento igual ou superior a 36 meses.

Os critérios de inclusão utilizados para os pacientes com hepatite B crônica monoinfectados foram: pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, em tratamento com TDF ou ETV (tenofovir 300mg por dia, e Entecavir 0,5mg por dia), num período mínimo de 36 meses. Os critérios de exclusão foram: indivíduos sem tratamento, idade < 18 anos, cirrose descompensada, diagnóstico prévio de CHC antes do início do tratamento ou durante os primeiros seis meses de terapia, histórico de transplante hepático ou pacientes em lista para transplante hepático, coinfeções com hepatite D, hepatite C ou VIH.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), da Universidade Federal da Bahia, e seguiu todas as normas referentes às boas práticas em pesquisa clínica, segundo resolução CNS 2009. A pesquisa foi aprovada no CEP com número CAAE:13814419.6.1001.0049.

A fim de potencializar recursos, foram utilizados os dados de um banco de dados de prontuários de pacientes de vírus B acompanhados nos dois centros de referências para o projeto intitulado “Criação de Rede de Laboratórios de Biologia Molecular e Imunologia aplicada às hepatites virais para estudos Epidemiologia Molecular, análise filogenética e resistência a antivirais e perfil imunológico no serviço público de saúde na região da Amazônia e Bahia - Estudo Multicêntrico”, sob coordenação da pesquisadora responsável do HUPES/UFBA, Dr.^a Maria Isabel Schinoni, aprovado pelo CEP-HUPES pelo parecer nº 3.483.035 (Anexo 1).

3.5 VARIÁVEIS COLETADAS PARA O ESTUDO

Sociodemográficas: idade ≥ 18 anos; sexo; raça (branco, pardo, negro, amarelo, indígena ou ignorado); índice de massa corporal (IMC); e centrode referência.

Variáveis do vírus: AgHBe e VHB-ADN: ≤ 2.000 e > 2.000 (IU/mL).

Histológicas: estágios da fibrose: F0, ausência de fibrose; F1, fibrose portal sem septos; F2, fibrose portal com poucos septos; F3, numerosos septos sem cirrose; e F4, cirrose hepática.

Laboratoriais: plaquetas: entre ≥ 200.000 normal, < 200.000 ($/\text{mm}^3$) baixa; fosfatase alcalina (FAL): > 150 ; Gama-glutamil transferase (GGT): para mulheres, VR 05 a 43, e, para homens, 07 a 60 U/L normal; AST e Nível: > 37 elevado, < 37 U/L normal; ALT e Nível: > 41 elevado < 41 U/L normal; Alfa-fetoproteína (AFP): $\leq 8,1$ normal, $> 8,1$ elevado; ng/ML, Bilirrubina Total (BT) e Índice ALBI (Fórmula)= $(\log_{10} \text{bilirrubina} \times 0,66) + (\text{albumina} \times -0,085)$, em que a bilirrubina está em $\mu\text{mol/L}$ e a albumina em g/L. A pontuação ALBI, classifica como: GRAU I $\leq -2,60$ (menor risco de mortalidade), GRAU II $> -2,60$ a $\leq -1,39$ (risco intermediário de mortalidade) e GRAU III $> -1,39$ (maior risco de mortalidade).

Tratamento: data de início do tratamento; medicamentos (Entecavir e Tenofovir); tempo de tratamento e incidência do CHC; presença de carcinoma hepatocelular e data do diagnóstico do CHC.

3.6 ESCORE DE RISCO PAGE-B

Como foi supracitado, o score PAGE-B é baseado na idade do paciente, sexo e plaquetas e representa um escore simples e confiável para prever o risco de CHC em cinco anos, em pacientes com infecção crônica pelo vírus B em uso de entecavir ou tenofovir. A pontuação varia de 0 a 25 pontos. Pacientes de baixo risco são aqueles com ≤ 9 pontos; o risco intermediário entre se situa entre 10 e 17 pontos; e o alto risco ≥ 18 pontos. A pontuação calculada para se obter o score PAGE-B se baseia em idade: de 16 a 29 anos, 0 pontos; de 30 a 39 anos, 2 pontos; de 40 a 49 anos, 4 pontos; de 50 a 59 anos, 6 pontos; de 60 a 69 anos, 8 pontos; ≥ 70 anos, 10 pontos. Se baseia em gênero: feminino, 0 pontos; masculino, 6 pontos.

E ainda, para contagem de plaquetas (mil/mm³): ≥ 200.000 , 0 pontos; 100.000 a 199.999, 6 pontos; <100.000 , 9 pontos. Assim, a pontuação varia de 0 a 25 pontos. Neste estudo, considerou-se como idade mínima 18 anos, uma vez que, no estudo original¹⁴, essa idade foi considerada como de 16 anos.

Tabela 1 - Construção do escore de risco PAGE-B para previsão de carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite B crônica. A pontuação varia de 0 a 25

Idade (anos)	Gênero	Plaquetas (mm ³)
18-29: 0	Feminino: 0	$\geq 200,000$: 0
30-39: 2	Masculino: 6	100,000-199,999: 6
40-49: 4		$<100,000$: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥ 70 : 10		

Fonte: adaptado de Papatheodoridis et al.¹⁴ 2016.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em planilha Excel e analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18. A estatística descritiva foi apresentada com variáveis contínuas com médias e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil, e as variáveis categóricas foram descritas em proporção. Para comparação de variáveis contínuas, entre os grupos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney e o teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher para proporções.

Foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA), uma fórmula estatística para comparar as variâncias entre as medianas ou médias de grupos diferentes. Após o teste de ANOVA, foi usado o teste *post hoc* Bonferroni, um teste de comparação múltipla, aplicável a três ou mais grupos, que é conservador, ou seja, é menos propenso a erros tipo I (falso positivo), mas também tem menos poder. É melhor usado quando o número de comparações é baixo. O teste Omnibus é um teste qui-quadrado de probabilidade do modelo atual *versus* o modelo nulo (nesse caso, intercepto). O seu valor de significância é $p < 0,05$, indicando, assim, que o modelo atual supera o modelo nulo. Esse teste avalia a hipótese nula de que todos os preditores não estão relacionados aos tamanhos de efeito.

As probabilidades cumulativas de ocorrência de carcinoma hepatocelular nos indivíduos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, comparado com o teste Log-Rank, que é um teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de classificação de risco do escore PAGE-B. Utilizou-se o modelo de risco proporcional de regressão Cox para estimar o efeito de várias variáveis sobre o risco de ocorrência de CHC. A validade do princípio de proporcionalidade foi verificada por meio da análise de resíduos de Schoenfeld. As taxas de risco e intervalos de confiança de 95% foram descritas, e foi considerado como estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Para avaliar o desempenho preditivo do modelo, foram avaliadas medidas de discriminação e calibração. A discriminação foi avaliada usando-se o índice c-Harrell, e a curva de calibração foi usada para avaliar a concordância entre a probabilidade de o indivíduo permanecer cinco anos sem desenvolver CHC, conforme é previsto pelo modelo, *versus* a estimativa de Kaplan-Meier (probabilidade observada). Pelo quintil das probabilidades previstas, a estimativa de Kaplan-Meier e o erro padrão são determinados.

As taxas de sobrevivência foram calculadas pela análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. A precisão na previsão da ocorrência de CHC foi avaliada usando-se uma área dependente do tempo sob a curva ROC em todos os pontos de tempo do estudo, Essa curva é um método tradicional e muito comum para se avaliar o desempenho de um modelo para um determinado evento, quando a variável de resposta é binária. Entretanto, quando o evento estudado contém dados censurados e dependentes do tempo, o método mais adequado é a curva ROC, em função do tempo de sobrevida. O tipo de teste utilizado para nosso estudo foi de rastreamento (*screening*). Quando se quer afastar um diagnóstico, utiliza-se um teste sensível (se der negativo, terá pouca chance de ser falso negativo).

Estimou-se a sensibilidade, que é a habilidade de o teste identificar corretamente aqueles que têm a doença: (a) entre todos os indivíduos doentes (a+c), sendo uma característica fixa do teste; já a especificidade é a habilidade de o teste identificar corretamente aqueles os que não têm a doença; (b) entre todos os indivíduos sem a doença (b+d), o valor preditivo positivo (VPP): é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste positivo ter a doença, e o valor preditivo negativo (VPN) é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo não ter a doença. Para os pontos de corte da pontuação de risco, usou-se a metodologia apropriada para os dados censurados.

4 RESULTADOS

Foram incluídos e analisados 659 prontuários de pacientes com hepatite B crônica acompanhados no Hospital Universitário Professor Edgard Santos e no Centro de Medicina Tropical de Rondônia, sendo 118 (17,9%) e 541 (82,1%) pacientes respectivamente. A média de idade foi $52,2 \pm 12,7$ anos (21 - 91); e 449 (68,1%) dos pacientes eram do sexo masculino. Os pacientes que desenvolveram cirrose hepática foram: n=110 (16,69 %) dos casos. Do total de pacientes, 403 (61,2%) tiveram experiência de tratamento com Entecavir e 256 (38,8%) com Tenofovir. O tempo médio de tratamento foi de oito anos (3-20) anos. A raça dominante no estudo foi a parda, com 285 (45,6%) pacientes, negros com 196 (31,4%), brancos, com 134 (21,4%), amarelo ou indígena 10 (1,6%). Para 34 pacientes não havia informação quanto a raça. Neste estudo, foi utilizado um modelo de autodeclaração do IBGE. Mesmo com a predominância da cor parda, no estudo, existe uma predominância indígena no norte do Brasil. Nos estágios da fibrose, obtiveram-se os seguintes dados: (F0-F1) 355 (53,86%), (F2) 135 (20,48%), (F3) 59 (8,95%) e (F4) 110 (16,69%). Com base nos parâmetros de pontuação do escore PAGE-B (Tabela 1), a população de estudo foi dividida em três grupos. Nota-se que a maior parte da população n=287 (43,5%) se enquadrou no grupo de risco moderado, sendo esse um valor estatisticamente significativo. Os testes foram interpretados em um intervalo de confiança de 95%, a um valor $P \leq 0,05$, que foi considerado estatisticamente significativo. Esses resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas e dados de acompanhamento da população de hepatite B crônica.

Escore de risco PAGE-B - classificação	Moderado			Valor P*
	Baixo risco	Alto risco	risco	
Centro de referência, n (%)				
Complexo HUPES, UFBA	32 (15,53)	53 (18,5)	33 (19,9)	0,525
Hospital CEMETRON, Ambulatório de Hepatites Virais	174 (84,5)	234 (81,5)	133 (80,1)	
População de estudo, n (%)	206 (31,2)	287 (43,5)	166 (25,3)	< 0,001
Idade, média ± dp	44,86 ± 10,99	52,28 ± 11,96	61,10 ± 9,78	< 0,001
Sexo, n (%)				
Masculino	72 (35)	212 (73,9)	165 (99,4)	<0,001
Feminino	134 (65)	75 (26,1)	1 (0,6)	
Raça, n (%)¹				
Branco	34 (17,2)	62 (22,6)	38 (24,8)	<0,001
Pardo	69 (34,8)	124 (45,3)	92 (60,1)	
Negro	90 (45,5)	84 (30,7)	22 (14,4)	
Amarelo ou Indígena	5 (2,5)	4 (1,5)	1 (0,7)	
IMC, média ± dp	27,68 ± 30,75	25,71 ± 21,39	30,14 ± 35,66	0,423
AgHBe, n (%)				
Positivo, reagente	58 (28,2)	39 (13,6)	26 (15,7)	<0,001
Negativo, não reagente	148 (71,8)	245 (85,4)	140 (84,3)	
Inconclusivo	0 (0)	3 (1)	0 (0)	
Estágio da fibrose, n (%)				
F0-F1	120 (33,80)	178 (50,14)	57 (16,05)	<0,001
F2	55 (40,74)	51 (37,77)	29 (21,48)	
F3	27 (45,76)	20 (33,89)	12 (20,33)	
F4	4 (3,63)	31 (28,18)	75 (68,18)	
Cirrose, n (%)				
Sim	4 (3,63)	31 (28,18)	75 (68,18)	<0,001
Não	202 (36,79)	249 (45,35)	98 (17,85)	
Tempo de tratamento, média ± dp	7,37 ± 3,77	8,32 ± 3,74	8,55 ± 3,60	0,004
Tratamento antiviral				
ETV, n (%)	97 (47,1)	177 (61,7)	129 (77,7)	<0,001
TDF, n (%)	109 (52,9)	110 (38,3)	37 (22,3)	
VHB-ADN (IU/mL), n (%)				
≤ 2.000 IU/mL	171 (83)	251 (87,5)	126 (75,9)	0,007
> 2.000 IU/mL	35 (17)	36 (12,5)	40 (24,1)	
Ocorrência de CHC				
Sim	3 (1,5)	13 (4,5)	15 (9)	0,003
Não	203 (98,5)	274 (95,5)	151 (91)	

¹Na avaliação de raça, obteve-se um n=34 (5,1%), que representa dados perdidos.

HUPES=Hospital Universitário Professor Edgard Santos. CEMETRON=Centro de Medicina Tropical de Rondônia. Aghbe=Antígeno “e” do VHB. IMC=Índice de Massa Corporal. VHB-ADN=ADN do Vírus da Hepatite B. DP=desvio padrão. ETV= Entecavir. TDF= Tenofovir. CHC=Carcinoma hepatocelular.

***Teste Utilizado:** Qui-quadrado de Pearson.

Fonte: dados da pesquisa

Durante o período de acompanhamento, 31 (4,7%) pacientes desenvolveram CHC. Esses pacientes eram predominantemente do sexo masculino, cirróticos, tinham níveis mais baixos de plaquetas ($< 200.000 \text{ } 10^3/\text{mL}$), níveis mais baixos de albumina, níveis mais elevados de AFP, e o tratamento antiviral que receberam predominante foi com Entecavir (74,2%). Na análise univariada, idade avançada, sexo masculino, níveis de plaquetas baixas, presença de cirrose e níveis elevados de AFP foram associados ao desenvolvimento de CHC (todos $P < 0,05$). Os dados comparativos entre os grupo de pacientes com CHC e sem CHC podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparação das características de pacientes com e sem CHC.

	Pacientes com CHC (n) 31	Pacientes sem CHC (n) 628	Valor P*
Idade, média \pm dp	57,4 \pm 12,6	51,9 \pm 12,6	< 0,001
Escore de risco PAGE-B, média \pm dp	16,64 \pm 4,67	12,58 \pm 5,6	0,980
Sexo masculino, n (%)	29 (94)	420 (67)	< 0,001
Sexo feminino, n (%)	2 (6)	208 (33)	< 0,001
Cirrose hepática	24 (77)	86 (14)	< 0,001
Tratamento antiviral (ETV/TDV), n (%)	23 (74,2) / 8 (25,8)	374 (59,5) / 254 (40,5)	0,896
AgHBe positivo	6 (19,4)	117 (80,6)	0,271
Dados bioquímicos, média \pm dp			
ALT, média \pm dp	48,5 \pm 32,6	35,5 \pm 33,7	0,890
Nível de ALT, n (%)			
≤ 41 U/L normal	17 (55)	488 (78)	
> 41 U/L elevada	14 (45)	140 (22)	
AST, média \pm dp	104,7 \pm 187,1	37,5 \pm 43,2	0,302
Nível de AST, n (%)			
≤ 37 U/L normal	10 (32)	456 (73)	
> 37 U/L elevada	21 (68)	172 (27)	
Albumina (g/dL)	3,91 \pm 0,67	4,21 \pm 0,86	0,172
Bilirrubina total (mg/mL)	1,17 \pm 0,89	0,99 \pm 2,84	0,608
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	1.879,4 \pm 9.303,2	57,9 \pm 929,9	< 0,001
Plaquetas ($10^3/\text{mL}$)	187,5 \pm 117,3	193,43 \pm 74,42	< 0,001
Fosfatase alcalina (U/L)	204,7 \pm 182,4	102,46 \pm 60,38	0,618
Gama-GT (U/L)	123,3 \pm 119,8	61,68 \pm 83,04	0,792
Índice ALBI, n (%)			
GRAU I $\leq -2,60$	30 (96)	610 (98,4)	
GRAU II $> -2,60$ a $\leq -1,39$	1 (4)	5 (0,8)	0,279
GRAU III $> -1,39$	0 (0)	5 (0,8)	

Aghbe=Antígeno “e” do VHB. ETV=Entecavir. TDF=Tenofovir. ALT=alanina transaminase. GGT: gama glutamil transferase. AST: Aspartato aminotransferase. DP=Desvio padrão. CHC: Carcinoma hepatocelular. (n): número total da população. Índice ALBI= (Albumina,Bilirrubina)

***Teste Utilizado:** Qui-quadrado de Pearson.

Fonte : dados da pesquisa

Observa-se ainda, na Tabela 4, em que foi avaliado o escore PAGE-B, que houve diferença estatística demonstrada pelo valor **p** para algumas variáveis bioquímicas, que são consideradas relevantes para o prognóstico e o acompanhamento do CHC, de acordo com os grupos de risco: sexo masculino, idade avançada como plaquetas baixas, níveis séricos elevados de alfa-fetoproteína e níveis séricos elevados de AST, GGT, e FAL.

Tabela 4 – Associação entre exames laboratoriais e a classificação de risco do escore PAGE-B.

Escore de risco PAGE-B - classificação	Valor P			
	Baixo risco	Risco moderado	Alto risco	
Dados bioquímicos, média ± dp				
ALT (U/L)	35,95±41,16	35,84±27,20	37,25±33,97	0,237
≤ 41 U/L normal	166 (32,87)	217 (42,97)	122 (24,15)	0,237
> 41 U/L elevada	40 (25,97)	70 (45,45)	44 (28,57)	
AST (U/L)	36,55±46,96	40,63±55,96	46,07±77,88	0,002
Nível de AST, n (%)				
≤ 37 U/L normal	162 (34,76)	201(43,13)	103 (22,10)	0,002
> 37 U/L elevada	44 (22,79)	86 (44,56)	63 (32,64)	
Albumina (g/dL)	4,23±0,53	4,20±0,86	4,11±0,73	0,201
Bilirrubina total (mg/mL)	0,73±0,64	0,96±2,03	1,38±4,78	0,052
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	14,61±139,76	197,05±3.096,89	228,31±1.776,49	< 0,001
Plaquetas (10 ³ /mL)	242,81±52,65	197,57±75,59	129,66±82,65	< 0,001
Fosfatase alcalina (U/L)	95,31±52,16	102,49±75,94	137,09,±108,19	< 0,001
Gama-GT (U/L)	51,26±64,33	60,84±85,38	88,75±102,43	< 0,001
Índice ALBI				
GRAU I (≤) -2,60	201 (99,5)	277 (96,8)	162 (97,6)	0,062
GRAU II (>) -2,60 a (≤) -1,39	1 (0,49)	4 (1,5)	4 (2,40)	
GRAU III (>) -1,39	0 (0)	5 (1,7)	0 (0)	

Nível de ALT, n (%)

ALT=alanina transaminase. GGT: gama glutamil transferase. AST: Aspartato aminotransferase. DP=Desvio padrão. Índice ALBI= (Albumina, Bilirrubina).

Teste utilizado: Qui-quadrado de Pearson.

Fonte: dados da pesquisa

4.1 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

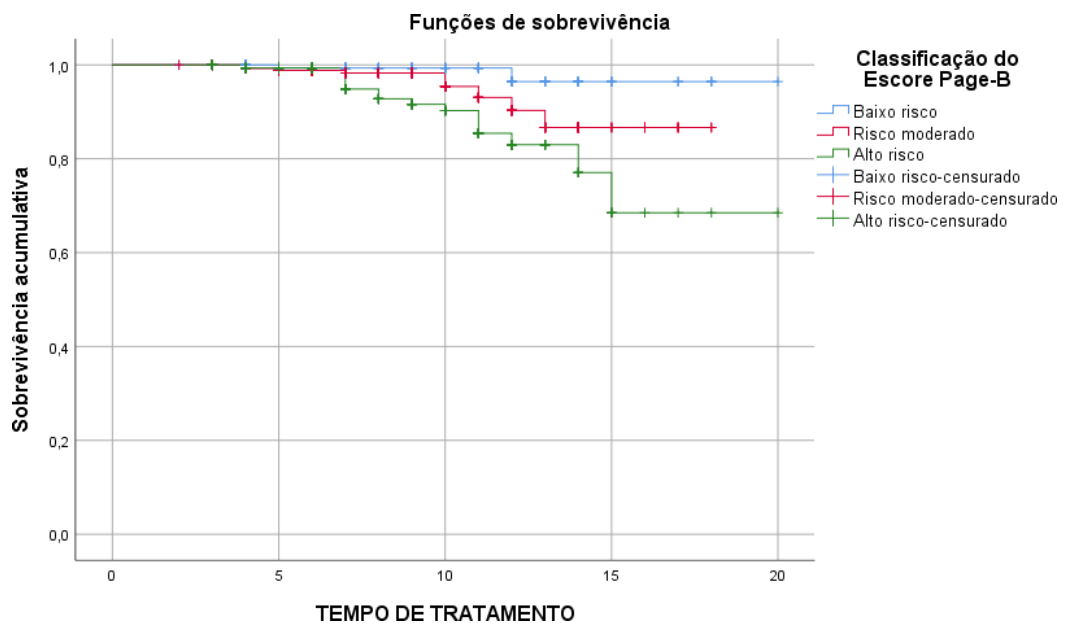
4.1.1 Validação da pontuação de risco PAGE-B

A pontuação média do PAGE-B foi de 12,77±5,63. De acordo com o escore PAGE-B, 206 (31,2%), 287 (43,5%) e 166 (25,3%) pacientes apresentaram baixo risco, risco moderado

e alto risco de desenvolvimento de CHC, respectivamente. Desses, 4(3,63%), 31 (28,18%) e 75 (68,18%) pacientes tiveram cirrose nos grupos de baixo, moderado e alto risco, respectivamente ($P < 0,001$). Três (1,5%), 13 (4,5%) e 15 (9 %) pacientes desenvolveram CHC nos grupos de baixo, moderado e alto risco, respectivamente ($P < 0,05$).

Foram analisados 659 casos de pacientes com hepatite B, dos quais 31(4,7%) evoluíram para CHC. O tempo médio de seguimento foi de $8,1 \pm 3,7$ anos, mediana de 7 [Intervalo interquartil:5-11]. O IIQ é a variação interquartil de um conjunto de dados, utilizado na análise estatística para ajudar a derivar conclusões de um conjunto de números. Costuma ser preferível usá-lo no lugar da amplitude, pelo fato de omitir a maior parte dos valores. Por meio do teste Log Rank, identificaram-se diferenças na incidência de CHC entre grupos com baixo, moderado e alto risco [$\chi^2 (2)=11,095$ $p < 0,004$]. As curvas de incidência podem ser observadas na Figura 1.

Figura 1 – Curva de sobrevivência



Teste Utilizado: Kaplan-Meier
 Fonte: autoria própria

Com base nessas informações, a análise de Kaplan-Meier estima a probabilidade de sobrevivência em cada ponto no tempo, utilizando uma fórmula que leva em conta o número de indivíduos em risco em cada momento e o número de eventos observados (CHC). A curva de sobrevivência resultante representa a proporção de indivíduos que ainda não

experimentaram o evento em função do tempo decorrido desde o início deste estudo.

Sendo assim, foi realizada a regressão de Cox com análise multivariada, para se verificar a predição de CHC de acordo com a classificação do escore PAGE-B. O teste Omnibus [χ^2 (2)=11,617, $p<0,003$] evidenciou a adequação dos modelos. O objetivo da regressão de Cox é identificar fatores que influenciam o risco de um evento ocorrer, nesse caso, o desenvolvimento de CHC. Neste estudo, o modelo de Cox considera a probabilidade de um evento ocorrer em função dos grupos de risco (baixo risco, risco moderado e alto risco). A regressão de Cox assume que a relação entre as variáveis explicativas e o risco de evento são constantes ao longo do tempo. Isso significa que o modelo pressupõe que o efeito das variáveis explicativas no risco é multiplicativo, ou seja, o risco é multiplicado por um fator constante para cada unidade de mudança na variável explicativa. A Tabela 5 descreve os principais resultados da análise, observando-se que pessoas classificadas como de alto risco, no escore PAGE-B aumentam em 7,43 vezes o risco de desenvolver CHC em relação às de baixo risco.

Tabela 5 – Modelo de risco proporcional de Cox para o escore PAGE-B.

	B	DP	este de Wald	gl	Exp(B)	Valor P	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Classificação do Escore PAGE-B (Baixo risco)			9,031	2		0,011		
Classificação do Escore PAGE-B (Moderado risco)	1,280	0,760	2,840	1	3,598	0,092	0,812	15,954
Classificação do Escore PAGE-B (Alto risco)	2,006	0,750	7,142	1	7,430	0,008	1,707	32,344

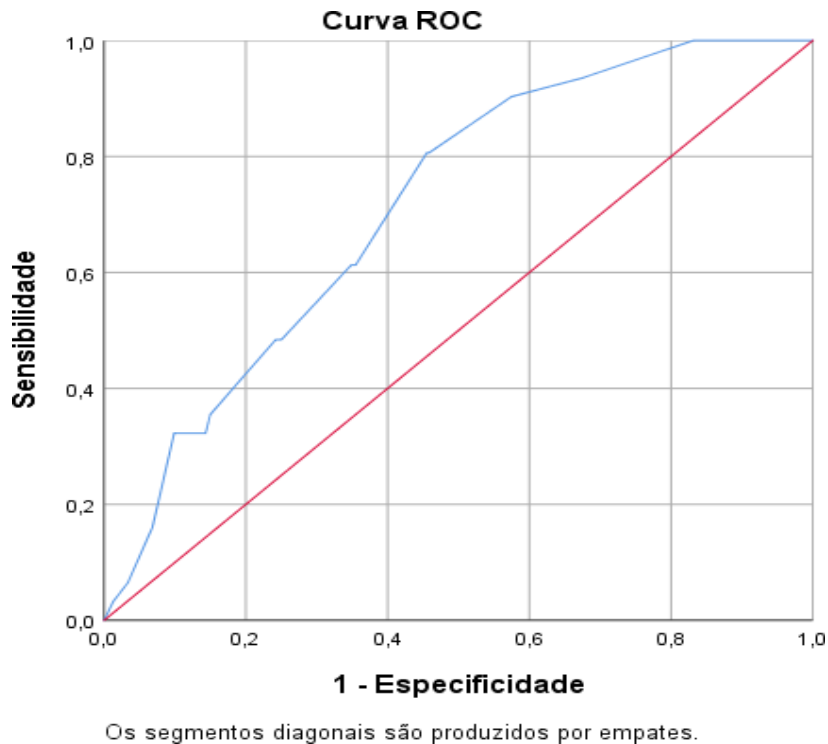
DP= desvio padrão. IC= intervalo de confiança. Exp(B)= razão de risco.

Teste Utilizado: Teste de Omnibus

Fonte: dados da pesquisa

Foi realizada uma análise de curva ROC com o objetivo de avaliar a sensibilidade e a especificidade do escore PAGE-B em detectar CHC, registrada a seguir, na Figura 2.

Figura 2 – Curva ROC para o escore de risco PAGE-B.



Fonte: autoria própria

Dos 659 indivíduos participantes, 31 foram diagnosticados com CHC. Os resultados demonstraram uma curva estatisticamente significativa: $AUC=0,715$ $EP=0,004$, $p<0,001$, 95% IC 0,637-0,793. Tais resultados demonstram que, sendo escolhidos aleatoriamente, 71,5% dos casos de CHC apresentaram escores maiores do que os casos com ausência da doença. O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e especificidade do PAGE-B foi de $< 12,5$, com sensibilidade de 80% e especificidade de 55% (resultados semelhantes aos de Costa et al.⁴³ (2022)). O VPP foi de 8% e o VPN de 98%.

5 DISCUSSÃO

O escore de risco PAGE-B (idade, sexo e contagem de plaquetas), CAGE-B (idade, presença de cirrose basal), SAGE-B (idade, medidas de rigidez hepática), CAMD (cirrose, idade, sexo masculino e DM) e RESCUE (idade, sexo, cirrose) são sistemas de pontuação com altos valores preditivos negativos para o desenvolvimento de CHC em seus grupos de baixo risco⁴³. Entre os sistemas de pontuação atuais, o PAGE-B é o único que não inclui a cirrose como parâmetro. A presença de cirrose é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de CHC, e o risco anual de CHC em pacientes com cirrose é de 2,5%-4%³³. A variável cirrose hepática é considerada um dado crítico para o desenvolvimento do CHC e envolve outros parâmetros e exames para confirmar o diagnóstico. É definida como fibrose hepática associada à regeneração nodular, sendo considerada doença pré-maligna³⁷. Nos países ocidentais, incluindo o Brasil, 70 a 80% dos casos de CHC estão associados à cirrose secundária, à infecção crônica pelos vírus B ou C²⁸. O custo e o benefício apresentam uma importância do escore PAGE-B, podendo, realmente indicar a realização de um exame como a ultrassonografia quando se tem um escore de risco moderado a um risco alto.

A cirrose é um fator de risco bem conhecido para CHC em pacientes com hepatite B crônica, o que foi também confirmado em nosso estudo. No entanto, o diagnóstico de cirrose pode não ser sempre simples, pois requer biópsia hepática ou, pelo menos, um método não invasivo confiável de avaliação da fibrose. A cirrose é o estágio final da fibrose hepática, sendo o resultado da desorganização difusa da arquitetura hepática normal. Caracteriza-se por nódulos de regeneração cercados por tecido fibrótico denso. Neste estudo, na classificação de risco PAGE-B, os casos de cirrose, no baixo risco, foi de 4 (3,6%), 31 (28,1%) para risco moderado, e 75 (68,1%) para alto risco, destacando-se uma sensibilidade maior, sendo o valor de p igual ($p < 0,001$). Já Gokcen et al.³³ (2022), em seu estudo, encontrou dezenove (6,8%), 78 (22,9%) e 64 (53,3%) pacientes que tinham cirrose nos grupos de baixo, moderado e alto risco, respectivamente ($P < 0,001$). Enquanto, no estudo de Papatheodoridis et al.¹⁴ (2016) esses dados foram 12 (3,9%), 105 (18%) e 144 (40,9%), respectivamente.

Neste estudo, a proporção de pacientes classificados no grupo de baixo risco foi de 31,2% no conjunto de dados de validação, considerando-se que a proporção de pacientes classificados no grupo de alto risco do CHC foi de 25,3%. Já para os pacientes classificados em risco moderado, obteve-se a maior proporção (43,5%), dado estatisticamente significativo.

A respeito da idade, observa-se que o grupo de alto risco apresenta uma maior idade média (61,10 anos), dado significativo estatisticamente, corroborando a avaliação do escore, uma vez que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de CHC. A respeito do sexo, percebeu-se que o grupo de risco intermediário e o de alto risco apresentavam uma maior quantidade de pacientes do sexo masculino, dado significativo estatisticamente, o que também corrobora a literatura e a avaliação do escore PAGE-B, pois pacientes do sexo masculino apresentam maior chances de desenvolvimento de CHC.

Neste estudo, as variáveis idade e sexo masculino apresentaram significância estatística ($p < 0,001$) no desenvolvimento de CHC. O risco de câncer hepático, em pessoas com hepatite B crônica, é influenciado por vários fatores, incluindo a idade do paciente. Estudos mostram que quanto mais tempo uma pessoa é infectada com hepatite B, maior é o risco de desenvolver CHC. A idade avançada é um fator de risco importante, pois está associada a uma diminuição da função imunológica e a um aumento da probabilidade de danos no ADN dos hepatócitos. A idade média \pm dp do grupo de pacientes que desenvolveram CHC, durante o período de acompanhamento, foi $57,4 \pm 12,6$; já para os pacientes que não evoluíram para CHC, foi de $51,9 \pm 12,6$.

A classificação da fibrose é feita de acordo com uma escala que varia de F0 (sem fibrose) a F4 (cirrose). Neste estudo, o estágio da fibrose F4 foi mais frequente no grupo de alto risco, com 68,18%, o que apresenta significância estatística ($p < 0,001$). Além disso, em relação ao grau da fibrose F4, observou-se que o número de pacientes classificados com alto risco é 18 vezes maior do que o de pacientes classificados em baixo risco, e 2,4 vezes maior que os de risco intermediário. O grau de fibrose pode ser usado para avaliar o estágio da doença hepática e ajudar no planejamento do tratamento.

Acerca dos pacientes que tiveram diagnóstico de CHC durante o tratamento, 11 (35,5%) mantiveram a replicação viral >2.000 UI/mL VHB-ADN. A presença do *status* AgHBe negativo não-reagente foi maior em relação aos resultados AgHBe positivo reagente, em todos os grupos de risco, e apresentou significância estatística ($p < 0,001$). Em nosso estudo, quase todos os pacientes tratados com os atuais antivirais orais de primeira linha, ETV e TDF, foram aderentes e minimizaram o risco de resistência viral ao longo tempo e seus potenciais efeitos no carcinoma hepatocelular. Portanto, a pontuação PAGE-B foi desenvolvida e validada em pacientes tratados com ETV e TDF. Também não é claro se pode ser útil em pacientes tratados com outros AN, como lamivudina ou telbivudina¹⁴. Estudos identificaram

pacientes com uma ocorrência cumulativa mais baixa da progressão de CHC, principalmente pacientes em tratamento com análogos de núcleos(t)ídeos^{27,45,46}.

Nos tratamentos atuais, entende-se o tenofovir com um AN, sendo a droga de escolha para tratamento da hepatite B crônica. É um medicamento com o qual o vírus encontra dificuldade para adquirir resistência. Está associado a efeitos colaterais, como toxicidade renal e desmineralização óssea, apesar de apresentar boa eficácia no tratamento dos pacientes com hepatite B. No caso do tratamento por entecavir, trata-se de um AN indicado para pacientes que possuem contra-indicações ao uso de tenofovir (pacientes que possuem lesão renal, ou que possuem cirrose, ou mesmo aqueles que fizeram uso de tenofovir e desenvolveram lesão renal). Possui eficácia praticamente equivalente à do tenofovir, exceto quando há mutações virais. Deve-se ainda evitar uso de entecavir se houver tratamento prévio com outros AN (como lamivudina e telbivudina), pois há alto risco de resistência cruzada. A Bahia foi o primeiro estado a receber o entecavir, um medicamento de alta barreira genética. Constitui uma característica desse Estado ter a população que mais usa o entecavir.

Acerca do protocolo de tratamento com os AN, observou-se que o medicamento mais utilizado foi o entecavir 397 (60,2%). Dos pacientes classificados como de alto risco (129, 77,7%), a maioria fazia uso desse medicamento. Logo, quando se comparam o ETV *versus* o TDF, o grupo de ETV tem uma porcentagem mais elevada de pacientes em alto risco, dado estatisticamente significativo. Desse modo, é possível concluir que existe uma possível relação entre o uso do Entecavir e os pacientes de alto risco. O objetivo final da terapia com hepatite B crônica é estender a sobrevivência dos pacientes, prevenindo a progressão para cirrose, o desenvolvimento de CHC e a necessidade de transplante³³. Vários anos serão necessários antes que um potencial efeito benéfico da terapia antiviral, no desenvolvimento do CHC, possa se tornar clinicamente evidente.

No entanto, estudos posteriores identificaram pacientes com uma incidência cumulativamente menor de desenvolvimento de CHC, especialmente os submetidos a tratamento com AN. Essa incerteza do desenvolvimento de CHC residual em pacientes tratados foi abordada pelo escore de risco PAGE-B, que seleciona, principalmente, pacientes caucasianos com baixo risco de CHC (≤ 9 pontos), que não desenvolveram CHC em terapia estável durante um acompanhamento de cinco anos. Esses dados levaram a Associação Europeia para o Estudo do Fígado a recomendar que, em pacientes com hepatite B crônica, classificados como de baixo risco pelo PAGE-B, poderia ser atrasada a estratégia de vigilância do CHC. No entanto, o risco de CHC não é eliminado, apesar da eficácia dos

medicamentos antivirais. Vários estudos têm como objetivo avaliar o risco de desenvolvimento de CHC em várias populações por meio de escores de risco que incluem parâmetros clínicos ou laboratoriais⁴³.

Neste trabalho, avaliou-se uma região de baixa endemicidade com uma de alta endemicidade, encontrando-se uma diferença. Quando comparados os pacientes dos dois centros de referência com escore PAGE-B, não houve diferença estatística, considerando-se a pontuação PAGE-B e sua classificação de risco, notando-se um risco moderado de 287 (43,5%) e alto risco de 166 (25,3%). O valor de **p** para analisar as diferenças nos dois centros de referência não foi estatisticamente significativo ($p=0,525$). Apesar de existir a diferença de 4x, o **n** populacional da região da Bahia e de Rondônia, quando comparados os grupos de risco, não houve diferença significativa ou que invalidasse essa comparação, tendo, assim, como ampliar essa validação para a população brasileira.

Nos pacientes tratados, houve predominância da raça parda no grupo de risco moderado (45,3%) e alto (60,1%), dado que foi estatisticamente significativo. O escore PAGE-B foi o mais avaliado nas populações, tanto asiáticas quanto caucasianas, de todos os escores que foram avaliados fora da Ásia. A maioria da população foi parda (apesar de serem de duas regiões diferentes, a população esteve igual, em certa medida), e essa maior proporção se manteve igual nas duas regiões. No Brasil a população é miscigenada, e como, neste estudo, estão sendo avaliados dois centros de referência localizados nas regiões norte e nordeste do país, esse é um dado importante para a característica fenotípica da população que tem hepatite B crônica.

Pontuações PAGE-B <9 significam nenhum ou talvez risco mínimo de CHC em cinco anos, enquanto pontuações PAGE-B ≥ 9 e, particularmente, >18 indicam risco aumentado de CHC, exigindo vigilância contínua e cuidadosa¹⁴. Em nosso estudo, o ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade do escore PAGE-B foi de 12,5; a pontuação PAGE-B ofereceu 80% de sensibilidade, 55% de especificidade, 8% VPP e 98% VPN para a previsão de CHC nos conjuntos de dados de validação. Esses dados foram semelhantes aos resultados encontrados no estudo de Costa et al.⁴³ (2022). Já no estudo de Gokcen et al.³³ (2022), os resultados para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a predição de CHC foram de 96,2%, 39,1%, 5,4% e 99,6% respectivamente, se comparados ao estudo de Papatheodoridis et al.¹⁴ (2016), 100%, 19,6%, 10,6% e 100% respectivamente. Os resultados de nosso estudo estão em concordância com os desses trabalhos, pelo que é possível validar o escore de risco PAGE-B na população brasileira. Assim, se esses achados forem confirmados

em outras coortes, pacientes com hepatite B crônica tratados com ETV ou TDF, que pertencem ao grupo de baixo risco pelo escore PAGE-B, podem evitar um prognóstico tardio de CHC com uma margem de segurança.

A proporção de pacientes que podem ser classificados em baixo ou grupo de alto risco pelo escore PAGE-B pode variar em diferentes coortes, dependendo das características dos pacientes.

Acerca dos níveis de plaquetas, encontrou-se significância estatística ($p < 0,001$) tanto na classificação de risco do escore PAGE-B quanto para a análise entre os grupos com e sem CHC. Observou-se que os pacientes classificados como de alto risco apresentaram valores de plaquetas aproximadamente menores em 1,8 vezes, em relação aos pacientes classificados em baixo risco. Isso acontece porque o fígado é responsável por produzir várias proteínas importantes para o processo de coagulação, e as lesões hepáticas provocadas pela hepatite B podem afetar a produção dessas proteínas, atingindo, indiretamente, a produção de plaquetas. A contagem de plaquetas, que é determinada de forma rotineira e confiável em todos os pacientes com hepatite B crônica, muito provavelmente representa um marcador de gravidade da doença hepática. Gokcen et al.³³ (2022), Costa et al.⁴³ (2022) e Papatheodoridis et al.¹⁴ (2016), em seus trabalhos, também encontraram significância estatística para plaquetas.

Os níveis séricos de GGT e FAL estiveram mais elevados no grupo de alto risco. A média \pm dp dessas variáveis foi de $88,7 \pm 102,4$ e $137 \pm 108,1$ respectivamente, de acordo com a pontuação do escore PAGE-B, encontrando-se uma significância estatística $p < 0,001$. Avaliando-se a variável GGT, que se encontra elevada em exame de sangue, geralmente ela é de origem hepática. Ela faz parte das enzimas que são rotineiramente solicitadas para avaliação laboratorial das doenças do fígado, junto com a FAL, AST e ALT. Níveis séricos de GGT significativamente mais altos são encontrados em pacientes com CHC com tumores pouco diferenciados, em comparação com aqueles com tumores bem e moderadamente diferenciados, segundo o estudo de Corti et al.⁴⁷ (2010). Mas essa enzima aumentada também aumenta em outros nódulos presentes no fígado. Em pacientes cirróticos, o aumento brusco da fosfatase alcalina, seguido de pequena elevação das bilirrubinas e transaminases, é sugestivo da presença de massa ocupante.

Em relação à variável AST, seus níveis estiveram aumentados com diferença estatística ($p < 0,05$) de acordo com a classificação de risco do escore PAGE-B, mas a variável AST não teve significância estatística em relação à comparação dos pacientes com e sem CHC. O AST é liberado no sangue em consequência de lesão hepática de naturezas diversas, por não ser

exclusiva do tecido hepático, podendo ser encontrada na massa muscular esquelética estriada e cardíaca, rins e eritrócitos. Entende-se, então, que o resultado encontrado não é tão significativo para um indicativo de CHC, mas é um resultado válido para os pacientes que são portadores de hepatite B crônica, podendo ter comprometimento hepático durante o grau de evolução do VHB. Esses mesmos pacientes, na análise feita em nosso estudo, no grupo de alto risco, já apresentavam, em sua maioria, cirrose hepática e grau de fibrose avançado, obtendo-se, assim, um AST com média \pm dp $46,07 \pm 77,88$, enquanto os pacientes de baixo risco possuíam média \pm dp $36,55 \pm 46,96$. Esses valores tendem a aumentar de acordo com o aumento do risco. Esses dados podem ser observados na Tabela 4.

Em relação a marcadores tumorais ligados ao CHC, destaca-se a alfa-fetoproteína, que é uma glicoproteína secretada cuja elevação da concentração sérica pode estar presente em pacientes com CHC, ainda que resultados falso-positivos possam ocorrer em cirróticos sem CHC. Dessa forma, considera-se que uma elevação dos níveis séricos de AFP, especialmente se superiores a 100 ng/ml, possa estar fortemente relacionada ao surgimento de CHC em pacientes cirróticos⁴⁸. Em nosso estudo, a AFP apresentou uma média \pm dp $57,9 \pm 929,9$ nos pacientes sem CHC e $1.879,4 \pm 9.303,2$ nos pacientes com CHC, tendo, assim, uma significância estatística $p < 0,001$. Já em relação ao grupo de risco do PAGE-B, os níveis séricos AFP estiveram mais elevados nos grupos de risco intermediário e elevado, com diferença estatisticamente significativa. No estudo de Gokcen et al.³³ (2022), também é possível observar níveis mais elevados de AFP em indivíduos com CHC do que naqueles que não desenvolveram CHC ($P < 0,05$).

Nos pacientes com hepatite B, é solicitada a realização dos exames de ultrassonografia e alfa-fetoproteína a cada seis meses. Há uma grande dificuldade de se fazer ultrassonografia pelo SUS no Brasil, e, em certa medida, pode-se avaliar que os pacientes com um escore de risco baixo, em vez de realizarem o exame a cada seis meses, poderiam fazê-lo com um intervalo de um ano, por exemplo. Este trabalho consiste em fazer esse aporte para os pacientes do SUS, facilitando o seu acompanhamento e permitindo que, desde o início, os profissionais de saúde, que trabalham com diagnóstico, acompanhamento e tratamento desses pacientes, tenham um método de fácil uso. Isso porque, quando se fala em saúde pública, preza-se pelo baixo custo e pela excelência dos métodos que são aplicados. Quando comparadas às outras hepatites virais, como VHA e VHC, seu tratamento já é preestabelecido. Há um retorno positivo na baixa replicação viral e o desenvolvimento de um quadro clínico se agravar, e quanto ao vírus B existem várias nuances para seu acompanhamento a hepatite B

podendo levar o paciente a desenvolver carcinoma hepatocelular sem ao menos desenvolver cirrose hepática, o tratamento realizado para hepatite B é muito discutido desde seu diagnóstico principalmente quando o vírus se cronifica.

Então se pensarmos do ponto de visto desse escore de risco PAGE-B aonde teremos uma classificação onde poderemos acompanhar esses pacientes para um possível prognóstico de evolução do quadro clínico hepático, realização de tratamento e exames desde antes quando diagnosticado a hepatite B crônica, isso de fato é eficiente e inovador para o sistema público de saúde. O escore PAGE-B tem o papel de ajudar principalmente o clínico hepatologista, tendo, assim, o seu paciente mais próximo e evitando gastos desnecessários, na qual se quer validar um escore simples de realizar e a após sua validação e publicação poderá ser utilizado em qualquer ambulatório de patologia.

6 CONCLUSÃO

O escore PAGE-B não utiliza a variável histológica cirrose. O acesso fácil às variáveis contempladas e aos prontuários permite que ele seja calculado rapidamente, determinando-se, assim, o risco de desenvolvimento de CHC nos pacientes com hepatite crônica B.

Em conclusão, o PAGE-B, que se baseia apenas em idade basal dos pacientes, sexo e plaquetas, constitui um escore de risco confiável e simples de ser usado para a previsão de CHC durante os primeiros cinco anos de terapia com ETV ou TDF, em pacientes com hepatite B crônica. O PAGE-B, validado neste trabalho, mostrou bons resultados na previsão do desenvolvimento de CHC em nossa coorte, com 80% de sensibilidade e 55% de especificidade, para os pacientes classificados em alto risco durante o tratamento com antivirais de alta barreira genética. Os dados de validação encontrados estão totalmente de acordo com os trabalhos de Papatheodoridis et al.¹⁴ (2016), Gokcen et al.³³ (2022) e Costa et al.⁴³ (2022). Sendo assim, esse escore apresenta grande facilidade de uso, pois dispensa a necessidade de biópsia ou teste molecular impraticável, o que justifica sua implementação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Merrill RM, Hunter BD. Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection. *Int J Infect Diss.* 2011 Feb;15(2):e78-121.
2. Wu CC, Chen YS, Cao L, Chen XW, Lu MJ. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2018 Ago;24(31):3488-99.
3. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma Res* 2016;2:163-86.
4. Dias JA, Cerutti Júnior C, Falqueto A. Fatores associados à infecção pelo vírus da hepatite B: um estudo caso-controle no município de São Mateus, Espírito Santo. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014 dez;23(4):683-90. doi: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000400010>
5. Rapti I, Hadziyannis S. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues. *World J Hepatol.* 2015 May;7(8):1064-73.
6. Sohn W, Cho JY, Kim JH, Lee JI, Kim HJ, Woo MA, et al. Risk score model for the development of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve patients receiving oral antiviral treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2017 June;23(2):170-8.
7. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA.* 2006 Jan;295(1):65-73.
8. Santos FAC dos, Fernandes FCG de M, Santos EG de O, Medeiros NBM, Souza DLB de, Barbosa IR. Mortalidade por câncer de fígado e vias biliares no brasil: tendências e projeções até 2030. *Rev Bras Cancerol.* 2019;65(4):e-01435.
9. Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000 ago;33(4):389-400. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822000000400010>
10. Hepatitis B [Internet]. [citado 2022 set 17]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
11. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology.* 2009 Nov;137(5):1593-1608.e2.
12. Lee HW, Ahn SH. Prediction models of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct;22(37):8314-21.

13. Oon CJ, Chen WN, Zhao Y, Teng SW, Leong AL. Detection of hepatitis B surface antigen mutants and their integration in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 1999 Feb;136(1):95-9.
14. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE- B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):800-6.
15. Sprinzl MF, Feist C, Koch S, Kremer WM, Lackner KJ, Weinmann A, et al. Cost evaluation of PAGE-B risk score guided HCC surveillance in patients with treated chronic hepatitis B. *BMC Health Serv Res.* 2021 Ago;21:846.
16. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014 Dec;384(9959):2053-63.
17. Haddad R, Martinelli A de LC, Uyemura SA, Yokosawa J. Hepatitis B virus genotyping among chronic hepatitis B patients with resistance to treatment with lamivudine in the city of Ribeirão Preto, state of São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Jun;43:224-8.
18. An P, Xu J, Yu Y, Winkler CA. Host and viral genetic variation in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Front Genet [Internet].* 2018 [citado 2022 Sep 18];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00261>
19. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 1997;4(s1):11-20.
20. Liang LY, Wong VWS, Toyoda H, Tse YK, Yip TCF, Yuen BWY, et al. Serum hepatitis B core-related antigen predicts hepatocellular carcinoma in hepatitis B e antigen- negative patients. *J Gastroenterol.* 2020 Sep;55(9):899-908.
21. Wang L, Cao X, Wang Z, Gao Y, Deng J, Liu X, et al. Correlation of HBcrAg with intrahepatic hepatitis b virus total DNA and covalently closed circular dna in hbeag-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Microbiol.* 2019 Jan;57(1):e01303-18.
22. Sung JJY, Wong ML, Bowden S, Liew CT, Hui AY, Wong VWS, et al. Intrahepatic Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Can Be a Predictor of SustainedResponse to Therapy. *Gastroenterology.* 2005 June;128(7):1890-7.
23. Ferraz ML, Strauss E, Perez RM, Schiavon L, Ono SK, Pessoa MG, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Braz J Infect Dis.* 2020 Nov;24(5):434-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.012>
24. Ministério da Saúde(BR). Hepatite B [Internet]. [citado 2022 set 17]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hepatites-virais/hepatite-b-1/hepatite-b>

25. 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 Mar;30(12):2212-9.
26. Brouwer WP, van der Meer AJP, Boonstra A, Plompen EPC, Pas SD, de Kneegt RJ, et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: role of the PAGE-B score. *J Viral Hepat*. 2017;24(11):1023-31.
27. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98-107.
28. Vanness, D, Joseph, I, Marinho R, Areias J, Carvalho A, Macedo G, et al. Custo-utilidade do tenofovir comparado com entecavir no tratamento em primeira linha da hepatite B crónica. *Ge J Port Gastreterol*. 2012 jul;19(4):170-82.
29. Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, Lens S, Manzano ML, Rodríguez FG, et al. Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a spanish cohort of chronic hepatitis B patients: validation of the page-b score to predict hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2017 Mar;62(3):784-93.
30. Gish RG, Lok AS, Chang TT, Man RA de, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir Therapy for up to 96 Weeks in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterol*. 2007 Nov;133(5):1437-44.
31. Xing T, Xu H, Cao L, Ye M. HBeAg Seroconversion in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Long-Term Nucleos(t)ide Analog Treatment: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2017 Jan;12(1):e0169444.
32. Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Kim EH, Kim HY, et al. Validation of the CAMD Score in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection Receiving Antiviral Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):693-9.e1.
33. Gokcen P, Guzelbulut F, Adali G, Salturk AGD, Ozturk O, Bahadir O, et al. Validation of the PAGE-B score to predict hepatocellular carcinoma risk in caucasian chronic hepatitis B patients on treatment. *World J Gastroenterol*. 2022 Jan;28(6):665-74.
34. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015 Dec;49:11-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>.
35. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2021;73(S1):4-13.
36. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AAde. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-90. doi: 10.1590/s1807-59322010001200010

37. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Méd Bras*. 2013 set;59(5):514-24.
38. Nam JY, Sinn DH, Bae J, Jang ES, Kim JW, Jeong SH. Deep learning model for prediction of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis on antiviral therapy. *JHEP Rep*. 2020 Ago;2(6):100175.
39. Conde SRSdaS, SoRES MdoCP, Ishak G, Assumpção PP, Demachik S. Carcinoma hepatocelular em portador do vírus inativo da hepatite B. *Rev Para Med [Internet]*. 2006 [citado em 2022 dez 08];20(2):51-6. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000200010&lng=es&nrm=iso
40. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Med*. 2002 July;347(3):168-74.
41. Güzelbulut F, Gökçen P, Can G, Adalı G, Değirmenci Saltürk AG, Bahadır Ö, et al. Validation of the HCC-RESCUE score to predict hepatocellular carcinoma risk in Caucasian chronic hepatitis B patients under entecavir or tenofovir therapy. *J Viral Hepat*. 2021;28(5):826-36. doi: 10.1111/jvh.13485
42. Kaneko S, Kurosaki M, Joko K, Marusawa H, Kondo M, Kojima Y, et al. Detectable HBV DNA during nucleos(t)ide analogues stratifies predictive hepatocellular carcinoma risk score. *Sci Rep*. 2020 Ago;10(1):13021.
43. Costa APdeM, da Silva MACN, Castro RS, Sampaio ALdeO, Alencar Júnior AM, da Silva MC, et al. PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil. *Viruses*. 2022;14(4):732.
44. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1066-73.
45. Chedid MF, Krueel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Krueel CDP, et al. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico e manejo cirúrgico. *ABCD arq bras cir dig*. 2017 dez;30(04):272-8. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700040011>
46. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(15):1521-31.
47. Corti A, Franzini M, Paolicchi A, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of Cancer Cells at the Crossroads of Tumor Progression, Drug Resistance and Drug Targeting. *Anticancer Res*. 2010 Apr;30(4):1169-81.
48. Pimenta JR, Massabki PS. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. *Rev Soc Bras Clín Méd [Internet]*. 2010 [citado 2023 fev 28];8(1). Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n1/a012.pdf>

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (HUPES/UFBA)**

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Criação de Rede de Laboratórios de Biologia Molecular e Imunologia associados as hepatites virais para estudos Epidemiologia Molecular, análise filogenética e resistência a Antivirais e perfil imunológico no serviço público de saúde na região da Amazônia-Bahia- Estudo Multicêntrico no Brasil

Pesquisador: Maria Isabel Schinoni

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 13814419.6.1001.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: FUNDACAO MARIA EMILIA PEDREIRA FREIRE DE CARVALHO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.483.035

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, de identificação, capacitação e transferência de tecnologia para laboratórios clínicos e de centros especializados no estudo de biologia molecular para hepatites virais na região Norte do Brasil na Amazônia Legal (texto retirado do método descrito pelo pesquisador). Pesquisador define o estudo como multicêntrico, tendo a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas e Centro do Rio Branco como centros participantes.

A pesquisa terá seis etapas, apenas a terceira será detalhada, por se tratar da única que necessita da aprovação do CEP para que sua execução seja iniciada.

A terceira etapa irá criar indicadores da rede de laboratórios de diagnóstico. Os indicadores serão desde a coleta da amostra biológica, processamento, preparo e diagnóstico de biologia molecular. Indicadores também de resposta ao tratamento. Será iniciado um estudo corte transversal para estudar a prevalência dos diferentes vírus assim como a prevalência dos genótipos circulantes de cada vírus e assim procurar o melhor tratamento antiviral para cada paciente.(texto retirado na íntegra do protocolo apresentado pelo pesquisador).

O médico responsável pelo paciente irá escolher as análises de biologia molecular de acordo com a suspeita diagnóstica. Nesse caso, como o projeto está atrelado a um projeto de pesquisa, irá

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

aplicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) o participante da pesquisa será encaminhado à coleta.

As amostras serão coletadas seguindo o protocolo de coleta já validada para o diagnóstico em biologia molecular.(texto retirado na íntegra do protocolo apresentado pelo pesquisador).

Objetivo da Pesquisa:

Criar uma rede de diagnóstico para hepatites virais na região da Amazônia e Bahia utilizando ferramentas de biologia molecular através dos métodos do PCR in house e em tempo real com objetivo de otimizar o uso de recursos do SUS assim como padronizar técnicas para analisar o perfil de citocinas destes pacientes.

Objetivos específicos

- Validar ferramentas de biologia molecular, principalmente o PCR in house e real time para ser utilizados numa rede de diagnóstico de hepatites virais do SUS.
- Validar testes de citocinas séricas para avaliar perfil e resposta imunológica em estes pacientes.
- Treinar os profissionais dos diferentes laboratórios da rede para utilizar as ferramentas de biologia molecular para realizar diagnóstico clínico em cada centro de acompanhamento de pacientes.
- Sequenciar o VHB-DNA a fim de identificar os genótipos e subtipos do VHB e para determinar o nível de carga viral, como também as principais mutações de resistência aos análogos de nucleosídeo(s).
- Quantificar o AgHVB como método de resposta ao tratamento viral.
- Sequenciar o VHC-RNA a fim de identificar os genótipos e subtipos do VHC e determinar o nível de carga viral, como também as principais mutações de resistência ao tratamento com os Agentes Antivirais de Ação Direta(DAAs).
- Sequenciar o VHD-RNA a fim de identificar os genótipos do VHD e determinar o nível de carga viral.
- Sequenciar o VHE-RNA a fim de estudar a prevalência deste infecção nestas regiões e identificar os genótipos e determinar o nível de carga viral deste vírus.
- Padronizar um método para estudo de perfil de citocinas em todos estes pacientes.
- Criar um banco de dados de captura on line para registrar informações epidemiológicas,

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

resultados.

laboratoriais de biologia molecular;

- Criar uma plataforma on line para registrar todos os casos de hepatotoxicidade por drogas ou fitoterápicos. para estudar sua prevalência assim como analisar seu desfecho em pacientes com diferentes hepatites virais.
- Investigar casos de hepatotoxicidade (DILI- Drug induced liver Injury) e identificar biomarcadores como diferencial no diagnóstico de hepatites virais.
- Avaliar em painel de marcadores de diagnostico e prognostico em DILI, no plasma dos pacientes com suspeita de hepatotoxicidade da região amazônica.
- Avaliar a expressão de genes previamente identificados como biomarcadores de prognostico de DILI na população estudada.
- Selecionar e avaliar a expressão de microRNAs reguladores de genes diferenciados expressos na amostra dos pacientes com suspeita de DILI.
- Implementar o melhor tratamento para cada paciente com intuito de erradicar estas infecções.
- Preparar a rede para participar de ensaios clínicos de fase II,III e IV para protocolos de pesquisa clínica em tratamento para hepatites virais.
- Criar um website da rede de diagnostico para divulgação científica e dos resultados da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS E BENEFÍCIOS DEFINIDOS PELO PESQUISADOR:

Riscos:

Não estão previstos riscos aparentes diretamente relacionados ao estudo. Entretanto, a coleta de sangue intravenosa pode ocasionar pequena hemorragia local ou complicações inespecíficas. A fim de proteger as participantes do estudo, as coletas serão realizadas por profissionais de saúde capacitados e treinados no protocolo de coleta de amostra biológica seguindo as normas de biossegurança. Toda a ação para minimizar a quebra da sigilosidade e confidencialidade serão tomadas para proteger o participante da pesquisa. O banco de dados será construído com controle de senha e alterações. O participante será identificado através de um numero para que o mesmo não seja identificado.

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

Benefícios:

O estudo permitirá conhecer a epidemiologia molecular da região Norte para as hepatites virais, como também capacitar os centros de referencia para utilizar o diagnostico molecular para a tomada de decisão clínica e na orientação do tratamento. Além do mais, os benefícios também se estendem para todos pacientes agudos, crônicos, virgens de tratamento, com co-infecção e também com suspeita de hepatotoxicidade.

Por fim, a pesquisa contribuirá para a escolha da melhor droga no tratamento destes pacientes, buscando uma resposta virológica sustentada (RVS).

AVALIAÇÃO DO RELATOR REFERENTE AOS RISCOS E BENEFÍCIOS CITADOS:

Os riscos da pesquisa são mínimos e os benefícios os superam, atendendo assim o item III.2d da Resolução CNS 466/2012.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Parecer referente as respostas do pesquisador quanto as pendências identificadas no parecer nº 3.424.183, abaixo serão detalhadas as pendências identificadas neste e as atendidas em pareceres anteriores:

1 - A Norma Operacional Nº 001/2013 CNS em seu item 3.4.2i contém o seguinte texto "Protocolos multicêntricos no Brasil: elencar o centro coordenador, centros participantes (indicando o pesquisador responsável pela pesquisa no centro e o CEP que acompanhará o andamento do estudo)". Portanto, visando atender a exigência solicitada pela Norma citada é necessário informar ao menos qual CEP acompanhará o andamento do estudo na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM, uma vez que o pesquisador responsável já consta no documento "informações básicas". SOLICITA-SE INCLUSÃO DA INFORMAÇÃO.

A pesquisadora incluiu arquivo nomeado "carta_Resposta_as_Pendencias_2.docx", onde alega que a solicitação feita por este CEP não procede. O relator esclarece que todas as solicitações feitas são com base na Resolução e Norma e orienta que a pesquisadora leia a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS e nesse caso mais precisamente o item item 3.4.2ci, na qual se justifica a solicitação feita. Entretanto, neste mesmo documento a pesquisadora informa o CEP que será

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

responsável pelo acompanhamento do estudo na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, por essa razão considera-se a PENDÊNCIA ATENDIDA;

2 - O anexo II da Norma Operacional nº 001/2013 CNS contém o seguinte item com referência a documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório (atrelado a um projeto específico): "Pesquisa envolvendo mais de uma instituição: Apresentar acordo entre as instituições participantes contemplando operacionalização, compartilhamento, utilização do material biológico humano armazenado em Biorrepositório, inclusive a possibilidade de dissolução futura da parceria e a consequente partilha e destinação dos dados e materiais armazenados. (Resolução CNS 441/2011, item 13; Portaria MS 2.201/11, Capítulo IV, seção II, artigo 19)". Portanto, visando atender a exigência da Norma citada, SOLICITA-SE INCLUIR DOCUMENTO que cumpra todas as exigências, uma vez que a anuência assinada pela gestor da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM não faz referência as exigências determinadas pela Norma ao que se refere a biorrepositório.

Resp.: As duas cartas de colaboração estão anexas na Plataforma Brasil, atendendo ao solicitado. PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIAS ATENDIDAS EM PARECERES ANTERIORES

1 - A equipe cadastrada na Plataforma Brasil difere da informada nos documentos do protocolo de pesquisa(documento equipe). Analisando o documento "informações básica" percebe-se que um pesquisador não foi cadastrado no projeto na Plataforma Brasil (Andreas Stocker), indo de encontro a Norma Operacional nº 001/2013 CNS em sua disposição geral que determina ser indispensável o cadastro de todos os pesquisadores na Plataforma Brasil. Solicita-se Inclusão. PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

2 - Os pesquisadores Sidelcina Rugieri Pacheco e Carlos Gustavo Silva dos Santos estão cadastrados na equipe, mas não assinaram o "Termo de Compromisso para Utilização de Dados em Prontuários de Pacientes e de Bases de Dados em Projetos de Pesquisa". PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

3 - No protocolo apresentando existe a informação que existirão inicialmente dois centros participantes Manaus e Rio Branco, entretanto apenas o Centro de Manaus foi cadastrado na Plataforma Brasil. Solicita-se INCLUSÃO do Centro do Rio Branco para que ocorra a análise e acompanhamento pelo CEP do centro citado. EMBORA NA PÁGINA 39, NO ITEM 4.1 DO PROTOCOLO CONSTE A SEGUINTE INFORMAÇÃO "Já foi contactados dois centros de referência para atendimento das hepatites virais, um centro em Porto Velho/Rondônia e Manaus/Amazonas. Como parte do treinamento os centros especializados serão treinados em Boas Práticas Clínicas para terem condições técnicas para participarem de ensaios clínicos fase II, III e IV.", A PESQUISADORA AFIRMA EM RESPOSTA À PENDÊNCIA QUE NESSE MOMENTO INICIAL HAVERÁ APENAS UM CENTRO QUE RECRUTARÁ PACIENTES, DIANTE DE TAL AFIRMAÇÃO CONSIDERA-SE A PENDÊNCIA ATENDIDA; PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

4 - Não houve apresentação do formulário solicitado pelo CEP-HUPES, em caso de protocolos envolvendo biorrepositórios, conforme lhe é permitido pelo item X.3.6 da referida Resolução. PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

5 - No TCLE consta a possibilidade de assinatura por membro da família não representante legal do participante, o que vai de encontro com o determinado na resolução CNS 466/2012, item IV.5.d, onde apenas permite assinatura por representante legal. Solicita-se a retirada. PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

6 - Termos como por exemplo "DNA-HBV, RNA-HCV, RNA-HDV, RNA-HVE e hepatotoxicidade", utilizados ao longo do Termo, são termos técnicos da epidemiologia e podem não ser compreendidos pelo participante. Lembramos que a função do TCLE é esclarecer ao máximo o participante da pesquisa sobre sua participação na pesquisa e o ideal é que haja entendimento com o mínimo de interferência dos pesquisadores. Solicita-se ADEQUAÇÃO do texto, de forma a facilitar a compreensão do mesmo, conforme definido na CNS 466/2012, item II.23. PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

7 - O TCLE não garante a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

conforme determina o item IV.3.h.PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183;

8 - O TCLE não consta o endereço do CEP-HUPES como determinado pela referida Resolução no item IV.5.d; PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER 3.424.183.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados corretamente.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a análise com vista à Resolução nº 466/12 CNS e cumprimento das pendências listadas nos pareceres nº 3.379.784 e 3.424.183, o CEP/HUPES considera o projeto como APROVADO para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos participantes, respeitando os princípios da autonomia, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

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 via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente 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.

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1357361.pdf	30/07/2019 13:38:58		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_HUPES.pdf	30/07/2019 13:38:20	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Oficio_FMT.pdf	30/07/2019 13:38:06	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Formulario_de_biorrepositorio_FMT.pdf	30/07/2019 13:37:21	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Resposta_as_Pendencias_2.docx	30/07/2019 13:36:28	Maria Isabel Schinoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	12/06/2019 14:19:19	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Formulario_de_Biorrepositorio.docx	12/06/2019 14:18:20	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Resposta_as_Pendencias.docx	12/06/2019 14:18:08	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	12/06/2019 14:18:00	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dados_em_Prontuarios.pdf	12/06/2019 14:17:30	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Acordo_do_pesquisador_responsavel.pdf	15/05/2019 15:02:53	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Anuencia_CICM_LRM.pdf	15/05/2019 15:02:44	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de	Carta_de_anuencia_do_servico_LABIM	15/05/2019	Maria Isabel	Aceito

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

Pesquisadores	UNO.pdf	15:02:33	Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_anuencia_do_servico_LAPI.pdf	15/05/2019 15:02:10	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_anuencia_do_servico_NECBA.pdf	15/05/2019 15:01:57	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Anuencia_Medicina_Tropical.pdf	15/05/2019 15:01:46	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_aplicacao_similar_de_protocolo_em_estudo_multicentrico.pdf	15/05/2019 15:01:22	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_confidencialidade_do_participante_da_pesquisa.pdf	15/05/2019 15:01:12	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura.pdf	15/05/2019 15:00:56	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura_e_instalacoes_HUPES.pdf	15/05/2019 15:00:45	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura_e_instalacoes_NECBA.pdf	15/05/2019 15:00:35	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_pesquisador_responsavel_quanto_ao_desenho_da_pesquisa_e_involvend.pdf	15/05/2019 15:00:22	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_pesquisador_responsavel_quanto_ao_processo_de_consentimento_liv.pdf	15/05/2019 15:00:08	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe.pdf	15/05/2019 14:59:57	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Forma_de_Recrutamento.pdf	15/05/2019 14:59:46	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Necessidade_de_treinamento_de_pessoal_no_Brasil.pdf	15/05/2019 14:59:33	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Protocolo_de_Intencoes_UFBA_IPB.pdf	15/05/2019 14:59:20	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_do_Investigador.pdf	15/05/2019 14:59:10	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_do_pesquisador_responsavel_com_o_HUPES.pdf	15/05/2019 14:59:01	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	15/05/2019 14:58:18	Maria Isabel Schinoni	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	15/05/2019 14:57:18	Maria Isabel Schinoni	Aceito

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

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.483.035

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 02 de Agosto de 2019

Assinado por:
Pablo de Moura Santos
(Coordenador(a))

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

