



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

LANA LAILA ARAUJO SÃO MATEUS CORREIA

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS EM PROGRAMA DE
RASTREAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**

ARACAJU
2019

LANA LAILA ARAUJO SÃO MATEUS CORREIA

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS EM PROGRAMA DE
RASTREAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França
Coorientador: Prof. Dr. Bruno Fernandes de Oliveira Santos

ARACAJU
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS EM PROGRAMA DE
RASTREAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aracaju, ____/____/____

Autor: Lana Laila Araujo São Mateus Correia

Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França.

LANA LAILA ARAUJO SÃO MATEUS CORREIA

**AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS EM PROGRAMA DE
RASTREAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Alex Vianey Callado França
Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

A jornada da vida é marcada pela busca incessante de alcançar nossos sonhos e objetivos. Neste momento, alcanço uma vitória que por muito tempo pareceu distante e eu não poderia deixar de agradecer aqueles que tornaram esse momento possível de se concretizar e tão prazeroso.

Então, agradeço a Deus por acompanhar-me e dar-me forças para seguir em frente em busca da realização de meus sonhos. A meus pais, por serem o pilar de minha vida, meus exemplos de sabedoria, dedicação e carinho. A eles que me ensinaram que as coisas só valem a pena se pudermos compartilhar com aqueles que amamos. As minhas irmãs, Lorena e Lara, por juntas possuírem as qualidades de quem eu almejo um dia ser no futuro. A elas que me ensinaram a lidar um pouco com a distância e a saudade, mas me ensinaram que não é preciso estar fisicamente para se fazer presente. Agradeço também ao irmão que a vida me deu, Vinicius. A Josilene, por sempre fazer o máximo por mim no dia a dia. A minha tia Meirinha, minha segunda mãe, e meus padrinhos Tia Mara e Tio Helcio (*in memoriam*). À toda minha família, muito obrigada.

A Daniel, por sempre estar comigo e me apoiar, compartilhar essa conquista comigo sempre me ajudando a seguir em frente. A Efigênia e Bartolomeu, por todo apoio em toda essa jornada.

Aos meus orientadores, Dr. Alex Vianey e Dr. Bruno Fernandes, por serem exemplos para mim, tanto na área da medicina como profissional. Por todo apoio durante a realização desse projeto, além de todo conhecimento compartilhado.

Por fim, agradeço as minhas amigas, presentes em minha vida desde as minhas primeiras conquistas, Marina, Lourdes, Fernanda, Thialy, Mariana e Tereza. Agradeço também as amigas que o curso me proporcionou, em especial a Tiago, Thayse, Luan e Clara.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu alcançasse a regra de ouro número 1.

If you can dream it, you can do it. Always remember that this whole thing started with a dream and a mouse.

Walt Disney.

RESUMO

O programa de rastreamento do Carcinoma Hepatocelular tem sido cada vez mais proposto devido ao aumento de sua incidência, sendo atualmente a sexta doença maligna mais diagnosticada mundialmente. Poucos são os estudos realizados no Brasil que abordem epidemiologia e terapêutica utilizada. Assim, este projeto tem como objetivo determinar o número de pacientes diagnosticados com CHC durante o rastreamento e os fatores preditores relacionados ao diagnóstico e à adesão ao programa. Trata-se de um estudo analítico, observacional e transversal, realizado no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário de Sergipe, entre novembro de 2018 a agosto de 2019. Foram investigadas as variáveis: idade, gênero, procedência, etiologia da cirrose, CHILD, MELD, AFP naqueles pacientes que tiveram este dado disponível, número de US marcados e realizados, número de exames marcados e não realizados e intervalo entre os exames, tempo de seguimento e de diagnóstico. Foram analisados 235 pacientes, entre novembro de 2007 e dezembro de 2018, registrados no programa de rastreamento com ultrassonografias (US) realizadas em um tempo de seguimento mínimo de três meses. Neste estudo, o diagnóstico de CHC foi feito em 6,4% dos pacientes, em média 37 meses após início do programa de rastreamento e após 6 US. Pacientes com etiologia alcoólica da cirrose, AFP>5ng/ml e ressecção prévia apresentaram maior risco de desenvolver CHC durante o rastreamento. Com isso, pode-se perceber que, em nosso meio, o programa de rastreamento de CHC foi eficaz em fazer o diagnóstico tumoral, evidenciando uma população de maior risco, como os pacientes com etiologia alcoólica da cirrose, elevação da AFP e após tratamento prévio do CHC.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular; Rastreamento; Cirrose.

ABSTRACT

The screening program for hepatocellular carcinoma has been increasingly proposed due to its increased incidence and is currently the sixth most diagnosed malignant disease worldwide. There are few studies conducted in Brazil that address epidemiology and therapy used. Thus, this project aims to determine the number of patients diagnosed with HCC during screening and the predictive factors related to diagnosis and adherence to the screening program at the University of Sergipe. This is an analytical, observational and cross-sectional study, carried out at the Hepatology Outpatient Clinic of the Sergipe University Hospital, from November 2018 to August 2019. The following variables were investigated: age, gender, origin, etiology of cirrhosis, CHILD, MELD, AFP in those patients who had this data available, number of scheduled and performed US, number of scheduled and missed examinations and interval between examinations, follow-up and diagnosis. In this study, the diagnosis of HCC was made in 6.4% of patients, on average 37 months after the start of the screening program and after 6 US. Patients with alcoholic etiology of cirrhosis, AFP > 5ng / ml and previous resection have a higher risk of developing HCC during screening. Therefore, it can be seen that the HCC screening program was effective in making the tumor diagnosis, showing a higher risk population, such as patients with alcoholic cirrhosis, elevated AFP and after previous treatment from CHC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Screening; Cirrhosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Aspectos epidemiológicos, clínicos e relacionados ao perfil dos pacientes cirróticos em rastreamento de CHC.....	36
Tabela 2: Adesão ao programa de rastreamento dos pacientes cirróticos em rastreamento de CHC.....	37
Tabela 3: Análise dos fatores que tendem a má adesão em todos os pacientes que fizeram rastreamento de Carcinoma Hepatocelular no período.....	37
Tabela 4: Perfil epidemiológico e de adesão dos pacientes diagnosticados com Carcinoma Hepatocelular durante o rastreamento.	38
Tabela 5: Fatores preditivos de screening positivo em pacientes cirróticos para Carcinoma hepatocelular.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD – Sociedade Americana de Estudo de Doenças Hepáticas.

AFP – alfa-fetoproteína.

BX – Biópsia.

BCLC – Barcelona Clinic Liver Center.

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.

EASL – Sociedade Europeia do Estudo do Fígado.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

FDA – Food And Drug Administration.

IC – Intervalo de Confiança.

NASH – Esteatose Hepática Não Alcoólica.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons.

PFS – Performance Status.

RM – Ressonância Nuclear Magnética.

RR – Risco Relativo.

TC – Tomografia Computadorizada.

TX – Transplante Hepático.

US – Ultrassonografias.

USP – Universidade Federal de São Paulo.

VHB – Vírus da Hepatite B.

VHC – Vírus da Hepatite C.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
4 NORMAS DE PUBLICAÇÃO	20
5 ARTIGO ORIGINAL	25
RESUMO.....	26
ABSTRACT.....	27
INTRODUÇÃO	28
MÉTODOS	29
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÕES	34
CONFLITOS DE INTERESSE	34
AGRADECIMENTOS	34
REFERÊNCIAS.....	34
LISTA DE TABELAS	36
APÊNDICE I: APROVAÇÃO DO TRABALHO PARA APRESENTAÇÃO EM PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA	40

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia de fígado considerada atualmente como a segunda maior causa de morte dentre os cânceres mundialmente e é responsável por cerca de 90% dos tumores primários de fígado. É reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a terceira maior causa de morte por câncer. Além disso, apresenta importante aumento de sua incidência, sendo a sexta doença maligna mais comumente diagnosticada no mundo. (SIGNORELLI *et al.*, 2016) Segundo o Relatório Anual da Nação sobre Câncer, a mortalidade devido ao câncer primário do fígado aumenta mais de 2% por ano nos Estados Unidos. (SINGAL *et al.*, 2017)

Dentre os fatores de risco para esta neoplasia, destaca-se a doença hepática crônica, principalmente a cirrose, sendo esta responsável por 70-80% dos casos de CHC. Independentemente de sua etiologia, a cirrose hepática é o principal fator associado ao desenvolvimento do CHC, entretanto, destacam-se a infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (VHC) ou B (VHB), etilismo crônico e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Apesar de existirem poucos estudos acerca da epidemiologia do CHC no Brasil, Carrilho *et al.* (2010), conduziu um estudo avaliando 1045 pacientes em 29 centros de hepatologia do país, buscando traçar o perfil epidemiológico e clínico destes pacientes. Observou-se que, destes, 43% foram diagnosticados em estágios iniciais do tumor e 22% em estágios mais avançados. Além disso, 98% dos pacientes tinham cirrose, sendo a infecção crônica pelo VHC responsável por 39% dos casos (KIKUCHI *et al.*, 2013). Em Sergipe, todavia, não existe estudo semelhante.

O diagnóstico precoce do tumor é de fundamental importância para o prognóstico dos pacientes com CHC. O mesmo está intimamente relacionado com o estágio no qual o tumor é diagnosticado, uma vez que as possibilidades terapêuticas de cura são reservadas para estágios iniciais da doença. Ao comparar a sobrevida de pacientes com CHC diagnosticados precocemente com aqueles diagnosticados em estágios mais avançados, percebe-se que aqueles que foram submetidos a ressecção ou transplante alcançam uma sobrevida média de cinco anos, sendo estas terapias curativas voltadas para pacientes com diagnóstico precoce, promovendo possibilidade terapêutica de cura.(EHMAN *et al.*, 2017)

Destaca-se, nesse sentido, a importância em realizar o rastreamento em pacientes de risco, com o objetivo de diagnosticar previamente o tumor e assim aumentar a possibilidade de uso das terapias curativas e melhorar o prognóstico clínico do doente. Deste modo, o serviço de Hepatologia do Hospital Universitário de Sergipe inclui no programa de rastreamento para CHC os pacientes com fatores de risco, propondo a realização de ultrassonografias (US)

seriadas a cada seis meses. Devido à importância epidemiológica do tema e dos poucos estudos realizados no estado, este projeto busca avaliar a adesão dos pacientes ao programa de rastreamento e a eficácia do mesmo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O rastreamento do carcinoma Hepatocelular tem como objetivo detectar a doença em estágios iniciais para aumentar a possibilidade de tratamentos curativos, uma vez que a mortalidade cai significativamente (cerca de 37%) naqueles pacientes que foram submetidos a rastreamento. (FORNER; REIG; BRUIX, 2018) Os pacientes que devem fazer parte do rastreamento são cirróticos de qualquer etiologia, tendo em vista que a incidência de CHC nestes pacientes aumenta 1,5% anualmente. Como método de rastreio, é utilizada US acompanhada ou não da medida sérica de alfa-fetoproteína (AFP), a cada 6 meses. Além disso, para os pacientes que se encontrem na lista de espera do transplante hepático, o *screening* objetiva acompanhar o estágio do tumor para que este não se desenvolva a ponto de não ser mais possível utilizar esta medida como terapia curativa. (CICALESE; GEIBEL, 2018)

Em relação aos *guidelines* sobre rastreamento de CHC, o primeiro a ser proposto foi o da Sociedade Europeia do Estudo do Fígado (EASL) em 2000, o qual propôs ultrassonografias a cada 6 meses para todo paciente cirrótico de qualquer etiologia. Já em 2005, foi proposto outro *guideline* pela Sociedade Americana de Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD), alterando o tempo de realização das US, recomendando entre 6 a 12 meses para pacientes sob alto risco e para quais o tratamento proposto fosse custo-efetivo. Por fim, após um estudo que indicou que o tamanho do tumor duplicava em menos de 6 meses, em 2011, a AASLD propôs um novo *guideline*, estabelecendo a realização de US para todo paciente cirrótico a cada 6 meses, similar ao proposto pela sociedade europeia. (TRAN *et al.*, 2018). Em relação a utilização ou não da AFP como método de rastreio, os estudos ainda são controversos. (SINGAL, 2018)

O *screening* do CHC é proposto para pacientes cirróticos de qualquer etiologia, Child-Pugh A ou B (caso estejam na espera de transplante, pacientes Child C também fazem parte do rastreio), pacientes não cirróticos com VHB crônico ou com histórico familiar importante de CHC e pacientes portadores de VHC com fibrose hepática avançada (Metavir 3) (SIGNORELLI *et al.*, 2016).

Em estudo realizado pela Universidade de São Paulo (USP) com pacientes com CHC, observou-se que a principal etiologia de cirrose era infecção isolada pelo VHB, em segundo lugar, estão as infecções virais associadas ao etilismo e, em menores proporções, encontram-se o etilismo isolado, DHGNA, hemocromatose e cirrose criptogênica como etiologias encontradas. Além disso, percebeu-se que a etiologia principal também variava de acordo com a região. A infecção pelo VHC foi a principal causa encontrada nas regiões Sul, Sudeste,

Nordeste e Norte. Porém, nas duas últimas, a infecção pelo vírus B teve incidência mais significativa. Em contrapartida, na região Centro-Oeste, a infecção pelo vírus B foi a principal etiologia encontrada (40% dos casos). Esta disparidade de dados encontrados sugere a diferente prevalência das infecções ao longo das regiões do País. Neste mesmo estudo, 53% eram dos pacientes eram Child A, 34% eram Child B e 13%, Child C (KIKUCHI *et al.*, 2013).

Em relação ao método de imagem utilizado para rastreamento, não está definido ainda um que seja considerado padrão-ouro pela literatura. A US é a mais comumente utilizada devido a seu mais fácil acesso e baixo custo, sendo os estudos divergentes quanto a eficácia de cada método de imagem. Um estudo prospectivo realizado por Gebo *et al.* (2002), comparando US e tomografia computadorizada (TC) demonstrou uma eficácia maior na TC (88%) em relação a US (59%). Outro estudo proposto por Yao *et al.* (2001), comparando US, TC e ressonância nuclear magnética (RM), demonstrou que esta última seria mais sensível (88,9%) que a TC (81,6%), tendo a US sensibilidade intermediária (79,4%). É importante ressaltar que a sensibilidade fica exposta a vieses de operador dependente e tamanho do nódulo encontrado, o que justificaria as diferentes sensibilidades encontradas. Em um estudo mais recente, US teve sua sensibilidade aumentada (89%) quando comparada com RM e TC. Outros métodos por imagem também estão disponíveis, porém não demonstram nenhuma superioridade no diagnóstico do CHC, um exemplo destes é a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (BOLONDI, 2003).

É importante ressaltar, também, que a US é bastante recomendada devido a não prover risco ao paciente, não envolver radiação e ser um método não invasivo. Estes fatores melhoram a adesão do paciente ao rastreamento, além de ter um custo menor quando comparado às outras técnicas de imagem. Adiciona-se a isto o fato de que, para que a TC e a RM sejam valorizadas, alguns pontos devem ser seguidos, como o tempo necessário de cada fase (sem contraste, arterial e portal) e o tipo de contraste utilizado, fatores que tornam estes meios direcionados para o diagnóstico ao invés de rastreamento. (CARRILHO *et al.*, 2016)

Embora a TC e a RM sejam voltadas para confirmação não invasiva do diagnóstico de CHC devido a seu comprovado custo-benefício, US segue como o método de imagem mais utilizado para rastreamento. Alguns achados ecográficos sugerem investigação diagnóstica complementar quando achados na US, sendo eles: nódulo hipoecóico e padrão hepático irregular. Em pacientes cirróticos, sua especificidade aumenta para cerca de 90% e é preconizada sua realização a cada 6 meses. Após a suspeita por US, o diagnóstico é confirmado através do realce da lesão observado na fase arterial (*wash in*) e rápida atenuação (*wash out*) nas fases portal e tardia. A realização da TC mostra sensibilidade de 68% e especificidade de

93%, o que diminui a necessidade de biópsia hepática como meio de diagnóstico. Outrossim, a biópsia deve ser evitada devido ao risco de disseminação tumoral no trajeto da agulha (3%) e risco de hemoperitônio. (CIRURGIA *et al.*, 2017)

Soma-se a isso o fato de que de acordo com as alterações encontradas na US, a AASLD recomenda que uma vez encontrado nódulo hepático em paciente cirrótico, caso este seja <1cm, deve ser acompanhado via US a cada 3 meses, e se não houver crescimento em um período de 1 ano (VILLANUEVA, 2019), este é considerado como nódulo regenerativo; caso o nódulo seja >1cm, deve ser submetido a um método complementar (RM ou TC), visando afastar alterações sugestivas de CHC (*wash in/out*) e, caso estas alterações estejam presentes, é confirmado o diagnóstico de CHC sem a necessidade de método invasivo complementar. Por fim, caso não seja possível afastar ou confirmar o diagnóstico, deve-se avaliar a necessidade da biópsia hepática ou a realização de outro exame de imagem.

Vale ressaltar, também, que a utilização ou não da AFP no rastreamento permanece ainda controverso na literatura. A AFP é considerada um marcador tumoral para o CHC, entretanto, para estágios iniciais da doença, esta apresenta baixa sensibilidade e especificidade, o que levou a sua retirada de vários *guidelines*. Porém, demonstra-se que valores elevados de AFP estão intimamente relacionados com a agressividade do tumor. Relaciona-se, também, com a presença de tumores multifocais, associados a metástases e trombose portal venosa (APPEL-DA-SILVA *et al.*, 2016).

Ao analisar o estudo de Carrilho *et al.* (2013), no Brasil a maioria dos pacientes tinham AFP abaixo de 100ng/ml. Observou-se, ainda, relação entre o valor de AFP e o tamanho do tumor ($p < 0,0001$), sendo que AFP era menor ou igual a 100ng/ml em 70% dos tumores menores que 30mm; e maior que 100ng/ml em 60% dos tumores maiores que 50mm (KIKUCHI *et al.*, 2013). Sendo assim, mesmo que os valores isolados de AFP não sirvam para comprovar ou afastar o diagnóstico de CHC, pode ter importância no prognóstico e progressão da doença, podendo ser utilizado como instrumento de avaliação clínica. É verdade que não existe um valor pré-estabelecido de AFP que esteja relacionado a detecção da doença, sendo o valor de corte variado entre os estudos analisados.

Em contrapartida, Singal *et al.* (2017), demonstrou em uma metanálise o benefício de adicionar a AFP ao *screening* de CHC, principalmente para estágios iniciais da doença (SINGAL *et al.*, 2017a). Em um estudo coorte provido pela USP encontrou-se que 7% dos pacientes tinham níveis de AFP superiores a 400ng/ml e 55% maiores que 20ng/ml. Porém, quando analisada isoladamente, a AFP apresenta-se como um fraco marcador diagnóstico (PARANAGUÁ-VEZOZZO *et al.*, 2014).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de CHC, é necessário realizar o estadiamento da doença e decidir a terapêutica mais apropriada. O sistema mais utilizado é o Barcelona Clinic Liver Center (BCLC) que estratifica os doentes em 5 estágios (0,A,B,C,D) de acordo com o tamanho dos nódulos, invasão vascular e disseminação extra-hepática, gravidade da doença através do Child-Pugh e o performance status (PFS) pela Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Para cada estágio, uma forma terapêutica é indicada. Para pacientes BCLC 0 (PFS 0 e CHILD A) a ressecção é indicada; para pacientes BCLC A-C (PFS 0-2 e CHILD A-B) o método varia de acordo com o estágio da doença, sendo possíveis o transplante hepático, radiofrequência, ablação percutânea, quimioembolização e tratamento sistêmico, como uso de Sorafenibe; os pacientes BCLC D(PFS>2 e CHILD C), são considerados doentes em estágio terminal e são adotadas medidas paliativas de cuidados de suporte. (REIS; MARTINS; OLIVEIRA, 2018).

Dentre as diversas abordagens de tratamento, são consideradas como maior potencial curativo apenas a ressecção e o transplante hepático (TX). As terapias ablativas, quimioembolização, radiofrequência e alcoolização são reservadas para aqueles em que a ressecção ou o TX são contraindicados, devido a comorbidades, idade elevada ou estágio clínico do paciente. Para poder indicar a ressecção hepática parcial, alguns critérios devem ser avaliados pois, caso haja presença de varizes de esôfago, sinais de hipertensão portal como ascite e plaquetopenia (<100.000/mm³) o procedimento é contraindicado. Nesse aspecto, indica-se a ressecção para pacientes CHILD A, sem metástases a distância, com ausência de hipertensão porta com um mínimo de 50% de tecido hepático que deve ser mantido após ressecção com MELD menor ou igual a 11 e PFS 0 ou 1 (ativo e capaz de realizar atividades cotidianas). Em relação ao TX, é necessário avaliar se o paciente preenche os critérios de Milão: lesão única de até 5cm ou no máximo de 3 lesões, sendo todas menores que 3cm, além de serem pacientes cirróticos CHILD B ou A. É importante ressaltar que o risco de recidiva é superior naqueles pacientes submetidos a ressecção do que aqueles submetidos ao TX. Em contrapartida, uma importante contraindicação ao TX é a presença de sinais de invasão vascular das veias porta e veias hepáticas. (CIRURGIA *et al.*, 2017)

No Brasil, desde 2006, para integrar a lista de espera para o TX é necessário que o paciente preencha os critérios de Milão. Além disso, são adotados na política brasileira os “critérios especiais”: findado o diagnóstico de CHC, sendo este superior a 2cm, o paciente adquire 20 pontos no score MELD; três meses após o MELD passa a ser 24, mais três meses (seis meses após ter entrado na lista) o MELD passa a ser 29 e estagna nesse valor até conseguir o transplante (ou saída da lista por óbito ou progressão da doença). No País, como a distribuição

de órgãos é pequena, o paciente chega a esperar cerca de um ano para receber o TX. Para pacientes que não se enquadram nos critérios de TX, o uso de terapias neoadjuvantes como quimioembolização estão indicadas, a fim de controlar e reduzir a massa tumoral de modo a enquadrar os pacientes futuramente dentro dos critérios, denominado de *downstaging*. Esta medida é utilizada também para aqueles que preenchem os critérios *up-to-seven*, ou seja, aqueles tumores em que a soma do maior tumor com a quantidade de tumores não ultrapassa sete (CIRURGIA *et al.*, 2017).

Em relação a quimioembolização, esta deve ser indicada para pacientes com boa função hepática (CHILD A) e é o método mais utilizado quando há mais de um nódulo em um mesmo lobo. O objetivo deste tratamento é que o tecido tumoral seja necrosado. Durante o procedimento, o intervalo entre as sessões varia de 60 a 120 dias enquanto houver progressão do tumor. Apesar de não ser considerada uma terapia curativa, a progressão do tumor ocorre em menos de 10% dos casos e possibilita o aumento da sobrevida em até 5 anos para cerca de 70% dos pacientes submetidos ao transplante posteriormente. Outra terapêutica utilizada é a ablação percutânea, esta por sua vez tem se mostrado benéfica para CHC superficiais que menores de 3cm, em pacientes CHILD A ou B, além de ter um baixo custo. (CIRURGIA *et al.*, 2017)

Para pacientes BCLC C, sem indicação de transplante, apenas a terapia paliativa está indicada. Sendo a terapia medicamentosa com o inibidor da tirosina-quinase (sorafenibe) considerada primeira linha pela Food And Drug Administration (FDA), aumentando a sobrevida em cerca de 3 meses em pacientes com estágio do tumor avançado. Entretanto, novos medicamentos estão sendo utilizados na terapia medicamentosa tendo efeitos também satisfatórios. Um exemplo é o Levantinibe, também inibidor de quinases, que aumentou a sobrevida para 13,6 meses, enquanto o sorafenibe tem uma sobrevida média de 12 meses. Além destes, mostra-se eficaz o Regorafenibe, aumentando a sobrevida em cerca de 10 meses, e diminuindo o risco de morte em 37%. Este medicamento é considerado pela FDA como segunda linha de tratamento. (CICALÉSE; GEIBEL, 2018)

No Brasil, em pesquisa realizada por Carrilho *et al.* (2013), observou-se que a quimioembolização e embolização arterial são os procedimentos mais utilizados na terapêutica inicial (cerca de 36%). Já a ablação, alcoolização e radiofrequência foram utilizados em 13%. A ressecção é utilizada em cerca de 7%, sorafenibe foi utilizado em 1% dos pacientes e 19% foram submetidos a transplante, sendo que destes apenas em 4% o TX foi a terapêutica inicial (KIKUCHI *et al.*, 2013).

Outrossim, *Singal et al.* (2017), demonstrou em estudo que o rastreamento do carcinoma hepatocelular está associado a maiores taxas de tratamentos curativos, porém encontrou valores variados entre elas. Em sua análise, o uso de terapias curativas em pacientes submetidos ao programa de rastreio oscilou entre 8% e 44%. Acrescenta-se a isso o fato de que o rastreamento do CHC ainda provém um significativo aumento na sobrevida, mesmo quando se leva em consideração o viés temporal (*SINGAL et al.*, 2017b).

Por fim, no estudo realizado pela Universidade de Stanford, foi observado que o rastreamento e acompanhamento seriado através da US a cada 6 meses está associado a redução da mortalidade, principalmente quando existe boa adesão do paciente ao programa, reduzindo cerca de 66% na mortalidade. Além disso, pacientes com boa adesão tiveram diagnóstico do tumor em estádios mais precoces, possibilitando o uso de terapias curativas e reduzindo a risco de morte em 68%. Neste mesmo estudo, observou-se que o número de consultas médicas, idade avançada e cirrose descompensada encontraram-se associadas a uma melhor adesão do paciente ao *screening* (*COSTENTIN et al.*, 2018; *TRAN et al.*, 2018)

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APPEL-DA-SILVA, M. C. *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 46, p. 10219–10225, 2016.
- BOLONDI, L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 39, n. 6, p. 1076–1084, 2003.
- CARRILHO, F. J. *et al.* Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. suppl 1, p. 2–14, 2016.
- CICALESE, L.; GEIBEL, J. Hepatocellular Carcinoma. **MedScape Oncology**, n. July 1999, p. 4–11, 2018.
- CIRURGIA, E. DE *et al.* Artigo de Revisão CARCINOMA HEPATOCELULAR: DIAGNÓSTICO E MANEJO CIRÚRGICO. v. 30, n. 4, p. 272–278, 2017.
- COSTENTIN, C. E. *et al.* Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. **Gastroenterology**, v. 155, n. 2, p. 431- 442.e10, 2018.
- EHMAN, E. C. *et al.* HHS Public Access. v. 46, n. 5, p. 1247–1262, 2017.
- FORNER, A.; REIG, M.; BRUIX, J. Seminar Hepatocellular carcinoma. **The Lancet**, v. 6736, n. 18, p. 1–14, 2018.
- GEBO, Kelly A. *et al.* Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. **Hepatology**, v. 36, n. 5B, p. s84-s92, 2002.
- KIKUCHI, L. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 3 PARTB, p. 445–449, 2013.
- PARANAGUÁ-VEZOZZO, D. C. *et al.* Epidemiology of HCC in Brazil: Incidence and risk factors in a ten-year cohort. **Annals of Hepatology**, v. 13, n. 4, p. 386–393, 2014.
- REIS, J.; MARTINS, A.; OLIVEIRA, A. M. Clínica Da Cirrose Hepática : p. 1–52, 2018.
- SIGNORELLI, I. *et al.* Socioeconomic disparities in access to a hepatocellular carcinoma screening program in Brazil. **Clinics**, v. 71, n. 7, p. 361–364, 2016.
- SINGAL, A. G. *et al.* Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. **American Journal of Medicine**, v. 130, n. 9, p. 1099- 1106.e1, 2017a.
- SINGAL, A. G. *et al.* Mailed Outreach Program Increases Ultrasound Screening of Patients With Cirrhosis for Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 152, n. 3, p. 608- 615.e4, 2017b.
- TRAN, S. A. *et al.* Rate of hepatocellular carcinoma surveillance remains low for a large, real-life cohort of patients with hepatitis C cirrhosis. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 5, n. 1, 2018.

4 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

ARQUIVOS DE GASTROENTEROLOGIA

ISSN 0004-2803 versão impressa

ISSN 1678-4219 versão online

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Escopo e política

Publica contribuições originais e inéditas (de pesquisadores nacionais e estrangeiros), que sejam compatíveis com os objetivos da Revista e estejam adequadas aos padrões científicos e editoriais.

A submissão do manuscrito implica que o trabalho na íntegra ou parte(s) dele não tenha sido publicado em outra fonte ou veículo de comunicação e que não esteja sob análise em outro periódico para publicação.

São aceitos estudos de natureza original, clínicos ou cirúrgicos, técnicas e estudos de epidemiologia. Artigos de Revisão são aceitos apenas a convite do Conselho Editorial. Relatos de casos não são aceitos. As seções de Artigo Original são: Endoscopia, Cirurgia, Hepatologia, Motilidade Digestiva, Gastroenterologia Clínica, Cirurgia Experimental, Gastroenterologia Pediátrica, Patologia Clínica de Gastroenterologia e Nutrição.

Além disso, publica Editoriais, Carta ao Editor, Consenso, Comunicação Breve e Suplementos.

A avaliação do trabalho é feita de forma imparcial, incógnita e geralmente paritária (peer review), omitindo-se aos examinadores, qualquer identificação da origem do artigo. O tempo estimado para o processo é de 90 dias a partir da submissão. O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre a aceitação para publicação é tomada pelo Conselho Editorial.

Nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com um acesso aberto e livre. Não é necessário solicitar ao periódico a permissão para cópia eletrônica, desde que o crédito apropriado seja dado à fonte original.

Forma e preparação de manuscritos

Regras gerais:

O texto deve estar no idioma inglês.

O número de autores é limitado a seis para os Artigos Originais, e três para Comunicação Breve. Exceções podem ser feitas no caso de estudos multicêntricos.

Para Comunicação Breve, recomenda-se que não ultrapasse mais de 2500 palavras. Pode conter uma figura e uma tabela. As referências não devem exceder a 15.

Artigos de pesquisa envolvendo seres humanos devem indicar, na seção Métodos, sua expressa concordância com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes. As pesquisas com humanos devem trazer o número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os estudos brasileiros devem estar de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para estudos fora do Brasil, devem estar de acordo com a Declaração de Helsinque.

Estudos envolvendo animais devem explicitar o acordo com os princípios éticos internacionais (por exemplo, Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, publicada em PAIN, 16:109-110, 1983) e instruções nacionais (Leis 6638/79, 9605/98, Decreto 24665/34) que regulamentam pesquisas com animais e trazer o número do parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal.

Para os ensaios clínicos, é obrigatória a apresentação do número do registro do ensaio clínico. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

Por determinação do SciELO, a adoção do ORCID como identificador dos autores passará a ser obrigatória a partir de janeiro de 2019. Portanto, a revista Arquivos de Gastroenterologia estimula os autores a criarem seus ORCID. A partir de 1 de julho de 2018 será obrigatório o cadastro do ORCID de todos os autores durante a submissão de artigo.

Formato:

O manuscrito submetido deve ser enviado em formato Microsoft Word e organizado da seguinte forma:

- 1) Título em inglês e português. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 2) Nomes dos autores e suas afiliações. Não insira cargos, funções ou adjetivos.

3) Para cada autor deve ser descrita em inglês a sua participação no estudo. As contribuições são, por exemplo: coleta de dados, execução de pesquisa, redação de texto, análise estatística, etc.

4) Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado.

5) Orcid de todos os autores.

6) Declarar se há ou não conflito de interesse, subsídio ou outro apoio financeiro; os patrocinadores devem ser declarados.

7) Resumo estruturado (Contexto, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão). O Resumo deve ser enviado tanto em inglês como em português (de 200 a 600 palavras). Abreviações, notas e referências devem ser evitadas. Para autores estrangeiros a tradução será feita.

8) Descritores (de 3 a 10). Utilize sempre termos da lista Medical Subject Headings (MeSH) do MEDLINE. Informação disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. A pesquisa também pode ser feita no portal Descritores em Ciências da Saúde, em "Consulta ao DeCS", disponível em: <http://decs.bvs.br/>

9) Recomendamos a seguinte divisão dentro do artigo: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos.

10) Todos os colaboradores que não sejam autores podem ser mencionados na seção de Agradecimentos.

11) Referências - A Arquivos de Gastroenterologia adota as normas Vancouver. Texto completo em: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Cite as referências no texto usando algarismos arábicos na ordem de citação, entre parênteses. Não organize a lista em ordem alfabética. Para até seis autores, todos devem ser citados. Para mais de seis autores, inclua "et al."

12) Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos. De preferência, anexadas ao artigo em JPG ou PNG. Se estiverem dentro do artigo, devem vir ao fim, após as referências. Nunca devem ser colocadas no meio do texto.

13) Tabelas (em formato Microsoft Word ou Excel) - Intitula-se Tabela apenas quando há resultados numéricos. Explicações e abreviaturas devem ser colocadas em notas de rodapé da tabela.

14) Figuras – Nomeie como “Figura” sempre que for: questionário escrito, fotografias, gráficos e desenhos. Eles devem ser enviados em formato digital de alta resolução (2 mb). As figuras devem conter um pequeno texto sobre o assunto.

Envio de manuscritos:

As submissões devem ser realizadas somente através da interface ScholarOne, no portal SciELO:

<http://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>

Reiteramos que nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A Arquivos de Gastroenterologia está disponível online com acesso aberto e livre.

E-vídeos:

Autores:

- E-vídeos pode ter no máximo seis (6) autores.
- Incluir a identificação dos autores conforme instruções gerais da revista: não insira posições de pessoal ou adjetivos semelhantes.
- Inclua o departamento e a instituição onde o trabalho foi realizado.
- O nome, o número de telefone e o endereço eletrônico do autor a quem as provas e pedidos de eventual revisão devem ser enviados.

Texto principal:

- Título: (em inglês e português). Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- Texto: não mais do que 400 palavras
- Colocar a legenda do vídeo abaixo do texto principal e esta deve ser o mais curta possível (máximo de 40 palavras).

Vídeo:

- Apenas um (1) vídeo é permitido para cada submissão.
- Por favor, mantenha atenção para não aparecer qualquer identificação como nome ou número institucional do paciente.
- Apenas os formatos AVI ou MP4 são aceitáveis.
- O tempo do vídeo não deve exceder 4 minutos.
- Certifique-se de que as etapas e/ou os principais achados são explicados e destacados no vídeo com títulos de sobreposição.

Figuras:

- No máximo seis (6) imagens podem ser submetidas: submeta separadamente em formato TIFF ou JPEG com pelo menos 300 dpi. Cada uma deve ter um número e uma legenda.

Referências:

- As regras de referências (não mais do que seis) são as mesmas que as dos artigos originais. Por favor, leia nas regras gerais acima. Devem ser citadas no texto principal. Todo o

conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons

IBEPEGE, CBCD, SBMDN, FBG, SBH, SOBED, SBNPE

Rua Dr. Seng, 320

01331-020 São Paulo SP

Tel : +55 11 3147-6227

secretariaarqgastr@hospitaligesp.com.br

5 ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS EM PROGRAMA DE RASTREAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

EVALUATION OF THE ADHESION OF CIRROTIC PATIENTS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA TRACKING PROGRAM

Lana Laila Araujo São Mateus Correia¹, Luís Felipe Figueiredo¹, Karine Garcez Schuster Franco¹, Tereza Virginia Silva Bezerra do Nascimento¹, Bruno Fernandes de Oliveira Santos¹,
Alex Vianey Callado França¹

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Correspondência para:

Lana Laila Araujo São Mateus Correia
Rua Monsenhor Olivio Teixeira, 900
49026-225 – Aracaju, SE, Brasil
Laana_8D@hotmail.com
(79) 9 9855-2764

Título corrente: Avaliação da adesão de pacientes cirróticos em programa de rastreamento de carcinoma hepatocelular.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular; Rastreamento; Cirrose.

Tipo de artigo: Artigo original.

Contribuição dos autores:

- Coleta de dados: Lana Araujo São Mateus Correia. Luís Felipe Figueiredo.
- Execução de pesquisa: Lana Laila Araujo São Mateus Correia. Alex Vianey Callado França. Bruno Fernandes de Oliveira Santos. Tereza Virginia Silva Bezerra do Nascimento. Karine Garcez Schuster Franco.
- Redação de texto: Lana Laila Araujo São Mateus Correia. Alex Vianey Callado França.
- Análise estatística: Bruno Fernandes de Oliveira Santos.

RESUMO

Introdução: O principal fator de risco para o desenvolvimento do Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a cirrose. Por consenso, todos os pacientes cirróticos que tenham perspectiva de tratamento do CHC devem ser submetidos a rastreamento ultrassonográfico a cada 6 meses.

Objetivos: Determinar o número de pacientes diagnosticados com CHC durante o rastreamento e os fatores preditores relacionados ao diagnóstico e à adesão ao programa. **Métodos:** Foram analisados 235 pacientes, entre novembro de 2007 e dezembro de 2018, registrados no programa de rastreamento de um hospital público com ultrassonografias (US) realizadas em um tempo de seguimento mínimo de três meses. Foi considerado má adesão quando o intervalo entre as US foi maior que 9 meses. **Resultados:** Dos 235 pacientes, 15 (6,4%) tiveram diagnóstico de CHC, sendo 13 do primeiro CHC e 2 de recidiva após ressecção prévia ao início do rastreamento. O tempo médio de rastreamento foi de 44 ($\pm 1,9$) meses. O número médio de exames realizados foi de 5,7($\pm 3,43$) US/paciente, sendo 6,4 ($\pm 3,83$) US/paciente com diagnóstico de CHC. Em relação a adesão ao rastreamento, 113 (48%) não faltaram a nenhuma US marcada pelo programa e 131 (55%) as realizaram em um intervalo < 9 meses. Houve tendência à má adesão pacientes com idade inferior a 65 anos, procedentes da capital, que tiveram diagnóstico de CHC pelo rastreio e que tiveram no mínimo uma falta às US marcadas pelo programa. Após análise multivariada observou-se que etiologia alcoólica [RR: 4,57 (IC95% 1,49 – 13,98) $p < 0,008$], alfafetoproteína (AFP) $> 5\text{ng/ml}$ [RR 9,15 (IC95% 3,02-27,75) $p < 0,001$] e ressecção prévia [RR: 7,04 (IC95% 1,46 – 33,89) $p < 0,015$] se portaram como fatores preditores independentes para o diagnóstico de CHC. O diagnóstico de CHC foi estabelecido nesses pacientes em até 6 anos. O tempo médio entre o início do rastreamento e o diagnóstico de CHC foi de 37 (± 19) meses nos pacientes com o primeiro diagnóstico de CHC. Diagnóstico de recidiva foi feito em 4 pacientes, dois que haviam sido submetidos a ressecção antes de entrar no programa de rastreamento e 2 que foram ressecados durante o rastreamento. O tempo médio para o diagnóstico de recidiva após ressecção foi de 27 (± 10) meses. **Conclusões:** O diagnóstico de CHC foi feito em 6,5% dos pacientes, em média 37 meses após início do programa de rastreamento e após 6 US. Pacientes com etiologia alcoólica da cirrose, AFP $> 5\text{ng/ml}$ e ressecção prévia apresentam maior risco de desenvolver CHC durante o rastreamento.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular; Rastreamento; Cirrose.

ABSTRACT

Introduction: The main risk factor for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) is cirrhosis. By consensus, all cirrhotic patients with prospective treatment for HCC should undergo ultrasound screening every 6 months. **Objectives:** To determine the number of patients diagnosed with HCC during screening and predictors related to diagnosis and adherence to the program. **Methods:** A total of 235 patients between November 2007 and December 2018, enrolled in the screening program of a public hospital with ultrasound (US) performed at a minimum follow-up of three months were analyzed. Poor adherence was considered when the interval between US was longer than 9 months. **Results:** Out of 235 patients, 15 (6.4%) were diagnosed with HCC, 13 of them with the first HCC and two with relapses after resection prior to the beginning of the screening. The average screening time was 44 (\pm 1.9) months. The average number of exams performed was 5.7 (\pm 3.43) US / patient, with 6.4 (\pm 3.83) US / patient diagnosed with HCC. Regarding adherence to screening, 113 (48%) did not miss any US scheduled by the program and 131 (55%) performed them at an interval of <9 months. Poor adherence tended to be patients under the age of 65, from the capital, who were diagnosed with HCC by screening and had at least one missed US scheduled by the program. After multivariate analysis, it was observed that alcohol etiology [HR: 4.57 (95% CI 1.49 - 13.98) p <0.008], alpha-fetoprotein (AFP) > 5ng / ml [HR 9.15 (95% CI 3.02 -27.75) p <0.001] and previous resection [HR: 7.04 (95% CI 1.46 - 33.89) p <0.015] were independent predictors for the diagnosis of HCC. The diagnosis of HCC was established in these patients within 6 years. The average time between beginning of screening and diagnosis of HCC was 37 (\pm 19) months in patients with the first diagnosis of HCC. Recurrence diagnosis was made in 4 patients, 2 who had undergone resection before entering the screening program and 2 who were resected during screening. The average time to diagnosis of relapses after resection was 27 (\pm 10) months. **Conclusions:** HCC was diagnosed in 6.4% of patients, on average 37 months after the start of the screening program and after 6 US. Patients with alcoholic etiology of cirrhosis, AFP > 5ng/ml and previous resection have a higher risk of developing HCC during screening.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Screening; Cirrhosis.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a principal neoplasia hepática encontrada. Atualmente, é tido como a quarta principal causa de morte, apresentando uma sobrevida ao longo de 5 anos de apenas 18%. ⁽¹⁾ Em 2012, cerca de 780.000 novos casos de CHC foram registrados, ocorrendo 746.000 mortes devido ao câncer. A partir disso, o CHC tornou-se a segunda principal causa de morte dentre os cânceres atualmente. ⁽²⁾

A doença hepática crônica é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, devido a constante inflamação tecidual e predisposição à formação de nódulos hepáticos displásicos. São várias as etiologias possíveis para cirrose, sendo as Hepatites Virais B e C e álcool as mais comumente encontradas. Espera-se que esse padrão se altere, com a prevalência cada vez maior da Esteatose Hepática Não Alcolólica (NASH), devido ao aumento também da taxa de obesidade nos últimos anos, bem como de outros fatores constituintes da síndrome metabólica; e diminuição da prevalência de Hepatite B (VHB) e Hepatite C (VHC) devido a vacinação e ao tratamento anti-retroviral respectivamente. Em relação a participação genética, a mais estudada é a mutação no gene TERT, não sendo utilizada como alvo terapêutico. ⁽¹⁾

O diagnóstico de CHC em estádios avançados tem mau prognóstico, com sobrevida de 10% em 3 anos. Em contrapartida, quando feito em estágio precoce, é possível o uso de terapias curativas como ressecção, ablação por radiofrequência e transplante hepático (TX), tendo assim um prognóstico muito melhor, com sobrevida de 40-70% em 5 anos. Nesse aspecto, o *screening* é recomendado a fim de realizar o diagnóstico de modo não invasivo e em estádios iniciais da doença. ⁽³⁾

Como a ocorrência de CHC está intimamente relacionada a cirrose, o rastreamento nesses pacientes é visto como uma oportunidade de realizar diagnóstico precoce e aumentar a sobrevida dos pacientes. Diante disso, os *guidelines* da Associação Americana para estudos das Doenças do Fígado (AASLD) e da Associação Europeia para estudo do Fígado (EASL) recomendam rastreamento de CHC com o uso de ultrassonografias (US) abdominais e cada 6 meses, acompanhado ou não da medida sérica de alfafetoproteína (AFP) nos pacientes cirróticos. ⁽⁴⁾

Tendo em vista a literatura médica científica, são escassos os trabalhos que caracterizam os padrões epidemiológicos, geográficos, fatores de risco e eficácia do programa de rastreio de CHC no Brasil. Este estudo objetiva analisar os padrões epidemiológicos dos pacientes que participam do programa de rastreamento de um hospital universitário da região Nordeste,

avaliar a adesão ao programa, tempo médio de *follow-up*, tempo médio necessário para diagnóstico de CHC e possíveis fatores preditivos de *screening* positivo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico, observacional e transversal, realizado no ambulatório de Hepatologia de um Hospital Universitário da região Nordeste. Foram analisados os prontuários de 235 pacientes cirróticos, participantes do programa de rastreamento de CHC no período de novembro de 2007 a dezembro de 2018, com a realização de US seriadas e medida sérica de AFP, em um tempo mínimo de seguimento de três meses. Foram investigadas as seguintes variáveis: idade, gênero, procedência, etiologia da cirrose, escores de CHILD-PUGH e MELD, AFP naqueles pacientes que tiveram este dado disponível, número de ultrassonografias marcados e realizados, tempo médio de diagnóstico e tempo de *follow up*.

Para avaliar a adesão dos pacientes, estabeleceu-se que boa adesão ao programa se refere àqueles pacientes que realizaram as US em um intervalo inferior a 9 meses e má, para aqueles que realizaram em um intervalo superior a este, sendo também analisadas dentre as variáveis as mais prevalentes nos pacientes com má adesão.

Em relação ao diagnóstico de CHC através do programa, foi considerado *screening* positivo aquele paciente com nódulo visto em US do programa posteriormente confirmado como CHC por outro método de diagnóstico, seja tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou biópsia (BX), independentemente de ter sido o primeiro diagnóstico de CHC, uma vez que o paciente tenha entrado no programa de rastreamento após ter passado por ressecção prévia do tumor, sendo classificado então como recidiva. Assim, estes pacientes também foram avaliados e o diagnóstico de recidiva foi realizado através de novo nódulo visualizado em US do programa e confirmado por outro método.

As variáveis epidemiológicas e sócio-demográficas foram analisadas estatisticamente pelo método do Chi-quadrado ou Fisher. Foram avaliados os fatores preditores para *screening* positivo de CHC através da regressão de Cox tendo como desfecho o diagnóstico por US de rastreamento e colocados nas curvas de Kaplan-Meier.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-HU/UFS), visando atender às recomendações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com o seguinte número CAAE: 0196.0.107.000-09.

RESULTADOS

O perfil epidemiológico dos 235 pacientes cirróticos que participaram do estudo caracterizou-se por serem na grande maioria do sexo masculino (65,5%), com idade média de 59,5 anos ($\pm 12,3$) e procedentes do interior do estado (52%). As principais etiologias de cirrose encontradas foram VHC 39,5%, alcoolismo 29,4% e VHB 12,8%. Esquistossomose foi encontrada em 12% dos pacientes, sendo 29% destes concomitante ao alcoolismo.

Já em relação ao perfil clínico, 58 (25%) possuíam MELD maior que 10, 48 (20,5%) tinham AFP maior que 5ng/dl e 193 (82%) dos pacientes eram CHILD A e apenas 8 (3,4%) CHILD C durante o período de acompanhamento. O tempo médio de seguimento no programa foi de 44 meses ($\pm 1,9$) e o número médio de exames realizados por paciente foi de 5,7 ($\pm 3,43$) US (Tabela 1).

Em relação a adesão dos pacientes ao programa de rastreamento, 113 (48%) não faltaram a nenhuma US marcada pelo programa e 131 (55,7%) as realizaram em um intervalo menor que 9 meses, sendo então classificados como boa adesão. Dos pacientes avaliados, 104 (44%) tiveram má adesão ao programa, ou seja, realizaram as US em um intervalo superior a 9 meses. (Tabela 2) Apesar de as variáveis não terem apresentado significância estatística, pacientes com idade superior a 50 anos (80%), do sexo masculino (69%), procedentes da capital (53%), que faltaram no mínimo uma vez as US marcada pelo programa (52%) e tiveram diagnóstico de CHC através do rastreamento (60%), tenderam a má adesão (Tabela 3).

Durante o programa de rastreamento, 15 (6,4%) pacientes tiveram diagnóstico de CHC. Sendo que 13 tiveram o diagnóstico do primeiro tumor; destes, 2 tiveram o diagnóstico também da recidiva através do programa, após terem realizado ressecção da lesão. Ademais, 8 pacientes iniciaram o rastreamento após terem passado por ressecção prévia do tumor; destes, dois tiveram diagnóstico da recidiva através do rastreamento. Analisando o perfil destes pacientes, percebeu-se que não há diferença significativa quando comparado ao grupo total de pacientes cirróticos, compartilhando o perfil epidemiológico, etiológico e clínico. Diferenciaram-se apenas pela maior parte do grupo ter tido má adesão ao programa (60%) (Tabela 3) e realizarem em média 6,4 ($\pm 3,84$) US/paciente. O tempo médio entre o início do rastreamento e o diagnóstico de CHC foi 37 (± 19) meses nos pacientes em primo-diagnóstico do câncer e 27 (± 10) meses para o diagnóstico da recidiva do tumor.

A partir da análise multivariada do estudo realizado, observou-se que etiologia alcoólica [RR: 4,57 (IC95% 1,49 – 13,98) $p < 0,008$], AFP > 5ng/ml [RR 9,15 (IC95% 3,02-27,75) $p < 0,001$] e ressecção prévia [RR: 7,04 (IC95% 1,46 – 33,89) $p < 0,015$] se portaram como fatores

preditores independentes para o diagnóstico de CHC através do rastreamento (Tabela 4). O diagnóstico de CHC foi estabelecido nesses pacientes em até 6 anos.

DISCUSSÃO

O perfil epidemiológico dos pacientes com doença hepática crônica é bem estabelecido em grande parte das literaturas acerca do assunto. Neste trabalho, o perfil dos pacientes caracterizou-se por serem homens jovens procedentes do interior do estado, com principais etiologias da cirrose encontradas, em ordem decrescente, as hepatites virais e o alcoolismo. Tal perfil, por sua vez, corresponde a outros encontrados em outros centros de estudo no país. No estudo realizado avaliando os pacientes do Rio de Janeiro, constatou como importantes causas correspondem também as hepatites virais e o alcoolismo. ⁽⁵⁾ Perfil este também encontrado no estudo realizado no estado de Santa Catarina. ⁽⁶⁾

Outrossim, uma outra etiologia importante encontrada nos pacientes com doença hepática crônica foi esquistossomose, com prevalência semelhante à do VHB. Dados semelhantes foram observados em estudo realizado em São Paulo, que constatou como principais etiologias álcool, hepatites virais e esquistossomose também. ⁽⁷⁾ A significativa porcentagem de esquistossomose encontrada neste estudo (12%) pode ser justificada pela alta prevalência da doença na região nordeste. Em estudo realizado em Alagoas, acerca da epidemiologia de esquistossomose, apontou prevalência de cerca de 15% nas regiões Sudeste e Nordeste, além de uma taxa de 10,3% de esquistossomose em Sergipe. ⁽⁸⁾

Em relação a adesão ao programa de rastreamento, estudos demonstram dados controversos, variando entre boa e má adesão entre as pesquisas. Na pesquisa realizada por Signorelli *et al.* em 2016, em que 253 pacientes com CHC foram avaliados, observou-se que mais de 50% destes tinham má adesão ao programa, ou seja, realizaram as US em um intervalo maior que 12 meses. ⁽⁹⁾ Tal dado correlaciona-se com os encontrados no presente estudo, que demonstrou uma taxa significativa de má adesão, muito embora não corresponda a maior parte dos pacientes. No entanto, deve-se considerar que no presente estudo, foi considerado má adesão quando o intervalo entre as US foi superior a 9 meses. Vale ressaltar que mesmo com o estudo sendo realizado em hospital público, a taxa de boa adesão foi superior à de outros estudos que avaliaram adesão em serviços privados. ⁽⁹⁾

Apesar do presente estudo não ter avaliado a relação entre mortalidade e o número e intervalo de US realizados, sabe-se que com base em dados da literatura, existe relação entre esses fatores. Como exemplo, o estudo de Sally Tran Ann *et al.*, evidenciou que US realizada

a cada 6 meses estava relacionado com menor de mortalidade dos pacientes (RR 0,34 $p<0,005$)⁽¹⁰⁾. Já o estudo de Ying Wu *et al.* 2015, demonstrou que com o aumento entre o intervalo entre as US realizadas, houve também o aumento do risco de mortalidade encontrado, sendo observado que intervalo de 12 meses tinha RR 1,11, de 24 meses RR 1,31 e 36 meses RR 1,47 (todos $p<0,001$).⁽¹¹⁾ Ainda, existe relação observada no estudo de Appel da Silva *et al.* em que mais de 50% tinham boa adesão ao programa, realizando as US em intervalo de 6 meses, obtendo significância estatística entre a boa adesão ao programa e o diagnóstico do tumor em estádios mais precoces.⁽¹²⁾

Neste estudo, foi observado perfil dos pacientes com CHC similar ao do grupo total, ou seja, homens adultos jovens e procedentes de capital, em um tempo de diagnóstico significativo, com uma taxa de diagnóstico pequena, apesar de terem realizados cerca de 6 US/paciente até o momento do diagnóstico. Entretanto, perfil epidemiológico semelhante foi encontrado no estudo de Atiq *et al.* em 2017, em que 11,5% dos pacientes receberam diagnóstico de CHC em até 3 anos, e apenas 1,6% dos pacientes realizaram mais de 6 US em um tempo de seguimento de 3 anos.⁽¹³⁾ Análise semelhante foi observada no estudo de Appel da Silva *et al.*, com diagnóstico de CHC em 16,6% dos pacientes e tempo médio de *follow up* de 15,7 meses nos pacientes com CHC e de 58,4 meses naqueles sem CHC.⁽¹²⁾ Nesse aspecto, vale ressaltar que o programa de rastreamento do presente estudo teve um tempo de diagnóstico maior ao encontrado em outras pesquisas, com uma taxa de diagnóstico inferior, apesar de maior número de US realizadas por paciente. Em contrapartida, neste estudo foi possível observar que o tempo de recidiva foi consideravelmente menor ao de primo diagnóstico de CHC.

Outrossim, é importante observar que estudos apontam a taxa de diagnóstico de CHC aumenta de acordo com o tempo de rastreamento. Por exemplo, Appel da Silva *et al.* observou em seu estudo que 2,6% dos pacientes tiveram diagnóstico no primeiro ano, 15,4% no 5º ano e 28,8% no 10º ano. Por sua vez, no estudo realizado por Sally Ann Tran *et al.*, apresentou uma taxa de diagnóstico de CHC de 9,6% em um tempo médio de *follow up* de 35,6 meses. Nesses pacientes, 24,4% foram submetidos a US no intervalo recomendado de 6 meses e 39,7% em intervalo superior a 1 ano. Comparou-se os pacientes com má e boa adesão e percebeu-se que aqueles que tinham boa adesão tinham perfil caracterizado por serem etilistas, possuírem MELD>10 e estiveram mais propensos a receber o diagnóstico de CHC através do programa de rastreamento.⁽¹⁰⁾

Muito embora o presente estudo não avalie diretamente o custo do programa, é possível inferir esse dado através do número de US realizadas por paciente, uma vez que quanto mais US realizadas, maior será o custo. A fim de analisar a custo efetividade do rastreamento, O.S.

Lin *et al.* avaliou esse dado, apresentando um custo de \$23 043 por ano de qualidade de vida ajustado quando realizado US ou medida de AFP anualmente, sendo este o método de rastreamento menos eficaz. Já quando as medidas foram realizadas semestralmente, como recomendado na maioria dos *guidelines*, apresentou um custo superior, de \$73 789. Uma alternativa intermediária apresentada pelo estudo para reduzir os custos com o rastreamento seria utilizar a medida de AFP semestralmente e a US anualmente, apresentando assim um custo de \$33 083, sendo então esta alternativa proposta, uma vez que ainda mantém a melhora da expectativa de vida a partir do rastreamento, com um custo menor. ⁽¹⁴⁾

Apesar de ter sido observado neste estudo importante prevalência de esquistossomose na etiologia da cirrose, não houve nenhum caso relacionado ao desenvolvimento de CHC. Em contrapartida, o estudo de Osório *et al.* 2013 demonstrou um perfil diferente, no qual a esquistossomose foi observada em 9% dos pacientes com CHC ⁽¹⁵⁾. Tal diferença entre os estudos, por sua vez, pode ser justificada tendo em vista que Osório avaliou o perfil dos pacientes no âmbito nacional, ao passo que o presente estudo avaliou apenas os casos em um âmbito estadual, tendo então um número de pacientes analisados significativamente menor.

O perfil dos pacientes cirróticos que desenvolveram CHC nesse estudo foi similar ao encontrado na pesquisa realizado pela USP, caracterizado por serem homens, com idade média de 57 anos e com a principal etiologia encontrada a VHC. Apesar disso, foi observado que no estudo da USP, o tempo de diagnóstico de CHC foi de 21,4 meses, cerca de 43% menor do tempo necessário para diagnóstico no presente estudo. Tal dado, por sua vez, é acompanhado de uma taxa de diagnóstico de 8,1%, cerca de 21% superior a da encontrada no presente estudo. ⁽¹⁶⁾

Por fim, foi observado neste estudo que AFP>5ng/ml, ressecção prévia e etiologia alcoólicas correspondem a fatores predisponentes independentes ao desenvolvimento de CHC. Outros estudos, por sua vez, apontam outros aspectos como fatores predisponentes. Em estudo realizado no sudeste do Brasil, valores baixos de albumina [RR0,518 (0,46-0,78)], AFP>20NG/ml [RR 3,16 (1,86-5,38)] se mostraram como fatores preditivos. ⁽¹⁶⁾ Entretanto, no estudo de Andrew Moon *et al.* 2018, não foi observada nenhuma associação significativa na diminuição da mortalidade entre os valores de AFP e de US realizados nos grupos que fizeram rastreamento e nos que não fizeram.⁽¹⁷⁾ Apesar disso, outros estudos demonstraram significância entre o intervalo de US realizadas e a redução de mortalidade, assim como o estudo de Sally Tran Ann *et al.*, evidenciou que US realizada a cada 6 meses teve risco menor de mortalidade (RR 0,34 p<0,005) ⁽¹⁰⁾ e o estudo de Ying Wu *et al.* 2015, que demonstrou que com o aumento entre o intervalo das US realizadas, houve também o aumento do risco de

mortalidade encontrado, sendo observado que intervalo de 12 meses tinha RR 1,11, de 24 meses RR 1,31 e intervalo de 36 meses tinha RR 1,47 (todos $p < 0,001$). ⁽¹¹⁾

CONCLUSÃO

Com isso, pode-se perceber que, em nosso meio, o programa de rastreamento de CHC foi eficaz em fazer o diagnóstico tumoral, evidenciando uma população de maior risco, como os pacientes com etiologia alcoólica da cirrose, elevação da AFP e após tratamento prévio do CHC. Mesmo que a literatura ainda seja escassa com as variáveis analisadas nesse estudo, percebe-se que para o meio onde a pesquisa foi realizada existem possibilidades de direcionar o rastreamento a fim de torna-lo ainda mais custo efetivo e eficaz no diagnóstico precoce de CHC.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que fizeram parte deste estudo e permitiram a sua realização.

REFERÊNCIAS

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450-62.
2. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver International*. 2015 Sep;35(9):2155-66.
3. Worland T, Harrison B, Delmenico L, Dowling D. Hepatocellular Carcinoma Screening Utilising Serum Alpha-Fetoprotein Measurement and Abdominal Ultrasound Is More Effective than Ultrasound Alone in Patients with Non-viral Cirrhosis. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2018 Dec 1;49(4):476-80.
4. Goldberg DS, Taddei TH, Serper M, Mehta R, Dieperink E, Aytaman A, Baytarian M, Fox R, Hunt K, Pedrosa M, Pocha C. Identifying barriers to hepatocellular carcinoma surveillance in a national sample of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):864-74.

5. Veras RD, Lima MM, Gonçalves PD, Oliveira HA, Salgado PH, Torres AL. Perfil das doenças hepáticas crônicas no ambulatório do UNIFESO. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*. 2018 Apr 25;1(1).
6. Martins MB. Cirrose hepática: análise de casos de pacientes atendidos em um ambulatório universitário. Santa Catarina: Universidade do Sul, Medicina-Tubarão. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências da Saúde.
7. Monteiro MM. Estudo sobre a etiologia e o estado funcional de portadores de cirrose hepática atendidos em um serviço de referência em hepatologia. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),2015. Dissertação de Mestrado Profissional.
8. Rocha TJ, Santos MC, de Lima MV, Calheiros CM, Wanderley FS. Aspectos epidemiológicos e distribuição dos casos de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em municípios do Estado de Alagoas, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2016;7(2):6.
9. Signorelli IV, Gonçalves PL, Gonçalves LL, Ferreira LS, Mendonça AT, Franklin GL, Gomes MD. Socioeconomic disparities in access to a hepatocellular carcinoma screening program in Brazil. *Clinics*. 2016 Jul;71(7):361-4
10. Tran SA, Le A, Zhao C, Hoang J, Yasukawa LA, Weber S, Henry L, Nguyen MH. Rate of hepatocellular carcinoma surveillance remains low for a large, real-life cohort of patients with hepatitis C cirrhosis. *BMJ open gastroenterology*. 2018 Mar 1;5(1):e000192.
11. Wu CY, Hsu YC, Ho HJ, Chen YJ, Lee TY, Lin JT. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study. *Gut*. 2016 Apr 1;65(4):693-701.
12. Appel-da-Silva MC, da Silva Miozzo SA, de Azevedo Dossin I, Tovo CV, Branco F, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World journal of gastroenterology*. 2016 Dec 14;22(46):10219.
13. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, Murphy C, McCallister K, Singal AG. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1196-205.
14. Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004 Jun;19(11):1159-72.
15. Osório FM, Lauar GM, Lima AS, Vidigal PV, Ferrari TC, Couto CA. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in a referral center of Minas Gerais, Brazil. *Arquivos de gastroenterologia*. 2013 Jun;50(2):97-100.
16. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, Alves VA, Sherman M, Carrilho FJ. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Annals of hepatology*. 2014 Jul 29;13(4):386-93.
17. Moon AM, Weiss NS, Beste LA, Su F, Ho SB, Jin GY, Lowy E, Berry K, Ioannou GN. No association between screening for hepatocellular carcinoma and reduced cancer-related mortality in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2018 Oct 1;155(4):1128-39.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Aspectos epidemiológicos, clínicos e relacionados ao perfil dos pacientes cirróticos em rastreamento de CHC.

Variável	N (%)
População estudada	235 (100)
Idade	
> 50 anos	190 (80,85)
<50 anos	45 (19,15)
Gênero	
Masculino	154 (65,53)
Feminino	81 (34,47)
Procedente da Capital	
Sim	112 (48,08)
Não	122 (51,91)
Etiologia	
Álcool	69 (29,36)
Esquistossomose	28 (11,91)
Criptogênica	8 (3,40)
NASH	24 (10,21)
Hepatite C	93 (39,57)
Hepatite B	30 (12,27)
Hemossiderose	5 (2,13)
Cirrose Biliar Primária	5 (2,13)
Budd-Chiari	2 (0,85)
Hepatotoxicidade (MTX)	1 (0,43)
Autoimune	1 (0,43)
Outros	4 (1,7)
MELD>10	58 (24,68)
CHILD- PUGH	
A	193 (82,13)
B	34 (14,47)
C	8 (3,40)
AFP>5	48 (20,43)
Diagnóstico de CHC pelo screening (via USG)	15 (6,38)
Pacientes com ressecção prévia	8 (3,4)

Tabela 2: Adesão ao programa de rastreamento dos pacientes cirróticos em rastreamento de CHC.

Variável	N (%)
Número de faltas às USG	
0	113 (48,09)
1	80 (34,04)
2	32 (13,62)
3	7 (2,98)
4	3 (1,28)
Adesão dos pacientes ao programa	
Boa adesão	131 (55,74)
Má adesão	104 (44,26)

Tabela 3: Análise dos fatores que tendem a má adesão em todos os pacientes que fizeram rastreamento de Carcinoma Hepatocelular no período.

Variável	N (%)	P*
>50 anos	84 (80,57)	0,977
Sexo masculino	72 (69,23)	0,288
Procedência Da Capital	55 (52,88)	0,189
Etiologia		
Álcool	24 (34,78)	0,059
Esquistossomose	10 (35,71)	0,332
Criptogênica	5 (62,5)	0,290
NASH	9 (37,5)	0,482
VHC	44 (47,31)	0,445
VHB	16 (53,3)	0,284
Hemossiderose	4 (80)	0,173 ¹
Colangite Biliar Primária	1 (20)	0,386 ¹
Hepatotoxicidade	1 (100)	0,443 ¹
Autoimune	1 (100)	0,443 ¹
Budd-Chiari	2 (1000)	0,195 ¹
MELD>10	23 (39,66)	0,416
CHILD A	88 (45,6)	0,375
AFP>5	17 (35,42)	0,167
Número de Faltas US		
1	42 (52,5)	0,057
Ressecção Prévia	4 (50)	0,735 ¹
Diagnóstico de CHC	9 (60)	0,204

*Teste de Chiq

¹Nestes pacientes foi realizado o teste de Fisher.

Tabela 4: Perfil epidemiológico e de adesão dos pacientes diagnosticados com Carcinoma Hepatocelular durante o rastreamento.

Variável	N(%)	P
População	15	
Idade		
> 50 anos	13 (86,67)	
< 50	2 (13,34)	
Gênero		
Feminino	4(26,67)	
Masculino	11 (73,3)	
Procedente da Capital		
Sim	8 (53,33)	
Não	7(46,67)	
Etiologia		
Álcool	6 (40)	
Hepatite C	8 (53,33)	
Hepatite B	2 (13,33)	
MELD>10	4 (26,67)	
CHILD- PUGH		
A	12 (80)	
B	2 (13,33)	
C	1 (6,38)	
AFP>5	10 (66,67)	0,000
Número de faltas às USG		
0	10 (66,67)	
1	3 (20)	
2	2 (13,33)	
Adesão dos pacientes ao programa		
Boa adesão	6 (40)	
Adesão ruim	9 (60)	
Pacientes com ressecção prévia	2 (13,33)	0,028

Tabela 5: Fatores preditivos de screening positivo em pacientes cirróticos para Carcinoma hepatocelular.

Variável	RR	IC 95%	P-value	RR corrigido	IC 95% corrigido	P*-value corrigido
Idade >50 anos	1,030	(0,985-1,076)	0,190			
Gênero Masculino	1,783	(0,567-5,607)	0,323			
Procedência Capital	1,019	(0,370-2,812)	0,970			
Etiologia						
Álcool	2,339	(0,828-6,606)	0,109	3,729	(1,258–11,051)	0,018
Esquistossomose	0,042	(0,000 - 65,606)	0,398			
NASH	0,042	(0,000 - 54,073)	0,385			
VHC	2,001	(0,724-5,527)	0,181			
VHB	0,754	(0,170-3,344)	0,710			
MELD	1,134	(0,360-3,568)	0,830			
CHILD A	0,799	(0,225-2,834)	0,728			
AFP >5	6,492	(2,214-19,037)	0,001	7,716	(2,597–22,922)	0,000
Intervalo de US realizadas pelo screening	0,984	(0,882-1,097)	0,768			
História progressiva de CHC (Ressecção prévia)	3,777	(0,846-16,866)	0,082	9,662	(2,904–32,152)	0,000

*Teste de Regressão de Cox.

APÊNDICE I: APROVAÇÃO DO TRABALHO PARA APRESENTAÇÃO EM PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DE HEPATOLOGIA

São Paulo, agosto de 2019.



HEPATO 2019
XXV CONGRESSO BRASILEIRO
DE HEPATOLOGIA

Prezado(a) Autor(a) **LANA LAILA ARAUJO SÃO MATEUS CORREIA**,

A Comissão Científica do **XXV Congresso Brasileiro de Hepatologia** tem o prazer de comunicar que o seu trabalho técnico intitulado **"Rastreamento de Carcinoma Hepatocelular em pacientes cirróticos. Fatores associados ao diagnóstico e adesão."** foi aprovado para **apresentação em pôster**. Entraremos em contato novamente para comunicar a data, horário e tempo de duração de sua apresentação, bem como informações relevantes à dinâmica da mesma.

Caso ainda não tenha realizado sua inscrição, por gentileza, acesse o link abaixo e siga o passo a passo descrito no site:
<http://sbhepatologia.org.br/hepato2019/inscricoes/>

Para quaisquer informações futuras não hesite em nos contatar pelo telefone (21) 3174-4609 ou e-mail trabalhocientificobrasil@mc-grup.com

Atenciosamente,
Secretaria Executiva - **XXV Congresso Brasileiro de Hepatologia**