

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**Santiago Daniel Rodríguez Villafuerte**

**Análise de custo-efetividade da  
cintilografia óssea de corpo inteiro na  
avaliação pré-transplante hepático de  
pacientes com carcinoma  
hepatocelular em um centro de  
referência na Região Sul do Brasil**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2014

**Santiago Daniel Rodríguez Villafuerte**

**Análise de custo-efetividade da  
cintilografia óssea de corpo inteiro na  
avaliação pré-transplante hepático de  
pacientes com carcinoma  
hepatocelular em um centro de  
referência na Região Sul do Brasil**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão

Coorientador: Dr. Giácomo Balbinotto Neto

**Porto Alegre  
2014**

### Catlogação na Publicação

Rodríguez Villafuerte, Santiago Daniel

Análise de custo-efetividade da cintilografia óssea de corpo inteiro na avaliação pré-transplante hepático de pacientes com carcinoma hepatocelular em um centro de referência na Região Sul do Brasil. / Santiago Daniel Rodríguez Villafuerte. -- 2014.

83 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2014.

Orientador(a): Prof. Dr. Ajacio Brandão ;  
coorientador(a): prof. Dr. Giácomo Balbinotto.

1. Carcinoma hepatocelular, 2. Metástases ósseas. 3. Cintilografia óssea. 4. Análise de custo-efetividade. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

Santiago Daniel Rodríguez Villafuerte

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CINTILOGRAFIA ÓSSEA DE CORPO INTEIRO NA AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO DE PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL.

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

Banca examinadora:

\_\_\_\_\_  
Dra. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dra. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dra. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Porto Alegre

2014

*Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.*

(Paulo Freire)

## Agradecimentos

O desenvolvimento de um trabalho acadêmico não é resultado de um esforço isolado, é decorrência de um esforço coletivo, portanto gostaria de agradecer a todos que, de alguma forma, participaram do desenvolvimento deste trabalho.

Inicialmente quero expressar minha gratidão ao meu orientador, **Professor Doutor Ajácio Bandeira de Mello Brandão**. Meu convívio com o professor me permitiu conhecer uma pessoa extremadamente ética, com qualidades substanciais a um professor: escutar o aluno em seu processo educativo, sugerir alternativas, estimular a reflexão e cobrar com firmeza o combinado.

Devo agradecer ao meu coorientador, **Professor Doutor Giácomo Balbinotto Neto**, pela capacidade de dividir sua experiência. Ao incentivo, às correções, às motivações e aos conselhos prestados.

Ao **grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre**, que apoiou o desenvolvimento deste trabalho ao compartilhar comigo seu banco de dados, fonte de importantes informações.

Aos **pacientes** que fizeram parte deste estudo, meu respeito.

Ao **Doutor Osvaldo Anselmi Estrela e sua equipe** do Laboratório de Medicina Nuclear, pela ajuda proporcionada.

Ao **Senhor Fábio Luiz da Motta**, pela dedicação e importante contribuição na análise dos dados.

Aos meus **amigos**, pelo apoio, carinho e pela inspiração espiritual que descobri quando acreditaram e confiaram em mim, obrigado por terem feito deste mundo um mundo colorido.

À minha **família**, pois não importa quão velho fiquemos, sempre precisamos de um lar para chamar de lar, minha imensa gratidão por ser o melhor laboratório do amor; aí aprendi a amar, ter respeito, fé, solidariedade, companherismo e outros sentimentos.

Por último, porém não menos importante, a uma pessoa com quem aprendi a evolução da aproximação do homem sem esquecer a marca indelével de nossa origem modesta.

## RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário de fígado mais comum, tendo sido responsável por 29.378 óbitos no Brasil, entre os anos 1980 e 2010. Sua incidência difere conforme as áreas geográficas devido à variação da frequência dos fatores de risco, sendo a cirrose hepática o principal fator para seu desenvolvimento. Nos últimos anos, ocorreram importantes avanços no diagnóstico e tratamento da doença, que permitiram definir melhor os pacientes que se beneficiariam de terapias curativas (transplante hepático (TxH) ou ressecção) ou paliativas, evitando gastos e procedimentos desnecessários. Os tratamentos curativos só podem ser oferecidos a pacientes com a doença restrita ao fígado, razão pela qual a pesquisa de metástases extra-hepáticas faz parte da investigação. Em muitos centros, é recomendada a realização de cintilografia óssea de corpo inteiro na avaliação pré-ressecção ou para inclusão em lista de espera para transplante. **Objetivo:** Avaliar, sob a perspectiva de um centro de referência na Região Sul do Brasil, a pertinência da solicitação sistemática de cintilografia óssea de corpo inteiro, para pacientes adultos com CHC, como requisito para inclusão em lista de espera para TxH, com doador falecido. **Pacientes e Métodos:** Realizou-se um estudo de prevalência, incluindo todos os pacientes em lista de espera, entre dezembro de 1997 e janeiro de 2013, para TxH por CHC, confirmado por critérios de imagem ou biópsia. **Resultados:** Analisaram-se, retrospectivamente, 256 prontuários médicos de pacientes com CHC em estágio precoce, que se submeteram a TxH. Destes, 187 pacientes realizaram cintilografia óssea na avaliação pré-transplante (71% homens, média de idade  $58 \pm 7$  anos) e 69 não o fizeram (72% homens, média de idade de  $56 \pm 8$  anos). A etiologia mais comum da cirrose foi infecção pelo vírus da hepatite C e a classe funcional hepática mais prevalente em ambos os dois grupos foi Child B. Análise do explante apontou que 78% dos pacientes transplantados enquadravam-se nos critérios de Milão. Nenhuma das 187 cintilografias realizadas foi positiva para metástases. As taxas de sobrevida um e cinco anos depois do transplante nos pacientes que realizaram cintilografia óssea foram de 81% e 69% respectivamente, e nos que não a realizaram, de 78% e 62% respectivamente ( $p = 0,25$ ). As taxas de recorrência, um e cinco anos após o TxH, em pacientes com cintilografia óssea, foram de 4,8% e 10,7% e sem cintilografia, de 2,9% e 10,1% respectivamente, ( $p = 0,46$ ). O custo decorrente da atual política gerou um gasto de US\$ 27.582,914 sem detectar nenhuma metástase subclínica. **Conclusão:** Nesta coorte, a atual política de avaliação de pacientes com estágios precoces do CHC candidatos para TxH não foi custo-efetiva.

**Palavras-chave:** Análise de custo-efetividade; Carcinoma hepatocelular; Cintilografia óssea; Metástases ósseas.

## ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most prevalent type of primary liver tumor. HCC caused 29,378 deaths in Brazil between 1980 and 2010. Its incidence varies according to the geographical region because of the varying frequency of risk factors. Liver cirrhosis is the major cause of HCC development. There has been important advances in the diagnosis and treatment of HCC in the past few years. Such advances have made it possible to better identify the patients who would benefit from curative therapies (liver transplantation or resection) or palliative therapies, thus avoiding unnecessary health care expenses and medical procedures. Curative therapies can only be provided to patients with liver-limited disease. Therefore, the presence of extrahepatic metastases must be investigated. In many health care centers, whole-body bone scintigraphy is recommended during evaluation before resection or with the purpose of including the patient in a liver transplantation waiting list. **Objective:** Considering the perspective of a center of excellence located in south region of Brazil, we aimed to evaluate the relevance of systematically performing whole-body bone scintigraphy in adult patients with HCC as a requirement for inclusion in a liver transplantation waiting list with deceased donors. **Patients and Methods:** We conducted a prevalence study of all patients included in a liver transplantation (LT) waiting list between December 1997 and January 2013. These patients had HCC confirmed by imaging criteria or biopsy. **Results:** We conducted a retrospective review of 256 medical records of patients with early HCC who underwent LT. Of these patients, 187 underwent bone scintigraphy during their evaluation before transplantation (71% were men, mean age  $58 \pm 8$  years) and 69 patients did not undergo the imaging study (72% were men, mean age  $56 \pm 8$  years). The most common etiology of cirrhosis was infection with the hepatitis C virus, whereas the most prevalent liver functional class in both groups was Child B. The analysis of the explant showed that 78% of the patients who underwent transplantation met the Milan criteria. None of the 187 scintigraphies was positive for metastases. One- and five-year survival rates after transplantation of those patients who underwent a bone scintigraphy were 81% and 69%, respectively, and among those who did not undergo the imaging study, the rates were 78% and 62%, respectively ( $p = 0.25$ ). One- and five-year relapse rates after LT of those patients who underwent a bone scintigraphy were 4.8% and 10.7%, respectively, and among those who did not undergo the imaging study, the rates were 2.9% and 10.1%, respectively ( $p = 0.46$ ). The cost resulting from the current policy accounted for the amount of US\$ 27,582.914 and no subclinical metastasis was detected. **Conclusion:** In our cohort, the current policy of evaluation of patients with early HCC who are in a liver transplantation waiting list was not cost-effective.

**Keywords:** Bone metastasis; Bone scintigraphy; Cost-effectiveness analysis; Hepatocellular carcinoma.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Epidemiologia mundial do carcinoma hepatocelular segundo as diferentes regiões geográficas.....15
- Figura 2** - Classificação BCLC para a previsão de resultados e alocação de tratamentos baseado tanto na função hepática quanto nas características do tumor .....23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AASLD</b>	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AFP</b>	Alfa-fetoproteína
<b>BCLC</b>	<i>The Barcelona-Clínic Liver Cancer</i>
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>CNCDO</b>	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>GGT</b>	Gama glutamiltransferase
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>LAASL</b>	<i>Latin American Association for the Study of the Liver</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PET</b>	Tomografia por emissão de pósitrons
<b>RNM</b>	Ressonância nuclear magnética
<b>SNT</b>	Sistema Nacional de Transplantes
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TxH</b>	Transplante hepático
<b>UNOS</b>	<i>United Network for Organ Sharing</i>
<b>US</b>	Ultrassonografia
<b>VHB</b>	Vírus da hepatite B
<b>VHC</b>	Vírus da hepatite C
<b>VHD</b>	Vírus da hepatite D

## SUMÁRIO

### RESUMO

### ABSTRACT

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	14
2.2 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO .....	16
2.2.1 Vírus da hepatite B.....	16
2.2.3 Álcool.....	17
2.2.4 Aflatoxinas.....	18
2.2.5 Cirrose.....	18
2.3 RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CHC .....	18
2.3.1 Exames de imagem.....	19
2.3.2 Marcadores tumorais.....	20
2.4 DIAGNÓSTICO .....	20
2.4.1 Diagnóstico não invasivo .....	21
2.4.2 Diagnóstico patológico .....	21
2.5 TRATAMENTO.....	22
2.6 POLÍTICAS ATUAIS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO PARA PACIENTES COM CHC.....	24
2.7 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DAS METÁSTASES ÓSSEAS .....	24
2.8 METÁSTASES ÓSSEAS.....	25
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	29
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	29
<b>5 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>30</b>

<b>6 ARTIGO EM PORTUGUÊS .....</b>	<b>37</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>56</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO 1 - O Escore de Child-Turcotte-Pugh.....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO 2 - ECOG Performance Status .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO 3 - Portaria nº 541/GM, de 14 de março de 2002 .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO 4 - Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.....</b>	<b>63</b>
<b>9 MATERIAL SUPLEMENTAR.....</b>	<b>82</b>
<b>TABELA SUPLEMENTAR 1 - Etapas que compõem a realização da cintilografia óssea .....</b>	<b>82</b>
<b>TABELA SUPLEMENTAR 2 - Taxas de cotação da moeda norte-americana (US\$ durante o período de análise) .....</b>	<b>83</b>
<b>TABELA SUPLEMENTAR 8 - Taxas de Inflação durante o período de estudo .....</b>	<b>84</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico proporcionou melhorias na qualidade da saúde da população e, ao mesmo tempo, reduziu as taxas de mortalidade de um número considerável de doenças. Por outro lado, a grande oferta das novas tecnologias tornou necessária uma análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e custos no processo de tomada de decisão, a fim de que possam ser disponibilizadas nos sistemas de saúde. Assim, é possível promover o uso racional de tecnologias, entendendo-se como tecnologias em saúde medicamentos, materiais, equipamentos, procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e suporte que permitem atenção e cuidado da saúde<sup>1-3</sup>.

Em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), o sistema de estadiamento desenvolvido pelo *The Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC) permite estabelecer um prognóstico e selecionar o tratamento mais adequado para cada caso, usando variáveis tumorais e clínicas<sup>4</sup>. Segundo esse sistema, adotado quase que universalmente, pacientes com CHC em estágios precoces poderão se beneficiar de terapias curativas (resseção hepática e transplante hepático)<sup>4</sup>.

No Brasil, os médicos que atendem pacientes com CHC precoce, e, portanto, possíveis candidatos a transplante hepático, para os inscreverem no Sistema Nacional de Transplantes (SNT) em uma lista de espera para receber um enxerto de doador falecido, além de outros documentos, precisam comprovar que os pacientes não têm metástases ósseas. Assim, obrigatoriamente devem solicitar cintilografia óssea<sup>5,6</sup>. A cintilografia óssea de corpo inteiro é um procedimento médico que utiliza um radiotraçador, empregado para detecção de condições que aumentem o metabolismo ósseo, como ocorre com as metástases. Tal política também é seguida nos Estados Unidos<sup>7</sup>. Contudo, a recomendação de se buscar metástases em pacientes com CHC precoce não é baseada em evidências, já que as informações sobre a incidência de metástases nesse cenário são poucas. A pertinência dessa política está sendo questionada no exterior onde alguns estudos apontaram a falta de custo-efetividade<sup>8,9</sup>.

Não existem, no Brasil, estudos que avaliem a utilidade da realização da cintilografia óssea de corpo inteiro como um dos critérios de seleção para os pacientes serem incluídos em lista de transplante hepático, nem o custo-benefício de tal política.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta revisão, analisa-se a relação de custo-efetividade da solicitação sistemática da cintilografia óssea em pacientes adultos com CHC em estágio precoce e que se encontram em lista de espera para transplante hepático sob a perspectiva de um centro hospitalar de referência no sul do Brasil.

Portanto, para obter uma maior compreensão sobre o tema, foram revisados tópicos gerais, como os relacionados com o CHC, incluindo o papel do transplante hepático como uma das maneiras de tratá-lo e a incidência e prevalência de metástases nesse cenário.

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O CHC é o tumor primário de fígado mais comum<sup>4, 10</sup>. Representa a terceira causa de morte relacionada com câncer, tendo havido 692.000 casos no ano de 2011, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>4</sup>, constituindo 5,6% a 7% de todos os cânceres<sup>4, 11</sup>.

No Brasil, Amorim *et al.*<sup>12</sup> analisaram a tendência de mortalidade por neoplasia maligna de fígado e das vias biliares intra-hepáticas, entre 1980 e 2010, sendo que 21% (29.378) das causas de óbito foram classificadas como CHC.

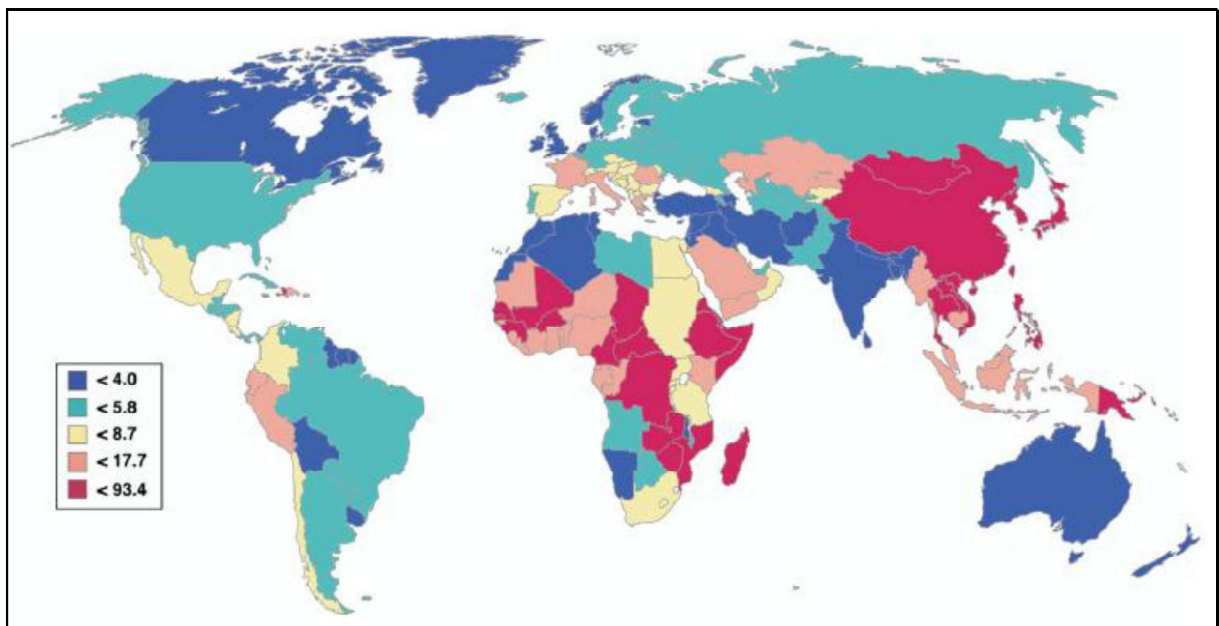
As taxas de incidência variam entre diferentes áreas geográficas, de acordo com a frequência dos principais fatores de risco<sup>13</sup>. São mais comuns em certas regiões da África subsaariana, no leste da Ásia e na Melanésia<sup>14</sup> (figura 1) e mostram forte predominância do sexo masculino, com uma relação masculino/feminino estimada em 2,4<sup>4</sup>.

A OMS<sup>4</sup> estima que, em 2020, o CHC alcance 27.000 casos nos Estados Unidos e 78.000 na Europa; no Brasil estima-se que, em 2015, surjam 932 novos casos<sup>15</sup>.

A taxa de sobrevivência, em cinco anos, é inferior a 12%, o que torna o CHC a causa de óbito por câncer que mais aumenta nos Estados Unidos<sup>10</sup>.

Estes dados demonstram a importância do conhecimento do perfil epidemiológico do CHC, o que irá contribuir para que sejam desenvolvidas estratégias voltadas para a prevenção, vigilância e tratamento, para selecionar prioridades e alocação de recursos e para modificar esse cenário epidemiológico.

**Figura 1** - Epidemiologia mundial do carcinoma hepatocelular segundo as diferentes regiões geográficas



As taxas são reportadas por 100.000 habitantes.

Fonte: EL-SERAG & RUDOLPH (2007)<sup>20</sup>.

No Brasil<sup>16-18</sup>, o CHC também é preponderante no sexo masculino, sendo que os estudos igualmente demonstram diferenças na prevalência das etiologias, na classificação do CHC de acordo com as características do tumor (tamanho, número de nódulos e invasão vascular) e na seleção de terapias entre as diferentes regiões brasileiras. Paranaguá-Vezozzo *et al.*<sup>18</sup> observaram, em cirróticos compensados, uma taxa de incidência anual de CHC de 2,9% e taxas de incidência acumulada que passaram de 1,7% no primeiro ano para 14,3% no quinto ano. No mesmo estudo, registraram que a média de idade, por ocasião do diagnóstico, variou de 55 a 59 anos<sup>18</sup>.

O custo dos tratamentos do CHC é muito alto. Um estudo canadense, retrospectivo,<sup>19</sup> estimou o gasto médio de cuidados relacionados ao CHC, durante os anos 2002-2008. No período, foram identificados 2.341 casos, sendo o custo dos cuidados por 30 pacientes/dia na fase inicial da doença de US\$ 3,204 (cotação de dólares americanos em 2010), na fase intermediária (cuidados contínuos) de US\$ 2,341 e, na fase terminal, de US\$ 7,774. A média estimada dos custos nos cinco anos de acompanhamento foi de US\$ 77,509 (US\$ 60,410 - US\$ 94,607).

## 2.2 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O CHC associa-se a diversos fatores de risco, sendo os mais frequentes vírus da hepatite B (VHB), vírus de hepatite C (VHC), consumo abusivo de álcool, exposição a aflatoxinas e cirrose hepática independente da etiologia<sup>11</sup>.

### 2.2.1 Vírus da hepatite B

A infecção crônica pelo VHB é, em nível mundial, a principal causa de CHC, sendo responsável por 54% dos casos<sup>4</sup>. Pacientes com infecção crônica pelo VHB apresentam até 15 vezes maior risco de desenvolver CHC, em comparação com a população geral<sup>20</sup>. Estima-se que cerca de 2% dos cirróticos infectados pelo VHB desenvolvam CHC a cada ano<sup>21</sup>. No Brasil, 15,3% a 23% dos casos de CHC estão associados ao VHB<sup>16-18</sup>.

Vários fatores aumentam o risco de CHC entre os infectados pelo VHB: sexo masculino, idade mais avançada no momento do diagnóstico, origem asiática, história familiar de CHC, exposição a aflatoxinas, uso de álcool ou tabaco, níveis elevados do antígeno “e” do VHB ou do ácido desoxirribonucleico (ADN) do VHB e coinfeção com o VHC ou com o vírus da hepatite D (VHD)<sup>22</sup>.

### 2.2.2 Vírus da hepatite C

A infecção crônica pelo VHC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de CHC; estima-se que, em nível mundial, 31% dos casos são atribuídos a esse agente<sup>4</sup>. Metanálise com 21 estudos de casos e controles apontou que, pacientes infectados pelo VHC têm um risco 17 vezes maior de desenvolver CHC em comparação com os controles VHC negativos<sup>23</sup>. Sabe-se, também que, em pacientes com hepatite crônica ativa há uma relação direta entre a incidência de CHC e estágios mais avançados de fibrose. O seguimento, por 17 anos, de uma coorte de 214 pacientes cirróticos Child-Turcotte-Pugh (CTP) A infectados pelo VHC<sup>24</sup> evidenciou que o desenvolvimento de CHC foi a primeira complicação clínica (32%), com uma incidência anual de 3,9%. Na análise multivariável, alfa-fetoproteína (AFP) > 20 ng/ml ( $p = 0,02$ ), sexo masculino ( $p = 0,009$ ) e gama glutamiltransferase (GGT) > de 58 IU/ml ( $p = 0,012$ ) foram associados com maior risco de CHC. No término do estudo, 72% dos pacientes mantiveram sua classe funcional CTP A, 21% progrediram para CTP B, 7% para CTP C e 44% morreram por progressão do tumor.

Estudos epidemiológicos brasileiros apontaram que, em nosso meio, 16% a 54% dos casos de CHC estão associados ao VHC<sup>16-18</sup>.

Sexo masculino, idade avançada no momento do diagnóstico, ingestão de álcool > 50 g/dia e comorbidades, como diabetes melito, obesidade, coinfeção com o VHB e/ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão associados a um maior risco<sup>21, 25, 26</sup>.

### 2.2.3 Álcool

Há poucas evidências de efeito carcinogênico direto do álcool. O risco para o desenvolvimento de CHC parece ser dosedependente, considerando-se que ingestão superior a 50-70 g/dia, por períodos prolongados, é um fator de risco<sup>20</sup>. Por outro lado, há um efeito sinérgico da ingestão de álcool com o VHB ou VHC<sup>20</sup>. No Brasil, uso isolado de álcool ou combinado com outras etiologias foi o único fator de risco associado ao CHC em 5,7% a 32% dos casos<sup>16-18</sup>.

#### 2.2.4 Aflatoxinas

As aflatoxinas são um grupo de compostos tóxicos produzidos por certas cepas dos fungos *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*<sup>4, 20</sup>. Em condições favoráveis de temperatura e umidade, esses fungos crescem facilmente em alimentos como milho e amendoim, produzindo aflatoxinas<sup>27</sup>. Em algumas regiões da África e da Ásia, a exposição a aflatoxinas é um importante cofator para o desenvolvimento de CHC<sup>28</sup>. Uma vez ingerida, é metabolizada em um intermediário, o AFB1-exo-8,9 epóxido, que se liga ao ADN, podendo assim causar danos hepáticos, incluindo a produção de mutação que inibe o gene P53, codificador da proteína P53, envolvida na carcinogênese<sup>29</sup>.

#### 2.2.5 Cirrose

Cirrose hepática é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC, independentemente da etiologia. Estudos com acompanhamento dos cirróticos por longo prazo demonstram que 1% a 8% dos pacientes desenvolvem CHC por ano. Quando a cirrose é secundária à hemocromatose, o percentual de pacientes com risco de desenvolver CHC é em torno de 45%<sup>4</sup>.

### 2.3 RASTREAMENTO PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CHC

O rastreamento é fundamental, pois pacientes com diagnóstico precoce têm mais opções de tratamento e melhor prognóstico. Neste sentido, diretrizes da *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)*<sup>30</sup> sugerem a vigilância de grupos de pacientes de alto risco, que incluem: homens asiáticos infectados pelo VHB acima dos 40 anos, mulheres asiáticas infectadas pelo VHB acima dos 50 anos, portadores do VHB com história familiar de CHC, africanos e afro-americanos infectados pelo VHB, pacientes cirróticos portadores do VHB, pacientes cirróticos infectados pelo VHC, pacientes com cirrose biliar primária estágio IV, cirróticos com hemocromatose e cirróticos por outras causas.

Para pacientes com cirrose descompensada ou CTP C o rastreamento para CHC é recomendado apenas para aqueles em lista de espera para transplante hepático, segundo as diretrizes da *European Association for the Study of the Liver* (EASL)<sup>4</sup> e da *Latin American Association for the Study of the Liver* (LAASL)<sup>11</sup>.

### 2.3.1 Exames de imagem

O exame recomendado para rastreamento do CHC em populações de risco é ultrassonografia abdominal (US)<sup>4, 11, 30</sup>.

Metanálise<sup>31</sup> (n = 3671 pacientes) realizada para avaliar a sensibilidade e a especificidade da US abdominal em detectar CHC em quaisquer estágio e para analisar sua sensibilidade com e sem o uso da determinação de AFP na detecção de CHC precoce, concluiu que a US detecta a maioria dos casos de CHC em qualquer estágio antes que apresentem manifestações clínicas (sensibilidade combinada e especificidade combinada, ambas de 94%); no entanto, a sensibilidade combinada para detectar CHC precoce é menor, 63%. O estudo também concluiu que a AFP não adicionou nenhum benefício à US e que esta, quando realizada a cada seis meses, tem maior sensibilidade para detecção de CHC precoce em comparação àquela realizada a cada 12 meses: sensibilidade de 70,1% (IC 95%: 55,6%-84,6%) *versus* 50,1% (IC 95%: 40,0%-59,2%), respectivamente. Outro estudo<sup>32</sup> (n = 243 pacientes) também demonstrou que intervalos de vigilância de seis meses permitem detectar CHC pequenos em pacientes com hepatite C crônica, e que intervalos mais curtos de vigilância não proporcionam vantagens em termos de tamanho do tumor identificado.

Outras das vantagens do emprego da US no rastreamento de CHC é a ausência de risco, por ser um procedimento não invasivo e de baixo custo<sup>33</sup>. Não há dados que justifiquem o uso de outros exames de imagem (tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM), por exemplo) no rastreamento de CHC, que são mais caros, usam contrastes e submetem os pacientes aos riscos de radiações repetidas<sup>4</sup>. Teefey, *et al.*<sup>34</sup> determinaram e compararam o desempenho diagnóstico da US, TC, RNM e tomografia por emissão de pósitrons (PET) na detecção precoce de CHC em cirróticos (n = 25) em lista de

espera para transplante hepático. Os estudos de imagens foram interpretados independentemente por dois radiologistas, mostrando que a US apresentou desempenho superior (sensibilidade de 0,89) em comparação com a TC (sensibilidade de 0,67 para o primeiro radiologista – 0,56 para o segundo), RMN (sensibilidade de 0,56 para o primeiro radiologista – 0,50 para o segundo) e PET (sensibilidade de 0,0 para ambos os radiologistas), com  $p \leq 0,04$ .

### 2.3.2 Marcadores tumorais

AFP é o marcador mais comumente avaliado no rastreamento de CHC em cirróticos. Níveis persistentemente elevados são um fator de risco para o desenvolvimento de CHC, e o marcador pode ser usado como um elemento que ajuda a definir populações em risco<sup>35</sup>. Valor de corte de 20 ng/ml tem baixa sensibilidade (50%) para o diagnóstico, enquanto valores acima de 200 ng/ml sugerem fortemente o diagnóstico de CHC<sup>36</sup>. Contudo, as diretrizes atuais<sup>4, 11, 30</sup> não recomendam mais o uso isolado da AFP no rastreamento de populações de risco para desenvolvimento de CHC, um teste que talvez possa ajudar mais no diagnóstico do que no rastreamento do CHC<sup>4</sup>. Por outro lado, a diretriz sul-americana<sup>11</sup> considera que, se não houver disponibilidade de US de qualidade, poderia se usar AFP no rastreamento do CHC em populações de risco (Classe 2, Nível B). Adicionalmente, há pesquisadores que sugerem que a estratégia mais eficaz de rastreamento é o uso combinado de US e AFP<sup>37</sup>.

Outros marcadores tumorais têm sido mais avaliados como auxiliares do diagnóstico de CHC do que como testes de rastreamento<sup>4</sup>.

## 2.4 DIAGNÓSTICO

No passado, a sobrevida dos pacientes era curta e pouco ou quase nada se conhecia sobre a história natural do CHC, as complicações e os possíveis tratamentos curativos ou paliativos. Com o aprimoramento dos programas de rastreamento, estima-se que, nos países desenvolvidos, 30% a 60% dos casos possam ter um diagnóstico precoce<sup>38</sup>.

#### 2.4.1 Diagnóstico não invasivo

A acurácia diagnóstica de nódulos pequenos é importante tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. Até o ano 2000, o diagnóstico de CHC era baseado na biópsia hepática, porém as dificuldades relacionadas ao procedimento (localização das lesões, sangramento ou semeadura de células tumorais) constituíam uma limitação para sua realização<sup>39</sup>. Além do mais, a diferenciação entre nódulos displásicos de alto grau e CHC precoce era complexa, mesmo para patologistas experientes<sup>40</sup>. Em 2000, um grupo de especialistas convidados pela EASL e reunidos em Barcelona estabeleceu critérios de diagnóstico não invasivos para CHC em cirróticos, baseados no nível de AFP e exames de imagem (TC, RMI, angiografia ou US)<sup>41</sup>. Em cirróticos com nódulos acima de 2 cm, o diagnóstico poderia ser firmado se, em duas técnicas de imagem, fosse observada hipervascularização do nódulo na fase arterial ou, no caso de se usar apenas um exame de imagem, haveria a necessidade de se ter, adicionalmente, AFP > de 400 ng/dl. Para lesões < 2 cm a biópsia continuava sendo necessária para o diagnóstico<sup>41</sup>. Em 2005, a AASLD junto com a EASL estabeleceram nova diretriz para o diagnóstico por imagem de CHC em cirróticos, sendo os exames de imagem considerados TC, RNM e US com contraste. Em pacientes com nódulo > 2 cm e com um dos exames de imagem acima sugerindo que a lesão fosse um CHC (realce na fase arterial com *washout* na fase venosa), o diagnóstico poderia ser estabelecido<sup>42</sup>. Contudo, se o padrão vascular não for característico ou a lesão for detectada em fígado não cirrótico, a biópsia do nódulo deve ser recomendada<sup>42</sup>.

#### 2.4.2 Diagnóstico patológico

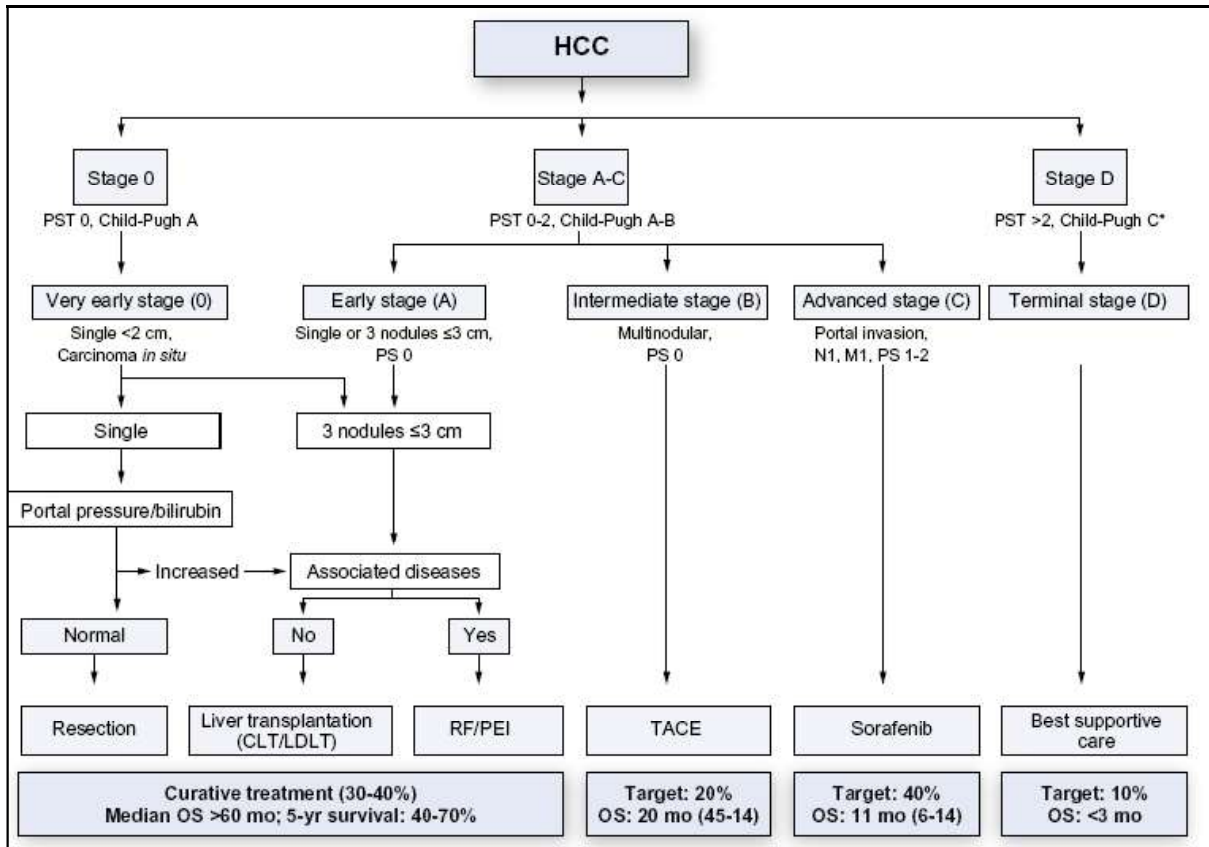
O diagnóstico patológico é baseado nas definições do *International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia*<sup>43</sup>. É aplicável a todos os nódulos que se apresentam em fígados não cirróticos e em nódulos com aparência atípica em pacientes cirróticos. A sensibilidade, para todos os tamanhos de tumor, varia entre 70% e 90%, dependendo da localização, da dimensão e do grau de diferenciação. Para nódulos entre 10 e 20 mm o diagnóstico patológico ainda é complexo. Roskam

*et al.*<sup>40</sup> estabeleceram que a imuno-histoquímica deve ser positiva, com pelo menos dois marcadores tumorais.

## 2.5 TRATAMENTO

Os sistemas de estadiamento permitem estabelecer um prognóstico e selecionar o tratamento mais adequado. Ao contrário de outras neoplasias malignas, no CHC coexistem, geralmente, duas patologias – CHC e cirrose –, o que dificulta as avaliações prognósticas<sup>44, 45</sup>. Assim, para este tipo de câncer, os sistemas de estadiamento e alocação de tratamentos devem usar variáveis tumorais e clínicas, indicando a terapêutica mais apropriada para cada caso<sup>4</sup>. Nesse sentido, foi criada e desenvolvida uma classificação para a previsão de resultados e alocação de tratamentos pelo *The Barcelona-Clínic Liver Cancer* (BCLC) (figura 2). Essa classificação categoriza os pacientes com CHC em cinco grupos (0, A, B, C, D), de acordo com as seguintes variáveis: características do tumor (diâmetro máximo, número de nódulos, invasão vascular), função hepática (Escore de CTP) (Anexo 1) e estado da saúde geral – ECOG *Performance Status* (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Anexo 2). Tendo em conta essas variáveis, os pacientes teriam maiores benefícios se alocados em uma das diferentes terapias disponíveis<sup>4</sup>.

**Figura 2** - Classificação BCLC para a previsão de resultados e alocação de tratamentos baseado tanto na função hepática quanto nas características do tumor



Fonte: EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER AND EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (2012)<sup>5</sup>.

Manzafarro *et al.*<sup>46</sup> mostraram que o transplante hepático (TxH), quando realizado em pacientes com uma lesão única com até cinco centímetros ou com até três lesões com até três centímetros, sem invasão macrovascular e sem metástases extra-hepáticas (o que se conhece como Critérios de Milão) proporciona sobrevivência de 70% aos 5 anos e uma taxa de recorrência < 10%, ou seja, resultados muito satisfatórios.

A presença de metástases extra-hepáticas impede a inclusão de pacientes com CHC nos tratamentos curativos (transplante hepático e ressecção cirúrgica)<sup>47</sup>.

## 2.6 POLÍTICAS ATUAIS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO PARA PACIENTES COM CHC

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos no mundo, coordenado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), organização que coordena, regulamenta e normatiza os transplantes no país. Nos últimos anos, observa-se um incremento no número de transplantes de órgãos e tecidos, sendo que aproximadamente 95% das cirurgias são financiadas pelo Sistema Único de Saúde<sup>5</sup>.

De acordo com a Política Nacional de Transplantes, baseada na Portaria nº 541/GM de 14 de março de 2002 e, depois, na Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, Capítulo VI, Seção IV, determina-se que, para o cadastramento de candidatos com CHC para receber um enxerto de doador falecido, é necessário remeter à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) resultados de exame que comprovem o diagnóstico de CHC dentro dos critérios de Milão, e que a ausência de metástases extra-hepáticas deve ser comprovada por TC de tórax e mapeamento ósseo realizado até 12 meses antes da inclusão na lista de espera<sup>6</sup> (Anexos 3 e 4).

Da mesma maneira, nos Estados Unidos, a *United Network for Organ Sharing* (UNOS) determina que o candidato com CHC para ser incluído em lista deve apresentar uma TC de tórax e uma cintilografia óssea de corpo inteiro que excluam a doença metastática<sup>7</sup>.

## 2.7 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DAS METÁSTASES ÓSSEAS

Cintilografia óssea é um método sensível e rápido para detectar doenças ósseas, por tanto é o mais amplamente usado. Além disso, é eficaz para o diagnóstico precoce de doenças ósseas, podendo determinar a extensão da doença e localizar metástases ósseas<sup>48, 49</sup>.

O contraste mais utilizado para os testes de rotina é o MDP-99mTc (metilenodifosfato marcado com tecnécio), pelas seguintes razões: capacidade de se acumular em áreas de calcificação óssea ou com metabolismo ósseo ativo e incorporação à estrutura da hidroxiapatita<sup>48, 50</sup>.

Dois estudos<sup>50, 51</sup> avaliaram a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da cintilografia óssea em candidatos para terapias curativas, relatando valores de 100%, 97%-100%, 25%-44% e 100% respectivamente.

## 2.8 METÁSTASES ÓSSEAS

Em contraste com outros tumores sólidos, como os de pulmão, mama e cólon, a disseminação extra-hepática do CHC é um evento raro na história natural e geralmente ocorre em estágios avançados da doença<sup>52-54</sup>.

Os primeiros dados relacionados à epidemiologia das metástases ósseas de CHC foram reportados nas décadas de 1980 e 1990, em casos de autópsias e em pacientes com estágio de tumor intra-hepático avançado (T3-T4), com uma incidência variando entre 13% e 16% e sobrevida em um ano de 21,7% a 24,9%<sup>47, 55-58</sup>. Portanto, essas informações tinham pouca aplicabilidade no desenvolvimento de políticas para a prática clínica.

Em ordem de frequência, as metástases do CHC ocorrem no pulmão, gânglios linfáticos e ossos. Nestes últimos, as metástases são localizadas com maior frequência nas vértebras torácicas, lombares e cervicais. Outros lugares descritos como sede de metástases do CHC incluem pelve, costelas, crânio, úmero, esterno, escápula, clavícula, tíbia e mandíbula, nesta ordem de frequência<sup>47, 56-59</sup>.

Considerando a baixa frequência com que são identificadas metástases ósseas em pacientes com CHC em estágio precoce – ou seja, aqueles considerados para tratamentos curativos, como o TxH – e as atuais políticas dos órgãos reguladores, determinando que, para pacientes com CHC, é mandatório solicitar cintilografia óssea de corpo inteiro para afastar a presença de eventuais metástases ósseas antes da inclusão do paciente em lista de espera para TxH, alguns grupos de transplantadores têm avaliado a utilidade dessa prática<sup>8, 9, 50, 51</sup>.

O grupo do *Royal Free*, de Londres<sup>50</sup> avaliou 402 pacientes com câncer hepatobiliar – 47 deles com CHC – que fizeram cintilografia óssea na avaliação pré-operatória. Em um dos pacientes com CHC, a cintilografia identificou metástases ósseas. Exames posteriores apontaram que o CHC estava localmente avançado, de modo que a cirurgia foi suspensa. A cintilografia óssea foi negativa em 377 pacientes (93,8%) e positiva em 25 (6,2%). Investigação posterior apontou que dos 25 exames positivos para metástases, 16 eram falso-positivos. Pacientes com verdadeiras metástases ósseas (2,2%) tinham neoplasia hepatobiliar localmente avançada ou outras metástases à distância, razão pela qual os autores concluíram não ser justificável realizar cintilografia óssea na investigação pré-operatória de pacientes com neoplasias hepatopancreática e biliar.

Jin *et al.*<sup>51</sup> avaliaram o uso da cintilografia óssea em 381 pacientes com CHC. Em 18 deles, a cintilografia inicial diagnosticou metástases ósseas verdadeiras (n = 5) ou prováveis (n = 13). Desses, investigação complementar mostrou que apenas três tinham metástases ósseas verdadeiras. Assim, no total, o diagnóstico de metástases ósseas foi firmado em oito pacientes (8/321 ou 2,1%), dos quais quatro já com sintomas atribuídos às metástases. Adicionalmente, e muito importante, os autores apontaram que a cintilografia óssea não teve nenhuma utilidade na avaliação de pacientes classificados com CHC muito precoce ou precoce na classificação BCLC.

Pesquisadores norte-americanos<sup>8</sup> avaliaram 117 pacientes com CHC, transplantados em quatro centros, entre 1999 e 2002, e submetidos, rotineiramente, à investigação de metástases ósseas antes do transplante. Em nenhum deles a cintilografia óssea identificou metástases verdadeiras.

Witjes *et al.*<sup>9</sup> analisaram 366 pacientes com CHC. Destes, 137 (41%), que iriam submeter-se a grandes ressecções hepáticas, realizaram cintilografia óssea na avaliação pré-cirúrgica. Metástases ósseas foram identificadas em três deles (2%). Dois desses pacientes eram assintomáticos (no que se refere a sintomas ósseos) e, em um, a cintilografia foi solicitada em razão do encontro de gânglios linfáticos suspeitos, à tomografia abdominal. Dos 199 pacientes que não fizeram cintilografia óssea, 31 foram transplantados, procedimento realizado em 39 pacientes que a fizeram. A sobrevida em um e cinco anos, bem como a recorrência do CHC foram similares entre pacientes que tinham feito, ou não, cintilografia óssea antes dos

tratamentos. Os autores concluíram não haver justificativa para a solicitação de cintilografia óssea nesse cenário.

Assim, em resumo, os resultados apresentados pelos quatro estudos<sup>8, 9, 50, 51</sup> mostraram que a cintilografia óssea na avaliação pré-transplante de pacientes em estágio muito precoce ou precoce do CHC só deveria ser realizada em pacientes que apresentassem sintomas ou sinais clínicos associados a metástases ósseas. Ademais, apontaram haver baixa incidência de metástases ósseas – 2% – nesse grupo específico de pacientes.

Além disso, os estudos de Koneru *et al.*<sup>8</sup> e Witjes *et al.*<sup>9</sup> avaliaram os custos gerados pelos exames de imagem e concluíram que são superiores ao benefício, em termos de seleção de pacientes. Em outras palavras, os exames de imagem não são clinicamente úteis em pacientes assintomáticos e na fase precoce do CHC, e seu emprego rotineiro determina custos significativos para o sistema de saúde. Por exemplo, na Holanda<sup>9</sup>, o custo gerado para identificação de um caso de metástase óssea foi de € 27,008 (ou US\$ 33,538, cotação do dólar em 1º de junho de 2012, segundo o Banco Central do Brasil). Também é importante considerar que os pacientes são submetidos a procedimentos invasivos desnecessários.

### 3 JUSTIFICATIVA

O CHC é um dos cânceres mais comuns, representando a terceira causa de morte relacionada com câncer segundo dados da OMS<sup>4, 10, 11</sup>. O aprimoramento dos programas de vigilância e diagnóstico em cirróticos permitiu identificar pacientes com tumores muito precoces e possibilitar oferecer-lhes terapias curativas, entre elas o TxH.

De acordo com as normas do SNT, os pacientes com CHC, para serem aceitos em lista para transplante hepático com doador falecido, devem preencher os critérios de Milão e não ter comprometimento extra-hepático, razão pela qual precisam fazer uma TC de tórax e uma cintilografia óssea de corpo inteiro<sup>5, 6</sup>. Os documentos que definem a elegibilidade do paciente devem ser enviados à CNDOC. No Brasil, o transplante hepático por CHC está entre os mais frequentes<sup>60</sup>.

O desenvolvimento de metástases extra-hepáticas é um evento raro na história natural e geralmente ocorre em estágios avançados da doença<sup>52-54</sup>. Estudos no exterior<sup>8, 9, 50, 51</sup> mostram que a realização de cintilografia óssea na avaliação de metástases de maneira rotineira em pacientes em lista de espera para TxH não apresenta uma relação de custo-efetividade e que seus resultados não proporcionam nenhuma informação adicional. Não existem no Brasil estudos que avaliem a utilidade da realização da cintilografia óssea de corpo inteiro como um dos critérios de seleção para os pacientes serem incluídos em lista de TxH, nem o custo-benefício de tal política.

Nesse sentido, o presente estudo procura contribuir para o debate sobre os efeitos em termos econômicos da atual política de avaliação de pacientes com CHC em estágio precoce em lista de espera para TxH, sob a perspectiva de um centro de referência no Brasil. As respostas sobre este problema podem contribuir para reduzir os custos e melhorar alocação de recursos no Sistema único de Saúde.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar, sob a perspectiva de um centro de referência na região sul do Brasil, a pertinência da solicitação sistemática de cintilografia óssea de corpo inteiro, para pacientes adultos com CHC, como requisito para inclusão em lista de espera para transplante hepático, com doador falecido.

### **4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

1. Avaliar o custo-efetividade da solicitação de cintilografia óssea de corpo inteiro na avaliação pré-transplante hepático de pacientes com CHC.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Araujo DV, Ferraz MB. Impacto econômico do tratamento da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: O desafio da incorporação de novas tecnologias cardiovasculares. *Arq Brasill Cardiol.* 2005 Jul; 85(1):1-2.
2. Schramm FR, Escosteguy CC. Bioética e avaliação tecnológica em saúde. *Cad. Saúde Pública.* 2000 Oct-Dec; 16(4):951-61.
3. Brasil. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde – SUS, é da outras Providências. *Diário Oficial União seção I:3-5.* Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm). Acesso em: 2 Set 2014.
4. European Association for the Study of the Liver and European Organization for Research and Treatment of Cancer, EASL-EORT Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.
5. Ministério da Saúde/DATASUS – Departamento de informática do SUS. Sistema Nacional de transplantes. Esp. dos Ministérios – Brasília: Ministério da Saúde; Copyright 2012. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/transplantes>. Acesso em: 9 Jan 2014.
6. Ministério da Saúde/DATASUS – Departamento de informática do SUS. Sistema Nacional de transplantes. Esp. dos Ministérios – Brasília: Ministério da Saúde; Copyright 2012. Legislação [aproximadamente 10 telas]. Disponível em: [http://aplicacao.saude.gov.br/saude/transplante/%C3%81rea\\_Especializada/legislacao](http://aplicacao.saude.gov.br/saude/transplante/%C3%81rea_Especializada/legislacao). Acesso em: 9 Jan 2014.
7. United Network for Organ Sharing. Resources/policies 3.6: organ distribution: allocation of livers. Disponível em: [http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy\\_8.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_8.pdf). Acesso em: 3 Jun. 2013.

8. Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter Evaluation of Utility of Chest Computed Tomography and Bone Scans in Liver Transplant Candidates with stages I and II Hepatoma. *Ann Surg*. 2005 Apr; 241(4):622-8.
9. Witjes CD, Verhoef C, Kwekkeboom DJ, Dwarkasing RS, De man RA, Ijzermans JN. Is bone Scintigraphy indicated in surgical work-up for hepatocellular carcinoma patients? *J Surg Res*. 2013 May; 181(2):256-61.
10. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul; 47 Suppl:S2-S6.
11. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014 May; 13 Suppl 1:4-40
12. Amorim TR, Merchán-Hamann E. Mortalidade due to malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts in Brazil, 1980-2010. *Cad Saude Publica*, 2013 Jul; 29(7):1427-36.
13. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol*. 2011; 55(5):1137-47.
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr; 55(2):74-108.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase n<sup>o</sup> 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 19 Ago 2014.
16. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (São Paulo)*. 2010; 65(12):1285-90.

17. Osorio FM, Laurar GM, Lima AS, Vidigal PV, Ferrari TC, Couto CA. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in a referral Center of Minas Geras, Brazil. *Arq. Gastroenterol.* 2013 Apr; 50(2):97-100.
18. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk Factors in a tem-year cohort. *Ann Hepatol.* 2014 Jul-Aug; 13(4):386-93.
19. Thein HH, Isaranuwachai W, Campitelli MA, Feld JJ, Yoshida E, Sherman M, et al. Health care costs associated with hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Hepatology.* 2013 Oct; 58(4):1375-84.
20. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: epidemiology and molecular carcinogeneses. *Gastroenterology.* 2007 Jun; 132(7):2557-76.
21. Loannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug; 5(8):938-45.
22. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol.* 2002 Apr; 40(4):1207-9.
23. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998 Jan 30; 75(3):347-54.
24. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006 Jun; 43(6):1303-10.
25. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 1997 Mar; 25(3):754-8.

26. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000 Jul; 47(1):131-6.
27. International Agency for research on cancer. Overall evaluations of carcinogenicity an updating of IARC monographs. IARC Monographs 1987; 1-42[Suppl 7],83-87. Lyon: IARCPress.
28. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991 Apr; 350(6317):427-8.
29. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B 1 to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res* 1972 Oct; 32(10):2058-66.
30. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar; 53(3):1020-2.
31. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul; 30(1): 37-47.
32. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2009 Dec; 3(4):544-50.
33. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2008 May; 48(5):848-57.
34. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, Siegel BA, Peters MG, Heiken JP, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US and PET. *Radiology*. 2003 Feb; 226(2):533-42.

35. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993 Jun; 328(25):1797-801.
36. Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, Vigliotti ML, Andriulli A, Siena DA, et al. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2002 Feb; 97(2):397-405.
37. Marrero JA, El-Serag HB. Alpha-fetoprotein should be included in the hepatocellular carcinoma surveillance guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011 Mar; 53(3):1060-1.
38. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008; 48:Suppl 1:S20-S37.
39. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev.* 2007 Aug; 33(5):437-47.
40. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2010 Feb; 30(1):17-25.
41. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001 Sep; 35(3):421-30.
42. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee. American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005 Nov; 42(5):1208-36.
43. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology.* 2009 Feb; 49(2):658-64.

44. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003 Dec; 362(9399):1907.
45. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44:217-31.
46. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Marc; 14(334):693-700.
47. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000; 216:698-703.
48. Kanishi, D. 99mTc-MDP accumulation mechanisms in bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993 Feb; 75(2):239-46.
49. Scharf S, Zhao QH. Radionuclide bone scanning in routine clinical practice. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1999 Sep-Oct; 3(5):521-8.
50. Sheth H, Javed SS, Hilson AJ, Buscombe JR, Davidson BR. Radioisotope bone scans in the preoperative staging of hepatopancreatobiliary cancer. *Br J Surg*. 2005 Feb; 92(2):203-7.
51. Jin YJ, Lee HC, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim Y-S, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Jun; 56(6):1324-9.
52. Kim S, Chun M, Wang H, Cho S, Oh YT, Kang SH, et al. Bone metastasis from primary hepatocellular carcinoma: characteristics of soft tissue formation. *Cancer Res Treat*. 2007 Sep; 39(3):104-8.
53. Kim SU, Kim do Y, Park JY, Ahn SH, Nah HJ, Chon CY, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis: clinical characteristics and prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Dec; 134(12):1377-84.

54. Fernández Ruiz M, Guerra Vales JM, Aranda Arcas JL, Coto López AL. Advanced hepatocellular carcinoma presenting with bone metastases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 May; 100(5):309-11.
55. Okasaki N, Yoshino M, Yoshida T, Hirohashi S, Kishi K, Shimosato Y. Bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1985 May 1; 55(9):1991-4.
56. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Nov; 20(11):1781-7.
57. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:414-20.
58. Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, Harada H, Zaitzu Y, Funakoshi A, et al. Increased incidence of bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Sep; 13(9):1083-8.
59. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer.* 2011 Oct 1; 117(19):4475-83.
60. Marinho A, Cardoso S, De Almeida V. Desigualdade de transplantes de órgãos no Brasil: Análise do perfil dos receptores por sexo e raça ou cor, Texto para Discussão, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). 2011; nº 1629.

**6 ARTIGO EM PORTUGUÊS**

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA CINTILOGRAFIA ÓSSEA  
DE CORPO INTEIRO NA AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO DE PACIENTES  
COM CARCINOMA HEPATOCELULAR EM UM CENTRO  
DE REFERÊNCIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Santiago Rodríguez

Giácomo Balbinotto

Ajácio Brandão

Editado segundo as normas de publicação da revista *Transplant International*.

Análise de custo-efetividade da cintilografia óssea em uma coorte de candidatos a transplante hepático com carcinoma hepatocelular precoce no sul do Brasil.

Santiago Rodríguez<sup>1</sup>, Giacomo Balbinotto<sup>2</sup>, Ajácio Brandão<sup>1,3</sup> on behalf of the Liver Transplantation Group

- <sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Economia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil e Instituto de Avaliações de Tecnologias e Saúde (IATS)
- <sup>3</sup> Grupo de de Transplante Hepático do Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

Autoria

Santiago Rodríguez: coleta de dados, análise de dados/interpretação, desenho do artigo, revisão crítica do artigo

Giácómo Balbinotto: concepção/desenho, análise de dados, revisão crítica do artigo

Ajácio Brandão: concepção/desenho do artigo, análise de dados/interpretação, revisão crítica do artigo

Palavras-chave: Análise de custo-efetividade; Carcinoma hepatocelular; Cintilografia óssea; Metástases ósseas.

**Correspondência:**

Ajácio Brandão

Rua Eng. Álvaro Nunes Pereira 400, apto 402

Porto Alegre, CEP 90570-110, RS, Brasil

Telephone: + 555132253682

Fax: + 555132253682

E-mail: ajaccio@via-rs.net

Conflitos de Interesse

Os Autores declaram não haver conflito de interesses

## Resumo

Metástases ósseas em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) são eventos raros na história natural da doença. As atuais políticas de avaliação pré-transplante incluem a realização obrigatória da cintilografia óssea como um dos critérios de seleção para os pacientes serem incluídos em lista de transplante hepático. Estudos prévios, contudo, têm demonstrado que a realização rotineira não é custo-efetiva e gera gastos desnecessários ao Sistema de Saúde. Analisamos retrospectivamente 256 prontuários médicos de pacientes com CHC em estágio precoce que se submeteram a transplante de fígado, tendo 187 deles realizado cintilografia óssea na avaliação pré-transplante. A etiologia mais comum foi infecção pelo vírus da hepatite C, a classe funcional hepática em ambos os grupos foi Child B e 78% dos pacientes enquadravam-se nos critérios de Milão. Nenhuma das 187 cintilografias realizadas foi positiva para metástases. As taxas de sobrevivência um e cinco anos depois do transplante nos pacientes que realizaram cintilografia óssea foram de 81% e 69%, respectivamente e, nos que não a realizaram de 78% e 62%, respectivamente ( $p = 0,25$ ). As taxas de recorrência, um e cinco anos após o transplante hepático (TxH), em pacientes com cintilografia óssea foram de 4,8% e 10,7% e, nos sem cintilografia, de 2,9% e 10,1% respectivamente, ( $p = 0,46$ ). O custo decorrente da atual política gerou um gasto de US\$ 27.582,914 sem detectar nenhuma metástase subclínica, não apresentando, portanto, uma relação de custo-efetividade.

## INTRODUÇÃO

CHC é o tumor primário de fígado mais comum [1, 2], representando, em nível mundial, a segunda causa de morte relacionada a câncer [3]. As taxas de incidência não são uniformes entre as diferentes áreas geográficas, variando de acordo com a frequência dos fatores de risco [4]. Na América do Sul, apesar da escassez de dados, estima-se que a incidência do CHC seja baixa, com  $< 5$  casos/100.000 pessoas/ano [5]. No Brasil, as informações sobre a prevalência do CHC também são insuficientes. Um estudo avaliou a mortalidade, por neoplasias de fígado e vias biliares intra-hepáticas entre os anos 1980 e 2010 [6]. O coeficiente médio de mortalidade por essas neoplasias foi de 4,20 óbitos/100 mil homens, com um aumento linear de 0,044 ao ano, e de 2,98 óbitos/100 mil mulheres, com um aumento linear de 0,0194 ao ano. O CHC, especificamente, foi responsável por 29.378 óbitos nesse período [6]. Estima-se que em 2015 surjam 932 novos casos de CHC no Brasil [3].

Uma vez estabelecido o diagnóstico de CHC, seu estadiamento é fundamental, tanto para a escolha do tratamento quanto para o prognóstico [2]. Tratamentos curativos, como ressecção ou TxH, são oferecidos a pacientes com tumores precoces, de acordo com a classificação do *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* (BCLC) [2], ou seja, pacientes com uma lesão única  $< 5$  cm ou com até três lesões de até 3 cm, sem invasão macrovascular. Esse critério, conhecido como critério de Milão [7], identifica um grupo de pacientes com CHC que podem ter uma muito boa sobrevida livre de tumor após o TxH e desfechos comparáveis aos de pacientes transplantados por outras doenças. Por essa razão, a maioria dos programas de transplante utiliza esse critério para seleção de pacientes com CHC para TxH. O critério de Milão é empregado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT) do Brasil [8] como base de sua política de seleção de candidatos com CHC para TxH. Para identificar possíveis metástases subclínicas, o SNT determina que todos os pacientes com CHC, para serem aceitos em lista de espera, devem realizar tomografia computadorizada (TC) de tórax e cintilografia óssea [9].

Entretanto, a recomendação de se buscar metástases em pacientes com CHC precoce para inclusão em lista de espera para TxH não é baseada em evidências, já que as informações sobre a incidência de metástases nesse cenário

são poucas. Recentemente, alguns grupos investigaram a frequência de metástases ósseas e a utilidade da realização de cintilografia óssea na avaliação pré-transplante hepático nesse grupo de pacientes [10-13]. Os estudos apontam que, em razão da baixa frequência de metástases, a realização da cintilografia óssea, nesse cenário, só deveria ser realizada em pacientes com sintomas ou sinais clínicos sugestivos de metástases ósseas. Além disso, Koneru *et al.* [11] e Witjes *et al.* [13] concluíram que a realização da cintilografia óssea não é custo-efetivo e não auxilia na melhor seleção de pacientes candidatos TxH.

O objetivo do presente estudo foi avaliar, pela primeira vez em nosso país, a pertinência da solicitação sistemática de cintilografia óssea de corpo inteiro, para pacientes adultos com CHC precoce, como requisito para inclusão em lista de espera para transplante hepático, com doador falecido, em um centro de referência na região sul do Brasil.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Pacientes**

Este é um estudo de coorte retrospectivo. Foram elegíveis para inclusão no estudo todos os pacientes adultos com CHC, transplantados com doador falecido, entre dezembro de 1997 e janeiro de 2013, em um hospital terciário, Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brasil. Pacientes com achado de tumor incidental na análise do explante ou com registros inadequados foram excluídos da análise.

Desde 2001, o diagnóstico de CHC passou a basear-se no *Barcelona Consensus Statements* [14] e na *American Association for the Study of Liver Guidelines* [15].

Foram analisados dados demográficos (idade e sexo), etiologia da doença hepática subjacente (pacientes com a combinação de hepatite pelo vírus B ou hepatite pelo vírus C e outra doença, como, por exemplo, doença alcoólica, foram incluídos nos grupos hepatite B e C, respectivamente) e a gravidade da doença hepática de base, graduada de acordo com o escore Child-Turcotte-Pugh (CTP), estimada o mais próximo do dia do transplante [16]. Os valores de alfa-fetoproteína

(AFP) também foram registrados. Os tratamentos do CHC (terapias ablativas, quimioembolização ou ressecção) prévios ao TxH foram registrados. As características do CHC apontadas (diâmetro máximo do tumor, número de nódulos, invasão vascular) foram obtidas no estudo anatomopatológico do explante.

### **Cintilografia Óssea**

Os exames foram realizados em equipamento com dois detectores, modelo E-Cam (Siemens Medical Systems), 3 horas após a administração endovenosa do material radioativo. Como radiotraçador foi utilizado o  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (metileno-di-fosfonato), com doses variáveis de 25 a 30 mCi (925 a 1110 MBq), dependendo do peso do paciente. O tempo de estudo foi de, aproximadamente, 20 minutos.

Os resultados da cintilografia foram classificados como: 1) positivo para metástases (definido como a captação focal do radiofármaco em lugares não fisiológicos e que não pode ser explicada por outras doenças, como traumas, doenças degenerativas conhecidas ou inflamação); 2) negativo para metástases (captação fisiológica ou com uma distribuição correspondente a traumas recentes ou doenças degenerativas conhecidas); 3) suspeita de metástases ósseas (aumento da captação em lugares não fisiológicos que não tenham características de metástases como captação focal isolada). Registrou-se também a data em que foi realizada a cintilografia óssea, assim como sintomas ou sinais clínicos que poderiam sugerir doença extra-hepática óssea (exemplo: dor, e inchaço, entre outras).

### **Análise dos Custos**

Os custos que compõem a realização da cintilografia óssea foram obtidos no Serviço de Medicina Nuclear do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Tabela Suplementar 1) e posteriormente agrupados pelo Departamento de Controladoria em três categorias: 1) custos de mão-de-obra (tempo, em minutos, dedicado pelos diferentes profissionais nas várias etapas da realização da cintilografia óssea: uma secretária, um técnico de enfermagem, um técnico de radiologia e um médico radiologista); 2) custos de materiais/medicamentos (*kit* de material); e 3) custos administrativos (*Overhead*).

Os diferentes custos avaliados foram transformados para a unidade monetária norte-americana mediante o conversor de moedas do Banco Central do Brasil (disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>. Acesso em: 2 out. 2014) (Tabela Suplementar 2).

Devido à alta variabilidade das cotações, foram adotadas duas taxas de câmbio (30 de junho e 31 de dezembro); posteriormente, para que os custos ocorridos no período 2000 – 2013 pudessem ser comparados, foram reajustados pelo Índice de Preços ao Consumidor (IPC) no mesmo período de tempo (disponível em: <http://www.pt.global-rates.com/estatisticas-economicas/inflacao/2002.aspx>. Acesso em: 2 out. 2014) (Tabela Suplementar 3).

Esse processo através do qual se analisam custos retrospectivos para avaliação de recursos utilizados ao longo de diversos anos no passado e ajustados pela taxa de inflação no período de análise é conhecido como padronização, evitando a subestimação dos custos no presente [17, 18].

### **Análise Estatística**

Para a análise estatística foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0. Para os dados clínicos, foi usada estatística descritiva com distribuição de frequências e medidas de tendência central (média/mediana e percentual). Os dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Curvas de sobrevida foram geradas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *long-rank*. Valores de *p* abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

## **RESULTADOS**

Um total de 295 pacientes foram considerados elegíveis para inclusão no estudo. Destes, 39 foram excluídos da análise em razão de registros incompletos (n = 4) ou de achado de tumor incidental no explante (n = 35). Portanto, a amostra se compõe de 256 pacientes, dos quais 69 (26,9%) não realizaram cintilografia óssea na avaliação pré-transplante por motivos desconhecidos. Para análise dos resultados, os pacientes foram divididos em dois grupos: com cintilografia óssea antes do TxH (n = 187) e sem cintilografia óssea antes do TxH (n = 69).

As características de toda a amostra e as dos pacientes categorizados com e sem cintilografia óssea encontram-se resumidas na tabela 1. A maioria dos pacientes eram homens, com média de idade de 57 anos. A etiologia da doença de base mais frequente, em ambos os grupos, foi infecção pelo VHC (80,2% no grupo com cintilografia óssea e 87,0% no grupo sem cintilografia óssea). Aproximadamente 45% dos pacientes estavam na categoria "B" do escore CTP.

Um estudo anatomopatológico do explante apontou que os pacientes na sua maioria tinham um único nódulo entre 2-5 cm e foram transplantados segundo os critérios de Milão [7] (tabela 2).

**Tabela 1** - Características dos pacientes com carcinoma hepatocelular precoce que realizaram ou não cintilografia óssea precedendo transplante hepático

<b>Característica</b>	<b>Total N = 256</b>	<b>Com cintilografia N = 187</b>	<b>Sem cintilografia n = 69</b>	<b>Valor p</b>
Idade (anos)	57 ± 7	58 ± 7	56 ± 8	0,20
Sexo masculino, n <sup>o</sup> (%)	182 (71,1)	132 (70,6)	50 (72,4)	0,88
Etiologia da cirrose, n <sup>o</sup> (%)				
VHB	21 (8,2)	16 (8,6)	5 (7,3)	
VHC	210 (82)	150 (80,2)	60 (87,0)	
Álcool	17 (6,6)	14 (7,5)	3 (4,4)	0,31
Criptogênica	4 (1,6)	3 (1,6)	1 (1,5)	
Outras	4 (1,6)	4 (2,1)	0 (0,0)	
CTP, n <sup>o</sup> (%)				0,003
A	91 (35,5)	75 (40,1)	16 (23,2)	
B	115 (44,9)	85 (45,5)	30 (43,5)	
C	49 (19,1)	27 (14,4)	22 (31,9)	
Com Critério de Milão n <sup>o</sup> (%)**	199 (77,73)	143 (76,47)	56 (81,16)	0,77
Terapia locorregional, n <sup>o</sup> (%)	162 (63)	127 (68)	35 (51)	0,13
AFP, ng/ml	20 (7-95)	22,2 (7,3-109,2)	16 (6,6-59,9)	0,46

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão, mediana (percentual 25 e 75).

\* Nódulo único ≤ 5 cm ou três nódulos ≤ 3 cm. AFP: alfa-feto proteína; CTP: Escore Child-Turcotte-Pugh; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

**Tabela 2** - Características do exame anatomopatológico do explante dos pacientes com carcinoma hepatocelular precoce que realizaram ou não cintilografia óssea

Característica	Total N = 256	Com cintilografia N = 187	Sem cintilografia n = 69	Valor p
Número de nódulos, n <sup>o</sup> (%)*				0,20
1	164 (64,1)	115 (61,5)	49 (71)	
2 – 3	74 (28,9)	56 (30)	18 (26,1)	
> 3	19 (7,4)	16 (8,6)	3 (2,9)	
Tamanho do tumor n <sup>o</sup> (%)*				0,09
≤ 2 cm	73 (28,5)	46 (24,6)	27 (39,1)	
2,1 – 5 cm	166 (64,8)	129 (69)	37 (53,6)	
> 5 cm	20 (7,8)	14 (7,5)	6 (8,7)	
Invasão microvascular n <sup>o</sup> (%)*	24 (9,4)	19 (79,2)	5 (20,8)	

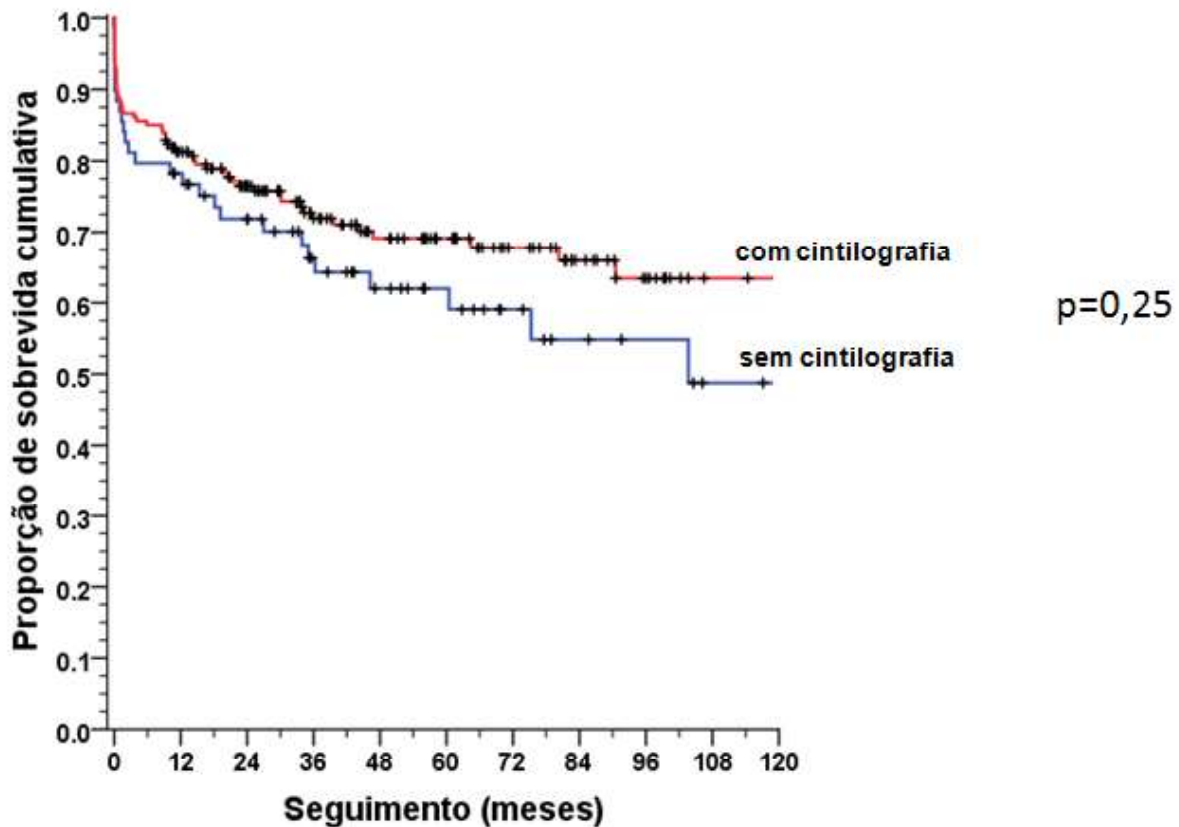
Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão, mediana (percentual 25 e 75).

### Cintilografia óssea

A cintilografia óssea, realizada em 187 pacientes, foi negativa para metástases em todos os casos. Noventa e nove pacientes (53,0%) apresentaram hipercaptação do radiofármaco em fraturas antigas ou recentes (34 nas costelas e 23 nas vértebras) ou por lesões osteodegenerativas e um paciente por doença de Paget.

### Sobrevida e Recorrência do CHC

A mediana de seguimento entre os pacientes que fizeram cintilografia óssea foi de 55,8 meses e, entre os sem cintilografia, de 56,1 meses. As taxas de sobrevida, um e cinco anos depois do transplante, nos pacientes que realizaram cintilografia óssea na avaliação pré-transplante foram de 81% e 69%, respectivamente, e nos que não a realizaram, de 78% e 62% respectivamente (p = 0,25) (figura 1).



**Fig. 1 -** Curva de Kaplan-Meier de pacientes com carcinoma hepatocelular representando a ocorrência de óbitos entre os pacientes submetidos a transplante de fígado e que, na avaliação pré-transplante, realizaram ou não cintilografia óssea.

Após o TxH, 27 pacientes (11%) desenvolveram recorrência do CHC, dos quais cinco apresentaram metástases ósseas isoladas (grupo com cintilografia óssea) e dois – um paciente em cada grupo – apresentaram metástases ósseas mais metástases em outro órgão (fígado e suprarrenais).

As taxas de recorrência, um e cinco anos após o TxH, em pacientes com cintilografia óssea foram de 4,8% e 10,7%, e sem cintilografia, de 2,9% e 10,1%, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p = 0,46$ ) (figura 2).

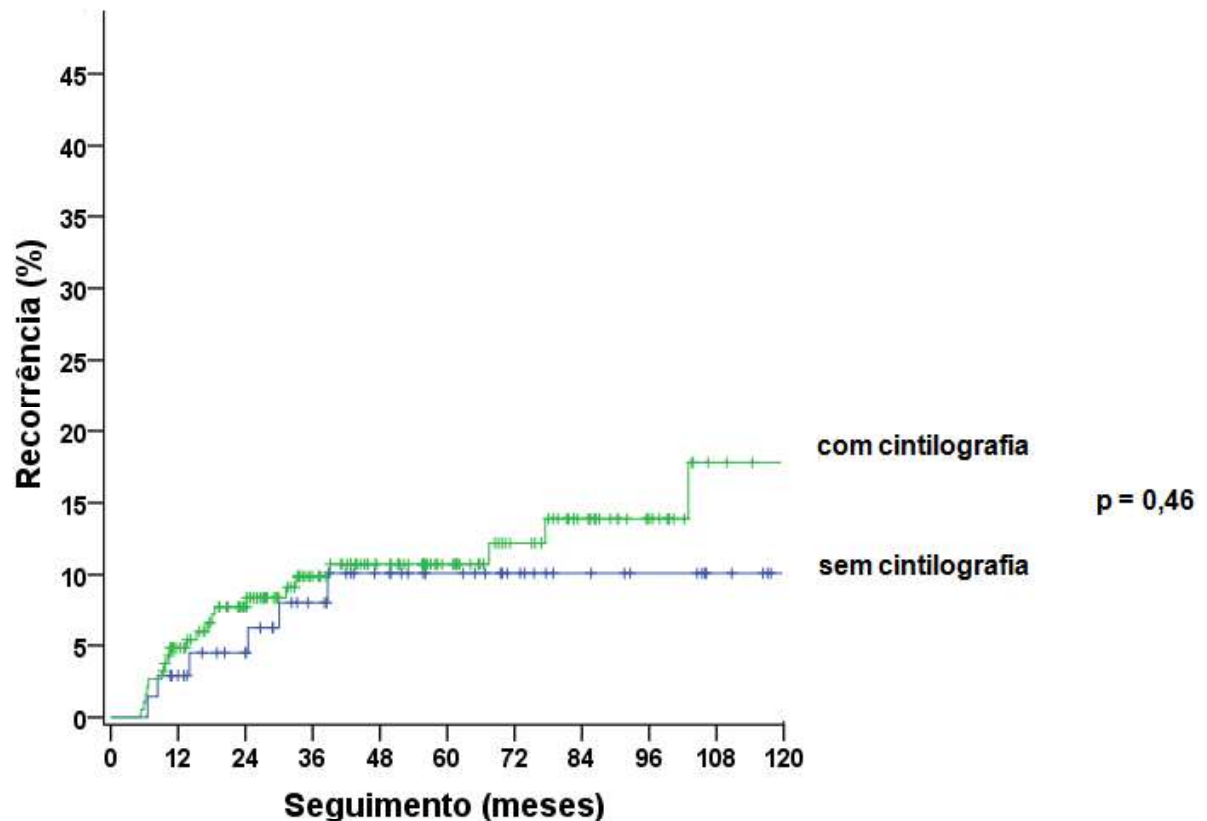


Fig. 2 - Taxa de recorrência de carcinoma hepatocelular entre os pacientes submetidos a transplante de fígado e que, na avaliação pré-transplante, realizaram ou não cintilografia óssea.

### Avaliação Econômica

Durante o período de análise, as três categorias de custos mantiveram o mesmo percentual em comparação com o valor total do exame, sendo que os custos administrativos representaram a categoria com maior percentual (custos de mão-de-obra: 29,50%, custos de materiais: 32,53% e custos administrativos: 37,97%).

Nesta coorte de 187 pacientes com diagnóstico de CHC em lista de espera, que na avaliação pré-transplante não apresentaram manifestações clínicas sugestivas de metástases ósseas, razão pela qual foram todos transplantados, os gastos decorrentes da solicitação rotineira da cintilografia óssea de corpo inteiro foi de US\$ 28.370 (cotação do US\$ em 30 de junho) ou US\$ 26.795 (cotação do US\$ em 31 de dezembro). Saliente-se que a cintilografia não detectou nenhuma metástase.

É importante mencionar que o Sistema Único de Saúde só começou a repassar os valores pela realização da cintilografia óssea ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre a partir do ano de 2008; esse valor aumentou no ano de 2009 (de US\$ 76,75 para US\$ 109,76), no entanto o Complexo Hospitalar investia US\$ 147,38 e US\$ 164,65 nos anos de 2008 e 2009 respectivamente (cotação média entre 30 de junho e 31 de dezembro). Ainda hoje o Sistema Único de Saúde continua repassando o mesmo valor de 2009 e o Complexo Hospitalar investe US\$ 136,50 por cintilografia (cotação em 2 de outubro de 2014).

## **Discussão**

Este estudo avaliou, pela primeira vez no Brasil, o custo da realização rotineira da cintilografia óssea em uma coorte de pacientes adultos com CHC precoce, que se submeteram a TxH, sob a perspectiva de um centro de referência na Região Sul do Brasil. Foi mostrado, em concordância com o já descrito na literatura [10-13], que a realização da cintilografia óssea, nesse cenário, tem uma efetividade muito limitada em proporcionar informações que possam modificar o planejamento terapêutico, além de adicionar custos desnecessários, e assim encarecer o processo de transplante.

Os ossos representam o terceiro órgão mais comum de recorrência extra-hepática, só atrás dos pulmões e gânglios linfáticos [19-22]. As metástases ósseas do CHC são relativamente raras, estando sua frequência dependente do estágio clínico do tumor [23-25]. Os ossos em que mais comumente são descritas as metástases são as vértebras torácicas, seguidas pelas lombares e cervicais, porém metástases do CHC já foram descritas em praticamente todos os ossos [26].

No Brasil, a realização sistemática de cintilografia óssea de corpo inteiro faz parte da lista de exames que pacientes com CHC e possíveis candidatos a TxH devem realizar para ser incluídos em lista de espera [9]. Essa orientação pressupõe que o exame identificará um número significativo de pacientes com metástases sem manifestações clínicas e, assim, evitará que pacientes com doença extra-hepática – uma contraindicação absoluta ao procedimento – sejam transplantados [9]. Entretanto, essa conduta não é baseada em evidências, já que as informações sobre a incidência de metástases, nesse cenário, são poucas. Estudos recentes –

nenhum deles no Brasil – apontam que a frequência de metástases ósseas em pacientes com CHC precoce, ou seja, aqueles que poderão ser incluídos em lista de espera para TxH, é em torno de 2% [12,13]. Salienta-se que Jin *et al.* [12] observaram que, em uma coorte de 381 pacientes com CHC (25,5% deles com invasão vascular em exames de imagem), a cintilografia identificou metástases ósseas em oito pacientes (2,1%), dos quais quatro já com sintomas sugestivos de comprometimento secundário. Do mesmo modo, o grupo de Witjes *et al.* [13], em uma coorte de 366 pacientes candidatos a terapias com intento curativo (TxH, ressecção ou ablação por radiofrequência), registrou que a cintilografia identificou metástases ósseas em apenas três deles (2%), um dos quais com sintomas sugestivos de metástases ósseas. Ou seja, metástases ósseas assintomáticas, em pacientes com CHC precoce, são extremamente raras. Na presente coorte, a cintilografia óssea não detectou nenhum caso de metástases, na avaliação para TxH, de pacientes com CHC em estágio precoce.

Na revisão retrospectiva dos prontuários médicos, identificou-se um subgrupo de pacientes com CHC que não realizaram cintilografia óssea antes de serem transplantados, o qual serviu como grupo comparativo. As variáveis demográficas, clínicas e as características do CHC, observadas na análise do explante, foram semelhantes entre os grupos. Observou-se que, na sobrevida 1 e 5 anos depois do transplante, as taxas de recorrência do tumor ou de incidência de metástases ósseas foram similares entre os dois subgrupos, ou seja, os que realizaram e os que não realizaram cintilografia óssea na avaliação pré-TxH.

Por outro lado, há uma escassez de recursos na área da saúde. Desse modo, é importante que se efetuem, sempre que possível, análises econômicas das intervenções diagnósticas e/ou terapêuticas, objetivando maximizar os benefícios dentro de um orçamento limitado. Três estudos [11-13] avaliaram a relação custo-benefício em se realizar, de forma rotineira, cintilografia óssea na avaliação de pacientes com CHC precoce. As conclusões foram que a cintilografia óssea de rotina não deveria ser solicitada na avaliação pré-transplante de pacientes com CHC precoce, porque não proporciona nenhuma informação adicional que melhore a seleção de candidatos. Nos Estados Unidos [11], os custos foram de US\$ 137.048 (excluindo honorários médicos) para avaliar 117 pacientes, não tendo identificado nenhum caso de metástase óssea. No estudo holandês, realizado em um único centro [13], com pacientes assintomáticos candidatos a terapias com intento curativo, o custo total da realização de cintilografia óssea em 137 pacientes foi de € 54,015 (US\$ 67,075), o que significa um custo estimado de € 27,008 (US\$ 33,538) por cada caso de metástase óssea identificada. Em nosso centro, os custos gerados pelo procedimento abrangeram o procedimento propriamente dito, os custos com os profissionais que participam das diferentes etapas da realização da cintilografia óssea e os custos administrativos.

O valor para avaliar 187 pacientes e não identificar nenhum caso de metástase óssea foi de US\$ 27.582 (valor médio entre as duas taxas de câmbio) ou de US\$ 147 por paciente. Caso os 69 pacientes que não realizaram cintilografia óssea – mas deveriam tê-lo – o custo teria aumentado para US\$ 37.942 (valor médio entre as duas taxas de câmbio), sem nenhum benefício aparente.

O presente estudo tem algumas limitações, que devem ser apontadas. É um estudo retrospectivo e realizado em um único centro. Contudo, o fato de ser retrospectivo possibilitou que se tivesse um seguimento a longo prazo, de modo a se observarem desfechos de interesse: recorrência do tumor e sobrevida pós-transplante em até 5 anos.

Em conclusão, a cintilografia óssea, em pacientes com CHC em estágio precoce e candidatos a receber tratamento com intenção curativa, parece não ser indicada, a menos que exista uma suspeita clínica de doença extra-hepática. Seu uso de forma rotineira não melhora a seleção dos pacientes e aumenta, marcadamente, os custos do atendimento. Finalmente, propõe-se uma revisão da

Portaria nº 541/GM, de 14 de março de 2002, e da Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, Capítulo VI, Seção IV [8, 9], ambas do Ministério da Saúde, esta última estabelece a obrigatoriedade de se solicitar cintilografia óssea em pacientes com CHC precoce (dentro dos critérios de Milão) candidatos a transplante hepático.

## Referências

1. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul; 47 Suppl:S2-S6.
2. European Association for the Study of the Liver and European Organization for Research and Treatment of Cancer., EASL-EORT Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr; 56 (4):908-43.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 19 Ago 2014.
4. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol*. 2011; 55(5):1137-47.
5. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014 May; 13 Suppl1:4-40.
6. Amorim TR, Merchán-Hamann E. Mortalidade due to malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts in Brazil, 1980-2010. *Cad Saude Publica*, 2013 Jul; 29(7):1427-36.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Marc; 14(334):693-700.
8. Ministério da Saúde/DATASUS – Departamento de informática do SUS. Sistema Nacional de transplantes. Esp. dos Ministérios – Brasília: Ministério da Saúde; Copyright 2012. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/transplantes>. Acesso em: 9 Jan 2014.

9. Ministério da Saúde/DATASUS – Departamento de informática do SUS. Sistema Nacional de transplantes. Esp. dos Ministérios – Brasília: Ministério da Saúde; Copyright 2012 Legislação [aproximadamente 10 telas]. Disponível em: [http://aplicacao.saude.gov.br/saude/transplante/%C3%81rea\\_Especializada/legislacao](http://aplicacao.saude.gov.br/saude/transplante/%C3%81rea_Especializada/legislacao). Acesso em: 9 Jan 2014.
10. Sheth H, Javed SS, Hilson AJ, Buscombe JR, Davidson BR. Radioisotope bone scans in the preoperative staging of hepatopancreatobiliary cancer. *Br J Surg*. 2005 Feb; 92(2):203-7.
11. Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter Evaluation of Utility of Chest Computed Tomography and Bone Scans in Liver Transplant Candidates with stages I and II Hepatoma. *Ann Surg*. 2005 Apr; 241 (4):622-8.
12. Jin YJ, Lee HC, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim Y-S, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Jun; 56(6):1324-9.
13. Witjes CD, Verhoef C, Kwekkeboom DJ, Dwarkasing RS, De man RA, Ijzermans JN. Is bone Scintigraphy indicated in surgical work-up for hepatocellular carcinoma patients? *J Surg Res*. 2013 May; 181(2):256-61.
14. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001 Sep; 35(3):421-30.
15. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42:1208-35.
16. Pugh RWH, Murray-Lyon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60:646.
17. Rascati KL. Introdução à farmacoeconomia. Porto Alegre – RS: Artmed; 2010.

18. Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddard GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs* (3<sup>rd</sup> Ed.), Oxford, 2005.
19. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov; 20(11):1781-7
20. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 414-20.
21. Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, Harada H, Zaito Y, Funakoshi A, et al. Increased incidence of bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Sep; 13(9):1083-8.
22. Kim S, Chun M, Wang H, Cho S, Oh YT, Kang SH, et al. Bone metastasis from primary hepatocellular carcinoma: characteristics of soft tissue formation. *Cancer Res Treat*. 2007 Sep; 39(3):104-8.
23. Kim SU, Kim do Y, Park JY, Ahn SH, Nah HJ, Chon CY, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis: clinical characteristics and prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Dec; 134(12):1377-84.
24. Fernández Ruiz M, Guerra Vales JM, Aranda Arcas JL, Coto López AL. Advanced hepatocellular carcinoma presenting with bone metastases. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 May; 100(5):309-11.
25. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer*. 2011 Oct 1; 117(19):4475-83.
26. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000; 216:698-703.

## 7 CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que a cintilografia óssea realizada de maneira rotineira durante a avaliação pré-transplante não identificou metástases ósseas devido a sua baixa prevalência tanto em estágios iniciais do tumor quanto em estágios mais avançados da doença, portanto pode ser desnecessária a sua realização na ausência de sintomas ou sinais clínicos associados com metástases, além disso, não melhora a seleção de pacientes para TxH como demonstrado em estudos prévios.

O uso rotineiro dessa política na avaliação pré-transplante gera custos desnecessários para o paciente e para o Sistema Único de saúde, além de submeter aos pacientes a procedimentos com potencial para morbidade e até mesmo mortalidade.

Novos estudos são necessários para estabelecer normas baseadas em evidências clínicas que aprimorem a seleção de pacientes em lista de espera, substituindo as atuais normas da *United Network for Organ Sharing* e das Portarias do Ministério da Saúde.

## 8 ANEXOS

### ANEXO 1 - O Escore de Child-Turcotte-Pugh

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Billirrubina sérica umol/l (mg/dl)	< 34 ( < 2,0 )	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5 )	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento)	0-4	4-6	> 6
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

Fonte: T.R. Harrison, W.R. Resnick, M.M. Winhobe, E. Braunwald, A.S. Fauci et al. Abordagem ao paciente com doença hepática. Medicina Interna; 15ª edição – 2002; 1808-23.

Elaborado: Santiago Rodríguez MD.

O escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15. A classe CTP A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a “descompensação” indica cirrose com um escore CTP > 7 (classe B) e este nível é um critério aceito para inclusão no cadastro do transplante hepático.

**ANEXO 2 - ECOG Performance Status**

<b>Grau</b>	<b>Atividade</b>
0	Completamente ativo capaz de realizar todas as atividades tal como antes da doença, sem restrições (Karnofsky 90-100%).
1	Restrição de atividades fisicamente extenuantes, mas deambulando é capaz de realizar tarefas leves ou sedentárias, por exemplo, trabalhos domésticos, leves, serviços de escritório (Karnofsky 70-80%).
2	Deambulando é capaz de cuidar de si próprio mais incapaz de realizar qualquer trabalho de pé e ativo mais de 50% das horas em que passa acordado (Karnofsky 50-60%).
3	Limitação da capacidade de se autocuidar, confinado ao leito ou a uma poltrona durante mais do 50% do período em que permanece acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapacitado, não consegue executar qualquer autocuidado totalmente confinado ao leito ou à poltrona (Karnofsky 10-20%)

Fonte: [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html). Acesso em Jun 2013.

Elaborado: Santiago Rodríguez MD.

### ANEXO 3 - Portaria nº 541/GM, de 14 de março de 2002

Portaria n.º 541/GM Em 14 de março de 2002.

O Ministro de Estado da Saúde no uso de suas atribuições legais,

Considerando a Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências;

Considerando o Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997, que regulamenta a Lei supracitada;

Considerando a Portaria GM/MS nº 3.407, de 05 de agosto de 1998, que aprova o Regulamento Técnico sobre as atividades de transplante e dispõe sobre a Coordenação Nacional de Transplantes;

Considerando a necessidade de estabelecer critérios de caráter nacional para a inclusão de pacientes nos Cadastros Técnicos de Receptores de Fígado – “lista única” para transplante de fígado nos estados, e

Considerando as sugestões apresentadas pelo Grupo de Trabalho instituído pela Portaria GM/MS nº 2115, de 20 de novembro de 2001, publicada no D.O.U. de 29 de novembro de 2001, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, os Critérios para Cadastramento de Candidatos a Receptores de Fígado – Doador Cadáver, no Cadastro Técnico de Receptores de Fígado – “lista única” -das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos - CNCDO.

Art. 2º Estabelecer como obrigatória a observância dos critérios ora aprovados para a inclusão de candidatos a receptores de fígado nos Cadastros Técnicos de Receptores de Fígado – “lista única” - por todas as CNCDO das Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal em cujo âmbito de atuação haja este Cadastro e sejam realizados transplantes de fígado.

§ 1º É vedado o estabelecimento de critérios próprios pelas CNCDO com a mesma finalidade;

§ 2º Fica mantida a inscrição de todos os candidatos a receptores de fígado que tenham sido inscritos nos Cadastros Técnicos de Receptores de Fígado – “listas únicas” -das CNCDO em data anterior à da publicação desta Portaria, com a respectiva ordem de inscrição.

Art. 3º Determinar às Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal que criem, no âmbito de suas respectivas CNCDO onde são realizados transplantes de fígado, Câmara Técnica de Transplante de Fígado.

§ 1º As Câmaras previstas neste Artigo devem ser criadas e instaladas, por ato do Secretário de Saúde, no prazo de 30 (trinta) dias, contados da publicação desta Portaria;

§ 2º Enquanto não forem criadas as respectivas Câmaras, as solicitações de inscrição nos Cadastros Técnicos de Receptores de Fígado que dependam de aprovação das mesmas deverão ser apreciadas pelos órgãos técnicos da própria CNCDO.

Art. 4º Definir que as Câmaras Técnicas de Transplante de Fígado de que trata o Artigo 3º desta Portaria deverão ser constituídas, no mínimo, pelos seguintes membros:

I - Coordenador da CNCDO – coordenador da Câmara, como membro nato;

II - Um representante do Conselho Regional de Medicina, indicado pelo Conselho e cuja escolha deverá recair sobre médico que não seja integrante de equipe de transplante de fígado;

III - Hepatologistas/ gastroenterologistas– clínicos ou cirurgiões, que deverão ser escolhidos pelo gestor estadual do SUS dentre aqueles que não sejam integrantes de equipe de transplante de fígado no respectivo estado ou Distrito Federal;

IV - Um ou mais representantes de equipes de transplante de fígado autorizadas pelo SNT no estado, até o máximo de quatro equipes representadas.

§ 1º Nos estados onde existam mais de quatro equipes de transplante de fígado autorizadas pelo SNT, deverá ser observado o rodízio anual das equipes representadas de maneira a permitir que todas, a seu tempo, sejam representadas na Câmara;

§ 2º A duração do mandato dos membros previstos nos itens II, III e IV é de 01 (um) ano, vedada a recondução no período imediatamente subsequente;

§ 3º Deverá ser observada a paridade entre o número de membros previstos nos itens III e IV;

§ 4º As deliberações da Câmara Técnica deverão ser adotadas por consenso entre os seus membros;

§ 5º É de responsabilidade do gestor do SUS estadual e do Distrito Federal a viabilização dos meios para o pleno funcionamento da Câmara Técnica.

Art. 5º Estabelecer que naqueles estados ou no Distrito Federal em que estejam criadas e em funcionamento CNCDO regionais, poderá ser criada, para cada regional, sua respectiva Câmara Técnica Regional de Transplante de Fígado, observadas as mesmas regras de constituição e funcionamento das Câmaras Estaduais ou do Distrito Federal.

Parágrafo único. As Câmaras Técnicas Regionais apreciarão, exclusivamente, os candidatos a receptor que estejam em seu âmbito de atuação, nos casos previstos no Artigo 6º desta Portaria.

Art. 6º Determinar a obrigatoriedade de aprovação de inscrição de candidatos a receptores de fígado no Cadastro Técnico de Receptores de Fígado -"lista única" pelas Câmaras Técnicas de Transplante Fígado nos seguintes casos:

- I - pacientes em que os critérios aprovados por esta Portaria expressamente determinem a apreciação da Câmara;
- II - solicitação de inclusão na "lista única" de transplante de fígado, por equipe de transplante, de pacientes que não estejam contemplados nos critérios de inclusão aprovados por esta Portaria;
- § 1º É vedada a apreciação pela Câmara de pedidos de inscrição enquadrados naqueles casos em que esteja contra-indicado o cadastramento, conforme critérios estabelecidos por esta Portaria;
- § 2º Os pedidos de inscrição deverão ser instruídos com relato do caso, laudos de exames complementares de diagnóstico e demais documentos técnicos necessários para sua apreciação;
- § 3º Durante a avaliação inicial do pedido pela Câmara Técnica, o Coordenador da CNCDO deverá manter sigilo sobre a identidade do paciente e da equipe que solicita a inscrição, devendo o processo receber um número de identificação.
- § 4º A Câmara Técnica poderá condicionar a apreciação do pedido a:
  - I - apresentação de informações complementares pelas equipes solicitantes;
  - II - a realização de avaliação clínica de cada paciente por membros da Câmara, de exames complementares de diagnóstico que julgar necessários, observados os preceitos éticos e legais envolvidos e
  - III - consulta a outros especialistas da área;
- § 5º Se necessária a avaliação clínica mediante exame do paciente, a identidade deste deverá ser revelada apenas aos examinadores, que a deverão manter em sigilo perante os demais membros da Câmara Técnica;
- § 6º Após a análise de cada caso cuja apreciação lhe tenha sido submetida, a Câmara Técnica deverá emitir uma Ata de Deliberação onde fique claramente consubstanciada a decisão adotada, que deverá ser enviada à coordenação da CNCDO e à equipe solicitante para a adoção das medidas pertinentes;
- § 7º As decisões proferidas pela Câmara poderão ser objeto de pedido de reconsideração, devendo o mesmo ser apresentado à própria Câmara instruído com razões que justifiquem uma eventual alteração da decisão tomada anteriormente.
- Art. 7º Determinar as CNCDO que, mensalmente, enviem à Coordenação do Sistema Nacional de Transplante relato individual e sumário dos casos cuja inscrição nas "listas únicas" tenham sido submetidos à apreciação da Câmara Técnica de Transplante de Fígado bem como cópia das respectivas Atas de Deliberação.
- Art. 8º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

##ASS BARJAS NEGRI

## ANEXO

### CRITÉRIOS PARA O CADASTRAMENTO DE CANDIDATOS A RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO - DOADOR CADÁVER

#### ADULTOS

Serão aceitas, para constituição dos cadastros técnicos das CNCDOs de candidatos a receptores de transplante hepático – doador cadáver, as inscrições dos doentes com idade igual ou superior a 18 anos que preencharem, no momento da inscrição, pelo menos um dos seguintes critérios clínicos, devidamente documentados:

I – Paciente portador de cirrose hepática, classificado como Child-Pugh A (menor de 7 pontos), com pelo menos uma das seguintes complicações:

A - Hemorragia digestiva alta, secundária a hipertensão portal, com dois ou mais episódios distintos e necessidade de reposição sangüínea;

B - Síndrome hepato-pulmonar com manifestações clínicas;

C - Encefalopatia porto-sistêmica.

II – Paciente portador de cirrose hepática, classificado como Child-Pugh B ou C (igual ou acima de 7 pontos), independente de complicações.

III - Paciente portador de cirrose biliar primária, com prognóstico de sobrevivência em 01(um) ano igual ou menor a 90% de acordo com os modelos matemáticos do King's College Hospital, Londres, Grã Bretanha ou da Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, Estados Unidos da América;

IV - Paciente portador de colangite esclerosante primária, com pelo menos uma das seguintes condições:

A - Presença de colangite recorrente com mais de um episódio;

B - Prognóstico de sobrevivência em 01(um) ano igual ou menor a 90% de acordo com os modelos matemáticos do King's College Hospital, Londres, Grã Bretanha ou da Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, Estados Unidos da América.

V – Paciente portador de insuficiência hepática aguda grave com descompensação definida pelos seguintes critérios:

A - de O'Grady, do King's College Hospital, Londres, Grã-Bretanha ou

B - de Clichy, do Hôpital Beaujon, Clichy, França.

VI - Paciente portador de carcinoma hepatocelular, como complicação da doença hepática crônica, restrito ao fígado com nódulo único de até 5 cm ou até três nódulos de 3 cm e a ausência de metástases, com estadiamento obrigatório por mapeamento ósseo e tomografia de tórax.

VII – Paciente portador de hepatoblastoma ou carcinoma fibrolamelar quando restritos ao fígado.

VIII – Paciente hepatopata crônico com alta suspeição de doença maligna, sem massa tumoral identificada, com alfafetoproteína acima de 250 ng/ml ou acima de 100 ng/ml com aumentos progressivos em três dosagens séricas consecutivas, mediante avaliação e autorização da câmara técnica/CNCDO.

IX - Paciente portador de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) graus I, II e III.

X - Paciente portador de outros defeitos congênitos do metabolismo, não cirrótico, mediante avaliação e autorização da câmara técnica/CNCDO.

A inscrição dos pacientes com idade igual ou superior a 70 anos deverá, além de atender os critérios acima estabelecidos, ser avaliada e autorizada pela Câmara Técnica da CNCDO.

Não serão aceitas inscrições, para constituição dos cadastros técnicos das CNCDOs de candidatos a receptores de transplante de fígado - doador cadáver, dos doentes com idade igual ou superior a 18 anos portadores das seguintes condições clínicas, consideradas como contra-indicações para o transplante hepático:

I - Colangiocarcinoma de grandes dutos.

II - Doença alcoólica com menos de 6 (seis) meses de abstinência .

III - Tumores metastáticos de qualquer origem exceto os neuroendócrinos.

IV - Infecção extra-hepática não controlada.

V Polineuropatia amiloidótica familiar avançada grau IV.

VI – Doença cardíaca ou pulmonar ou neurológica avançada não relacionada a hepatopatia.

### **CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Serão aceitas, para constituição dos cadastros técnicos das CNCDOs de candidatos a receptores de transplante hepático – doador cadáver, as inscrições dos doentes com idade inferior a 18 anos que preencherem, no momento da inscrição, pelo menos um dos seguintes critérios clínicos, devidamente documentados:

I – Paciente portador de cirrose hepática, classificado como Child-Pugh A (menor do que 7 pontos), com pelo menos uma das seguintes complicações:

A - Hemorragia digestiva alta, secundária a hipertensão portal, com dois ou mais episódios distintos e necessidade de reposição sanguínea;

B - Síndrome hepato-pulmonar com manifestações clínicas;

C - Déficit do crescimento/desenvolvimento primariamente causado pela insuficiência hepática determinado por posição inferior ao 5º percentil para peso e altura, ou perda de 1,5 desvio padrão no escore para o crescimento esperado, baseado nas tabelas National Center for Health Statistics, do US Department of Health and Human Service, Estados Unidos da América.

D – Encefalopatia porto-sistêmica.

E – Osteodistrofia hepática.

II – Paciente portador de cirrose hepática, classificado como Child-Pugh B ou C (igual ou acima de 7 pontos), independente de complicações

.III - Paciente portador de atresia de vias biliares nas seguintes condições:

A - Ausência de cirurgia de Kasai em crianças com idade igual ou superior a 4 meses.

B - Ausência de fluxo biliar após cirurgia de Kasai.

C - Hipoplasia portal progressiva documentada por ecografia.

D - Dois ou mais episódios de colangite.

IV – Paciente portador de outras doenças com colestase progressiva, nas seguintes condições:

A - Déficit do crescimento/desenvolvimento primariamente causado pela insuficiência hepática determinado por posição inferior ao 5º percentil para peso e altura, ou perda de 1,5 desvio padrão no escore para o crescimento esperado, baseado nas tabelas National Center for Health Statistics, do US Department of Health and Human Service, Estados Unidos da América.

B - Má qualidade de vida determinada por prurido intenso e incapacitante ou fraturas de repetição ou hiperlipidemia com risco de doença cardiovascular, mediante avaliação e autorização da câmara técnica/CNCDO.

V – Paciente portador de insuficiência hepática aguda grave com descompensação definida pelos seguintes critérios:

A - de O'Grady, do King's College Hospital, Londres, Grã-Bretanha ou

B - de Clichy, do Hôpital Beaujon, Clichy, França

C - INR>4 em crianças menores de 10 anos.

VI– Paciente portador tumor hepático na ausência de metástases e envolvimento vascular, não ressecável após quimioterapia.

VII - Pacientes portadores de defeitos congênitos do metabolismo e não cirróticos, nos seguintes casos:

A - Doença de Wilson nas seguintes situações:

1 - Insuficiência hepática de apresentação aguda grave;

2 - Índice Prognóstico para Wilson maior que 9.

B -Glicogenose com grave prejuízo no desenvolvimento estatural, múltiplos adenomas em evolução e com progressivo comprometimento extra-hepático (coração e rins) sem resposta a outros tratamentos.

C - Síndrome de Crigler-Najjar não responsivo a medidas para redução da hiperbilirrubinemia.

D - Paciente portador de outros defeitos congênitos do metabolismo, não cirrótico, mediante avaliação e autorização da câmara técnica/CNCDO.

Não serão aceitas inscrições, para constituição dos cadastros técnicos das CNCDOs, de candidatos pediátricos a receptores de transplante de fígado - doador cadáver, dos doentes, com idade inferior a 18 anos, portadores das seguintes condições clínicas:

I -Tumores metastáticos de qualquer origem, exceto os neurendócrinos.

II - Infecção extra-hepática não controlada.

III – Doença cardíaca ou pulmonar ou neurológica avançada não relacionada a hepatopatia.

**ANEXO 4 - Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009**

**Ministério da Saúde**  
**Gabinete do Ministro**

**PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009**

***Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.***

Seção IV  
Módulo de Fígado

Art. 76. Serão aceitos, para transplante hepático, em potenciais receptores que integrem o CTU, doadores falecidos com idade acima de 7 (sete) dias.

Art. 77. Para oferecer outras opções ao atendimento à lista única de potenciais receptores de fígado de doadores falecidos poderão ser utilizados critérios expandidos, conforme estabelecido no art. 30 deste Regulamento.

§ 1º A manifestação expressa de que trata o caput deste artigo deverá ser baseada em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a respeito do uso de doador com critério expandido, firmado pelo receptor.

Art. 78 Para inscrição em lista de espera de transplantes hepáticos serão aceitos potenciais receptores que estejam em tratamento de enfermidades hepáticas graves e irreversíveis.

§ 1º São consideradas indicações de transplante hepático:

- I - cirrose decorrente da infecção pelo vírus da Hepatite B ou C;
- II - cirrose alcoólica;
- III - câncer primário do fígado;
- IV - hepatite fulminante;
- V - síndrome hepatopulmonar;
- VI - cirrose criptogênica;
- VII - atresia de vias biliares;
- VIII - doença de Wilson;
- IX - doença de Caroli;

- X - polineuropatia amiloidótica familiar (PAF);
- XI - hemocromatoses;
- XII - síndrome de Budd-Chiari;
- XIII - doenças metabólicas com indicação de transplante;
- XIV - cirrose biliar primária;
- XV - cirrose biliar secundária;
- XVI - colangite esclerosante primária;
- XVII - hepatite autoimune;
- XVIII - metástases hepáticas de tumor neuroendócrino irressecáveis, com tumor primário já retirado ou indetectável e sem doença extra-hepática detectável; e
- XIX - cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica.

Art. 79. Para inscrição de pacientes menores de 12 anos, em lista de espera de fígado, além do previsto no art. 32 deste Regulamento, a ficha de inscrição deverá conter:

- I - valor de albumina, com data do exame;
- II - valor de RNI, com data do exame;
- III - valor de bilirrubina total sérica, com data do exame; e
- IV - valor do sódio sérico, com data do exame.

Parágrafo único. Não há pontuação mínima de PELD para inscrição de pacientes menores de 12 anos, porém, para efeito de cálculo, todos os valores menores de PELD = 1 serão equiparados ao valor 1,0.

Art. 80. Para inscrição de pacientes com idade igual a ou maior que doze anos em lista de espera de fígado, além do previsto no art. 32 deste Regulamento, a ficha de inscrição deverá conter:

- I - informação referente à realização ou não de diálise e à quantidade de sessões semanais;
- II - valor de creatinina sérica, com data do exame;
- III - valor do RNI, com data do exame;
- IV - valor de bilirrubina total sérica, com data do exame; e
- V - valor do sódio sérico, com data do exame.

Parágrafo único. O valor de MELD mínimo aceito para inscrição em lista será 11 (onze).

Art. 81 As fórmulas para cálculo do MELD e do PELD encontram-se no Quadro 1, ao final do presente módulo.

§ 1º Os exames necessários para o cálculo são:

- I - para indivíduos com mais de 12 anos de idade (MELD):
  - a) dosagens séricas de creatinina;

- b) bilirrubina total;
- c) determinação do RNI (Relação Normatizada Internacional da atividade da protrombina).

II - para indivíduos com menos de 12 anos de idade (PELD):

- a) dosagens séricas de albumina;
- b) bilirrubina total; e
- c) determinação do RNI.

§ 2º Os exames necessários para o cálculo do MELD/PELD deverão ser realizados em:

- I - laboratórios certificados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica;
- II - estabelecimentos de saúde autorizados pelo SNT a realizar transplantes; ou
- III - laboratórios designados pelo gestor estadual do SUS, que possuam licença sanitária atualizada, emitida pelo órgão de vigilância sanitária competente.

§ 3º Os reagentes utilizados nos exames devem ter registro na ANVISA, de acordo com a legislação vigente.

§ 4º Os diferentes exames necessários para cada cálculo do MELD/PELD devem ser realizados em amostra de uma única coleta de sangue do potencial receptor.

§ 5º Os exames para cálculo do MELD/PELD terão prazo de validade e devem ser renovados, no mínimo, na frequência abaixo:

- a) MELD de 11 a 18 - validade de três meses, exames colhidos nos últimos 14 dias;
- b) MELD de 19 a 25 - validade de um mês, exames colhidos nos últimos sete dias;
- c) MELD maior que 25 - validade de sete dias, exames colhidos nas últimas 48 horas;
- d) PELD até 5 - validade de doze meses, exames colhidos nos últimos 30 dias;
- e) PELD superior a 5 até 10 - validade de três meses, exames colhidos nos últimos 14 dias;
- f) PELD superior a 10 até 14 - validade de um mês, exames colhidos nos últimos 7 dias; e
- g) PELD superior a 14 - validade de quinze dias, exames colhidos nas últimas 48 horas.

§ 6º É de responsabilidade da equipe médica de transplante à qual o paciente está vinculado o envio sistemático do resultado dos exames necessários para atender ao disposto no § 5º, supracitado, na periodicidade determinada.

§ 7º Caso os exames não sejam renovados no período definido, o paciente receberá um valor de MELD igual 6 (seis) ou PELD igual a 3 (três), até que sejam enviados os novos exames.

§ 8º Os potenciais receptores inscritos com MELD calculado igual a ou menor que 10 pontos ou PELD calculado menor que ou igual a 5 pontos receberão status SEMIATIVO "suspensão por MELD/PELD mínimo", exceto quando:

- a) tenham sódio até 130 mEq/L, informado no último exame do MELD/PELD;
- b) tenham situação especial por meio de parecer da Câmara Técnica Estadual ou Distrital;
- c) estejam priorizados;
- d) tenham sua priorização por trombose de artéria hepática vencida; ou
- e) apresentem outras situações clínicas que justifiquem a sua permanência na lista de espera, após avaliação e parecer da Câmara Técnica Estadual ou Distrital, caso em que a alteração do status de "suspensão MELD/PELD mínimo" para o status "ATIVO" será realizada pela própria CNCDO.

§ 9º As situações referidas no § 8º deverão ser justificadas e circunstanciadas por documentos comprobatórios que deverão ser encaminhados pelas equipes especializadas, autorizadas na forma deste Regulamento.

§ 10º Os potenciais receptores com situação cadastral "suspensão MELD/PELD mínimo" serão removidos do sistema após 90 (noventa) ou mais dias consecutivos nesta condição, assumindo o status "removido MELD/PELD mínimo".

Art. 82. Além dos exames necessários ao cálculo do PELD/MELD são exigidos como dados mínimos para a ficha de informações complementares no CTU:

- I - idade máxima - a equipe informará qual a idade máxima do doador admissível para o seu receptor. A idade mínima admissível, será de 50 anos;
- II - peso mínimo e máximo - a equipe informará qual o peso mínimo e o máximo do doador, aceitável para o seu receptor, que a diferença entre o peso mínimo e o máximo não poderá ser menor que 20%;
- III - usuário de droga injetável - a equipe informará se aceita ou não doador com este antecedente;
- IV - usuário de droga inalatória (cocaína ou crack) - a equipe informará se aceita ou não doador com este antecedente;
- V - sódio sérico -a equipe informará que dosagem máxima de sódio sérico, no doador, aceita para o seu receptor, do valor mínimo admitido, será de 150 mEq/L;
- VI - creatinina sérica -a equipe informará a dosagem máxima de creatinina sérica, no doador, aceita para o seu receptor, o valor mínimo admitido será de 1,5 mg/dL;
- VII - TGO e TGP - a equipe informará que dosagem máxima de TGO e de TGP, no doador, aceita para o seu receptor, o valor mínimo admitido será de 60U/L;
- VIII - bilirrubina total - a equipe informará que dosagem máxima de bilirrubina total, no doador, aceita para o seu receptor, o valor mínimo admitido será de 1,5 mg/dL;

IX - exame sorológico positivo para:

- a) Chagas - a equipe informará se aceita ou não;
- b) hepatite B - a equipe informará se aceita ou não, seja a aceitação está condicionada a potenciais receptores com sorologia positiva, desses exame comprobatório da condição de portador de sorologia positiva ser anexado;
- c) hepatite C - a equipe informará se aceita ou não, e a aceitação está condicionada a potenciais receptores com sorologia positiva, devendo o exame comprobatório da condição de portador de sorologia positiva, ser anexado;

X - outras características do doador/órgão:

- a) tempo de isquemia fria - a equipe informará o tempo máximo (em horas) de isquemia fria aceitável para seu receptor no momento do oferecimento do enxerto, cujo intervalo admitido ser será de 0 a 12 horas;
- b) órgão para bipartição (Split-Liver) - a equipe informará se aceita ou não órgão bipartido;e
- c) órgão proveniente de doador PAF - a equipe informará se aceita ou não órgão bipartido.

§ 1º Os potenciais receptores permanecerão com as informações complementares abaixo descritas, até que haja manifestação por parte da equipe responsável:

I - idade máxima - 50 anos;

II - peso mínimo e máximo - 0 a 100 kg;

III - usuário de droga injetável - não;

IV -usuário de droga inalatória - não;

V - sódio sérico - 150 mEq/L;

VI - creatinina sérica -1,5 mg/dL;

VII - TGO e TGP - 60 U/L;

VIII - bilirrubina total -1,5 mg/dL;

IX - exame sorológico positivo para:

- a) Chagas: não aceita;
  - b) hepatite B (anti-HBc ou HbsAg) : não aceita;
  - c) hepatite C (anti-HCV) : não aceita;
- X) - outras características do doador/órgão:
- a) tempo de isquemia: 6 horas;
  - b) órgão para bipartir (Split Liver) - não aceita; e
  - c) órgão proveniente de doador PAF - não aceita.

Art. 83. Status específicos para classificação quanto à manutenção em CTU de potenciais receptores de fígado:

I - ATIVO: exames para cálculo de MELD/PELD atualizado;

II - SEMIATIVO: exames para cálculo de MELD/PELD fora da validade suspenso o MELD/PELD mínimo;

III - REMOVIDO: função hepática recuperada; "removido MELD/PELD mínimo"; e

IV - INATIVO: ficha complementar desatualizada.

§ 1º Os casos de reinscrição do receptor no CTU será com nova data de inscrição.

Art. 84. Na ocorrência de transplante em receptor portador de PAF, o fígado explantado poderá ser transplantado em receptor inscrito em lista de espera (transplante dominó, repique ou sequencial), desde que o paciente doador tenha assinado assine, na época de sua inscrição em lista de espera, termo de consentimento específico destinando o órgão à tutela da CNCDO estadual e/ou regional, segundo o Formulário V, Anexo VIII.

Parágrafo único. O fígado destinado o transplante quando explantado de receptor com o diagnóstico de PAF, deverá ser alocado ao primeiro receptor inscrito em lista de espera que tenha idade superior a 40 anos e respeitados os critérios MELD/PELD, desde que haja consentimento expresso do receptor.

Art. 85. Em situações em que haja necessidade de redução hepática por desproporção de peso entre o doador e o receptor, deverão ser utilizadas técnicas de bipartição do fígado (split) de forma a preservar os pedículos bílio-vasculares da porção que não será utilizada no primeiro paciente, possibilitando transplantar um segundo receptor com esta parte do enxerto.

§ 1º A retirada do enxerto e a bipartição devem ser realizadas conjuntamente pelas duas equipes especializadas responsáveis pelos receptores, sempre que possível, com precedência técnica da equipe responsável pelo receptor mais bem colocado na lista.

§ 2º Na ocorrência da bipartição, a segunda porção do enxerto deverá ser alocada ao primeiro receptor inscrito em lista de espera, respeitados os critérios MELD/PELD, desde que haja consentimento expresso do receptor.

§ 3º Nas situações em que não seja possível utilizar algum dos enxertos obtidos após a partição do fígado, por qualquer razão, deve ser enviada justificativa por escrito à CNCDO, acompanhada do exame anatomopatológico do segmento não utilizado.

Art. 86. É permitida a doação de parte do fígado de doador vivo juridicamente capaz, atendidos os preceitos legais quanto à doação intervivos, que tenha sido submetido à rigorosa investigação clínica, laboratorial e de imagem, e esteja em condições satisfatórias de saúde, de modo que a doação seja realizada dentro do limite de risco aceitável.

§ 1º Sempre que as doações previstas no caput envolverem doadores não aparentados deverão ser submetidas, previamente à autorização judicial, à aprovação da Comissão de Ética do estabelecimento de saúde transplantador e da CNCDO, assim como comunicadas ao Ministério Público.

§ 2º Quando a parte de fígado doada, por razões relacionadas ao receptor ao qual estava destinada, não for utilizada, deverá ser alocada no CTU, segundo os critérios MELD/PELD e de bipartição, desde que haja consentimento do doador e do receptor.

§ 3º O oferecimento dessa possibilidade ao doador vivo de fígado deverá ser feito no momento em que o transplante intervivos for proposto, a critério da equipe proponente, e, caso haja concordância do doador, o consentimento informado e esclarecido deverá contemplar esta situação conforme o Formulário IV, Anexo VIII.

§ 4º Ao doador vivo de fígado que eventualmente venha a necessitar de transplante deste órgão, regularmente inscrito em lista de espera para fígado de doador falecido, será atribuída pontuação ajustada para fins de alocação do órgão doado, de maneira a ser priorizado em relação aos demais candidatos, recebendo na inscrição MELD ajustado de 29.

Art. 87. A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante hepático será processada mediante regionalização (nos casos em que se aplique), identidade ou compatibilidade ABO, compatibilidade anatômica do doador, faixa etária, critérios de gravidade e tempo de espera.

§ 1º Para potenciais receptores priorizados, não haverá observância à regionalização no Estado, e a seleção será feita entre os potenciais potenciais receptores dessa forma inscritos, respeitada a compatibilidade ABO, compatibilidade anatômica e classificados por tempo de espera.

§ 2º Quanto à compatibilidade anatômica e por faixa etária, o sistema obedecerá à sequência abaixo:

I - para doadores com idade menor que 18 (dezoito) anos ou peso menor que 40 (quarenta) kg:

a) potenciais receptores com idade menor que 18 (dezoito) anos, identidade ABO e tempo de espera;

b) potenciais receptores com idade menor que 18 (dezoito) anos, compatibilidade ABO e tempo de espera;

c) potenciais receptores com idade maior ou igual a 18 (dezoito) anos, identidade ABO e tempo de espera; e

d) potenciais receptores com idade maior ou igual a 18 (dezoito) anos, compatibilidade ABO e tempo de espera.

- II - para os doadores maiores de 18 anos, a alocação obedecerá à sequência abaixo:
- a) identidade ABO e tempo de espera; e
  - b) compatibilidade ABO e tempo de espera.

§ 3º Serão exceções à observância da identidade ABO entre doador e receptor, os seguintes casos:

- I - potenciais receptores do grupo B concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo sanguíneo O se apresentarem MELD igual ou superior ao valor mediano de MELD dos pacientes do grupo O, transplantados pela mesma CNCDO no ano anterior; e
- II - potenciais receptores do grupo AB concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo sanguíneo A se apresentarem MELD igual ou superior ao valor mediano de MELD dos pacientes do grupo A transplantados pela mesma CNCDO no ano anterior.

§ 4º Por critério de gravidade clínica, serão classificados de acordo com os critérios de gravidade MELD/PELD priorizando-se o de maior pontuação e considerando o tempo em lista, conforme o seguinte algoritmo:

- I - para candidato a receptor com idade igual ou superior a 12 anos - MELD: pontuação a ser considerada = (cálculo do MELD x 1.000) + (0,33 x número de dias em lista de espera (data atual - data de inscrição em lista, em dias));
- II - para candidatos a receptor com idade menor de 12 anos - PELD: pontuação a ser considerada = (cálculo do PELD x 1.000) + (0,33 x número de dias em lista de espera data atual - data de inscrição em lista, em dias);
- III - o valor do PELD será multiplicado por três para efeito de harmonização com os valores MELD, valor se chamará "PELD ajustado" e
- IV - para potenciais receptores com idade maior ou igual a 12 anos e menor que 18 anos, o valor do MELD será multiplicado por 2, cujo valor será designado "MELD ajustado".

Art. 88. Serão consideradas situações especiais para pacientes abaixo de 12 anos de idade:

§ 1º Para as situações abaixo, o valor mínimo de PELD ajustado será 30:

- I - tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado e sem doença extra-hepática detectável;
- II - hepatocarcinoma maior ou igual a 2 cm de diâmetro, dentro dos critérios de Milão (Quadro 2 ao final do Módulo), com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona (Quadro 2 ao final do Módulo) e sem indicação de ressecção;
- III - hepatoblastoma;
- IV - síndrome hepatopulmonar - PaO<sub>2</sub> menor que 60mm/Hg em ar ambiente;
- V - hemangioma gigante, hemangiomatose e doença policística com síndrome compartimental;

- VI - carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática;
- VII - hemangioendotelioma epitelióide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática;
- VIII - adenomatose múltipla, bilobar, extensa e irressecável; e
- IX - doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, doença policística, oxalose primária, doença de Crigler-Najjar, doenças relacionadas ao ciclo da uréia, acidemia orgânica, tirosinemia tipo 1, hipercolesterolemia familiar, hemocromatose neonatal, infantil e juvenil, defeito de oxidação de ácidos graxos, doença do xarope de bordo na urina.

§ 2º Caso o paciente com os diagnósticos acima descritos não seja transplantado em 30 dias, sua pontuação passa automaticamente para PELD ajustado 35.

§ 3º Os pacientes transplantados com idade menor de 12 anos, com trombose aguda da artéria hepática, diagnosticada a partir do 16º dia após o transplante, receberão PELD ajustado para 40, cumpridas as seguintes exigências:

- I - comprovação do diagnóstico: relatório médico e cópia de laudo de exame de imagem (arteriografia ou angiotomografia computadorizada) prévio à solicitação de situação especial do paciente que deverão ter seus resultados encaminhados à CNCDO para a devida atualização do potencial receptor em lista de espera por um novo enxerto, já com o valor do PELD ajustado para 40; e
- II - controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 4º Os pacientes transplantados com idade menor de 12 anos, com trombose aguda da artéria hepática, diagnosticada até o 15º dia após o transplante, receberão PELD ajustado para 45, cumpridas as seguintes exigências:

- I - comprovação do diagnóstico: relatório médico e cópia de laudo de exame de imagem (arteriografia ou angiotomografia computadorizada) prévio à solicitação de situação especial do paciente que deverão ter seus resultados encaminhados à CNCDO para a devida atualização do potencial receptor em lista de espera por um novo enxerto, já com o valor do PELD ajustado para 45; e
- II - controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 5º Nos casos de empate de pontuação de pacientes em situação especial, a classificação será realizada de acordo com ordem decrescente dos valores do PELD calculado.

Art. 89. Serão consideradas situações especiais para pacientes com idade igual a ou maior que 12 anos.

§ 1º Para as situações abaixo, o valor mínimo do MELD será 20:

- I - tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado, e sem doença extra-hepática detectável;
- II - hepatocarcinoma maior ou igual a 2 (dois) cm de diâmetro, dentro dos critérios de Milão (Quadro 2 ao final do Módulo), com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona (Quadro 2 ao final do Módulo) e sem indicação de ressecção;
- III - polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - graus I, II e III;
- IV - síndrome hepatopulmonar - PaO<sub>2</sub> menor que 60 mm/Hg em ar ambiente;
- V - hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística, com síndrome compartimental;
- VI - carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática;
- VII - hemangioendotelioma epitelióide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática;
- VIII - adenomatose múltipla, bilobar, extensa e irressecável; e
- IX - doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, oxalose primária.

§ 2º Caso o paciente com os diagnósticos descritos acima, não seja transplantado em 3 meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24 e, em 6 (seis) meses, para MELD 29.

§ 3º Os pacientes transplantados com idade igual a ou maior que 12 anos, com trombose tardia da artéria hepática, notificada à CNCDO a partir do 16º dia após o transplante, receberão MELD ajustado de 29, cumpridas as seguintes exigências:

- a) comprovação do diagnóstico: relatório médico e cópia de laudo de exame de imagem (arteriografia ou angiotomografia computadorizada), prévio à solicitação de situação especial para o paciente, cujos resultados deverão ser encaminhados à CNCDO para a devida reativação do potencial receptor em lista de espera por um novo enxerto já com o valor do MELD ajustado para 29; e
- b) controle e auditoria pós-transplante: a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 4º Os pacientes transplantados com idade igual a ou maior que 12 anos, com trombose aguda da artéria hepática, notificada à CNCDO em até o 15º dia após o transplante, receberão MELD ajustado de 40, cumpridas as seguintes exigências:

- a) comprovação do diagnóstico: relatório médico e cópia de laudo de exame de imagem (arteriografia ou angiotomografia computadorizada), prévio à solicitação de situação especial para o paciente, cujos resultados deverão ser encaminhados à CNCDO para a devida reativação do potencial receptor em lista de espera por um novo enxerto já com o valor do MELD ajustado para 29; e
- b) controle e auditoria pós-transplante: a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 5º Nos casos de empate de pontuação de potenciais receptores em situação especial, a classificação será realizada de acordo com ordem decrescente dos valores do MELD calculado.

Art. 90. Serão considerados critérios de urgência, para priorização de potenciais receptores de fígado de doadores falecidos, as condições abaixo relacionadas:

- I - insuficiência hepática aguda grave, definida como desenvolvimento de encefalopatia até 8 semanas após o início de icterícia em pacientes sem doença hepática pré-existente, que preencham critérios de indicação de transplante de fígado do King's College ou Clichy (Quadro 3 ao final do Módulo) internados em Unidade de Terapia Intensiva;
- II - não-funcionamento primário do enxerto transplantado, notificado à CNCDO até o 7º (sétimo) dia, inclusive, após o transplante;
- III - pacientes anepáticos por trauma.

§ 1º a priorização permanecerá por 30 dias.

§ 2º para priorização para retransplante, inclusive após transplante com doador vivo, os potenciais receptores devem estar obrigatoriamente inscritos na CNCDO previamente ao primeiro transplante, e ter atendido aos critérios mínimos de inclusão em lista de espera na data do primeiro transplante.

Art. 91 Competem às equipes especializadas de transplantes, além de outras providências que lhes sejam requeridas, as atribuições relacionadas com as situações de excepcionalidade e de auditoria e controle, quais sejam:

- I - encaminhar o relatório médico e o laudo dos exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e o estadiamento, nos termos estabelecidos neste Regulamento;
- II - atender, quando solicitadas, requisições adicionais formuladas pelas Câmaras Técnicas Estaduais ou Distrital; e
- III - providenciar exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 1º Potenciais receptores com indicação de priorização devem ser inscritos nesta condição específica, observados os critérios pertinentes, fornecendo a documentação necessária em, no máximo, 30 (trinta) dias após o transplante, a saber:

I - insuficiência hepática aguda grave

a) diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e o enquadramento nos critérios de O'Grady/King's College Hospital ou de Clichy/Hospital Beaujon; e

b) controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

II - não funcionamento primário do enxerto:

a) diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico; e

b) controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 (trinta) dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

III - anepático por trauma:

a) diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem a condição do potencial receptor; e

b) controle e auditoria pós-transplante-a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

IV- pacientes anepáticos por trauma.

§ 1º a priorização permanecerá por 7 (sete) dias, prorrogável por mais 7 (sete) dias, desde que solicitada pela equipe, a contar do recebimento pela CNCDO da notificação de priorização.

§ 2º os pacientes priorizados e não transplantados neste período perderão a condição de urgência e receberão MELD e PELD ajustados de 40.

§ 3º a critério da Câmara Técnica Estadual, é permitida a ampliação do tempo de priorização para até 30 (trinta) dias a contar do recebimento pela CNCDO da notificação de priorização, bem como a extensão dos prazos de inclusão em priorização, por solicitação da equipe e acompanhada de justificativa devidamente documentada.

§ 4º para priorização para retransplante, inclusive após transplante com doador vivo, os potenciais receptores devem estar obrigatoriamente inscritos na CNCDO previamente ao primeiro transplante, e ter atendido aos critérios mínimos de inclusão em lista de espera na data do primeiro transplante.

Art. 91 Competem às equipes especializadas de transplantes, além de outras providências que lhes sejam requeridas, as atribuições relacionadas com as situações de excepcionalidade e de auditoria e controle, quais sejam:

- I - encaminhar o relatório médico e o laudo dos exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e o estadiamento, nos termos estabelecidos neste Regulamento;
- II - atender, quando solicitadas, requisições adicionais formuladas pelas Câmaras Técnicas Estaduais ou Distrital; e
- III - providenciar exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 1º Potenciais receptores com indicação de priorização devem ser inscritos nesta condição específica, observados os critérios pertinentes, fornecendo a documentação necessária em, no máximo, 30 (trinta) dias após o transplante, a saber:

I - insuficiência hepática aguda grave

- a) diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e o enquadramento nos critérios de O'Grady/King's College Hospital ou de Clichy/Hospital Beaujon;
- b) controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

II - não funcionamento primário do enxerto:

- a) diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico;
- b) controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 (trinta) dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

III - trombose aguda da artéria hepática,

- a) diagnóstico: exame de imagem (arteriografia ou angiotomografia computadorizada), prévio à solicitação de priorização ou relatório transoperatório firmado e certificado por membro de equipe especializada autorizada nos termos deste Regulamento para transplante hepático
- b) controle e auditoria pós-transplante: a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

IV - anepático por trauma:

- a) diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem a condição do potencial receptor; e
- b) controle e auditoria pós-transplante-a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

§ 2º As situações especiais deverão ser solicitadas, pela equipe especializada, à Câmara Técnica Estadual ou Distrital, comprovadas e acompanhadas, da seguinte forma:

I - para potenciais receptores com idade igual a ou maior que 12 anos:

a) tumor neuroendócrino metastático:

1. diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico, a irressecabilidade e o tratamento do tumor primário (incluindo anatomopatológico);

2. estadiamento: ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e abdômen e mapeamento ósseo realizados até 12 (doze) meses antes;

3. seguimento: durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os exames de tomografia computadorizada de tórax e abdômen e mapeamento ósseo realizados a cada 12 (doze) meses;

4. controle e auditoria pós-transplante: a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 (trinta) dias, cópias de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

b) hepatocarcinoma:

1. diagnóstico baseado no critério de Barcelona;

1.1 critério anatomopatológico: biópsia;

1.2 critério radiológico:

1.2.1 duas imagens coincidentes entre 4 (quatro) técnicas (ultrassonografia com Doppler ou com contraste por microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância magnética e arteriografia) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 (dois) cm com hipervascularização arterial;

1.2.2 um único método de imagem trifásico (tomografia computadorizada helicoidal multislice, ressonância magnética, ultrassonografia com contraste por microbolhas) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 (dois) cm com padrão hemodinâmico de hipervascularização arterial e depuração rápida do contraste na fase portal ou de equilíbrio (washout).

1.3. critério combinado: uma imagem técnica associada com alfa-fetoproteína (AFP) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 (dois) cm com hipervascularização arterial e níveis de AFP > 200 ng/ml;

2. estadiamento: relatório médico relacionando todos os tratamentos para o carcinoma hepatocelular realizados previamente à solicitação de inclusão como situação especial (ressecção, quimioembolização, ablação, quimioterapia, alcoolização ou outra), justificativa da irressecabilidade do tumor e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o estadiamento baseado no critério de Milão, com a inclusão de pelo menos um exame de imagem de abdome (tomografia computadorizada/ressonância magnética) realizado até 6 meses antes da solicitação de situação especial; ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e mapeamento ósseo realizados até 12 (doze) meses antes; para fins de estadiamento, nódulos com diâmetro inferior a 2 (dois) cm são considerados lesões de natureza indeterminada.

3. seguimento: durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os seguintes exames: pelo menos um método de imagem (ultrassonografia/tomografia computadorizada/ressonância magnética) que demonstre a persistência do critério de Milão, realizado com intervalo máximo de 6(seis) meses e tomografia computadorizada de tórax realizada a cada 12 (doze) meses.

4. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 (trinta) dias, cópia de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

c). polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - graus I, II e III:

1. diagnóstico (pelo menos 2 dos 3 itens abaixo):

1.1. biópsia de nervo compatível com o diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar;

1.2. eletroneuromiografia compatível com o diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar;

1.3. história familiar compatível com o diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar;

2. controle e auditoria pós-transplante:

2.1. a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, exame anatomopatológico do explante quando não realizado transplante sequencial.

d) síndrome hepatopulmonar:

1. diagnóstico: resultado da gasometria arterial em ar ambiente com  $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ , em dois exames realizados em datas diferentes nos últimos 6 meses, com intervalo mínimo de 30 (trinta) dias e na ausência de descompensação grave da cirrose, hemorragia digestiva alta, síndrome hepatorenal, infecções sistêmicas ou pulmonares; laudo de exame de imagem que demonstre dilatação vascular intrapulmonar (ecocardiograma com microbolhas ou cintilografia com albumina marcada ou arteriografia); relatório médico e cópia de laudos de exames complementares que demonstrem ausência de alterações pulmonares que tenham o potencial de reduzir a  $PaO_2$ ;

e) hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental:

1. diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames complementares que caracterizem o diagnóstico, a irressecabilidade e a síndrome compartimental.

2. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 (trinta) dias laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

f) carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática:

1. diagnóstico/estadiamento: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e a irressecabilidade, ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e abdômen e mapeamento ósseo realizados até 12 meses antes.

2. seguimento: durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os seguintes exames: tomografia computadorizada de tórax e abdômen e mapeamento ósseo realizados a cada 12 meses.

3. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, cópia de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

g) adenomatose múltipla bilobar extensa e irressecável

1 diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames complementares que caracterizem o diagnóstico e a irressecabilidade;

2. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

h) doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, deficiência de alfa-1 antitripsina, doença de Wilson, oxalose primária, hemocromatose:

1. diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames que caracterizem o diagnóstico.

2. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar para a CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado; IV para potenciais receptores com idade menor de 12 anos:

a) tumor neuroendócrino metastático:

1. diagnóstico: relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico, a irressecabilidade e o tratamento do tumor primário;

2. estadiamento: ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e abdome e mapeamento ósseo realizados até 12 meses antes;

3. seguimento: durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os seguintes exames: tomografia computadorizada de tórax e abdome e mapeamento ósseo realizados a cada 12 meses.

4. controle e auditoria pós-transplante: a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, cópia de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

b) hepatocarcinoma:

1. diagnóstico baseado no critério de Barcelona:

1.1. critério anatomopatológico: biópsia;

1.2. critério radiológico:

1.2.1. duas imagens coincidentes entre 4 técnicas (ultrassonografia com Doppler ou com contraste por microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância magnética e arteriografia) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com hipervascularização arterial;

1.2.2. um único método de imagem trifásico (tomografia computadorizada helicoidal multislice, ressonância magnética, ultrassonografia com contraste por microbolhas) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com padrão hemodinâmico de hipervascularização arterial e depuração rápida do contraste na fase portal ou de equilíbrio (washout);

1.3. critério combinado: uma imagem técnica associada com alfa-fetoproteína (AFP) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com hipervascularização arterial e níveis de AFP > 200 ng/ml;

2. estadiamento: relatório médico relacionando todos os tratamentos para o carcinoma hepatocelular realizados previamente à solicitação de inclusão como situação especial - Formulário I Anexo X (resseção, quimioembolização, ablação, quimioterapia, alcoolização ou outra), justificativa da irressecabilidade do tumor e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o estadiamento baseado no critério de Milão, com a inclusão de pelo menos um exame de imagem de abdome (tomografia computadorizada/ressonância magnética) realizado até 6 (seis) meses antes da solicitação de situação especial; ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e mapeamento ósseo realizados até 12 (doze) meses antes. Para fins de

estadiamento, nódulos com diâmetro inferior a 2 cm são considerados lesões de natureza indeterminada;

3. seguimento: durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os seguintes exames: pelo menos um método de imagem (ultrassonografia/tomografia computadorizada/ressonância magnética) que demonstre a persistência do critério de Milão, realizado com intervalo máximo de 6 meses e tomografia computadorizada de tórax realizada a cada 12 meses;

4. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, cópia de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

c) hepatoblastoma

1. diagnóstico relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e a irressecabilidade;

2. estadiamento ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e abdome e mapeamento ósseo realizados até 12 meses antes;

3. seguimento durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os seguintes exames: tomografia computadorizada de tórax e abdômen e mapeamento ósseo realizados a cada 12 meses;

4. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, cópia de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

d) síndrome hepatopulmonar:

1. diagnóstico resultado da gasometria arterial em ar ambiente com  $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ , em dois exames realizados em datas diferentes nos últimos 6 meses, com intervalo mínimo de 30 dias e na ausência de descompensação grave da cirrose, hemorragia digestiva alta, síndrome hepatorenal, infecções sistêmicas ou pulmonares; laudo de exame de imagem que demonstre dilatação vascular intrapulmonar (ecocardiograma com microbolhas ou cintilografia com albumina marcada ou arteriografia); relatório médico e cópia de laudos de exames complementares que demonstrem ausência de alterações pulmonares que tenham o potencial de reduzir a  $\text{PaO}_2$ ;

e) hemangioma gigante irressecável, adenomatose múltipla, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental

1. diagnóstico relatório médico e cópia de laudos de exames complementares que caracterizem o diagnóstico, a irressecabilidade e a síndrome compartimental;

2. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

f) carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática;

1. diagnóstico relatório médico e cópia de laudos de exames laboratoriais que caracterizem o diagnóstico e a irressecabilidade;

2. estadiamento ausência de metástases comprovada por tomografia computadorizada de tórax e abdome e mapeamento ósseo realizados até 12 meses antes;

3. seguimento durante a permanência em lista de espera, após a inclusão como situação especial, deverão ser realizados os seguintes exames: tomografia computadorizada de tórax e abdome e mapeamento ósseo realizados a cada 12 meses.

4. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, cópia de laudos de todos os exames de imagem solicitados acima para acompanhamento e laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado;

g) doenças metabólicas com indicação de transplante fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, deficiência de alfa-1 antitripsina, doença de Wilson, oxalose primária, doença de Crigler-Najjar, doenças relacionadas ao ciclo da uréia, acidemia orgânica, tirosinemia tipo 1, hipercolesterolemia familiar, hemocromatose neonatal, infantil e juvenil, defeito de oxidação de ácidos graxos, doença do xarope de bordo na urina.

1. diagnóstico relatório médico e cópia de laudos de exames que caracterizem o diagnóstico; e

2. controle e auditoria pós-transplante a equipe deverá encaminhar à CNCDO, em até 30 dias, laudo do exame anatomopatológico do fígado explantado.

#### QUADRO 1 FÓRMULA PARA CÁLCULO DO MELD

$$\begin{aligned} \text{MELD} &= 0,957 \times \text{Loge} (\text{creatinina mg/dl}) \\ &+ 0,378 \times \text{Loge} (\text{bilirrubina mg/dl}) \\ &+ 1,120 \times \text{Loge} (\text{INR}) \\ &+ 0,643 \\ &\times 10 \text{ e arredondar para valor inteiro} \end{aligned}$$

a) caso os valores de laboratório sejam menores que 1,0, arredondar para 1,0;

b) a creatinina poderá ter valor máximo de 4,0, caso seja maior que 4,0, considerar 4,0;

c) no caso de necessidade de realização de diálise duas ou mais vezes na última semana, o valor da creatinina será considerado como 4,0.

#### FÓRMULA PARA CÁLCULO DO PELD

$$\begin{aligned} \text{PELD} &= 0,480 \times \text{Loge} (\text{bilirrubina mg/dl}) \\ &+ 1,857 \times \text{Loge} (\text{INR}) \\ &- 0,687 \times \text{Loge} (\text{albumina mg/dl}) \\ &+ 0,436 \text{ se o paciente tiver até 24 meses de vida} \\ &+ 0,667 \text{ se o paciente tiver déficit de crescimento menor - } 2 \times 10 \end{aligned}$$

a) caso os valores de laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0;

b) cálculo do valor do déficit de crescimento baseado no gênero, peso e altura.

c) ajustamento do PELD para harmonização com o MELD: multiplicar por 3 e arredondar para valor inteiro.

#### QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DOS HEPATOCARCINOMAS

Critério de Milão

Paciente cirrótico com:

- a) nódulo único de até 5,0 cm de diâmetro, ou
- b) até três nódulos de até 3,0 centímetros de diâmetro cada;
- c) ausência de trombose neoplásica do sistema porta; e
- d) ausência de lesões extra-hepáticas.

Critério de Barcelona

Critério anatomopatológico:

- Biópsia

Critério radiológico:

- duas imagens coincidentes entre 4 técnicas (ultrassonografia com Doppler ou com contraste com microbolhas, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e arteriografia) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2cm com hipervascularização arterial; ou
- um método de imagem trifásico (tomografia computadorizada helicoidal multislice, ressonância nuclear magnética, ultra-sonografia com contraste com microbolhas) demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com padrão hemodinâmico de hipervascularização arterial e depuração rápida do contraste na fase portal (washout); e
- critério combinado: um método de imagem demonstrando lesão focal igual ou maior que 2 cm com hipervascularização arterial e níveis séricos de alfa-fetoproteína > 200 ng/mL.

### QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

Critérios do King's College Hospital

1. Indivíduos que ingeriram acetaminofen:

- a) pH do sangue arterial menor de 7,3 (independente do grau de encefalopatia).
- b) TPT maior que 100 segundos ou INR >6,5 e concentração de creatinina sérica >3,4 mg/dl em pacientes com encefalopatia III ou IV;

2. Sem ingestão de acetaminofen:

- a) TPT maior que 100 segundos ou INR >6,5 (independente do grau de encefalopatia) ou ;
- b) Três das seguintes variáveis:

I - idade menor que 10 ou maior que 40 anos.

II - causas: halotano, hepatite de outra etiologia que os vírus A ou B, reações farmacológicas idiossincrásicas.

III - duração da icterícia maior que 7 dias antes do início da encefalopatia.

IV - TPT maior que 50 segundos, INR >3,5; e

V - concentração sérica de bilirrubina >17,5 mg/dL.

Critério de Clichy

Pacientes com encefalopatia graus III ou IV e uma das condições abaixo:

- a) Fator V inferior a 30% em maiores de 30 anos; ou
- b) Fator V inferior a 20% em menores de 30 anos

## 9 MATERIAL SUPLEMENTAR

**TABELA SUPLEMENTAR 1** - Etapas que compõem a realização da cintilografia óssea

<b>Etapa</b>	<b>Profissional (quantidade)</b>	<b>Tempo</b>
Recepção	Uma secretaria	30 min
Anamnese	Um médico	30 min
Administração do radio fármaco	Um técnico de enfermagem	30 min
Realização do exame	Um técnico em radiologia	60 min
Elaboração do laudo médico	Um médico	30 min

### Kit para cintilografia óssea

<b>Material/Medicamento</b>	<b>Quantidade</b>
AGULHA DESCARTÁVEL 25 x 07	1
DISPOSIT IV PERIF CURTA PERM N. 25	1
CURATIVO FENEST CAT PERIF 5 X 7.4 IV FIX	1
COMPRES GAZE 7,5 x 7,5 cm	2
SERINGA DESCARTAVEL 3 ML	1
SERINGA DESCARTAVEL PREENCHIDA 5 ML	2
TORNEIRA DESC ESTERIL 3 VIAS C/ROSCA	1
CAMPO MESA IMP/ABS DESC EST 70 X 90 cm	1
CLORETO DE SODIO 0,9% 10 ML INJ	2

**TABELA SUPLEMENTAR 2 - Taxas de cotação da moeda norteamericana (US\$ durante o período de análise)**

<b>Taxa de Câmbio (US\$)/Ano</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>
30 de Junho	1,799	2,304	2,844	2,872	3,107	2,350	2,164	1,926	1,591	1,951	1,801	1,561	2,021
31 de Dezembro	1,954	2,320	3,533	2,889	2,654	2,340	2,138	1,771	2,337	1,741	1,666	1,875	2,043

**TABELA SUPLEMENTAR 8 - Taxas de Inflação durante o período de estudo**

<b>Ano</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
<b>Taxa de Inflação</b>	1,552	2,377	1,879	3,256	3,416	2,541	4,081	0,091	2,721	1,496	2,962	1,741	1.502