

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

Marcelo Campos Appel da Silva

**Incidência de Carcinoma
Hepatocelular em Pacientes
Cirróticos Atendidos em Nível
Ambulatorial**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2016**

Marcelo Campos Appel da Silva

**Incidência de Carcinoma
Hepatocelular em Pacientes
Cirróticos Atendidos em Nível
Ambulatorial**

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

Orientador: Prof.Dr. Angelo Alves de Mattos

Porto Alegre

2016

Catálogo na Publicação

Appel-da-Silva, Marcelo Campos
Incidência de Carcinoma Hepatocelular em Pacientes
Cirróticos atendidos em Nível Ambulatorial / Marcelo
Campos Appel-da-Silva. -- 2016.
59 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2016.

Orientador(a) : Angelo Alves de Mattos.

1. Cirrose hepática. 2. Carcinoma hepatocelular. 3.
Epidemiologia. 4. Programas de rastreamento. I. Título. |

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

Dedico este trabalho aos meus pais, minha irmã e minha esposa.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Fernando, e à minha mãe, Mathilde, pela dedicação com a minha educação, valores de vida e pelo carinho incondicional, os quais vem garantindo meu crescimento pessoal e profissional.

À minha irmã, Mariana, pelo apoio constante e pelos conselhos nos momentos de dúvida.

À minha esposa, Elisa, pelo companheirismo incansável, pelo incentivo, suporte emocional e, também, pela compreensão em cada nova etapa da minha formação.

Ao Dr. Angelo Alves de Mattos, meu orientador, não só pela disponibilidade e atenção dedicadas, mas em especial pela paciência e confiança durante a realização deste trabalho.

Aos colegas, Rafael Bergesch D'Incao, Luciana Brosina de Leon, Patrícia dos Santos Marcon, Fernanda de Quadros Onófrio e Suelen Aparecida Miozzo da Silva pelo companheirismo, fraternidade, pelos conselhos e por todos os bons momentos vividos nas disciplinas da pós-graduação.

À acadêmica de Medicina, Isabella de Azevedo Dossin, pela valiosa ajuda na revisão de prontuários.

Aos funcionários do Arquivo de Internação do Hospital Santa Clara da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela simpatia e prontidão no auxílio da pesquisa.

Ao Prof. Mário Bernardes Wagner, pela importante contribuição na análise estatística.

Aos professores do Serviço de Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, especialmente à Dra. Cristiane Valle Tovo e Dra. Gabriela Coral, pela oportunidade de com eles adquirir importantes conhecimentos na área de Hepatologia e cujos ensinamentos e colaboração complementaram minha formação e o progresso de minha dissertação.

RESUMO

Objetivos: verificar a incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) em uma coorte de pacientes com cirrose acompanhados em nível ambulatorial.

Metodologia: foi realizado estudo de coorte retrospectiva, com pacientes acompanhados no ambulatório de Hipertensão Portal, no período de março de 2005 a março de 2014, sendo realizadas ecografia e determinação de alfa-fetoproteína sérica periódicas. A incidência cumulativa de CHC e a sobrevida dos pacientes foram avaliadas através de curva de Kaplan-Meier.

Resultados: foram incluídos 453 pacientes com cirrose durante o período do estudo. Na população avaliada houve predomínio do sexo masculino (57,6%) e a média de idade foi de 55 anos. O vírus da hepatite C e o etilismo foram as principais etiologias da cirrose. No seguimento foi diagnosticado CHC em 75 pacientes (16,55%), sendo estimada uma incidência cumulativa de 2,6% no primeiro ano, 15,4% no quinto ano e de 28,8% em 10 anos. Mais pacientes foram classificados com estágio tumoral precoce quando aderiram ao programa de vigilância com intervalo dos exames realizados em até 6 meses ($p=0,05$). A sobrevida mediana foi de 102 meses no grupo de pacientes com CHC, comparada a 234 meses no grupo livre da complicação ($p=0,0009$). A análise multivariada demonstrou efeito protetor das estatinas no desenvolvimento de CHC.

Conclusão: o CHC é uma complicação frequente em pacientes com cirrose, sendo que um diagnóstico precoce favorece um tratamento curativo, motivando a aderência a programas de vigilância.

Palavras-chave: Cirrose Hepática; Carcinoma hepatocelular; Epidemiologia; Programas de Rastreamento.

ABSTRACT

Objective: the aim of this study was to evaluate the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in an outpatient cohort.

Methods: retrospective cohort with outpatients undergoing surveillance for HCC in the Portal Hypertension clinic between march 2005 and march 2014, through semiannual ultrasonography and alpha-fetoprotein. Cumulative incidence and survival were estimated through the Kaplan-Meier curve.

Results: a total of 453 patients were enrolled for analysis. Most patients were male (57.6%) and mean age was 55 years-old. Hepatitis C and alcoholism were the main etiologies of cirrhosis. HCC was diagnosed in 75 patients (16.55%), with an estimated cumulative incidence of 2.6% in the first year, 15.4% in the fifth year and 28.8% in the tenth year. Early-stage HCC was more often detected in patients who underwent surveillance with exams in no more than 6 months ($p=0.05$). Median survival was 102 months in HCC patients compared to 234 months in non-HCC patients ($p=0.0009$). Multivariate data analysis found protective effect of statin use against development of HCC.

Conclusion: HCC is a frequent complication in patients with cirrhosis. Early diagnosis favours curative treatment, motivating adherence to surveillance programs.

Keywords: Liver cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; Epidemiology; Surveillance.

LISTA DE TABELAS

TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1: Limiares de incidência de CHC para implementação de programa de vigilância.....	22
--	----

ARTIGO

TABELA 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes acompanhados em ambulatório.....	49
---	----

TABELA 2: Probabilidade pré-teste, <i>likelihood ratio</i> (LR), probabilidade pós-teste, sensibilidade e especificidade de valores de AFP para diagnóstico de CHC.....	50
--	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

FIGURA 1: Algoritmo de diagnóstico e protocolo de convocatória.....20

ARTIGO

FIGURA 1: Distribuição dos valores de AFP entre paciente com CHC e sem esta complicação em escala logarítmica.....51

FIGURA 2: Curva ROC da dosagem de AFP em pacientes com CHC.....52

FIGURA 3: Curva de Kaplan-Meier para incidência cumulativa de carcinoma hepatocelular em pacientes com tempo de seguimento de 10 anos.....53

FIGURA 4: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida cumulativa de pacientes com CHC com tempo seguimento de 10 anos.....54

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD – *American Association for the Study of the Liver Diseases*

AFP – Alfa-fetoproteína

APASL – *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*

BCLC - *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

EHNA – Esteatohepatite não-alcoólica

EUA – Estados Unidos da América

MELD – *Model of End-Stage Liver Disease*

OMS – Organização Mundial de Saúde

RM – Ressonância Magnética

RPP – Razão Preditiva Positiva (*positive likelihood ratio*)

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SJH – Sociedade Japonesa de Hepatologia

TC – Tomografia Computadorizada

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

1. Introdução	12
1.1 Cirrose hepática	12
1.2 Etiologias	14
1.3 História Natural da Cirrose	17
1.4 Carcinoma Hepatocelular	18
1.5 Rastreamento e Vigilância.....	21
2. Justificativa.....	28
3. Objetivos	29
3.1 Objetivo principal.....	29
3.2 Objetivos secundários	29
4. Referências	30
5. ARTIGO.....	38
6. CONCLUSÃO.....	59

REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

1.1 Cirrose hepática

As doenças hepáticas crônicas representam importante problema de saúde pública, não só pela maior morbimortalidade que agregam, mas também por vincular pacientes a períodos prolongados de acompanhamento ambulatorial e internações hospitalares, o que acarreta alto custo com investigação e tratamentos (1-3).

Anualmente, nos Estados Unidos da América (EUA), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publica relatório estatístico com dados sobre as principais causas de morte e fatores associados. O último relatório divulgado, referente ao ano de 2013, traz a cirrose como a 12^a causa de morte naquele país, com incidência de 11,5/100.000 pessoas/ano (4). O acompanhamento histórico deste relatório mostra que nos últimos 7 anos houve aumento progressivo da taxa de mortalidade relacionada às doenças hepáticas crônicas, registrando a significância desta doença no contexto de saúde pública. Um recente estudo realizado por pesquisadores da *Mayo Clinic* mostrou que os dados daquele país não incluem nas causas de morte por “doenças hepáticas” algumas das principais complicações de pacientes com cirrose. Assim, a despeito da importância das doenças hepáticas no *ranking* da mortalidade, a mesma está subestimada nas últimas décadas. (5). Na Europa, dados recentes apontam uma prevalência de cirrose em 0,1% da população, com cerca de 14-26 novos casos por 100.000 habitantes/ano e estimativa de 170.000 mortes/ano (3).

O impacto das doenças hepáticas no Brasil foi mostrado em estudo publicado recentemente. Através da análise de dados do Sistema Único de Saúde no período de 2001 a 2010, Nader e cols (6) verificaram que as doenças do fígado representam a 8^a causa de morte na população.

Inúmeras doenças podem causar dano hepático, dentre as quais salientamos as hepatites virais B e C, o consumo de bebidas alcoólicas, a

doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), entre outras, mas independentemente do agente etiológico, o estágio final do insulto hepático crônico é representado pela fibrose progressiva e formação de nódulos, com consequente desorganização da arquitetura lobular e vascular do fígado, culminando com o desenvolvimento de cirrose (7-9).

Uma vez que 40-50% dos pacientes são assintomáticos em estágio inicial da cirrose, este diagnóstico muitas vezes é firmado durante investigação de alterações clínicas, laboratoriais, endoscópicas e exames de imagem (10). Dois estudos realizados nos EUA mostraram diagnóstico de cirrose em 10% e 17% em pacientes assintomáticos que investigavam alteração em exames do painel laboratorial hepático (11, 12).

Além das provas laboratoriais, a ecografia abdominal é exame amplamente utilizado na avaliação inicial destes pacientes. Trata-se de método não invasivo, de baixo custo, isento de riscos e de excelência quando operada por profissional com experiência. Através do mesmo, podemos avaliar o tamanho do fígado, seus contornos e bordos, além da ecogenicidade do parênquima. Alterações extra-hepáticas secundárias a hipertensão portal também podem ser identificadas (13).

A endoscopia digestiva alta é método complementar no diagnóstico de cirrose, permitindo identificar varizes esofagogástricas e gastropatia da hipertensão portal, além de viabilizar predição do risco de sangramento e intervenção em casos selecionados (14-16).

O método diagnóstico considerado o padrão-ouro para estabelecimento do diagnóstico de cirrose é o exame anatomopatológico, o qual, além de poder sugerir a etiologia, possibilita a graduação da atividade necroinflamatória e a extensão da fibrose. Entretanto, como a biópsia hepática é um exame invasivo, com riscos, além de limitações, como o erro de amostragem e variação inter- e intra-observacionais, muitas vezes é empregada com relutância. Assim, outros métodos atualmente são aceitos para predizer o grau de fibrose em pacientes com doença hepática crônica (17-19). Dentre os métodos diagnósticos não-invasivos são mais amplamente utilizadas técnicas laboratoriais consideradas “marcadores diretos de fibrose” (Fibrometer®, hepascore, Fibrospect II, SHASTA index); “marcadores indiretos” (FibroTest®, APRI, FIB-4, Forns *index*, PGA *index*); a elastografia transitória; ARFI® (*acoustic radiation force impulse*); e

técnicas de elastografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética (20).

Ressalta-se que quando a doença hepática descompensa as manifestações clínicas se tornam bastante floridas, facilitando sobremaneira o diagnóstico.

1.2 Etiologias

As principais hepatopatias crônicas são representadas pelas hepatites virais crônicas (B e C), a doença hepática alcoólica, a DHGNA, as hepatites medicamentosas, as doenças hepáticas auto-imunes (hepatite auto-imune, colangite biliar primária, colangite esclerosante primária), as relacionadas a doenças metabólicas (hemocromatose, doença de Wilson e deficiência e alfa-1-antitripsina) e as doenças vasculares (Budd-Chiari), com prevalências variáveis de acordo com região ou país (7).

O vírus da hepatite B (VHB) já infectou cerca de 2 bilhões de pessoas, sendo que 350 milhões são portadores crônicos, e tem na Ásia e África seu maior contingente. Nesta região, a maioria dos pacientes adquire a infecção por transmissão vertical, sendo que mais de 90% evolui para a cronicidade. Entre aqueles que adquirem o VHB em idade adulta, cerca de 5% cronificam (21), sendo que, destes, a cirrose é descrita em 15-40% casos (22-25). Em estudo realizado em nosso meio, o acompanhamento de 103 casos notificados por hepatite B aguda, entre os anos de 1999 a 2007, demonstrou que cerca de 14% de pacientes evoluíram para cronicidade (26). O risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com hepatite crônica é de 10 a 100 vezes aquele comparado à população sadia (27, 28). Na América Latina, a prevalência de VHB é bastante variável conforme o país estudado. Em estudo epidemiológico com dados internacionais foram descritos 21,4% na República Dominicana, 7,9% no Brasil, 3,2% na Venezuela e 2,1% na Argentina (29). Em outro estudo mais recente, a frequência de VHB na região tropical da América Latina foi menor do que 2%, enquanto que na América do Sul foi de cerca de 2-4% (30). No Brasil, a prevalência estimada de VHB foi de 370 por 100 mil

habitantes em estudo de base populacional em 2008 (31), sendo que maior número de casos são descritos na bacia amazônica (31-33), enquanto que no Rio Grande do Sul, a endemicidade é baixa (34). Dados do último inquérito nacional de hepatites virais mostraram que nas capitais da Região Sul a prevalência para o marcador de exposição ao VHB (anti-HBc e HBsAg) foi de 9,59%. Destes, 29,9% foram representados pela população do Rio Grande do Sul, sendo que em Porto Alegre a taxa de detecção foi de 158-240 casos por 100.000 habitantes (35, 36).

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que 130-150 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença globalmente (37). Destas, cerca de 3% evoluem com fibrose hepática avançada e cirrose em 5-20 anos, 1-2% tem CHC e anualmente cerca de 350-500.000 tem complicações que levam ao óbito (38-40). Na América Latina, a prevalência do VHC tem grande variação geográfica, com estimativa entre 0,9-5,8%, sendo que no Brasil, a prevalência estimada é de 0,9-1,9% (41). Segundo estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites realizado no Brasil entre 2005 e 2009, no que se refere à hepatite C o resultado global da prevalência sorológica foi de 1,38% (IC 95% 1,12%-1,64%) (42). No período de 1999 a 2011, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 82.041 casos confirmados de hepatite C no Brasil, a maioria dos quais na região Sudeste (67,3%). Naquele período, dos 22,3% de casos da região Sul, a maioria foi diagnosticada no Rio Grande do Sul (55,4%). De acordo com o inquérito nacional de hepatites virais, a prevalência do marcador sorológico de exposição ao VHC foi de 1,19% entre as capitais da região Sul (36). Dentre as capitais da região, em 2010, as maiores taxas de detecção de casos de hepatite C foram em Porto Alegre, com 40,4 casos por 100.000 habitantes (35).

O consumo de bebidas alcoólicas é um comportamento socialmente aceito, mas também é considerado importante problema de saúde pública, estando relacionado a mais de 200 doenças. Além de ser causa frequente de cirrose, o álcool também é fator de risco para progressão de fibrose em portadores de hepatopatia crônica por outras etiologias e para o desenvolvimento de CHC (43-45). Estudo realizado em 2008 na Inglaterra

mostrou que 87% da população adulta ingeria doses regulares de álcool, sendo o consumo abusivo em 7% dos indivíduos de sexo masculino e 5% do sexo feminino (46, 47). Nos EUA, aproximadamente 7% da população adulta preenche critério diagnóstico para consumo abusivo de álcool (48). De acordo com o último relatório da Organização PanAmericana de Saúde, o consumo de álcool nas Américas continua sendo maior do que no resto do mundo. Entre as causas de morte relacionadas ao alcoolismo, 24,3% foram secundárias a cirrose (49). No Brasil, dados do 1º Inquérito Nacional de Padrões de Consumo de Álcool mostram que 19% da população ingere bebidas alcoólicas até quatro vezes por semana e 6% ingerem bebidas diariamente. No referido estudo, a região sudeste, nordeste e sul tiveram o maior consumo, com 44%, 26% e 15%, respectivamente (50).

A DHGNA vem se tornando uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo, com prevalência mundial de 9-37%, dependendo de região geográfica e presença de comorbidades (51-55). Nos EUA, a DHGNA é relatada em 30% da população geral, 58% dos pacientes com sobrepeso e 90% nos obesos mórbidos (56). Na América Latina, em estudo realizado em ambulatório de doenças hepáticas de hospital terciário no Chile, a prevalência de DHGNA foi de 33% (57). No Brasil, a prevalência de esteatose hepática na população geral foi de 19,2% com diagnóstico por método ultrassonográfico em coorte retrospectiva (58). Em nosso meio, uma coorte com 912 pacientes obesos acompanhados por 3 anos identificou 33 com DHGNA, dos quais 29 preencheram critérios histológicos para EHNA e nenhum apresentava cirrose (59). Estudo realizado em coorte de pacientes obesos mórbidos, com dados de biópsia obtida em transoperatório de cirurgia bariátrica, mostrou esteatose hepática em 90,4%, esteatohepatite em 70,4% e cirrose em 1,6% dos paciente (60). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de esteatohepatite são: idade superior a 50 anos, obesidade, diabetes melito tipo 2, resistência à insulina e a síndrome metabólica (61-64).

As demais causas de doença hepática crônica, pela menor frequência, não têm o mesmo impacto na saúde da população, quando comparado às doenças anteriormente referidas.

1.3 História Natural da Cirrose

A história natural da cirrose pode ser dividida em duas fases – fase assintomática ou pré-clínica, também chamada de “compensada”; e fase sintomática ou “descompensada”. De acordo com a literatura, cerca de 50% dos pacientes são diagnosticados na fase compensada (65), e podem permanecer assintomáticos por muitos anos (66). Nesses pacientes, a média de sobrevida é de 10-12 anos, com uma mortalidade de 1-3% ao ano.

A descompensação da cirrose é marcada pelo déficit de parênquima hepático (icterícia) e pela hipertensão portal clinicamente significativa e suas complicações – ascite, hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes e encefalopatia hepática – situações que reduzem a sobrevida destes pacientes (7). Além das referidas complicações, a progressão do dano hepático pode favorecer a insuficiência renal (síndrome hepatorenal), a síndrome hepatopulmonar e infecções em geral. Neste cenário, a sobrevida estimada em 1 ano e 2 anos é de 60% e 45%, respectivamente (66).

Um estudo recente, realizado em nível ambulatorial, com análise de coorte retrospectiva de 527 pacientes, identificou, no início do monitoramento, ascite em 34%, encefalopatia hepática em 17%, carcinoma hepatocelular em 17%, peritonite bacteriana espontânea em 13% e hemorragia variceal em 7%. Daquela coorte, a sobrevida em 5 anos e 10 anos foi, respectivamente, de 73% e 57% (67).

Outra forma de classificar a evolução natural da cirrose foi proposta por D’Amico e cols (65), dividindo a cirrose em quatro estágios. No estágio inicial, os pacientes não possuem ascite ou varizes esofágicas, com uma mortalidade anual de cerca de 1%. No segundo estágio, os pacientes têm varizes de esôfago, mas sem história de sangramento, e continuam sem ascite, sendo a mortalidade de 3,4% ao ano. A ascite caracterizaria a descompensação da cirrose, definindo o terceiro estágio e agregando uma mortalidade anual de 20%. No estágio 4, finalmente, os doentes apresentariam hemorragia variceal, com uma mortalidade de 57% ao ano (65). De forma complementar àquela classificação, um quinto estágio englobaria os pacientes com ascite e com história de ruptura variceal.

Finalmente, o desenvolvimento de sepse e/ou injúria renal levaria ao sexto estágio, com prognóstico ainda mais reservado (68-70).

Em qualquer estágio da cirrose há estímulo à hepatocarcinogênese e o desenvolvimento do CHC, com uma frequência média de 3% ao ano, o que empobrece sobremaneira o prognóstico desta população de pacientes.

1.4 Carcinoma Hepatocelular

O câncer de fígado é a segunda principal causa de morte entre as neoplasias, sendo que é o quinto câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres (71). Sabe-se que dentre as neoplasias primárias do fígado, o CHC representa 70-85% dos casos e está associado a doenças hepáticas crônicas e/ ou cirrose em 70-90% dos casos (72, 73).

Mundialmente a principal causa de CHC é a infecção crônica pelo VHB, especialmente na Ásia e África, enquanto que nos países ocidentais e Japão, o VHC é o principal fator de risco, seguido do consumo de bebidas alcoólicas e da DHGNA (72).

Em inquérito epidemiológico realizado na América Latina, pela Associação Latinoamericana de Estudos do Fígado, 240 casos de CHC foram registrados em 2 anos. Sexo masculino representou 72,5% dos pacientes e a idade mediana foi de 64 (57;72) anos. No contingente de pacientes, 85,4% eram cirróticos e as principais etiologias foram VHC (30,8%), etilismo (20,4%), VHB (10,8%) e associação de VHC e álcool (5,8%) (74).

No Brasil, Carrilho e cols (75) publicaram dados de um inquérito nacional, conduzido com o objetivo de atualizar a epidemiologia do CHC em nossa população. Quase a totalidade dos pacientes apresentavam cirrose e, no contingente geral, o VHC foi a principal etiologia, seguida do VHB (16%) e etilismo (14%). Quando avaliado por região, viu-se que no Sul e Sudeste o VHC predominava, com frequência superior a 55%. Enquanto isso, no Norte e Nordeste, o VHC representava menos de 50% dos casos e o VHB tem prevalência aumentada (22-25%). O diagnóstico de CHC se baseou em exames de imagem em 63%, tendo sido classificado como precoce em 43%,

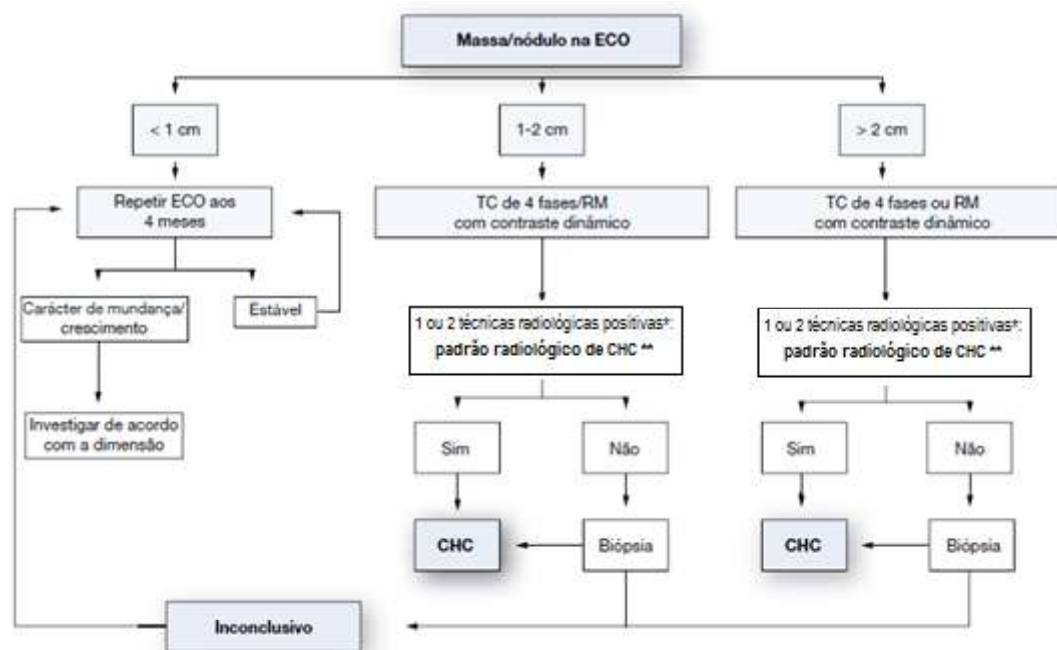
intermediário em 35% e avançado em 22%. Na região Sul, 114 pacientes foram incluídos na amostra de CHC, dos quais 44,75% apresentavam lesão precoce; 29,80% intermediária; e 25,45% avançada.

Os diversos passos da hepatocarcinogênese ainda não estão completamente estabelecidos, mas é reconhecida a influência da etiologia da doença de base, de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e da diferenciação celular hepática, com papel de destaque das células-tronco do fígado e sua capacidade regenerativa no contexto do dano hepático crônico (76). Estudos vem demonstrando que agentes de doenças hepáticas crônicas, especialmente os vírus das hepatites B e C, podem induzir transformação maligna de células-tronco hepáticas, as quais são convertidas em células-tronco tumorais após mutações e inativação de genes supressores (77-83).

O desenvolvimento de CHC em pacientes com doença hepática crônica cursa inicialmente de forma assintomática na maioria dos casos, motivo pelo qual muitos doentes são diagnosticados tardiamente, limitando as opções terapêuticas (84). Assim, o reconhecimento da população de risco para o desenvolvimento do CHC é fundamental para a implementação de programas de rastreamento e vigilância, com o intuito de ser realizado um diagnóstico, permitindo, assim, um tratamento curativo e um aumento da sobrevida destes pacientes (72, 85, 86).

Quando os exames de vigilância apresentam resultado anormal, a investigação é continuada através de protocolos de convocatória (figura 1). Nestes casos, é considerado resultado “anormal” o surgimento de lesão hepática focal, o crescimento de lesão conhecida ou alteração do padrão da lesão em exame de imagem. O objetivo principal desta abordagem é a detecção de lesões de CHC numa fase muito precoce (2 cm ou menos) – quando o tratamento pode ser aplicado com maior probabilidade de cura a longo prazo (87).

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico e protocolo de convocatória.



*Uma técnica imaginológica é recomendada apenas nos centros de excelência com equipamento radiológico de maior qualidade. **Padrão radiológico de CHC: hipervascularização arterial e washout nas fases venosa/tardia.

Adaptado de *EASL-EORTC* (88).

A detecção de lesão nodular com tamanho inferior a 1cm leva à recomendação de acompanhamento ecográfico a cada 4 meses, a fim de verificar se há crescimento ou mudança de características. Pacientes com lesões com dimensões superiores a 1cm são encaminhados para tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de abdome com contraste, sendo diagnosticados com CHC ou encaminhados para biópsia quando necessário. Finalmente, aqueles pacientes que tem lesão suspeita, mas biópsia sem comprovação da lesão histológica, devem ser acompanhados com exame de imagem (87).

As diretrizes de orientação clínica para diagnóstico e tratamento do CHC foram atualizados pela Associação Europeia para Estudos do Fígado (*European Association for the Study of the Liver - EASL*)(88) e pela Associação Americana para Estudo de Doenças do Fígado (*American Association for the Study of Liver*

Disease - AASLD)(89). O diagnóstico de CHC deve ser baseado na histologia ou em critérios não-invasivos.

Os critérios não-invasivos só podem ser aplicados aos doentes cirróticos e baseiam-se em técnicas radiológicas como a tomografia computadorizada (TC) multidetector de 4 fases ou a ressonância magnética (RM) com contraste dinâmico. O diagnóstico deve-se basear na identificação de padrão típico do CHC (hipervascular na fase arterial com *washout* na fase venosa portal ou tardia).

1.5 Rastreamento e Vigilância

“Rastreamento” é o termo utilizado para a aplicação de um teste capaz de identificar doença em uma população assintomática e sem sinais sugestivos da mesma, enquanto que “vigilância” se refere à repetição periódica do referido teste, na população acompanhada (86). De acordo com a OMS, um programa ideal de rastreamento e vigilância deve atender a critérios para que se justifique o referido investimento: a doença deve ter prevalência suficientemente elevada na população; deve utilizar método de fácil acesso, baixo custo e pouco/nenhum risco; com elevada sensibilidade e especificidade; e um tratamento efetivo e com impacto significativo na sobrevida deve estar disponível (90).

A efetividade de uma estratégia de rastreamento e vigilância pode ser avaliada através da relação do aumento da sobrevida comparada com o seu custo (custo para cada ano de vida ganho). Utilizando os princípios de decisão baseado em custo-efetividade, através de modelo de Markov, o ponto de corte aceito para ganho de vida é de – pelo menos – 3 meses, com custo não superior a 50.000 dólares por ano de vida ganha (91-93). A aplicação deste conceito para decidir a população que deve ser incluída em programas de vigilância, aponta necessidade de incidência anual de CHC igual ou superior a 0,2% para pacientes não-cirróticos e risco anual igual ou superior a 1,5% para cirróticos. A tabela 1 mostra os grupos de pacientes sob maior risco de desenvolvimento de CHC, acompanhados da incidência anual desta complicação.

Tabela 1 – Limiares de incidência de CHC para implementação de programa de vigilância

Grupo de pacientes	Limiar de incidência anual para implementar vigilância	Incidência anual de CHC
Vigilância Recomendada		
VHB, Masculino, >40 anos	0,2%	0,4 – 0,6%
VHB, Feminino, >50 anos	0,2%	0,3 – 0,6%
VHB e história familiar de CHC	0,2%	Incidência maior do que HF-
Afrodescendentes com VHB	0,2%	CHC em idade jovem
Cirrose por VHB	0,2 – 1,5%	3 – 8%
Cirrose por VHC	1,5%	3 – 5%
Colangite biliar primária estágio 4	1,5%	3 – 5%
Cirrose por hemocromatose	1,5%	Desconhecido, >1,5%
Cirrose por defic. alfa1-antitripsina	1,5%	Desconhecido, >1,5%
Outras etiologias de cirrose	1,5%	Desconhecido
Vigilância com Benefício Incerto		
VHB com idade <40 anos	0,2%	<0,2%
VHC, fibrose estágio 3	1,5%	<1,5%
DHGNA, sem cirrose	1,5%	<1,5%

VHB, vírus da hepatite B; VHC, vírus da hepatite C; DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica; HF, história família.

Adaptado de Bruix e cols (89).

Assim, de acordo com os consensos das sociedades Americana (94), Européia (95) e Latino-Americana para estudo do fígado (96), os grupos considerados de risco para desenvolvimento de CHC e que preenchem os critérios de custo-efetividade para realizar vigilância são os que seguem:

- Pacientes do sexo masculino com infecção crônica pelo vírus da hepatite B e idade superior a 40 anos;
- Pacientes do sexo feminino com infecção crônica pelo vírus da hepatite B e idade superior a 50 anos;
- Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B e história familiar de CHC;

- Afrodescendentes com hepatite B crônica;
- Pacientes com cirrose.

As ferramentas mais amplamente utilizadas para rastreamento de CHC são a dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) e a ecografia abdominal (97, 98).

A AFP é uma glicoproteína liberada por hepatócitos em regeneração, tanto em situações onde a etiologia é benigna (p.ex, doença hepática em atividade) quanto maligna (p.ex, carcinoma hepatocelular), além de outras fontes extra-hepáticas, como gestação, processos inflamatórios e outras neoplasias (colangiocarcinoma, câncer testicular e outros) (99, 100). Seus níveis podem ser influenciados pelo tamanho e agressividade do tumor, assim como pela etiologia e atividade da doença (100, 101). A AFP foi reconhecida como marcador tumoral para diagnóstico de CHC na década de 1970, quando a ecografia e a tomografia computadorizada de abdome ainda não estavam completamente disponíveis. Pacientes costumavam ser identificados com lesão avançada, já sintomáticos, e com valores de AFP próximos ou superiores a 500 ng/mL (102).

Trevisani e cols (99) estudaram pacientes com CHC e cirrose por hepatites virais B e C e buscaram determinar a performance da AFP como ferramenta para diagnóstico e vigilância para CHC. Embora fosse estudo retrospectivo, a coorte de estudo foi pareada com coorte semelhante quanto à gravidade da doença hepática, mas sem CHC. Neste estudo, valores de AFP igual ou superiores a 16-20ng/mL obtiveram sensibilidade de apenas 60% para CHC. Isso significa que 40% dos pacientes com CHC não seriam diagnosticados, demonstrando como tal método diagnóstico seria inadequado para a proposta.

Tateishi e cols (103) realizaram revisão sistemática, buscando avaliar valores de AFP para uma melhor sensibilidade, especificidade e razão de probabilidade positiva (RPP), no diagnóstico de CHC com diâmetro inferior a 5 cm. Neste trabalho foi mostrada sensibilidade de 49-71%, especificidade de 49-86% e RPP 1,28-4,03 quando utilizado um ponto de corte de AFP de 20ng/mL e sensibilidade de 4-31%, especificidade de 76-100% e RPP 1,3-54,25 com ponto de corte de 200ng/mL.

Com a instituição da ecografia e o aumento da expertise dos ecografistas e o surgimento de melhores técnicas radiológicas, a utilidade da AFP passou a ser questionada, especialmente após a constatação de que muitos tumores hepáticos não secretavam a glicoproteína (99, 104). Além disso, como já foi mencionado anteriormente, elevação de AFP não é específica para o diagnóstico CHC.

Em 1999, Zhang e Yang (101) acompanharam 9373 pacientes com hepatite B crônica, buscando avaliar o custo-benefício da vigilância para CHC com uso de ecografia abdominal e AFP em intervalo semestral, comparando com grupo controle. Naquele trabalho, os autores concluíram que a associação de exame de imagem com marcador tumoral acarretou em muito pequeno aumento da detecção de CHC, às custas de elevada taxa de exames falso-positivos e elevado custo, quando comparado com ecografia abdominal isolada.

Giannini e cols (105) realizaram estudo prospectivo objetivando avaliar a efetividade dos métodos tradicionais de rastreamento de CHC (ecografia de abdome e AFP) em coorte de 442 pacientes com cirrose. Após período mediano de 3,5 anos, 41 pacientes desenvolveram CHC, representando incidência anual de 2,8% e incidência cumulativa em 5 anos de 9,1%. Análise isolada de AFP >20ng/mL teve sensibilidade de 65,9% e especificidade de 90,5% para lesão hepática, enquanto US abdome teve sensibilidade de 43,9% e especificidade de 91,5%. Quando utilizadas combinadas, AFP e ecografia de abdome aumentaram sensibilidade para 90,2%, com pequeno declínio da especificidade para 83,3%. Ao final do estudo, os autores sugerem que o uso conjunto de ambas ferramentas seria mais efetivo para a vigilância.

Levando em consideração os achados dos principais estudos que avaliaram o uso de AFP como teste para rastreamento e vigilância de CHC, verifica-se que a limitação encontrada para sua inclusão no rol de ferramentas para diagnóstico de CHC é a sua baixa sensibilidade em faixa sérica que assegure sua maior especificidade. Por isso, seu uso foi desestimulado nos últimos consensos da EASL e da AASLD (88, 89).

Ressalta-se que esta conduta não é aceita por todos. Baseado, principalmente, em publicação de Tateishi e cols (103), a Associação Asiática de Estudos do Fígado (APASL) (106) e o consenso japonês (107) mantiveram a recomendação da dosagem sérica da AFP como estratégia de rastreamento e

vigilância para CHC, com ponto de corte de 200ng/mL. No Reino Unido, Webb e cols (108) realizaram estudo retrospectivo, visando verificar o benefício da dosagem de AFP no acompanhamento de pacientes sob risco de desenvolvimento de CHC. Em seu estudo, 29,1% de pacientes foram diagnosticados com lesão hepática precoce em exame radiológico complementar para investigação de elevação de AFP, em contexto de ecografia abdominal sem anormalidades. Apesar de os autores não terem encontrado diferença estatisticamente significativa para o uso combinado de AFP e ecografia abdome em relação à ecografia de abdome isolada, concluíram seu trabalho com a sugestão de manutenção do uso da dosagem sérica de AFP.

A despeito da falta de consenso na literatura em relação à melhor maneira de realizar a vigilância, não parece haver dúvida da necessidade da mesma, face ao risco. Este fato parece ter ficado mais claro após o estudo de Zhang e cols (97), com publicação de dados referentes a coorte de 18.816 pacientes acompanhados na China, em trabalho cujo objetivo era avaliar o impacto do rastreamento com ecografia e AFP na mortalidade. Pacientes foram alocados em dois grupos: um realizando rastreamento de CHC por exames de ecografia abdominal e AFP em esquema semestral; e outro sem vigilância. O referido trabalho foi o primeiro e único que teve êxito em comprovar que a vigilância para CHC com exames de imagem e laboratório foi capaz de detectar mais lesões em estágio precoce, aumentar a sobrevida e reduzir a mortalidade destes pacientes em até 37%.

De qualquer forma, no mundo ocidental as diretrizes clínicas vêm apontando a dosagem de AFP como ferramenta de valor prognóstico em detrimento do seu uso com finalidade diagnóstica (88, 89, 96).

A ecografia abdominal é o exame mais comumente utilizado para rastreamento e vigilância de CHC em pacientes com cirrose, visto ser método não-invasivo e sem efeitos adversos dignos de nota. É uma ferramenta com precisão diagnóstica bastante satisfatória como teste de vigilância, apresentando sensibilidade entre 58-89% e especificidade superior a 90% (109, 110). A expertise do examinador é característica fundamental para o sucesso da vigilância. As características ultrassonográficas que sugerem CHC incluem a presença de lesão mal-definida, com eco irregular no interior da lesão e identificação de vascularização ao estudo com doppler (111). Um estudo

retrospectivo mostrou que quando ecografia foi operada por profissionais qualificados, lesões nodulares com diâmetro menor de 3cm foram identificadas em aproximadamente 98% dos pacientes (112). A sensibilidade da ecografia para detecção de tumores assintomáticos é de cerca de 94%, mas para lesões precoces é menor do que 63%.

O intervalo ideal de vigilância para o CHC deve ser ditado, principalmente, pela taxa de crescimento tumoral até ao limite da sua detecção.

Um estudo multicêntrico realizado na Europa (113) buscou avaliar achado de lesões focais em pacientes com doença hepática crônica, comparando períodos de vigilância de 3 meses e de 6 meses. Embora mais lesões com diâmetro menor de 1cm tenham sido identificadas no grupo que realizou acompanhamento em mais curto período, não houve diferença na incidência cumulativa de CHC e na sobrevida dos pacientes. Na Coreia, em área endêmica para VHB, pesquisadores (114) compararam vigilância com ecografia em período menor ou maior de 6 meses. Nesta casuística, mais tumores precoces foram diagnosticados no grupo que fez acompanhamento em tempo não superior a 6 meses e, nestes, a sobrevida foi estatisticamente maior.

Em meta-análise realizada por Singal e cols (115), buscando avaliar o intervalo ideal para acompanhamento e realização de ecografia para rastreamento de lesões nodulares hepáticas, foi demonstrada uma adequação na identificação de lesões precoces em 70% quando utilizado intervalo de 6 meses.

Baseados nestes estudos, e considerando que o tempo médio de duplicação do CHC ser de 6 meses, a padronização do intervalo de vigilância recomendada é de 6 meses (116, 117). Meta-análise publicada recentemente por Chou e cols (118), avaliando estudos sobre vigilância de CHC, mostrou sensibilidade de 78% (60-89%, IC 95%) e especificidade de 93% (85-97%, IC 95%) para o uso da ecografia.

De acordo com os consensos americano e europeu para o manejo de CHC, o intervalo de tempo para realização de exames de vigilância, especialmente a ecografia abdominal é de 6 meses (88, 89).

A TC e a RM de abdome não devem ser realizadas rotineiramente para rastreamento e vigilância do CHC, visto se tratarem de métodos com custo mais elevado e não isentas de efeitos adversos. Entretanto, em pacientes obesos,

naqueles com ascite ou fígado grosseiramente nodular, a avaliação ultrassonográfica é, tecnicamente, mais difícil e um dos exames anteriores poderá ser empregado na investigação (119, 120).

A TC de abdome mostra sensibilidade superior e especificidade equivalente à ecografia (83% e 91%, respectivamente) para detecção de CHC (121). A RM de abdome é alternativa à TC, com sensibilidade e especificidade semelhantes (86% e 89%, respectivamente), mas sem necessidade de uso de contraste iodado ou radiação ionizante (118). Estudo retrospectivo com 700 pacientes com nódulo único à TC, verificou que a combinação de RM levou ao diagnóstico de lesões adicionais em 16% dos casos e mudou o plano terapêutico em 13% destes (122). Com o uso de contraste, gadolínico, a taxa de detecção de lesões com diâmetro inferior a 2cm pode aumentar para 93%. Ressalta-se que esta conduta não é isenta de riscos, podendo acarretar em fibrose nefrogênica em pacientes com injúria renal (123).

A TC de abdome com técnica helicoidal ainda é considerada o exame de escolha por muitos radiologistas, visto o custo mais elevado e maior tempo necessário para adquirir imagem de boa qualidade com RM. No entanto, a qualidade da avaliação por RM é superior (118, 124).

2. Justificativa

Pacientes com doença hepática crônica e, em especial, com cirrose apresentam risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, complicação esta que pode ocasionar piora da morbimortalidade.

No Brasil, dados sobre incidência de carcinoma hepatocelular são escassos de modo que, em regra, as estimativas e condutas são inferidas tendo por base resultados de trabalhos internacionais. Desta forma, estudos de base nacional são necessários para auxiliar na compreensão do comportamento do CHC em pacientes de risco.

3. Objetivos

3.1 Objetivo principal

Verificar a incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) na população de pacientes com cirrose acompanhados em nível ambulatorial.

3.2 Objetivos secundários

Verificar o impacto do programa de vigilância sobre o diagnóstico de CHC.

Verificar a sobrevida dos pacientes com CHC acompanhados em nível ambulatorial.

4. Referências

1. Giannousis IP, Papatheodoridis GV, Deutsch MJ, Manolakopoulos SG, Manesis EK, Koskinas JS, et al. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(2):172-9.
2. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-8.
3. Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res*. 2010;16(4):193-201.
4. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths:Final Data for 2013. *National Vital Statistics Report 2013*; 64(3): 1-119.
5. Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2013;145(2):375-82.e1-2.
6. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014;34(6):844-9.
7. Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):119-52.
8. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):787-99.
9. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S15-24.
10. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62.
11. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):960-7.
12. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001;35(2):195-9.
13. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012;307(8):832-42.
14. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1620-30.
15. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2086-102.
16. de Franchis R, Faculty BV. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762-8.
17. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver functions tests? An old question revisited. *J Hepatol*. 2001;35(2):290-4.
18. Quinn PG, Johnston DE. Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *Gastroenterologist*. 1997;5(1):58-77.

19. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology*. 2000;32(3):477-81.
20. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers*. 2011;31(3):129-38.
21. Daruich J, Gadano A, Fainboim H, Pessoa M, Cheinquer H. [Latin American guideline for the treatment of chronic hepatitis B]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;37(3):168-77.
22. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
23. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-33.
24. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1977; 337(24):1733-45.
25. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*. 2008;10(4):91.
26. Souza LA, Mattos AA, Fiorini M, Ribeiro P, Tovo CV. Clinical outcome of a patient cohort with acute hepatitis B. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(5):718-20.
27. Sherman M. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 3:S6-9.
28. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*. 2009;16(7):453-63.
29. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000;18 Suppl 1:S17-9.
30. Díez-Padrisa N, Castellanos LG, PAHO Viral Hepatitis Working Group. Viral hepatitis in Latin America and the Caribbean: a public health challenge. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;34(4):275-81.
31. Carvalho JR, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JMda. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática - Brasil, 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23(4):10.
32. Souto F. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. *Gastroenterol Endosc Digest*. 1999;18(4):8.
33. Barros Júnior GM, Braga WS, Oliveira CM, Castilho MaC, Araújo JeR. Occult hepatitis B: prevalence and clinical characteristics in a population with high endemicity of hepatitis B infection in the western Brazilian Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):596-601.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 60 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2012. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais [Internet]. 2012. Available from: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2012>.

36. Ximenes RA, Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2010;26(9):1693-704.
37. World Health Organization. WHO, Media Centre. Hepatitis C. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>.
38. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147-71.
39. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
40. Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014;13 Suppl 2:s4-66.
41. Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, Donato BM, Jiménez-Mendez R, Castañeda-Hernández G, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Ann Hepatol*. 2012;11(5):623-35.
42. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:60.
43. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis*. 2009;29(2):188-99.
44. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S79-86.
45. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48(2):200-7.
46. Fuller E, Jotangia D, Farrell M. Alcohol misuse and dependence. *Adult Psychiatric Morbidity in England, 2007*. Leeds: NHS Information Centre for Health and Social Care; 2009.
47. McManus S, Meltzer H, Brugha T, Bebbington P (eds). *Adult Psychiatric Morbidity in England, 2007: Results of a Household Survey*. The NHS Information Centre for Health and Social Care, 2009.
48. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830-42.
49. Pan American Health Organization (PAHO). *Regional status report on alcohol and health in the Americas*. Washington DC: PAHO; 2015. Available from: http://www.paho.org/HQ/index.php?option=com_content&view=article&id=11108%3A2015-regional-reportalcohol-health&catid=1428%3AAlcohol-substance-abuse-publications&Itemid=41530&lang.
50. Laranjeira R, Pinsky I, Sanches M, Zaleski M, Caetano R. Alcohol use patterns among Brazilian adults. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010;32(3):231-241.

51. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med*. 2007;7(2):119-24.
52. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52.
53. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85.
54. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
55. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
56. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1682-98.
57. Brahm B J, Brahm S M, Castillo P R. Hígado graso no alcohólico: principal causa de enfermedad hepática ambulatoria en un centro privado en Chile. Estudio prospectivo marzo-julio 2010. *Gastroenterol latinoam*. 2011;22(3):4.
58. Parise E, Salgado A, Secaf R, Cerri L, Cerri G. Prevalência de esteatose hepática em ultra-sonografia de abdome. *GED gastroenterol endosc dig*. 2003;22(6):3.
59. Zamin I, de Mattos AA, Zettler CG. Nonalcoholic steatohepatitis in nondiabetic obese patients. *Can J Gastroenterol*. 2002;16(5):303-7.
60. Losekann A, Weston AC, de Mattos AA, Tovo CV, de Carli LA, Espindola MB, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): Risk Factors in Morbidly Obese Patients. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25552-9.
61. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-44.
62. Hyysalo J, Männistö VT, Zhou Y, Arola J, Kärjä V, Leivonen M, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J Hepatol*. 2014;60(4):839-46.
63. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
64. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
65. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
66. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of Portal Hypertension: How and When. In: De Francis R, editor. *Portal Hypertension III Proceedings of the third Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Science; 2001. p. 36-64.

67. John JA, de Mattos AA, da Silva Miozzo SA, Comerlato PH, Porto M, Contiero P, et al. Survival and risk factors related to death in outpatients with cirrhosis treated in a clinic in Southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(12):1372-7.
68. D'Amico G. Stages Classification of Cirrhosis: Where Do We Stand? In: De Franchis R, editor. *Portal Hypertension V: Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop.* 5th. ed. Oxford.: Wiley-Blackwell.; 2011. p. 132-9.
69. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246-56.
70. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012;56(4):810-8.
71. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
72. Cabibbo G, Craxì A. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(4):352-5.
73. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47 Suppl:S2-6.
74. Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol.* 2010;9(1):63-9.
75. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA, Group BHS. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(12):1285-90.
76. Cheng X, O'Neill HC. Oncogenesis and cancer stem cells: current opinions and future directions. *J Cell Mol Med.* 2009;13(11-12):4377-84.
77. Steinberg P, Frank H, Odenthal M, Dienes HP, Seidel A. Role of the Ha-ras gene in the malignant transformation of rat liver oval cells. *Int J Cancer.* 1997;71(4):680-5.
78. Wang C, Yang W, Yan HX, Luo T, Zhang J, Tang L, et al. Hepatitis B virus X (HBx) induces tumorigenicity of hepatic progenitor cells in 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine-treated HBx transgenic mice. *Hepatology.* 2012;55(1):108-20.
79. Chiba T, Zheng YW, Kita K, Yokosuka O, Saisho H, Onodera M, et al. Enhanced self-renewal capability in hepatic stem/progenitor cells drives cancer initiation. *Gastroenterology.* 2007;133(3):937-50.
80. Chiba T, Seki A, Aoki R, Ichikawa H, Negishi M, Miyagi S, et al. Bmi1 promotes hepatic stem cell expansion and tumorigenicity in both Ink4a/Arf-dependent and -independent manners in mice. *Hepatology.* 2010;52(3):1111-23.
81. Kitisin K, Pishvaian MJ, Johnson LB, Mishra L. Liver stem cells and molecular signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Cancer Res.* 2007;1(4 Suppl 2):S13-21.
82. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
83. Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):123-35.

84. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
85. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008. *Hepatology*. 2012;55(2):476-82.
86. Giannini EG, Cucchetti A, Erroi V, Garuti F, Odaldi F, Trevisani F. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: how best to do it? *World J Gastroenterol*. 2013;19(47):8808-21.
87. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
88. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
89. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
90. Wilson J, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. In: Geneva WC, editor. *Public Health Papers*. 34. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968. p. 22-473.
91. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*. 2004;7(5):518-28.
92. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ*. 1992;146(4):473-81.
93. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med*. 1996;101(4):422-34.
94. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
95. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35(3):421-30.
96. 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;13 Suppl 1:S4-40.
97. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
98. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):842-6.
99. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in

patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001;34(4):570-5.

100. Giannini EG, Marengo S, Borgonovo G, Savarino V, Farinati F, Del Poggio P, et al. Alpha-fetoprotein has no prognostic role in small hepatocellular carcinoma identified during surveillance in compensated cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56(4):1371-9.

101. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen.* 1999;6(2):108-10.

102. Kew M. Alpha-fetoprotein. In: Read A, editor. *Modern Trends in Gastroenterology.* 5. London: Butterworths; 1975. p. 91.

103. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int.* 2008;2(1):17-30.

104. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol.* 2001;34(4):603-5.

105. Giannini EG, Erroi V, Trevisani F. Effectiveness of α -fetoprotein for hepatocellular carcinoma surveillance: the return of the living-dead? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(4):441-4.

106. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010;4(2):439-74.

107. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2015;45(2).

108. Webb GJ, Wright KV, Harrod EC, Gorard DA, Collier JD, Evans AK. Surveillance for hepatocellular carcinoma in a mixed-aetiology UK cohort with cirrhosis: does α -fetoprotein still have a role? *Clin Med.* 2015;15(2):139-44.

109. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;39(6):1076-84.

110. Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med.* 2001;20(2):99-104.

111. Ishiguchi T, Shimamoto K, Fukatsu H, Yamakawa K, Ishigaki T. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1996;12(3):164-9.

112. 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;3(4):544-50.

113. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54(6):1987-97.

114. Han KH, Kim dY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(6):538-44.

115. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(1):37-47.

116. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters

complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology*. 1986;90(2):289-98.

117. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology*. 1985;89(2):259-66.

118. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697-711.

119. Ramachandran J. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 3):S50-6.

120. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(5):553-9.

121. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):67-73.

122. Kim HD, Lim YS, Han S, An J, Kim GA, Kim SY, et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with gadoxetic acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1371-82.

123. Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology*. 2012;264(3):761-70.

124. Vilgrain V, Van Beers BE, Pastor CM. Insights into the diagnosis of hepatocellular carcinomas with hepatobiliary MRI. *J Hepatol*. 2016;64(3):708-16.

5. ARTIGO

(Elaborado segundo as normas de publicação da revista *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*)

Incidência do Carcinoma Hepatocelular em Pacientes Cirróticos atendidos em Nível Ambulatorial

Incidence of Hepatocellular Carcinoma in cirrhotic patients treated at outpatient level

Título resumido: Incidência do Carcinoma Hepatocelular em Cirróticos

Marcelo C Appel-da-Silva^a, Suelen Aparecida S Miozzo^a, Isabella A Dossin^a,
Cristiane V Tovo^a, Fernanda SB de Araújo^b Angelo A de Mattos^a

a- Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS

b- Serviço de Ecografia, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, RS

Contato para Correspondência:

Marcelo Campos Appel da Silva

Rua Dona Laura, 87 / 202

CEP 90430-091 - Porto Alegre, RS

E-mail: marceloappel@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivos: verificar a incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) em uma coorte de pacientes com cirrose acompanhados em nível ambulatorial.

Metodologia: foi realizado estudo de coorte retrospectiva, com pacientes acompanhados no ambulatório de Hipertensão Portal, no período de março de 2005 a março de 2014, sendo realizadas ecografia e determinação de alfa-fetoproteína sérica periódicas. A incidência cumulativa de CHC e a sobrevida dos pacientes foram avaliadas através de curva de Kaplan-Meier.

Resultados: foram incluídos 453 pacientes com cirrose durante o período do estudo. Na população avaliada houve predomínio do sexo masculino (57,6%) e a média de idade foi de 55 anos. O vírus da hepatite C e o etilismo foram as principais etiologias da cirrose. No seguimento foi diagnosticado CHC em 75 pacientes (16,55%), sendo estimada uma incidência cumulativa de 2,6% no primeiro ano, 15,4% no quinto ano e de 28,8% em 10 anos. Mais pacientes foram classificados com estágio tumoral precoce quando aderiram ao programa de vigilância com intervalo dos exames realizados em até 6 meses ($p=0,05$). A sobrevida mediana foi de 102 meses no grupo de pacientes com CHC, comparada a 234 meses no grupo livre da complicação ($p=0,0009$). A análise multivariada demonstrou efeito protetor das estatinas no desenvolvimento de CHC.

Conclusão: o CHC é uma complicação frequente em pacientes com cirrose, sendo que um diagnóstico precoce favorece um tratamento curativo, motivando a aderência a programas de vigilância.

Palavras-chave: Cirrose Hepática; Carcinoma hepatocelular; Epidemiologia; Programas de Rastreamento.

ABSTRACT

Objective: the aim of this study was to evaluate the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in an outpatient cohort.

Methods: retrospective cohort with outpatients undergoing surveillance for HCC in the Portal Hypertension clinic between march 2005 and march 2014, through semiannual ultrasonography and alpha-fetoprotein. Cumulative incidence and survival were estimated through the Kaplan-Meier curve.

Results: a total of 453 patients were enrolled for analysis. Most patients were male (57.6%) and mean age was 55 years-old. Hepatitis C and alcoholism were the main etiologies of cirrhosis. HCC was diagnosed in 75 patients (16.55%), with an estimated cumulative incidence of 2.6% in the first year, 15.4% in the fifth year and 28.8% in the tenth year. Early-stage HCC was more often detected in patients who underwent surveillance with exams in no more than 6 months ($p=0.05$). Median survival was 102 months in HCC patients compared to 234 months in non-HCC patients ($p=0.0009$). Multivariate data analysis found protective effect of statin use against development of HCC.

Conclusion: HCC is a frequent complication in patients with cirrhosis. Early diagnosis favours curative treatment, motivating adherence to surveillance programs.

Keywords: Liver cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; Epidemiology; Surveillance.

Introdução

O câncer de fígado é a segunda principal causa de morte entre as neoplasias em geral, sendo que é o quinto câncer mais comum em homens e o nono em mulheres. Em 2012, a incidência mundial foi de 782.000 casos, com o relato de 745.000 mortes (1). Sabe-se que dentre as neoplasias primárias do fígado, o carcinoma hepatocelular (CHC) representa 70-85% dos casos e está associado a doenças hepáticas crônicas e/ ou cirrose em 70-90% dos casos (2, 3).

O CHC não tem distribuição geográfica uniforme, sendo sua incidência mundial variável conforme a região em estudo e, especialmente, a etiologia da doença hepática no cirrótico (3). Cerca de 80% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, sendo que 55% destes estão na China (4). Em regiões de alta endemia, como países da África Subsaariana e Ásia, a incidência anual é de cerca de 30/100.000 habitantes (4-6). Países mediterrâneos (Itália, Espanha e Grécia) tem incidência intermediária, com 10-20 casos/100.000 habitantes/ano. Áreas reconhecidas por ter baixa incidência de CHC (Austrália, América do Norte e América do Sul, Estados Unidos, Canadá e Reino Unido), com menos de 5 casos/100.000 habitantes por ano, vem apresentando aumento da incidência desta doença nos últimos anos. Nestas áreas, a prevalência crescente de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), o consumo de bebidas alcoólicas e maiores taxas de doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) são as principais causas (2, 3, 7-11).

Na América Latina, dados sobre incidência e características populacionais de pacientes com CHC são escassos (12). No Brasil, a realidade é semelhante. Um inquérito epidemiológico patrocinado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (13) mostrou que 1.405 pacientes receberam diagnóstico de CHC em período de acompanhamento de 6 anos. Destes, 43% tinham lesão precoce; 35%, intermediária; e 22%, avançada, conforme a classificação da BCLC (14). Naquele grupo de pacientes, 98% tinham cirrose e o VHC foi a etiologia responsável em 39%, seguida do álcool em 14%. Em nosso meio, a prevalência de CHC em coorte de pacientes cirróticos acompanhados em ambulatório foi de 17%, tendo o VHC como principal fator etiológico (15).

É reconhecido que o rastreamento e vigilância para CHC através de ecografia abdominal pode detectar lesões em estágio mais precoce e proporcionar maior chance de tratamento aos pacientes, dado que deve estimular a aderência aos programas de vigilância (16-19). Apesar disso, estudos epidemiológicos nos Estados Unidos mostraram que a taxa de aderência a estes programas varia entre 12% e 78,8% (20, 21), tendo como justificativa fatores socioeconômicos e a falta de políticas de saúde centradas nesta doença (22).

O objetivo deste trabalho foi verificar a incidência de CHC e a importância de programa de vigilância em pacientes com cirrose acompanhados em nível ambulatorial em um hospital terciário na região sul do Brasil.

Métodos

Foi realizado estudo de coorte observacional e retrospectivo, com dados obtidos através de revisão de prontuários. Foram incluídos todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de cirrose, em acompanhamento no ambulatório de Hipertensão Portal do Complexo Hospitalar Santa Casa, no período de março de 2005 a março de 2014. Foram considerados critérios de exclusão: coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV); realização prévia de transplante de órgãos; diagnóstico de CHC já no primeiro atendimento; e aqueles pacientes sem registro adequado de informações e/ou com tempo de seguimento inferior a um ano.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido com base em achados clínicos, exames laboratoriais, de imagem e/ou endoscopia digestiva alta ou através de exame anatomopatológico.

Todos os pacientes com cirrose realizavam rastreamento e vigilância para CHC, com solicitação de ecografia abdominal e dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) a cada 6 meses. Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de abdome com contraste eram realizadas em todos os pacientes com evidência de lesão nodular com diâmetro igual ou superior a 1cm à ecografia (23).

O diagnóstico de CHC baseou-se no achado radiológico típico em exame de TC e/ou RM contrastada de abdome, com o achado de lesão hipervascular na fase arterial, seguida de atenuação do contraste à fase venosa portal e tardia (*washout*). Casos inconclusivos foram encaminhados à realização de biópsia e avaliação histopatológica (23).

Pacientes com diagnóstico de CHC foram classificados de acordo com os critérios do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)(14).

Os prontuários foram revisados, determinando as características das variáveis estudadas e seus desfechos predeterminados ao longo do período estipulado, tendo como base os dados da primeira e última consulta. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, etiologia da doença hepática, classificações de Child-Turcotte-Pugh (24) e *Model of End-Stage Liver Disease* (MELD) (25), uso de medicações (estatinas), desenvolvimento de CHC, além do nível sérico de AFP.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) sob protocolo nº 367511/2011 e parecer nº14/2014.

O programa Microsoft® Office Excel 2010 foi utilizado para armazenamento dos dados; enquanto que o pacote estatístico IBM® SPSS (*Statistical Package for Social Science*), versão 22.0, foi utilizado para posterior análise dos resultados. A distribuição dos dados foi avaliada quanto à normalidade por meio do teste de Kolmogorov – Smirnov. Também foi utilizada a estatística descritiva, com determinação das médias e desvios-padrões para as variáveis quantitativas com distribuição normal da amostra, e mediana e intervalos inter-quartis se a distribuição não era normal. Frequência simples e relativa foram registradas para as variáveis categóricas.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: portadores de carcinoma hepatocelular e aqueles livres da complicação. Para comparar os grupos foram utilizados o teste *t* de Student, para variáveis com distribuição normal, e Mann-Whitney para variáveis sem distribuição gaussiana. Para as variáveis categóricas, foram aplicados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Para a avaliação do desempenho da AFP como ferramenta diagnóstica em pacientes com CHC foram calculadas a sensibilidade, a especificidade, a probabilidade pós-teste e a razão de probabilidades (*likelihood ratio*) por faixas

de valores. De forma complementar, foi realizada representação visual através de gráfico de *boxplot*, com distribuição de valores em faixa logarítmica e através de curva ROC. Curvas de Kaplan-Meier foram realizadas para a avaliação da incidência cumulativa e análise de sobrevida em período de seguimento de 10 anos, com significância estatística testada pelo *log-rank test*. Para obtenção do risco relativo (*Hazard ratio*, HR) com seu intervalo de confiança de 95%, foi utilizado um modelo de regressão de Cox. O nível de significância utilizado será de um $\alpha = 5\%$.

Resultados

Foram revisados 738 prontuários de pacientes, dos quais 105 foram excluídos por registro incompleto dos dados, 88 por terem hipertensão portal não-cirrótica, 54 por perda de seguimento e 14 por serem portadores do HIV. Dos 477 pacientes cirróticos incluídos para análise, 24 possuíam CHC desde o início do acompanhamento, sendo também excluídos da população a ser estudada. Desta forma, a amostra final analisada foi composta por 453 pacientes.

O diagnóstico de CHC foi confirmado em 75 pacientes (16,55%) durante o acompanhamento ambulatorial, em um tempo mediano de seguimento de 77,5 meses. Entre os 378 pacientes que não desenvolveram CHC o seguimento mediano foi de 58,4 meses.

Os dados demográficos e clínicos da população avaliada, quando estratificada entre o grupo com e sem diagnóstico de CHC, são apresentados na tabela 1. Os resultados mostraram que os dados de ambos os grupos eram semelhantes, exceto pelos níveis e AFP no início e final de acompanhamento.

Valores de AFP foram obtidos para 343 pacientes, dos quais 57 apresentavam diagnóstico de CHC (16,7%), tendo sido realizada estratificação por faixa de valores, conforme mostrado na tabela 2 e figura 1. Nesta análise, valores de AFP $>20\text{ng/mL}$ mostraram maior tendência ao diagnóstico de CHC, sendo a probabilidade maior quando acima de 50ng/mL . O desempenho da AFP no diagnóstico de CHC foi avaliado através de curva ROC, conforme mostrado na figura 2.

A incidência cumulativa de CHC foi analisada através de curva de Kaplan-Meier durante período de 10 anos, conforme demonstrado na figura 3. Durante o referido intervalo de tempo, 449 pacientes foram acompanhados. A incidência estimada de CHC foi de 2,6% no primeiro ano, 15,4% no quinto ano e 28,8% no décimo ano.

Entre os 419 pacientes que declararam não usar estatina, foram encontrados 73 (17,4%) casos de CHC, enquanto que entre os 34 que usaram foi encontrado apenas 1 caso (2,9%), $p=0,028$.

Na análise da sobrevida verificou-se uma mediana de 234 meses (19,5 anos) para o grupo sem CHC e 102 meses (8,5 anos) nos pacientes com CHC. Ao final do acompanhamento, 45% dos pacientes com CHC haviam evoluído para óbito, enquanto que no grupo sem CHC a percentagem foi de 24%, tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa ($p=0,0009$), conforme representado na figura 4.

O estadiamento dos pacientes com CHC, através dos critérios do BCLC, mostrou que 40 (53,3%) se apresentavam em estágio precoce, 26 (34,6%) em estágio intermediário e 9 (12%) em estágio avançado. Verificamos que apenas 50,7% pacientes com CHC haviam realizado ecografia em intervalo inferior ou igual a 6 meses. Quando comparado o estadiamento tumoral (precoce x não-precoce) com o intervalo de tempo entre ecografias, foi verificado maior número de casos com detecção de lesões em estágio precoce naqueles pacientes que mantiveram vigilância em período inferior ou igual a 6 meses ($p=0,05$), mas não foi encontrada diferença na sobrevida destes grupos de pacientes ($p=0,33$ – HR: 0,54 [0,15-1,89]).

Discussão

Reconhecendo o impacto da incidência do CHC em pacientes com cirrose e a escassez de dados na América Latina, buscamos verificar a importância de um programa de vigilância deste tumor em uma coorte de doentes acompanhados em nível ambulatorial no sul do Brasil.

No presente estudo, 75 dos 453 (16,55%) pacientes em acompanhamento desenvolveram CHC, resultado que difere dos 8,1% encontrados em uma coorte de pacientes seguidos em centro da região sudeste (26). Dados de outros países

mostram maior incidência do tumor na população avaliada, tendo sido encontrada incidência de 17,5% nos Estados Unidos (27) e de 27% em coorte italiana (28). Sendo o Brasil um país continental, a maior incidência observada na região sul poderia ser explicada por diferenças geográficas e/ou raciais, bem como particularidades relacionadas a fatores de risco e ao acesso a rede de saúde para rastreamento, acompanhamento e diagnóstico.

O predomínio do sexo masculino e a média de idade ao diagnóstico foram semelhantes ao descrito em trabalhos nacionais (13, 29, 30) e internacionais (12, 31, 32).

Na presente coorte, a etiologia da doença hepática não diferiu entre o grupo de pacientes com CHC e aqueles sem o tumor de fígado. A infecção pelo VHC e o álcool foram as principais responsáveis pelas etiologias de cirrose. No Brasil, a infecção crônica por VHC e o etilismo configuram importante problema de saúde pública (33, 34), a despeito de serem descritas regiões onde o VHB aparece como principal causa de cirrose e CHC (35). Llovet e cols (36) mostraram que na Europa e América do Norte, o VHC e o consumo de bebidas alcoólicas predominam sobre o VHB, diferentemente do que ocorre na Ásia e África.

A instituição de programas de vigilância em doentes com hepatopatia crônica ganhou força após publicação de Zhang e cols (37), demonstrando que a realização de ecografia de abdome e AFP a cada 6 meses era capaz de identificar pacientes com lesões em estágio mais precoce e aumentar a sobrevida em até 37% dos casos.

O acompanhamento ambulatorial de pacientes com cirrose tem como um dos objetivos a realização de rastreamento e vigilância para CHC, cuja abordagem varia de acordo com os consensos e diretrizes (31, 38-40). Recente reunião de especialistas da Sociedade Brasileira de Hepatologia (41) recomendou realização de ecografia abdominal a cada 6 meses, reservando a dosagem da AFP para locais que não dispuserem de ecografistas com experiência.

A AFP foi reconhecida como marcador tumoral para diagnóstico de CHC na década de 1970. Este biomarcador perdeu o prestígio frente a inúmeras publicações evidenciando sua baixa sensibilidade e especificidade para

identificação de lesões precoces, fato que levou à sua exclusão dos principais consensos no tema (31, 38, 40). Embora discutível, a Associação Asiática para Estudo do Fígado e a Sociedade Japonesa de Hepatologia mantiveram a recomendação de coleta seriada de AFP, entendendo que sua dosagem pode complementar a vigilância realizada por ecografia (39, 42). De qualquer forma, é reconhecido que a AFP pode desempenhar papel prognóstico no acompanhamento destes pacientes, uma vez que níveis elevados podem estar associados a tumores mais agressivos, multifocais, associados a trombose venosa portal e/ou metástases (43).

No estudo em foco os valores da AFP foram maiores em pacientes com CHC quando comparados àqueles sem esta doença. No entanto, o fato de não haver um valor de corte com sensibilidade e especificidade satisfatórias para diferenciar estas duas situações, faz com que o exame tenha pouca utilidade. Entendemos que a dosagem de AFP tem maior valor na consideração do prognóstico dos pacientes com CHC do que no seu diagnóstico (44).

A incidência de CHC vem crescendo no mundo, especialmente no ocidente, em decorrência da epidemia de obesidade e do maior número de pacientes com doenças hepáticas crônicas (45). Em nossa coorte, a incidência cumulativa de CHC foi de 2,6%, 15,4% e 28,8% no primeiro, quinto e décimo ano, respectivamente, com dados semelhantes ao encontrado em outras coortes de cirróticos (27, 46).

No presente estudo verificamos que mais pacientes foram diagnosticados com lesão precoce de CHC, conforme os critérios do BCLC, quando realizaram ecografia abdominal em intervalo de até 6 meses, embora sem diferença na sobrevida quando comparada ao grupo que realizou os exames de vigilância em maior intervalo de tempo. A dificuldade em demonstrar aumento da sobrevida com programas de vigilância deve-se a questões éticas envolvendo realização de estudos randomizadas e controlados. Na coorte aqui avaliada, embora a sobrevida fosse inferior a dos pacientes com cirrose sem CHC, não houve diferença entre aqueles que cumpriram o período convencional de vigilância em relação aos demais. Sangiovanni e cols (28) tiveram êxito em mostrar aumento na sobrevida de pacientes cirróticos acompanhados entre 1985 e 2011. Naquela coorte, pacientes tiveram a oportunidade de experimentar o avanço tecnológico

dos métodos de estadiamento tumoral, melhorando critérios de seleção para transplante hepáticos, ressecção e tratamento locorregional.

Outro resultado interessante foi a associação negativa entre o uso de estatina e desenvolvimento de neoplasia hepática. Diversos estudos avaliaram o efeito das estatinas em coortes de pacientes com hepatopatia crônica (47-54). Em todos os trabalhos foi descrito um efeito protetor, chamando a atenção para Chiu e cols (48) com obtenção de redução do risco de CHC em 38% dos casos.

Os achados do presente estudo enfatizam a elevada incidência de CHC em pacientes com cirrose, reforçando a importância do estímulo à aderência a programas de vigilância nesta população de pacientes.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes acompanhados em ambulatório			
Características	CHC	Sem CHC	p
	n=75	n=378	
Idade, anos	54,9 ± 10,7	53,2 ± 12,2	0,23
Sexo Masculino, n° (%)	44 (58,7)	217 (57,4)	0,90
Etiologia da Cirrose, n (%)			0,27
	VHC	35 (46,6)	132 (35)
	Álcool	16 (21,3)	93 (24,6)
	VHC + álcool	15 (20,0)	74 (19,6)
	VHB	2 (2,7)	3 (0,8)
	VHB + álcool	0 (0,0)	5 (1,3)
	DHGNA	1 (1,35)	7 (1,75)
	Criptogênica	1 (1,35)	12 (3,2)
	Outras	5 (6,7)	52 (13,75)
Child-Pugh inicial, n° (%)	n=74	n=377	0,81
	A	45 (60,8)	229 (60,7)
	B	22 (29,7)	119 (31,6)
	C	7 (9,5)	29 (7,7)
Child-Pugh final, n° (%)	n=75	n=367	0,38
	A	30 (40,0)	168 (45,8)
	B	25 (33,3)	127 (34,6)
	C	20 (26,7)	72 (19,6)
MELD inicial	n=60	n=292	
	11,2 (6 - 25)	12,0 (6 - 27)	0,12
MELD final	n=71	n=330	
	13,4 (6 - 31)	13,1 (6 - 45)	0,65
Alfa-fetoproteína inicial, ng/mL	n=69	n=261	
	6,1 (3,7 - 19,0)	4,0 (1,5 - 8,0)	0,01
Alfa-fetoproteína final, ng/mL	n=57	n=286	
	16 (4,9 - 187,0)	4,0 (2,5 - 7,8)	<0,001

VHC, vírus da hepatite C; VHB, vírus da hepatite B; DHGNA, Doença hepática gordurosa não-alcóolica; outros (hepatite autoimune, colangite biliar primária, hemocromatose, colangite esclerosante primária, deficiência de alfa-1-antitripsina); Alfa-fetoproteína registrada em mediana e amplitude interquartil (25;75%).

Tabela 2 – Probabilidade pré-teste, *likelihood ratio* (LR), probabilidade pós-teste, sensibilidade e especificidade de valores de AFP para diagnóstico de CHC

Valor de AFP (ng/mL)	Probabilidade Pré-teste	LR+	Probabilidade Pós-teste	Sensibilidade	Especificidade
< 6,0	16,55%	0,50	9,10%	66,70%	66,30%
6 – 19,9	16,55%	1,00	16,55%	45,60%	89,30%
20 – 50	16,55%	1,31	20,80%	35,10%	96,10%
>50	16,55%	10,03	66,80%	35,10%	96,10%

Figura 1 – Distribuição dos valores de AFP entre paciente com CHC e sem esta complicação, em escala logarítmica

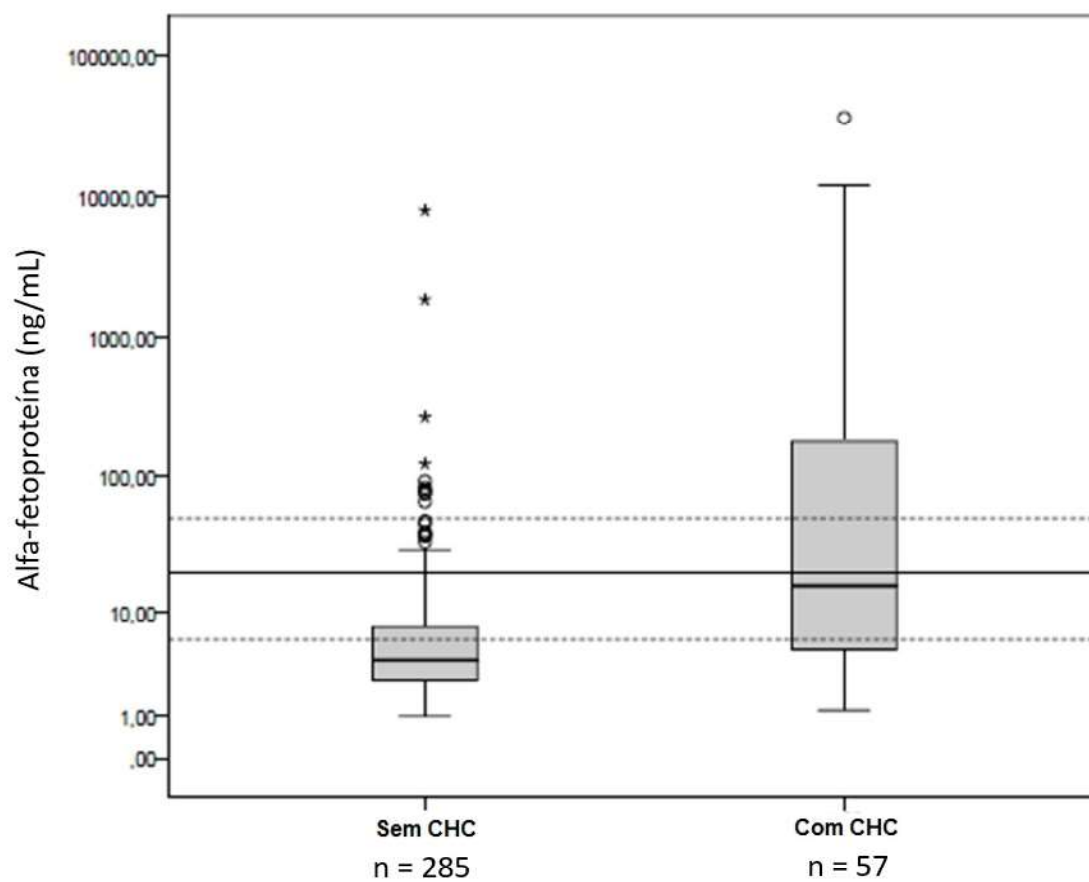


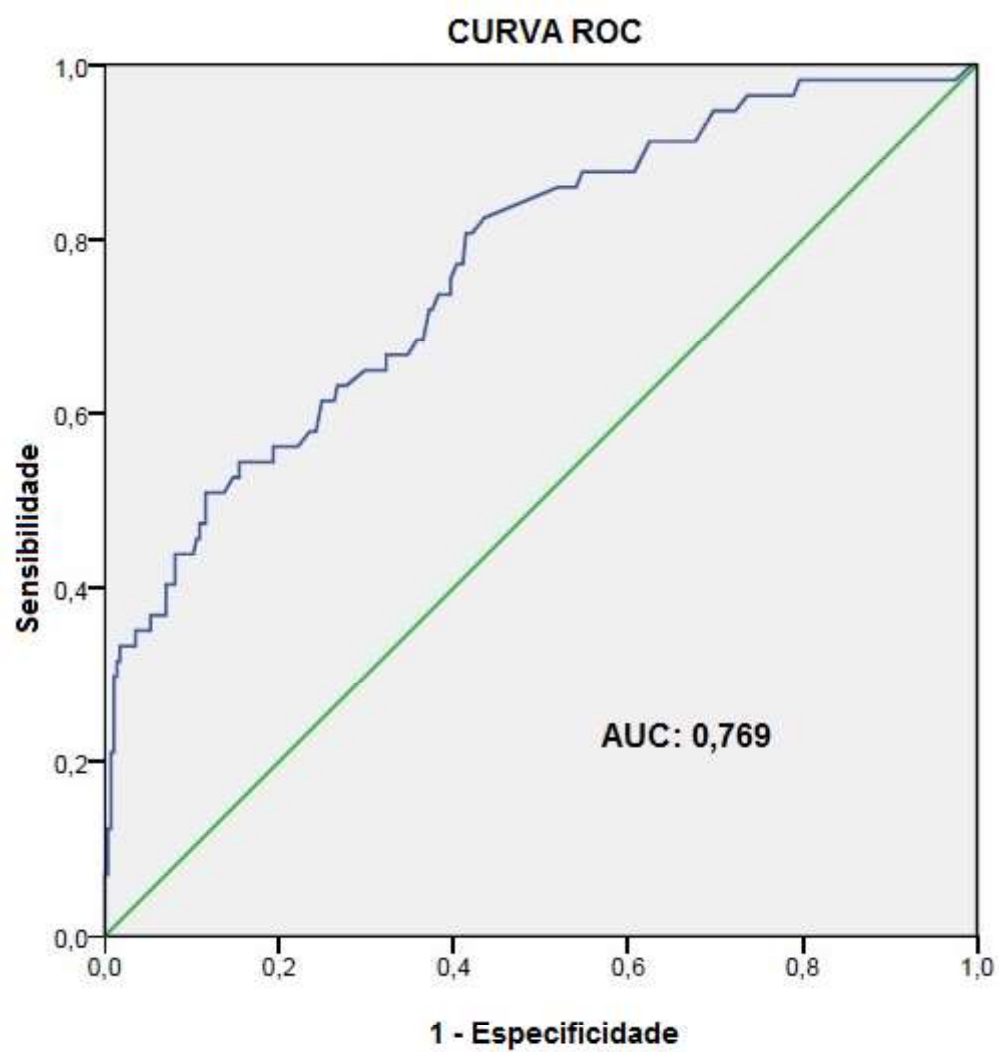
Figura 2 – Curva ROC da dosagem de AFP em pacientes com CHC

Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para incidência cumulativa de CHC em pacientes com tempo de seguimento de 10 anos

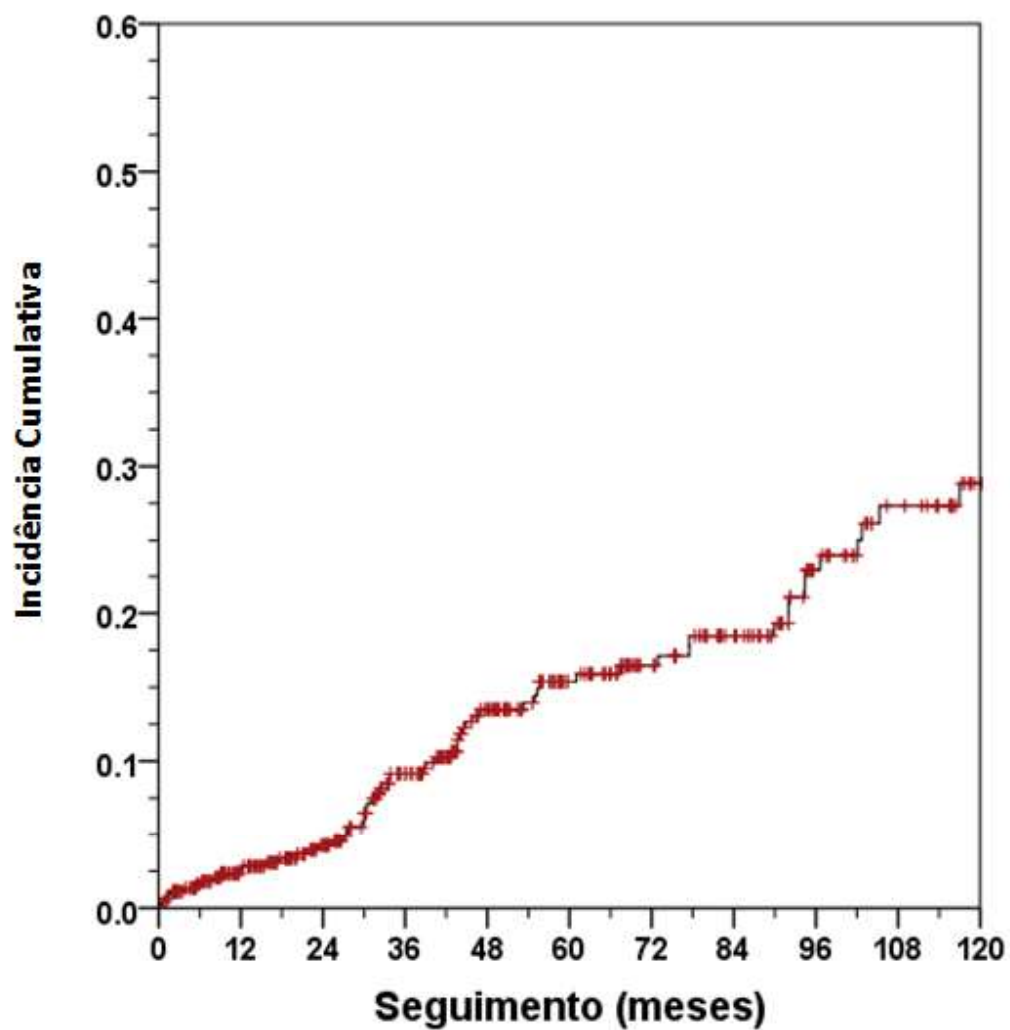
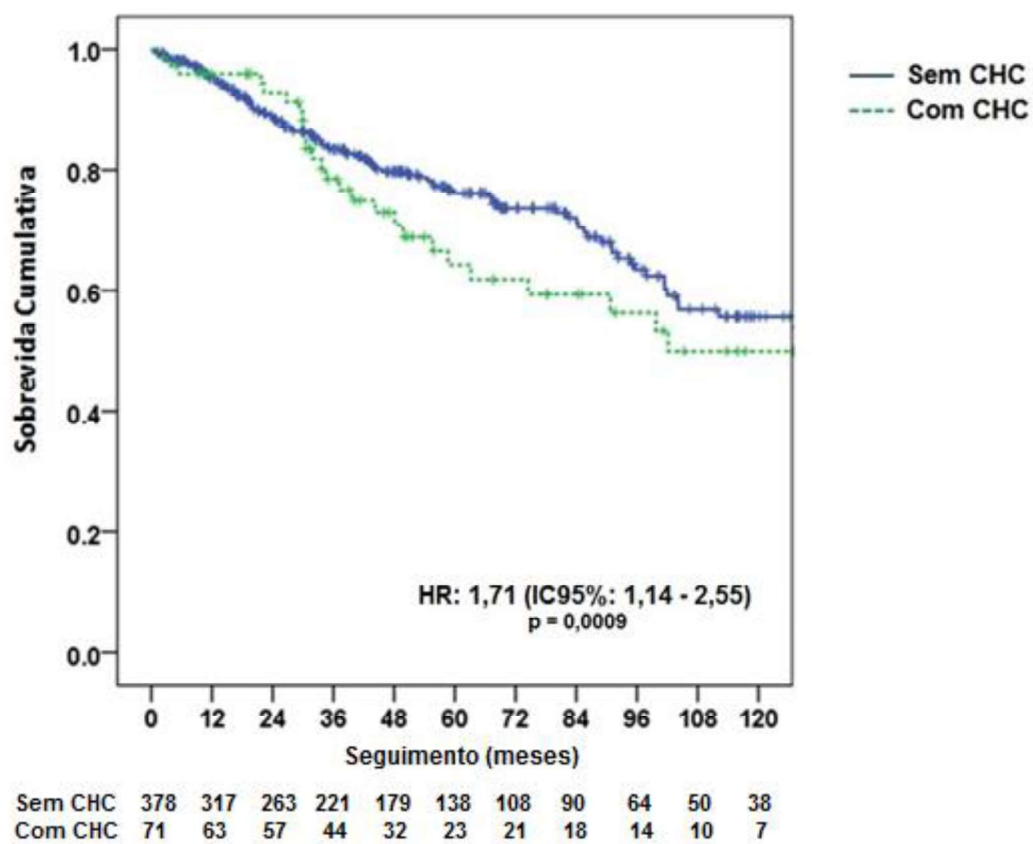


Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida cumulativa de pacientes com CHC com tempo de seguimento de 10 anos



Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Cabibbo G, Craxì A. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(4):352-5.
3. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47 Suppl:S2-6.
4. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
5. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):143-54.
6. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):273-7.
7. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
8. Kemp W, Pianko S, Nguyen S, Bailey MJ, Roberts SK. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(6):873-81.
9. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123(1):134-40.
10. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):817-23.
11. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):594-601.e1.
12. Fassio E, Míguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39(1):47-52.
13. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA, Group BHS. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1285-90.
14. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
15. John JA, de Mattos AA, da Silva Miozzo SA, Comerlato PH, Porto M, Contiero P, et al. Survival and risk factors related to death in outpatients with cirrhosis treated in a clinic in Southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(12):1372-7.
16. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(4):e1001624.

17. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, Sterling RK, Shiffman ML, Luketic VA, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med.* 2008;121(2):119-26.
18. Abe R, Okano J, Imamoto R, Fujise Y, Koda M, Murawaki Y. [Evaluation of the surveillance program for hepatocellular carcinoma]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2012;109(5):741-50.
19. Kuo YH, Lu SN, Chen CL, Cheng YF, Lin CY, Hung CH, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):744-51.
20. Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z, et al. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med.* 2011;154(2):85-93.
21. Tong MJ, Chavalitdhamrong D, Lu DS, Raman SS, Gomes A, Duffy JP, et al. Survival in Asian Americans after treatments for hepatocellular carcinoma: a seven-year experience at UCLA. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(3):e63-70.
22. Zhao C, Nguyen MH. Hepatocellular Carcinoma Screening and Surveillance: Practice Guidelines and Real-Life Practice. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(2):120-33.
23. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36.
24. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
25. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-71.
26. 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 ten-year cohort. *Ann Hepatol.* 2014;13(4):386-93.
27. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1972-8.
28. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology.* 2004;126(4):1005-14.
29. Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1997;39(3):165-70.
30. Teixeira A, Mentea E, Cantao C, Sankarankutty A, Souza F, Motta T, et al. Clinical Characteristics of 130 Patients With Hepatocellular Carcinoma Followed at a Tertiary Hospital From Brazil. *World Journal of Oncology.* 2012;3(4):8.
31. 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;13 Suppl 1:S4-40.

32. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol.* 2008;7(3):226-9.
33. Ferreira PR, Brandão-Mello CE, Estes C, Gonçalves Júnior FL, Coelho HS, Razavi H, et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(4):363-8.
34. Portugal FB, Campos MR, de Carvalho JR, Flor LS, Schramm JM, Costa MeF. Disease burden in Brazil: an investigation into alcohol and non-viral cirrhosis. *Cien Saude Colet.* 2015;20(2):491-501.
35. Gonçalves PL, Zago-Gomes MaP, Gonçalves CS, Pereira FE. Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma in Brazil: a report from the State of Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(5):559-63.
36. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
37. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417-22.
38. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
39. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010;4(2):439-74.
40. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-2.
41. Carrilho F, Mattos A, Vianey A, Vezozzo D, Marinho F, Souto F, et al. Brazilian Society of Hepatology Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(s2):2-14.
42. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2015;45(2).
43. Chan SL, Chan AT, Yeo W. Role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: prognostication, treatment monitoring or both? *Future Oncol.* 2009;5(6):889-99.
44. Schraiber LoS, de Mattos AA, Zanotelli ML, Cantisani GP, Brandão AB, Marroni CA, et al. Alpha-fetoprotein Level Predicts Recurrence After Transplantation in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(3):e2478.
45. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 4:5-13.
46. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer.* 1999;85(10):2132-7.
47. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1601-8.

48. Chiu HF, Ho SC, Chen CC, Yang CY. Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):894-8.
49. Tsan YT, Lee CH, Ho WC, Lin MH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1514-21.
50. Singh S, Singh PP, Roberts LR, Sanchez W. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(1):45-54.
51. Singh S, Singh PP. Statins for prevention of hepatocellular cancer: one step closer? *Hepatology*. 2014;59(2):724-6.
52. Lai SW, Liao KF, Lai HC, Muo CH, Sung FC, Chen PC. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(6):485-92.
53. Björkhem-Bergman L, Backheden M, Söderberg Löfdal K. Statin treatment reduces the risk of hepatocellular carcinoma but not colon cancer-results from a nationwide case-control study in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1101-6.
54. McGlynn KA, Divine GW, Sahasrabudde VV, Engel LS, VanSlooten A, Wells K, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(5):523-7.

6. CONCLUSÃO

A incidência de CHC foi de 16,55% entre os pacientes acompanhados no período de 2005 a 2014, sendo estimada uma incidência cumulativa no primeiro, quinto e décimo anos, 2,6%, 15,4% e 28,8%, respectivamente.

O impacto do programa da vigilância do CHC em pacientes com cirrose foi demonstrado pela maior taxa de detecção de lesões precoces entre pacientes que realizaram ecografia e dosagem de AFP em intervalo de até 6 meses.

A sobrevida mediana dos pacientes com CHC foi de 102 meses, sendo a mesma inferior a dos pacientes com cirrose sem esta complicação (234 meses).