Celso Eduardo Lourenço Matielo

Carcinoma hepatocelular de pequeno tamanho e cirrose hepática pelo vírus da
hepatite c
estudo caso-controle de variáveis clínicas e laboratoriais

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Gastroenterologia
Clínica

Orientador: Prof Dr Flair José Carrilho

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Matielo, Celso Eduardo Lourenço

Carcinoma hepatocelular de pequeno tamanho e cirrose hepática pelo vírus da hepatite C : estudo caso-controle de variáveis clínicas e laboratoriais /

Celso Eduardo Lourenço Matiello. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Flair José Carrilho.

Descritores: 1.CARCINOMA HEPATOCELULAR 2.CIRROSE HEPÁTICA
3.HEPATITE C 4.ESTUDOS DE CASOS E CONTROLES 5.ANÁLISE
MULTIVARIADA

USP/FM/SBD-198/05

"A mente que se abre a uma nova idéia jamais
voltará ao seu tamanho original."

Albert Einstein

Dedicatória

À minha esposa Regina, pelo amor, carinho, compreensão e ajuda em todas as etapas das nossas vidas e por trazer a esperança e a certeza da vida eterna.

Aos meus pais, Leônia e Roque, que me deram a base e todas as ferramentas necessárias para construir meu futuro e me ensinaram os valores da verdade, do caráter, da perseverança e da fé.

Aos meus irmãos, Cláudio e Mário, pela amizade de todos os momentos.

À minha cunhada Ana Lúcia, aos meus sogros
Vera e Renato pela ajuda, apoio e carinho
sempre que precisei.

À minha cunhada Paula, por estar sempre
presente.

Aos meus sobrinhos Heidi e Denis por
trazerem alegria a todos nós.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Flair José Carrilho, que sempre me incentivou e orientou a realização desta dissertação, com confiança, paciência e sabedoria.

À Doutora Denise Cerqueira Paranaguá-Vezzoso, pela perseverança, amizade, companheirismo e participação em toda elaboração deste estudo.

Ao Doutor José Eymard de Medeiros Filho por seu exemplo, amizade e sugestões.

À Doutora Suzane Kioko Ono Nita por sua colaboração fundamental na finalização deste.

Ao Doutor Alberto Queiroz Farias, pela objetividade e colaboração.

Aos Professores Doutores Luiz Caetano da Silva e Venâncio Avancini Ferreira Alves, pelas observações construtivas.

Ao Doutor Evandro Sobroza de Mello, pela atenção e sugestões.

Aos Doutores Marta Mitiko Deguti e Luis Cláudio Alfaia Mendes pelo apoio e companheirismo nas atividades ambulatoriais.

Aos meus colegas pós-graduandos: Suzete Notaroberto, Cláudia Megumi Tani, Luciana Oba Onishi Kikuchi, Regiane Saraiva de Souza Melo Alencar e Fabio Kassab, pelo companheirismo e encaminhamento de pacientes que participaram de tal estudo.

À Senhora Júlia Fukushima pela realização dos cálculos estatísticos.

Às Senhoras Fátima Gomes, Sônia Maria Tozetti, Cláudia de Arruda, Fabiana Renata Soares Bispo e ao Senhor Ivan Roberto de Arruda Júnior pela ajuda nesta trajetória.

Aos colegas e Doutores Helena Atroch Machado e Ricardo Correa Barbuti, por me disponibilizarem um tempo maior para a realização desta dissertação.

A Deus por tornar tudo possível.

Este estudo recebeu o suporte financeiro do Projeto Hepatologia-Hepatites / Câncer da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com recursos do Alves de Queiroz *Family Fund for Research*

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

RESUMO

SUMMARY

ÍNDICE	página
1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Considerações iniciais	01
1.2 Epidemiologia	01
1.3 Fatores de risco	03
1.3.1 Cirrose hepática	03
1.3.2 Infecção crônica pelo Vírus da Hepatite B (VHB)	03
1.3.3 Aflatoxina	04
1.3.4 Álcool	05
1.3.5 Hemocromatose	05
1.3.6 Cirrose criptogênica	05
1.3.7 Tabagismo	06
1.3.8 Contraceptivos orais	07
1.3.9 Outros fatores	07
1.3.10 Relação com Vírus da Hepatite C (VHC)	07
1.4 História natural e Prognóstico	08
1.5 Rastreamento e Diagnóstico	09

1.6	Impacto na sobrevida	11
2.	OBJETIVOS	14
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	15
3.1	Casuística	15
3.1.1	Critérios de inclusão	15
3.1.1.1	Grupo Caso	15
3.1.1.2	Grupo Controle	18
3.1.2	Critérios de exclusão	19
3.2	Métodos	20
3.2.1	Clínicas	20
3.2.2	Laboratoriais	22
3.3	Aspectos éticos	24
3.4	Análise estatística	24
4.	RESULTADOS	26
4.1	Variáveis clínicas	26
4.2	Variáveis laboratoriais	31
4.3	Resultado do ajuste do modelo de regressão logística	38
5.	DISCUSSÃO	43
5.1	Variáveis clínico-demográficas	44
5.2	Variáveis clínicas	46
5.3	Variáveis laboratoriais	50
5.4	Análise multivariada	55
6.	CONCLUSÃO	58
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

ANEXO

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Sensibilidade e Especificidade de acordo com a probabilidade de CHC	39
Gráfico 2	Curva ROC de Sensibilidade e Especificidade para o diagnóstico de CHC	40
Gráfico 3	Probabilidade de CHC de acordo com os níveis de AST e AFP	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis Demográficas nos Grupos CHC e CH	18
Tabela 2	Variáveis Clínicas nos Grupos CHC e CH	29
Tabela 3	Variáveis clínicas – classificação de Child-Pugh modificada nos Grupos CHC e CH	30
Tabela 4	Tratamento da Hepatite C nos Grupos CHC e CH	30
Tabela 5	Resposta Viroológica Sustentada ao Tratamento com Interferon no Grupos CHC e CH	31
Tabela 6	Variáveis Laboratoriais paramétricas nos Grupos CHC e CH	36
Tabela 7	Variáveis Laboratoriais não-paramétricas nos Grupos CHC e CH	37
Tabela 8	Marcadores de Infecção pelo Vírus B nos Grupos CHC e CH	37
Tabela 9	Valores de AFP nos Grupos CHC e CH	37
Tabela 10	Variáveis significantes à análise univariada	38
Tabela 11	Resultados do ajuste do modelo de regressão logística	38
Tabela 12	Valores de Corte para AST conforme níveis de AFP	42

RESUMO

CARCINOMA HEPATOCELULAR DE PEQUENO TAMANHO E CIRROSE HEPÁTICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C. ESTUDO CASO-CONTROLE DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quinta neoplasia maligna mais frequente no mundo, sendo que, em mais de 80% dos casos, seu aparecimento está relacionado à presença de cirrose hepática (CH). A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de cirrose hepática no mundo e, consequentemente, de CHC.

Este estudo caso-controle foi baseado na análise de variáveis clínicas, bioquímicas e sorológicas de 31 pacientes cirróticos pelo VHC com CHC de pequeno tamanho (≤ 3 cm, tamanho médio = 22 mm) comparando-os com grupo controle de 62 pacientes cirróticos pelo VHC sem CHC, pareados por idade e sexo. Os principais objetivos foram identificar marcadores auxiliares ao diagnóstico de CHC e desenvolver um modelo linear para o diagnóstico presuntivo de CHC de pequeno tamanho.

Os dados levantados foram submetidos à análise univariada. Demonstramos diferenças significantes entre os dois grupos com relação à presença de marcadores de infecção pregressa pelo vírus da hepatite B; às dosagens séricas de aspartato aminotransferase, de alanina aminotransferase, de gama-glutamil transpeptidase; à contagem de plaquetas, fibrinogênio plasmático, alfa-fetoproteína e resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon.

As variáveis significantes foram submetidas à análise multivariada com procedimento de regressão logística “*stepwise*” para ajustar o modelo linear.

Esta análise multivariada selecionou duas variáveis preditoras para o diagnóstico de CHC, a aspartato aminotransferase e a alfa-fetoproteína, com uma probabilidade de 0,26; sensibilidade de 74,2% e especificidade de 66,1%.

Entretanto este modelo linear, devido a sua baixa probabilidade, não pode ser empregado para o diagnóstico de CHC, porém potencializa a identificação de um grupo de pacientes com maior risco para o seu desenvolvimento, merecendo assim um programa de rastreamento mais cuidadoso.

SUMMARY

SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS C LIVER CIRRHOSIS. A CASE-CONTROL STUDY BASED ON CLINICAL AND LABORATORIAL DATA

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cause of cancer worldwide. In 80% of cases HCC develop in cirrhotic livers. Hepatitis C virus infection is considered one of the main causes of liver cirrhosis and HCC.

We conducted a case-control study involved 31 small HCC cases (≤ 3 cm, mean size = 22 mm) and 62 age and gender matched control HCV liver cirrhosis subjects. All included patients (case and controls) were HCV positive (confirmed by RT-PCR).

The present study was based on the comparison of clinical, biochemical and serological data in these patients. Our aims were to identify auxiliary parameters for the diagnosis of HCC and develop a linear model that predict the diagnosis of HCC.

Data were submitted to an univariate analysis. Significant differences between the groups were observed in relation to markers of hepatitis B past infection, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, platelet count, fibrinogen, alpha-fetoprotein and sustained response after Interferon therapy. The significant variables were submitted to a multivariate analysis with stepwise logistic regression procedure to adjust a linear model to estimate the probability of diagnosis of HCC.

Two significant variables to HCC prediction were found, the aspartate aminotransferase and alpha-fetoprotein adjusted a linear model that allows HCC diagnosis with 0,26 probability, 74,2% sensibility and 66% specificity. However, because this model has low probability, it cannot make the HCC diagnosis but allows identify the potential group of patients with major risk to rise HCC, so that deserves more accurate surveillance strategy.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Iniciais:

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a principal neoplasia maligna primária originada no fígado. Trata-se do quinto câncer mais comum no mundo, representando mais de 5% da totalidade dos tumores malignos, o quinto em prevalência em homens e o oitavo entre mulheres. Cerca de 500.000 casos novos são detectados anualmente. O número de óbitos por ano relacionados ao CHC aproxima-se de 1 milhão^{1, 2, 3, 4}. Dada a esta alta mortalidade, a sua detecção precoce é fundamental para promover uma terapêutica potencialmente efetiva, ou seja, a sua ressecção cirúrgica e o transplante hepático.

1.2 Epidemiologia

Do ponto de vista epidemiológico, o CHC é caracterizado por importantes variações de acordo com idade, sexo, raça e distribuição geográfica. Aproximadamente 80% dos casos surgem em países em desenvolvimento, mais pronunciadamente no Sudeste Asiático e na África Subsaariana. Áreas de incidências intermediária (3 a 10 casos por 100 mil habitantes) e alta (> 10 casos por 100 mil habitantes) são predominantemente endêmicas para a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB)^{5, 6, 7}. Por exemplo, na

China e em Moçambique, áreas de alta incidência, a prevalência do VHB na população é de 10 a 20%. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) predomina nas áreas de baixa incidência (< 3 casos por 100 mil habitantes), identificadas em países desenvolvidos. O Japão é exceção a este perfil, pois se trata de área de alta incidência, com 20 a 30 casos novos por 100 mil habitantes anualmente, e a infecção pelo VHC é altamente predominante nesses casos, presente em 80% dos pacientes com CHC⁷.

No Setor de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram identificados 84 casos de CHC entre 520 pacientes cirróticos submetidos a um programa de rastreamento com ultrassonografia abdominal e dosagem sérica de alfafetoproteína semestrais em um período de 5 anos, dos quais 67,1% estavam relacionados com a infecção pelo VHC, 17,8% com infecção pelo VHB, 7,1% com ingestão abusiva de álcool e os demais 7,1% com outras etiologias⁸.

O CHC é raramente visto em pacientes jovens, exceto em áreas onde o VHB é endêmico e o modo principal de adquiri-lo é a transmissão vertical. Desta forma, os casos observados nas áreas de alta incidência são de indivíduos uma a duas décadas mais jovens do que casos relatados em áreas de baixa incidência¹.

O CHC é duas a quatro vezes mais freqüente no sexo masculino, o que pode eventualmente ser explicado pela maior prevalência de doenças hepáticas em homens do que em mulheres^{2, 3, 6}.

1.3 Fatores de Risco

1.3.1 Cirrose Hepática

Vários estudos apontam o sexo masculino, a idade maior que 60 anos e a cirrose hepática (CH) como fatores de risco independentes para o desenvolvimento do CHC. A CH é o principal fator de risco, sendo que 80% dos pacientes diagnosticados com CHC são cirróticos. No levantamento realizado em nosso serviço, 96% dos pacientes com carcinoma eram cirróticos. A incidência anual de CHC entre pacientes com cirrose é de 3% a 10% e estudos com necropsia mostram uma prevalência do CHC de 20 até 80%. Os tumores que surgem em fígados não-cirróticos têm sido relacionados a fatores ambientais como a exposição a esteróides exógenos, aflatoxina, nitrosaminas, entre outros^{1, 9}.

1.3.2 Infecção Crônica pelo Vírus da Hepatite B (VHB)

O VHB permanece como a principal causa de base do CHC no mundo, com o risco relativo 100 vezes maior comparado a não-portadores do vírus. Este risco diminui se a infecção é adquirida na fase adulta¹.

O papel do VHB como carcinógeno hepático foi ilustrado pelo declínio da incidência de CHC após a introdução do programa de vacinação em massa para crianças em Taiwan¹⁰.

O CHC relacionado ao VHB pode ocorrer até na ausência de cirrose. A incidência anual de CHC em cirróticos pelo VHB é de 2% a 6,6%, enquanto é de 0,4% em pacientes não-cirróticos. Mesmo em pacientes que negativaram o AgHBs com surgimento de AntiHBs e/ou AntiHBc, foi identificado um risco 2,6 vezes maior que os controles em desenvolver CHC^{1,9}.

1.3.3 Aflatoxina

A contaminação de alimentos pela aflatoxina B1 (AFB₁), produzida pelos fungos *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus* se correlaciona com uma mutação específica no códon 249 do gene supressor tumoral p53.

Áreas geográficas de alta exposição à aflatoxina também são em grande parte endêmicas para o VHB, levando a um efeito sinérgico no desenvolvimento de CHC. Indivíduos nos quais foram identificados metabólitos da AFB₁ na urina têm o risco quatro vezes maior de desenvolver CHC enquanto naqueles que também são portadores de VHB há um aumento deste risco para 60 vezes^{1, 9, 11}.

1.3.4 Álcool

O consumo alto (>50 a 70g/dia) e prolongado de álcool é fator de risco para o CHC devido à predisposição para o desenvolvimento de cirrose hepática. Há poucas evidências de um efeito carcinogênico direto. A ingestão alcoólica aumenta também o risco nos casos associados à infecção pelo VHB ou VHC, mais que qualquer um dos dois isoladamente^{1, 2, 5, 9, 12}.

1.3.5 Hemocromatose

O risco relativo para o surgimento de CHC na hemocromatose após a evolução para cirrose é 219 vezes maior que na população geral. Relata-se uma incidência anual de 5%. Sexo masculino, consumo de álcool e infecção crônica pelo VHB são fatores associados. A sobrecarga de ferro é potencialmente mutagênica por causar estresse oxidativo e mutações pontuais no gene supressor tumoral p53^{1, 9, 13}.

1.3.6 Cirrose Criptogênica

Têm-se sugerido que muitos casos de cirrose criptogênica associados ao CHC representem formas mais graves da doença hepática gordurosa não-alcoólica, chamada mais comumente de esteatohepatite não-alcoólica (EHNA).

Entretanto não há estudos prospectivos de CHC em pacientes com EHNA. Além do mais, após a instalação de cirrose e CHC fica difícil identificar histologicamente os achados característicos de esteatohepatite.

Vários estudos caso-controle indicaram que pacientes com cirrose criptogênica e CHC tinham características próprias da EHNA como sexo feminino, obesidade e diabetes^{6, 14}.

A diabetes tem sido proposta como fator de risco tanto para hepatopatia crônica como para CHC através do desenvolvimento de doença hepática gordurosa. Em adição, ela está associada com níveis aumentados de insulina e “insulina grow factor” (IGF) que são fatores promotores do desenvolvimento de tumores¹⁵.

1.3.7 Tabagismo

Os resultados de mais de 50 estudos realizados em áreas de alto e baixo risco de CHC são inconsistentes com relação ao papel do tabagismo no seu desenvolvimento⁷.

1.3.8 Contraceptivos orais

Estudos retrospectivos mostraram que o uso de contraceptivos orais por um tempo superior a cinco anos aumenta o risco de CHC, mesmo na ausência de infecção viral⁷.

1.3.9 Outros fatores

Casos de CHC em pacientes com deficiência de alfa-1-antitripsina são relacionados à sua fase cirrótica. Outros fatores incluem cirrose biliar primária, glicogenose tipo 1, tirosinemia e exposições ao cloridrato de vinil e dióxido de tório⁹.

1.3.10 Relação com Vírus da Hepatite C (VHC)

A infecção pelo VHC ganhou grande importância na última década sendo responsável, juntamente com melhor manuseio clínico de pacientes cirróticos, pela incidência crescente dos casos de CHC^{1, 2, 7, 16}. O risco de CHC é cerca de 11 vezes maior em pacientes com sorologia positiva para VHC do que em controles negativos¹⁷.

Em geral o CHC surge após duas ou mais décadas de infecção pelo VHC, com risco restrito ao grupo de pacientes com fibrose avançada ou

cirrose. Fatores predisponentes incluem sexo masculino, idade avançada, co-infecção pelo VHB, abuso do álcool e possivelmente diabetes, além de transmissão transfusional. Os fatores relacionados ao vírus, como genótipo, teriam um menor papel^{1, 10, 17}.

O padrão de desenvolvimento do CHC entre pacientes infectados pelo VHC é difícil de ser determinado devido à escassez de estudos de coorte adequados por longos períodos. Uma vez que a cirrose está presente, a incidência anual é de 1% a 7%⁶.

A prevenção da progressão da hepatite crônica para cirrose é factível em 40% dos pacientes que têm resposta viral sustentada à terapêutica anti-viral, e esta interrupção no desenvolvimento de cirrose previne o CHC. Por outro lado, uma vez estabelecida a cirrose, o efeito preventivo dos agentes anti-virais não está provado^{1, 17, 18, 19, 20, 21}.

1.4 História Natural e Prognóstico

O prognóstico de CHC se modificou nas últimas décadas devido à sua detecção mais precoce. A maior parte dos pacientes morria dentro de um ano depois de feito o diagnóstico, independentemente do tratamento empregado. Em países desenvolvidos, sua detecção em estágios iniciais e conseqüente tratamento curativo podem ser atingidos em 30% a 40% dos pacientes. Portanto a avaliação do prognóstico tem que levar em consideração o estágio na época do diagnóstico^{1, 4}.

1.5 Rastreamento e Diagnóstico

Estudos de coorte demonstraram o aumento da detecção precoce do CHC bem como da aplicabilidade de tratamentos curativos. Para este fim, a maior parte dos grupos que estudam o tema preconiza o rastreamento baseado no uso da ultra-sonografia (US) abdominal e da dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) a cada seis meses^{1, 3, 4, 6}. Os dados disponíveis a respeito do crescimento tumoral sugerem que o tempo para uma lesão indetectável atingir 2 cm é de 4 a 12 meses. Desta forma, com o objetivo de detectar tumores menores que 3 cm, o intervalo aconselhado para realizar o exame por imagem é de 6 meses^{3, 4, 22, 23, 24}.

A alfa-fetoproteína não é considerada um bom teste de rastreamento pois sua sensibilidade é de 39% a 64% e sua especificidade atinge 76% a 91%, com um valor preditivo positivo de 9% a 32%²².

A sensibilidade da ultra-sonografia em detectar o CHC varia de 35% a 84% e especificidade e 93%, porém com valor preditivo positivo de 73%. Seu uso como rastreamento requer a realização do exame por operador especificamente treinado^{3, 4, 22, 23, 24, 25}.

Outros métodos de imagem como a tomografia helicoidal e a ressonância magnética com emprego de contraste apresentam uma acurácia superior a 80%, sendo relevantes também na avaliação da resposta ao tratamento. Eles têm substituído com êxito o emprego da angiografia uma vez que o uso do lipiodol como contraste não é confiável. É importante lembrar que

20% a 30% dos tumores intra-hepáticos, especialmente aqueles menores que 1 cm, não são diagnosticados no pré-operatório por quaisquer métodos^{3, 4, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}.

A abordagem diagnóstica proposta pela Associação Européia para Estudo do Fígado é empregada em nosso serviço e abrange a seguinte estratégia: em nódulos menores que 1 cm, os quais são malignos em menos de 50% dos casos, existe uma grande dificuldade diagnóstica; desta forma, recomenda-se um seguimento em intervalos menores, com US e AFP a cada 3 meses. Em nódulos entre 1 e 2 cm faz-se necessária a confirmação citohistológica; entretanto há 30% a 40% de falsos-negativo com a biópsia por agulha fina e, assim, uma biópsia negativa não descarta a malignidade devendo-se também reavaliar esses casos mais precocemente^{3, 4, 30}.

Os critérios diagnósticos não-invasivos devem ser aplicados somente a pacientes com cirrose e com nódulos suspeitos maiores que 2 cm. Nesses casos o diagnóstico de CHC é estabelecido pelo achado concomitante por dois métodos de imagem diferentes de um nódulo com hipervascularização arterial ou por um método de imagem positivo associado a dosagem sérica de AFP maior que 400 ng/dL^{3, 30, 31}.

1.6 Impacto na sobrevida

Foram realizados vários estudos prospectivos para a determinação da efetividade do rastreamento para o CHC. Em um estudo asiático, com indivíduos infectados pelo VHB, a sobrevida acumulativa em 3 anos foi de 36% para pacientes rastreados contra 0% para não rastreados, o que favorece tal estratégia. Um programa de rastreamento com nativos do Alasca VHB positivos detectou 15 CHCs ressecáveis em 20 pacientes rastreados^{22, 32}.

Estudos ocidentais, porém, não obtiveram tão bons resultados. Em um estudo italiano foi demonstrado um índice de ressecabilidade de 29% do CHC, entre 59 pacientes com tumores detectados via “screening”³³. Outro estudo italiano achou uma diferença significativa na sobrevida de 3 anos entre pacientes rastreados e não-rastreados (45% *versus* 32%, $p = 0,02$)³⁴. As principais razões para as diferenças encontradas nestes estudos são provavelmente relacionadas às diferentes etiologias e estágios da doença hepática entre os pacientes seguidos e os diferentes métodos de rastreamento utilizados. Nos Estados Unidos, até o momento, não existem estudos prospectivos examinando a eficácia do rastreamento para o CHC²³.

No Setor de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a implantação desse rastreamento ocasionou a modificação do perfil dos pacientes com CHC. No período de 1987 a 1993, aproximadamente 68% dos pacientes diagnosticados apresentavam tumores maiores que 5 cm. Já no período de 1999 a 2001, com um programa de rastreamento sistematizado e implementado, tornou-se

possível a detecção mais precoce dos casos de CHC, permitindo que 63% dos nódulos malignos diagnosticados fossem de tamanho inferior a 3 cm⁸.

A identificação de grupos de pacientes com diferentes fatores de risco para o seu desenvolvimento torna-se necessária a fim de justificar a custo-efetividade do rastreamento^{34, 35, 36, 37, 38, 39}. Em sua tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, Carrilho demonstrou a importância da identificação destes fatores baseando-se no estudo de pacientes com CHC, independente do seu tamanho, em comparação a cirróticos pareados por sexo e idade independentemente da etiologia. Deste modo, foi possível ajustar um modelo linear para predizer o diagnóstico de CHC com uma sensibilidade de 86,7% e uma especificidade de 90,2%, sendo as variáveis utilizadas: emagrecimento, dor no quadrante superior direito do abdome, dosagem de albumina sérica, contagem de plaquetas e histologia hepática demonstrando hiperplasia adenomatosa⁴⁰.

Em virtude do aprimoramento dos métodos de diagnóstico por imagem, permitindo a identificação de nódulos hepáticos mais precoces, com conseqüente modificação das características clínicas dos pacientes com CHC, acreditamos ser necessário a revalidação do modelo adaptado a essa nova realidade. No estudo proposto, procuraremos identificar possíveis fatores de risco através de análise caso-controle de portadores de VHC com carcinoma hepatocelular de pequeno tamanho (≤ 3 cm), pareando-os segundo idade e sexo com cirróticos de mesma etiologia sem neoplasia, que é a nossa principal população de cirróticos. O estudo desta população justifica-se pela elevada incidência de CHC nos pacientes com VHC e pela importância prognóstica do

diagnóstico dos tumores de pequeno tamanho, como supracitado, no que se refere à possibilidade de terapêutica radical.

2. OBJETIVOS

Através da análise caso-controle de portadores de VHC com carcinoma hepatocelular de pequeno tamanho (≤ 3 cm), pareando-os segundo idade e sexo com cirróticos de mesma etiologia, temos por objetivo:

- Identificar marcadores clínicos e laboratoriais auxiliares ao diagnóstico de CHC.
- Desenvolver um modelo linear para diagnóstico presuntivo de carcinoma hepatocelular de pequeno tamanho em cirróticos pelo vírus da hepatite C.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Critérios de inclusão

Entraram no presente estudo apenas pacientes com infecção pelo VHC, diagnosticada pela detecção sérica de anticorpos anti-VHC (método de ELISA segunda geração) e confirmada pela presença do RNA do VHC (método da reação de cadeia da polimerase – PCR), com o diagnóstico de cirrose hepática baseado na histologia e/ou por imagem ultra-sonográfica demonstrando alterações de tamanho, superfície e textura hepáticas associadas a sinais sonográficos e/ou endoscópicos de hipertensão portal (aumento da veia porta, esplenomegalia e varizes de esôfago) bem como à presença de sinais clínicos de hepatopatia como ascite, eritema palmar e aranhas vasculares.

3.1.1.1 Grupo Caso

Foram selecionados 31 pacientes com cirrose hepática pelo VHC portadores de carcinoma hepatocelular até 3 cm de diâmetro, diagnosticados no Setor de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 1998 a março de 2003. O diagnóstico de CHC foi baseado nos seguintes critérios:

- a) Histológico, pela biópsia de nódulo hepático;
- b) Por métodos de imagem, pela detecção de nódulo caracteristicamente com hipervascularização arterial em pelo menos dois métodos de imagem diferentes;
- c) Bioquímico e por métodos de imagem, pela identificação de nódulo suspeito por pelo menos um método de imagem associado a uma dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) superior a 400 ng/dL.

O critério histológico foi empregado em nódulos entre 1 e 2 cm de diâmetro, onde há maior dificuldade diagnóstica pelos métodos não invasivos. A biópsia hepática também foi realizada em nódulos maiores que 2 cm onde havia dúvida diagnóstica, portanto sem preencher os demais critérios. Indivíduos que possuíam nódulos incompletos, geralmente até 1 cm de diâmetro e/ou com elevação progressiva de AFP, foram rastreados a cada 3 meses, e à identificação do aumento do mesmo, procedeu-se a biópsia.

Em todas as biópsias foi utilizada uma agulha tipo Tru-Cut®, com a punção guiada por ultra-sonografia. Em todos os pacientes realizamos duas punções: no nódulo propriamente dito e no parênquima adjacente. Num total de 19 biópsias, obtivemos o diagnóstico de CHC em 12 (63,1%). Os demais 7 casos foram incluídos baseando-se no aumento progressivo dos nódulos com conseqüente melhor definição por métodos de imagem (5 casos) e/ou aumento de AFP (2 casos). Não se realizou biópsias em pacientes com contra-

indicações formais ao procedimento, como a presença de ascite, contagem de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ ou tempo de protrombina inferior a 50%. Nestes casos, o diagnóstico foi também baseado nos demais critérios.

No critério por métodos de imagem caracterizamos o nódulo por ultrasonografia abdominal com doppler associado à Tomografia Computadorizada Helicoidal ou à Ressonância Magnética de abdome, ambas com emprego de contraste intra-venoso, iodado na tomografia e gadolínio na ressonância, para melhor definição do padrão angiográfico dos tumores.

Portanto o diagnóstico de CHC foi baseado apenas por critérios de imagem em 15 pacientes (48,3%); por histologia em 12 (38,7%) e pela associação dos métodos de imagem à dosagem sérica de alfa-fetoproteína em 4 casos (12,9%).

Este grupo foi formado por pacientes que possuíam até três nódulos hepáticos menores que 3 cm cada, cuja detecção foi realizada através de um programa de rastreamento semestral com US abdominal e dosagem sérica de alfa-feto proteína (AFP) ou que tenham sido encaminhados de outros serviços com diagnóstico de nódulos hepáticos suspeitos de CHC. O tamanho médio encontrado dos nódulos foi 22 mm. Todos os pacientes foram investigados quanto à presença de metástases à distância através de tomografia computadorizada de tórax e cintilografia óssea do corpo inteiro.

3.1.1.2 Grupo Controle

Selecionamos 62 pacientes com cirrose hepática pelo VHC sem CHC, a partir de um banco de dados que abrangia 796 pacientes cirróticos, de todas as etiologias, acompanhados no Setor de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estes pacientes sistematicamente foram submetidos ao rastreamento semestral para o CHC com dosagem sérica de alfa-fetoproteína e ultrassonografia abdominal, realizada sempre pela mesma médica com grande experiência na detecção de nódulos hepáticos, assegurando-se assim que estes pacientes não desenvolveram o CHC até pelo menos 6 meses após a data referente ao dados coletados.

Os pacientes foram pareados conforme sexo e idade (± 2 anos), numa proporção de 2 pacientes do grupo controle para 1 paciente do grupo CHC. A escolha dos pacientes do grupo controle foi feita, após o pareamento, de forma aleatória.

Desta forma, caracterizamos os grupos de acordo com o sexo e idade, demonstrados na Tabela 1:

Tabela 1: Variáveis Demográficas nos Grupos CHC e CH

Número de Casos (n)	Casos CHC	Controles CH
	31	62
Sexo = Fem / Masc	11 / 20	22 / 40
Idade = média $\pm$ DP (anos)	59,2 $\pm$ 8,5	59,8 $\pm$ 7,6

Conforme a Tabela 1, do total de 31 pacientes com diagnóstico de CHC (Grupo CHC), 20 (65%) eram homens e 11(35%) mulheres. Uma vez que no grupo controle (Grupo CH) os pacientes foram pareados por sexo e idade na proporção de 2 controles para cada caso de CHC, o número de homens foi 40 e o de mulheres 22, também com 65% e 35% dos casos, respectivamente.

Ainda na Tabela 1, no Grupo CHC, a idade mínima foi de 39 anos e a máxima de 76 anos, com a idade média de $59,19 \pm 8,5$ anos. No Grupo CH, a idade mínima foi de 38 anos e a máxima de 77 anos, com $59,76 \pm 7,65$ anos de média.

3.1.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos pacientes:

- Sem cirrose hepática;
- Com cirrose, porém sem infecção pelo VHC;
- Com cirrose hepática pelo VHC, mas com nódulos hepáticos que não foram confirmados como sendo CHC;
- Com cirrose hepática pelo VHC e CHC, porém com nódulos tumorais maiores que 3cm de diâmetro ou com mais de 3 nódulos com até 3cm de diâmetro;
- Com cirrose hepática, portadores de CHC, porém relacionados a outras etiologias: Hepatite B crônica, abuso do álcool, hemocromatose, hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, cirrose criptogênica, entre outras.

3.2 Métodos

Trata-se de um estudo caso-controle transversal onde os dados referentes aos pacientes de ambos os grupos foram levantados através da análise de prontuários do HC-FMUSP e de dados previamente organizados no Setor de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia Clínica.

No Grupo CHC, registrou-se as variáveis no momento ou até 2 meses antes do diagnóstico de neoplasia.

Todos os pacientes do Grupo Controle, como já citado, foram submetidos uma ultra-sonografia abdominal após 6 meses da coleta dos dados, assegurando-se assim que os mesmos não desenvolveram CHC.

Foram estudadas as seguintes variáveis:

3.2.1 Clínicas

3.2.1.1 Tratamento prévio da hepatite C: com ênfase na presença ou não de resposta ao tratamento. Os pacientes sem resposta ao tratamento e aqueles com resposta não sustentada foram considerados não respondedores;

3.2.1.2 Classe funcional da hepatopatia pela Classificação de Child-Pugh modificada: A, B ou C. Esta classificação leva em

consideração os seguintes parâmetros clínico-laboratoriais: dosagem de albumina sérica, de bilirrubina total, determinação do tempo e atividade de protrombina, presença de ascite e encefalopatia hepática. Para cada item é feita uma pontuação de 1 a 3 pontos, conforme estratificação pré-estabelecida, com um mínimo de 5 pontos e máximo de 15 pontos. Assim, são classificados como Child A os casos com 5 e 6 pontos, Child B com 7 a 9 pontos e Child C com 10 a 15 pontos.

3.2.1.3 Presença ou não de varizes de esôfago;

3.2.1.4 Presença ou não de complicações: hemorragia digestiva alta, ascite, encefalopatia hepática e peritonite bacteriana espontânea (PBE).

3.2.1.5 Antecedente de abuso de álcool, considerando-se relevante a ingestão média maior ou igual a 50 g/dia de álcool etílico por um período superior a 10 anos⁴⁰.

3.2.1.6 Relato de dor em quadrante superior direito do abdome e emagrecimento superior a 10% do peso no período de 1 mês.

3.2.2 Laboratoriais:

3.2.2.1 Marcadores de infecção pelo vírus da Hepatite B: AgHBs, AntiHBc total e AntiHBs, pelo método imunoenzimático;

3.2.2.2 Níveis de alfa-fetoproteína (AFP), pela técnica de eletroquimioluminescência; valores normais até 10 ng/dL.

3.2.2.3 Bilirrubina total pelo método colorimétrico automatizado; valores normais até 1,0 mg/dL.

3.2.2.4 Aspartato aminotransferase (AST) por método colorimétrico automatizado. Valores normais: mulheres 10 – 30U/L; homens 10 – 34U/L.

3.2.2.5 Alanina aminotransferase (ALT) por colorimétrico automatizado. Valores normais: mulheres 10 – 36U/L; homens 10 – 44U/L.

3.2.2.6 Fosfatase alcalina (FA) por método cinético automatizado. Valores normais: mulheres 32 – 104U/L; homens 45 – 122U/L.

3.2.2.7 Gama-glutamil transpeptidase (gamaGT), pelo método cinético automatizado.. Valores normais: mulheres 7 – 32U/L; homens 11 – 50U/L.

- 3.2.2.8 Albumina, através de fracionamento eletroforético realizado em fitas de acetato de celulose com leitura final em densiômetro; valores normais entre 3,5 e 5g/dL.
- 3.2.2.9 Fibrinogênio, através da quantificação da velocidade de conversão do fibrinogênio em fibrina pela adição de trombina ao plasma. Valores normais até 150mg/dL.
- 3.2.2.10 Contagem de plaquetas, utilizando-se contador automático e análise morfológica pelo método microscópico de Brecher e Cronkite; valores normais entre 150 mil e 450 mil/mm³.
- 3.2.2.11 Perfil de ferro (saturação de Ferro e ferritina), através de método colorimétrico automatizado; Valores normais: saturação de ferro – 20 a 40%; ferritina – mulheres até 125mg/dL; homens até 300mg/dL.
- 3.2.2.12 Tempo e atividade de protrombina, pelo método de Quick e determinação do padrão normal do dia. Valores normais para a atividade de protrombina entre 70 e 100%.

Foi determinado também o tipo histológico e diferenciação do CHC, apenas para análise descritiva, classificando-o em bem, moderadamente ou pouco diferenciado. Dos 12 tumores confirmados à biópsia, 11 eram moderadamente diferenciados e apenas um bem diferenciado. A média de tamanho dos nódulos foi 22 mm.

Os resultados foram analisados estatisticamente com intuito de identificar fatores auxiliares à detecção precoce do CHC.

3.3 Aspectos éticos

O presente estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsink para pesquisa em seres humanos e após a aprovação do protocolo pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela CapPesq (Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP).

3.4 Análise estatística

Os dados supracitados foram registrados em planilha eletrônica utilizando-se o programa Microsoft Excel e, a partir desta tabulação, realizou-se o estudo estatístico.

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo valores absolutos (n) e relativos (%). A associação entre as variáveis foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher⁴¹.

As variáveis quantitativas foram apresentadas em tabelas contendo média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos. As médias das variáveis quantitativas, com distribuição normal, foram avaliadas com o teste t-Student. O teste não paramétrico utilizado para as variáveis sem distribuição normal foi o da soma de postos de Wilcoxon⁴¹.

As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram utilizadas para o ajuste do modelo de regressão logística com procedimento “stepwise” de seleção de variáveis⁴¹.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4.1 Variáveis clínicas (Tabela 2)

4.1.1 Consumo de álcool

Não houve também diferença entre os grupos no que se refere ao consumo de álcool. No Grupo CHC, 8 (26%) pacientes tinham história prévia de etilismo, enquanto que no Grupo CH o uso de etanol foi identificado em 15 (24%) pessoas ($p = 0,865$).

4.1.2 Presença de ascite, varizes de esôfago, hemorragia digestiva alta, peritonite bacteriana espontânea e encefalopatia hepática (Tabela 2).

Não houve diferenças entre os grupos no que se refere às complicações da cirrose hepática.

No Grupo CHC, 16 (52%) pacientes haviam desenvolvido ascite e, no grupo CH, 40 (65%) dos 62 pacientes apresentavam ascite ($p = 0,136$).

A presença de varizes esofágicas foi demonstrada em 20 (65%) pacientes do Grupo CHC e em 43 (69%) dos pacientes do Grupo CH ($p = 0,638$). Os grupos também foram iguais quanto ao total de indivíduos com

incidência de hemorragia digestiva alta de origem varicosa: 4 (13%) no Grupo CHC e 8 (13%) no Grupo CH ($p = 1,00$).

Apenas um número pequeno de pacientes havia apresentado encefalopatia hepática: 4 (13%) no Grupo CHC e 7 (11%) no Grupo CH ($p = 1$).

A incidência de PBE foi também muito pequena: apenas em 1 (3%) pacientes do Grupo CHC e em 2 (3%) pacientes do Grupo CH ($p = 1$).

4.1.3 Classe funcional

Os pacientes foram avaliados quanto à função hepática através da Classificação de Child-Pugh modificada. No Grupo CHC, 17(55%) pacientes eram Child A no momento do diagnóstico, 12 (39%) eram Child B e 2 (6%), Child C. No Grupo CH, classificou-se 44 (71%) pacientes como Child A, 16 (26%) como Child B e 2 (3%) como Child C. Não houve, mais uma vez, diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,299$) [Tabela 3].

4.1.4 Dor abdominal e emagrecimento

Avaliamos a presença de sintomatologia relacionada ao CHC discriminada pelas queixas de dor contínua em quadrante superior direito do abdome e emagrecimento. No Grupo CHC, nenhum paciente apresentava a dor mencionada e apenas 1 paciente (3%) referiu perda de peso maior que 10% do peso anterior em 1 mês de evolução. No Grupo CH, 1 paciente (1,6%) queixava-se de dor e 5 (8%) apresentavam emagrecimento. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,667$ e $0,344$ para dor e emagrecimento, respectivamente).

Tabela 2: Variáveis Clínicas nos Grupos CHC e CH

	CHC	CH	P
Total	31	62	
Varizes de Esôfago			
Sim	20 (65%)	43 (69%)	0,638*
Não	11 (35%)	19 (31%)	
Ascite			
Sim	16 (52%)	40 (65%)	0,136*
Não	15 (48%)	22 (35%)	
PBE			
Sim	1 (3%)	2 (3%)	1**
Não	30 (97%)	60 (97%)	
HDA			
Sim	4 (13%)	8 (13%)	1**
Não	27 (87%)	54 (87%)	
Encefalopatia			
Sim	4 (13%)	7 (11%)	1**
Não	27 (87%)	55 (89%)	
Alcoolismo			
Sim	8 (26%)	15 (24%)	0,865*
Não	23 (74%)	47(76%)	
Dor Abdominal			
Sim	0	1 (2%)	0,667**
Não	31 (100%)	61 (98%)	
Emagrecimento			
Sim	1 (3%)	5 (8%)	0,344**
Não	30 (97%)	57 (92%)	

(*) Teste Qui-quadrado

(**) Teste Exato de Fisher

Tabela 3: Variáveis clínicas – classificação de Child-Pugh modificada nos Grupos CHC e CH

Child	CHC	CH
A	17 (54,8%)	44 (71%)
B	12 (38,8%)	16 (25,8%)
C	2 (6,4%)	2 (3,2%)
Total	31	62

Teste da razão de verossimilhança ($p = 0,299$)

4.1.5 Tratamento com Interferon e resposta ao tratamento (Tabelas 4 e 5)

No Grupo CHC, 19 (61%) pacientes haviam sido submetidos a algum esquema terapêutico anti-viral que incluía obrigatoriamente o uso de Interferon alfa, enquanto que no Grupo CH o tratamento foi empregado em 42 (68%) indivíduos. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,537$) [Tabela 4].

Com relação à resposta virológica sustentada ao tratamento, houve diferença significativa entre os grupos, já que nenhum paciente tratado do Grupo CHC obteve resposta virológica sustentada ao tratamento, enquanto que no Grupo CH 10 (24%) indivíduos atingiram tal objetivo ($p = 0,02$) [Tabela 5].

Tabela 4: Tratamento da Hepatite C nos Grupos CHC e CH

Tratamento	CHC	CH
Sim	19 (61%)	42 (68%)
Não	12 (39%)	20 (32%)
Total	31	62

Teste Qui-quadrado ($p = 0,537$)

Tabela 5: Resposta Viroológica Sustentada ao Tratamento com Interferon nos Grupos CHC e CH

Resposta Viroológica Sustentada	CHC	CH
Sim	0	10 (24%)
Não	19 (100%)	32 (76%)
Total	19	42

Teste Exato de Fisher (p=0,02)

4.2 Variáveis laboratoriais (Tabelas 6, 7, 8 e 9)

Na análise univariada, os parâmetros laboratoriais alfa-fetoproteína, anti-HBs, ALT, AST, gGT, plaquetas e fibrinogênio foram significativamente diferentes entre os grupos.

4.2.1 Alfa-fetoproteína (AFP)

Os níveis séricos de AFP foram significativamente maiores no Grupo CHC, com uma média de $152,03 \pm 418,76$ ng/dL. No Grupo CH, a média foi de $7,01 \pm 7,97$ ng/dL ($p = 0,001$). Nenhum paciente do Grupo CH apresentou níveis de AFP superiores a 100 ng/dL.

4.2.2 Marcadores de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB)

Não houve diferença entre os grupos com relação à prevalência de anti-HBc total (Grupo CHC = 13 (42%), Grupo CH = 15 (24%), $p = 0,079$). Entretanto, houve uma prevalência significativamente maior do Anti-HBs no Grupo CHC, presente em 10 (32%) pacientes contra 9 (15%) pacientes no Grupo CH ($p = 0,045$).

4.2.3 Aspartato aminotransferase sérica (AST)

Os níveis de AST foram em média $101 \pm 64,2$ U/L no Grupo CHC. No Grupo B, a média foi $64,6 \pm 38,27$ U/L ($p = 0,001$).

4.2.4 Alanina aminotransferase sérica (ALT)

No Grupo CHC, a média dos níveis de ALT foi $88,81 \pm 53,43$ U/L, enquanto que no Grupo CH foi $58,52 \pm 41,64$ U/L ($p = 0,003$).

4.2.5 Gama-glutamil transpeptidase (GGT)

Os níveis de GGT também diferiram significativamente ($p = 0,017$) entre os grupos, sendo verificado a maior média no Grupo CHC ($147,03 \pm 149,77$ U/L) com relação ao Grupo CH ($95,26 \pm 127,78$ U/L).

4.2.6 Contagem de plaquetas

Os níveis sanguíneos plaquetários foram em média $97.624 \pm 52.568/\text{mm}^3$ no Grupo CHC e $126.563 \pm 675.176/\text{mm}^3$ no Grupo CH ($p = 0,033$).

4.2.7 Fibrinogênio plasmático

A dosagem de fibrinogênio plasmático foi em média $169,88 \pm 54,53$ mg/dL no Grupo CHC e $225,88 \pm 78,89$ mg/dL no Grupo CH ($p = 0,022$). É importante ressaltar que os valores do fibrinogênio só foram determinados em 17 (55%) pacientes do Grupo CHC e em 26 (42%) pacientes do Grupo CH.

4.2.8 Fosfatase alcalina sérica (FA)

Os níveis de FA sérica no Grupo CHC foram em média $131,52 \pm 90,61$ U/L e, no Grupo CH, atingiram a média de $116,82 \pm 66$ U/L ($p = 0,739$).

4.2.9 Albumina sérica

No Grupo CHC, a média da dosagem de albumina sérica foi $3,56 \pm 0,55$ g/dL, enquanto que no Grupo CH foi $3,67 \pm 0,53$ g/dL ($p = 0,360$).

4.2.10 Bilirrubina total sérica

Os níveis de bilirrubinas totais foram em média $1,69 \pm 0,95$ mg/dL no Grupo CHC . No Grupo CH, a média foi $1,64 \pm 1,01$ mg/dL ($p = 0,498$).

4.2.11 Tempo e atividade de protrombina plasmática (TAP)

Não houve diferença entre os grupos no que refere à determinação da atividade de protrombina: média de $67,06 \pm 15,32\%$ no Grupo CHC e $69,92 \pm 12,75\%$ no Grupo CH ($p = 0,344$).

4.2.12 Perfil de Ferro

A saturação de Ferro e a dosagem de ferritina sérica não diferiram significativamente entre os grupos. No Grupo CHC, a saturação de Ferro foi em média $45,46 \pm 20,29\%$ e, no Grupo CH, $43,75 \pm 25,11\%$ ($p = 0,689$). A ferritina no Grupo CHC apresentou uma média de $398,63 \pm 392,56$ mg/dL e, no Grupo CH, de $227,17 \pm 348,86$ mg/dL ($p = 0,176$). Nestes cálculos também os dados foram resgatados de um número de pacientes menor: a saturação de Ferro foi determinada em 24 (77%) pacientes do Grupo CHC e em 48 (77%) do Grupo CH; dosou-se a ferritina em 8 (26%) indivíduos do Grupo CHC e em 23 (37%) do Grupo CH.

Tabela 6: Variáveis Laboratoriais paramétricas nos Grupos CHC e CH

Variável	Grupo	N	Média e Desvio Padrão	p
Albumina (g/dL)	CHC	31	3,6 ± 0,6	0,360*
	CH	62	3,7 ± 0,5	
	Total	93	3,6 ± 0,5	
Bilirrubina Total (mg/dL)	CHC	31	1,7 ± 0,9	0,498**
	CH	62	1,6 ± 1,0	
	Total	93	1,6 ± 1,0	
AST (U/L)	CHC	31	101 ± 64,2	0,001**
	CH	62	64,6 ± 38,3	
	Total	93	76,7 ± 51,1	
ALT (U/L)	CHC	31	88,8 ± 53,4	0,001**
	CH	62	58,5 ± 41,6	
	Total	93	67,9 ± 47,5	
gGT (U/L)	CHC	31	147 ± 149,8	0,036**
	CH	62	95,3 ± 127,8	
	Total	93	112,5 ± 136,9	
FA (U/L)	CHC	31	131,5 ± 90,6	0,736**
	CH	62	116,8 ± 66	
	Total	93	121,7 ± 74,9	
Plaquetas (/mm ³)	CHC	31	97694 ± 52568	0,033**
	CH	62	126563 ± 67176	
	Total	93	116940 ± 63878	
Fibrinogênio (mg/dL)	CHC	17	169,9 ± 54,5	0,022**
	CH	26	225,9 ± 78,9	
	Total	43	203,7 ± 74,6	
TAP (%)	CHC	31	67,1 ± 15,3	0,344*
	CH	62	69,9 ± 12,7	
	Total	93	69 ± 13,6	

(*) Teste t-Student

(**) Teste t-Student – variável submetida à variação logarítmica

Tabela 7: Variáveis Laboratoriais não-paramétricas nos Grupos CHC e CH

Variável	Grupo	N	Média e Desvio Padrão	Mediana	p
AFP (ng/dL)	CHC	31	152 ± 418,8	10,9	0,001*
	CH	62	7 ± 8	4,9	
	Total	93	55,3 ± 248,9	5,7	
Sat Fe (%)	CHC	24	45,5 ± 20,3	44	0,689*
	CH	48	43,7 ± 25,1	42,5	
	Total	72	44,3 ± 23,5	44	
Ferritina (mg/dL)	CHC	8	398,6 ± 392,6	325	0,176*
	CH	23	227,2 ± 348,9	88	
	Total	31	271,4 ± 362	117	

(*) Teste da Soma de postos de Wilcoxon

Tabela 8: Marcadores de Infecção pelo Vírus B nos Grupos CHC e CH

	CHC	CH	p
Total	31	62	
AntiHBc - total			
Positivo	13 (42%)	15 (24%)	0,079
Negativo	18 (58%)	47 (76%)	
AntiHBs			
Positivo	10 (32%)	9 (15%)	0,045
Negativo	21 (68%)	53 (85%)	
Teste Qui-quadrado			

Tabela 9: Valores de AFP nos Grupos CHC e CH

AFP (ng/dL)	CHC	CH
< 100	25 (81%)	62 (100%)
> 100	6 (19%)	0
Total	31	62

Teste Exato de Fisher (p=0,0009)

4.3 Resultados do ajuste do modelo de regressão logística

As oito variáveis significantes na análise univariada (Tabela 10) foram selecionadas para avaliação multivariada realizada através de regressão logística como procedimento de seleção de variáveis (*stepwise*).

Tabela 10: Variáveis significantes à análise univariada.

Variável	Métodos	p
Aspartato aminotransferase (AST)	t-Student	0,001
Alanina aminotransferase (ALT)	t-Student	0,001
Gama-glutamil transpeptidase (GGT)	t-Student	0,036
Plaquetas	t-Student	0,033
Fibrinogênio	t-Student	0,022
Alfa-fetoproteína (AFP)	Wilcoxon	0,001
Anti-HBs	Qui-quadrado	0,045
Resposta sustentada ao tratamento com IFN	Exato de Fisher	0,02

Na Tabela 11 encontram-se os resultados do ajuste do modelo de regressão logística.

Tabela 11: Resultados do ajuste do modelo de regressão logística.

Variável	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)	
Intercepto	-5,8593	1,9841	0,0031			
$\ln$ (AST)	1,0441	0,4598	0,0232	2,841	1,154	6,995
AFP	0,0537	0,0225	0,0173	1,055	1,01	1,103
Probabilidade	0,26					
Sensibilidade	74,2					
Especificidade	66,1					

As variáveis AST e AFP se correlacionaram com a probabilidade ($p = 0,26$) de identificar um grupo de pacientes com maior risco para o desenvolvimento de CHC, com uma sensibilidade de 74,2% e uma especificidade de 66,1%. Isto pode ser melhor demonstrado no gráfico 1.

Ao calcular-se o valor do *odds-ratio*, constatou-se que o risco para o desenvolvimento do CHC em um aumento de uma unidade da variável preditora foi de 2,841 para AST e de 1,055 para AFP. Foram determinados valores de corte com relação a estas variáveis. Para AST o valor de corte foi 75 U/L e para AFP foi 6 ng/L.

Gráfico 1: Sensibilidade e Especificidade de acordo com a probabilidade de CHC.

A partir, ainda, das variáveis laboratoriais significantes à análise univariada, construímos uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para determinar o desempenho dessas variáveis em discriminar CHC, comparando-se ao modelo multivariado (Gráfico 2).

Gráfico 2: Curva ROC de Sensibilidade e Especificidade para o diagnóstico de CHC.

Assim, as variáveis que denotam maior área sob suas respectivas curvas são as que possuem maior poder discriminativo para CHC.

Para melhor compreensão do método, mostramos um exemplo da estimativa de probabilidade, analisando um caso contido em nossa casuística, aplicando o modelo proposto:

$$\ln \frac{\theta_i}{1 - \theta_i} = - 5,8593 + 1,0441 (\ln \text{AST}) + 0,0537 (\text{AFP})$$

Onde:

θ_i = probabilidade de ter diagnóstico de CHC;

$1 - \theta_i$ = probabilidade de ter diagnóstico de CH.

$\ln$ = logaritmo neperiano (log na base e, cujo valor é 2,7182)

Caso exemplo: caso 10 grupo CHC

AST = 107

AFP = 6,2

$$\ln \frac{\theta_i}{1 - \theta_i} = - 5,8593 + 1,0441 (\ln 107) + 0,0537 (6,2)$$

A relação inversa fica:

$$\theta_i = \frac{\exp (x)}{1 + \exp (x)} = 0,344$$

Portanto, neste exemplo, a probabilidade de CHC é de 0,344.

No Grupo CHC, a média das probabilidades para o desenvolvimento de câncer foi de 0,517; enquanto que no Grupo CH foi de 0,241.

A seguir, apresentamos o gráfico do modelo estimado para a probabilidade de CHC ajustado para AST e AFP (Gráfico 3).

Gráfico 3: Probabilidade de CHC de acordo com os níveis de AST e AFP.

Conforme observado, se um determinado paciente portador de cirrose pelo VHC apresentar um nível de AST elevado, terá uma probabilidade maior de desenvolver CHC, mesmo com uma AFP baixa e vice-versa.

Como regra geral, vejamos esses três exemplos calculados, conforme modelo estimado:

Tabela 12: Valores de Corte para AST conforme níveis de AFP

AFP (ng/dL)	Valores de corte para AST (U/L)
5	150
10	115
20	70

5. DISCUSSÃO

A cirrose hepática pelo vírus da Hepatite C é, atualmente, um dos principais fatores para o desenvolvimento do CHC, principalmente no mundo Ocidental e no Japão^{6, 42}. Dada a alta mortalidade a ele associada, fica clara a necessidade do seu diagnóstico precoce com o intuito de promover uma terapia radical curativa^{22, 23}.

O presente estudo caso-controle procurou identificar, através da análise de parâmetros clínicos e laboratoriais normalmente empregados na nossa prática diária, qual a população de cirróticos pelo VHC com maior risco para o surgimento do CHC de pequeno tamanho, podendo-se assim tornar a estratégia para seu rastreamento mais custo-efetiva.

A restrição do estudo a um grupo de cirróticos pelo VHC justificou-se por esta ser a principal população de cirróticos em nosso meio e pela proposta de comparar dois grupos com características homogêneas entre si, diferentemente de outros trabalhos já publicados que avaliaram cirróticos das mais diversas etiologias^{43, 44, 45, 46}.

5.1 Variáveis Clínico-Demográficas

5.1.1 Sexo e Idade

Por ser um estudo pareado por sexo e idade, não foi possível nenhum tipo de comparação entre os grupos com relação a estes variáveis. A idade média dos pacientes em ambos os grupos foi de 59 anos. Em seu estudo prospectivo para análise de fatos de risco para o CHC em pacientes com cirrose hepática, Velazquez e colaboradores demonstraram que a idade igual ou superior a 55 anos é um fator de risco independente para o surgimento do CHC⁴³. Outros dados de literatura apontam uma maior incidência de CHC por volta da 6ª década de vida^{7, 47}. Entretanto, deve-se ressaltar a importância do tempo de infecção pelo VHC e da idade de aquisição da infecção como fatores de risco, uma vez que é estimado que o CHC surja 2 a 4 décadas após a infecção aguda pelo VHC e, além disso, a evolução para cirrose é mais marcante nos indivíduos que adquirem a infecção após os 40 anos de idade^{47, 48}. Para a melhor determinação deste perfil seriam necessários estudos prospectivos bem desenhados com a capacidade de identificar pacientes com a infecção aguda pelo vírus C e segui-los a partir de então por longos períodos para avaliar suas evoluções. Em nosso estudo, não foi possível qualquer determinação a este respeito, devido à sua característica (caso-controle) e pela dificuldade de se definir o momento de início da infecção baseando-se nos dados de anamnese.

Com relação à distribuição por sexo, dos 31 pacientes com o diagnóstico de CHC, 65% eram homens, com uma relação masculino:feminino de 1,8:1. Este achado é compatível com dados de literatura que apontam uma prevalência 2 a 4 vezes maior de CHC no sexo masculino^{1, 3, 7, 9}.

5.1.2 Ingesta Alcoólica

O abuso crônico do álcool e a cirrose alcoólica são reconhecidos como causa de CHC, embora não esteja confirmado se o álcool é um verdadeiro carcinógeno ou se ele age como um co-fator na presença de infecção pelo VHB ou VHC. Está relatada uma alta prevalência (50% a 77%) de etilistas entre pacientes infectados pelo VHC que desenvolveram o CHC, sugerindo uma interação complexa entre o álcool e a infecção viral na etiologia do câncer hepático primário^{9, 49}. Entretanto, no presente estudo, a incidência de 26% em ambos os grupos pode ser considerada baixa se compararmos a dados de literatura^{9, 49}, com os grupos se comportando de forma semelhante com relação a abuso do álcool. Esta semelhança entre os grupos foi mais importante para poder comparar entre eles dados laboratoriais, que comprovadamente podem sofrer influência da ingestá alcoólica (AST, gamaGT).

É importante interpretar esses dados com certa cautela, uma vez que existe grande subjetividade em tais informações e, para título de análise, consideramos como relevante a ingestá média superior a 50g/dia de etanol por tempo prolongado (mínimo de 10 anos).

5.2 Variáveis Clínicas

5.2.1 Complicações da Cirrose Hepática

Analizamos a incidência de complicações da Cirrose Hepática como a presença de ascite, varizes de esôfago, hemorragia digestiva alta, peritonite bacteriana espontânea e encefalopatia hepática. Não houve diferença entre os grupos quanto a qualquer uma das complicações citadas, o que nos direciona para duas possíveis conclusões:

- Que o CHC precoce não muda o estadiamento clínico da cirrose hepática pelo VHC, como é descrito com relação ao câncer avançado.
- Ao mesmo tempo, não verificamos maior incidência do CHC naqueles indivíduos com complicações, ou seja, com fibrose mais avançada e consequentemente maior grau de insuficiência hepática e hipertensão portal. Esta impressão foi confirmada pela distribuição semelhante nos grupos de pacientes classificados como Child A, B e C. No estudo de Velazquez e colaboradores, a presença de encefalopatia hepática e ascite também não foi relacionada ao desenvolvimento de CHC, enquanto que pacientes com varizes de esôfago apresentaram maior risco para o CHC à análise univariada. Nenhum deles demonstrou ser, à análise multivariada⁴³.

Já em seu estudo para avaliar a custo-efetividade do programa de rastreamento do CHC em pacientes cirróticos, Bolondi e colaboradores,

comparando 313 pacientes com cirrose a 104 pacientes com CHC, identificou as classes funcionais Child B e C como fatores de risco independentes³⁴. Os nossos resultados podem ser diferentes devido ao pequeno número de pacientes, mas ao nosso parecer, o estágio clínico da cirrose, mais que um fator de risco, tem grande importância na definição de conduta frente ao paciente com CHC e seu prognóstico.

5.2.2 Tratamento antiviral

No Grupo CHC nenhum paciente que foi submetido ao tratamento com interferon apresentou resposta virológica sustentada enquanto que, no Grupo CH 24% dos indivíduos tratados negativou o vírus C definitivamente. Esta diferença significativa entre os grupos demonstra um provável efeito preventivo do interferon no desenvolvimento do CHC. Os potenciais benefícios da terapia com interferon podem ser explicados pela prevenção da cirrose por interrupção da inflamação e necrose hepáticas o que geralmente ocorre em respondedores sustentados. Além disso, o interferon pode ter um efeito direto no risco de câncer por sua atividade antiproliferativa. Por último, por suprimir a replicação viral, ele pode reprimir seus consequentes efeitos promotores do crescimento e proliferação celular, bem como da transformação maligna^{48, 50}.

Vários estudos prospectivos e retrospectivos sugerem que a terapia antiviral reduz a incidência do CHC e a prevenção parece ser mais efetiva se o tratamento é realizado antes do desenvolvimento da cirrose^{48, 50, 51}.

O primeiro estudo prospectivo para avaliar o uso do interferon na prevenção do CHC foi realizado por Nishigushi e colaboradores em 1995, atualizado em 2001, onde 96 pacientes cirróticos foram randomizados para receber o tratamento por 3 meses, 6 meses ou nenhuma terapia. Apenas 16% dos pacientes tratados tiveram resposta virológica sustentada. Durante o seguimento de 8,2 anos, 73% dos pacientes não tratados desenvolveram CHC contra apenas 27% dos pacientes tratados. Esta diferença altamente significativa foi tema de controvérsia, uma vez que o índice de resposta dos pacientes tratados por 6 meses foi baixo e não se correlacionou com a diminuição na incidência de CHC⁵²; da mesma forma o surgimento de CHC no grupo não tratado foi muito maior que em coortes semelhantes da Europa e dos Estados Unidos. Posteriormente foram realizados estudos semelhantes por Mura, Valla e Bernardinello e respectivos colaboradores. Nesses 3 estudos prospectivos europeus houve uma pequena evidência que a monoterapia com interferon leva ao decréscimo de incidência de CHC^{53, 54,55}.

Em adição a estes trabalhos, foram realizados estudos retrospectivos avaliados posteriormente em 3 metanálises e uma revisão sistemática. Baffis e colaboradores concluíram que, embora os dados fossem sugestivos de um efeito do interferon na prevenção do CHC, não havia evidência médica para recomendar o tratamento com esta finalidade⁵⁶. A mesma conclusão foi compartilhada pelos trabalhos da *US Preventive Services Task Force* e por Camma e colaboradores^{57, 58}. Papatheodoridis e colaboradores concluíram que a redução do CHC era significativa em pacientes com resposta sustentada, porém a redução foi também observada em não respondedores⁵⁹. Este último

ponto tem sido estudado para avaliar se de fato a terapia com interferon que não resulta em resposta virológica sustentada teriam efeito em retardar a progressão da cirrose. Embora estudos retrospectivos sugiram isso, o grau de evidência é pequeno, especialmente com tempo limitado de tratamento⁵⁰. A este respeito há atualmente vários estudos prospectivos controlados randomizados para avaliar o tratamento de manutenção com interferon peguilaado para pacientes com fibrose avançada ou cirrose, com resultados a serem concluídos⁶⁰.

5.2.3 Dor abdominal e emagrecimento

Nenhum dos pacientes estudados apresentava dor em quadrante superior direito (QSD) do abdome e em apenas um paciente constatou-se emagrecimento. Esses dados diferem drasticamente dos achados de Carrilho, através dos quais selecionou-se estas 2 variáveis para o cálculo presuntivo do diagnóstico do CHC⁴⁰. Esta diferença aconteceu porque o estudo deste autor abrangia também pacientes com CHC avançado muitas vezes sintomáticos. Desta forma, é fundamental ressaltar que o CHC de pequeno tamanho é, na maioria das vezes, assintomático e justifica-se assim o seu rastreamento sistemático em cirróticos compensados.

5.3 Variáveis laboratoriais

Com relação aos parâmetros laboratoriais, a presença de antiHBs, os níveis séricos elevados de AFP, ALT, AST, gamaGT e os níveis sanguíneos baixos de plaquetas e plasmático de fibrinogênio se correlacionaram com a presença de CHC em análise univariada.

Quanto à presença de co-infecção pelo vírus B, nenhum paciente de ambos os grupos possuía AgHBs positivo, o que foi previamente determinado como critério de inclusão para o estudo. Nota-se que a presença de antiHBc-total não foi um diferencial entre os grupos porém a presença do antiHBs demonstrou que o Grupo CHC possuía um maior número de pacientes com exposição prévia ao VHB (32% contra 15%). Levando-se em consideração que todos os pacientes com antiHBs positivo eram antiHBc-total positivos, nenhum indivíduo era antiHBs positivo isolado devido a vacinação. Por outro lado, em ambos os grupos, existiam pacientes com antiHBc-total positivo isoladamente podendo corresponder, na maioria, a casos falso-positivos e explicando o porquê deste parâmetro apresentar-se semelhante nos 2 grupos.

Tem se notado que uma substancial proporção de pacientes com CHC relacionado ao VHC tem evidência de infecção ativa ou prévia pelo VHB. Embora a maioria das infecções pelo VHB adquiridas na fase adulta se resolva e não resulte em infecção crônica, há uma evidência crescente que, mesmo resolvida, a infecção pelo VHB pode estar associada a um maior risco de CHC nestes indivíduos. Marcadores da infecção prévia pelo vírus B (antiHBs ou antiHBc) estão associados com o risco adicional de duas vezes para o CHC em

pacientes com cirrose pelo VHC. São necessários novos estudos para esclarecer a interação entre esses dois vírus. É recomendável a vacinação contra o VHB em todo paciente com hepatite C para evitar este risco adicional^{48, 61, 62, 63}.

Os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) foram mais elevados no Grupo CHC. Isto demonstra que os indivíduos com maior atividade inflamatória, necrose e regeneração hepática estariam mais predispostos a mutagênese. Um estudo prospectivo de 69 pacientes japoneses com cirrose pelo VHC demonstrou que a incidência de CHC foi de 54% em pacientes com níveis de ALT persistentemente altos (média anual ≥ 80 U/L) comparados com apenas 7% naqueles com valores menores de ALT⁶⁴. Esta relação explica, como já abordado, o fato que a erradicação da infecção pelo VHC pode prevenir o surgimento de CHC.

Quanto à alfa-fetoproteína, seus níveis séricos no Grupo CHC mostraram-se significativamente superiores a do Grupo CH. A importância diagnóstica desta proteína tem sido extensivamente avaliada e tornou-se um tema controverso. Em alguns estudos, como o realizado por Bolondi e colaboradores, o alto valor de base da AFP foi considerado fator de risco para o CHC. O nível de corte encontrado que discriminou grupos de alto e baixo risco foi de 20 ng/mL³⁴. Níveis de AFP acima de 400 ng/mL são considerados, na presença de um nódulo hepático, diagnóstico de CHC^{1, 4}. Entretanto os carcinomas hepatocelulares de pequeno tamanho secretam pouca ou nenhuma AFP na circulação e desta forma não são, na maioria das vezes, identificados por este teste⁶⁵. Ao analisar 31 pacientes que desenvolveram CHC em um

estudo prospectivo com pacientes com cirrose pelo VHB ou VHC, Tong e colaboradores encontraram valores de AFP superiores a 400 ng/mL em apenas 4 (13%)⁶⁶. Vale ressaltar que os níveis de AFP podem ser maiores em indivíduos com hepatite crônica viral (B ou C), na ausência de CHC, do que em cirróticos devido a outras etiologias. Isto é explicado pela própria atividade inflamatória e regeneração hepatocitária mais marcantes nas hepatites virais. Gupta e colaboradores realizaram uma revisão sistemática de trabalhos que avaliaram a AFP como instrumento para a detecção de CHC em pacientes com hepatite C. Concluíram que, de fato, a AFP tem atividade limitada nesta identificação. Atualmente, a maior parte dos autores considera que a determinação sérica da AFP é de valor limitado para o rastreamento do CHC⁶⁵.

Os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) elevados também refletem a maior atividade inflamatória no fígado de pacientes com CHC, o que foi verificado em nosso estudo. Estes dados são confirmados pelo trabalho de Velazquez e colaboradores, onde os níveis altos de AST representaram um fator de risco para o CHC na análise univariada⁴³. Ercolani e colaboradores analisaram estatisticamente fatores de risco para recorrência intra-hepática do CHC após sua ressecção em pacientes cirróticos de qualquer etiologia. Os níveis elevados de AST apareceram como um fator de risco independente para a recorrência de CHC, principalmente em pacientes anti-VHC positivos. Foi demonstrado que níveis acima de 2 vezes o valor normal apresentavam um maior risco⁶⁷.

A alta atividade de gama-glutamil transpeptidase (GGT) sérica no grupo CHC também está de acordo com a literatura. Imai e colaboradores

compararam 15 cirróticos com CHC a 9 cirróticos sem CHC e observaram um nível significativamente maior de GGT e fosfatase alcalina (FA) no grupo com CHC. Em nosso estudo não houve diferença com relação à FA. Este aumento da GGT pode ser explicado pelo grau de fibrose hepática e atividade inflamatória⁶⁸. O álcool não pareceu ser fator colaborativo importante para este evento já que os 2 grupos, como antes mencionado, foram iguais no que se refere à ingesta alcoólica.

A contagem sanguínea de plaquetas mais baixa nos pacientes do Grupo CHC já foi demonstrada em outros ensaios, podendo ser explicada pelo maior tempo de evolução da hepatopatia crônica com consequente maior grau de hipertensão portal e hiperesplenismo. Em seu estudo prospectivo, Velazquez e colaboradores identificaram que a contagem plaquetária inferior a $75000/\text{mm}^3$ possui valor preditivo positivo independente para o desenvolvimento do CHC⁴³. O estudo EUROHEP identificou a contagem plaquetária entre 100 e $130.000/\text{mm}^3$ como importante fator de risco⁹.

A dosagem plasmática de fibrinogênio foi em média menor no Grupo CHC que no Grupo CH. Esta informação difere dos resultados descritos por Carrilho que verificou níveis maiores de fibrinogênio no grupo com câncer⁴⁰. Seu achado pode ser justificado pela tendência ao estado de hipercoagulabilidade em pacientes com CHC observado por Tomiya e Fujiwara⁶⁹. Os menores níveis de fibrinogênio em nossos pacientes podem ser justificados por estar incluído neste estudo apenas carcinomas de pequeno tamanho. É importante ressaltar também que nossos resultados podem ser contestados pelo número pequeno de pacientes analisados com relação a este

parâmetro (55% no grupo CHC e 42% no grupo CH) e porque a diminuição dos níveis de fibrinogênio, que indica perda de função hepática, foi o único parâmetro relacionado à função hepática que diferenciou os grupos.

Uma vez que não houve diferença entre os grupos quanto ao estadiamento da hepatopatia, era de se esperar uma semelhança entre eles no que se refere às dosagens séricas de albumina, bilirrubina total e à determinação da atividade plasmática de protrombina. A maioria dos ensaios não avalia os níveis de albumina particularmente, mas sim o Child^{34, 45}. Velazquez analisou este parâmetro e não o relacionou ao CHC⁴³.

A não relevância da dosagem de bilirrubina sérica em nossa análise também foi observada por Velazquez e colaboradores, diferentemente de Carrilho^{40, 43}. Fattovich e colaboradores realizaram uma extensa revisão de literatura e identificaram discretas elevações da bilirrubina (entre 1 e 3 mg/dL) como fator de risco independente para o CHC⁹. Os achados escritos por estes autores justificam-se pela falência hepática mais acentuada ou pela invasão parenquimatosa por células tumorais nos pacientes por eles estudados.

Da mesma forma, a atividade de protrombina não apresentou impacto em nossa comparação, o que também foi observado por Carrilho⁴⁰. Entretanto, a atividade de protrombina menor ou igual a 75% foi preditora do surgimento do CHC no estudo de Velazquez e colaboradores, o que nos chama a atenção, pois, neste último foram excluídos pacientes Child C⁴³. A des-gama-carboxi-protrombina, variante da protrombina, em níveis elevados tem sido considerada um novo marcador diagnóstico e prognóstico do CHC, porém, ainda sem aplicação na prática clínica diária^{70, 71, 72}.

A sobrecarga de ferro tem sido associada por alguns autores como fator de risco adicional para o desenvolvimento de CHC em pacientes cirróticos pelo VHC⁷³. Esta análise foi prejudicada em nosso estudo, pois não abordamos características anatomo-patológicas. Utilizamos apenas variáveis laboratoriais (saturação de ferro e ferritina) para indicar tal sobrecarga e não houve diferença entre os grupos. De fato, a associação tem sido contestada frente ao resultado de outros trabalhos^{74, 75}. A sobrecarga de ferro pode ser tratada por flebotomia e isto pode reduzir os níveis séricos de aminotransferases. Entretanto não há estudos sobre flebotomia crônica como forma de prevenção do CHC⁴⁸.

5.4 Análise multivariada

Os resultados do ajuste do modelo de regressão logística “stepwise” mostraram que, entre as oito variáveis significantes à análise univariada, as que contribuíram independentemente para a estimativa da probabilidade do diagnóstico de CHC foram: AST e AFP. Carrilho apresentou resultados diferentes em sua tese, onde as variáveis que contribuíram de forma independente para esta estimativa foram: emagrecimento, dor no quadrante superior direito do abdome, albumina sérica, contagem de plaquetas e hiperplasia adenomatosa⁴⁰. Grande parte dessa diferença, como já descrita, encontra-se relacionada ao fato de que o nosso estudo incluiu apenas pacientes com CHC de pequeno tamanho e, desta forma, os indivíduos

acometidos eram assintomáticos. O fato de a AST ser um fator independente em nossa constatação é devido a utilização somente de pacientes com hepatite C crônica e os maiores níveis de AST demonstram a maior atividade inflamatória, necrose e regeneração hepatocitárias que predis põem a carcinogênese.

Os níveis séricos de AST e AFP determinaram uma probabilidade baixa ($p=0,26$) para o desenvolvimento de CHC, com uma sensibilidade de 74,2% e uma especificidade de 66,1%. Assim, o modelo encontrado não nos permite fazer o diagnóstico de CHC, mas trata-se de uma ferramenta auxiliar na sua detecção precoce ao selecionar pacientes com maior risco para o seu desenvolvimento. Através da aplicação de uma fórmula com apenas duas variáveis podemos determinar quais os pacientes que necessitam ser submetidos a exames ultra-sonográficos em intervalos de tempo mais curtos, uma vez que este exame, dada a sua boa sensibilidade e especificidade, fácil disponibilidade e baixo custo poderá fazer o diagnóstico precoce do CHC.

Foi possível também, pela regressão logística, determinarmos níveis de corte para ambas variáveis. Para AST o corte foi 75 U/L e para AFP, 6 ng/dL. Isso demonstraria que pacientes com valores de AST e/ou AFP acima desses limites teriam diagnóstico de CHC. Isto na verdade é incompatível com o que é observado na prática clínica e, assim sendo, vale ressaltar novamente que os valores achados e os conseqüentes níveis de corte apenas apontam os indivíduos de maior risco. Velazquez e colaboradores encontraram um nível de corte para AFP de 5 ng/mL a partir da análise univariada, porém esta variável perdeu força quando aplicada a análise multivariada⁴². Já Ercolani e

colaboradores mostraram que a recorrência de CHC após ressecção foi maior em pacientes VHC positivos com níveis de AST duas vezes maiores que a normalidade⁶⁷. Esses dois resultados são semelhantes aos nossos achados.

É fundamental destacar, entretanto, que este modelo foi ajustado a partir de uma população de cirróticos pelo VHC, onde o grupo caso (CHC) foi composto por um número pequeno de pacientes (n=31). Para validar este modelo serão necessários estudos com maior número de pacientes e abrangendo cirróticos e portadores de CHC de outras etiologias.

6. CONCLUSÃO

A partir da comparação de variáveis clínicas e laboratoriais segundo método de análise univariada, foi possível chegar às seguintes conclusões:

- Não houve diferença entre os grupos com relação a sinais, sintomas e complicações da cirrose hepática.
- Os pacientes com CHC de pequeno tamanho não apresentaram sinais e sintomas como dor e emagrecimento, observados frequentemente em indivíduos com CHC avançado.
- O tratamento antiviral com interferon deve exercer um efeito protetor contra o desenvolvimento do CHC.
- O abuso do álcool foi semelhante nos dois grupos e, desta forma, não foi possível caracterizar o etilismo crônico como um fator adicional para o desenvolvimento do CHC.
- Com relação às variáveis bioquímicas observou-se diferença entre os grupos nos seguintes exames séricos e plasmáticos: aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamil transpeptidase, plaquetas, fibrinogênio e alfa-fetoproteína.
- Houve uma proporção significativamente maior de pacientes no Grupo CHC com marcadores de infecção pregressa pelo VHB sugerindo que a infecção prévia pelo VHB, mesmo resolvida, pode ter um importante papel como co-fator na carcinogênese hepática em indivíduos infectados pelo VHC.

O emprego do método multivariado de regressão logística, utilizando as variáveis significantes fornecidas pela análise univariada, permitiu ajustar um modelo linear para prever o diagnóstico de CHC com uma probabilidade de 0,26; sensibilidade de 74,2% e especificidade de 66,1%. As variáveis séricas aspartato aminotransferase e alfa-fetoproteína foram significantes para ajustar este modelo.

Devido às baixas probabilidade, sensibilidade e especificidade, o modelo encontrado não pode ser empregado para se fazer o diagnóstico de CHC, mas trata-se de importante instrumento para distinguir um grupo com maior risco para o desenvolvimento de CHC merecendo seu rastreamento a intervalos mais curtos, como a cada 3 meses, em pacientes com cirrose hepática pelo vírus C.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LLOVET JM, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma. The Lancet 2003; 362(9399): 1907-1917.
2. RIBES J, CLERIES R, BOSCH FX. Epidemiología del cáncer hepático en Europa. GH Continuada 2002; 1: 263- 272.
3. BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM, BEAUGRAND M, LENCIONI R, BURROUGHS AK, CHRISTENSEN E, PAGLIARO L, COLOMBO M, RODÉS J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. Journal of Hepatology 2001; 35: 421-430.
4. LLOVET JM; BEAUGRAND M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. Journal of Hepatology 2003; 38: S136- S149.
5. CARRILHO FJ, ALVES VAF, MELLO ES, VEZZOZO DP. Carcinoma hepatocelular. Gayotto e Alves: Doenças do Fígado e Vias Biliares 2001 ed Atheneu. Pag 997-1015.
6. TRAM TT, POORDAD FF, NISSEN N, MARTIN P. Hepatocellular carcinoma: an update. Clinical Perspectives in Gastroenterology 2002; 10: 302-306.

7. BOSCH FX, RIBES J, DIAZ M, CLERIES R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16.
8. MATIELO CEL, PARANAGUÁ-VEZOZZO DP, MEDEIROS-FILHO JEM, MELLO ES, ALENCAR RSSM, DA SILVA LC, ONO-NITA SK, CARRILHO FJ, ALVES VEF. Epidemiologia do carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose hepática no Hospital das Clínicas – FMUSP [abstract]. *GED – Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva* 2003; 22(S3): S84.
9. FATTOVICH G, STROFFOLINI T, ZAGNI I, DONATO F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50.
10. CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC, KONG MS, LIANG DC, SHAU WI, CHEN DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336(26): 1855-1859.
11. YU MC, YUAN JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S72-S78.
12. MORGAN TR, MANDAYAN S, JAMAL MN. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S87-S96.
13. KOWDLEY KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:S79-S86.

14. CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1625-1638.
15. EL SERAG HB, TRAN T, EVERHART JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-468.
16. EL-SERAG HB, MASON AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340(10): 745-750.
17. LIANG TJ, HELLER T. Pathogenesis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S62-S71.
18. POYNARD T, YUEN M, RATZIU V, LAI CL. Viral hepatitis C. *The Lancet* 2003; 362(9401): 2095-2100.
19. REHERMANN B, SEEFF L, HOOFNAGLE JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132(4): 296-305.
20. COLOMBO M. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 1999; 119: 31(Suppl 1): 25-30.

21. AIZAWA Y, SHIBAMOTO Y, TAKAGI I, ZENIYA M, TODA G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C – a long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 2000; 89(1): 53-59.
22. COLLIER J, SHERMAN M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27(1): 273-278.
23. NGUYEN MH, KEEFE EB. Screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002; 35(S2): S86-S91.
24. CARLOS RC, KIM HM, HUSSAIN HK, FRANCIS IR, NGHIEM HV, FENDRICK AM. Developing a prediction rule to assess hepatic malignancy in patients with cirrhosis. *American Journal of Roentgenology* 2003; 180: 893-900.
25. RODE A, BANCEL B. Small nodule in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001; 25(3): 327-336.
26. COAKLEY FV, SCHWARTZ LH. Imaging of hepatocellular carcinoma: a practical approach. *Seminars in Oncology* 2001; 28(5): 460-473.

27. FUNG KTT, LI FTW, RAIMONDO ML, MAUDGIL D, MANCUSO A, TIBBALLS JM, WATKINSON AA, PATCH D, BURROUGHS AK. Systematic review of radiological imaging for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *The British Journal of Radiology* 2004; 77: 633-640.
28. AYMAN K, THULUVATH PJ. Screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2002; 13(9 Suppl 2): S185-S190.
29. TALWALKAR JA, GORES GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S126-S132.
30. RYDER SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52(Suppl III): iii1-iii8.
31. DANIELE B, BENCIVENGA A, MEGNA AS, TINESSA V. Alfa-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S108-S112.
32. MCMAHON BJ, BULKOW L, HARPSTER A, SNOWBALL M, LANIER A, SACCO F, DUNAWAY E, WILLIAMS J. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: A 16-year population-based study. *Hepatology* 2000; 32(4): 842-846.

33. COLOMBO M, DE FRANCHIS R, DEL NINNO E. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *The New England Journal of Medicine* 1991; 325: 675-680.
34. BOLONDI L, SOFIA S, SIRINGO S, GAIANI S, CASALI A, ZIRONI G, PISCAGLIA F, GRAMANTIERI L, ZANETTI M, SHERMAN M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
35. SANGIOVANNI A, NINNO ED, FASANI P, FAZIO C, RONCHI G, ROMEO R, MORABITO A, FRANCHIS R, COLOMBO M. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126(4): 1005-1014.
36. BRUIX J, LLOVET JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35(3): 519-524.
37. ARGUEDAS MR, CHEN VK, ELOUBEIDI MA, FALLON MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrosis: a cost-utility analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 679-690.
38. BRUIX J, LLOVET JM. Hepatocellular carcinoma: is surveillance cost effective? *Gut* 2001; 48: 149-150.

39. DENG-YN L, YUN-FAN L. Optimal surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 16: 715-717.
40. CARRILHO FJ. Carcinoma hepatocelular e cirrose hepática: estudo caso-controle de variáveis clínicas, bioquímicas, sorológicas e morfológicas. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Medicina. São Paulo, 1993.
41. ROSNER B. *Fundamentals of biostatistics*, 2 ed. Boston, PWS 1982; 246-339.
42. KIYOSAWA K, UMEMURA T, ICHIJO T, MATSUMOTO A, YOSHIZAWA K, GAD A, TANAKA E. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004; 127: S17-S26.
43. VELÁZQUEZ RF, RODRIGUEZ M, NAVASCUÉS CA, LINARES A, PÉREZ R, SOTORÍOS NG, MARTÍNEZ I, RODRIGO L. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 520 – 527.
44. BRUIX J, LLOVET JM. HCC surveillance: who is the target population? *Hepatology* 2003; 37(3): 507-509.

45. GOODGAME B, SHAHEEN NJ, GALANKO J, EL-SERAG HB. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98(11): 2535-2542.
46. GELATTI U, DONATO F, TAGGER A, FANTONI C, PORTOLANI N, RIBERO ML, MARTELLI C, TREVISI P, COVOLO L, SIMONATI C, NARDI G. Etiology of hepatocellular carcinoma influences clinical and pathologic features but not patient survival. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98(4): 907-914.
47. GIANNINI E, ROMAGNOLI P, FASOLI A, BOTTA F, RISSO D, TESTA R. Influence of age on clinical presentation, therapeutic options, and prognosis in anti-HCV positive cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Age and Ageing* 2002; 31: 457-462.
48. HEATHCOTE EJ. Prevention of hepatitis C virus–related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S294-S302.
49. MORGAN TR, BRENNER D, EVERHART J, FRENCH SW, FRIED MW, GRETCH DR, KOZIEL MJ, MCCLAIN CJ, PETERS MG, WEINMAN SA, LUCAS DL. Hepatitis C and Alcohol: fundamental and translational research directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2003; 27(4): 726-731.

50. IMAI Y, KAWATA S, TAMURA S, YABUUCHI I, NODA S, INADA M, MAEDA Y, SHIRAI Y, FUKUZAKI T, KAJI I, ISHIKAWA H, MATSUDA Y, NISHIKAWA N, SEKI K, MATSUZAWA Y. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129(2): 94-99.

51. OKANOUE T, ITOH Y, MINAMI M, SAKAMOTO S, YASUI K, SAKAMOTO M, NISHIOJI K, MURAKAMI Y, KASHIMA K. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 653-659.

52. NISHIGUCHI S, KUROKI T, NAKATANI S, MURIMOTO H, TAKEDA T, NAKAJIMA S, SHIOMI S, SEKI S, KOBAYASHI K, OTANI S. Randomised trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *The Lancet* 1995; 346: 1051-1055.

53. MURA D, DELIPERI R, FASTAMI L, CARLINI A, COSSUM K, PISANU G, DORE MP, REALDI G. Five years follow-up after interferon therapy in HCV-positive compensated cirrhosis [Abstract]. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998; 30: A114.

54. VALLA DC, CHEVALLIER M, MARCELLIN P, PAYEN JL, TREPO C, FONCK M, BOURLIERI M, BOUCHER E, MIGUET JP, PARLIER D, LEMONNIER C, OPOLON P. Treatment of hepatitis C virus related cirrhosis: a randomized controlled trial of interferon alfa 2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870-1875.
55. BERNARDINELLO E, CAVALLETTO L, CHEMELLO L, MEZZOCOLLI I, DONADA C, BENVEGNI L, MERKEL C, GATTA A, ALBERT A. Long-term clinical outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. TVVH Study Group. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3216-3222.
56. BAFFIS V, SHRIER I, SHERKER AA, SZILAGVI A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131: 696-701.
57. CHOU R, CLARK EC, HELFAND M. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U. S. Preventive Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140: 465-479.
58. CAMMA C, GIUNTA M, ANDREONE P, CRAXI A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *Journal of Hepatology* 2001; 34: 593-602.

59. PAPATHEODORIDIS GV, PAPADIMITROPOULOS VC, HADZIYANNIS SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 689-698.
60. SHIFFMAN ML, DI BISCEGLIE A, LINDSAY KL, MORISHIMA C, WRIGHT EC, EVERSON GT, LOK AS, MORGAN TR, BONKOVISKY HL, LEE WN, DIENSTAG JL, GHANY MG, GOODMAN ZD, EVERHART JE. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-1023.
61. DI BISCEGLIE AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26(S1): 34S-38S.
62. BENVEGNI L, FATTOVICH G, NOVENTA F, TREMOLADA F, CHEMELLO L, CECCHETTO A, ALBERTI A. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis – A prospective study. *Cancer* 1994; 74(9): 2442-2448.
63. SUN CA, WU DM, LIN CC, LU SN, YOU SL, WANG LU, WU MH, CHEN CJ. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *American Journal of Epidemiology* 2003; 157(8): 674-682.

64. TARAO K, RINO Y, OHKAWA S, SHIMIZU A, TAMAI S, MIYAKAWA K, AOKI H, IMADA T, SHINDO K, OKAMOTO N, TOTSUKA S. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 1999; 86: 589-595.
65. GUPTA S, BENT S, KOHLWES J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C: a systematic review and critical analysis. *Annals of Internal Medicine* 2003; 139(1): 46-51.
66. TONG MJ, BLATT LM, KAO VWC. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;16: 553-559.
67. ERCOLANI G, GRAZI GL, RAVAIOLI M, GAUDIO MD, GARDINI A, CESCO M, VAROTTI G, CETTA F, CAVALLARI A. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis – univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Annals of Surgery* 2003; 237(4): 536-543.
68. IMAI R, TOSHIMA K, UEMATSU M, KAMOSHITA H, KUGA K, KAMEDA H. Evaluation of hepatic function. In: *Primary liver cancer in Japan*. Tokyo: Springer-Verlag 1992: 177-183.

69. TOMIYA T, FUJIWARA K. Plasma thrombin-antithrombin III complexes in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Cancer* 1991; 67(2): 481-485.
70. NAGAOKA S, YATSUHASHI H, HAMADA H, YANO K, MATSUMOTO T, DAIKOKU M, ARISAWA K, ISHIBASHI H, KOGA M, SATA M, YANO M. The des-y-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 98(12): 2671-2677.
71. DOHMEN K, SHIGEMATSU H, IRIE K, ISHIBASHI H. Clinical characteristics among patients with hepatocellular carcinoma according to the serum levels of α -fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 2072-2078.
72. MARRERO JA, LOK ASF. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S113-S119.
73. CHAPOUTOT C, ESSLIMANI M, JOOMAYE Z, RAMOS J, PERNEY P, LAURENT C, FABRO-PERAY P, LARREY D, DOMERGUE J, BLANC F. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on viral C cirrhosis. *Gut* 2000; 46: 711-714.

74. GANNIE-CARRIÈ N, CHRISTIDIS C, CHASTANG C, ZIOL M, CHAPELF, IMBERT-BISMUT F, TRINCHET JC, GUETTIER C, BEAUGRAND M. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcohol and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gut* 2000; 46: 277-282.
75. BOIGE V, CASTERA L, DE ROUX N, GANNE-CARRIÈ N, DUCOT B, PELLETIER G, BEAUGRAND M, BUFFET C. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1178-1181.

ANEXO

LISTAGEM DOS DADOS DOS PACIENTES DO GRUPO CHC

Nº	Grupo	Nome	Sexo	Idade	anti-VHC	AgHBS	antiHBcT	antiHBs	Prob CHC
1	CHC	O R P	m	68	+	-	-	-	0,18
2	CHC	N P	m	51	+	-	-	-	1,0
3	CHC	J G	m	57	+	-	+	+	0,73
4	CHC	E V D	m	70	+	-	-	-	0,54
5	CHC	C D	f	65	+	-	-	-	0,12
6	CHC	N C	f	59	+	-	+	+	1,0
7	CHC	V Z	f	70	+	-	+	+	1,0
8	CHC	S F P	m	70	+	-	-	-	0,2
9	CHC	O A L	m	49	+	-	+	+	0,19
10	CHC	F M O	m	76	+	-	-	-	0,34
11	CHC	O A C	m	65	+	-	+	-	0,39
12	CHC	E M P	f	55	+	-	-	-	0,59
13	CHC	R C P	f	60	+	-	-	-	0,27
14	CHC	R P B V	f	67	+	-	-	-	0,42
15	CHC	J A S	m	53	+	-	+	+	0,99
16	CHC	J S F	f	61	+	-	-	-	0,22
17	CHC	P A S	m	51	+	-	+	+	0,75
18	CHC	J F I	m	50	+	-	+	-	1,0
19	CHC	J C G S	m	55	+	-	+	+	0,25
20	CHC	G V S	m	52	+	-	-	-	1,0
21	CHC	A L	m	70	+	-	-	-	0,43
22	CHC	L A	m	63	+	-	+	-	0,37
23	CHC	N J S	m	59	+	-	-	-	0,67
24	CHC	G R S	f	59	+	-	+	+	0,29
25	CHC	O R	m	46	+	-	+	+	0,82
26	CHC	W C G	f	52	+	-	-	-	0,14
27	CHC	M O M	f	69	+	-	-	-	0,57
28	CHC	E E	f	57	+	-	-	-	0,19
29	CHC	A A M	m	39	+	-	-	-	0,37
30	CHC	D P	m	60	+	-	+	+	0,47
31	CHC	M P	m	57	vhc	-	-	-	0,54

Nº	Alfafeto	BT	AST	ALT	GGT	FA	TAP / INR	Plaqs	Tam nod (mm)
1	9,8	1,4	38	61	31	184	48 1,55	59000	20
2	461,5	2,2	110	123	265	180	57 1,4	70000	25
3	46,8	4,8	63	60	25	108	44 1,55	52000	30
4	20,7	1,2	111	127	54	122	74 1,2	63000	11
5	10,9	1,4	23	20	106	183	69 1,24	85000	26
6	2140	1,9	83	59	14	78	54 1,47	95000	30
7	206,9	0,8	92	74	78	124	69 1,24	138000	15
8	3	0,6	62	56	48	96	72 1,13	99000	30
9	2,2	0,9	63	47	406	444	85 1,08	293000	20
10	6,2	3,8	107	48	28	124	64 1,33	95000	14
11	3,2	2	155	122	69	67	38 1,86	101000	18
12	21,6	2,6	131	65	72	158	41 1,85	52100	30
13	9,5	1,1	65	69	110	133	69 1,24	98000	15
14	9	1,8	126	104	127	127	80 1,15	78100	30
15	106	2,7	184	130	350	109	79 1,15	44000	24
16	5,2	1,6	62	42	21	55	60 1,53	64500	30
17	43,8	2,2	82	89	578	269	82 1,03	63000	17
18	935,8	2	123	116	231	138	60 1,53	150000	30
19	2,6	0,7	83	91	53	52	89 1,02	215000	26
20	494,5	1,9	52	44	73	106	48 1,75	108000	16
21	16,2	1	91	103	39	92	54 1,56	59000	14
22	4,5	3,2	129	76	109	32	40 1,89	68000	30
23	32,5	1,1	103	145	342	73	78 1,15	86000	17
24	3,2	0,9	98	67	30	103	65 1,45	114000	30
25	24,6	1,4	322	289	532	111	83 1,05	153000	20
26	2,8	0,8	42	46	106	80	73 1,21	50900	12
27	4,9	1,3	273	191	201	134	86 1,06	83900	17
28	4,6	1,9	56	55	74	21	79 1,15	79000	20
29	10,4	1,2	97	79	135	60	90 1,09	83000	20
30	22	1,2	78	70	176	382	75 1,21	158000	20
31	48	0,8	27	23	75	132	74 1,28	71000	28

Nº	Varizes	sat Fe	Ferritina	Albumina	Fibrinogênio	Ascite	PBE	HDA
1	sim	27		2,94	130	sim	não	não
2	sim	62	381	3,32	126	sim	não	não
3	sim	87		3,4	120	sim	não	não
4	sim	26		3,38	123	sim	não	sim
5	sim	36	27	4,3	116	sim	não	não
6	sim	24		3,08	131	sim	não	sim
7	não	65		4,1	123	não	não	não
8	sim			3,36	320	sim	não	não
9	sim	32		3,83		não	não	não
10	sim	62	445	2,35	190	sim	sim	não
11	sim	32		3,98	136	não	não	não
12	não	43		2,7	190	sim	não	não
13	sim	31		3,84	184	sim	não	não
14	sim	54		3,64		não	não	não
15	sim	26	1207	3,46	182	sim	não	não
16	sim			3,8		sim	não	não
17	sim			3,9	210	não	não	não
18	não	71	178	3,32	231	não	não	não
19	não			4,6		não	não	não
20	sim	61		2,96		sim	não	sim
21	sim			3,9	157	sim	não	não
22	não			2,4		sim	não	não
23	não	50	667	4,15		não	não	não
24	sim	44		3,05		sim	não	sim
25	não	48		4,3		não	não	não
26	não			3,4		não	não	não
27	sim	14	15	3,45		não	não	não
28	não	51		4,19		não	não	não
29	sim	15		3,61		não	não	não
30	não	86		3,9	219	não	não	não
31	não	44	269	3,9		não	não	não

Nº	ENCEF	Child	Álcool	TTO Interferon	Ñ Resp	Resp ñ sust	Resp sust	Dor	Emagrec
1	não	B7	não	não				não	não
2	não	B8	não	sim		sim		não	não
3	não	B9	não	não				não	não
4	não	B7	sim	não				não	não
5	não	A6	não	sim	sim			não	não
6	sim	B8	não	não				não	não
7	não	A5	não	sim		sim		não	não
8	não	B7	não	não				não	não
9	não	A5	não	sim	sim			não	não
10	não	C10	sim	não				não	não
11	não	B8	sim	sim	sim			não	não
12	não	B9	não	não				não	não
13	não	A6	não	não				não	não
14	não	A5	não	sim	sim			não	não
15	não	B8	sim	não				não	não
16	não	A6	não	sim	sim			não	não
17	não	A6	não	sim		sim		não	não
18	não	A5	não	sim	sim			não	não
19	não	A5	sim	sim	sim			não	não
20	sim	B9	sim	não				não	não
21	sim	B8	não	sim	sim			não	não
22	sim	C13	não	sim	sim			não	sim
23	não	A5	sim	sim	sim			não	não
24	não	B7	não	não				não	não
25	não	A5	sim	sim		sim		não	não
26	não	A6	não	sim		sim		não	não
27	não	A6	não	sim	sim			não	não
28	não	A5	não	sim	sim			não	não
29	não	A5	não	não				não	não
30	não	A5	não	sim	sim			não	não
31	não	A5	não	sim		sim		não	não

LISTAGEM DOS DADOS DOS PACIENTES DO GRUPO CH

Nº	Grupo	Nome	Sexo	Idade	anti-VHC	AgHBS	antiHBcT	antiHBs	Prob CHC
1	CH	D E A	m	68	vhc	-	+	-	0,13
2	CH	G C M	m	68	vhc	-	-	-	0,08
3	CH	J F	m	51	vhc	-	-	-	0,07
4	CH	S M	m	51	vhc	-	+	+	0,17
5	CH	C R F	m	57	vhc	-	-	-	0,1
6	CH	P L S	m	57	vhc	-	-	-	0,11
7	CH	A D M	m	70	vhc	-	-	-	0,23
8	CH	G Z	m	70	vhc	-	-	-	0,22
9	CH	J S	m	70	vhc	-	-	-	0,1
10	CH	J E R	m	70	vhc	-	+	+	0,08
11	CH	C A M	m	49	vhc	-	-	-	0,19
12	CH	J S	m	49	vhc	-	-	-	0,1
13	CH	E P S	m	75	vhc	-	+	+	0,25
14	CH	A C	m	77	vhc	-	+	-	0,38
15	CH	J P	m	66	vhc	-	-	-	0,14
16	CH	A M	m	66	vhc	-	-	-	0,12
17	CH	A P	m	53	vhc	-	+	+	0,43
18	CH	E J B R	m	53	vhc	-	-	-	0,25
19	CH	W A C	m	51	vhc	-	-	-	0,12
20	CH	A P A	m	50	vhc	-	-	-	0,26
21	CH	F J T	m	50	vhc	-	-	-	0,08
22	CH	J B P	m	50	vhc	-	-	-	0,19
23	CH	C R F	m	55	vhc	-	-	-	0,28
24	CH	F D B P	m	54	vhc	-	-	-	0,04
25	CH	A L A	m	52	vhc	-	-	-	0,35
26	CH	C R	m	52	vhc	-	-	-	0,4
27	CH	J G	m	70	vhc	-	-	-	0,26
28	CH	N A F	m	72	vhc	-	-	-	0,16
29	CH	J C B	m	62	vhc	-	+	+	0,16
30	CH	J M	m	60	vhc	-	+	+	0,5
31	CH	A M	m	59	vhc	-	-	-	0,17

Nº	Alfafeto	BT	AST	ALT	GGT	FA	TAP / INR	Plaquetas
1	2	1,8	39	28	95	92	75 1,26	113000
2	4,5	1,4	20	17	34	103	85 1,14	136000
3	1,8	0,7	21	18	88	104	72 1,2	187000
4	6,1	3,4	42	30	41	190	55 1,36	86000
5	7,2	4,5	75	40	32	98	45 1,9	60000
6	2	0,8	34	34	80	98	71 1,36	133000
7	4,9	1,2	67	70	77	76	80 1,12	66000
8	9,2	3,8	52	26	26	140	46 1,6	62000
9	3	1,7	28	23	35	70	62 1,36	85300
10	3,4	0,5	21	21	12	99	88 1,1	232000
11	1,4	1,2	63	35	36	98	54 1,5	71000
12	1,7	0,9	31	27	44	98	65 1,3	60000
13	3	0,4	84	84	151	95	82 1,1	142000
14	2,8	2	149	115	138	42	53 1,4	51700
15	4,5	0,6	39	35	88	43	57 1,49	167000
16	7,7	1,4	120	190	143	106	59 1,54	152000
17	7	2,9	146	137	170	125	69/1,3	191000
18	5	2,1	75	61	30	101	62 1,47	68000
19	5,7	0,9	30	53	24	48	76 1,24	203000
20	6,1	1,2	72	76	834	480	80 1,1	258000
21	4,9	1	20	17	104	51	67 1,3	135000
22	7,6	2,4	47	17	22	80	47 1,77	60000
23	2,6	1,2	28	20	21	90	78 1,28	93900
24	0,6	0,4	13	12	28	128	89 1,07	267000
25	5,9	3,7	114	81	119	194	52/1,69	160000
26	13,1	0,7	95	92	139	133	89 1,11	66000
27	4,5	1,8	80	85	65	133	65 1,28	55000
28	1,4	0,7	52	48	35	55	67 1,3	41000
29	5,1	2,4	44	48	115	200	88 1,17	105000
30	8,5	1,2	180	120	38	113	62 1,27	48000
31	10,4	0,5	23	25	43	80	86/1,11	149000

Nº	Varizes	sat Fe	Ferritina	Albumina	Fibrinogênio	ascite	PBE	HDA
1	sim			2,8	220	sim	não	não
2	não	92	253	3,8		não	não	não
3	sim			3,7		não	não	não
4	não	78		2,9	190	sim	não	não
5	sim	92		3,3	193	sim	não	não
6	sim	11	19	3,6		sim	não	sim
7	sim	51		3,88		não	não	não
8	sim			2,9	100	sim	não	não
9	sim	44	43	4,76		não	não	sim
10	não			4,4		não	não	não
11	sim	4	19	3,5		sim	não	não
12	sim			4		não	não	não
13	não			4,1	250	não	não	não
14	sim	98	742	3,09	250	sim	não	não
15	sim	24	39	3,34		sim	não	não
16	sim	69		4,3		não	não	não
17	sim	48		3,6		não	não	sim
18	sim	22		3,2	103	não	não	não
19	sim	35		4,3		não	não	não
20	sim	32		3,6	205	sim	não	não
21	sim	8	5	3,7		sim	não	sim
22	não	7		3,8		sim	não	não
23	sim	14		3,5		sim	não	não
24	não	35		4,1	312	não	não	não
25	sim	63		2,7		não	não	não
26	sim	34	294	3,7	296	não	não	não
27	sim	56	210	3,5		sim	não	não
28	sim	62	19	3,3		sim	não	não
29	sim	45	24	3,9	295	não	não	não
30	sim	44		3,17		não	não	sim
31	não	33	116	4,7		não	não	não

Nº	ENCEF	Child	Álcool	Interferon	Ñ resp	Resp ñ sust	Resp sust	Dor	Emagrec
1	não	B8	não	não				não	não
2	não	A5	não	sim			sim	não	não
3	não	A5	sim	sim			sim	não	não
4	não	B7	não	não				não	não
5	não	C10	sim	não				sim	não
6	não	A6	sim	sim		sim		não	não
7	não	A5	não	sim		sim		não	não
8	não	B8	não	não				não	sim
9	não	A5	sim	sim		sim		não	não
10	não	A5	sim	sim			sim	não	não
11	sim	B7	não	não				não	não
12	não	A5	não	sim			sim	não	não
13	não	A5	não	não				não	não
14	sim	B9	sim	não				não	não
15	não	B7	sim	sim	sim			não	não
16	não	A5	não	sim	sim			não	não
17	não	A6	não	sim	sim			não	sim
18	sim	B8	não	sim	sim			não	não
19	não	A5	sim	sim			sim	não	não
20	não	A6	não	sim	sim			não	sim
21	não	A6	não	sim			sim	não	não
22	sim	B9	sim	não				não	não
23	não	A6	sim	sim			sim	não	não
24	não	A5	sim	sim			sim	não	não
25	não	B9	não	sim		sim		não	não
26	não	A5	sim	sim	sim			não	não
27	não	A6	não	não				não	não
28	não	B7	não	não				não	não
29	não	A6	não	sim		sim		não	não
30	não	A6	não	não				não	não
31	não	A6	sim	sim			sim	não	não

Nº	Grupo	Nome	Sexo	Idade	anti-VHC	AgHBS	antiHBcT	antiHBs	Prob CHC
32	CH	J A S	m	59	vhc	-	-	-	0,72
33	CH	C R S	m	46	vhc	-	-	-	0,15
34	CH	E K K	m	46	vhc	-	-	-	0,09
35	CH	J F C N	m	39	vhc	-	-	-	0,34
36	CH	V F S	m	38	vhc	-	-	-	0,18
37	CH	R P	m	60	vhc	-	-	-	0,19
38	CH	V C	m	60	vhc	-	+	-	0,28
39	CH	V T D	m	57	vhc	-	+	-	0,17
40	CH	A V T	m	56	vhc	-	+	-	0,2
41	CH	L S	f	65	vhc	-	-	-	0,16
42	CH	M C S S	f	65	vhc	-	-	-	0,18
43	CH	J M R A	f	59	vhc	-	-	-	0,13
44	CH	M E C	f	59	vhc	-	-	-	0,12
45	CH	M F G	f	70	vhc	-	-	-	0,19
46	CH	M M E	f	69	vhc	-	-	-	0,35
47	CH	B D P F	f	55	vhc	-	+	-	0,15
48	CH	M T S	f	55	vhc	-	-	-	0,32
49	CH	C M L	f	60	vhc	-	-	-	0,23
50	CH	E M E S	f	60	vhc	-	-	-	0,44
51	CH	D M R	f	67	vhc	-	+	+	0,16
52	CH	M G P	f	67	vhc	-	-	-	0,5
53	CH	C T S	f	61	vhc	-	-	-	0,19
54	CH	E M F	f	61	vhc	-	+	+	0,24
55	CH	D J S	f	58	vhc	-	-	-	0,21
56	CH	H P S	f	58	vhc	-	-	-	0,57
57	CH	C M F	f	52	vhc	-	-	-	0,25
58	CH	A M S	f	52	vhc	-	-	-	0,74
59	CH	M N S	f	69	vhc	-	-	-	0,61
60	CH	R M S V	f	69	vhc	-	+	+	0,39
61	CH	A P A	f	57	vhc	-	-	-	0,3
62	CH	C S A	f	57	vhc	-	-	-	0,12

Nº	Alfafeto	BT	AST	ALT	GGT	FA	TAP / INR	Plaquetas
32	46	1,6	66	52	295	184	64 1,3	147000
33	3,9	2,3	44	32	61	74	73/1,21	115000
34	2,9	0,7	26	32	46	109	91 1,06	132000
35	6,4	1,5	129	71	55	95	74 1,27	96000
36	8,8	1,1	46	40	33	67	86 1,12	233000
37	7	2,3	49	58	197	126	73 1,23	64000
38	1,8	2	102	83	45	138	74 1,2	46000
39	4	0,7	49	42	103	140	70 1,2	173000
40	1,9	1,4	67	30	41	157	57/1,43	227000
41	3,2	2,1	47	35	76	122	71 1,23	79000
42	9,4	3,6	40	21	33	97	86 1,07	135000
43	5,8	2,3	32	44	32	82	64 1,3	134000
44	2,1	0,9	37	46	34	68	70 1,17	107000
45	4,1	2,7	56	37	16	70	58 1,3	67000
46	10,8	3,7	86	70	21	183	60 1,48	56000
47	2,5	1,2	45	29	93	123	83 1,16	374000
48	9,5	1,4	83	70	70	83	72 1,27	67000
49	5,7	1,8	63	43	75	94	70 1,3	147000
50	6	2,7	161	182	132	152	85 1,1	122000
51	2,4	0,5	49	46	107	90	68 1,41	139000
52	13,5	1,2	137	75	30	75	66 1,3	73000
53	4,1	0,7	55	67	34	63	85 1,10	163000
54	2,4	1,8	79	73	35	134	61 1,42	95000
55	8,8	0,6	50	57	227	122	94 1,04	212000
56	19,4	1	125	177	206	77	62 1,53	274000
57	3	1,2	84	86	549	226	72/1,28	92000
58	36	0,7	115	143	120	126	79 1,23	145000
59	31	0,7	86	117	188	300	90 1,08	223000
60	13,8	3,7	88	42	45	110	47 1,68	106000
61	9,9	0,9	74	59	19	100	75 1,2	138000
62	4,9	2	33	49	34	89	69 1,34	113000

Nº	Varizes	sat Fe	Ferritina	Albumina	Fibrinogênio	ascite	PBE	HDA
32	não	34	69	3,5		não	não	não
33	sim			4,3	167	não	não	não
34	não			3,84		não	não	não
35	não	90	573	2,89	111	sim	não	não
36	não	34		4,9		não	não	não
37	sim	99	88	4,5		não	não	não
38	sim	26		3,75		não	não	não
39	sim	5		3,7	381	sim	não	sim
40	sim			2,55	108	sim	sim	não
41	sim	92	252	3,8	100	não	não	não
42	não			3,36	285	não	não	não
43	sim			2,8	242	não	não	não
44	sim	22		4,34		não	não	não
45	sim	53	0	4	250	não	não	não
46	sim			3,6		não	não	não
47	sim	49	28	3,5	334	não	não	sim
48	sim	65	1120	3,4		não	não	não
49	sim	57	117	3,6		sim	não	não
50	não	25	37	4,4	175	não	não	não
51	não	28		3,5	203	não	não	não
52	sim	64	1287	3,48	181	sim	não	não
53	não	40		4		não	não	não
54	sim	28		3,18		sim	não	não
55	não	46		3,8	258	não	não	não
56	não	35	275	4,5	191	não	não	não
57	sim	41		3,5	370	não	não	não
58	sim	58		4,3		não	não	não
59	não			3,7		não	não	não
60	sim	19	20	2,8		sim	não	não
61	não	45		4,8		não	não	não
62	não	55		3,4	214	sim	não	não

Nº	ENCEF	Child	Álcool	Interferon	Ñ resp	Resp ñ sust	Resp sust	Dor	Emagrec
32	não	A5	não	sim	sim			não	não
33	não	A6	sim	não				não	não
34	não	A6	não	sim			sim	não	não
35	sim	B8	sim	não				não	não
36	não	A5	não	sim	sim			não	não
37	não	A6	sim	sim	sim			não	não
38	não	A5	não	sim	sim			não	não
39	não	A6	não	sim	sim			não	sim
40	não	B7	não	não				não	não
41	não	A6	não	sim	sim			não	não
42	não	A6	não	sim	sim			não	não
43	não	A5	não	sim	sim			não	não
44	não	A6	não	sim	sim			não	não
45	não	A6	não	não				não	não
46	não	B7	não	não				não	não
47	não	A6	não	sim		sim		não	não
48	não	A6	não	sim		sim		não	não
49	não	A6	não	sim	sim			não	não
50	não	A6	não	sim	sim			não	não
51	não	A5	não	sim	sim			não	não
52	sim	B8	não	não				não	não
53	não	A5	não	sim		sim		não	não
54	sim	B7	não	não				não	não
55	não	A5	não	não				não	não
56	não	A5	não	sim		sim		não	não
57	não	A5	não	sim		sim		não	não
58	não	A5	não	sim	sim			não	não
59	não	A5	não	sim	sim			não	não
60	não	B9	não	não				não	sim
61	não	A5	não	sim	sim			não	não
62	não	B8	não	sim	sim			não	não