



CURSO DE MEDICINA

CRISTIANA BELLO DULTRA NOGUEIRA

**AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
CENTROS DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA, EM SALVADOR-BAHIA, DE
2012 A 2022.**

SALVADOR

2023

Cristiana Bello Dultra Nogueira

**AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM
CENTROS DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA, EM SALVADOR-BAHIA, DE
2012 A 2022.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano de Medicina.

Orientador: Raymundo Paraná Ferreira Filho

Co-orientadora: Livia Andrade

Salvador

2023

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais, Cristiano e Diana, por me guiarem sempre pelos melhores caminhos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cristiano e Diana, por não medirem esforços para me proporcionar a melhor formação, por todos os conselhos e pelo carinho diário que me faz ter a certeza de que nunca estarei sozinha. Devo tudo a vocês.

Ao meu namorado, Felipe, por toda a ajuda ao longo dessa construção, por ter dividido comigo as angústias, as comemorações e por ter tornado o trajeto um pouco mais leve. Dividir essa caminhada com você foi fundamental.

Às minhas avós, Maria e Araci, por acreditarem em mim e pela participação essencial no meu crescimento e educação. Vocês são exemplos a serem seguidos.

Ao meu avô Orion, *in memoriam*, por sempre ter me ensinado que a educação é o caminho a ser seguido na vida.

Ao meu avô Ermar por não medir esforços para ajudar na minha formação.

À minha madrinha, Eneida, por me encantar com o mundo da pesquisa e por sempre me incentivar a voar mais alto.

Às minhas amigas, por me impulsionarem a ir cada vez mais longe e por tornarem a caminhada prazerosa, mesmo com todos os desafios.

Ao meu orientador, Dr. Raymundo Paraná, por ter me guiado durante esses três anos de construção do trabalho, por ser inspiração e por fazer com que eu me apaixone cada vez mais pelo mundo da hepatologia.

À minha professora de Metodologia da Pesquisa, Dra. Glicia Abreu, por todos os conselhos, reuniões e por não ter medido esforços para me ajudar e me guiar, mesmo quando eu me sentia tão perdida.

A todos os profissionais, Dr. Marcelo Portugal, Dra. Livia Andrade, Dr. Igor Campos, Dr. Luiz Freitas, Dra Juliana Freitas, Dr. Eduardo Studart, Prof. Magno Conceção, por terem me ajudado na construção não só do projeto, mas de conhecimentos para a vida.

RESUMO

Introdução: O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias do fígado mais comuns, com maior morbimortalidade e tem aumentado muito nos últimos anos. Ela pode estar associada a doenças hepáticas avançadas, como hepatites virais, doença alcoólica, esteatohepatite não alcoólica, doenças genéticas, autoimunes, metabólicas. Habitualmente, o CHC ocorre quando o paciente já atingiu o estágio IV de fibrose, a cirrose. Conduto, em raros casos, pode ocorrer em pacientes com menor grau ou mesmo sem fibrose. O padrão ouro de diagnóstico para essa neoplasia é a biópsia, mas, pelo fato de os exames de imagem serem considerados suficientes para o diagnóstico e serem menos invasivos, ela não é muito utilizada. Entretanto, alguns dados importantes que somente a biópsia pode dar, como subtipo histopatológico e grau histológico do tumor são perdidos. O tratamento dessa neoplasia depende do estágio tumoral, mas pode ser ressecção cirúrgica, transplante, quimioembolização, ablação ou terapias sistêmicas. **Objetivo:** descrever os achados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos pacientes com CHC em Unidades de Saúde selecionadas em Salvador, Bahia, entre os anos de 2012 e 2022. **Metodologia:** estudo observacional transversal com coleta de dados secundários a partir da avaliação do laudo histopatológico de 349 pacientes diagnosticados com CHC em unidades de saúde de Salvador-Bahia, no período de 2012 a 2022. **Resultados:** Foi possível verificar que 84,2% dos pacientes eram homens, a média de idade do estudo foi $63,7 \pm 12,7$ e a maioria dos pacientes (76,1%) eram cirróticos. Além disso, a etiologia mais frequente foi hepatite C (32,4%), o tipo histopatológico mais predominante foi o clássico (67,79%), o grau histológico do tumor mais comumente encontrado foi o moderadamente diferenciado (67,48%) e o tratamento mais realizado foi o transplante (29,02%). Além disso, o tipo clássico teve associação com as variáveis de tratamento transplante, ressecção cirúrgica e quimioterapia; o subtipo esteatohepatítico teve associação com a idade dos pacientes, parece surgir em pacientes mais jovens e o subtipo misto teve associação com o tratamento ablação por radiofrequência. **Conclusão:** foram descritas características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas do CHC e associações. Sendo assim, essa neoplasia mostrou-se mais prevalente em homens, com média de idade de 63,7 anos, cirróticos, com CHC de tipo clássico, cuja etiologia mais frequente foi hepatite C. A escolha terapêutica mais realizada foi o transplante e os nódulos tumorais eram, em sua maioria, moderadamente diferenciados. Além disso, foi vista associação entre o tipo clássico e os tratamentos ressecção cirúrgica, transplante e quimioembolização; entre o subtipo esteatohepatítico e a idade dos pacientes e entre o subtipo misto e o tratamento ablação por radiofrequência.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular. Biópsia. Patologia.

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular Carcinoma (HCC) is one of the most common liver neoplasms, with higher morbidity and mortality and has increased greatly in recent years. It can be associated with advanced liver diseases, such as viral hepatitis, alcoholic disease, non-alcoholic steatohepatitis, genetic, autoimmune, and metabolic diseases. Usually, HCC occurs when the patient has already reached stage IV fibrosis, cirrhosis. Conduit, in rare cases, can occur in patients with a lower degree of fibrosis or no fibrosis. The gold standard of diagnosis for this neoplasm is biopsy, but because imaging tests are considered sufficient for diagnosis and are less invasive, it is not widely used. However, some important data that only the biopsy can give, such as histopathological subtype and histological grade of the tumor are lost. The treatment of this neoplasm depends on the tumor stage, but can be surgical resection, transplantation, chemoembolization, ablation, or systemic therapies. **Objective:** to describe the epidemiological, clinical and histopathological findings of patients with HCC in selected Health Units in Salvador, Bahia, between the years 2012 and 2022. **Methodology:** cross-sectional observational study with secondary data collection from the evaluation of the histopathological report of 349 patients diagnosed with HCC in health units in Salvador-Bahia, in the period from 2012 to 2022. **Results:** It was possible to verify that 84.2% of patients were male, the mean age of the study was 63.7 ± 12.7 and most patients (76.1%) were cirrhotic. In addition, the most frequent etiology was hepatitis C (32.4%), the most prevalent histopathological type was classic (67.79%), the most commonly found histological grade of the tumor was moderately differentiated (67.48%), and the most commonly performed treatment was transplantation (29.02%). In addition, the classic type had an association with the treatment variables transplantation, surgical resection and chemotherapy; the steatohepatic subtype had an association with the age of patients, it seems to arise in younger patients and the mixed subtype had an association with radiofrequency ablation treatment. **Conclusion:** clinical, epidemiological and histopathological features of HCC and associations were described. Thus, this neoplasm was more prevalent in men, with a mean age of 63.7 years, cirrhotic, with classical HCC, whose most frequent etiology was hepatitis C. The most common therapeutic choice was transplantation, and the tumor nodules were mostly moderately differentiated. Furthermore, an association was seen between the classic type and the treatments surgical resection, transplantation and chemomebolization; between the steatohepatic subtype and the age of the patients and between the mixed subtype and the treatment radiofrequency ablation.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Biopsy. Pathology.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

ATM – Ataxia Telangiectasia Mutada

BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CHC – Carcinoma Hepatocelular

ESM-1 – Molécula Específica de Células Endoteliais 1

FGF19 – Fator de Crescimento Fibroblástico

FIB4 – Escore de Fibrose

OMS – Organização Mundial da Saúde

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

USG – Ultrassonografia

VETC – *Vessels Encapsulating Tumor Clusters*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 Carcinoma Hepatocelular – Histopatologia, diagnóstico e tratamento....	13
3.2 Carcinoma Hepatocelular – Subtipos Histológicos.....	16
4 METODOLOGIA	22
4.1 Desenho do estudo.....	22
4.2 Local e período do estudo.....	22
4.3 População do estudo.....	22
4.4 Critérios de elegibilidade.....	22
4.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de dados.....	22
4.6 Tipos de variáveis em saúde.....	22
4.6.1 Quantitativas Descontínuas.....	22
4.6.2 Qualitativas Nominais.....	22
4.6.3 Qualitativas Ordinais.....	22
4.7 Análise Estatística.....	23
4.8 Aspectos éticos.....	23
5 RESULTADOS	25
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXO	56

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é uma neoplasia maligna agressiva com elevada morbidade e mortalidade, sendo o principal tipo de câncer de fígado no mundo, uma das mais relevantes causas de morte por neoplasias e responsável por uma parcela significativa de complicações das doenças crônicas do fígado, visto que tem como principal fator de risco a cirrose hepática¹.

A cirrose, por sua vez, consiste no último estágio de evolução da fibrose, a qual pode ser avaliada de algumas maneiras, sendo a biópsia hepática o padrão ouro². Entretanto, como esse procedimento não é o mais utilizado, por conta das chances de complicações, como hemorragia e dor, existem outras maneiras de avaliar o grau de evolução da fibrose. Uma delas é o escore de fibrose-4 (FIB-4), que é um índice não invasivo cujos fatores que fazem parte do cálculo são idade do paciente, valores de Aspartato Aminotransferase (AST), da Alanina Aminotransferase (ALT) e plaquetas. Tendo isso em vista, classifica-se o estágio da doença em F0 (normal), F1 (fibrose leve), F2 (fibrose moderada), F3 (fibrose avançada) e F4 (cirrose) e essa classificação é um fator independente para prever risco de CHC, pois reflete a gravidade da doença hepática³.

Em relação ao último estágio do FIB-4, a cirrose, pode-se defini-la como fibrose associada a nódulos de regeneração e é uma condição pré-maligna⁴. As causas de cirrose hepática incluem infecção pelo vírus da hepatite B, infecção pelo vírus da hepatite C, esteatohepatite não alcoólica, doença hepática alcoólica, deficiência de alfa-1 antitripsina, glicogenose tipo I, hemocromatose, hepatite autoimune, síndrome de *Budd-Chiari* e, em alguns casos, quando a origem não é conhecida, a etiologia é chamada criptogênica. Essas patologias promovem diversas agressões, submetendo o fígado a várias etapas de carcinogênese que culminam na formação de lesões malignas⁵⁻⁷.

A evolução para o CHC, então, envolve a diferenciação de hepatócitos saudáveis em células tumorais por meio do aumento da razão núcleo/citoplasma com nucléolo evidente e citoplasma eosinofílico granular. Com o passar do tempo, as células se tornam cada vez menos diferenciadas, o padrão trabecular é perdido e surgem massas heterogêneas com focos de hemorragia e necrose, cujas células possuem considerável pleomorfismo⁸.

Assim como a biópsia hepática não é amplamente utilizada para avaliar a fibrose hepática, o diagnóstico do CHC também comumente não envolve esse procedimento. Os exames de imagem contrastados, como Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, portanto, são suficientes para diagnosticar a neoplasia, pois a imagem clássica de realce em fase arterial e esvaziamento rápido na fase tardia são clássicos do CHC⁴. Contudo, apesar de a biópsia normalmente só ser utilizada em casos de tumores muito pequenos ou de resultados de imagem duvidosos, ela fornece uma enorme riqueza de detalhes, principalmente para identificação do tipo histopatológico do tumor. Por conseguinte, a discussão sobre a importância da classificação histológica vem ocupando um lugar de destaque devido a forte associação entre o tipo histopatológico do CHC, o grau histológico do tumor, o prognóstico do paciente e a orientação quanto ao tratamento^{9,10}.

O reconhecimento da crescente relevância da análise histopatológica do CHC envolve a questão sobre o papel da biópsia nessa neoplasia. Atualmente, o fato de a biópsia normalmente não ser feita restringe a definição de subgrupos de pacientes para ensaios clínicos sobre novos medicamentos, o que se traduz em uma escassez de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas para cada subtipo de CHC e para cada grau histológico da neoplasia, pois, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tumor pode ser histologicamente classificado em bem, moderado ou pouco diferenciado e essa diferenciação é crucial para avaliar prognóstico e, portanto, para pensar na melhor opção do tratamento^{11,12}. As estratégias terapêuticas curativas, inclusive, no presente momento, se limitam a fatores como identificação precoce do tumor para realização de transplante hepático, ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência. Entretanto, como normalmente o diagnóstico é feito em estágios mais

avançados, quando já há metástases extra-hepáticas, invasão vascular, doença multifocal ou reincidência, as opções ficam mais restritas, como terapias por ablação, quimioembolização e as terapias sistêmicas¹³⁻¹⁵.

Tendo em vista essa dificuldade no tratamento direcionado ao CHC avançado, os dados histopatológicos parecem ter um papel fundamental na ajuda para resolução dessa questão, visto que, com informações mais detalhadas sobre o tipo de tumor, terapias mais específicas conseguirão ser aplicadas. Posto isso, o estudo histopatológico do CHC assume suma importância⁷. De acordo com a classificação da OMS de 2019, o CHC pode ser dividido em alguns subtipos além do Clássico (trabecular), como Fibrolamelar, Cirrótico, de Células Claras, Esteato-hepatítico, Macrotrabecular, Cromóforo, Rico em Linfócitos, Rico em Neutrófilos e Hepatocolângiocarcinoma (misto) e eles diferem de acordo com algumas características histológicas e moleculares^{9,16,17}.

O conhecimento dos subtipos histopatológicos do CHC, portanto, mostra-se fundamental em vários aspectos. Além da correlação com o estudo da etiologia do tumor, há ajuda na orientação da escolha terapêutica e é importante para elucidar informações prognósticas¹⁸. Considerando esses aspectos, a avaliação histopatológica do CHC em Salvador é de grande valia no entendimento mais aprofundado do padrão neoplásico e, futuramente, na melhor escolha terapêutica e melhora do prognóstico da doença.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Descrever os achados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos pacientes com CHC em Unidades de Saúde selecionadas em Salvador, Bahia, entre os anos de 2012 e 2022.

2.2 Específicos

Descrever o tipo histológico de CHC mais frequente;

Descrever o tipo histológico de acordo com a idade e sexo dos pacientes;

Descrever o tipo histológico de acordo com a etiologia da doença hepática;

Descrever o tipo histológico de acordo com a escolha terapêutica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CHC – Histopatologia, diagnóstico e tratamento

O CHC é responsável por 90% dos cânceres primários de fígado, sendo o 6º tipo mais comum e a 3ª causa de morte por neoplasias malignas no mundo⁴. De acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia, o CHC lidera as causas de morte em pacientes cirróticos no Brasil, sendo a cirrose, então, o principal fator de risco, principalmente quando associada a hepatite C, hepatite B, doença hepática alcoólica, esteato hepatite não alcoólica, doenças genéticas ou metabólicas^{19,20}.

Sendo assim, o CHC raramente ocorre em fígados não cirróticos e a história natural da hepatocarcinogênese é um processo de várias etapas envolvendo mudanças em cascata de sinalização nos níveis celular e molecular. Geralmente, envolve a progressão de cirrose para nódulos regenerativos, que se transformam em nódulos displásicos, os quais já possuem características histológicas atípicas²¹.

Essa progressão do fígado normal para o fígado cirrótico pode ser avaliada por meio de algumas escalas, entre elas a FIB-4, que reflete a severidade da fibrose e é, por isso, um fator importante para prever o risco de CHC. É importante destacar, inclusive, que em casos, por exemplo, de hepatites virais, como hepatite C, após terapia antiviral, a fibrose pode regredir, diminuindo, conseqüentemente, o risco de desenvolvimento da neoplasia, a qual precisa, para se desenvolver, passar por mudanças histológicas até se configurar como um câncer primário de fígado².

As características histológicas dos estágios iniciais do CHC envolvem aumento da densidade celular e aumento da razão núcleo/citoplasma, enquanto nos mais avançados há destruição do revestimento sinusoidal, invasão estromal, atipia celular e angiogênese^{21,22}. A histopatologia também marca pontos importantes sobre o prognóstico, visto que invasão vascular microscópica é a principal característica

prognóstica do CHC e está associada ao estágio avançado do tumor, com metástases à distância²³.

Devido a história de progressão, é recomendado o rastreamento para CHC a cada 6 meses para pacientes cirróticos por meio de ultrassonografia (USG) abdominal e dosagem de alfa-fetoproteína, para que o tumor possa ser diagnosticado o mais precoce possível e para que haja mais opções de cura. A Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado recomenda que pacientes com hepatite B ou cirrose com nódulos hepáticos menores que 1 centímetro na USG sejam acompanhados com intervalos de 3 meses e, se não houver crescimento, devem ser considerados como nódulos regenerativos. Entretanto, pacientes com nódulo com mais de 1 centímetro devem ser submetidos à realização de Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética; se houver características malignas típicas, o diagnóstico de CHC pode ser feito; se não, deverá ser feito outro estudo de imagem ou uma biópsia^{4,19}.

O diagnóstico do CHC, atualmente, é realizado por exames de imagem e, somente quando há dúvida diagnóstica, a biópsia é realizada. Isso ocorre porque, nos exames contrastados de Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, a imagem clássica de realce na fase arterial por conta da neoangiogênese, resultando em aumento do fluxo arterial e aumento da permeabilidade dos vasos imaturos; e hipotenuidade nas fases tardias devido a drenagem venosa precoce do material de contraste do tumor, redução do volume extracelular e redução do suprimento de sangue venoso portal para região tumoral é clássica do CHC e pode, por si só, realizar o diagnóstico. Entretanto, a biópsia vem ganhando relevância por conta da crescente importância da classificação histopatológica do CHC em subtipos histológicos, o que é clinicamente relevante, visto que auxilia não só no diagnóstico, mas na determinação do prognóstico e da escolha terapêutica^{22,24}.

Além disso, a biópsia também permite a avaliação do grau histológico do tumor, que, segundo a OMS, pode ser dividido em três estágios, sendo eles bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado. Essa classificação oferece um

panorama em relação ao prognóstico do tumor, visto que tumores pouco diferenciados, por exemplo, têm taxas muito mais altas de recorrência após ressecção cirúrgica, o que demonstra que essa classificação também pode auxiliar no melhor planejamento terapêutico¹².

A partir dos exames de imagem, é possível realizar a classificação da neoplasia. A principal classificação para o CHC é a da *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, a qual divide o tumor em quatro estágios, sendo eles o estágio 0 muito recente, em que a função hepática está preservada e só há 1 nódulo de até 2 centímetros. O estágio A é um estágio recente em que há 1 tumor de qualquer tamanho ou até 3 tumores menores que 1 centímetro e função hepática preservada. O estágio B é intermediário, sendo um CHC multinodular ou irressecável, mas sem invasão arterial ou metástase à distância, com função hepática preservada. O estágio C é avançado e os pacientes nesse estágio possuem sintoma e/ou invasão vascular ou metástases à distância, mas função hepática preservada. Por fim, o estágio D é terminal e há disfunção hepática severa e/ou deterioração grave da função hepática^{19,25}.

Essa classificação auxilia na escolha terapêutica, visto que as opções de tratamento são baseadas no estágio tumoral. Ressecção cirúrgica, transplante hepático e ablações percutâneas são opções curativas, mas a minoria dos pacientes consegue, porque o diagnóstico tem que ser feito de forma precoce⁴. De acordo com a classificação BCLC, pacientes em estágio 0 e A podem ser tratados com ressecção, transplante ou terapias ablativas percutâneas; pacientes em estágio B podem ser tratados com quimioembolização transarterial; pacientes em estágio C podem ser tratados com terapias sistêmicas e, no estágio D, por conta do estado avançado, a opção é tratamento de suporte^{19,25}.

Como já mencionado, ressecção e transplante hepático são opções de cura. Entretanto, existem contraindicações para essas opções cirúrgicas, como metástases extra-hepáticas, idade avançada, certas comorbidades, tumor de tamanho aumentado. Além disso, fígados cirróticos reagem mal às ressecções parciais e o

transplante depende da disponibilidade de doadores, o que nem sempre ocorre. Sendo assim, pacientes com CHC sem cirrose, varizes de esôfago, ascite ou trombocitopenia significativa são os principais candidatos para ressecção cirúrgica e os pacientes selecionáveis pelos Critérios de Milão, ou seja, lesão única de até 5cm ou 3 lesões menores que 3cm, sem invasão macrovascular ou metástases à distância têm o transplante como opção. Pacientes com nódulos maiores ou número total de nódulos que ultrapasse o máximo podem ser submetidos a tratamento neoadjuvante por quimioembolização transarterial para *downstaging*. Contudo, uma pequena parcela dos pacientes consegue realizar ressecção cirúrgica ou transplante e nos casos em que essas duas opções não são possíveis, terapias ablativas, como ablação por radiofrequência, por microondas e injeção de etanol podem ser medidas utilizadas⁴.

Outra opção de tratamento que vem sendo amplamente discutida é o uso de terapias sistêmicas, como *Atezolizumabe* com *Bevacizumabe* e o *Sorafenibe*, o qual é um antineoplásico de terapia alvo amplamente utilizado no tratamento do CHC. Todavia, alguns pacientes não respondem a agentes sistêmicos padrões e, por isso, houve a necessidade de desenvolver biomarcadores que auxiliem na seleção de tratamentos. Nesse contexto, houve o surgimento e o avanço dos inibidores de checkpoint imunológico, os quais já tem clara eficácia em estudos para o uso no CHC. Contudo, o desafio é que poucos pacientes respondem a esse tratamento e esse cenário reforça ainda mais a necessidade da divisão do CHC em subtipos, os quais são classificados de acordo com a histopatologia e aspectos moleculares para o uso de terapias mais direcionadas¹.

3.2 CHC – Subtipos histológicos

Com o avanço das técnicas dos exames de imagem, a biópsia vem sendo colocada como uma opção utilizada somente em casos específicos, principalmente por conta dos riscos de complicações, como sangramento. Além disso, pelo fato de o CHC ser um tumor heterogêneo em nível patológico e molecular, o tamanho e a

heterogeneidade afetam a confiabilidade da classificação do CHC pela biópsia^{23,26}. Entretanto, com o avanço da análise do conteúdo da amostra, que determina o subtipo histopatológico, a biópsia pode voltar a ser benéfica, visto que a determinação dos subtipos, sendo eles, segundo a classificação da OMS de 2019, além do tipo Clássico (trabecular), os subtipos Fibrolamelar, Cirrótico, de Células Claras, Cromóforo, Macrotrabecular, Rico em Linfócitos, Rico em Neutrófilos, Esteatohepatítico e Hepatocolangiocarcinoma (misto), pode ajudar na determinação de terapias mais específicas, bem como na avaliação do prognóstico e das principais características do tumor²³.

O tipo Clássico (trabecular) é aquele presente na maioria dos CHC, sendo responsável por cerca de 60% dos diagnósticos patológicos. Esse tipo é o trabecular, caracterizado pela perda da arquitetura hepática normal e por padrão trabecular de crescimento em que os hepatócitos tumorais estão dispostos em placas de várias espessuras, separados por espaços vasculares sinusoides, padrão acinar ou pseudoglandular com dilatação glandular dos canalículos entre as células tumorais²⁷. Nesse tumor, há a mutação do promotor da transcriptase reversa da telomerase, mutação da beta catenina e mutações do TP53, as quais são responsáveis pela carcinogênese do tumor. Além disso, nos estágios iniciais desse tumor há gordura permeando os hepatócitos, o que, histologicamente, é sinal de bom prognóstico²⁸.

O tipo Macrotrabecular é definido quando há células macrotrabeculares ocupando mais de 50% do tumor. Esse subtipo histológico está associado a baixa sobrevida, pois é um fenótipo agressivo associado clinicamente à infecção por Hepatite B, níveis altos de alfa fetoproteína e rápida reincidência. Nos exames de imagem, normalmente é vista necrose tumoral ou isquemia em um grande volume tumoral. Histologicamente, apresenta nódulos satélites peritumorais, invasão vascular e do trato biliar. As características moleculares incluem mutações gênicas no TP53, fator de crescimento fibroblástico 19 (FGF19) ampliado e mutações gênicas na proteína Ataxia Telangiectasia Mutada (ATM). A mutação do TP53 está associada a tumores pouco diferenciados, com invasão de vasos sanguíneos, ativação da proliferação celular, rápida reincidência, prognóstico ruim e altas taxas de alfa fetoproteína. O FGF19

prove proliferação celular e habilidade anti apoptose vascular. Já o ATM, ao promover dano ao DNA, provoca migração e inibição da apoptose celular. No contexto desse subtipo, a angiogênese é o principal fator carcinogênico e está associada com expressão da Molécula Específica De Células Endoteliais 1 (ESM-1) e *Vessels encapsulating tumor clusters* (VETC). O diagnóstico do subtipo Macrotrabecular deve ser feito por biópsia, mas na Tomografia Computadorizada é vista necrose e isquemia característica e na Ressonância Magnética é visto realce irregular na fase arterial semelhante a borda. Em relação ao tratamento, se for feita ressecção, as margens devem ser amplas e outras opções incluem inibidores de angiogênese^{22,26,29}.

O tipo esteatohepatítico é normalmente menos agressivo por conta da ausência de nódulos satélites e de invasão microvascular. É marcado histologicamente por esteatose macrovesicular, balonismo, inflamação, fibrose pericelular e corpúsculos de Mallory, que são corpos de inclusão eosinofílicos no citoplasma das células hepáticas originados de filamentos intermediários destruídos^{17,30}. Há uma forte relação entre esse tipo de CHC e os riscos para síndrome metabólica, como obesidade, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia e dislipidemia. Ademais, esse tipo, além de ser muito encontrado em pacientes com esteatohepatite não alcoólica, também é frequente em pacientes com uso crônico de álcool e com hepatite C crônica^{7,9,31}. Nos exames de imagem, o tipo esteatohepatítico é caracterizado por depósitos de gordura, principalmente nos estágios mais iniciais, quando também são hipovasculares. À medida que o tumor progride, se torna hipervasculares e há menos depósitos de gordura. O achado de gordura, portanto, indica o CHC em estágios mais iniciais, o que representa risco reduzido de metástase e menor risco de invasão microvascular^{32,33}.

O CHC do tipo de Células Claras é definido quando há mais do 30% tumor composto por células claras. É caracterizado histologicamente por um citoplasma claro por conta do glicogênio e pode conter gordura, além de diminuição do número e/ou do tamanho das organelas citoplasmáticas³⁴. Esse subtipo normalmente ocorre em fígados cirróticos e com hepatite^{7,9}. O prognóstico, em geral, é melhor por ser um tumor mais

bem diferenciado, por ser envolvido por cápsula e pela menor frequência de invasão vascular, assim, a ressecção cirúrgica é a primeira opção de tratamento²².

O tipo Fibrolamelar é um subtipo raro que geralmente aparece em adolescentes e adultos jovens, com idade média de diagnóstico de 25 anos, em um fígado não cirrótico, sem hepatite crônica, inflamação, fibrose ou lesões pré-neoplásicas e com níveis normais de alfa-fetoproteína^{35,36}. Os sintomas podem incluir manifestações gastrointestinais crônicas, dor abdominal, massa palpável e ascite³⁷. Histologicamente, é caracterizado pela presença de grandes células poligonais, com citoplasma eosinófilo, nucléolos proeminentes, muitas mitocôndrias, fibrose e colágeno intratumoral, invaginação citoplasmática e crescimento pseudoglandular com produção de mucina^{7,9}. O citoplasma é rico em granulado eosinofílico com lisossomos e mitocôndrias e nódulos satélites costumam estar presentes nas proximidades da massa tumoral^{37,38}. Macroscopicamente, o tumor é lobulado e se apresenta como uma massa solitária, grande, bem circunscrita, não encapsulada, com parênquima normal ao redor. Em termos de tratamento, a maior chance de cura está na ressecção cirúrgica ou no transplante hepático. Contudo, quando não são possíveis essas modalidades, considera-se radioterapia estereotáxica corporal, quimioembolização transarterial, ablação termal percutânea, ablação por radiofrequências e por microondas e a terapia sistêmica^{37,39}.

O tipo Cirrótico é uma forma rara e agressiva de CHC que normalmente aparece em pacientes com hepatites crônicas e/ou cirrose, sendo muito comum em países com alta incidência de hepatites virais, como Coreia do Sul e Japão. É caracterizado por estroma abundante com as células tumorais no centro, fibrose intratumoral difusa ao longo dos sinusoides, invasão de veia porta e um padrão de crescimento trabecular fino. Normalmente, tem localização subcapsular e macroscopicamente se caracteriza como uma massa esbranquiçada e firme, com pontos de necrose e hemorragia^{7,9,31}. Radiologicamente, há realce tardio nas áreas não septais, como nas fibras fibróticas e o estroma abundante é responsável pelo frequente achado de retração da cápsula hepática^{38,40}.

O tipo Cromóforo é caracterizado histologicamente por um citoplasma eosinofílico, com células tumorais pleomórficas dispersas, nucléolo evidente e formação de pseudocistos. Esse subtipo de CHC está associado ao alongamento alternativo dos telômeros^{9,41}.

O tumor Rico em Neutrófilos é caracterizado por grandes infiltrados de neutrófilos, estando essas células inflamatórias em maior número do que células tumorais. Além disso, por apresentar crescimento rápido, esse subtipo tem prognóstico ruim. Dois biomarcadores importantes são dosagem de interleucina 6 e proteína C reativa, que normalmente estão elevados nos pacientes com esse subtipo²².

O tumor Rico em Linfócitos é um subtipo raro caracterizado por infiltrado linfocitário em que há predomínio de linfócitos CD8 citotóxicos, havendo mais linfócitos do que células tumorais²³. Histologicamente, a célula tumoral tem núcleo grande e nucléolo proeminente com abundante citoplasma eosinofílico²². Esse tipo de tumor é caracterizado por mutações no gene CCND1 e, por conta disso, inibidores de checkpoint imunológico podem ser terapias eficazes⁴².

O tipo Hepatocolangiocarcinoma ou Misto é um subtipo raro, com mau prognóstico, que possui componentes de Carcinoma Hepatocelular e de Colangiocarcinoma intra-hepático⁴³. Esse subtipo pode se originar de fígados cirróticos sem alterações biliares crônicas e sua origem está em células tronco com potencial de diferenciação dupla. Por isso, histologicamente, é definido como tendo dois componentes epiteliais malignos do CHC e do Colangiocarcinoma intra-hepático misturados ou imediatamente próximos um do outro. Em relação ao diagnóstico, mesmo o histopatológico é um desafio, pois, além dos marcadores imuno-histoquímicos das células tronco ainda não terem sido totalmente elucidados, pois os atuais não são muito específicos nem sensíveis, há chance relativamente grande de erro de amostragem da biópsia, por isso, normalmente só é diagnosticado quando há transplante ou ressecção cirúrgica⁴⁴.

É importante reforçar que, além dos benefícios da classificação histopatológica já mencionados, a avaliação prognóstica e de sobrevida também são informações enriquecidas por esses dados. Atualmente, o principal fator preditivo de sobrevida é o *Child-Pugh*, o qual avalia presença de encefalopatia e ascite e valores de bilirrubinas, albumina e tempo de protombina, classificando o paciente em estágios A, B ou C e, a partir dessa classificação, as decisões para cada um se tornam um pouco mais individualizadas⁴.

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease)			
Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease)			
Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

Figura 1 – Classificação de Child-Pugh

Fonte: reproduzido de Child-Pugh score | Digestive Disease Dashboard⁴⁵

A classificação de *Child-Pugh*, portanto, avalia gravidade da doença hepática e estima o prognóstico do paciente com cirrose, abordando variáveis que avaliam principalmente a gravidade da hipertensão portal. Isso é extremamente importante, posto que hemorragia de varizes esofágicas, por exemplo, é uma das principais causas de morte por CHC, além de insuficiência hepática e hemoperitônio secundário à ruptura tumoral^{4,46}. Sendo assim, o escore de *Child-Pugh*, mesmo sendo limitado em algumas situações, é, até hoje, a ferramenta mais simples e útil para se estimar o quão grave está um paciente cirrótico com CHC⁴⁶.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico observacional, transversal com base em coleta de dados secundários.

4.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado em quatro Unidades de Saúde selecionadas em Salvador, Bahia entre o período de agosto de 2021 até abril de 2023.

4.3 População do estudo

Pacientes diagnosticados com CHC com estudo histopatológico a partir de amostra de conveniência.

4.4 Critérios de elegibilidade

Pacientes diagnosticados com CHC com laudo histológico.

4.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de dados

Os dados foram coletados da base de dados de quatro Unidades de Saúde selecionadas em Salvador, Bahia a partir dos prontuários eletrônicos MV – PEP e TASY dos pacientes com laudo histopatológico cujo diagnóstico tenha sido CHC. Um banco de dados foi montado em uma planilha no software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 para Windows.

Foi utilizado um formulário para coleta de dados com as seguintes informações:

Sexo (masculino e feminino);

Idade do diagnóstico em anos;

Naturalidade (Salvador ou outras cidades);

FIB-4 (sem fibrose, fibrose leve, fibrose moderada, fibrose avançada, cirrose);

Etiologia do CHC (vírus da Hepatite B, vírus da Hepatite C, hepatite autoimune, doença alcóolica do fígado, esteatohepatite não alcóolica, deficiência de alfa-1 antitripsina, hemocromatose, síndrome de *Budd-Chiari* e criptogênico);

Subtipo histológico do CHC (tipo Clássico/ Trabecular e os subtipos Fibrolamelar, Cirrótico, de Células Claras, Esteatohepatítico, Macrotrabecular, Cromóforo, Rico em Linfócitos, Rico em Neutrófilos e Hepatocolangiocarcinoma/ Misto);

Grau histológico do CHC (bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado);

Tratamento (ressecção do tumor, transplante hepático, ablação local, quimioembolização transarterial e tratamentos sistêmicos).

4.7 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram expressas por meio de frequências e percentuais; as variáveis contínuas de distribuição normal foram expressas por meio das médias e de seus respectivos desvios padrões. A normalidade das variáveis numéricas foi averiguada por meio da estatística descritiva, análise gráfica e do teste de *Kolmogorov Sminorv*.

Para as análises comparativas das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui quadrado e o teste Exato de Fischer quando indicado. A diferença estatística significativa, para esse trabalho, foi definida como $p < 0,05$. As análises foram realizadas através da comparação entre os subtipos histopatológicos (clássico, macrotrabecular, esteatohepatítico e misto) correlacionados com as variáveis sexo, idade, etiologias (hepatite C, doença alcóolica do fígado, esteatohepatite não alcóolica e hepatite B) e tratamentos.

4.8 Aspectos éticos

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa e Ensino do Instituto Dor regional da Bahia. O sigilo em relação às informações colhidas foi assegurado por meio da instituição de senhas para acessar o banco de dados cujo acesso só a autora do projeto e seu orientador tiveram. Além disso, os pacientes não foram identificados, pois cada paciente recebeu um número, não podendo ser identificado por nome ou número do prontuário.

5 RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Foram avaliados, através dos prontuários, 349 pacientes com diagnóstico histológico de CHC, sendo 294 (84,24%) do sexo masculino e a média de idade do estudo foi de $63,7 \pm 12,7$ anos e a maioria, 162, (46,41%), era natural de Salvador, Bahia.

Em relação à escala FIB-4, 217 pacientes (62,17%) tinham cirrose, seguidos de fibrose avançada, 20 (5,73%), fibrose moderada, 17 (4,87%), sem fibrose, 16 (4,58%), fibrose leve, 15 (4,29%) e ignorado, 64 (18,33%). (Tabela 1)

Tabela 1 – Frequência de alterações hepáticas de acordo com a escala FIB-4 em pacientes com CHC, Salvador-Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Variáveis	n (%)
F0 = ausente	16 (4,58)
F1 = fibrose leve	15 (4,29)
F2 = fibrose moderada	17 (4,87)
F3 = fibrose avançada	20 (5,73)
F4 = cirrose	217 (62,17)
Ignorado	64 (18,33)
Total	349 (100,0)

Fonte: elaborado pelo autor.

Observamos que, dos 349 (100,0%) pacientes, 312 (89,39%) tinham apenas uma etologia, 36 (10,31%) possuíam duas e um (0,28%) portava três etiologias para doença hepática. Logo, em relação às etiologias, um paciente pode ter mais de uma e o número de vezes em que as etiologias aparecem é 388 (100,0%). A hepatite C foi a etologia mais frequente, tendo 126 (32,47%) pacientes que possuíam essa patologia,

desses, 102 (26,28%) a apresentaram isoladamente, 17 (8,76%) apresentaram hepatite C e doença alcohólica do fígado, quatro (2,06%) apresentaram hepatite C e esteatohepatite não alcohólica, dois (1,03%) apresentaram hepatite C e hepatite B e um (0,77%) apresentou hepatite C, hepatite B e doença alcohólica do fígado. A segunda etiologia mais frequente foi a doença criptogênica, quando não se tem causa conhecida, com 107 (27,57%) pacientes. A doença alcohólica do fígado foi a terceira causa mais frequente, com 66 (17,01%) pacientes que possuíam essa etiologia, sendo que desses, 38 (9,79%) a apresentaram isoladamente, cinco (2,57%) apresentaram doença alcohólica do fígado e esteatohepatite não alcohólica, dois (1,03%) apresentaram doença alcohólica do fígado e hepatite B, dois (1,03%) apresentaram doença alcohólica do fígado e hemocromatose, um (0,51%) apresentou doença alcohólica do fígado e deficiência de alfa 1 antitripsina, além das outras associações já mencionadas. A esteatohepatite não alcohólica foi a quarta mais frequente, afetando 47 (13,5%) pacientes, sendo que desses, 35 (9,02%) a apresentaram isoladamente, dois (1,03%) apresentaram esteatohepatite não alcohólica e hemocromatose e dois (1,03%) apresentaram esteatohepatite não alcohólica e hepatite B, além das outras associações já mencionadas. A quinta etiologia mais frequente foi a hepatite B, com 25 (6,44%) pacientes que possuíam essa patologia, sendo que, desses, 19 (4,89%) a apresentaram isoladamente, além das combinações já mencionadas. As outras etiologias, dentre elas hepatite autoimune, deficiência de alfa 1 antitripsina, hemocromatose e *Budd Chiari* tiveram 16 pacientes, o que representou 4,12% da amostra, sendo que, desses, quatro (1,03%) apresentaram hepatite autoimune isoladamente, três (0,77%) apresentaram hemocromatose isoladamente, três (0,77%) apresentaram *Budd Chiari* isoladamente, um (0,25%) apresentou deficiência de alfa 1 antitripsina isoladamente e algumas apresentaram associações com outras doenças, como já mencionado. (Tabela 2)

Tabela 2 – Frequência das etiologias das doenças hepáticas em pacientes com CHC, Salvador, Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Variáveis	n (%)
Hepatite C	102 (26,28)
Criptogênico	107 (27,57)
Doença Alcólica do Fígado	38 (9,79)
Esteatohepatite não alcólica	35 (9,02)
Hepatite B	19 (4,89)
Hepatite Autoimune	4 (1,03)
Hemocromatose	3 (0,77)
<i>Budd Chiari</i>	3 (0,77)
Deficiência de alfa 1 antitripsina	1 (0,25)
Hepatite C + doença alcólica do fígado	17 (8,76)
Hepatite C + esteatohepatite não alcólica	4 (2,06)
Hepatite C + hepatite B	2 (1,03)
Hepatite C + doença alcólica do fígado + hepatite B	1 (0,77)
Doença alcólica do fígado + esteatohepatite não alcólica	5 (2,57)
Doença alcólica do fígado + Hepatite B	2 (1,03)
Doença alcólica do fígado + hemocromatose	2 (1,03)
Doença alcólica do fígado + deficiência de alfa 1 antitripsina	1 (0,51)
Esteatohepatite não alcólica + hemocromatose	2 (1,03)
Hepatite B + esteatohepatite não alcólica	1 (0,51)
Total	388 (100,0)

Fonte: elaborado pelo autor.

Observamos que, dos 349 (100,0%) pacientes, a maioria (313 – 89,68%) apresentou apenas um diagnóstico histopatológico, 34 (9,74%) apresentaram dois diagnósticos e dois (0,57%) apresentaram três diagnósticos. Logo, em relação ao diagnóstico histopatológico das doenças hepáticas, um paciente pode ter mais de um subtipo e o número de vezes em que os subtipos aparecem é 387 (100,0%). O tipo clássico (trabecular) foi o mais frequente, com 261 (67,44%) pacientes, sendo que desses, 231 (59,68%) apresentaram esse diagnóstico isolado, 10 (5,16%) apresentaram o tipo clássico e o subtipo esteatohepatítico, oito (4,13%) apresentaram o tipo clássico e o subtipo macrotrabecular, cinco (2,58%) apresentaram o tipo clássico e o subtipo misto, dois (1,03%) apresentaram o tipo clássico e o subtipo cirrótico, dois (1,03%) apresentaram o tipo clássico e o subtipo rico em linfócitos, um (0,77%) apresentou o tipo clássico e os subtipos esteatohepatítico e macrotrabecular e um (0,77%) apresentou o tipo clássico e os subtipos esteatohepatítico e misto. O segundo diagnóstico histopatológico mais frequente foi o macrotrabecular, acometendo 48 (12,40%) pacientes, sendo que, desses, 34 (8,78%) apresentaram somente esse diagnóstico, três (1,55%) apresentaram o macrotrabecular e o subtipo esteatohepatítico e dois (1,03%) apresentaram o macrotrabecular e o subtipo misto, além das associações já mencionadas. O subtipo esteatohepatítico foi o terceiro mais frequente, acometendo 28 (7,23%) pacientes, sendo que desses, 12 (3,10%) apresentaram somente esse subtipo e um (0,51%) apresentou esse subtipo com o de células claras, além das associações já mencionadas. O quarto subtipo mais frequente foi o misto, com 20 (5,16%) pacientes, sendo que desses, 12 (3,10%) apresentaram esse subtipo isoladamente, além das associações já mencionadas. Os subtipos fibrolamelar, cirrótico, células claras, cromóforo, rico em linfócitos e rico em neutrófilos foram menos frequentes, sendo diagnosticados em 30 (7,75%) pacientes, sendo que, desses, nove (2,32%) apresentaram células claras isoladamente, seis (1,55%) apresentaram fibrolamelar isoladamente, três (0,77%) apresentaram rico em linfócitos isoladamente, dois (0,51%) apresentaram cirrótico isoladamente, dois (0,51%) apresentaram cromóforo isoladamente, dois apresentaram rico em neutrófilo isoladamente (0,51%) e alguns pacientes apresentaram associações com outros subtipos, como já mencionado. (Tabela 3)

Tabela 3 – Diagnóstico histopatológico de pacientes com CHC, Salvador, Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Variáveis	n (%)
Clássico (trabecular)	231 (59,68)
Macrotrabecular	34 (8,78)
Esteatohepatítico	12 (3,10)
Misto (hepatocolângiocarcinoma)	12 (3,10)
Células claras	9 (2,32)
Fibrolamelar	6 (1,55)
Cirrótico	2 (0,51)
Cromóforo	2 (0,51)
Rico em neutrófilo	2 (0,51)
Rico em linfócitos	3 (0,77)
Clássico + esteatohepatítico	10 (5,16)
Clássico + macrotrabecular	8 (4,13)
Clássico + misto	5 (2,58)
Clássico + cirrótico	2 (1,03)
Clássico + células claras	2 (1,03)
Clássico + rico em linfócitos	1 (0,51)
Clássico + esteatohepatítico + macrotrabecular	1 (0,77)
Clássico + esteatohepatítico + misto	1 (0,77)
Macrotrabecular + esteatohepatítico	3 (1,55)
Macrotrabecular + misto	2 (1,03)
Esteatohepatítico + células claras	1 (0,51)
Total	387 (100,0%)

Fonte: elaborado pelo autor.

Observamos que, dos 349 (100,0%) pacientes, 306 (87,67%) tiveram apenas um grau histológico, 11 (3,15%) apresentaram dois graus, três (0,85%) apresentaram as três

classificações e em 29 (7,92%) pacientes não foi possível obter essa informação. Logo, na análise histológica do CHC, um paciente pode ter mais de um nódulo e, por isso, mais de um grau histológico da doença e o total de vezes em que os graus histológicos aparecem é 366 (100,0%). O grau moderadamente diferenciado foi o mais frequente, com 247 (67,48%) pacientes que possuíam esse diagnóstico, sendo que desses, 233 (63,66%) apresentaram somente essa classificação, 10 (5,46%) apresentaram os graus moderadamente e bem diferenciado, um (0,54%) apresentou moderadamente e pouco diferenciado e três (2,45%) apresentaram os graus moderado, bem e pouco diferenciados. A segunda classificação mais frequente foi a bem diferenciada, com 60 (16,39%) pacientes que possuíam esse diagnóstico, sendo que desses, 47 (12,84%) apresentaram somente essa classificação, além das associações já mencionadas. A terceira classificação mais comum foi a pouco diferenciada, com 30 (8,19%) pacientes que possuíam esse diagnóstico, sendo que desses, 26 (7,10%) apresentaram somente essa classificação, além das associações já mencionadas. (Tabela 4)

Tabela 4 – Frequência do grau histológico dos nódulos dos pacientes com CHC, Salvador, Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Variáveis	n (%)
Bem diferenciado	47 (12,84)
Moderadamente diferenciado	233 (63,66)
Pouco diferenciado	26 (7,10)
Bem diferenciado + moderadamente diferenciado	10 (5,46)
Moderadamente diferenciado + pouco diferenciado	1 (0,54)
Bem diferenciado + moderadamente diferenciado + pouco diferenciado	3 (2,45)
Ignorado	29 (7,92)

(Continuação) **Tabela 4** – Frequência do grau histológico dos nódulos dos pacientes com CHC, Salvador, Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Total	366 (100,0)
-------	-------------

Fonte: elaborado pelo autor.

Observamos que, dos 349 (100,0%) pacientes, 170 (48,71%) fizeram somente um tratamento, 92 (26,36%) realizaram dois tratamentos, 12 (3,43%) fizeram três terapêuticas, um (0,28%) paciente realizou quatro tratamentos e em 74 (21,20) não foi possível obter essa informação. Logo, na análise da escolha terapêutica para o CHC, um paciente pode ter feito mais de um tratamento e, ao todo, foram vistos 468 tratamentos (100,0%). O transplante foi o mais frequentemente realizado, com 137 (29,27%) pacientes, sendo que desses, 59 (12,60%) fizeram somente esse tratamento, 70 (29,91%) fizeram o transplante e a quimioembolização, três (1,92%) fizeram transplante, ressecção cirúrgica e quimioembolização, dois (0,85%) fizeram transplante e ressecção cirúrgica, dois (1,28%) fizeram transplante, quimioembolização e terapia sistêmica e um (0,85%) fez transplante, ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência e quimioembolização transarterial como tratamentos. O segundo tratamento mais escolhido foi a ressecção cirúrgica, com 122 (26,06%) pacientes, sendo que, desses, 95 (20,29%) fizeram somente esse tratamento, sete (2,99%) fizeram ressecção cirúrgica e terapia sistêmica, seis (2,56%) fizeram ressecção cirúrgica e quimioembolização, três (1,92%) fizeram ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência e terapia sistêmica, dois (1,28%) fizeram ressecção cirúrgica, quimioembolização transarterial e terapia sistêmica, dois (1,28%) fizeram ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência e quimioembolização transarterial, além das outras associações terapêuticas já mencionadas. O terceiro tratamento mais utilizado foi a quimioembolização transarterial, com 94 (20,08%) dos pacientes, sendo que, desses, dois (0,42%) fizeram somente quimioembolização, cinco (2,13%) fizeram quimioembolização e terapia sistêmica, um (0,42%) fez quimioembolização e ablação por radiofrequência, além das outras associações de tratamento já mencionadas. O quarto tratamento mais realizado foi a terapia sistêmica, com 31 (6,62%) pacientes, sendo que, desses, 11 (2,35%) realizaram somente terapia sistêmica, um (0,42%) realizaram terapia sistêmica e ablação por radiofrequência, além das outras associações terapêuticas já mencionadas. O quinto tratamento mais

realizado foi a ablação por radiofrequência, com 12 (2,56%) pacientes, sendo que, desses, três (0,64%) realizaram somente esse tratamento e os outros pacientes realizaram combinações terapêuticas já mencionadas. (Tabela 5)

Tabela 5 – Frequência dos tratamentos escolhidos para os pacientes com CHC, Salvador, Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Variáveis	n (%)
Ressecção cirúrgica	95 (20,29)
Transplante	59 (12,6)
Quimioembolização transarterial	2 (0,42)
Terapia sistêmica	11 (2,35)
Ablação por radiofrequência	3 (0,64)
Quimioembolização transarterial + transplante	70 (29,91)
Quimioembolização transarterial + terapia sistêmica	5 (2,13)
Ressecção cirúrgica + terapia sistêmica	7 (2,99)
Ressecção cirúrgica + quimioembolização transarterial	6 (2,56)
Ressecção cirúrgica + transplante	2 (0,85)
Ablação por radiofrequência + terapia sistêmica	1 (0,42)
Ablação por radiofrequência + quimioembolização transarterial	1 (0,42)
Ressecção cirúrgica + ablação por radiofrequência + terapia sistêmica	3 (1,92)
Ressecção cirúrgica + quimioembolização transarterial + terapia sistêmica	2 (1,28)
Ressecção cirúrgica + ablação por radiofrequência + quimioembolização transarterial	2 (1,28)

(Continuação) **Tabela 5** – Frequência dos tratamentos escolhidos para os pacientes com CHC, Salvador, Bahia-Brasil, entre 2012 e 2022.

Quimioembolização transarterial + transplante + terapia sistêmica	2 (1,28)
Ressecção cirúrgica + quimioembolização transarterial + transplante	3 (1,92)
Ressecção cirúrgica + ablação por radiofrequência + quimioembolização transarterial + transplante	1 (0,85)
Ignorado	74 (15,81)
Total	468 (100,0)

Fonte: elaborado pelo autor.

5.2. COMPARAÇÕES ENTRE O SUBTIPO HISTOPATOLÓGICO CLÁSSICO E AS VARIÁVEIS SEXO, IDADE, ETIOLOGIA, TRATAMENTO E GRAU HISTOLÓGICO

Nas comparações entre os tipos histopatológicos e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico foram analisados somente os subtipos clássico, macrotrabecular, esteatohepatítico e misto, uma vez que esses diagnósticos representam a maior parte (355 – 92,5%) da amostra. Os outros subtipos foram descritos nas características gerais (Tabela 3), mas não foram feitas análises inferenciais devido ao seu número reduzido. Além disso, em relação às etiologias, foram avaliadas somente hepatite B, hepatite C, doença alcóolica do fígado e esteatohepatite não alcóolica, que representam a maior parte (372 – 95,88%) da amostra. Da mesma forma que os subtipos histopatológicos, descrevemos as outras etiologias nas características gerais, porém, também com elas não foram feitas análises inferenciais.

Ao comparar o subtipo clássico com os outros subtipos de tumores, observamos que a ressecção cirúrgica, transplante e quimioembolização foram realizados mais frequentemente em pacientes com esse subtipo de tumor, havendo associação entre

essas variáveis. Não houve associação entre o subtipo clássico e as variáveis sexo, idade, etiologia. (Tabela 6)

Tabela 6 – Comparação entre o tipo histopatológico clássico e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Variáveis	Clássico n (%)	Outros tipos n (%)	P valor*
Sexo			0,527*
Feminino	43 (78,2)	12 (21,2)	
Masculino	218 (74,1)	76 (25,9)	
Idade			0,642*
≤ 64 anos	133 (76,0)	42 (24,0)	
> 64 anos	127 (73,8)	45 (26,2)	
Hepatite B			0,197*
Não	245 (75,6)	79 (24,4)	
Sim	16 (64,0)	9 (36,0)	
Hepatite C			0,139*
Não	161 (72,2))	62 (27,8)	
Sim	100 (79,4)	26 (20,6)	
Doença Alcólica do Fígado			0,669*
Não	213 (75,3)	70 (24,7)	
Sim	48 (72,7)	18 (27,3)	
Esteatohepatite não alcólica			0,504*
Não	224 (74,2)	78 (25,8)	
Sim	37 (78,7)	10 (21,3)	
Criptogênico			0,061*
Não	188 (77,7)	54 (22,3)	
Sim	73 (68,2)	34 (31,8)	
Ressecção cirúrgica			0,013*

(Continuação) **Tabela 6** – Comparação entre o tipo histopatológico clássico e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Não	126 (82,4)	27 (17,6)	
Sim	85 (69,7)	37 (30,3)	
Ablação por radiofrequência			1,00**
Não	202 (76,8)	61 (23,2)	
Sim	9 (75,0)	3 (25,0)	
Transplante			0,002*
Não	95 (68,8)	43 (31,2)	
Sim	116 (84,7)	21 (15,3)	
Quimioembolização transarterial			0,039*
Não	132 (72,9)	49 (27,1)	
Sim	79 (84,0)	15 (16,0)	
Terapia sistêmica			0,088*
Não	191 (78,3)	53 (21,7)	
Sim	20 (64,5)	11 (35,5)	

Fonte: próprio autor.

*Teste quiquadrado.

** Teste Exato de Fisher

5.3. COMPARAÇÕES ENTRE O TIPO HISTOPATOLÓGICO MACROTRABECULAR E AS VARIÁVEIS SEXO, IDADE, ETIOLOGIA, TRATAMENTO E GRAU HISTOLÓGICO

Em relação ao subtipo histopatológico macrotrabecular, não foram observadas associações. (Tabela 7)

Tabela 7 – Comparações entre o tipo histopatológico macrotrabecular e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Variáveis	Macrotrabecular n (%)	Outros tipos n (%)	P valor*
Sexo			0,055**
Feminino	3 (5,5)	52 (94,5)	
Masculino	45 (15,3)	249 (84,7)	
Idade			0,577*
≤ 64 anos	26 (14,9)	149 (85,1)	
> 64 anos	22 (12,8)	150 (87,2)	
Hepatite B			0,735**
Não	44 (13,6)	280 (86,4)	
Sim	4 (16,0)	21 (84,0)	
Hepatite C			0,828*
Não	30 (13,5)	193 (86,5)	
Sim	18 (14,3)	108 (85,7)	
Doença Alcólica do Fígado			0,410*
Não	41 (14,5)	242 (85,5)	
Sim	7 (10,6)	59 (89,4)	
Esteatohepatite não alcólica			0,169**
Não	45 (14,9)	257 (85,1)	
Sim	3 (6,4)	44 (93,6)	
Criptogênico			0,665*
Não	32 (13,2)	210 (86,8)	
Sim	16 (15,0)	91 (85,0)	
Ressecção cirúrgica			0,958*
Não	16 (10,5)	137 (89,5)	
Sim	13 (10,7)	109 (89,3)	
Ablação por radiofrequência			0,367**
Não	27 (10,3)	236 (89,7)	

(Continuação) **Tabela 7** – Comparações entre o tipo histopatológico macrotrabecular e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Sim	2 (16,7)	10 (83,3)	
Transplante			0,337*
Não	17 (12,3)	121 (87,7)	
Sim	12 (8,8)	125 (91,2)	
Quimioembolização transarterial			0,971*
Não	19 (10,5)	162 (89,5)	
Sim	10 (10,6)	84 (89,4)	
Terapia sistêmica			0,283*
Não	24 (9,8)	220 (90,2)	
Sim	5 (16,1)	26 (83,9)	

Fonte: próprio autor.

*Teste quiquadrado.

** Teste Exato de Fisher.

5.4. COMPARAÇÕES ENTRE O TIPO HISTOPATOLÓGICO ESTEATOHEPATÍTICO E AS VARIÁVEIS SEXO, IDADE, ETIOLOGIA, TRATAMENTO E GRAU HISTOLÓGICO

Em relação ao subtipo histopatológico esteatohepatítico, a idade tem associação com esse subtipo histopatológico de tumor, sendo que a maioria dos pacientes que apresentou essa classificação tinha até 64 anos.(Tabela 8)

Tabela 8 – Comparação entre o tipo histopatológico esteatohepatítico e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Variáveis	Esteatohepatítico n (%)	Outros tipos n (%)	P valor*
Sexo			-
Feminino	-	55 (100,0)	
Masculino	28 (9,5)	266 (90,5)	
Idade			0,007*
≤ 64 anos	21 (12,0)	154 (88,0)	
> 64 anos	7 (4,1)	165 (95,9)	
Hepatite B			0,447**
Não	25 (7,7)	299 (92,3)	
Sim	3 (12,0)	22 (88,0)	
Hepatite C			0,236*
Não	15 (6,7)	207 (93,3)	
Sim	13 (10,3)	113 (89,7)	
Doença Alcólica do Fígado			0,062*
Não	19 (6,7)	264 (93,3)	
Sim	9 (13,6)	57 (86,4)	
Esteatohepatite não alcólica			0,478*
Não	23 (7,6)	279 (92,4)	
Sim	5 (10,6)	42 (89,4)	
Criptogênico			0,498*
Não	21 (8,7)	221 (91,3)	
Sim	7 (6,5)	100 (93,5)	
Ressecção cirúrgica			0,524*
Não	16 (10,5)	137 (89,5)	
Sim	10 (8,2)	112 (91,8)	

(Continuação) **Tabela 8** – Comparação entre o tipo histopatológico esteatohepático e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Ablação	por			
radiofrequência				
Não		26 (9,9)	237 (90,1)	
Sim		-	12 (100,0)	
Transplante				0,399*
Não		11 (8,0)	127 (92,0)	
Sim		15 (10,9)	122 (89,1)	
Quimioembolização				0,359*
transarterial				
Não		15 (8,3)	166 (91,7)	
Sim		11 (11,7)	83 (88,3)	
Terapia sistêmica				0,544*
Não		24 (9,8)	220 (90,2)	
Sim		2 (6,5)	29 (93,5)	

Fonte: próprio autor.

*Teste quiquadrado

** Teste Exato de Fisher

5.5. COMPARAÇÕES ENTRE O TIPO HISTOPATOLÓGICO MISTO (HEPATOCOLÂNGIOMIOMA) E AS VARIÁVEIS SEXO, IDADE, ETIOLOGIA, TRATAMENTO E GRAU HISTOLÓGICO

Em relação ao subtipo histopatológico misto, o tratamento ablação por radiofrequência tem associação com esse subtipo de tumor. (Tabela 8)

Tabela 9 – Comparações entre o tipo histopatológico misto (hepatocolângiocarcinoma) e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Variáveis	Misto n (%)	Outros tipos n (%)	P valor*
Sexo			1,00**
Feminino	3 (5,5)	52 (94,5)	
Masculino	17 (5,8)	277 (94,2)	
Idade			0,455*
≤ 64 anos	8 (4,6)	167 (95,4)	
> 64 anos	11 (6,4)	161 (93,6)	
Hepatite B			0,645**
Não	18 (5,6)	305 (94,4)	
Sim	2 (8,0)	23 (92,0)	
Hepatite C			0,916*
Não	13 (5,8)	210 (94,2)	
Sim	7 (5,6)	119 (94,4)	
Doença Alcólica do Fígado			0,058*
Não	13 (4,6)	270 (95,4)	
Sim	7 (10,6)	59 (89,4)	
Esteatohepatite não alcólica			0,495**
Não	19 (6,3)	283 (93,7)	
Sim	1 (2,1)	46 (97,9)	
Criptogênico			0,572*
Não	15 (6,2)	227 (93,8)	
Sim	5 (4,7)	102 (95,3)	
Ressecção cirúrgica			0,817*
Não	9 (5,9)	144 (94,1)	
Sim	8 (6,6)	114 (93,4)	

(Continuação) **Tabela 9** – Comparações entre o tipo histopatológico misto (hepatocolângiocarcinoma) e as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico.

Ablação	por			0,031**
radiofrequência				
Não		14 (5,3)	249 (94,7)	
Sim		3 (25,0)	9 (75,0)	
Transplante				0,462*
Não		10 (7,2)	128 (92,8)	
Sim		7 (5,1)	130 (94,9)	
Quimioembolização				0,530*
transarterial				
Não		10 (5,5)	171 (94,5)	
Sim		7 (7,4)	87 (92,6)	
Terapia sistêmica				1,00**
Não		15 (6,1)	229 (93,9)	
Sim		2 (6,5)	29 (93,5)	

Fonte: próprio autor.

*Teste quiquadrado.

**Teste Exato de Fisher

6 DISCUSSÃO

O CHC é um dos tumores malignos mais comuns, sendo a sexta neoplasia mais frequente no mundo e a terceira principal causa de morte por câncer⁴⁷. É, portanto, uma importante patologia a ser estudada⁴⁷. Este estudo, por sua vez, adicionou conhecimento ao perfil clínico, epidemiológico, histopatológico e terapêutico dos pacientes portadores de CHC, proporcionando um panorama sobre a população mais acometida por esse tumor a partir da coleta de dados em unidades de saúde em Salvador-Bahia, entre 2012 e 2022.

A maioria dos pacientes que compôs este estudo foi do sexo masculino, o que está em consonância com a maioria dos trabalhos da literatura, como o de Zhang *et al.* (2022)⁴⁸, o qual mostrou que o grupo de maior risco para desenvolvimento de CHC, em todo o mundo, são homens, o que, segundo eles, se deve a fatores comportamentais, endócrinos e metabólicos⁴⁸. Além disso, um estudo de perfil epidemiológico realizado em um Hospital Universitário na Argentina também demonstrou que a maioria dos pacientes diagnosticados, cerca de 71%, eram homens, enquanto neste presente estudo, o valor chegou a 84,2%, o que talvez possa ser explicado pelas características epidemiológicas da cidade de Salvador, em que, segundo a Fiocruz, em 2021, as taxas de soroprevalência de hepatite C, uma das principais etiologias do CHC, foram de 3,7% em homens e 0,69% em mulheres, além do que a cirrose, considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento de CHC é 1,6 a 2,6 vezes mais frequente no sexo masculino⁴⁹⁻⁵¹.

A idade média de diagnóstico dos pacientes analisados foi de $63,7 \pm 12,7$ anos, o que se aproxima do que é encontrado em outros locais como Taiwan e Argentina, onde a média de idade é 63 e 64 anos, respectivamente^{48,49}. Essa média, na sexta década de vida, pode ser explicada pelo acúmulo de mutações, desativação do sistema imune e exposição crônica aos fatores de risco até o desenvolvimento da neoplasia^{48,49}.

Em relação à escala FIB-4, a maioria dos pacientes do estudo (62,17%) eram portadores de cirrose, que é o estágio mais avançado de doença fibrótica do fígado, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC. Na Argentina, cerca de 77% da população estudada era de pacientes cirróticos, o que reafirma que, de fato, a cirrose é o principal fator de risco para desenvolvimento do CHC e é uma das responsáveis pela agressividade e pelo mau prognóstico do tumor⁴⁹. Por isso, a melhor forma de prevenir essa neoplasia é a prevenção primária da cirrose por meio da redução dos fatores de risco e, uma vez diagnosticada, é imprescindível o rastreamento dos pacientes, a fim de que ocorra uma detecção precoce do tumor⁴⁹.

Os pacientes avaliados neste estudo tiveram como etiologia principal a hepatite C (32,47%), seguida da doença alcoólica do fígado (17,01%), esteatohepatite não alcoólica (13,5%) e hepatite B (6,44%). Nos países asiáticos, de acordo com Zhang *et al.* (2022)⁴⁸, a hepatite C também ocupa local de destaque e, principalmente devido ao crescimento das doenças metabólicas, a esteatohepatite não alcoólica vem tomando proporções importantes e deve se tornar uma das principais causas de CHC nos próximos anos⁴⁸. Além disso, o consumo excessivo de álcool continua sendo fator de risco importante e vem aumentando, fazendo com que a doença alcoólica do fígado continue sendo uma etiologia de destaque⁴⁸. Entretanto, no estudo de Zhang *et al.* (2022)⁴⁸, a hepatite B, junto com a hepatite C, ainda ocupa os primeiros lugares, mesmo com o crescimento da esteatohepatite não alcoólica e com a importância do etilismo como fator de risco, o que está em dissonância com este trabalho, que mostra que a doença alcoólica do fígado e doenças metabólicas passaram a ocupar lugar de maior destaque do que a hepatite B. É possível que isso esteja ocorrendo devido ao sucesso da vacinação contra hepatite B pelo Sistema Único de Saúde e, ao mesmo tempo, da permanência elevada do consumo de álcool e do aumento considerável de distúrbios metabólicos, o que, possivelmente, está modificando nosso panorama epidemiológico⁴⁹. Ademais, corroborando com a ideia da mudança no perfil etiológico, em países ocidentais, como Estados Unidos da América e países europeus, as causas infecciosas, como hepatite B e hepatite C deixaram de liderar as etiologias e a esteatohepatite não alcoólica é o maior fator de risco para desenvolvimento do CHC, estando a doença alcoólica do fígado ocupando o segundo lugar, demonstrando, dessa forma, que medidas como vacinação para hepatite B e a conscientização sobre

a prevenção da hepatite C associada à ampla disponibilidade de antivirais possuem implicações de redução dessas causas⁵².

A segunda etiologia de CHC mais comum, no presente estudo, foi a doença criptogênica (27,57%), que é assim denominada quando não há identificação da causa. De acordo com Asfari *et al.* (2020)⁵³, é possível que a esteatohepatite não alcoólica seja responsável por uma grande proporção dos CHC criptogênicos, pois, na medida em que a doença evolui para cirrose, as características da esteatohepatite, como esteatose macrovesicular, balonismo, corpúsculo de Mallory diminuem à medida que a fibrose aumenta, o que torna difícil a visualização dessas características na biópsia e, conseqüentemente, a doença acaba sendo classificada como não tendo causa conhecida⁵³. Como a incidência da esteatohepatite não alcoólica como causa das doenças crônicas do fígado vem crescendo, principalmente no mundo ocidental, isso justificaria o alto número de pessoas com doença criptogênica⁵³.

Também observamos que, em relação às etiologias, houve um número expressivo de associação entre a hepatite C e a doença alcoólica do fígado. Já existem alguns estudos na literatura que aventaram a possibilidade de uma interação entre a hepatite C e a doença alcoólica do fígado. Um estudo de autores australianos demonstrou que não só na Austrália, mas na Espanha, Itália, Estados Unidos e Japão, anticorpos da hepatite C estavam presentes em até metade dos portadores de CHC por doença alcoólica do fígado, mostrando que o vírus C pode estar envolvido com danos hepáticos em pacientes etilistas crônicos e que essas duas etiologias possuem efeitos sinérgicos⁵⁴. Da mesma forma, S. Takase *et al.* (1993)⁵⁵ demonstraram a alta prevalência de marcadores da hepatite C na cirrose hepática alcoólica⁵⁵. Sendo assim, é possível que haja essa interação entre as duas etiologias, o que é reforçado pela coexistência, nesses estudos, entre álcool e hepatite C em usuários de substâncias injetáveis, sugerindo que, comumente, vírus C e doença alcoólica coexistem e a doença hepática por ser agravada por conta disso, evoluindo de forma acelerada para o CHC^{54,55}.

Em relação ao subtipo histopatológico, o principal tipo neste estudo foi o clássico (67,44%), seguido pelo macrotrabecular (12,40%), esteatohepatítico (7,23%) e misto (5,16%). O subtipo clássico, de fato, de acordo com Loy *et al.* (2022)⁵⁶, representa cerca de 65% dos CHC, sendo o principal e mais frequente tipo.⁵⁶ Segundo Li X *et al.* (2022)²⁹, o subtipo macrotrabecular foi responsável por cerca de 12% dos CHC no ano de 2017, número similar ao encontrado neste trabalho, corroborando com o fato de que esse subtipo, mesmo não sendo o mais frequente, é responsável por uma parcela significativa dos CHC²⁹. Além disso, o esteatohepatítico, segundo Loy *et al.* (2022)⁵⁶ representa cerca de 5 a 20% da amostra, sendo um dos subtipos mais comuns de CHC⁵⁶. Ademais, tanto no estudo de Loy *et al.* (2022)⁵⁶ quanto no estudo de Li F *et al.* (2017)⁴³, cerca de 5% dos CHC são mistos (hepatocolângiocarcinomas), demonstrando que os dados do presente estudo estão em concordância com a literatura atual.^{43,56} As explicações para cada subtipo de CHC se deve à ocorrência de mutações genéticas, fatores histológicos e, como alguns estudos apontam, fatores clínicos e epidemiológicos que precisam ser mais bem esclarecidos^{29,43,56}.

No presente trabalho, a maioria dos tumores apresentou o grau histológico moderadamente diferenciado (67,48%), seguido por bem diferenciado (16,39%) e pouco diferenciado (8,19%). De acordo com um estudo realizado por LI *et al.* (2022)⁴⁷, a maioria dos tumores também foi moderadamente diferenciado e a minoria foi pouco diferenciado⁴⁷. Outrossim, Piskin *et al.* (2021)⁵⁷ demonstraram que a classificação de tumor pouco diferenciado foi a menos frequente⁵⁷. Isso demonstra que, na literatura atual, os trabalhos, de fato, apontam que a maioria dos tumores são bem ou moderadamente diferenciado, o que pode ajudar a nortear uma avaliação prognóstica e planejamento terapêutico^{47,57}. Uma vez que a determinação do grau histológico é imprescindível para avaliar prognósticos dos pacientes, o conhecimento desse dado auxilia na predição de chances de metástases e recorrência após ressecção cirúrgica e transplante^{47,57}. Sendo a biópsia o principal método para avaliação do grau histológico, a sua realização permite a determinação do grau de diferenciação do tumor, em que a classificação 'pouco diferenciado' está mais associada a pior sobrevida global, mais metástases e recorrências mais frequentes, quando comparado ao CHC moderadamente e bem diferenciado^{47,57}.

O transplante foi o tratamento mais realizado neste estudo (29,27%), seguido pela ressecção cirúrgica (26,06%), quimioembolização transarterial (20,08%), terapia sistêmica (6,62%) e ablação por radiofrequência (2,56%). Por sua vez, segundo um estudo realizado por Liu *et al* (2021)⁵⁸, na China, onde há o maior número de pacientes com CHC, como a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios intermediários ou avançados, isso diminui a chance de realização de cirurgia⁵⁸. Da mesma forma, Torimura e Iwamoto (2022)⁵⁹, em um estudo em países asiáticos, demonstraram que apenas 1/3 dos pacientes diagnosticados com CHC eram candidatos para tratamentos curativos, como transplante, ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência⁵⁹. O fato de a literatura demonstrar que os tratamentos cirúrgicos curativos não são os mais realizados deve-se principalmente ao diagnóstico tardio do CHC, que, na maioria dos casos, só é diagnosticado quando já há doença avançada, o que limita as opções terapêuticas⁵⁹. Ademais, o transplante hepático tem outro limitador que é a escassez de doadores^{58,59}. Entretanto, uma possibilidade que explica o fato de termos encontrado um número elevado de tratamentos cirúrgicos na nossa amostra é que, neste trabalho, foram avaliados laudos histopatológicos, que são obtidos quando são feitos ressecção cirúrgica, transplante ou biópsia. Como a biópsia, hoje em dia, é pouco realizada, devido às chances de complicações e pelo fato de o diagnóstico do CHC ser radiológico, a maioria dos laudos analisados foram obtidos de procedimentos cirúrgicos, fazendo com que esses procedimentos fossem os mais realizados^{49,58,59}.

Ainda em relação à escolha terapêutica, houve importante combinação dos tratamentos quimioembolização transarterial e transplante, sendo essa associação bem estabelecida na literatura devido ao fenômeno de *downstage*. Esse fenômeno consiste na redução do tumor para que seja possível o paciente estar dentro dos Critérios de Milão para realização de transplante.⁵² Yang *et al* (2019)⁵² avaliaram que a quimioembolização transarterial é o tratamento de escolha para redução do tamanho tumoral para que o paciente consiga realizar o transplante, que é um tratamento curativo⁵². Além disso, é o tratamento locorregional mais comum em pacientes na fila de transplante para prevenir a progressão tumoral até a realização do procedimento,

o que justifica nosso achado de que grande parte dos pacientes que realizaram transplante fizeram também quimioembolização^{52,60}.

Em relação às associações presentes neste estudo, foi percebida associação entre o tipo histopatológico clássico e as escolhas terapêuticas transplante, ressecção cirúrgica e quimioembolização transarterial, ou seja, os pacientes com subtipo clássico (trabecular) tenderam a receber como tratamento as opções cirúrgicas e a quimioembolização transarterial. Segundo Loy *et al* (2022)⁵⁶, o tipo histopatológico clássico é o mais comum e tem um prognóstico melhor do que outros subtipos, como o macrotrabecular e o misto e prognóstico semelhante ao esteatohepatítico.⁵⁶ Esse fato é importante para a escolha de tratamentos cirúrgicos, visto que a chance de metástases à distância e de recidiva não são tão altas, o que talvez explique esta associação entre o tipo clássico e as escolhas terapêuticas com maior potencial curativo. Além disso, considerando que, segundo Liu *et al* (2021)⁵⁸, pacientes que recebem quimioembolização antes de procedimentos cirúrgicos apresentam menor taxa de mortalidade e recorrência, maior tempo de sobrevida global e de sobrevida livre de doença, a combinação da quimioembolização transarterial com os tratamentos cirúrgicos vem sendo cada vez mais utilizada, corroborado com o achado de associação desde estudo⁵⁸.

Outra associação encontrada neste estudo foi entre o subtipo esteatohepatítico e a idade dos pacientes, sendo que a maioria dos pacientes que apresentaram esse subtipo tinham até 64 anos. Asfari *et al* (2020)⁵³ observaram que o subtipo esteatohepatítico era diagnosticado mais cedo ($54,5 \pm 0,11$ anos) do que os outros subtipos de CHC⁵³. Uma possível explicação para esse fato é que alguns pacientes com síndrome metabólica, principalmente relacionada à resistência insulínica, possuem uma rápida progressão de cirrose hepática CHC⁶¹. Portanto, como o subtipo esteatohepatítico parece ter alguma relação com doenças metabólicas, pode haver alguma relação entre esse subtipo de tumor e idade mais precoce^{53,61}.

Na avaliação do subtipo histopatológico misto (hepatocolângiocarcinoma), observamos associação com a escolha terapêutica de ablação por radiofrequência. Dentre as opções de tratamento curativos, como transplante, ressecção cirúrgica e ablação por radiofrequência, Bello *et al* (2022)²⁸ mostraram que o transplante não era o tratamento de escolha para o subtipo misto por conta da alta taxa de recorrência, sendo assim, a ressecção cirúrgica seria a melhor opção²⁸. Entretanto, Q. Denge *et al* (2022)⁶² demonstraram que, para tumores mistos pequenos (até 3 cm), a ablação por radiofrequência e a ressecção cirúrgica têm a mesma sobrevida livre de tumor e sobrevida global, mas a ablação por radiofrequência proporciona uma melhor qualidade de vida, sendo, portanto, a melhor escolha para esse subtipo, o que pode explicar a associação entre o subtipo misto e essa escolha terapêutica⁶².

Dentre as limitações do presente estudo, é preciso ressaltar que as análises foram feitas a partir de dados obtidos pela coleta de informações de laudos histopatológicos em unidades de saúde em Salvador-Bahia, entre os anos de 2012 e 2022. Sendo assim, além de ser observacional, o que impede a definição de causalidade entre as variáveis, pode ter ocorrido perdas de dados por conta de falhas no preenchimento dos prontuários. Esses fatores, associados ao pequeno tamanho amostral, tornam o estudo suscetível a erros do tipo I e II. Ademais, por ter sido realizado a partir de coleta de laudos histopatológicos e pelo fato de a biópsia hepática não ser realizada em grande parte dos pacientes com CHC, visto que o diagnóstico dessa neoplasia é radiológico, o estudo pode estar sujeito ao viés de seleção, comprometendo, assim, a sua validade.

Entretanto, mesmo com essas limitações, o estudo mostra-se importante por adicionar conhecimento sobre o perfil clínico, epidemiológico e histopatológico do CHC em Salvador-Bahia, informação que atualmente é escassa. Dessa maneira, foi possível observar o perfil desses pacientes e as principais associações com as variáveis sexo, idade, etiologia, tratamento e grau histológico, o que contribui para discussão acerca das melhores formas de condução e manejo dos pacientes com essa neoplasia.

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se concluir que este trabalho encontrou um perfil de CHC que corrobora com aquele sedimentado na literatura, com prevalência em homens, com média de idade de 63,7 anos, cirróticos, com CHC de tipo clássico, cuja etiologia principal foi hepatite C. A principal escolha terapêutica foi o transplante e os nódulos tumorais eram principalmente moderadamente diferenciados. Além disso, foi vista associação entre o tipo clássico e os tratamentos ressecção cirúrgica, transplante e quimioterapição; entre o subtipo esteatohepatítico e a idade dos pacientes e entre o subtipo misto e o tratamento ablação por radiofrequência.

O presente trabalho, a partir do maior conhecimento acerca de aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos sobre o CHC em Salvador-Bahia, contribuiu para melhor caracterização do panorama desta neoplasia. Dessa forma, havendo a melhora sobre as informações do CHC, torna-se possível melhores discussões dos profissionais de saúde sobre a avaliação e condução dessa patologia.

REFERÊNCIAS

1. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, Khalil DN, Albano M, Ly M, et al. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: Clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clinical Cancer Research*. 2019 Apr 1;25(7):2116–26.
2. Wang HW, Tsai PC, Chen CY, Tseng KC, Lai HC, Kuo HT, et al. Risk stratification of hepatocellular carcinoma incidence using a fibrosis-4-based prediction model in patients with chronic hepatitis C receiving antiviral therapy: a nationwide real-world Taiwanese cohort study
Fibrosis-4-based prediction model for hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 12, *Am J Cancer Res*. 2022. Available from: www.ajcr.us/
3. Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, et al. Change in Fibrosis 4 Index as Predictor of High Risk of Incident Hepatocellular Carcinoma after Eradication of Hepatitis C Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 1;73(9):E3349–54.
4. Chedid MF, Krueel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Krueel CDP, et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT. Vol. 30, *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2017. p. 272–8.
5. Pinyol R, Torrecilla S, Wang H, Montironi C, Piqué-Gili M, Torres-Martin M, et al. Molecular characterisation of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021 Oct 1;75(4):865–78.
6. Jernigan PL, Wima K, Hanseman DJ, Hoehn RS, Ahmad SA, Shah SA, et al. Natural history and treatment trends in hepatocellular carcinoma subtypes: Insights from a national cancer registry. *J Surg Oncol*. 2015 Dec 15;112(8):872–6.
7. El Jabbour T, Lagana SM, Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 1653–65.
8. Kalinski T, Roessner A. Hepatocellular carcinoma: Pathology and liver biopsy. Vol. 27, *Digestive Diseases*. 2009. p. 103–8.
9. Low HM, Choi JY, Tan CH. Pathological variants of hepatocellular carcinoma on MRI: emphasis on histopathologic correlation. Vol. 44, *Abdominal Radiology*. Springer New York LLC; 2019. p. 493–508.
10. Rastogi A. Changing role of histopathology in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 4000–13.

11. Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, Alves VAF. Histological grading of hepatocellular carcinoma-a systematic review of literature. Vol. 4, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2017.
12. Guo W, Zhao S, Yang Y, Shao G. Histological grade of hepatocellular carcinoma predicted by quantitative diffusion-weighted imaging [Internet]. Vol. 8, *Int J Clin Exp Med*. 2015. [Internet]. 2015. [acesso em: 04/02/20230] Disponível em: www.ijcem.com/.
13. Sim HW, Knox J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. Vol. 42, *Current Problems in Cancer*. Mosby Inc.; 2018. p. 40–8.
14. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol*. 2021 Oct 1;75(4):960–74.
15. el-khoueiry, Anthoni. The Promise of Immunotherapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. 2017 ASCO Education Book. Downloaded Apr 25, 2019, from 079.110.017.149
16. Schirmacher P. Pathology of liver tumors. *Internist*. 2020 Feb 1;61(2):131–9.
17. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017 Oct 1;67(4):727–38.
18. Torbenson MS. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma. Vol. 46, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 365–91.
19. Lopes A, Thaisa De Fátima C, Costa A. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA Atualização das recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para o diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular [Internet]. 2020 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/jnWVcf9QdnNQNgS YQ8KxjBk/?lang=en>
20. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, de Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285–90.
21. Quaglia A. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018 Nov;Volume 5:99–108.
22. Loy LM, Low HM, Choi JY, Rhee HJ, Wong CF, Tan CH. Variant Hepatocellular Carcinoma Subtypes According to the 2019 WHO Classification: An Imaging-Focused Review. *American Journal of Roentgenology*. 2022 May 4;

23. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 6041–52.
24. Sherman and Bruix. Liver Cancer Bipsy – Back to the Future? *HEPATOLOGY*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. Vol 61 p. 431. Editor's note.
25. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. Vol. 150, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2016. p. 835–53.
26. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017 Oct 1;67(4):727–38.
27. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. 2013;190:21–32.
28. Bello HR, Mahdi ZK, Lui SK, Nandwana SB, Harri PA, Davarpanah AH. Hepatocellular Carcinoma With Atypical Imaging Features: Review of the Morphologic Hepatocellular Carcinoma Subtypes With Radiology-Pathology Correlation. Vol. 55, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 681–97.
29. Li X, Yao Q, Liu C, Wang J, Zhang H, Li S, et al. Macrotrabecular-Massive Hepatocellular Carcinoma: What Should We Know? *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2022 May;Volume 9:379–87. [acesso em 19/01/20220] Disponível em: <https://www.dovepress.com/macrotrabecular-massive-hepatocellular-carcinoma-what-should-we-know-peer-reviewed-fulltext-article-JHC>
30. Qin J, Higashi T, Nakagawa S, Fujiwara N, Yamashita YI, Beppu T, et al. Steatohepatic Variant of Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Both Alcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Steatohepatitis A Study of 2 Cohorts With Molecular Insights [Internet]. Vol. 44, *Am J Surg Pathol*. 2020. [acesso em 14/01/2023] Disponível em: www.ajsp.com
31. Agni RM. Diagnostic histopathology of hepatocellular carcinoma: A case-based review. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Mar 1;34(2):126–37.
32. Inui S, Kondo H, Tanahashi Y, Fukukura Y, Sano K, Morisaka H, et al. Steatohepatic hepatocellular carcinoma: imaging findings with clinicopathological correlation. *Clin Radiol*. 2021 Feb 1;76(2):160.e15-160.e25.
33. Yamaoka K, Saitoh S, Kinowaki K, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Clinicopathological assessment of steatohepatic hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Sep;101799.

34. Sakhuja P, Mishra PK, Rajesh R, Sharma AK, Gondal R, Singh M. Clear cell hepatocellular carcinoma: Back to the basics for diagnosis. *J Cancer Res Ther*. 2015 Jul 1;11(3):656.
35. Lamarca A, Frizziero M, Fulton A, McNamara MG, Filobbos R, Hubner RA, et al. Fibrolamellar carcinoma: Challenging the challenge. *Eur J Cancer*. 2020 Sep 1;137:144–7.
36. Graham RP, Yeh MM, Lam-Himlin D, Roberts LR, Terracciano L, Cruise MW, et al. Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma. *Modern Pathology*. 2018 Jan 1;31(1):141–9.
37. O'Neill AF, Church AJ, Perez-Atayde AR, Shaikh R, Marcus KJ, Vakili K. Fibrolamellar carcinoma: An entity all its own. *Curr Probl Cancer*. 2021 Aug 1;45(4).
38. Kim YJ, Rhee H, Yoo JE, Alves VAF, Kim GJ, Kim HM, et al. Tumour epithelial and stromal characteristics of hepatocellular carcinomas with abundant fibrous stroma: fibrolamellar versus scirrhous hepatocellular carcinoma. *Histopathology*. 2017 Aug 1;71(2):217–26.
39. Barreira JV, Silva N, Parmanande A, Rocha M, Coelho JS, Marques HP, et al. Fibrolamellar Carcinoma: A Multimodal Approach. *GE Port J Gastroenterol*. 2020 Nov 1;27(6):429–33.
40. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Schulz E, Sterkenburg AS, Mayer P, Pfeiffenberger J, et al. Scirrhous Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Pooled Data Analysis of Clinical, Radiological, and Histopathological Features. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021 Oct;Volume 8:1269–79.
41. Kang HJ, Oh JH, Kim YW, Kim W, An J, Sung CO, et al. Clinicopathological and molecular characterization of chromophobe hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2021 Oct 1;41(10):2499–510.
42. Omori G, Osuga T, Miyanishi K, Hamaguchi K, Tanaka S, Ohnuma H, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in a case of poorly differentiated lymphocyte-rich hepatocellular carcinoma. *Clin Case Rep*. 2021 Sep 1;9(9).
43. Li F, Han J, Han F, Wang JW, Luo RZ, Li AH, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Potential role of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 2017 Oct 1;209(4):767–74.
44. Quaglia A. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018 Nov;Volume 5:99–108.
45. Child-Pugh score | Digestive Disease Dashboard. June 6, 2020. *Hepatology*. [Internet] 2020 [acesso em 15/02/2023] Disponível em: <https://digestivedashboard.nl/category/hepatology/>.

46. Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Semin Liver Dis.* 2019;39(1):96–103.
47. Li HW, Yan GW, Yang J, Zhuo LH, Bhetuwal A, Long YJ, et al. Quantitative analysis for detection and grading of hepatocellular carcinoma: Comparison of diffusion kurtosis imaging, intravoxel incoherent motion and conventional diffusion-weighted imaging. *Oncol Lett.* 2022 Nov 1;24(5).
48. Zhang C hao, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. Vol. 42, *Liver International.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 2029–41.
49. Calderon Novoa FM, Masino E, Caram L, Mauro E, Haddad L, Gadano A, et al. Epidemiologia de Pacientes con Hepatocarcinoma en un Hospital Universitario. ARTÍCULO ORIGINAL. *Medicina (Buenos Aires)* 2022, Volume 82: páginas 695 a 707.
50. Valéria de Oliveira Moreira. Carcinoma Hepatocelular: características clínicas em pacientes cirróticos e não cirróticos. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, Salvador, Bahia, 2016. [Internet] 2016 [acesso em 23/12/2022] Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/23586/1/Valeria%20de%20Oliveira%20Moreira.pdf>
51. IGM/ Fiocruz Bahia. Pesquisa identifica ampla disseminação de hepatite C na Bahia. 14 Outubro, 2021, 10:50. [Internet] 2021 [acesso em: 16/12/2022] Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-identifica-ampla-disseminacao-da-hepatite-c-na-bahia>.
52. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* Nature Publishing Group; 2019. p. 589–604.
53. Asfari MM, Talal Sarmini M, Alomari M, Lopez R, Dasarathy S, McCullough AJ. The association of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;1566–70.
54. Cooksley W. Chronic liver disease: Do alcohol and hepatitis C virus interact?. Vol. 1, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 11, 187-192.
55. Takase S, Takada N, Sawada M, TSUTSUMI and AKIRA TAKADA M. RELATIONSHIP BETWEEN ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND HCV INFECTION [Internet]. Vol. 28, *Alcohol & Alcoholism.* 1993. [Internet] 1993 [acesso em 16/10/2022] Disponível em: <http://alcalc.oxfordjournals.org/>
56. Loy LM, Low HM, Choi JY, Rhee H, Wong CF, Tan CH. Variant Hepatocellular Carcinoma Subtypes According to the 2019 WHO

- Classification: An Imaging-Focused Review. Vol. 219, American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2022. p. 212–23.
57. Piskin FC, Balli HT, Erdoğan KE, Sozutok S, Aikimbaev K. Whole tumor volumetric ADC analysis: relationships with histopathological differentiation of hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiology*. 2021 Nov 1;46(11):5180–9.
 58. Liu D, Song T. Changes In And Challenges Regarding The Surgical Treatment Of Hepatocellular Carcinoma In China. *Biosci Trends*. 2021;15(3):142–7.
 59. Torimura T, Iwamoto H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in Asia. Vol. 42, *Liver International*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 2042–54.
 60. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1136–42.
 61. Michel M, Kalliga E, Labenz C, Straub BK, Wörns MA, Galle PR, et al. A young patient with type 2 diabetes associated non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol*. 2020;58(1):57–62.
 62. Deng Q, He M, Fu C, Feng K, Ma K, Zhang L. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. Vol. 39, *International Journal of Hyperthermia*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1052–63.

ANEXO

Escore FIB-4 de fibrose hepática:

Estágio de fibrose hepática	Fibrose hepática
F0	ausente
F1	portal sem septos
F2	portal com raros septos
F3	numerosos septos sem cirrose
F4	cirrose

Parecer consubstanciado com número de data da emissão



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR EM CENTROS DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA DE SALVADOR, BAHIA

Pesquisador: Raymundo Paraná Ferreira Filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59789822.9.0000.0048

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.935.415



Continuação do Parecer: 5.935.415

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 10 de Março de 2023

Assinado por:
Lucas de Oliveira Vieira
(Coordenador(a))