

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA CURSO DE MEDICINA**

**ANA CAROLINA ALMEIDA DE CARVALHO ESTRELA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CARCINOMA HEPATOCELULAR E A DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA GORDUROSA METABÓLICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR – BA 2023**

**ANA CAROLINA ALMEIDA DE CARVALHO ESTRELA**

# ASSOCIAÇÃO ENTRE O CARCINOMA HEPATOCELULAR E A DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA GORDUROSA METABÓLICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador (a): Maria da Conceição Galvão Sampaio.

**SALVADOR 2023**

# RESUMO

**Introdução:** A doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) tem tido uma relação com o CHC cada vez mais evidente. A DHGM é uma doença espectral, podendo variar desde uma esteatose simples até casos de esteatose não alcoólica (NASH) cirrose e carcinoma hepatocelular. Obesidade, DM2, dislipidemia e síndrome metabólica são os principais fatores de risco para a DHGM. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, sendo uma neoplasia derivada dos hepatócitos. Trata-se de um tumor de fígado agressivo, bastante comum e tem sua ocorrência relacionada à evolução de doenças crônicas hepáticas. Têm-se evidenciado um aumento da casuística do CHC relacionada à DHGM. São fatores de risco para o CHC, a presença de fibrose avançada e cirrose. A obesidade, DM2, são dois dos mais frequentes fatores associados à síndrome metabólica e são de risco para a DHGM. Estes dados refletem a íntima relação destas condições metabólicas com o CHC. **Objetivos:** Descrever a frequência de carcinoma hepatocelular em pacientes portadores de doença hepática crônica gordurosa metabólica (DHGM). Descrever o perfil clínico dos pacientes com CHC relacionados à DHGM. Comparar a frequência de HAS, dislipidemia, diabetes, e síndrome metabólica em pacientes com DHGM, com e sem CHC. **Metodologia:** Estudo transversal observacional descritivo procedente do ambulatório de hepatologia de um hospital público da região Nordeste. Abrangeu pacientes portadores DHGM com e sem carcinoma hepatocelular acompanhados no referido hospital. Foram excluídos casos de CHC associados a outros fatores de risco como vírus B e C, hemocromatose, álcool. Foram utilizados no diagnóstico de CHC critérios internacionais: nódulos observados em pelo menos dois métodos de imagem (USG, TC e/ou RNM, ou diagnóstico histológico). Também foram incluídos casos de CHC que apresentavam fatores de risco para DHGM ou critérios para síndrome metabólica. **Resultados:** Foram identificados 03 casos de CHC associados à DHGM. A média de idade dos pacientes foi de 59,6 anos para pacientes com CHC, sendo 100% do sexo masculino, 13,6% negros, 40,9% pardos. HAS foi observada em 100% dos pacientes com CHC, DM2 em 33,3%, dislipidemia em 33,3% e SM em 33,3% dos casos. Já nos pacientes sem CHC (22 casos), a média de idade foi de 58,4 anos, sendo 72,7% do sexo masculino, 13,6% negros, 40,9% pardos, 0% brancos e 40,9% não declararam cor. HAS em 36,3%, DM2 em 22,72%, dislipidemia em 13,6% e síndrome metabólica em 22,7% dos casos. **Conclusão:** Os pacientes com DHGM e CHC foram na grande maioria dos casos, do sexo masculino, idade avançada, cor parda e com alta frequência de HAS, DM2, DLP e síndrome metabólica. A frequência dessas variáveis em pacientes com DHGM foi muito mais significativa em pacientes com CHC do que em pacientes sem CHC. Pacientes com DHGM, portanto, possuem maior risco de desenvolver CHC, e, variáveis como sexo masculino, idade avançada, HAS, DM2, DLP e síndrome metabólica restam associadas a um risco aumentado de CHC. Dados evidenciaram a necessidade de políticas públicas e diagnóstico precoce para melhor controle e acompanhamento.

**Palavras-chave:** Doença hepática gordurosa metabólica. Carcinoma Hepatocelular. Síndrome metabólica. Diabetes. Hipertensão. Obesidade.

# ABSTRACT

**Introduction**: Metabolic fatty liver disease (GMHD) has had an increasingly evident relationship with HCC. GMHD is a spectrum disease, which can range from simple steatosis to cases of non-alcoholic steatosis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Obesity, DM2, dyslipidemia and metabolic syndrome are the main risk factors for GMHD. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the primary cancer of the liver, being a neoplasm derived from hepatocytes. It is an aggressive liver tumor, quite common and its occurrence is related to the evolution of chronic liver diseases. There has been an increase in HCC cases related to GMHD. Risk factors for HCC are the presence of advanced fibrosis and cirrhosis. Obesity and DM2 are two of the most common factors associated with metabolic syndrome and pose a risk for GMHD. These data reflect the intimate relationship between these metabolic conditions and HCC. **Objectives**: To describe the frequency of hepatocellular carcinoma in patients with metabolic chronic fatty liver disease (GMHD). To describe the clinical profile of patients with HCC related to GMHD. Compare the frequency of hypertension, dyslipidemia, diabetes, and metabolic syndrome in patients with GMHD, with and without HCC. **Methodology**: Observational, descriptive cross-sectional study from the hepatology outpatient clinic of a public hospital in the Northeast region. It covered patients with GMHD with and without hepatocellular carcinoma followed at the aforementioned hospital. Cases of HCC associated with other risk factors such as viruses B and C, hemochromatosis, and alcohol were excluded. International criteria were used in the diagnosis of HCC: nodules observed in at least two imaging methods (USG, CT and/or MRI, or histological diagnosis). HCC cases that presented risk factors for GMHD or criteria for metabolic syndrome were also included. **Results**: 03 cases of HCC associated with GMHD were identified. The average age of patients was 59.6 years for patients with HCC, with 100% being male, 13.6% black, 40.9% mixed race. SAH was observed in 100% of patients with HCC, DM2 in 33.3%, dyslipidemia in 33.3% and MS in 33.3% of cases. In patients without HCC (22 cases), the average age was 58.4 years, 72.7% were male, 13.6% black, 40.9% mixed race, 0% white and 40.9% did not declare color. SAH in 36.3%, DM2 in 22.72%, dyslipidemia in 13.6% and metabolic syndrome in 22.7% of cases. **Conclusion**: The vast majority of patients with GMHD and HCC were male, of advanced age, mixed race and with a high frequency of hypertension, DM2, DLP and metabolic syndrome. The frequency of these variables in patients with GMHD was much more significant in patients with HCC than in patients without HCC. Patients with GMHD, therefore, have a higher risk of developing HCC, and variables such as male sex, advanced age, hypertension, DM2, DLP and metabolic syndrome are associated with an increased risk of HCC. Data highlighted the need for public policies and early diagnosis for better control and monitoring.

**Keywords:** Metabolic fatty liver disease. Hepatocellular Carcinoma. Metabolic syndrome. Diabetes. Hypertension. Obesity.

# SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO 6**
2. **OBJETIVOS 9** 
   1. **Geral 9**
   2. **Específicos 9**
3. **REVISÃO DA LITERATURA 10**
4. **MÉTODOS 14** 
   1. **Desenho do Estudo 14**
   2. **Local e Período do Estudo 14**
   3. **População do Estudo 14** 
      1. Critérios de Inclusão 14
      2. Critérios de Exclusão 14
      3. Amostra 15
      4. Fonte de Dados 15
   4. **Coleta de Dados 15**
   5. **Variáveis do Estudo 15**
   6. **Plano de Análise dos Dados 15**
   7. **Aspectos Éticos 15**
5. **RESULTADOS 17**
6. **DISCUSSÃO 19**
7. **CONCLUSÃO 23**

**REFERÊNCIAS 24**

**ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 26**

# INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica gordurosa metabólica (DHGM) é uma das mais frequentes causas de doenças hepáticas nos dias atuais, sendo a primeira causa de transplante hepático principalmente em países industrializados como os EUA. Caracteriza-se, pois, como uma condição clínico-patológica de amplo espectro e com elevado potencial evolutivo (1).

A DHGM abrange tanto alterações hepáticas que variam de um simples depósito de gordura no interior dos hepatócitos sem sinais de flogose e fibrose (esteatose simples) até casos de esteatose não alcoólica (esteatohepatite – NASH), carcinoma hepatocelular e cirrose (2) (3) (4). Trata-se de uma patologia prevalente em indivíduos sem história significativa de abuso de álcool, e, em geral, que não apresentam outras hepatopatias que justifiquem a esteatose, estando a grande maioria dos casos relacionados à síndrome metabólica (5) (6)

(7).

Estudos atuais evidenciam que obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia são os principais fatores de risco para a DHGM. Mas não se pode deixar de considerar que, também estão relacionados à doença, o uso de determinadas drogas, tais como, amiodarona, corticosteroides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, nifedipina, toxinas ambientais, cirurgias (by-pass jejunoileal, derivação biliopancreática; ressecção extensa do intestino delgado) e o vírus da hepatite C (4).

Tomando por base dados epidemiológicos, a DHGM tem uma média de prevalência de 30%, em países industrializados, e, estima-se um aumento significativo da frequência em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Importante salientar que, pode ocorrer em todas as faixas etárias sendo indiferente o gênero (4).

A esteatohepatite não alcoólica (NASH) corresponde a uma deposição acumulada de gordura no fígado que leva um quadro inflamatório, não decorrente de consumo alcoólico excessivo. É, pois, um desequilíbrio metabólico que vai de uma simples fibrose a uma cirrose severa ou carcinoma hepatocelular, podendo, inclusive, passar diretamente de uma esteatose simples para o CHC

(8).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, sendo, portanto, a neoplasia derivada das principais células hepáticas, quais sejam, os hepatócitos. A mutação que gera a multiplicação desordenada pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração crônica nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes (9).

Por se tratar de neoplasia maligna bastante agressiva, o CHC revela alto índice de mortalidade, constituindo 70% das neoplasias hepáticas primárias, sendo, portanto, um dos tumores malignos mais comuns no mundo (9). É a quinta causa de câncer mais comum em homens e a sétima em mulheres, com mais de meio milhão de novos casos diagnosticados em todo o mundo, sendo mais incidente em países asiáticos e africanos. Todavia, nos EUA, a incidência triplicou nos últimos 25 anos, porém, ainda é infinitamente mais baixa que nos países asiáticos (10).

Estudos recentes vêm analisando a possível progressão de esteatohepatite para carcinoma hepatocelular (CHC). Hoje sabe-se que a idade e fibrose avançada são importantes fatores de risco para CHC em pacientes com NASH, sugerindo a importância da inclusão de pacientes com NASH e fibrose em protocolos para diagnóstico precoce desta neoplasia do fígado (1).

Constatou-se, também, que a obesidade e a DM tipo 2 são consideradas um relevante fator de risco para CHC, principalmente quando associada à esteatohepatite. Assim, como obesidade e diabetes, são dois dos mais frequentes fatores associados à síndrome metabólica e são de risco para a DHGM, estes dados podem refletir a importância da relação destas condições metabólicas com o carcinoma hepatocelular (10) (11).

Todavia, a incidência do CHC relacionado à DHGM ainda não é estabelecida em função das inúmeras limitações relacionadas a quantidade de indivíduos da amostra e as próprias de cada estudo, necessitando de maiores estudos, o que denota o alto grau de importância e relevância em estabelecer uma pesquisa relacionada ao tema. Num estudo multicêntrico realizado no Brasil (6) com 1280 indivíduos com DHGM foi encontrada uma frequência de CHC de 0,7% (12).

Por fim, é sabido que o CHC é uma consequência relativamente rara na evolução da DHGM quando comparado a outros fatores de risco e que os fatores intrínsecos da esteatohepatite não alcoólica (NASH) podem estar relacionados à ocorrência de cirrose criptogênica e consequentemente a ocorrência de carcinogênese hepática. Entretanto, faz-se necessário maiores estudos para esclarecer essa relação por se tratar de um questionamento cada vez mais presente em diversos países do mundo (12).

# OBJETIVOS

**2.1 Objetivo Primário:**

Descrever a frequência de carcinoma hepatocelular em pacientes portadores de doença hepática crônica gordurosa metabólica (DHGM).

**2.2 Objetivos Secundários:**

1. Descrever o perfil clínico dos pacientes com CHC relacionados à DHGM.
2. Comparar a frequência de HAS, dislipidemia, diabetes, e síndrome metabólica em pacientes com DHGM, com e sem CHC.

# REVISÃO DA LITERATURA

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), dentre as neoplasias hepáticas, a mais comum é o hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular. Trata-se de um tumor agressivo, ocorrendo em mais de 80% dos casos, sendo um dos tumores de fígado mais comuns no mundo (8).

O carcinoma hepatocelular (CHC), tem sua ocorrência fortemente relacionada à evolução de doenças crônicas hepáticas, tais como hepatites B e C e cirrose alcoólica. Todavia, na atualidade, tem se evidenciado um aumento da casuística relacionada à doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), especialmente esteatohepatite, o que desperta tamanho interesse no meio científico, haja vista que a DHGM é hoje a hepatopatia crônica mais prevalente a nível global (9).

No tocante aos fatores de risco para o surgimento do CHC, deve-se ponderar a presença de fibrose avançada e cirrose. A prevalência de CHC relacionado à cirrose por NASH aumenta consideravelmente de 7% a 21%, enquanto a prevalência de CHC relacionado especificamente à DHGM está estimada em 0,5% (10).

Em um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), 884 pacientes com cirrose hepática foram acompanhados no período de agosto de 1998 a agosto de 2008, com seguimento mínimo de 5 anos, e dentre estes pacientes, 8% desenvolveram o CHC com uma média de seguimento de 2,4 meses para o diagnóstico. Nesse estudo, ficou constatada como etiologia principal a hepatite C, contabilizando 65,3%. Os pacientes infectados pelo VHC, já com a doença na forma crônica, apresentaram maior taxa de incidência global com 16,9%, seguido pelo grupo da hepatite B crônica com 15,3%. A menor taxa foi encontrada no grupo de esteatohepatite não alcoólica com 4% e o grupo da cirrose alcoólica com 5,7% de CHC ao longo de cinco anos (10).

A doença hepática gordurosa metabólica do fígado (DHGM), por sua vez, é uma patologia de espectro elevado, abrangendo esteatose hepática, esteatohepatite (NASH), com grande predisposição a evoluir para cirrose, fibrose e CHC. Em função do grande aumento da incidência dessa patologia a nível mundial, os estudos científicos a despeito do tema têm se aprofundado.

Histologicamente, a DHGM se evidencia pelo acúmulo de lipídios no parênquima hepático (esteatose), alterações necro-inflamátorias e cirrose (esteatohepatite). No diagnóstico diferencial, tem semelhança com as alterações morfológicas encontradas na hepatite de ordem alcóolica. Todavia, nos casos da DHGM, os pacientes em geral não apresentam história significativa de abuso de álcool (12).

Inúmeros estudos recentes têm demonstrado uma forte associação entre a DHGM e os componentes da síndrome metabólica. No tocante às mais atuais diretrizes, a maioria dos *guidelines* demonstram que a DHGM está intimamente relacionada a esses fatores de risco, notadamente a obesidade, o diabetes mellitus (DM) tipo 2 e dislipidemia (DLP) (10) (13).

Na mesma linha, o índice de massa corpórea (IMC) e a circunferência abdominal, estão intrinsecamente relacionados à incidência da DHGM, especialmente em pacientes com idade avançada. Importante salientar que, as comorbidades comuns de obesidade, tais como o DM2, a apneia do sono, a síndrome do ovário policístico e outros desbalanços endócrinos, são fatores que incitam ainda mais a incidência da DHGM A doença hepática gordurosa metabólica do fígado (DHGM), por sua vez, é uma patologia de espectro elevado, abrangendo esteatose hepática, esteatohepatite (NASH), com grande predisposição a evoluir para cirrose, fibrose e CHC. Em função do grande aumento da incidência dessa patologia a nível mundial, os estudos científicos a despeito do tema têm se aprofundado (14).

Os fatores de risco supramencionados, por estarem intimamente associados à DHGM, estão igualmente relacionados à esteatohepatite não alcoólica (NASH), caracterizada pela deposição acumulada de gordura no fígado não relacionada ao consumo alcoólico.

O diagnóstico da NASH é realizado através de biópsia hepática. Todavia, a realização desse método depende da avaliação clínica do paciente e da necessidade de estabelecer prognóstico e formas de tratamento. É o método padrão ouro para diagnóstico e estadiamento, no entanto o seu uso não pode ser estendido para estudos de base populacional por ser invasivo e de alto custo (12).

Os aspectos morfológicos da NASH caracterizam-se pela esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos, inflamação lobular, que podem estar associados à fibrose e corpúsculos de Mallory, de modo que, exames de imagem, tais como a ultrassonografia, são eficazes no diagnóstico da esteatose, e possuem boa sensibilidade para encontrar lesões focais no fígado (12).

Hoje sabe-se que 30% das cirroses não têm causa definida e, dentro desses 30%, estima-se que 70% estão relacionados a esteatohepatite. Ou seja, uma parte considerável dos fatores intrínsecos da esteatohepatite não alcoólica (NASH) estão relacionados à ocorrência de cirrose criptogênica e consequentemente à ocorrência de carcinogênese hepática, entretanto, são necessários maiores estudos para esclarecer essa relação, tendo em vista a existência de lacuna do estudo a respeito, na literatura científica (12).

É sabido, porém, que grande parte desses indivíduos possui o fenótipo de NASH, mas as características histopatológicas da esteatohepatite são camufladas pela fibrose avançada, o que dificulta o diagnóstico (15). Assim, na impressão diagnóstica, a esteatose, a inflamação lobular e a balonização hepatocelular são elementos que serão necessariamente analisados. Já a fibrose, embora seja um componente constantemente presente, não será necessária (1).

Insta salientar que, o diagnóstico de esteatohepatite é anatomopatológico (padrão ouro). Apesar de ser esse o método padrão ouro, o mesmo só é utilizado em casos de dúvida diagnóstica ou na discrepância entre métodos não invasivos e, em caso de suspeita de outras patologias sobrepostas. Trata-se, pois, de um método com diversos riscos associados. Todavia, há, hoje, outros métodos, não invasivos, que podem estimar a fibrose e a quantificação de gordura, a exemplo da elastografia hepática que pode ser: a transitória, bem como por RM. A comunidade gastroenterologista ainda dispõe dos scores (NAFL D SCORE e FIB4) que utilizam parâmetros clínicos e laboratoriais (1).

Estudos atuais trazem a ocorrência de CHC no contexto da DHGM, sem a presença de cirrose ou até mesmo de fibrose, assim como o vírus B (5). Os indivíduos relacionados a esse tipo de desenvolvimento de CHC geralmente são pacientes idosos (acima dos 70 anos) e apresentam pelo menos um dos critérios de síndrome metabólica (12).

A grande importância em realizar e aprofundar estudos relacionados ao tema, reside no fato de que, inúmeros estudos recentes têm constatado um crescente aumento do número de casos de CHC relacionados à doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), especialmente esteatohepatite com ou sem cirrose. Tal fato tem despertado fortemente a atenção do corpo científico, pois a DHGM é considerada, nos dias atuais, a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo.

# MÉTODOS

**4.1 Desenho do Estudo**: Estudo Transversal observacional descritivo e retrospectivo, em pacientes com CHC relacionados à DHGM. Foram analisados pacientes com hepatopatia e, destes, foram selecionados os acometidos por CHC. Importante salientar que, para o presente estudo foram utilizados dados de um projeto-mãe intitulado “Perfil dos pacientes com síndrome de hipertensão portal em um hospital de referência de Salvador-BA”, realizado no Hospital Geral Roberto Santos, em Salvador/BA., restando em total conformidade com o mesmo.

**4.2 Local e Período do Estudo**: Ambulatório de Hepatologia de um hospital público da região Nordeste. Os dados foram obtidos através de prontuários de pacientes com hepatopatias atendidos no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2023.

**4.3 População do Estudo**: Pacientes portadores de carcinoma hepatocelular e DHGM acompanhados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Geral Roberto Santos.

**4.3.1 Critérios de Inclusão**: Pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular pelo critério internacional de Barcelona (Bruix 2001): visualização de lesão focal (>2cm) por dois métodos de imagem com hipervascularização arterial (ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética), diagnóstico histológico ou a combinação de um método de imagem evidenciando lesão focal (>2cm) com hipervascularização arterial.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos que preencheram os critérios de síndrome metabólica com exames de imagem ou histológicos, e, que, evidenciaram doença gordurosa metabólica do fígado com período de acompanhamento superior a 6 meses.

A informação sobre DHGM fora determinada por diagnóstico prévio descrito em prontuário ou diagnóstico histológico. Foram também incluídos casos de CHC de etiologia não determinada, mas que apresentaram fatores de risco para DHGM ou apresentaram critérios para síndrome metabólica.

**4.3.2 Critérios de Exclusão:** Pacientes com histórico de hepatites Be C, histórico de hepatite alcóolica atual ou recente, hemocromatose, hepatite autoimune, cirrose biliar primária e Doença de Wilson. Pacientes com presença de outros fatores de risco para CHC e casos em que os prontuários não tiveram dados suficientes ou incompletos para análise também foram excluídos.

**4.3.3 Amostra**: de conveniência. Foram analisados todos os prontuários do período supramencionado, que preencheram os critérios de inclusão.

**4.3.4 Fonte de Dados:** Secundária.

**4.4 Coleta de Dados**: Este estudo foi realizado através de revisão de prontuários com hepatopatias. Na primeira consulta no ambulatório foi preenchida uma ficha de atendimento padrão e nas subsequentes, uma ficha de acompanhamento e de exames laboratoriais e de imagem.

**4.5 Variáveis do Estudo**: idade, sexo, estado civil, cor, comorbidades (DM2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, síndrome metabólica). Demográficas: sexo (M/F), idade (anos), cor (B/PT/P), estado civil (C/S). Clínicas: DM2, HAS, dislipidemia (DLP), síndrome metabólica (SM), ascite, edema, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, hipertensão portal, circulação colateral, varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta (HDA), encefalopatia, hérnia abdominal/inguinal.

**4.6 Plano de Análise dos Dados:** A construção, manipulação e análise estatística do banco dados será realizada através do software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).* Será vista a distribuição da normalidade dos dados de acordo com os testes Skewness, Kurtosis, Kolmogorov Smirnoff. Se valor de p<0,05, distribuição não é normal. Quando houve distribuição normal, as variáveis contínuas foram descritas pela média e pelo desvio padrão. Nas variáveis sem distribuição normal, as variáveis contínuas foram escritas por mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram descritas por proporção. Para o cálculo da prevalência do CHC na amostra, foi utilizada a fórmula: número de casos sobre a população de risco, vezes 100.

**4.7 Aspectos Éticos**: O trabalho foi aprovado por Comitê de Ética, obedecendo rigorosamente à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), a qual zela pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo, de forma que os benefícios sejam prevalentes sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis. Por se tratar de uma pesquisa cujos dados foram coletados a partir de prontuários, traz riscos mínimos. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo

Comitê de Ética em pesquisa do HGRS, com número CAAE 33752920.6.0000.5028, no dia 06 de junho de 2022. (ANEXO – A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP).

O TCLE foi dispensado por tratar-se de estudo retrospectivo com análise exclusiva de prontuário. Todos os dados coletados fazem parte da rotina habitual de atendimentos desses pacientes, sendo que nenhuma intervenção foi realizada.

Em caso de publicação dos resultados, nenhum paciente será identificado, não inferindo qualquer tipo de maleficência ao paciente decorrente aos dados eventualmente publicados.

# RESULTADOS

Foram analisados prontuários de 25 pacientes portadores de doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), sendo encontrada uma prevalência de 12% de carcinoma hepatocelular (CHC). As características sociodemográficas dos pacientes com DHGM, sem CHC e com CHC, estão descritas na tabela 1. A média de idade da série foi de 59,6 anos para pacientes com CHC e 58,4 anos para pacientes sem CHC, sendo 100% do gênero masculino nos pacientes com CHC e 72,7% nos pacientes sem CHC. Ademais, no tocante ao estado civil e cor, nos pacientes com CHC, 33,3% dos pacientes são casados, contra 66,6% solteiros e 100% se declararam pardos. Já os pacientes sem CHC, 36,3% se declararam casados, contra 63,6% solteiros, 13,6% pretos, 40,9% pardos, 0% brancos e 40,9% não declararam cor.

**Tabela 01. Características sociodemográficas dos pacientes com DHGM com CHC e sem CHC (n=25)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variáveis** | **Pacientes com CHC n=03** | **Pacientes sem CHC n=22** |
|  |  |  |
| **Idade em anos** | 59,6  4,5 | 58,4 11,5 |
| **Sexo masculino** | 3,(100%) | 16,(72,7%) |
| **Estado civil solteiro** | 2,(66,6%) | 14,(63,6%) |
| **Estado civil casado** | 1,(33,3%) | 8,(36,3%) |
| **Cor**  **Preta**  **Parda**  **Branca** | 0,(0%)  3,(100%)  0,(0%) | 3,(13,6%)  9,(40,9%)  0,(0%) |

As variáveis categóricas foram expressas em n absoluto e percentagem válida, enquanto as quantitativas foram expressas em médias  desvio padrão; DHGM=Doença Hepática Gordurosa Metabólica; CHC=

Carcinoma Hepatocelular

As características clínicas dos pacientes com DHGM com e sem CHC estão descritas na tabela 2. Nos pacientes sem CHC, HAS esteve presente em 36,3% dos pacientes, DM2 em 22,72%, dislipidemia em 13,6%, síndrome metabólica em 22,7%, ascite em 40,9% edema de membros 31,8%, icterícia em 9,0%, hepatomegalia em 22,7% e esplenomegalia em 36,3%. Já nos pacientes com CHC, HAS esteve presente em 100% dos pacientes, DM2 em 33,3%, dislipidemia em 33,3%, síndrome metabólica em 33,3%, ascite em 66,6%, edema de membros 66,6%, icterícia em 33,3%, hepatomegalia em 100% e esplenomegalia em 33,3%.

**Tabela 02. Características clínicas dos pacientes com DHGM com CHC e sem CHC:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variáveis** | **Pacientes com CHC n=03** | **Pacientes sem CHC n=22** |
| **HAS** | 3,(100%) | 8,(36,3%) |
| **DM2** | 1,(33,3%) | 5,(22,7%) |
| **Dislipidemia** | 1,(33,3%) | 3,(13,6%) |
| **Síndrome metabólica** | 1,(33,3%) | 5,(22,7%) |
| **Ascite** | 2,(66,6%) | 9,(40,9%) |
| **Edema de membros** | 2,(66,6%) | 7,(31,8%) |
| **Icterícia** | 1,(33,3%) | 2,(9,0%) |
| **Hepatomegalia** | 3,(100%) | 5,(22,7%) |
| **Esplenomegalia** | 1,(33,3%) | 8,(36,3%) |

As variáveis categóricas foram expressas em n absoluto e percentagem válida, enquanto as quantitativas foram expressas em médias  desvio padrão. DHGM=Doença Hepática Gordurosa Metabólica; CHC= Carcinoma Hepatocelular; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; DM2= Diabete mellitus tipo 2

As complicações apresentadas pelos pacientes com DHGM com CHC e sem CHC, estão descritas na tabela 3. Nos pacientes sem CHC, hipertensão portal esteve presente em 77,2% dos pacientes, circulação colateral em 45,4%, varizes gástricas/esofágicas em 68,1%, HDA em 54,5%, encefalopatia em 0% e hérnia abdominal/inguinal em 31,8%. Já nos pacientes diagnosticados com CHC, hipertensão portal esteve presente em 100% dos pacientes, circulação colateral em 33,3%, varizes gástricas/esofágicas em 66,6%, HDA em 66,6%, encefalopatia em 0%, hérnia abdominal/inguinal em 33,3%.

**Tabela 3. Complicações dos pacientes com DHGM com CHC e sem CHC (n=25):**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Variáveis** | **Pacientes CHC% n = 03** | **Pacientes sem CHC% n= 22** |
| **Hipertensão portal** | 3,(100%) | 16,(77,2%) |
| **Circulação colateral** | 1,(33,3%) | 10,(45,4%) |
| **Varizes gastroesofágicas** | 2,(66,6%) | 15,(68,1%) |
| **HDA** | 2,(66,6%) | 12,(54,5%) |
| **Encefalopatia** | 0,(0%) | 0,(0%) |
| **Hérnia abdominal/inguinal** | 1,(33,3%) | 7,(31,8%) |

As variáveis categóricas foram expressas em n absoluto e percentagem válida, enquanto as quantitativas foram expressas em médias  desvio padrão. DHGM=Doença Hepática Gordurosa Metabólica; CHC= Carcinoma Hepatocelular; HDA=Hemorragia digestiva alta

Os diagnósticos por imagem ocorreram em 100% dos pacientes. Não houve registros, nos prontuários, de biópsia ou de transplante hepático.

# DISCUSSÃO

A associação do carcinoma hepatocelular com a doença crônica hepática gordurosa metabólica é um tema que tem despertado interesse na comunidade científica a nível global. A DHGM ocorre de forma frequente, principalmente em países industrializados como o Brasil e o CHC, uma neoplasia maligna, bastante agressiva, com alto índice de mortalidade e incidência cada vez mais frequente nos últimos anos.

O presente estudo descreve características clínico/demográficas dos pacientes com DHGM com e sem CHC e a comparação da frequência de HAS, dislipidemia, diabetes, e síndrome metabólica nos mesmos, num hospital de referência no Estado da Bahia. Nos 25 casos analisados de pacientes portadores de doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) observou-se que 12% (n=3) foram diagnosticados com carcinoma hepatocelular (CHC), enquanto 88% apresentaram outros diagnósticos de doenças crônicas parenquimatosas do fígado, a exemplo de NASH, o que corrobora o entendimento de vários estudos no sentido de que a doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) é uma das mais frequentes causas de doenças crônicas hepáticas em todo o mundo (12).

Em comparação com a prevalência descrita na literatura, os dados encontrados no presente estudo foram superestimados, provavelmente por se tratar de estudo retrospectivo e amostra de conveniência o que, por razões óbvias denota maiores limitações.

Cavalcante *et al*., transcreveram que, pacientes com DHGM possuem maior risco de desenvolver CHC e que, variáveis como sexo masculino, obesidade e diabetes tipo 2 foram associadas a um risco aumentado de CHC

(16).

A constatação de maior incidência no sexo masculino (100%) se coaduna com a grande maioria dos estudos sobre CHC relacionado à DHGM. O estudo supramencionado, estabeleceu que o sexo masculino se destaca como um fator de risco para CHC, mas que, a exatidão do mecanismo ainda não está totalmente compreendida. No referido estudo, aventaram os autores a possibilidade de o estrogênio ser um fator protetor contra o progresso do CHC

(16).

Nesse sentido, estudos mostraram que a expressão do receptor de estrogênio ÿ é regulada negativamente no tecido do CHC quando comparado ao tecido hepático hígido, bem como, o tratamento com 17ÿ-estradiol (E2) inibiu significativamente o comportamento maligno das células HCC através da regulação positiva do inflamassoma NLRP3 mediada pela via E2/ERÿ/MAPK. Esses achados pressupõem um importante indicativo de novo mecanismo para atenuar o CHC com predominância no sexo masculino (16).

No que se refere à faixa etária, a média de idade no presente estudo foi de 59,6 anos para pacientes com CHC e 58,4 anos para pacientes sem CHC com desvio padrão de 4,5 e 11,5 anos, respectivamente. Tais dados remontam a ideia de que, pacientes diagnosticados com CHC-DHGM, por estarem em idade avançada, possuem, em geral, quadro maior de comorbidades que podem complicar o tratamento e o prognóstico da doença neoplásica (12).

Um estudo multicêntrico de autoria de Cotrim *et al*, realizado no Brasil, com participação de 9 ambulatórios de hepatologia envolvendo 6 estados da federação, analisou as características clínicas de 110 pacientes diagnosticados com CHC e DHGM. Neste estudo, a média de faixa etária foi de 67 ± 11 anos e 65,5% eram do sexo masculino, evidenciando, assim, a maior frequência em idade avançada e predominância no sexo masculino na comparação dos grupos (17). Importante destacar que, essa diferença de dados quando comparados ao presente estudo, pode estar relacionada ao fato de haver um número maior de pacientes, sendo, portanto, uma amostra mais representativa da população, por se tratar de estudo multicêntrico.

No tocante à cor, constatou-se que 100% dos pacientes com CHC era de cor parda. Já em relação aos pacientes sem CHC, 13,3% eram pretos, 40,9% eram pardos e 0% eram brancos, o que denota uma maior incidência em pacientes afrodescendentes e pardos. Importante salientar a dificuldade em encontrar dados científicos no que concerne à variável “cor”, provavelmente por se tratar de uma questão subjetiva e que varia de país para país, também por conta da marcante miscigenação peculiar no país.

Dentre as características clínicas para DHGM encontradas na amostra, HAS obteve maior frequência, 100% em pacientes com CHC e 36,3% em pacientes sem CHC, seguida de DM2 (33,3% em pacientes com CHC e 22,7% em pacientes sem CHC), dislipidemia (33,3% em pacientes com CHC e 13,6% em sem CHC) e síndrome metabólica (33,3% em pacientes com CHC e 22,7% em sem CHC).

Em um estudo de revisão de literatura conduzido por Siqueira *et al*. ficou evidenciado que a DHGM está intimamente relacionada à síndrome metabólica, haja vista que obesidade e diabetes mellitus são os principais fatores de risco estando presentes na maioria dos pacientes com a doença hepática. Concluiu ainda, o referido estudo, que, evidências apontam para formas mais graves de adoecimento hepático e para maior incidência e pior prognóstico de CHC principalmente em pacientes diabéticos (18).

Importante salientar que o padrão de evolução da DHGM é bastante variado, de modo que, a simples detecção de esteatose hepática indica um melhor prognóstico. Todavia, quando a evolução se encaminha para esteato hepatite, a progressão para complicações como CHC é mais frequente. Isso, porque, a formação de tecido fibrótico agrava a situação, haja vista que a fibrose é um importante preditor para complicações hepáticas (18).

Num estudo nacional que analisou pacientes com diagnóstico de CHC e DHGM, ficou constatado que a obesidade foi observada em 52,7% dos casos; DM, em 73,6%; DLP em 41%; hipertensão arterial (HAS), em 60%; e síndrome metabólica (SM), em 57,2%, evidenciando assim, a veracidade dos resultados encontrados (17).

Embora ainda não esteja estabelecido claramente o mecanismo de desenvolvimento da DHGM para CHC, pesquisas revelam como fatores mais prováveis: o acúmulo de ácidos graxos (AG) nos hepatócitos decorrente de fatores predisponentes, como a SM, aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático (RE), disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica. Todos esses fatores podem desencadear inflamação e fibrose, levando a uma lesão crônica e progressiva (10).

Estudos recentes evidenciam que 70% dos indivíduos com DM2 e 90% dos obesos têm alguma forma de acúmulo de triglicérides (TG) no fígado, sendo: esteatose simples (60%), EHNA (25-30%) e cirrose (5-10%), evidenciando, assim, que a DHGM é comum nesses pacientes. A DHGM, pode ser, portanto, um elemento de ligação entre a síndrome metabólica e o CHC, ou seja, indivíduos que possuem os principais elementos da SM (resistência insulínica/ DM2, e obesidade) vislumbram maior propensão de acúmulo de TG no fígado, que por sua vez, pode levar a DHGM e evoluir para CHC (10).

Nesse ínterim, estudos recentes com roedores com DHGM e resistência insulínica já evidenciaram a presença de hiperplasia de hepatócitos relacionada a esteatose hepática. É sabido, também, que a síndrome metabólica associada a obesidade aumenta os níveis de estrogênio (12). Stephen *et al.* trouxeram uma discussão sobre a associação entre diabetes e obesidade no curso da DHGM, no qual estabeleceram diversos relatos de caso que descreveram CHC nesses indivíduos (19).

Em relação à hipertensão portal, circulação colateral, varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta (HDA), encefalopatia e hérnia abdominal/inguinal, os dados restaram equilibrados entre as categorias (com e sem CHC), haja vista que em ambos os casos houve a constatação da DHGM como doença parenquimatosa do fígado.

**Limitações do Estudo:**

Alguns fatores como a ausência de dados nos prontuários dificultaram algumas análises e não permitiu informações mais precisas sobre diagnóstico, tratamento e evolução da DHGM. Nesse sentido não foi possível avaliar dados importantes como ocupação do paciente e parâmetros mais completos relacionados à obesidade, tais como: valor da cintura abdominal, índice de gordura corporal, etc. Ademais, a multiplicidade de pessoas realizando o preenchimento dos formulários e o número amostral pequeno podem gerar vieses de resultado.

Outros dados como “cor” também foram pouco explorados, pois a maioria dos prontuários não revelavam ou revelavam de forma imprecisa. Porém, é sabido a dificuldade desse tipo de caracterização em nosso país que é miscigenado.

Importante salientar também que, o presente estudo é retrospectivo e com amostra de conveniência o que, por razões óbvias traz limitações, podendo comprometer a análise estatística das diferenças encontradas.

# CONCLUSÃO

No presente estudo restou evidenciado que a doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) é uma das mais frequentes causas de doenças crônicas hepáticas em todo o mundo, estando, também, relacionada à evolução para o CHC. A prevalência da presença do CHC na presente pesquisa foi acima da literatura (12%), restando superestimada provavelmente em função das limitações supramencionadas.

Os pacientes com DHGM e CHC foram na grande maioria dos casos, do sexo masculino, idade avançada, cor parda e com alta frequência de HAS, DM2, DLP e síndrome metabólica. Embora no sexo feminino os padrões de critérios para síndrome metabólica tenham sido relativamente frequentes, tal achado resta justificado tendo em vista que a amostra fora significativamente menor quando comparada ao sexo masculino.

Restou ainda esclarecido que, a frequência de HAS, DM2, DLP e síndrome metabólica em pacientes com DHGM é muito mais significativa e frequente em pacientes com CHC do que em pacientes sem CHC. Pacientes com DHGM, portanto, possuem maior risco de desenvolver CHC, e, tais variáveis foram associadas a um risco aumentado de CHC.

Os resultados corroboram para a necessidade de implantação de políticas públicas voltadas para mudanças no estilo de vida, especialmente no que concerne à prevenção de HAS, DM2, DLP e SM, haja vista que a DHGM é uma doença espectral com consequências funcionais ao fígado relacionadas a perturbações metabólicas, podendo evoluir para o CHC. É, pois, importante que os pacientes passem por um acompanhamento e controle da evolução da doença, para fins de evitar e prevenir a ocorrência do câncer.

Faz-se necessária realização de pesquisas relacionadas ao tema para maiores esclarecimentos sobre a relação do CHC com a DHGM.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotrim HP. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: História Natural. Gazeta Médica da Bahia. 2009 Julho: p. 46-47.

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis. Hepatology. 2006 February: p. S99-S112.

1. Cholankeril G, Patel , Khurana S. Hepatocellular Carcinoma in NonAlcoholic Steatohepatitis: Current Knowledge and Implications for Management. World Journal of Hepatology. 2017 April: p. 533-543.

1. Benedict M, Zhan X. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Expanded Review. World Journal of Hepatology. 2017 June: p. 715-732.

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012 June: p. 2005-2023.

1. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira C, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. NonAlcoholic Fatty Liver Disease in Brazil: Clinical and Histological Profile. Annals of Hepatology. 2011 January-March: p. 33-37.

1. Cotrim HP, Parise ER, Mendes CF, Gazilli-Filho J, Porta G, Oliveira PP. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - Brazillian Society of Hepatology Consensus. Arquivos de Gastroenterologia. 2016 Abr-Jun: p. 118-122.

1. Ponte IMd, Lima M, Albuquerque M, Veloso AF, Bachur T. EsteatoHepatite Não Alcoólica: Uma Síndrome em Evidência. Brazilian Journal of Health Review. 2020 Jan-Fev: p. 1077-1094.

1. Gomes M, Priolli D, Tralhão J, Botelho M. Carcinoma Hepatocelular: Epidemiologia, Biologia, Diagnóstico e Terapias. Revista da Associação Médica Brasileira. 2013: p. 514-524.

1. Campos PBd. Caracterização Clínica e Histológica do Carcinoma

Hepatocelular (CHC) Secundário à Doença Hepática Gordurosa NãoAlcoólica (DGHNA). Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2017.

1. Vieira MCR. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Carcinoma Hepatocelular: Uma Crescente Associação. Monografia. Salvador: Universidade Federal de Bahia, Faculdade de Medicina; 2014.

1. Streba LAM, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic Fatty Liver

Disease, Metabolic Risk Factors and Hepatocellular Carcinoma: An Open Question. World Journal of Gastroenterology. 2015 April: p. 4103-4110.

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Hepatology. 2016: p. 1388-1402.

1. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma: A Weighty Connection. Hepatology. 2010 May: p. 1820-1832.

1. Cavalcante LN, Dezan MGF, Paz CLdSL, Lyra AC. Risk Factors For Hepatocelular Carcinoma in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Arquivos de Gastroenterologia. 2022 Out-Dez: p. 540-548.

1. Miquelito JT, Siqueira EC. Evolução da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: Revisão de Literatura. Revista de Saúde. 2021 Dez-Mar: p. 3440.

1. Caldwell SH, Crespo DM. The Spectrum Expanded: Cryptogenic Cirrhosis and The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Hepatology. 2004 Apr: p. 578-584.

1. Cotrim HP, Oliveira CP, Coelho HSM, Alvares-da-Silva MR, Nabuco L, Parise ER, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma: Brazilian Survey. Clinics. 2016: p. 281-284.

1. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al–Osaim AMS. Obesity and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2004 November: p. 97-103.

# ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**







