



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS

Murillo Moreira de Oliveira Carvalho

Rodrigo Queiroz de Souza

**A Esteatose Hepática identificada na tomografia computadorizada pode predizer
invasão microvascular no carcinoma hepatocelular?**

GOIÂNIA

2022



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS

Murillo Moreira de Oliveira Carvalho

Rodrigo Queiroz de Souza

**A Esteatose Hepática identificada na tomografia computadorizada pode prever
invasão microvascular no carcinoma hepatocelular?**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Pontifícia Universidade Católica de Goiás como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina. Sob a orientação da Professora Doutora Brainer Campos.

GOIÂNIA

2022

1. INTRODUÇÃO

A esteatose hepática (EH) é definida como a deposição exacerbada de triglicerídeos nos hepatócitos, ou seja, é o acúmulo excessivo de gordura nas células hepáticas (IDILMAN; OZDENIZ; KARCAALTINCABA, 2016) e tem elevada prevalência global. Pode acometer uma em cada quatro pessoas, possuindo índices de prevalência de 5% a 30%, sendo nos EUA cerca de 25% (YOUNOSSI et al., 2016), baseado em biópsias hepáticas. As principais etiologias dessa condição estão ligadas a causa alcoólica e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), embora existam outras origens como infecções virais (Hepatite B e C) e indução por drogas (IDILMAN; OZDENIZ; KARCAALTINCABA, 2016). Segundo estudos, a EH de etiologia não alcoólica é a doença mais comum do fígado nos países industrializados ocidentais (BENJAMIN CHUN-KIT TONG, 2017).

O curso da EH varia de acordo com etiologia de base, associação a outras comorbidades, hábitos de vida e condições quanto ao acompanhamento de saúde, os quais podem gerar inflamação e fibrose progressiva com potencial de progressão para cirrose evoluindo para carcinomas hepatocelulares (CHC) (KARANJIA et al., 2016). A doença gordurosa surge, normalmente, entre os 40 e 50 anos de idade do paciente e possui, como fatores de risco mais relevantes, as dislipidemias, as síndromes metabólicas, a obesidade e o diabetes mellitus (DM) tipo 2 (BENJAMIN CHUN-KIT TONG, 2017).

Embora o padrão-ouro para diagnóstico de EH seja a biópsia hepática, não é utilizada de rotina nos serviços, pois é um procedimento invasivo, que pode gerar alguma complicação, é operador-dependente e a amostra colhida pode não representar fielmente a real condição do órgão (ZHANG et al., 2018). A avaliação e o diagnóstico de EH podem ser estabelecidos por métodos de imagem, de uma forma menos invasiva, no qual o USG é uma técnica segura, disponível e funcional em certos momentos como na triagem, tendo como desvantagens a dependência do aparelho, do operador, da avaliação qualitativa e da imprecisão na detecção de EH leve (ZHANG et al., 2018). A TC de abdome convencional sem contraste é acessível, fácil de realizar e é feita rotineiramente nos pacientes com hepatopatia que serão submetidos a transplante hepático, não sendo acrescentados prejuízos adicionais aos pacientes, sendo altamente específica para detecção de EH moderada a acentuada, e a avaliação quantitativa é um benefício adicional da TC, mas é imprecisa na faixa de EH leve e envolve o uso de radiação (ZHANG et al., 2018). A RM é considerada a técnica mais sensível e específica para avaliação da EH, ela mede a intensidade do brilho (sinal) dos prótons em diferentes frequências, possibilitando maior

precisão no diagnóstico, porém existem limitações, como na análise da fração de gordura, ser operador-dependente e apresentar alto custo (ZHANG et al., 2018).

O CHC, possível evolução da EH, é a forma que apresenta maior número de casos entre os tumores malignos primários de origem hepática, caracterizando-se como um importante problema de saúde coletiva, em âmbito mundial, e com o aumento progressivo nas quantidades de novos casos (ZHANG et al., 2018)(KULIK; EL-SERAG, 2019). Em uma visão global, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até o ano de 2030, cerca de um milhão de pessoas irão ao óbito devido a cânceres hepáticos (FALKSON; FALKSON; GARBERS, 1998). Essa neoplasia corresponde a 85% dos casos em países em desenvolvimento, com os números de incidência na casa das centenas de milhares a cada ano (FALKSON; FALKSON; GARBERS, 1998)(FINN et al., 2020).

Os estudos buscam gradativamente estabelecer a relação da EH com o desfecho do CHC, e muitos destes apresentam resultados contraditórios na literatura: alguns trabalhos mostram que a evolução clínica e prognóstico dos pacientes sem EH está relacionado a um pior prognóstico na evolução de CHC (ZHENG et al., 2017), estabelecendo que a EH funcionaria como um fator protetor neste perfil de pacientes. Outros estudos determinaram que entre os pacientes com doença gordurosa alcoólica ocorre uma menor incidência de CHC, mas evoluem para o óbito com mais frequência devido à descompensação do quadro fibrótico da cirrose (CHALASANI et al., 2012)(MAROT et al., 2017). Já os pacientes com DHGNA possuem riscos diminuídos de desenvolver CHC, além de apresentarem um quadro menos agressivo em comparação com pacientes com Hepatite C (ASCHA et al., 2010)(BHALA et al., 2011).

Por outro lado, há trabalhos que evidenciam a EH como elemento complicador no desenvolvimento do CHC, sendo que pacientes com DHGNA apresentam alto risco cardiovascular de morbidade e mortalidade (YOUNOSSI et al., 2016). A presença de comorbidades como a DM e a resistência à insulina, ambos fatores de risco clássicos associados à presença de EH, estão ligadas a um maior risco de desenvolvimento de CHC (BAFFY; BRUNT; CALDWELL, 2012).

Atualmente, há diversos estudos quanto aos fatores de risco de recorrência e pior prognóstico para o CHC, sendo que já se sabe que a invasão microvascular (IMV) é o fator preditor mais significativo para o desenvolvimento da neoplasia e, por consequência, ocorrência de transplantes hepáticos (SUMIE et al., 2008)(KAIBORI et al., 2010)(ZHAO et al., 2013). Estudos indicam ainda que os pacientes com doença de etiologia não alcoólica possuem menos risco de desenvolver CHC comparados aos pacientes de causa viral (Hepatites B e C), devido

à menor taxa de transformação oncogênica na DHGNA (PAIS et al., 2017), mesmo assim, a proporção de pacientes com IMV é ligeiramente maior em pacientes com DHGNA quando comparado a outros grupos (SADLER et al., 2018). Os indivíduos etilistas e tabagistas também correspondem a uma parcela importante da população de risco para CHC (DAVILA et al., 2005).

Diversos estudos prévios evidenciaram que a ocorrência da IMV está diretamente interligada aos casos de CHC, o que dificulta as escolhas terapêuticas devido ao fato de os pacientes apresentarem piores evoluções e baixas taxas de sobrevida, ou seja, o prognóstico de cada paciente está relacionado com os aspectos histológicos do CHC, na qual a existência de IMV é uma variante importante na avaliação (KAIBORI et al., 2010)(ZHAO et al., 2013). Contudo, por meio de exames laboratoriais e de imagem, a IMV é de complexa determinação, o que faz necessário métodos histopatológicos de avaliação do tecido hepático, limitando a relevância dessas informações no período pré-operatório (SUMIE et al., 2008)(LAHAN-MARTINS et al., 2019). Logo, o médico não terá ciência das informações completas no momento de escolher os tratamentos disponíveis (SUMIE et al., 2008)(LAHAN-MARTINS et al., 2019).

Apesar de a existência da IMV ainda ser pouco explorada, vários trabalhos estão sendo desenvolvidos visando a compreensão da interação com as demais informações epidemiológicas e clínicas, por exemplo, os estudos obtidos a partir da TC não confirmam a IMV e não há outros exames comprobatórios da ocorrência de IMV (SUMIE et al., 2008)(KAIBORI et al., 2010)(LAHAN-MARTINS et al., 2019). Alguns estudos relatam que níveis séricos de marcadores como, principalmente, alfafetoproteína (AFP) – proteína indicativa de malignidade, ou seja, carcinoma pouco diferenciado –, idade inferior a 65 anos, tamanho em diâmetro do nódulo (>8 cm) e múltiplos nódulos hepáticos (>3) evidenciam a significância da IMV como preditor de CHC, o que possibilita prever no pré-operatório a presença de IMV, beneficiando as condutas e o manejo cirúrgico do CHC (SUMIE et al., 2008)(KAIBORI et al., 2010)(ZHAO et al., 2013). Já outros trabalhos põem em dúvida a ocorrência de IMV como preditor de CHC, pregando uma dualidade na literatura o que torna a existência de IMV como preditor de CHC incerta (ZHAO et al., 2013).

A partir dos estudos teóricos-clínicos capazes de predizer a ocorrência de IMV e estabelecer dados clínicos-laboratoriais relacionados auxiliará na condução e na programação terapêutica do paciente, o que pode afetar de forma benéfica a evolução do paciente ao possibilitar um melhor prognóstico e a diminuição dos óbitos entre os pacientes com CHC.

Assim, tentaremos estabelecer os conhecimentos que complementarão a literatura atual sobre o tema, tornando claro a relevância dos dados estudados na evolução dos pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, deixando claro, ainda, a necessidade da continuidade nos estudos acerca do tema.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral: Analisar se a esteatose hepática identificada na tomografia computadorizada é capaz de prever invasão microvascular nos pacientes com carcinoma hepatocelular e para verificar a relação de dados clínicos como preditores de prognóstico.

2.2. Específicos:

2.2.1. Correlacionar os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos com a presença de esteatose hepática e invasão microvascular.

2.2.2. Prever se os fatores clínicos estudados estão associados ao desfecho esteatose.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo transversal observacional de caráter quantitativo, a partir de dados coletados de ficheiros (PACS - Picture Archiving and Communication System) e os resultados dos relatórios anatomopatológicos do HC-UNICAMP no formato eletrônico. A população estudada incluiu os pacientes consecutivos submetidos ao transplante de fígado por carcinoma hepatocelular (CHC) no HC-UNICAMP compreendido no período de maio de 2010 a novembro de 2017, sem discriminação por idade, sexo, cor/raça, etnia, orientação sexual ou classe social.

De maneira inicial, obteve-se o total de 439 pacientes transplantados, dos quais 314 foram excluídos por não se tratar de causas relacionadas ao carcinoma hepatocelular ou por não conterem imagens de tomografia computadorizada realizadas no próprio serviço. Restaram 125 pacientes, excluindo aqueles cujos registros não continham informações suficientes para o presente estudo. Ocorreu a exclusão de 38 pacientes, cujos registros de falta de informação sobre a presença ou ausência de invasão microvascular, grau histológico, data do transplante de fígado, história do tabagismo e do alcoolismo, faixa etária, na realização da tomografia computadorizada (TC), sexo e dosagem do biomarcador sérico alfafetoproteína (AFP).

Para os testes quantitativos de soro, análise de influência da AFP, foi considerado com a data mais próxima do transplante, admitindo um máximo de três meses antes da operação. A TC de abdome foi utilizada neste estudo para o diagnóstico da EH, para todos os pacientes, realizou-se uma TC (não melhorada com um scanner helicoidal de fila múltipla) para procurar lesões anormais, para detectar possíveis malignidades, e para avaliar a qualidade do vaso. Foram obtidas densidades de fígado e baço em unidades Hounsfield e utilizado a TC fígado a espinha (L/S) e a TC fígado menos baço (L-S) rácios de atenuação para avaliar a esteatose (PERKINS, 2007). Para obter os índices, a atenuação hepática e a atenuação esplênica foram medidas através do cálculo da média das unidades Hounsfield de 3 regiões de interesse (ROIs) em cada parênquima (PERKINS, 2007). Cada ROI formou um quadrado de $1,5 \times 1,5$ cm e foi colocado em 3 locais diferentes (para o fígado, 2 no lobo direito e 1 no lobo esquerdo) (PERKINS, 2007). Todos os dados foram analisados por um radiologista sênior cego aos resultados da patologia (PERKINS, 2007). Deste modo, realizou-se as medidas quantitativas das densidades hepática e esplênica na fase pré-contraste para caracterização de esteatose moderada/severa, uma vez que a densidade média das amostras do fígado abaixo de 40 HU é diagnóstico de EH moderada a grave, e/ou diferença maior 10 HU de densidade entre a média das amostras hepáticas em relação às esplênicas conforme já estabelecido na literatura (ZHANG

et al., 2018). Estes dados foram comparados com dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, além de laudos anatomopatológicos para avaliação da relação com a invasão microvascular (IMV).

Ademais, com auxílio de um estatístico, realizou-se uma análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais, de modo que a caracterização do perfil das pacientes foi realizada por meio de frequência absoluta, frequência relativa; média e desvio padrão. Nas variáveis categóricas optou-se pelas medidas de frequência absoluta e relativa e para variável contínua, a média e o desvio padrão. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A distribuição do perfil de acordo com o diagnóstico de esteatose foi testada aplicando-se os testes do Qui-quadrado de Pearson e teste t de Student. A fim de se avaliar o poder preditivo das variáveis exploratórias do estudo no diagnóstico de esteatose foi realizada a análise de regressão logística múltipla, para avaliar os parâmetros como potenciais preditores de esteatose e, por conseguinte de IMV dos prognósticos desses pacientes.

Por fim, foi obtida uma tabela de contingência para caracterizar o perfil da amostra e os dados foram inicialmente tabulados no programa Microsoft Excel[®] e posteriormente construído e analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 26,0. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

O estudo está de acordo com a exigência ética, tendo sido previamente submetido ao comitê de ética em pesquisa da UNICAMP, com número do parecer 5.242.135.

4. RESULTADOS

As amostras do estudo foram representadas, por meio de uma estatística descritiva e inferencial, cruzando-se os dados para verificar diferenças significativas. Foi proposto na tabela 1, uma tabela de contingência para caracterizar o perfil da amostra de caráter univariada, cruzando os dados de forma independente com a esteatose. A tabela 2 trata-se de uma análise multivariada com variáveis preditoras para explicar a dinâmica da esteatose.

A Tabela 1 contém as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes estudados. Foi observada uma estatística univariada, em que cada dado foi cruzado de maneira independente com a esteatose. Entre os 87 pacientes foi verificado que a maior parte não apresentou esteatose (67,8%) com idade, média, 59 anos (± 7 anos) e 45 (76,3%) eram do sexo masculino. Foi verificado que não houve diferença significativa na média de idade entre o grupo com ou sem esteatose ($p = 0,47$). Setenta e cinco por cento dos indivíduos com esteatose não tinham invasão microvascular nos nódulos de CHC. Destaca-se que 60,7% dos pacientes com esteatose possuíam um histórico de consumo de álcool e 39,3% com esteatose não fumavam.

Na Tabela 1, também, identificamos que não houve diferença significativa na distribuição do grau histológico ($p = 0,19$), notando-se a prevalência de grau 2 (61,5%) dos pacientes com EH. Registrou-se, da mesma maneira, a não associação estatística do biomarcador AFP entre o grupo com ou sem esteatose, apontando 10,7% com grau severo e a predominância do grau moderado (46,4%) nos indivíduos com EH.

Tabela 1. Caracterização e associação do perfil dos pacientes com a esteatose (n = 87).

| | Esteatose | | Total | p* |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| | Não 59 (67,8) | Sim 28 (32,2) | | |
| Idade no Tx (anos) | 59,00 \pm 7,00 | 56,32 \pm 8,45 | 58,14 \pm 7,55 | 0,47** |
| Faixa etária | | | | |
| < 60 anos | 31 (52,5) | 17 (60,7) | 48 (55,2) | 0,47* |
| \geq 60 anos | 28 (47,5) | 11 (39,3) | 39 (44,8) | |
| Sexo | | | | |
| Feminino | 14 (23,7) | 6 (21,4) | 20 (23,0) | 0,81* |

| | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Masculino | 45 (76,3) | 22 (78,6) | 67 (77,0) | |
| Invasão Microvascular | | | | |
| Ausente | 39 (66,1) | 21 (75,0) | 60 (69,0) | 0,40* |
| Presente | 20 (33,9) | 7 (25,0) | 27 (31,0) | |
| Grau Histológico | | | | |
| 1 | 3 (5,8) | 4 (15,4) | 7 (9,0) | 0,19* |
| 2 | 27 (51,9) | 16 (61,5) | 43 (55,1) | |
| 3 | 21 (40,4) | 5 (19,2) | 26 (33,3) | |
| 4 | 1 (1,9) | 1 (3,8) | 2 (2,6) | |
| Tabagismo | | | | |
| Não | 18 (30,5) | 11 (39,3) | 29 (33,3) | 0,41* |
| Sim | 41 (69,5) | 17 (60,7) | 58 (66,7) | |
| Etilismo | | | | |
| Não | 13 (22,0) | 11 (39,3) | 24 (27,6) | 0,09* |
| Sim | 46 (78,0) | 17 (60,7) | 63 (72,4) | |
| AFP | | | | |
| Normal | 27 (45,8) | 12 (42,9) | 39 (44,8) | 0,85* |
| Moderado | 24 (40,7) | 13 (46,4) | 37 (42,5) | |
| Severo | 8 (13,6) | 3 (10,7) | 11 (12,6) | |

*Qui-quadrado de Pearson; n = frequência absoluta; % = frequência relativa

**Teste *t* de Student (Média ± desvio padrão)

A Tabela 2 traz uma análise multivariada de variáveis preditoras para explicar a dinâmica da esteatose. O coeficiente *B* da regressão logística indica para onde estaria a associação, uma vez que não houve diferença estatística, tanto o gradiente negativo, ou positivo, não alteram os resultados. Essas variáveis tornam-se preditoras em um modelo múltiplo, onde interagem entre si para explicar nossa variável resposta que é a esteatose. Foi encontrado um coeficiente de determinação múltipla ($r^2 = 0,17$), mostrando que os dados apresentados, agrupados, possuem um valor preditivo para apenas 17% da esteatose.

Tabela 2. Resultado da regressão logística múltipla.

| | <i>B</i> | Erro padrão | Wald | <i>p</i> |
|--------------------------------|----------|-------------|------|----------|
| Idade no Tx | -0,98 | 0,11 | 1,01 | 0,11 |
| Sexo masculino | 0,36 | 0,33 | 0,14 | 0,47 |
| Invasão Microvascular presente | -0,28 | 0,38 | 0,04 | 0,61 |
| Grau Histológico 1 | 0,42 | 2,07 | 0,04 | 0,84 |
| Grau Histológico 2 | 0,47 | 2,07 | 0,04 | 0,38 |
| Grau Histológico 3 | -0,69 | 2,03 | 0,12 | 0,17 |
| Tabagista | -1,13 | 0,98 | 1,34 | 0,25 |
| Etilista | -0,27 | 0,95 | 0,08 | 0,78 |
| AFP moderado | 1,00 | 1,06 | 2,99 | 0,91 |

$r^2 = 0,17$

A figura 1 está representado o Histograma que demonstra as estatísticas descritivas e a distribuição de diferentes faixas etárias do figado (valor obtido a partir da média das 3 amostras hepáticas).

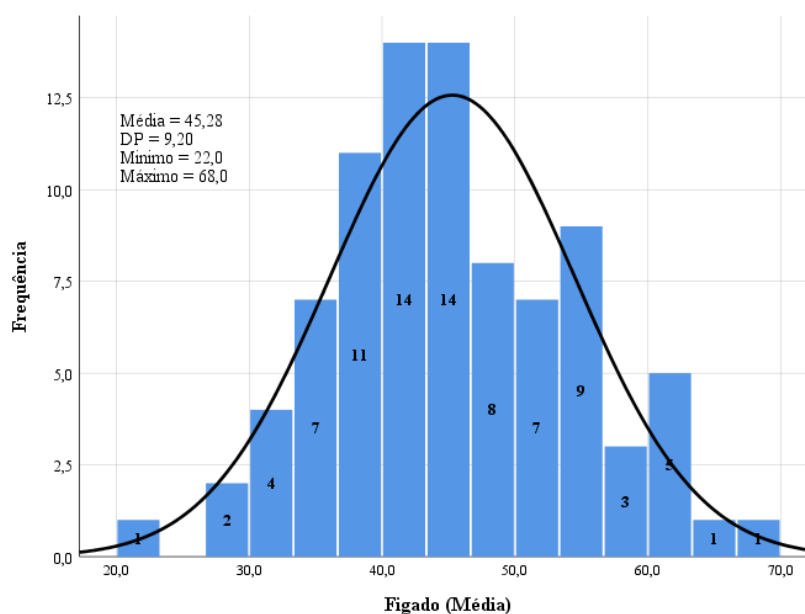


Figura 1. Gráfico histograma demonstrando a distribuição da média figado na amostra (n = 87).

5. DISCUSSÃO

A possibilidade ou não de prever a ocorrência de IMV e de estabelecer dados clínico-laboratoriais relacionados ao seu desenvolvimento e a programação do tratamento, o que proporciona um melhor prognóstico ao paciente. Mesmo existindo diversos métodos que possibilitem a predição de alguns fatores prognósticos, ainda há uma grande dificuldade para o estabelecimento de certas condições, inclusive os relacionados a EH (ZHAO et al., 2013). Dessa forma, o trabalho teórico-clínico desenvolvido buscou comparar os dados clínico-laboratoriais com os dados radiológicos e patológicos dos pacientes com CHC a fim de verificar se existem relações nos dados.

Nestes dados, conforme registrado na Tabela 1, a prevalência de EH no nosso estudo foi de 32,2%, valor que se assemelha ao perfil nacional, mesmo com a nossa amostra apresentando um perfil específico (pacientes com CHC submetidos a transplante hepático). Na literatura, observamos que a prevalência global da EH é de 5% a 30%, sendo nos EUA cerca de 25% da população (YOUNOSSI et al., 2016). Observou-se, ainda, que a EH é mais prevalente entre os 40 e 50 anos de idade do paciente (BENJAMIN CHUN-KIT TONG, 2017).

A Tabela 1 registra a EH distribuída por grupo etário, a qual mostra que 55,2% possuíam <60 anos de idade, sendo que 60,7% desta população apresentavam EH ($p=0,47\%$). Segundo estudos, os pacientes que desenvolveram CHC a partir da EH tinham, em média, 70 anos de idade e eram de uma a duas décadas mais velhos do que aqueles com CHC relacionados a causas virais (hepatites B e C), ou seja, isso sugere uma menor taxa de transformação carcinogênica da EH (PAIS et al., 2017). Dessa maneira, observamos que grande parte dos pacientes do nosso estudo não desenvolveram CHC a partir da EH. Assim, fatores como idade <60 anos e presença de EH não apresentaram significância ao desfecho IMV (PAIS et al., 2017).

Conforme a Tabela 1, 31% do total de pacientes apresentaram IMV e 75% dos pacientes com EH não tiveram presença de IMV. À vista disso, a análise da EH como critério de pior prognóstico no CHC e sua relação com a IMV ainda não foi elucidada e ainda necessita de estudos (PAIS et al., 2017). A presença da IMV não tem significância com a EH, pois a maioria dos pacientes que evoluíram para CHC não possuíam a doença gordurosa ($p=0,40\%$). Logo, diversos estudos evidenciaram que a ocorrência da IMV está intimamente ligada ao prognóstico de CHC (KAIBORI et al., 2010)(ZHAO et al., 2013). A elevada quantidade de pacientes que não apresentaram IMV pode estar atrelada à baixa taxa de transformação carcinogênica da EH (PAIS et al., 2017). A utilização da TC para prever IMV já foi tentada por outros autores, inclusive através da técnica de avaliação do parênquima hepático pré-contraste, arterial, portal

e de equilíbrio, porém sem diferenças estatísticas significativas (LAHAN-MARTINS et al., 2019).

A evolução dos pacientes com CHC usualmente está atrelada aos graus histológicos do tumor, os tumores tipo 1 exibem uma limitação evidente entre o tumor e o parênquima não tumoral e apresentam um crescimento em expansão, enquanto os tipos histológicos 2 e 3 evidenciam células carcinogênicas, ou seja, células que invadem os hepatócitos não tumorais periféricos em padrão de crescimento de substituição (SUMIE et al., 2008)(ZHAO et al., 2013). Na tabela 1, 55,1% apresentaram grau histológico tipo 2, sendo que destes 61,5% possuem EH. O valor de 33,3% do total de pacientes é do tipo 3, sendo que destes apenas 19,2% pacientes possuem EH. Logo, não houve significância entre qualquer grau histológico e a EH ($p=0,19\%$) mas o grau histológico maior que 2 possui relação ao desfecho IMV (SUMIE et al., 2008).

O presente estudo evidenciou que o etilismo e o tabagismo estavam presentes em 72,4% e 66,7%, respectivamente, do total dos pacientes observados, e 60,7% e 60,7%, respectivamente, dentre os pacientes com EH, como observado na Tabela 1. Os hábitos de vida dos pacientes estão intimamente ligados à predisposição à hepatopatia e em um futuro próximo, é provável que haja mais casos de CHC relacionados à EH não alcoólica quando comparados aos diagnósticos de hepatite C (DAVILA et al., 2005). Constatou-se, portanto, que a distribuição dos grupos de etilistas e tabagistas entre o grupo com ou sem EH foi homogênea ($p=0,09$ e $p=0,41$ respectivamente), pois esses hábitos de vida são preditores de CHC independente da presença de EH (DAVILA et al., 2005).

Na análise desenvolvida, de acordo com a Tabela 1, 87,3% do total de pacientes apresentaram níveis normais ou moderados de AFP. De acordo com Zhao et al, nos exames séricos quantitativos, a concentração de AFP > 400 mg/L é considerada como níveis elevados para malignidade (CHOI et al., 2011)(ZHAO et al., 2013). Observando a Tabela 1, os níveis elevados de AFP aparecem em 12,6% do total de pacientes e destes apenas 10,7% possuem EH. Segundo a literatura, o nível sérico de AFP mostrou-se um biomarcador efetivo para CHC, o que possibilita correlacionar com fatores como IMV e diferenciação tumoral, ou seja, uma proteína marcadora de malignidade (ZHAO et al., 2013). Assim, a partir da análise, não é possível observar relação estatística entre a EH e os índices de AFP ($p=0,85$), mas a AFP possui relação ao desfecho IMV (ZHAO et al., 2013).

O estudo possui fatores limitantes, tendo em vista a análise retrospectiva com fragmentação de informações, possuir um único centro de referência e amostra limitada. Contudo, conseguimos dados a âmbito nacional. Além disso, a fragmentação e perda de alguns

dados, como hábitos de vida, acarretou em algumas incertezas com relação a quantificação e temporalidade de práticas, como o etilismo. Logo, mais estudos são precisos acerca do tema para que as conclusões sejam alcançadas.

A partir da interpretação da tabela 2, o modelo de regressão múltipla agrupou as variáveis com objetivo de prever o desfecho esteatose, ou seja, apresentá-la ou não. Dessa forma, de acordo com os resultados obtidos, podemos dizer que os dados estudados de maneira conjunta possuem uma importância explicativa para a condição de desenvolver ou não a esteatose hepática de 17%, levando em consideração que nenhuma variável preditora, individualmente, explicou a condição de forma significativa.

Em conclusão, os dados clínicos estudados e a esteatose hepática, indicada pela tomografia computadorizada, não apresentaram relação com a invasão microvascular no carcinoma hepatocelular. Portanto, constatamos a necessidade de novos métodos e parâmetros biomoleculares a fim de melhorar gradativamente o acompanhamento dos pacientes com hepatopatia crônica, suas evoluções tumorais, definir prognósticos e estratégias no período clínico e pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. ASCHA, M. S. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 51, n. 6, p. 1972–1978, 2010.
2. BAFFY, G.; BRUNT, E. M.; CALDWELL, S. H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 6, p. 1384–1391, 2012.
3. BENJAMIN CHUN-KIT TONG. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 5, p. 139–148, 2017.
4. BHALA, N. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. **Hepatology**, v. 54, n. 4, p. 1208–1216, 2011.
5. CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 2005–2023, 2012.
6. CHOI, K. K. et al. Portal venous invasion: The single most independent risk factor for immediate postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 26, n. 11, p. 1646–1651, 2011.
7. DAVILA, J. A. et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population based case control study. **Gut**, v. 54, n. 4, p. 533–539, 2005.
8. FALKSON, G.; FALKSON, C. I.; GARBERS, L. M. Hepatocellular carcinoma. **Cancer treatment and research**, v. 98, p. 83–109, 1998.
9. FINN, R. S. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. 1894–1905, 2020.
10. IDILMAN, I. S.; OZDENIZ, I.; KARCAALTINCABA, M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 37, n. 6, p. 501–510, 2016.
11. KAIBORI, M. et al. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, v. 102, n. 5, p. 462–468, 2010.
12. KARANJIA, R. N. et al. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 45, p. 9880–9897, 2016.
13. KULIK, L.; EL-SERAG, H. B. Epidemiology and Management of Hepatocellular

- Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 156, n. 2, p. 477- 491.e1, 2019.
14. LAHAN-MARTINS, D. et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Is it predictable with quantitative computed tomography parameters? **Radiologia Brasileira**, v. 52, n. 5, p. 287–292, 2019.
 15. MAROT, A. et al. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and nonalcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. 1–16, 2017.
 16. PAIS, R. et al. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 9, p. 856–863, 2017.
 17. PERKINS, J. D. Techniques to ensure adequate portal flow in the presence of splenorenal shunts. **Liver Transplantation**, v. 13, n. 5, p. 767–768, 2007.
 18. SADLER, E. M. et al. **Liver transplantation for NASH-related hepatocellular carcinoma versus Non-NASH etiologies of hepatocellular carcinoma**. [s.l: s.n.]. v. 102
 19. SUMIE, S. et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. **Annals of Surgical Oncology**, v. 15, n. 5, p. 1375–1382, 2008.
 20. YOUNOSSI, Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease— Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 73–84, 2016.
 21. ZHANG, Y. et al. The role of imaging in obesity special feature: review article Liver fat imaging — a clinical overview of ultrasound , CT , and MR imaging. **British Journal of Radiology**, v. 91, n. March, 2018.
 22. ZHAO, W. C. et al. Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 39, n. 8, p. 858–864, 2013.
 23. ZHENG, J. et al. Utility of Serum Inflammatory Markers for Predicting Microvascular Invasion and Survival for Patients with Hepatocellular Carcinoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 12, p. 3706–3714, 2017.

