

O impacto da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática

The impact of the COVID-19 pandemic on hepatocellular carcinoma screening in patients with liver cirrhosis

Annita Cavalcante Farias Leoncio, Rogerio Camargo Pinheiro Alves
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) que ocasionou uma crise global na saúde pública. Outro grande impacto foi no seguimento de portadores de doenças crônicas, como na cirrose hepática e no rastreamento de hepatocarcinoma.

Objetivo: Analisar o efeito da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática que perderam o seguimento durante este período em um hospital terciário, centro de referência em hepatologia. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, com análise de dados de prontuário dos pacientes, no período de 01 de janeiro de 2019 a 01 de junho de 2020, que, durante o período inicial da pandemia, perderam o seguimento. **Resultados:** Foram selecionados 95 pacientes com predomínio do gênero masculino 54,73%. As principais etiologias da cirrose foram hepatite C em 35,78%, doença alcoólica em 29,47% e hepatite não alcoólica em 16,84%. Dos pacientes analisados, 71,57% realizaram ultrassonografia em um período superior a 6 meses à sua última consulta ambulatorial, 17,89% evoluíram para óbito e 10,5% não realizaram ultrassonografia. Dos achados da ultrassonografia, 8,82% apresentaram nódulo hepático novo sugestivo de hepatocarcinoma, 88,2% tinham laudo sugestivo de hepatopatia crônica, 1,4% apresentavam esteatose hepática grau II e 1,4% possuíam resultado normal. A taxa de mortalidade na amostra foi 17,9%, sendo a principal causa a complicação da cirrose (76,47%). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a pandemia por COVID-19 afetou o seguimento dos pacientes em acompanhamento ambulatorial com cirrose hepática, com atraso na realização de exames de rastreamento para hepatocarcinoma. Mais estudos serão necessários para se avaliar a dimensão do atraso do diagnóstico e suas implicações no hepatocarcinoma.

Descritores: Covid-19; cirrose hepática; carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Introduction COVID-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) that has caused a global crisis in public health. Another major impact was in the follow-up of patients with chronic diseases such as liver cirrhosis and in the screening for hepatocellular carcinoma.

Objective: To analyze the effect of the COVID-19 pandemic on the screening of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis who were lost to follow-up during this period in a tertiary hospital, a reference center for hepatology. **Methods:** Retrospective cross-sectional study, with analysis of data from the medical records of patients, from January 1, 2019 to June 1, 2020, who lost follow-up during the initial period of the pandemic. **Results:** 95 patients were selected, with a predominance of males 54.73%. The main etiologies of cirrhosis were hepatitis C infection in 35.78%, alcoholic disease in 29.47% and non-alcoholic hepatitis in 16.84%. Of the patients analyzed, 71.57% underwent ultrasound in a period longer than 6 months from their last outpatient consultation, 17.89% died and 10.5% did not undergo ultrasound. Of the ultrasound findings, 8.82% had a new hepatic nodule suggestive of hepatocellular carcinoma, 88.2% had a report suggestive of chronic liver disease, 1.4% had grade II hepatic steatosis and 1.4% had a normal result. The mortality rate in the sample it was 17.9%, with the main cause being complication of cirrhosis (76.47%). **Conclusion:** The present study showed that the COVID-19 pandemic affected the follow-up of patients in outpatient follow-up with liver cirrhosis, with delay in performing screening tests for hepatocellular carcinoma. More studies will be needed to assess the extent of the delay in diagnosis and its implications for the hepatocellular carcinoma.

Keywords: Covid-19; liver cirrhosis; carcinoma, hepatocellular.

Correspondência:

Annita Cavalcante Farias Leoncio
E-mail: annita_farias@hotmail.com
Data de submissão: 14/01/2022
Data de aceite: 15/11/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Gastroclínica do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é a doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Esse vírus ocasionou uma grande crise global decorrente dos seus efeitos devastadores na saúde pública, econômica e social. O Brasil se tornou local de destaque no cenário mundial devido ao alto número de casos e mortes registrados nesse período. Diante disso, órgãos de saúde pública direcionaram os recursos para o combate à doença, com implementação de políticas de distanciamento social, reestruturação de hospitais voltados ao atendimento desses pacientes e aumento do número de leitos de terapia intensiva¹⁻².

A cirrose hepática é o estágio final do processo de injúria crônica ao fígado, que cursa com inflamação e fibrose hepática. É histologicamente caracterizada pela distorção da arquitetura celular e formação de nódulos de regeneração. Na fase descompensada da doença, podem surgir complicações como hemorragia digestiva varicosa, ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e hepatocarcinoma (HCC)³.

O HCC, por sua vez, é a quinta causa mais comum de câncer em todo mundo. É um tumor primário do fígado que, na maioria das vezes, desenvolve-se em pacientes cirróticos, principalmente de etiologia por vírus B (HBV), vírus C (HCV), alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (NASH). É mais comum em homens com idade entre 55 e 64 anos e geralmente é assintomático nas fases iniciais. O seu prognóstico é mais reservado se descoberto em fases avançadas. O diagnóstico é realizado através da tomografia computadorizada ou ressonância magnética, pode estar associada ao aumento de alfafetoproteína (AFP). Já a biópsia hepática é recomendada para alguns casos duvidosos. Pacientes com diagnóstico

de cirrose hepática são de alto risco para o HCC. O rastreamento é recomendado por meio da ultrassonografia de abdome a cada seis meses com ou sem alfafoproteína⁴⁻⁸.

A terapêutica, por fim, vai depender do tamanho do tumor, da anatomia, do acometimento vascular, da presença ou não de trombose tumoral, do *status performance* do paciente, como também da função hepática. Como opções de tratamento, há a possibilidade de se realizar ressecção cirúrgica, quimioembolização ou radioembolização, e o uso de quimioterapia ou imunoterápicos²⁻³.

No contexto da pandemia da COVID-19 e com o direcionamento dos esforços para o combate ao vírus, houve um prejuízo no seguimento dos pacientes com cirrose hepática, com um impacto negativo no diagnóstico precoce do hepatocarcinoma.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é analisar o efeito da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática que perderam o seguimento durante este período em um hospital terciário, centro de referência em hepatologia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, realizado através da análise de prontuários eletrônicos dos pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, atendidos no ambulatório de hepatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2019 a 01 de junho de 2020 e que, durante o período inicial da pandemia, perderam o seguimento. Após a localização dos pacientes a partir dos prontuários, foi realizado contato telefônico e abordado se, nesse período de isolamento social, foi realizado USG de

abdome e, em caso negativo, orientada a realização de ultrassonografia de abdome superior com o rastreamento de nódulos hepáticos em um serviço de radiologia com experiência. Foram analisados os dados demográficos relativos à idade e ao gênero, etiologia da cirrose hepática, a classificação de Child-Pugh, a taxa de mortalidade, as causas de óbito e, quando presente, o tamanho dos nódulos hepáticos. O banco de dados foi construído em planilha na plataforma Google Sheets e a coleta realizada no período de 17 de maio a 30 de outubro de 2021.

Foram considerados como critérios de inclusão: pacientes com cirrose hepática em seguimento ambulatorial que deixaram de comparecer às consultas de retorno no período analisado. Foram excluídos os pacientes cujos prontuários possuíam informações incompletas e/ou aqueles com quem não foi possível contato telefônico e aqueles que já tinham previamente o diagnóstico de HCC (seja curado ou em seguimento).

RESULTADOS

A amostra inicial consistia em 141 pacientes, dos quais foram excluídos 46 indivíduos por dificuldade em se obter informações, seja através do prontuário ou por contato telefônico. Dos 95 pacientes elegíveis, 50 (54,73%) eram homens e 43 (45,26%) mulheres. A idade variou de 39 a 90 anos, sendo a média de 67 anos. A etiologia da cirrose foi principalmente por infecção por HCV em 34 pacientes (35,78%), doença alcoólica em 28 (29,47%), NASH em 16 (16,84%) e hepatite autoimune em 9 (9,47%). Outras causas são descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Etiologia da cirrose hepática

Etiologias	N (%)
Hepatite C	34 (35,78)
Doença Hepática Alcoólica	28 (29,47)
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	16 (16,84)
Hepatite Autoimune	9 (9,47)
Criptogênica	4 (4,2)
Colangite Esclerosante Primária	1 (1,05)
Hepatite B	1 (1,05)
Doença de Wilson	1 (1,05)
Síndrome de Sobreposição	1 (1,05)

Do total de pacientes analisados, 68 (71,57%) realizaram USG em um período superior a 6 meses à sua última consulta ambulatorial, 17 (17,89%) foram a óbito e 10 (10,5%) não realizaram USG. Dos pacientes que realizaram exame de imagem, 6 (8,82%) apresentaram nódulo hepático novo sugestivo de HCC, 60 (88,2%) tinham laudo sugestivo de hepatopatia crônica, 1 (1,4%) apresentava esteatose hepática grau II e 1 (1,4%) possuía resultado normal.

Dentre os que tiveram detectada a presença de nódulo hepático, 3 (50%) tinham etiologia alcoólica, 2 (33,33%) por HCV e 1 (16,6%) secundário a NASH, predominantemente em homens (66,6%) com idade entre 54 a 73. O tamanho do nódulo variou de 1 a 5 cm² e a média foi 3 cm².

A taxa de mortalidade na amostra analisada foi 17,9%. A principal causa foi por complicação da cirrose em 13 pacientes (76,47%). Outras causas foram: COVID-19 em 3 (17,6%) e pneumonia em 1 (5,8%).

DISCUSSÃO

O hepatocarcinoma é o tumor primário do fígado mais frequente e geralmente se desenvolve no portador de cirrose hepática, com comportamento agressivo e prognóstico reservado, quando descoberto em estágios mais avançados. O rastreamento de hepatocarcinoma tem sido progressivamente recomendado e adotado através da USG de abdome a cada seis meses, devido à periodicidade da sua duplicação tumoral, com o objetivo de um diagnóstico precoce e possibilidade de tratamento curativo⁹⁻¹¹.

No presente estudo, a maioria dos pacientes acompanhados, foram classificados como Child-Pugh A. Estavam, portanto, em uma fase compensada da doença. O surgimento de nódulos hepáticos ocorreu principalmente nos pacientes do gênero masculino com cirrose hepática por etiologia alcoólica, seguido por uma menor proporção de etiologia viral. De maneira similar, Fernandes et al.¹² também evidenciaram menor prevalência de hepatocarcinoma associado a HBV ou HCV (cerca de 8%), ao analisarem dados nacionais do DATASUS, em contraste com a literatura do resto do mundo. Nesta análise, cerca de 86,5% dos pacientes tinham diagnóstico de HCC sem hepatopatia prévia¹²⁻¹³.

Em relação à mortalidade na população estudada, houve predominância de óbitos relacionados a eventos da fase descompensada da cirrose hepática, apesar da maioria dos pacientes ser previamente classificada como Child-Pugh A, ressaltando-se a progressão da doença de base nesse período pandêmico abordado. Já a mortalidade por COVID-19 nestes indivíduos foi de 17,6%. Em um estudo italiano que incluiu 50 pacientes com cirrose hepática e infecção por SARS-CoV-2, foi observada uma alta mortalidade em 30 dias de 34%¹¹. Marjot et al.¹⁴ em uma coorte multicêntrica com pacientes com cirrose acometidos por COVID-19, a mortalidade foi de 32% nos cirróticos em comparação a 8%

nos não cirróticos. Notou-se ainda aumento da mortalidade de acordo com a classificação de Child-Pugh (A [19%], B [35%], C [51%]) e a principal causa de morte nessa população foi por insuficiência respiratória (71%)^{11, 14-15}.

Muñoz-Martínez et al.¹⁶ em um projeto multicêntrico, internacional e observacional (CERO-19) que avaliou o impacto da pandemia da COVID-19 na prática clínica e na pesquisa do câncer de fígado e colangiocarcinoma intra-hepático (HCC), em sua primeira fase, constatou que 88% dos centros modificaram sua prática clínica e que houve uma redução de 48% de médicos dedicados ao tratamento de pacientes com câncer de fígado na "primeira onda". Observou-se nestes centros que 80,9% modificaram seu programa de rastreamento, 73,5% alteraram o seguimento por imagem em pacientes com câncer de fígado após o tratamento, 63,2% remarcaram tratamentos cirúrgicos e 52,9% alteraram terapias loco-regionais. Essas mudanças podem ter afetado significativamente o prognóstico desses pacientes e as políticas de saúde pública¹⁶⁻¹⁷.

A pandemia por COVID-19 gerou um impacto significativo em todos os aspectos da saúde pública, com consequências a longo prazo no diagnóstico e tratamento das doenças crônicas. A manutenção dos esforços para seguimento e a implementação de estratégias para rastreamento do HCC nestes pacientes é de suma importância para a cura e o controle da doença, a despeito das dificuldades impostas pela pandemia.

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao seu caráter retrospectivo e ao número reduzido de indivíduos analisados. Mais estudos são necessários para avaliar a repercussão trazida pelo atraso do diagnóstico e tratamento do HCC na era da COVID-19.

CONCLUSÃO

A pandemia por coronavírus contribuiu para a perda de seguimento dos pacientes

em acompanhamento ambulatorial com cirrose hepática, postergando a realização de exames essenciais para o rastreamento de hepatocarcinoma nesta população. Mais

estudos serão necessários para se avaliar a dimensão do atraso do diagnóstico e suas implicações no tratamento do hepatocarcinoma na era da coronavírus.

REFERÊNCIAS

1. Inchingolo R, Acquafredda F, Tedeschi M, Laera L, Surico G, Surgo A, et al. Worldwide management of hepatocellular carcinoma during the COVID-19 pandemic. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3780-89.
2. Chagas AL, Fonseca LG, Coelho FF, Saud LR, Abdala E, Andraus W, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma during the COVID-19 Pandemic - São Paulo Clínicas Liver Cancer Group Multidisciplinary Consensus Statement. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2192.
3. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
4. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
5. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450-62.
6. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment. *Cells*. 2020;9(6):1370.
7. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156(2):477-91.
8. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157(1):54-64.
9. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
10. Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumorevolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):139-152.
11. Harris PS, Hansen RM, Gray ME, Massoud OI, McGuire BM, Shoreibah MG. Hepatocellular carcinoma surveillance: an evidence-based approach. *World J Gastroenterol*. 2019;25(13):1550-59.
12. Fernandes GDS, Campos D, Ballalai A, Palhares RR, Silva MR, Palhares DM, et al. Epidemiological and Clinical Patterns of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma in Brazil: the Need for Liver Disease Screening Programs Based on Real-World Data. *J Gastrointest Cancer*. 2020;52(3):952-58.
13. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Poggio PD, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(5):1063-71.
14. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol*. 2021;74(3):567-77.
15. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Atualização das recomendações da SBH sobre a covid-19 na cirrose e no transplante de fígado - vacinação contra o sars-cov-2; 2021.
16. Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, Nault JC, Sapisochin G, Rimassa L, et al. Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19). *JHEP Rep*. 2021;3(3):100260.
17. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-Elsalam S, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int*. 2020;14(5):690-700.