



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**ANA CAROLINE FERREIRA DA SILVA**

**AVALIAÇÃO DE ESCORES PREDITORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR  
EM PORTADORES DE INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM  
UM SERVIÇO TERCIÁRIO DE SAÚDE NO BRASIL**

CAMPINAS

2022

**ANA CAROLINE FERREIRA DA SILVA**

**AVALIAÇÃO DE ESCORES PREDITORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR  
EM PORTADORES DE INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM  
UM SERVIÇO TERCIÁRIO DE SAÚDE NO BRASIL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de Clínica Médica.

**ORIENTADOR:** PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ANA CAROLINE FERREIRA DA SILVA E ORIENTADO PELO PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38a Silva, Ana Caroline Ferreira da, 1991-  
Avaliação dos escores preditores de carcinoma hepatocelular em portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite B em um serviço de saúde terciário no Brasil / Ana Caroline Ferreira da Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Daniel Ferraz de Campos Mazo.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vírus da hepatite B. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Fatores de risco. 4. Prevalência. I. Mazo, Daniel Ferraz de Campos, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

#### Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Evaluation of the hepatocellular carcinoma predictive scores in patients with chronic hepatitis B virus infection in a tertiary health service in Brazil

**Palavras-chave em inglês:**

Hepatitis B virus

Carcinoma, Hepatocellular

Risk factors

Prevalence

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Raquel Silveira Bello Stuchi

Alex Vianey Callado França

Mário Guimarães Pessoa

**Data de defesa:** 15-12-2022

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1437-1377>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3166830178641554>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**ANA CAROLINE FERREIRA DA SILVA**

**ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO**

**MEMBROS:**

- 1. PROF. DRA. RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCHI**
- 2. PROF. DR. ALEX VIANEY CALLADO FRANÇA**
- 3. PROF. DR. MÁRIO GUIMARÃES PESSÔA**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de defesa: 15/12/2022**

## **DEDICATÓRIA**

Este trabalho é dedicado aos pacientes, que eles possam ter um cuidado particularizado e apropriado para suas condições e necessidades de saúde.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir alcançar mais este objetivo e por me fazer entender que não há obstáculo intransponível;

Aos meus pais, Luiz Carlos e Rita de Cássia, e irmão, Luiz Carlos Júnior, pela confiança e a certeza de um porto seguro;

Aos meus amigos por escutarem e minimizarem minhas dificuldades e queixas ao longo do processo;

Ao Prof. Dr. Daniel Mazo, pela paciência, incentivo e orientação, não só na construção deste trabalho, mas também na jornada da vida;

Ao serviço de estatística da Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP pela ajuda na análise dos dados;

À equipe de Gastroenterologia, aos servidores da Unicamp e aos pacientes por tornarem possível essa produção.

## RESUMO

**Introdução:** O vírus da hepatite B (VHB) é intrinsecamente oncogênico e relacionado ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC). Para rastreamento desta neoplasia na infecção crônica pelo VHB (ICVHB), realiza-se ultrassonografia hepática a cada 6 meses, porém essa medida não é amplamente possível. Nesse contexto, os escores preditores de CHC podem ser utilizados para priorização dos pacientes de maior risco.

**Objetivo:** Avaliar o desempenho dos escores preditores de CHC, PAGE-B e mPAGE-B, nos portadores de ICVHB, descrevendo suas características clínicas, laboratoriais e incidência cumulativa desta neoplasia. **Métodos:** Estudo retrospectivo unicêntrico que avaliou pacientes com monoinfecção crônica pelo VHB atendidos na Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas. Foram avaliados dados clínicos, como marcadores sorológicos do VHB, presença de cirrose, comorbidades e desenvolvimento de CHC. Os escores PAGE-B e mPAGE-B foram calculados ao diagnóstico da ICVHB. Análises dos fatores relacionados à ocorrência de CHC foram conduzidas, assim como incidência cumulativa de CHC e desempenho dos escores, com realização de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e avaliação de áreas sob a curva ROC. **Resultados:** Foram incluídos 224 pacientes, com idade média ao diagnóstico da ICVHB de 38,71 anos, com predomínio de homens (66,1%), sendo que 45 pacientes (45/205; 22%) possuíam cirrose ao início do seguimento. A incidência cumulativa de CHC em 3, 5 e 7 anos foi de 0,99%, 2,70% e 5,25%, respectivamente, estando relacionada na regressão logística univariada ao sexo masculino ( $p=0,0461$ ), idade mais elevada ( $p=0,0001$ ), cirrose ao início do seguimento ( $p<0,0001$ ) e valores mais elevados dos escores PAGE-B e mPAGE-B ( $p=0,0002$  e  $p<0,0001$ , respectivamente). Idade mais elevada, sexo masculino e cirrose no diagnóstico da ICVHB foram independentemente associados à ocorrência de CHC. As áreas sob a curva ROC do PAGE-B e do mPAGE-B foram relevantes, de 0,7906 e 0,7904, respectivamente, sem diferenças entre os escores ( $p=0,9967$ ). O ponto de corte de ambos para melhor probabilidade de desenvolvimento de CHC foi localizado a partir do risco intermediário. **Conclusão:** Tanto PAGE-B como mPAGE-B apresentaram predição correta de desfecho CHC acima de 70% nesta população de hospital universitário, podendo auxiliar na priorização ao acesso aos instrumentos de saúde. Entretanto, estudos adicionais em diferentes populações de pacientes com ICVHB no Brasil são necessários para validar estes resultados.

**Palavras-chave:** Vírus da hepatite B, Carcinoma hepatocelular, Fatores de risco, Prevalência.

## ABSTRACT

**Introduction:** The hepatitis B virus (HBV) is intrinsically oncogenic and related to the development of hepatocellular carcinoma (HCC). To screen for this neoplasia in patients with chronic HBV infection (CHBVI), liver ultrasound was stipulated every 6 months, but this measure is not widely possible. In this context, HCC predictive scores can be used to prioritize patients at higher risk. **Aim:** To evaluate the performance of HCC predictive scores, PAGE-B and mPAGE-B, in the pre-defined CHBVI, describing their clinical and laboratory characteristics and the cumulative incidence of the neoplasia. **Methods:** A single-center retrospective study that evaluated patients with chronic HBV monoinfection treated at the Discipline of Gastroenterology at the University of Campinas. Clinical data, such as serological markers of HBV, presence of cirrhosis, comorbidities and development of HCC were collected. PAGE-B and mPAGE-B were calculated at diagnosis of CHBVI. Analysis of the factors related to HCC occurrence were done, as well as the incidence of HCC and performance of the scores, with ROC (Receiver Operating Characteristic) curves and areas under the ROC curve. **Results:** A total of 224 patients were included, with a mean age of 38.71 years at diagnosis of CHBVI, with a predominance of men (66.1%), and 45 patients (45/205; 22%) had cirrhosis at the beginning of the study. The cumulative incidence of HCC at 3, 5 and 7 years was 0.99%, 2.70% e 5.25%, respectively, being related in the univariate logistic regression analysis to male sex ( $p=0.0461$ ), older age ( $p=0.0001$ ), cirrhosis at HBV diagnosis ( $p<0.0001$ ) and higher values of PAGE-B and mPAGE-B scores ( $p=0.0002$  and  $p<0.0001$ , respectively). Older age, male sex, and cirrhosis at diagnosis of CHBVI were independently associated with the occurrence of HCC. The areas under the ROC curve of PAGE-B and mPAGE-B were relevant, 0.7906 and 0.7904, respectively, with no differences between scores ( $p=0.9967$ ). The cutoff point for both scores for the best probability of developing HCC was located from the intermediate risk. **Conclusion:** Both PAGE-B and mPAGE-B showed correct prediction of HCC above 70% in this population of HBV patients from a university hospital, which may help to prioritize access to health instruments according to the measured risk. However, additional studies in different populations of patients with CHBVI in Brazil are needed to validate these results.

**Keywords:** Hepatitis B virus, Hepatocellular carcinoma, Risk Factors, Prevalence.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |   |
|----------|---|
| AASLD    | Associação Americana para Estudo das Doenças Hepáticas                        |
| ALT      | Alanina aminotransferase  |
| AN       | Análogos de nucleos(t)ídeos   |
| Anti-HBc | Anticorpo contra antígeno da região <i>core</i> do VHB                        |
| Anti-HBe | Anticorpo contra antígeno “e” do VHB  |
| Anti-HBs | Anticorpo contra antígeno de superfície do VHB                                |
| AUROC    | <i>Area Under the Receiver Operating Characteristic</i>                       |
| BCLC     | <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>  |
| CAAE     | Certificado de Apresentação de Apreciação Ética                               |
| CHC      | Carcinoma hepatocelular   |
| COVID-19 | <i>Coronavirus Disease 2019</i>   |
| CU-HCC   | <i>Chinese University Hepatocellular Carcinoma score</i>                      |
| DM       | Diabetes <i>mellitus</i>  |
| DNA      | Ácido desoxirribonucleico   |
| DRC      | Doença renal crônica  |
| ESPEC    | Especificidade  |
| GAG-HCC  | <i>Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core promoter mutations and Cirrhosis</i> |
| HAS      | Hipertensão arterial sistêmica  |
| HBeAg    | Antígeno “e” do VHB   |
| HBsAg    | Antígeno de superfície do VHB   |
| HBV      | <i>Hepatitis B virus</i>  |
| HDL      | <i>High density lipoprotein</i>   |

|         |  |
|---------|--|
| HIV     | Vírus da imunodeficiência humana   |
| HR      | <i>Hazard ratio</i>  |
| IC      | Intervalo de confiança   |
| ICVHB   | Infecção crônica pelo vírus da hepatite B                                  |
| IFN     | Interferon   |
| LDL     | <i>Low density lipoprotein</i>   |
| LSN     | Limite superior da normalidade   |
| mL      | Mililitro  |
| mPAGE-B | PAGE-B modificado  |
| PAGE-B  | Escore de risco para CHC baseado em plaquetas, idade e sexo                |
| PCR-DNA | Reação em cadeia da polimerase para avaliação de DNA                       |
| REACH-B | <i>Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B</i> |
| ROC     | <i>Receiver Operating Characteristic</i>                                   |
| RWS-HCC | <i>Real-world risk score for hepatocellular carcinoma</i>                  |
| RVN     | Razão de verossimilhança negativa  |
| RVP     | Razão de verossimilhança positiva  |
| SENS    | Sensibilidade  |
| SINAN   | Sistema de Informação de Agravos de Notificação                            |
| TCLE    | Termo de consentimento livre e esclarecido                                 |
| THRI    | <i>Toronto hepatocellular carcinoma risk index</i>                         |
| UI      | Unidades internacionais  |
| UNICAMP | Universidade Estadual de Campinas  |
| VHB     | Vírus da hepatite B  |
| VHC     | Vírus da hepatite C  |

|     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| VPN | Valor predictivo negativo        |
| VPP | Valor predictivo positivo        |
| vs. | <i>versus</i>                    |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Características da população. ....  | 36 |
| Tabela 2. Variáveis associadas à ocorrência de CHC. ....  | 38 |
| Tabela 3. Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de CHC. ...                              | 40 |
| Tabela 4. Análise multivariada de fatores associados à ocorrência de CHC. ..                              | 40 |
| Tabela 5. Incidência cumulativa global e probabilidade acumulada de CHC segundo os escores. ....          | 44 |
| Tabela 6. Desempenho dos escores na predição de CHC. ....   | 46 |
| Tabela 7. Desempenho dos escores na predição de CHC utilizando ponto de corte dos estudos originais. .... | 47 |
| Tabela 8. Desempenho dos escores iniciais estratificado por tratamento do VHB durante o seguimento. ....  | 48 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Recrutamento de pacientes para o estudo.....  | 35 |
| Figura 2. Incidência cumulativa de CHC (análise global). .....  | 41 |
| Figura 3. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore PAGE-B .<br>.....  | 42 |
| Figura 4. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore PAGE-B<br>(1=risco baixo+intermediário,2= risco alto).....   | 42 |
| Figura 5. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore mPAGE-B<br>(Risco 1= baixo, 2= intermediário, 3= alto).....  | 43 |
| Figura 6. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore mPAGE-B<br>(2=risco baixo+intermediário, 3= risco alto)..... | 43 |
| Figura 7. Curvas ROC dos escores.....   | 46 |
| Figura 8. Curvas ROC dos escores iniciais de PAGE-B e mPAGE-B<br>estratificados por tratamento de HBV durante seguimento. ....  | 49 |

## **LISTA DE QUADROS**

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1. Escores preditores de carcinoma hepatocelular na ICVHB..... | 24 |
| Quadro 2. Escore PAGE-B.....  | 25 |
| Quadro 3. Escore mPAGE-B.....   | 26 |

## Sumário

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 16 |
| 1.1 Infecção crônica pelo vírus da hepatite B (ICVHB) .....                           | 16 |
| 1.2 Carcinoma hepatocelular e seus escores preditores na ICVHB .....                  | 20 |
| 2. JUSTIFICATIVA .....  | 28 |
| 3. OBJETIVOS .....  | 29 |
| 4. MÉTODO.....  | 30 |
| 4.1 Desenho do estudo e seleção de pacientes .....                                    | 30 |
| 4.2 Seguimento .....  | 30 |
| 4.3 Avaliação clínica .....   | 31 |
| 4.4 Avaliação dos escores de risco para CHC .....                                     | 32 |
| 4.5 Análise estatística .....   | 32 |
| 4.6 Aspectos éticos .....   | 33 |
| 5. RESULTADOS .....   | 35 |
| 5.1 Característica dos pacientes .....  | 35 |
| 5.2 Comparação entre pacientes que tiveram e não tiveram CHC .....                    | 37 |
| 5.3 Incidência cumulativa de CHC e probabilidade acumulada de CHC pelos escores ..... | 41 |
| 5.4 Avaliação dos escores na predição de CHC .....                                    | 44 |
| 6. DISCUSSÃO .....  | 50 |
| 7. CONCLUSÃO.....   | 56 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....   | 57 |
| 9. ANEXOS .....   | 64 |
| 9.1 Anexo 1: Parecer CEP da Universidade de Campinas .....                            | 64 |
| 9.2 Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido.....                          | 74 |
| 9.3 Anexo 3: Artigo publicado. ....   | 77 |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Infecção crônica pelo vírus da hepatite B (ICVHB)

A hepatite B é a infecção viral crônica mais comum no mundo [1,2]. É causada por um vírus DNA, pertencente à família *Hepadnaviridae* e composto por fita dupla incompleta [3–5]. Sua replicação ocorre por meio da enzima transcriptase reversa e, devido à estrutura circular covalentemente fechada e à capacidade de se integrar ao DNA dos hepatócitos, sua cura é um desafio ainda não alcançado [1,4–7].

Em 2019, aproximadamente 296 milhões de pessoas no mundo estavam infectadas pelo vírus da hepatite B (VHB), que foi responsável por cerca de 820 mil mortes, principalmente relacionadas à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (CHC) [8]. Em países com alta prevalência de hepatite B, normalmente a infecção ocorre na infância [5], sendo este o principal fator para cronificação da infecção [1,6]. Estima-se que no Leste Asiático e África Subsaariana até 10% da população adulta tenha infecção crônica pelo VHB (ICVHB), enquanto no Oeste Europeu e na América do Norte essa prevalência é inferior a 1% [9].

A epidemiologia nos países da América Latina é escassa e fragmentada, porém, acredita-se que 7-12 milhões de pessoas possuam ICVHB [10]. A faixa etária mais acometida é dos 20 aos 40 anos, evidenciando a importância da transmissão horizontal como via mais comum nessa região [11]. O tipo de transmissão e a prevalência em determinadas faixas etárias se relacionam diretamente com a dinâmica populacional, revelando seu grau de desenvolvimento e acesso à saúde [11,12]. Dessa forma, a transmissão vertical e predominância da hepatite B em faixa etária jovem falam a favor de locais com baixa renda e acesso limitado à saúde [11,12]. No Brasil, entre 2007 e 2018, 172.090 casos de infecção pelo VHB foram registrados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), a maioria dos casos na região sudeste (33,9%) [13]. Em estudo realizado entre março de 2007 e janeiro de 2008, foram estimados 18.612, 43.367, e 12.624 indivíduos infectados cronicamente pelo VHB no norte, sudeste e sul respectivamente

[14]. Porém, essa estatística vem declinando devido à melhora socioeconômica e cobertura vacinal efetiva do final do século XX [15].

A transmissão do VHB ocorre principalmente por meio do sangue e fluidos corporais [5] e pode ser dividida em: horizontal (parenteral ou sexual) e vertical [4]. A parenteral advém do compartilhamento de agulhas, seringas, material de manicure e pedicure, lâminas de barbear e depilar, tatuagens, *piercings*, e procedimentos cirúrgicos sem normas de biossegurança [4]. A transmissão sexual ocorre através de relações desprotegidas, apresentando maior risco naqueles que têm vários parceiros sexuais [2,4]. E a via vertical (materno-infantil) pode ocorrer durante a gestação ou no momento do parto [4,7]. Quanto mais jovem o indivíduo adquirir o VHB, maior a probabilidade de a infecção tornar-se crônica [1,4,5]. O risco de cronificação é de 95% quando adquirido no período perinatal, entre 20-30% em crianças com 1-5 anos de idade e menos de 5% em adultos [1]. Quando o VHB é adquirido na idade adulta jovem, ocorre infecção aguda autolimitada na maioria dos casos [4,5].

O diagnóstico da hepatite B é realizado a partir de marcadores sorológicos (HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgM e IgG) e pode ser dividido em infecção aguda e crônica. O HBsAg é o principal marcador, inicialmente denominado de antígeno Austrália e posteriormente de antígeno de superfície pela *World Health Organization* (WHO) [1]. Ele é o primeiro a positivar na infecção aguda e passa a determinar infecção crônica quando presente no sangue por mais de 6 meses [1,2,5]. Entre 1-2 semanas após a presença do HBsAg, há surgimento do Anti-HBc IgM seguido do Anti-HBc IgG, que são anticorpos contra o antígeno da região *core* do VHB (HBcAg), permanecendo apenas este último marcador a longo prazo [2,3]. HBeAg marca a replicação viral e a infectividade, também avaliadas através da reação em cadeia da polimerase (PCR-DNA), soroconvertendo para Anti-HBe quando há baixa taxa de replicação [2,3].

O Anti-HBs, anticorpo contra o antígeno de superfície, representa imunidade ao VHB e pode estar presente tanto em pacientes que adquiriram o vírus como em pacientes que receberam vacina [2,3,5]. Neste último caso, é o único marcador encontrado [3]. A presença do Anti-HBs é rara no contexto de

infecção crônica, sendo mais comum o *soroclearance* do HBsAg, quando este marcador não está mais presente no soro, que ocorre em 0,1-2% desses pacientes por ano [5,16]. Tanto na soroconversão (Anti-HBs) como no *soroclearance* do HBsAg, não existe cura do VHB, apenas resolução da infecção (também denominada cura funcional), pois o vírus permanece no interior dos hepatócitos e pode reativar [17].

Além de causar dano ao parênquima hepático de maneira não citopática [1], através de necrose hepatocelular, inflamação e fibrose [18], o VHB é intrinsecamente oncogênico por sua característica de se integrar ao genoma humano, relacionando-se ao desenvolvimento do CHC [1,2,5]. Essas lesões ocorrem principalmente devido aos episódios transitórios de inflamação hepática exacerbada e ativação de processos fibrogênicos [5]. Estima-se que um terço dos portadores de ICVHB desenvolva complicações relacionadas ao VHB, como cirrose e CHC [3]. Os fatores que parecem influenciar nesses desfechos têm natureza viral (carga, genótipo e mutação), relacionada ao hospedeiro (idade, gênero, genética, *status* imune) [3] e ao ambiente [1]. Se não tratados, cerca de 25% dos portadores crônicos desenvolvem essas complicações, aumentando para 50% caso apenas o sexo masculino seja avaliado [16].

Dessa forma, o tratamento da hepatite B visa a reduzir o risco de progressão da doença hepática para cirrose, CHC e óbito [20]. Como ainda não é possível com a terapêutica atual erradicar o VHB, o objetivo é suprimir sua replicação, atingindo carga viral baixa e pelo menos *soroclearance* do antígeno de superfície [2,5]. As diretrizes Americana, Europeia e Ásia-Pacífico recomendam início do tratamento na doença hepática grave, como insuficiência hepática aguda, cirrose descompensada ou exacerbação da infecção crônica por VHB [17,21,22]. Todas indicam tratamento em cirrose compensada, independentemente do nível de transaminases.

No Brasil, a decisão sobre terapêutica também cumpre esses critérios e depende de uma série de outras características, como gravidade da apresentação, comorbidades, gestação, história familiar de CHC e manifestações extra-hepáticas, além dos parâmetros já citados anteriormente,

como perfil sorológico, histologia hepática, níveis de transaminases e carga viral [4]. Está indicado o tratamento para pacientes com hepatite B crônica, isso é, HBeAg positivo ou negativo, com carga viral (PCR-DNA) >2.000-20.000 UI/mL, alanina aminotransferase (ALT) alterada e envolvimento histopatológico significativo ( $\geq$ A2/F2 pela classificação de METAVIR[23] na biópsia hepática ou elastografia hepática transitória >9 KPa)[24]. Independentemente desses fatores, se o paciente for coinfestado por HIV ou VHC (vírus da hepatite C), tiver reativação de hepatite B crônica ou for receber terapia imunossupressora/quimioterapia, deverá iniciar medicação para ICVHB [4][24].

O arsenal terapêutico conta com inibidores da transcriptase reversa análogos nucleos(t)ídeos (AN) e alfafequinterferona (citocina com ação antiviral e imunomoduladora) [4,24–26]. A vantagem de usar um AN de alta potência e barreira genética (tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida, entecavir) é a elevada eficácia antiviral em longo prazo, associada ao perfil de segurança, à tolerabilidade favorável e ao risco mínimo de desenvolvimento de resistência antiviral [26]. Além disso, eles são as únicas opções terapêuticas para cirrose descompensada, transplante, manifestações extra-hepáticas, hepatite B aguda grave, prevenção de reativação de VHB e para indivíduos com alta viremia que não preenchem critérios habituais para início do tratamento [26]. O tenofovir alafenamida (pró-fármaco do tenofovir) foi aprovado para uso no Brasil em 2022, sendo uma medicação alternativa por diminuir a perda de densidade mineral óssea e toxicidade renal comparado com o convencional, o fumarato de tenofovir desoproxila [24,26]. Sua principal aplicação é em pacientes com uso prévio de lamivudina e naqueles com contraindicação a tenofovir e entecavir[24,26]. Embora alfafequinterferona induza controle imunológico duradouro com tempo definido de aplicação (48 semanas apenas) e ausência de risco de desenvolvimento de resistência viral, apresenta alta toxicidade, limitando o seu uso na prática clínica [26].

O tratamento com AN diminui necroinflamação e conseqüentemente melhora e previne fibrose/ cirrose, reduzindo mortalidade e incidência de CHC [1,18,20], porém não extingue a possibilidade de desenvolvimento dessa neoplasia mesmo com resposta sorológica e virológica adequada [27,28]. Por isso, o CHC é o maior desafio no manejo da ICVHB [29].

## 1.2 Carcinoma hepatocelular e seus escores preditores na ICVHB

O CHC é a neoplasia maligna primária de fígado mais comum e acomete duas vezes mais o sexo masculino [30]. É uma das principais causas de morbimortalidade relacionada ao câncer [31,32], sendo a quarta no *ranking* mundial [33]. Porém, quando diagnosticado em fases precoces, a probabilidade de tratamento curativo e melhora da sobrevida aumenta significativamente [30]. O sistema de estágio do CHC mais utilizado é o de *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), que classifica em cinco categorias e estima a sobrevida mediana, recomendando tratamentos possíveis para cada uma delas a depender da extensão do tumor, comorbidades e grau de disfunção hepática [32,34].

Sabidamente, alguns fatores representam risco para o desenvolvimento do CHC, como uso abusivo de álcool, obesidade, diabetes, doença hepática gordurosa não alcoólica, cirrose, aflatoxina, infecção VHC e pelo VHB [32,35,36]. Acredita-se que o fato do DNA do VHB se integrar ao DNA dos hepatócitos cause rearranjos cromossômicos, instabilidade de genoma, mutação dos proto-oncogenes e dos supressores de tumor [37]. Provavelmente, esse é o principal mecanismo pelo qual VHB pode induzir CHC mesmo na ausência de cirrose [36]. Estima-se que a incidência anual dessa neoplasia seja 0,03 a 0,17 casos por 100 pessoas com infecção crônica no geral, sendo 0,12 a 0,49 /100 em pacientes com hepatite B crônica e de 2,03 a 3,37/100 em cirróticos compensados pelo VHB [38].

Acredita-se que o rastreamento com ultrassonografia hepática e alfa-fetoproteína se torna custo-efetivo quando a incidência de CHC excede 0,2% ao ano em pacientes com ICVHB sem cirrose [22,39]. Nos pacientes com cirrose, independente da etiologia, quando essa taxa é superior a 1,5% por ano o rastreamento de CHC também se mostra custo-efetivo [22,39]. Dessa forma, dois pontos são importantes na determinação da população a ser rastreada para CHC: a sua incidência na população específica e o grau de benefício do tratamento em termos de sobrevivência [22,39].

Outra definição importante é o intervalo para rastreio, que deve ser avaliado de acordo com *status* clínico e recursos disponíveis[40]. Segundo a diretriz europeia (2018)[39], esse intervalo também deve levar em consideração a taxa de crescimento da neoplasia e, baseado no tempo para dobrar seu volume, o intervalo de 6 meses parece ser o ideal, com 3 meses sem benefício clínico e 12 meses com diminuição do diagnóstico de CHC precoce e menor taxa de sobrevida. Normalmente, as diretrizes internacionais estipulam periodicidade entre 6-12 meses para população de alto risco [40]. Porém, a própria definição de grau de risco é diferente entre elas. Por exemplo, a diretriz japonesa (2021) [41] estabelece que apenas pacientes de alto e muito alto risco necessitam de rastreio, sendo alto risco os que portam ICVHB ou possuem cirrose de etiologia não viral (hepatite B e C) e muito alto risco os que possuem cirrose por causa viral. Neste último caso, o rastreio com ultrassonografia e alfa-fetoproteína deve ser realizado a cada 3-4 meses e naquele a cada 6 meses [41]. A Associação Americana para Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD) [21] define como alto risco de CHC pacientes com HBsAg presente em homens asiáticos ou negros acima de 40 anos ou em mulheres asiáticas acima de 50 anos, devendo realizar rastreio a cada 6 meses. Já a diretriz europeia (2017) [17] orienta o uso de escore preditor de CHC em portadores caucasianos de ICVHB (PAGE-B) para definição de risco, estabelecendo rastreio para moderado e alto risco, além dos que portam cirrose, com ultrassonografia a cada 6 meses. A diretriz brasileira (2020) [24] é mais ampla, indicando rastreio com ultrassonografia hepática em todos os portadores de ICVHB, independente da presença de cirrose, a cada 6 meses.

Como a execução do rastreio através de exame de imagem não é amplamente possível em muitos locais, a estratégia do uso de escores preditores de CHC pode ajudar na priorização dos pacientes de risco mais elevado [29]. Vários sistemas de escore foram propostos para quantificar esse risco, no entanto, nenhum deles é universalmente aceito devido à validação subótima nas distintas áreas geográficas [28], inferindo a importância de características regionais nessa leitura, como raça e genótipo mais prevalente.

O primeiro escore confeccionado para pacientes não tratados foi o *Guide with Age, Gender, HBV DNA, Core promoter mutations and Cirrhosis* (GAG-

HCC), validado na população chinesa segundo a equação:  $16 \times \text{sexo}$  (masculino = 1; feminino = 0) + idade (em anos) +  $3 \times \text{nível VHB DNA}$  (cópias/mL, em log) +  $19 \times \text{mutação do core promoter}$  (mutante = 1; tipo selvagem = 0) +  $30 \times \text{cirrose}$  (presente = 1; ausente = 0) [36,42]. A razão de risco deste escore é 1,07 [intervalo de confiança (IC)95%: 1,05-1,08;  $p < 0.001$ ], significando que a cada ponto, aumenta em 7% o risco de CHC [42]. A prevalência de CHC em 5 e 10 anos nesses 820 pacientes estudados foi de 4,4% e 6,3% respectivamente, demonstrando a importância do rastreamento. Como esse escore foi desenvolvido em pacientes sem tratamento, ao evidenciar o grupo de maior risco de CHC, também tornou identificável o grupo com necessidade de tratamento com AN para diminuir risco de desenvolvimento dessa neoplasia [42]. Porém, o escore tem limitação importante de não ser prático no uso cotidiano pela equação e por necessitar de dados não amplamente disponíveis, como a pesquisa de mutação do *core promoter*. O segundo escore desenvolvido foi CU-HCC, que adicionou a análise de albumina e bilirrubina, excluindo as categorias de gênero e presença de vírus mutante [36]. Dessa forma, as variáveis independentes para prever risco foram cinco (idade, albumina, bilirrubina, VHB DNA e cirrose), pontuadas de forma linear e simples, facilitando o cálculo para avaliação. Neste escore, os pacientes são estratificados em três grupos de acordo com o risco, sugerindo-se que o baixo risco não necessitaria de rastreamento [43]. Mas ainda com limitações, como inclusão apenas de população chinesa, que possui maior número de infectados via transmissão vertical, diagnóstico de cirrose por ultrassonografia isolada na maioria dos pacientes e necessidade de quantificação de carga viral.

Posteriormente, outros escores foram elaborados, como *risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B* (REACH-B) e *real-world risk score for hepatocellular carcinoma* (RWS-HCC), incluindo outras variáveis para análise, como alfa-fetoproteína, transaminase e HBeAg [36]. O primeiro excluiu pacientes com cirrose ou que estavam em uso de tratamento para hepatite B, selecionando os fatores sexo, idade, nível ALT e presença de HBeAg para pontuação do escore [44]. Por si só, este escore já exclui da avaliação uma grande parte de pacientes com ICVHB. Já o segundo [45], também desenvolvido em asiáticos, não excluiu presença de cirrose e foi realizado de

forma prospectiva com 538 pacientes portadores de ICVHB e posteriormente validado em 3353 pacientes do REACH-B, GAG-HCC e CU-HCC. Neste escore, quatro parâmetros mostraram-se preditores independentes de CHC em 10 anos na análise multivariada: idade, sexo, cirrose e alfa-fetoproteína; apresentando AUROC de 0,915 e valor preditivo negativo de 98,8%. Mais recente, outros escores foram desenvolvidos (Quadro 1), porém a maioria ainda foi aplicada em pacientes asiáticos [42–46].

**Quadro 1. Escores preditores de carcinoma hepatocelular na ICVHB.**

|  | mREACH-B                                  | mPAGE-B  | HCC-RESCUE   | APA-B  | CAMD   |
|--|---|--|--|--|--|
| <b>Pacientes (n)</b>                     | 192                                       | 3001   | 2061   | 1325   | 23851 (coorte de desenvolvimento)<br>19321 (coorte de validação)   |
| <b>População</b>                         | Coreia do Sul                             | Coreia do Sul  | Coreia do Sul  | Taiwan   | Taiwan,<br>Hong Kong   |
| <b>Cirrose (%)</b>                       | 46,9%                                     | 19,1% (coorte de desenvolvimento)<br>20,1% (coorte de validação)   | 39% (coorte de desenvolvimento)<br>35% (coorte de validação)   | 36,3%  | 26,45% (coorte de desenvolvimento)<br>7,10% (coorte de validação)  |
| <b>Variáveis dos escores de risco</b>    | Idade, sexo, ALT, HBeAg, rigidez hepática | Idade, sexo, plaqueta, albumina sérica   | Idade, sexo, cirrose   | Idade, plaqueta e alfa-fetoproteína  | Cirrose, idade, sexo, <i>diabetes mellitus</i>   |
| <b>AUROC para desenvolvimento de CHC</b> | 0,814 para 3 anos                         | 0,82 para 5 anos (coorte de validação)   | 0,768 para 5 anos (coorte de desenvolvimento)<br>0,809 para 5 anos (coorte de validação)                       | 0,827 para 5 anos (coorte de desenvolvimento)<br>0,862 para 5 anos (coorte de validação) | 0,82 para 3 anos (coorte de desenvolvimento)<br>0,75 para 3 anos (coorte de validação)                             |
| <b>Interpretação dos resultados</b>      |   | Intervalo de pontuação de 0 a 21. Baixo ( $\leq 8$ pontos), intermediário (9-12), alto risco ( $\geq 13$ pontos) | Intervalo de pontuação de 18 a 113. Baixo ( $\leq 64$ pontos), intermediário (65-84), alto risco ( $\geq 85$ ) | Intervalo de pontuação 0 a 15. Baixo (0-5), médio (6-9), alto risco (10-15)              | Intervalo de pontuação de 0 a 19. Baixo ( $< 8$ pontos), intermediário (8-13 pontos) e alto risco ( $> 13$ pontos) |

ALT: Alanina aminotransferase; AUROC: *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; ICVHB: Infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Modificado de Lok J, Agarwal K (2021)[47]

O primeiro escore estudado em pacientes não asiáticos portadores de ICVHB foi o PAGE-B [36]. Ele foi desenvolvido em 2016 e teve como objetivo prever em 5 anos o desenvolvimento de CHC em pacientes caucasianos, com

idade  $\geq 16$  anos, em tratamento para hepatite B com AN por pelo menos 1 ano [29]. Nove centros foram estudados ao total, sendo que oito foram alocados no grupo derivação (Grécia, Espanha, Holanda e Turquia - 1325 pacientes) e o maior centro, no grupo validação (Itália - 490 pacientes) [27]. Apenas três variáveis de fácil acesso compõem o escore (idade, sexo e plaquetas) e ele é dividido da seguinte forma: baixo risco quando  $\leq 9$  pontos, risco intermediário 10-17 pontos e risco alto  $\geq 18$  pontos (Quadro 2). Este escore apresentou incidência cumulativa de CHC em 5 anos de acordo com a classificação em baixo, intermediário e alto risco no grupo derivação de 0%, 3%, e 17%, respectivamente; e no grupo validação, 0%, 4% e 16% respectivamente [29]. Ambos com relevância estatística ( $p < 0,001$ ) e com c-index de 0,82. O destaque desse escore é a praticidade da sua aplicação, com variáveis de fácil acesso e avaliação de uma população não antes estudada.

**Quadro 2. Escore PAGE-B.**

| <b>Idade (anos)</b>  | <b>Sexo</b>   | <b>Plaquetas (/mm<sup>3</sup>)</b> |
|--|---------------|------------------------------------|
| 16-29 = 0  | Feminino = 0  | $\geq 200.000 = 0$                 |
| 30-39 = 2  | Masculino = 6 | 100-199.999 = 6                    |
| 40-49 = 4  |               | $< 100.000 = 9$                    |
| 50-59 = 6  |               |                                    |
| 60-69 = 8  |               |                                    |
| $\geq 70 = 10$   |               |                                    |
| <b>Somar pontuação:</b>  |               |                                    |
| Risco: baixo $\leq 9$ ; intermediário= 10-17; alto $\geq 18$ pontos. |               |                                    |

[29]

Posteriormente, Kim *et al.* (2018) [46] buscaram validar o PAGE-B na população asiática com ICVHB. Selecionaram 3001 pacientes de quatro hospitais terciários da República da Coreia para estudo retrospectivo, com critério de inclusão idade  $\geq 18$  anos e uso de AN por pelo menos 1 ano. Também avaliaram o risco de CHC em 5 anos e dividiram a população em um grupo derivação (2001 pacientes) e validação (1000 pacientes), ambos com características similares ao início do tratamento com entecavir ou tenofovir. O escore se mostrou adequado nesta população, com AUROC de 0,72. Porém, o

desempenho melhorou quando foi incluída a variável albumina, gerando um novo escore, o mPAGE-B, que apresentou AUROC de 0,82 na predição de CHC em cinco anos. Este escore se mostrou superior aos demais também avaliados no estudo (CU-HCC, GAG-HCC, REACH-B, THRI) [46]. O mPAGE-B é categorizado como: baixo risco quando  $\leq 8$  pontos, risco intermediário  $>9-12$  pontos e risco alto  $\geq 13$  pontos (Quadro 3) [46]. A probabilidade acumulada de CHC em 5 anos no baixo, intermediário e alto risco foi 0,7%, 5,1%, 18,4% e 1,9%, 6,5% , 18,2% nos grupos derivação e validação respectivamente, ambos com  $p < 0,001$ . Dessa forma, um novo escore mais acurado para população asiática foi formulado, agregando facilidade e praticidade em sua execução.

**Quadro 3. Escore mPAGE-B.**

| Idade (anos)  | Sexo          | Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) | Albumina(g/dL) |
|---|---------------|-------------------------------|----------------|
| <30 = 0   | Feminino = 0  | $\geq 250.000 = 0$            | $\geq 4 = 0$   |
| 30-39 = 3   | Masculino = 2 | 200-250.999 = 2               | 3,5-4 = 1      |
| 40-49 = 5   |               | 150-200.000 = 3               | 3-3,5 = 2      |
| 50-59 = 7   |               | 100-150.000 = 4               | <3 = 3         |
| 60-69 = 9   |               | <100.000 = 5                  |                |
| $\geq 70 = 11$  |               |                               |                |
| <b>Somar pontuação:</b>   |               |                               |                |
| Risco: baixo $\leq 8$ ; intermediário= 9-12; alto $\geq 13$ pontos. |               |                               |                |

[46]

O CHC continua sendo uma preocupação na ICVHB mesmo com uso dos AN[17]. Buscando uma forma custo-efetiva para identificar os pacientes em maior risco da neoplasia e estabelecer rastreamento adequado, foram desenvolvidos escores preditores. No entanto, é necessário avaliar esses escores em populações específicas, uma vez que suas particularidades influenciam na definição de risco, como etnia, principal forma de transmissão do VHB, comorbidades, fases da infecção, entre outras. Acredita-se que pacientes classificados com baixo risco estariam dispensados do rastreamento devido ao risco praticamente nulo de desenvolvimento da neoplasia [17]. Mais de 50% dos casos de CHC no mundo e 70-80% daqueles em áreas endêmicas de VHB são atribuídos à ICVHB [22], evidenciando a importância desta neoplasia nesse

contexto infeccioso e a necessidade de esforços para sua identificação precoce, respeitando os limites de acessibilidade aos instrumentos de saúde.

## **2. JUSTIFICATIVA**

No consenso brasileiro, sugere-se que todo portador crônico de hepatite B deve ser submetido à ultrassonografia abdominal para rastreamento de CHC a cada 6 meses [4,24]. Entretanto, nem sempre o procedimento é acessível, nesses casos, os escores podem ajudar na priorização e programação diagnóstica. Além disto, existem poucos estudos em nosso meio que avaliaram o papel destes escores de risco de CHC em pacientes com ICVHB.

### **3. OBJETIVOS**

1- Avaliar o desempenho dos escores preditores de CHC (PAGE-B e mPAGE-B) nos portadores de ICVHB atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);

2- Avaliar a incidência cumulativa de CHC em 3, 5 e 7 anos nesta população e fatores associados;

3- Descrever as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com ICVHB atendidos no serviço.

## 4. MÉTODO

### 4.1 Desenho do estudo e seleção de pacientes

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, unicêntrico, realizado através da revisão de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2021. Foram avaliados prontuários de pacientes com HBsAg positivo por no mínimo 6 meses em qualquer fase evolutiva da infecção. Para identificação desse grupo, foi utilizado banco de dados da Disciplina de Gastroenterologia da UNICAMP, que se caracteriza por uma planilha no Excel iniciada em janeiro de 2000 com registro de todos os pacientes portadores de VHB atendidos em seu ambulatório.

- **Critérios de inclusão:** Pacientes monoinfectados pelo VHB, com HBsAg positivo por no mínimo 6 meses em qualquer fase evolutiva da infecção.

- **Critérios de exclusão:** Outra hepatopatia crônica documentada (exceto uso prévio significativo de álcool), uso de profilaxia para reativação de VHB, diagnóstico de CHC em até 6 meses do início do seguimento (para excluir desta análise pacientes que possivelmente já tinham a neoplasia no momento da avaliação dos escores), ou dados incompletos relacionados às variáveis estudadas.

### 4.2 Seguimento

A revisão dos prontuários foi efetuada para os pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da UNICAMP entre janeiro de 2000 a janeiro de 2021. No entanto, todo histórico foi colhido, desde sua entrada no serviço, que pode ter ocorrido antes de janeiro de 2000, até o fim do seguimento, transplante hepático, óbito ou data limite de janeiro de 2021, o que ocorresse primeiro. O marco para fim de análise foi estabelecido desta forma, com descrição dos desfechos, mas sem avaliação específica dos mesmos.

### 4.3 Avaliação clínica

Documentaram-se sexo, idade ao diagnóstico da infecção pelo VHB (mesmo que tenha ocorrido antes da entrada no serviço em questão), sorologia de HBeAg e HBsAg ao início e fim de seguimento, realização de tratamento para hepatite B ao longo do seguimento [interferon (IFN), AN] e ocorrência de CHC. Não foi documentada carga viral do VHB devido a pouca descrição deste dado nos prontuários no momento do diagnóstico da infecção pelo VHB e, quando presente, muitos com registro apenas qualitativo. A presença de cirrose foi definida ao início e fim da avaliação dos prontuários. Registrou-se também o tempo de acompanhamento no serviço até janeiro 2021, transplante hepático ou óbito e até o diagnóstico de CHC. Os escores PAGE-B e mPAGE-B foram realizados ao diagnóstico da ICVHB. Quando não foi possível coletar as variáveis laboratoriais exatamente no momento do diagnóstico, foram utilizados os primeiros dados disponíveis no serviço para análise. As comorbidades metabólicas (diabetes *mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica) foram definidas em qualquer momento do seguimento bem como o uso significativo de álcool. Os critérios utilizados foram:

- Diabetes *mellitus* (DM) tipo 2: glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada acima de 126mg/dL e 6,5% respectivamente, confirmados em segunda medição ou uso de medicações para controle glicêmico;
- Dislipidemia: HDL < 40mg/dL em homem, HDL < 50mg/dL em mulheres, LDL > 160mg/dL, triglicerídeos > 150mg/dL ou uso de estatina/fibrato;
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg em no mínimo duas consultas ou uso de medicamentos objetivando o tratamento de HAS;
- Doença renal crônica (DRC): depuração estimada de creatinina  $\leq 60$  mL/min por no mínimo 3 meses ou presença de transplante renal;
- Uso significativo de álcool (>20 g por dia para mulheres ou >30g por dia para homens) [48] no período de análise;

- Cirrose: histologia hepática mostrando fibrose grau 4 na classificação de METAVIR [23] ou ultrassonografia com morfologia hepática sugestiva de cirrose [49].
- CHC: histologia ou através de exame de imagem trifásico (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) com a observação de lesão hipercaptante na fase arterial com lavagem rápida do contraste na fase portal ou de equilíbrio [17,21].

#### **4.4 Avaliação dos escores de risco para CHC**

Dois escores preditores para desenvolvimento de CHC em 5 anos foram utilizados para avaliação, o PAGE-B [29] e o mPAGE-B [46], conforme apresentados previamente nos Quadros 2 e 3. Esta análise foi realizada em todos os pacientes com as variáveis do momento do diagnóstico de ICVHB e quando não foi possível as coletar exatamente no momento do diagnóstico, foram utilizadas as primeiras disponíveis no serviço para análise. Para os pacientes que desenvolveram CHC, foi realizada uma análise adicional dos escores 5 anos antes da ocorrência deste desfecho.

#### **4.5 Análise estatística**

Os dados retirados dos prontuários e sistema laboratorial informatizado foram inseridos em um banco de dados e avaliados. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram realizadas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão (DP), valores mínimo, máximo e mediana. Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de medidas contínuas entre 2 grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Na avaliação de fatores relacionados aos desfechos de interesse, utilizou-se a análise de regressão

logística, modelos univariado e múltiplo com critério *Stepwise* de seleção de variáveis. A taxa de risco (*hazard ratio*, HR) de desenvolvimento de CHC com IC de 95% foram calculados.

Foi avaliada a incidência cumulativa de CHC na população de estudo, assim como foi calculada a probabilidade acumulada de CHC segmentada pelos escores de risco PAGE-B e mPAGE-B iniciais. Para comparação das probabilidades acumuladas de CHC estratificadas pelo risco, foi utilizado o teste de log-rank.

O desempenho dos escores na predição de CHC foi analisado através da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positivo (RVP) e razão de verossimilhança negativo (RVN). Para avaliação da discriminação dos escores, foram realizados gráficos de curva ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) e avaliadas as AUROC, com IC de 95%. Além da avaliação do desempenho dos escores na casuística total, foi realizada avaliação estratificada por tratamento do VHB ao longo do seguimento. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, bicaudal. A análise estatística foi realizada por biomédicos estatísticos da Câmara de Pesquisa do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciência Médicas da UNICAMP, utilizando os *softwares* SAS (*Statistical Analysis System*) para Windows, versão 9.4 (*SAS Institute Inc*, 2002-2008, Cary, NC, Estados Unidos) e R Core Team (*R: A language and environment for statistical computing; R Foundation for Statistical Computing*, 2021, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

#### **4.6 Aspectos éticos**

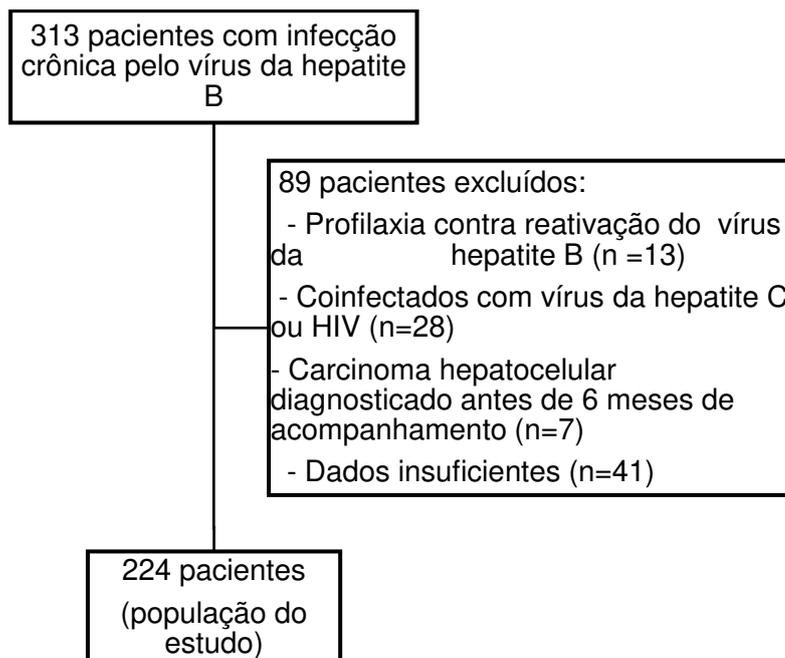
O projeto de pesquisa foi submetido na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP (CAAE: 47626521.1.0000.5404, Parecer: 4.960.167, Anexo 1). Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir as diretrizes propostas, enfatizando o sigilo em relação à identidade dos pacientes. Também declaram que os dados serão utilizados apenas para fins de pesquisa, arquivados na UNICAMP e divulgados

em congressos e revistas da área de saúde. O projeto só teve início após aprovação do CEP. Apesar de ser um estudo retrospectivo, sem intervenção, limitando-se a avaliar dados de prontuário de pacientes previamente catalogados no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Unicamp, com manutenção da confidencialidade dos dados gerados, para os pacientes que ainda estavam em seguimento no ambulatório e compareceram em consulta médica regular no período de coleta de dados do estudo (setembro a novembro de 2021), foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP (Anexo 2).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Característica dos pacientes

Foram avaliados 313 prontuários de pacientes com diagnóstico ICVHB e, após critérios de exclusão, 224 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 1).



**Figura 1. Recrutamento de pacientes para o estudo.**

As características da população do estudo estão apresentadas na Tabela 1. A idade média ao diagnóstico foi  $38,71 \pm 14,19$  anos, predominando o sexo masculino (66,1%), com média de acompanhamento no serviço de  $133,59 \pm 102,26$  meses e mediana de 9 anos. A comorbidade mais prevalente foi HAS (40,6%) e, no início do seguimento, 45 pacientes (45/205; 21,9%) possuíam cirrose. Trinta pacientes possuíam história de uso significativo de álcool, 22 receberam transplante hepático e 39 foram a óbito durante o período estudado. A minoria possuía HBeAg ao diagnóstico (32,1%) e 14,7% dos pacientes apresentaram *soroclearance* de HBsAg no seguimento. O total de pacientes que recebeu tratamento no estudo foi 123 (54,9%): IFN 6/123 (4,9%), IFN seguido de AN 18/123 (14,6%), AN 99/123 (80,5%).

Tabela 1. Características da população (n=224).

| <b>Características</b>                             | <b>N (%) ou média ± DP</b> |
|--|----------------------------|
| <b>Homens / Mulheres</b>                           | 148 (66,1%) / 76 (33,9%)   |
| <b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>                 | 38,71 ± 14,19              |
| <b>Comorbidades</b>                                |                            |
| <b>Hipertensão arterial sistêmica</b>              | 91 (40,6%)                 |
| <b>Dislipidemia</b>                                | 65 (29,0%)                 |
| <b>Doença renal crônica</b>                        | 55 (24,6%)                 |
| <b>Diabetes mellitus tipo 2</b>                    | 39 (17,4%)                 |
| <b>Álcool (n = 221)</b>                            | 30 (13,6%)                 |
| <b>HBeAg+ ao diagnóstico</b>                       | 72 (32,1%)                 |
| <b>Cirrose ao diagnóstico (n=205)</b>              | 45 (21,9%)                 |
| <b>Cirrose ao fim do seguimento</b>                | 86 (38,4%)                 |
| <b>Tempo acompanhamento ambulatorial (meses)</b>   | 133,59 ± 102,26            |
| <b>Tratamento da hepatite B durante seguimento</b> | 123 (54,9%)                |
| <b>Soroclearance HBeAg (n=72)</b>                  | 40 (55,6%)                 |
| <b>Soroclearance HBsAg</b>                         | 33 (14,7%)                 |
| <b>Desenvolvimento de CHC</b>                      | 15 (6,7%)                  |
| <b>Tempo acompanhamento até CHC (meses)</b>        | 103,13 ± 78,99             |
| <b>PAGE-B inicial (valor)</b>                      | 11,58 ± 6,05               |
| <b>mPAGE-B inicial (valor)</b>                     | 8,90 ± 4,16                |
| <b>PAGE-B inicial (estratificado)</b>              |                            |
| <b>1</b>   | 78 (34,8%)                 |
| <b>2</b>   | 106 (47,3%)                |
| <b>3</b>   | 40 (17,9%)                 |
| <b>mPAGE-B inicial (estratificado)</b>             |                            |
| <b>1</b>   | 105 (46,9%)                |
| <b>2</b>   | 74 (33,0%)                 |
| <b>3</b>   | 45 (20,1%)                 |

CHC: carcinoma hepatocelular; DP: desvio padrão.

Para os pacientes tratados, o *soroclearance* do HBeAg e HBsAg ocorreu em 32 e 16 pacientes, respectivamente. Ao final do seguimento, 63 pacientes apresentaram cirrose e 11 pacientes foram diagnosticados com CHC. Entre os

pacientes sem tratamento para VHB durante o seguimento, o *soroclearance* do HBeAg e HBsAg ocorreu em 8 e 17 pacientes, respectivamente. Vinte e três pacientes tinham cirrose e 4 pacientes tinham CHC. Dos pacientes que desenvolveram CHC, quatro não estavam em tratamento, sendo: 1. Mulher, com diagnóstico de ICVHB aos 63 anos, com 120 meses de acompanhamento no serviço, inicialmente HBeAg negativo, com cirrose e PCR VHB negativo em outubro de 2007, diagnóstico de CHC em novembro de 2011; 2. Homem, diagnóstico de ICVHB aos 49 anos, com 27 meses de acompanhamento, inicialmente HBeAg negativo, com cirrose e PCR VHB em setembro de 2011 106UI/mL, diagnóstico de CHC outubro de 2011; 3. Homem, diagnóstico de ICVHB aos 59 anos, com 55 meses de acompanhamento no serviço, inicialmente HBeAg negativo, com cirrose e PCR VHB em junho de 2013 <10UI/mL, diagnóstico de CHC em janeiro 2015; 4. Homem, diagnóstico de ICVHB aos 31 anos, com 225 meses de acompanhamento, inicialmente HBeAg negativo, com cirrose e PCR VHB em junho de 2012 de 560UI/mL, diagnóstico de CHC em janeiro 2013.

## **5.2 Comparação entre pacientes que tiveram e não tiveram CHC**

Dos pacientes avaliados, 15 apresentaram CHC (6,7%). A média de tempo até o diagnóstico de CHC foi de  $103,13 \pm 78,99$  meses. Na avaliação dos fatores relacionados à ocorrência de CHC nos testes de associação, houve predomínio de homens (93,3%,  $p=0,0210$ ) e a média de idade ao diagnóstico de ICVHB foi superior à dos que não desenvolveram a neoplasia ( $50,00 \pm 12,58$  vs.  $37,89 \pm 13,98$  anos,  $p=0,0021$ ). Estiveram também associados à ocorrência de CHC escores de PAGE-B e mPAGE-B iniciais mais elevados (valor absoluto e estratificação de risco). A presença de cirrose ao diagnóstico da infecção e ao final do seguimento também esteve relacionada ao desenvolvimento de CHC ( $p<0,0001$ ). Todos os pacientes que tiveram CHC apresentaram cirrose ao final do seguimento. Não houve diferença entre os grupos estudados quanto às comorbidades DM tipo 2, HAS, dislipidemia, DRC ou uso prévio significativo de álcool. Estes dados estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2. Variáveis associadas à ocorrência de CHC (n=224).**

| <b>Variáveis</b>                                     | <b>Com CHC (n=15)<br/>N (%) ou média ± DP</b> | <b>Sem CHC (n=209)<br/>N (%) ou média ± DP</b> | <b>Valor p</b> |
|--|---|--|----------------|
| <b>Homens / Mulheres</b>                             | 14 (93,3%) / 1 (6,7%)                         | 134 (64,1%) / 75 (35,9%)                       | 0,0210*        |
| <b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>                   | 50,00 ± 12,58                                 | 37,89 ± 13,98                                  | <0,0021*       |
| <b>Comorbidades</b>                                  |   |  |                |
| HAS  | 8 (53,3%)                                     | 83 (39,7%)                                     | 0,2995         |
| Dislipidemia   | 4 (26,7%)                                     | 61 (29,2%)                                     | 1,0000         |
| Doença renal crônica                                 | 2 (13,3%)                                     | 53 (25,4%)                                     | 0,3701         |
| Diabetes mellitus tipo 2                             | 4 (26,7%)                                     | 35 (16,7%)                                     | 0,3037         |
| Álcool (n = 221)                                     | 0 (0,0%)                                      | 30 (14,6%)                                     | 0,2322         |
| <b>HBeAg + ao diagnóstico</b>                        | 3 (20,0%)                                     | 69 (33,0%)                                     | 0,3971         |
| <b>Cirrose ao diagnóstico</b>                        | 11 (73,3%)                                    | 34 (17,9%)                                     | <0,0001*       |
| <b>Cirrose ao fim do<br/>seguimento</b>              | 15 (100,0%)                                   | 71 (34,0%)                                     | <0,0001*       |
| <b>Tempo acompanhamento<br/>ambulatorial (meses)</b> | 105,79 ± 79,10                                | 135,46 ± 103,52)                               | 0,3923         |
| <b>Tratamento da hepatite B</b>                      | 11 (73,3%)                                    | 112 (53,6%)                                    | 0,1377         |
| <b>Soroclearance HBeAg</b>                           | 1 (33,3%)                                     | 39 (56,5%)                                     | 0,5815         |
| <b>Soroclearance HBsAg</b>                           | 2 (13,3%)                                     | 31 (14,8%)                                     | 1,0000         |
| <b>PAGE-B inicial (valor)</b>                        | 17,07 ± 3,03                                  | 11,18 ± 6,02                                   | 0,0002*        |
| <b>mPAGE-B inicial (valor)</b>                       | 12,67 ± 2,55                                  | 8,63 ± 4,12                                    | 0,0002*        |
| <b>PAGE-B inicial (risco)</b>                        |   |  | 0,0014*        |
| <b>1</b>   | 0 (0,0%)                                      | 78 (37,3%)                                     |                |
| <b>2</b>   | 8 (53,3%)                                     | 98 (46,9%)                                     |                |
| <b>3</b>   | 7 (46,7%)                                     | 33 (15,8%)                                     |                |
| <b>mPAGE-B inicial (risco)</b>                       |   |  | 0,0003*        |
| <b>1</b>   | 1 (6,7%)                                      | 104 (49,8%)                                    |                |
| <b>2</b>   | 6 (40,0%)                                     | 68 (32,5%)                                     |                |
| <b>3</b>   | 8 (53,3%)                                     | 37 (17,%)                                      |                |

Testes de Mann-Whitney, Qui-quadrado e exato de Fisher. CHC: carcinoma hepatocelular; DP: desvio padrão; HAS: hipertensão arterial sistêmica. \* p <0,05.

Quatro dos pacientes com CHC não possuíam cirrose no início do seguimento, mas ao final da avaliação todos portavam esta complicação. A

maioria dos que não apresentaram CHC não tinha cirrose ao fim da avaliação 138/209 (66%;  $p < 0,0001$ ).

Com relação à sorologia nos pacientes com CHC, HBeAg ao diagnóstico de ICVHB esteve presente em 3, com *soroclearance* em apenas 1 caso e 2 pacientes apresentaram *soroclerance* de HBsAg. Dos 209 pacientes que não evoluíram com CHC, 69 possuíam HBeAg ao início, com 39 casos de *soroclearance* e 31 apresentaram *soroclearance* do HBsAg. Não houve associação entre perfil sorológico do VHB e desenvolvimento de CHC.

Foi realizada regressão logística univariada para avaliação dos fatores de risco de desenvolvimento de CHC na população de estudo, conforme apresentado na Tabela 3. Observou-se que o sexo masculino apresentou 7,879 mais chances para neoplasia (IC95%: 1,036-59,933;  $p = 0,0461$ ), enquanto a presença de cirrose ao início da análise aumentou risco em 21,531 vezes (IC95%: 6,585-70,401;  $p < 0,0001$ ). Os valores de PAGE-B e mPAGE-B, quando mais elevados, também foram relevantes para o desfecho em estudo ( $p = 0,0002$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente). A idade mostrou-se relevante tanto na análise uni como multivariada. Na análise por regressão logística multivariada, as variáveis que estiveram relacionadas à ocorrência de CHC na população de estudo foram idade ao diagnóstico da ICVHB (HR: 1,085; 95%CI: 1,034–1,149;  $p = 0,0009$ ), sexo masculino (HR: 8,298; 95%CI: 1,018-67,630;  $p = 0,0481$ ) e presença de cirrose ao diagnóstico (HR 11,72 IC95%: 3,346-41,052;  $p = 0,0001$ ) (Tabela 4).

**Tabela 3. Análise univariada dos fatores associados à ocorrência de CHC (n=224).**

| <b>Características</b>                | <b>HR</b> | <b>IC95%</b>   | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------------|-----------|----------------|----------------|
| <b>Homens</b>                         | 7,879     | 1,036-59,933   | 0,0461*        |
| <b>Idade ao diagnóstico</b>           | 1,076     | 1,037 - 1,117  | 0,0001*        |
| <b>Comorbidades</b>                   |           |                |                |
| <b>HAS</b>                            | 1,346     | 0,487-3,722    | 0,5669         |
| <b>Dislipidemia</b>                   | 0,677     | 0,215 – 2,130  | 0,5049         |
| <b>Doença renal crônica</b>           | 0,359     | 0,081 – 1,596  | 0,1783         |
| <b>Diabetes mellitus tipo 2</b>       | 1,484     | 0,472-4,666    | 0,4994         |
| <b>Ausência HBeAg+ ao diagnóstico</b> | 2,516     | 0,848 – 7,463  | 0,0962         |
| <b>Cirrose ao diagnóstico</b>         | 21,531    | 6,585 - 70,401 | <0,0001*       |
| <b>Ausência soroclearance HBsAg</b>   | 2,419     | 0,680 - 8,608  | 0,1727         |
| <b>PAGE-B inicial (valor)</b>         | 1,321     | 1,143 – 1,528  | 0,0002*        |
| <b>mPAGE-B inicial (valor)</b>        | 1,408     | 1,201 – 1,652  | <0,0001*       |
| <b>PAGE-B inicial (3 vs 1+2)</b>      | 5,870     | 2,107 – 16,352 | 0,0007*        |
| <b>mPAGE-B inicial (2 vs 1)</b>       | 9,261     | 1,115-76,947   | 0,0394*        |
| <b>mPAGE-B inicial (3 vs 1)</b>       | 39,123    | 4,707-325,188  | 0,0007*        |
| <b>mPAGE-B inicial (3 vs 1+2)</b>     | 9,125     | 3,084 – 27,000 | <0,0001*       |

Regressão logística univariada de Cox. CHC: carcinoma hepatocelular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança. \* p <0,05.

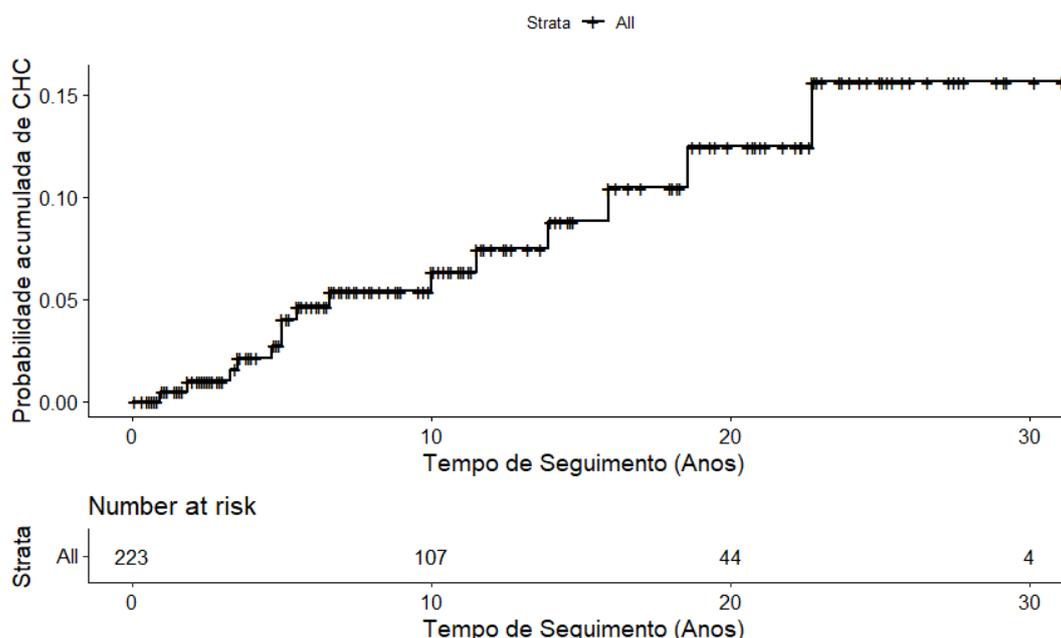
**Tabela 4. Análise multivariada de fatores associados à ocorrência de CHC (n=224).**

| <b>Características</b>        | <b>HR</b> | <b>IC95%</b>   | <b>Valor p</b> |
|-------------------------------|-----------|----------------|----------------|
| <b>Homens</b>                 | 8,298     | 1,018 - 67,630 | 0,0481*        |
| <b>Idade ao diagnóstico</b>   | 1,085     | 1,034 - 1,139  | 0,0009*        |
| <b>Cirrose ao diagnóstico</b> | 11,720    | 3,346-41,052   | 0,0001*        |

Regressão logística multivariada de Cox. CHC: carcinoma hepatocelular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança. \* p <0,05.

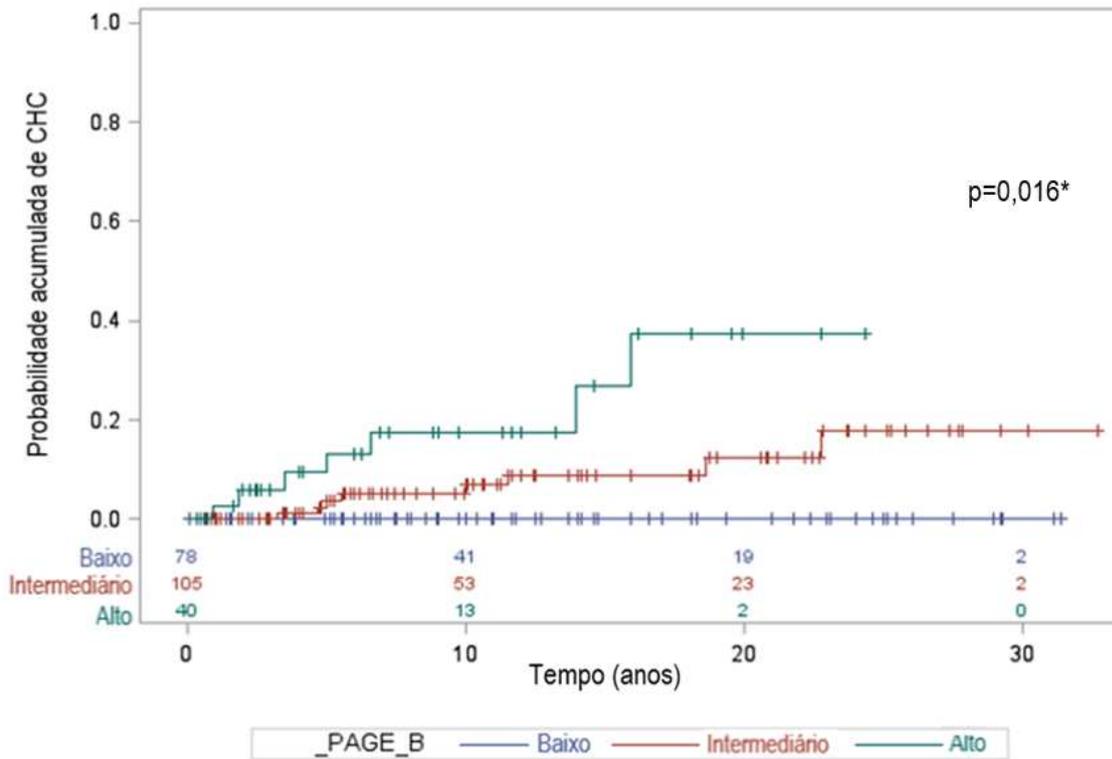
### 5.3 Incidência cumulativa de CHC e probabilidade acumulada de CHC pelos escores

Na Figura 2 pode-se avaliar a incidência cumulativa de CHC ao longo do seguimento, sendo 0,99%, 2,70% e 5,25% em 3, 5 e 7 anos, respectivamente. Nas Figuras 3 a 6, essa probabilidade acumulada de CHC é descrita com base nos escores de risco avaliados. Na Figura 3, log-rank foi calculado apenas entre risco intermediário e alto, pois não houve classificação de risco baixo neste escore. Tanto PAGE-B como mPAGE-B apresentam boa discriminação entre os subgrupos de risco ao longo do tempo e sua correlação com o desfecho de CHC, ou seja, quanto maior o escore de risco, maior a probabilidade acumulada para neoplasia, com diferença significativa entre esses subgrupos (risco baixo e intermediário vs. alto risco). Não foi possível realizar o agrupamento risco baixo vs. intermediário e alto por causa da ausência de baixo risco no PAGE-B e apenas 1 classificação dessa forma no mPAGE-B nos pacientes que desenvolveram CHC. É possível notar que o escore PAGE-B apresenta maior risco acumulado nos primeiros anos do seguimento associado ao subgrupo de alto risco quando comparado ao mPAGE-B, sendo em 3, 5 e 7 anos 5,72%, 13,29%, 17,63% vs. 2,7%, 9,82% e 18,12% respectivamente.



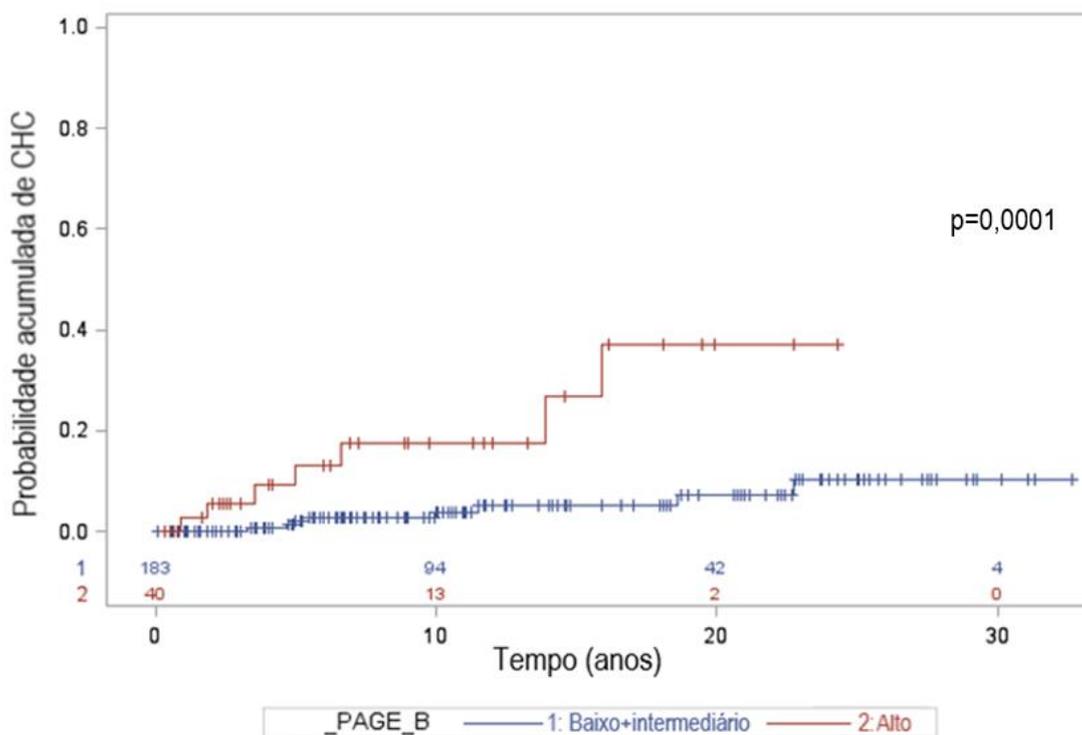
**Figura 2. Incidência cumulativa de CHC (análise global).**

CHC: carcinoma hepatocelular



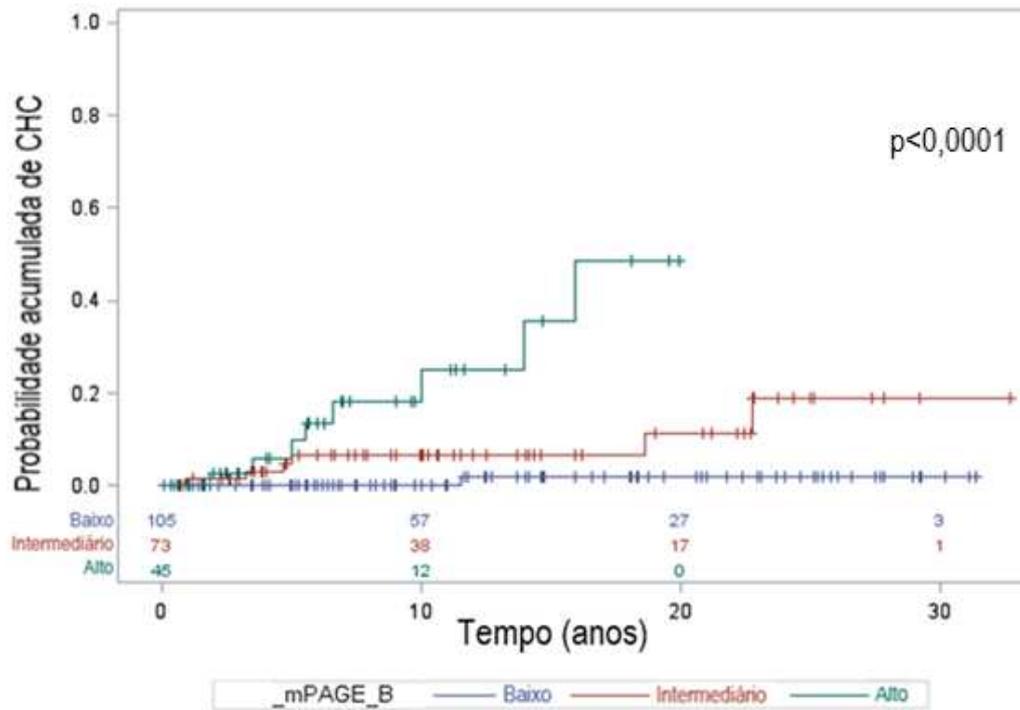
**Figura 3. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore PAGE-B .**

CHC: carcinoma hepatocelular. (\*Log-rank entre risco intermediário e alto)



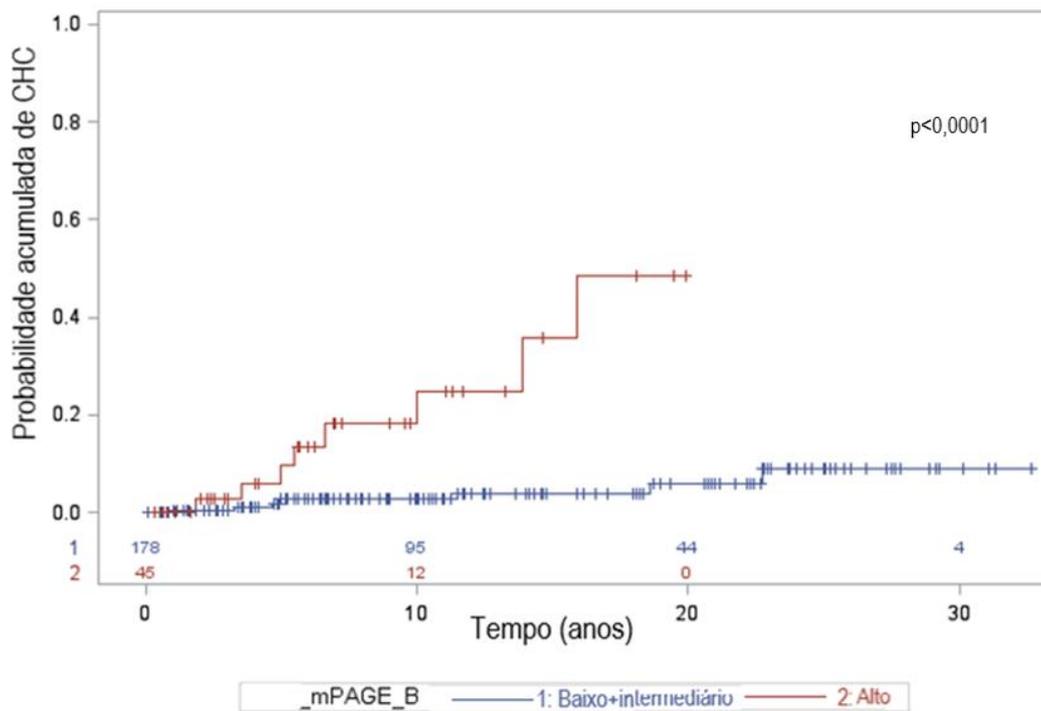
**Figura 4. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore PAGE-B (1=risco baixo+intermediário,2= risco alto).**

CHC: carcinoma hepatocelular. (Log-rank).



**Figura 5. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore mPAGE-B (Risco 1= baixo, 2= intermediário, 3= alto).**

CHC: carcinoma hepatocelular. (Log-rank).



**Figura 6. Probabilidade acumulada de CHC estratificada pelo escore mPAGE-B (2=risco baixo+intermediário, 3= risco alto).**

CHC: carcinoma hepatocelular. (Log-rank).

Na Tabela 5, é possível avaliar nos tempos 3, 5 e 7 anos a incidência cumulativa de CHC na população de estudo e as probabilidades estimadas através dos escores PAGE-B e mPAGE-B.

**Tabela 5. Incidência cumulativa global e probabilidade acumulada de CHC segundo os escores.**

| <b>Incidência cumulativa % (erro padrão)</b> |               |                |                |                |
|--|---------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Tempo</b>                                 | <b>3 anos</b> | <b>5 anos</b>  | <b>7 anos</b>  | <b>Valor p</b> |
| <b>Incidência cumulativa</b>                 | 0,99% (0,69%) | 2,70% (1,20%)  | 5,25% (1,72%)  |                |
| <b>Probabilidade acumulada</b>               |               |                |                |                |
| <b>PAGE-B 1<sup>¥</sup></b>                  | 0,0% (0,0%)   | 0,0% (0,0%)    | 0,0% (0,0%)    |                |
| <b>PAGE-B 2</b>                              | 0,0% (0,0%)   | 3,67% (2,08%)  | 5,01% (2,45%)  |                |
| <b>PAGE-B 3</b>                              | 5,72% (3,93%) | 13,29% (6,29%) | 17,63% (7,32%) |                |
| <b>mPAGE-B 1</b>                             | 0,0% (0,0%)   | 0,0% (0,0%)    | 0,0% (0,0%)    | <0,0001        |
| <b>mPAGE-B 2</b>                             | 1,45% (1,44%) | 6,57% (3,19%)  | 6,57% (3,19%)  |                |
| <b>mPAGE-B 3</b>                             | 2,70% (2,67%) | 9,82% (5,45%)  | 18,12% (7,50%) |                |
| <b>Comparação risco 1+2 vs. 3</b>            |               |                |                |                |
| <b>PAGE-B</b>                                |               |                |                |                |
| <b>1+2</b>                                   | 0,0% (0,0%)   | 2,08% (1,19%)  | 2,83% (1,39%)  | 0,0001         |
| <b>3</b>                                     | 5,72% (3,93%) | 13,29% (6,29%) | 17,63% (7,32%) |                |
| <b>mPAGE-B</b>                               |               |                |                |                |
| <b>1+2</b>                                   | 0,6% (0,6%)   | 2,70% (1,33%)  | 2,70% (1,33%)  | <0,0001        |
| <b>3</b>                                     | 2,70% (2,67%) | 9,82% (5,45%)  | 18,12% (7,50%) |                |

Teste de Log-rank. Risco 1= baixo, 2= intermediário, 3= alto. CHC: carcinoma hepatocelular. <sup>¥</sup> Não foi possível aplicar teste estatístico, apenas após agrupar 1+2 (p=0,016).

#### 5.4 Avaliação dos escores na predição de CHC

Na análise de risco, os pacientes que não tiveram CHC apresentaram medianas de PAGE-B e mPAGE-B respectivamente 12 e 9, menores que as medianas dos que evoluíram para neoplasia, 17 e 13 respectivamente (p=0,0002). Na Tabela 1 é possível ver a distribuição dos escores na população estudada, sendo a maioria classificada como risco intermediário pelo PAGE-B e risco baixo pelo mPAGE-B. Apenas um paciente classificado

inicialmente como baixo risco pelo mPAGE-B desenvolveu CHC, porém ao recalcular o escore 5 anos antes da neoplasia, o risco foi estratificado como alto e o escore inicial foi aplicado 11,5 anos antes do diagnóstico da neoplasia.

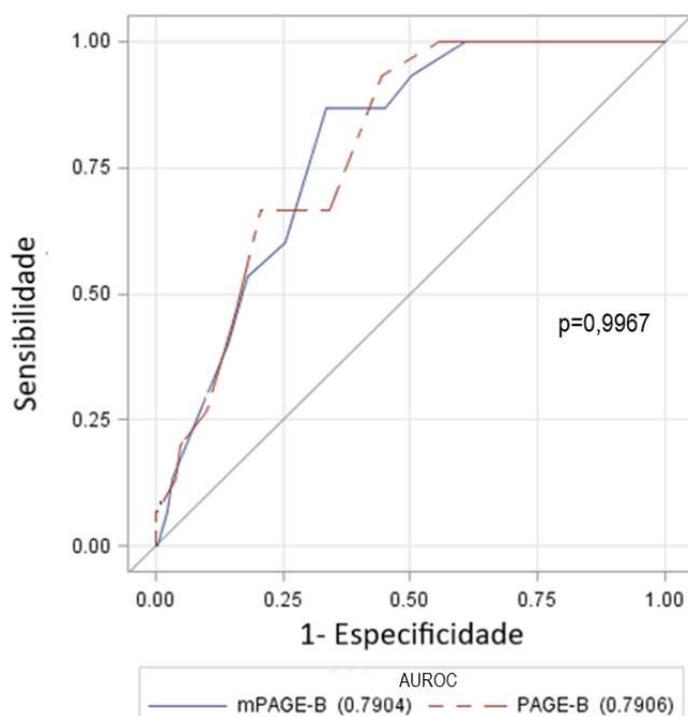
Avaliando os escores de risco usando o cálculo 5 anos antes do diagnóstico de CHC, os valores de mediana mantiveram-se mais elevados no grupo que desenvolveu CHC. Na avaliação do PAGE-B, os valores de mediana nos grupos que desenvolveram e não desenvolveram CHC foram 17,5 (12 - 24) e 12 (0 - 22), respectivamente ( $p=0,0002$ ). Na avaliação do mPAGE-B, os valores de mediana nos grupos que desenvolveram e não desenvolveram CHC foram 13 (10 - 17) e 9 (0 - 18), respectivamente ( $p=0,0002$ ). Na análise por regressão logística univariada de Cox utilizando o cálculo dos escores 5 anos antes da avaliação do desfecho, ambos escores foram significantes na predição de risco de CHC. Para o PAGE-B: HR: 1,335, IC95%: 1,149-1,552,  $p=0,0002$ , e para o mPAGE-B: HR: 1,452, IC95%: 1,212-1,741,  $p<0,0001$ .

A Tabela 6 apresenta os resultados referentes ao desempenho dos escores avaliados ao diagnóstico da ICVHB na predição de CHC e a Figura 7 apresenta as curvas ROC. Na análise da acurácia dos escores, pode-se notar que PAGE-B e mPAGE-B tiveram AUROC relevantes, de 0,7906 e 0,7904, respectivamente. O ponto de corte de ambos para otimização da probabilidade de desenvolvimento de CHC está localizado a partir do risco intermediário e não houve diferença entre os dois escores nessa predição ( $p=0,9967$ ). Notam-se altos VPN e razões de verossimilhança relevantes para os dois métodos. O desempenho dos escores PAGE-B e mPAGE-B nesta população também foi avaliado utilizando os pontos de corte dos estudos originais ( $>10$  e  $>13$ , respectivamente, Tabela 7).

**Tabela 6. Desempenho dos escores na predição de CHC.**

| Escore         | AUROC (IC95%)            | Ponto de corte | Acurácia  |
|----------------|--------------------------|----------------|---|
| <b>PAGE-B</b>  | 0,7906 (0,7007 – 0,8805) | >14            | Sensibilidade: 93,33%<br>Especificidade: 55,50%<br>VPN: 99,14%<br>VPP: 13,08%<br>RVP: 2,10%<br>RVN: 0,12% |
| <b>mPAGE-B</b> | 0,7904 (0,7026 – 0,8783) | > 10,5         | Sensibilidade: 86,67%<br>Especificidade: 66,51%<br>VPN: 98,58%<br>VPP: 15,66%<br>RVP: 2,59%<br>RVN: 0,20% |

AUROC: *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; CHC: carcinoma hepatocelular; IC: intervalo de confiança; RVN: razão de verossimilhança negativa; RVP: razão de verossimilhança positiva; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

**Figura 7. Curvas ROC dos escores.**

AUROC: *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

**Tabela 7. Desempenho dos escores na predição de CHC utilizando ponto de corte dos estudos originais.**

| <b>Escore</b>  | <b>AUROC (IC95%)</b>     | <b>Ponto de corte</b> | <b>Acurácia</b>   |
|----------------|--------------------------|-----------------------|---|
| <b>PAGE-B</b>  | 0,7906 (0,7007 – 0,8805) | >10                   | Sensibilidade: 100%<br>Especificidade: 37,32%<br>VPN: 100%<br>VPP: 10,27%<br>RVP: 1,6%<br>RVN: 0%         |
| <b>mPAGE-B</b> | 0,7904 (0,7026 – 0,8783) | > 13                  | Sensibilidade: 53,33%<br>Especificidade: 81,82%<br>VPN: 96,07%<br>VPP: 17,39%<br>RVP: 2,93%<br>RVN: 0,57% |

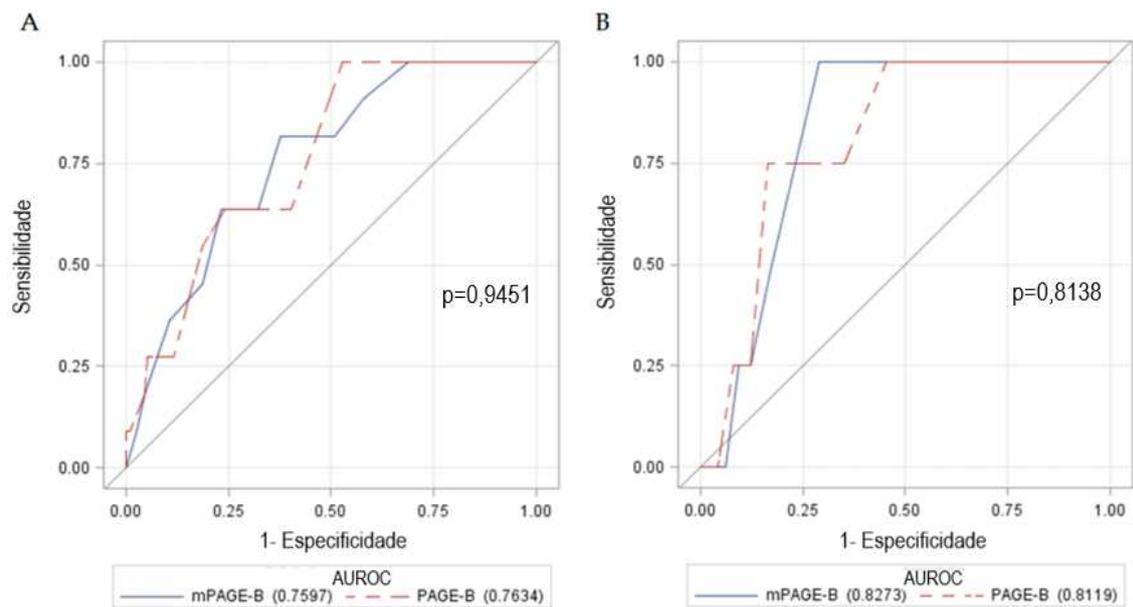
AUROC: *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; CHC: carcinoma hepatocelular; IC: intervalo de confiança; RVN: razão de verossimilhança negativa; RVP: razão de verossimilhança positiva; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

O desempenho dos escores também foi avaliado em relação ao tratamento do VHB durante acompanhamento, conforme apresentado na Tabela 8 e Figura 8. Nos pacientes que receberam tratamento, a AUROCs de PAGE-B e mPAGE-B foram 0,7634 e 0,7597, respectivamente ( $p=0,9451$ ); em pacientes sem terapia de VHB, os AUROCs foram 0,8119 e 0,8273, respectivamente ( $p = 0,8138$ ).

**Tabela 8. Desempenho dos escores iniciais estratificado por tratamento do VHB durante o seguimento.**

|   | <b>Escore</b> | <b>AUROC (IC 95%)</b>       | <b>Ponto de corte</b> | <b>Acurácia</b>  |
|---|---------------|-----------------------------|-----------------------|--|
| <b>Tratamento do VHB durante o seguimento</b> | PAGE-B        | 0,7634<br>(0,6395 - 0,887)  | >14                   | Sensibilidade:100%<br>Especificidade:47,32%<br>VPN: 100% VPP:15,71%<br>RVN:1,90% RVP:0,00%     |
|   | mPAGE-B       | 0,7597<br>(0,6276 - 0,8919) | >11                   | Sensibilidade:81,82%<br>Especificidade:62,50%<br>VPN: 97,22% VPP:17,65%<br>RVN:2,18% RVP:0,29% |
|   | PAGE-B        | 0,8119<br>(0,6558 - 0,9679) | > 17                  | Sensibilidade:75%<br>Especificidade:83,51%<br>VPN:98,78% VPP:15,79%<br>RVN:4,55% RVP:0,30%     |
|   | mPAGE-B       | 0,8273<br>(0,7306 – 0,9240) | >11                   | Sensibilidade:100%<br>Especificidade:71,13%<br>VPN:100% VPP:12,50%<br>RVN:3,46% RVP:0,00%      |

AUROC: *Area Under the Receiver Operating Characteristic*; IC: intervalo de confiança; RVN: razão de verossimilhança negativa; RVP: razão de verossimilhança positiva; VHB: vírus da hepatite B; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.



**Figura 8. Curvas ROC dos escores iniciais de PAGE-B e mPAGE-B estratificados por tratamento de VHB durante seguimento.** A: Pacientes que receberam tratamento para VHB ( $p=0,9451$ ); B: pacientes sem tratamento em acompanhamento. AUROC: *Area Under the Receiver Operating Characteristic*.

## 6. DISCUSSÃO

Tanto sexo como idade são elementos importantes na avaliação da ICVHB. Em todo o mundo, independente da endemicidade, já está bem descrita sua maior prevalência no sexo masculino e este fator está relacionado ao prognóstico, como maior risco de CHC, cirrose e óbito [5,11,22,50]. Provavelmente isso ocorre pela maior reativação do VHB no homem e pode refletir comportamento sexual de maior risco e/ou fenômenos hormonais [22,51]. O atual estudo confirma essa relação entre sexo, idade e CHC, evidenciando maior incidência da neoplasia no sexo masculino ( $p= 0,0112$ ) e em idades mais avançadas ao diagnóstico ( $p<0,0001$ ). Como já era esperado, também foi possível encontrar relação entre cirrose e CHC, uma vez que aquela condição é sabidamente fator de risco para a neoplasia [17,30].

Dentre as comorbidades avaliadas, HAS foi a mais prevalente (40,6%) tanto no grupo com como no grupo sem CHC. Provavelmente, isso aconteceu devido ao estudo ter sido aplicado em um hospital terciário, referência em transplante renal e com um quarto dos pacientes com doença renal crônica. Outros componentes que também contribuem para lesão hepática, principalmente na forma de doença hepática gordurosa não alcoólica, como DM tipo 2 e dislipidemia [52,53], estiveram pouco presentes nessa população. Talvez pela baixa prevalência não se encontrou significância estatística entre essas variáveis e o CHC, diminuindo também a contribuição para lesão hepática somada a existência da ICVHB.

Como o consumo de álcool esteve presente em apenas 13,6% da população e ausente nos que tiveram CHC, não houve impacto no desenvolvimento da neoplasia. A presença de HBeAg ao diagnóstico de ICVHB, em consonância com análise prévia de Yuen *et al.* (2009) [42], não teve impacto nesse desfecho, bem como *soroclearance* de HBeAg e HBsAg. Como se espera que a maioria dos pacientes que tinham indicação de tratamento tenham sido tratados (54,9%), esse achado poderia sinalizar que a sorologia não teria tanta relevância quando a condução clínica é adequada na predição de CHC; motivo pelo qual modelos de avaliação de risco em

pacientes com tratamento instituído não incluem carga viral, transaminase nem presença de HBeAg [54]. Na casuística do presente estudo foram descritos quatro pacientes que desenvolveram CHC, sem registro em prontuário de realização de tratamento para o VHB, sendo que ao final da análise, todos possuíam cirrose. As indicações de tratamento da hepatite crônica B e o arsenal terapêutico ofertado via Sistema Único de Saúde apresentaram significativas modificações nos últimos 20 anos, período englobado na avaliação do presente estudo. Porém, é importante destacar que a realização de tratamento ao longo do seguimento não esteve associada com o desenvolvimento de CHC nesta coorte. Talvez esse dado seja reflexo da condução adequada dos pacientes com a instituição de tratamento medicamentoso apenas naqueles com indicação. Outra possibilidade poderia estar relacionada ao número relativamente reduzido de pacientes incluídos neste trabalho, que pode ter impedido o achado da associação do tratamento do VHB com o desenvolvimento de CHC.

O CHC é uma das complicações mais temidas da ICVHB por ter alto impacto na morbimortalidade, por isso, muito empenho foi realizado para identificar e validar seus fatores preditores [5,29,46,55]. Alguns escores foram criados e validados ao longo do tempo, mas sempre com restrições, como a população estudada e a acessibilidade a determinadas variáveis, como carga viral do VHB [42,43] e análise de mutações na região *core promoter* do vírus [42]. O REACH-B [44], por exemplo, leva em consideração apenas pacientes sem cirrose, o que é limitação importante, considerando a quantidade de pacientes com ICVHB e tal complicação. Existem também escores que mensuram o risco de CHC em cirrose, porém com inclusão de outras etiologias [56,57], que dificulta a individualização da análise.

Escore validados mais recentemente, PAGE-B e mPAGE-B [29,46], incluem elementos preditores de fácil acesso como idade, sexo, plaquetas [29,46] e albumina [46] com cálculo prático para o cotidiano de atendimento. Além disso, foram desenvolvidos em portadores de ICVHB, independentemente da presença de cirrose. Por esses motivos e por avaliarem populações diferentes, foram selecionados para aplicação neste estudo. Foi possível notar nos estudos originais que a probabilidade acumulada de CHC

em 5 anos segundo a estratificação de risco foi maior no mPAGE-B do que no PAGE-B, provavelmente porque a incidência de CHC é maior na população asiática, com maior número de infectados por VHB e também maior transmissão vertical, logo, pacientes expostos há mais tempo ao efeito oncogênico. No presente estudo, essa probabilidade foi similar aos estudos originais nos pacientes classificados como risco intermediário e menor nos classificados como alto risco, evidenciando uma população com menor risco absoluto de CHC. Isso pode ter ocorrido também pela menor quantidade de pacientes avaliados. Com relação ao baixo risco, a análise é limitada, pois nenhum paciente fora classificado dessa forma tendo evoluído para CHC pelo PAGE-B e esse fato ocorreu em apenas 1 paciente assim classificado pelo mPAGE-B.

Ao aplicar esses escores no momento do diagnóstico de ICVHB, observou-se que possuíam medianas maiores de risco aqueles que evoluíram para CHC, sendo possível estabelecer um ponto de corte com boa acurácia nessa predição. Os resultados obtidos permitem inferir que, em pacientes com PAGE-B abaixo de 14 pontos e mPAGE-B abaixo de 10,5 pontos, pode-se quase praticamente afastar evolução em 5 anos para CHC devido ao alto VPN. Quando utilizado o ponto de corte dos estudos originais (Tabela 7), observou-se um ótimo desempenho do PAGE-B por aumentar a sensibilidade, perdendo pouco em especificidade, mas com VPN de 100%, valor exatamente igual ao estudo original. Já o valor de corte do mPAGE-B apresentou desempenho pior nesta população. Ao ser avaliado por Kim *et al.* (2018)[46], o mPAGE-B apresentou sensibilidade de 72,4% e valor preditivo negativo de 97,5% para ponto de corte 13 no grupo derivação, evidenciando pior aplicabilidade na atual população, embora com melhor desempenho ao utilizar ponto de corte 10,5 (Tabelas 6 e 7). Esse contraste pode ter ocorrido por diferenças entre as populações estudadas.

Em estudo conduzido por Yip *et al.* (2019) [58], o mPAGE-B apresentou AUROC relevante em 3 e 5 anos 0,79 (0,78-0,81) e 0,8 (0,79-0,81) respectivamente, sendo superior ao PAGE-B, diferente dos achados de Kirino *et al.* (2020) com discreta superioridade do mPAGE-B [55]. As AUROC da presente avaliação também apresentaram significância estatística, porém sem

diferença entre os dois escores. Essas divergências podem estar relacionadas ao desenho de estudo, como por exemplo, inclusão de pacientes em uso de tratamento e à população/ etnia avaliada.

Apesar desses achados, é importante destacar que os valores da AUROC podem não ser tão úteis clinicamente para análise de aplicabilidade dos escores de risco para CHC [59]. Como o principal benefício clínico desses escores é a identificação precisa de pacientes com ICVHB que precisariam ou não realizar rastreamento para CHC, o indicador ideal seria o VPN, que está naturalmente associado, mas não é idêntico ao valor da AUROC [59]. O VPN para ambos os escores foi elevado, com destaque para o PAGE-B (99,14%), fortalecendo a aplicabilidade na população estudada. As razões de verossimilhança positiva e negativa também se mostraram significativas nos dois escores, apresentando valores abaixo de 1 e próximo a 0 respectivamente. Apesar de o PAGE-B ter apresentado melhor sensibilidade, ele perdeu na especificidade.

Em estudo recente realizado no Brasil por Costa *et al.* (2022) [60], o ponto de corte do PAGE-B com melhor sensibilidade (0,875) e especificidade (0,582) para previsão de CHC em cinco anos foi 11. Na atual análise, o ponto de corte 14 apresentou sensibilidade de 0,933 e especificidade de 0,552. Estas diferenças podem ter decorrido das características da população do presente estudo, que excluiu pacientes com outras causas de hepatopatias (exceto álcool) e infecção por outros vírus. Apesar disto, o escore PAGE-B apresentou AUROC de 0,78, valor discretamente menor que o encontrado no presente estudo.

Nos pacientes que desenvolveram CHC, os escores foram também aplicados 5 anos antes do diagnóstico. Segundo Galle *et al.* (2018) [39], os pacientes devem ser reavaliados para risco de CHC, pois este pode alterar com o tempo. Nesta análise, notou-se que não houve alteração relevante na estratificação de risco de um modo geral, porém foi possível evidenciar que um paciente previamente classificado como baixo risco pelo mPAGE-B foi reestadiado para alto risco ao recalcular escore 5 anos antes do diagnóstico de CHC, indicando a importância de reavaliação quando o tempo de seguimento

for elevado. No caso desse paciente em específico, 11,5 anos já haviam se passado desde a estratificação inicial até a identificação da neoplasia, sendo que a população estudada apresentou tempo de seguimento mediano de 5,5 anos até tal desfecho.

Em estudo conduzido por Lee *et al.* (2019)[61], a probabilidade acumulada de CHC em 3, 5 e 7 anos entre pacientes sem cirrose foi 1,5%, 1,8% e 2,9%, respectivamente, enquanto entre pacientes com cirrose foi 9,0%, 15,4% e 23,4%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Na população atualmente estudada, englobando cirróticos e não cirróticos, a incidência cumulativa foi 0,99%, 2,70% e 5,25% respectivamente, apresentando valores intermediários provavelmente por englobar essas duas populações na análise. Ao avaliar essa probabilidade estimada de CHC pelos escores, percebe-se boa discriminação entre os subgrupos de risco e o acúmulo de risco ao longo do tempo, fortalecendo o uso desses escores para estimar risco ao longo do seguimento. Gokcen *et al.* (2022)[62] encontraram incidência cumulativa de CHC em 3 e 5 anos através do PAGE-B, de 0% e 0% para baixo, 1,2% e 1,5% para moderado e 11,7% e 12,5% para alto risco respectivamente (log-rank  $p < 0,001$ ), aproximando-se deste estudo apenas a previsão do alto risco em 5 anos. Porém, na população estudada por eles, incluíram-se apenas os que estavam em tratamento medicamentoso e os que possuíam cirrose descompensada. Na atual análise, quatro pacientes não possuíam cirrose ao diagnóstico de ICVHB e evoluíram para CHC com escores de intermediário e alto risco (exceto um caso classificado como baixo pelo mPAGE-B já discutido anteriormente), similar aos 11 pacientes com cirrose ao início, demonstrando que os escores podem ter boa predição em pacientes independente do grau de fibrose hepática, necessitando de estudos com maior número de pacientes para validação dessa hipótese.

O estudo apresenta algumas limitações. O desenho retrospectivo baseado nas informações registradas em prontuário, assim como dados faltantes, podem ter interferido nos resultados. A falta de avaliação de transaminases, níveis de alfa-fetoproteína, tabagismo, e de avaliação sistemática e temporal dos componentes da síndrome metabólica ao longo do período de seguimento também se mostra uma limitação do estudo. Além disto,

dados de estadiamento do CHC, tratamento implementado e mortalidade nesta população poderiam proporcionar análises adicionais. O número de pacientes incluídos também é uma limitação. Por outro lado, trata-se do primeiro estudo que avaliou o desempenho do escore mPAGE na população brasileira, com a ressalva de ser um serviço de saúde público terciário de referência.

No mundo, de uma maneira geral, a ICVHB é a principal causa de cirrose e esta é a principal predisponente para CHC [63,64]. No entanto, mesmo em pacientes com cirrose, o risco de desenvolvimento da neoplasia é variável, sendo necessário definir estratégia de vigilância de acordo com estratificações de risco para otimizar o diagnóstico precoce [65]. Somado a isso, com a pandemia COVID-19, o acesso aos instrumentos de saúde, como consultas médicas e realização de ultrassonografia de rastreamento de CHC tornou-se ainda mais restrito, evidenciando a necessidade de priorização nessa avaliação. O atual estudo demonstra boa aplicabilidade dos escores PAGE-B e mPAGE-B na população avaliada em um hospital universitário, com o diferencial de ter analisado pacientes independentemente da presença de cirrose e do uso de medicações para ICVHB.

A ICVHB é um problema mundial, com prevalência ainda alta e complicações que impactam negativamente na morbimortalidade, como o CHC. Visando identificar pacientes de maior risco nesta população, desenvolveram-se os escores PAGE-B e mPAGE-B.

Os dados do atual estudo mostraram que estes escores foram eficientes na avaliação também de brasileiros com ICVHB, podendo auxiliar na priorização do acesso aos instrumentos de saúde nas localidades onde existe essa dificuldade. Dessa forma, sugere-se o uso desses escores a cada 5 anos para estratificação de risco de CHC, podendo ser considerada a flexibilização do intervalo de rastreamento para pacientes classificados como baixo risco pelo PAGE-B e mPAGE-B. A importância de se manter rastreamento para CHC a cada 6 meses fica mais evidente ao analisarmos as probabilidades acumuladas dessa neoplasia nos grupos intermediário e alto risco ao longo do tempo. No entanto, fazem-se necessários estudos mais amplos, em diferentes populações de nosso país, para validar estes resultados.

## 7. CONCLUSÃO

1- Os escores PAGE-B e mPAGE-B tiveram AUROC relevantes na predição de CHC nos portadores de ICVHB atendidos no serviço, sem diferenças nas curvas ROC entre eles, com alto valor preditivo negativo;

2- A incidência cumulativa de CHC em 3, 5 e 7 anos foi de 0,99%, 2,70% e 5,25%, respectivamente. O tempo mediano de seguimento foi de 9 anos e a ocorrência de CHC esteve associada de maneira independente com sexo masculino, idade mais elevada e presença de cirrose ao diagnóstico da ICVHB;

3- A maioria dos pacientes com ICVHB em seguimento ambulatorial era homem, com idade média de 38 anos ao diagnóstico e quase um quarto deles tinha cirrose na avaliação inicial. A comorbidade mais prevalente foi HAS e, ao fim da avaliação, todos os pacientes que desenvolveram CHC tinham cirrose.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Li H, Yan L, Shi Y, Lv D, Shang J, Bai L. Hepatitis B Virus Infection: Overview. In: Tang H, editor. Hepatitis B Virus Infection, Molecular Virology to Antiviral Drugs. 1179th ed., Springer. 2020; 1–10.
- [2] Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014; 384:2053–63. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8).
- [3] Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*. 2009;49:13–21. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22881>.Hepatitis.
- [4] Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e HIVrais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. 1st ed. Brasília/DF. 2017; 119.
- [5] Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini AS, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.35>.
- [6] Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, Chen DS, Van Damme P, Abbas Z, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2018;3:383–403. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6).
- [7] Cheung KW, Lao TTH. Hepatitis B – Vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020;68:78–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.014>.
- [8] World Health Organization. Hepatitis B. c2021 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [9] Younossi Z, Kochems K, de Ridder M, Curran D, Bunge EM, Moerlooze L. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017;13:2695–706. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1353850>.
- [10] Alvarado-Mora MV, Pinho JR. Epidemiological update of hepatitis B, C and delta in Latin America. *Antiviral Therapy*. 2013;18:429–33. Available from: <https://doi.org/10.3851/IMP2595>.
- [11] Te HS, Jensen DM. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clinics in Liver Disease*. 2010;14:1–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.11.009>.

- [12] Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, Alessio L, Adinolfi LE, Sagnelli E, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21:11941–53. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.11941>.
- [13] Pinto CS, Costa GB, Allaman IB, Gadelha SR. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. *Scientific Reports*. 2021;11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93434-y>.
- [14] Ximenes RAA, Figueiredo GM, Cardoso MRA, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10-20 years after the beginning of vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;93:1341–8. Available from: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0216>.
- [15] Souto FJD. Distribution of hepatitis b infection in Brazil: The epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016;49:11–23. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>.
- [16] Zhou K, Contag C, Whitaker E, Terrault N. Spontaneous loss of surface antigen among adults living with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and pooled meta-analyses. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4:227–38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30308-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30308-X).
- [17] Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67:370–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
- [18] World Health Organisation. *Guideline For The Prevention, Care And Treatment Of Persons With Chronic Hepatitis B Infection*. 2015; 166.
- [19] Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma — epidemiologic considerations. *Hepatology*. 1982;2:21–6.
- [20] Tan ZM, Sun BC. Effects of antiviral therapy on preventing liver tumorigenesis and hepatocellular carcinoma recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19:8895–901. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i47.8895>.
- [21] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560–99. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.

- [22] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Springer India. 2016;10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>.
- [23] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
- [24] Ferraz ML, Strauss E, Perez RM, Schiavon L, Ono S, Pessoa M, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020;24:434–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.012>.
- [25] Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020;49:215–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.003>.
- [26] Coordenação-Geral de vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites virais. Departamento de doenças de condições crônicas e infecções sexualmente transmissíveis. Secretaria de vigilância e saúde. Ministério da saúde. Nota técnica nº 122/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS.2022;8.
- [27] Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:319–26. Available from: <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0045>.
- [28] Papatheodoridis GV, Chan HLY, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2015;62:956–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.002>.
- [29] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2016;64:800–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>.
- [30] Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1450–62. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
- [31] Sim HW, Knox J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. *Current Problems in Cancer*. 2018;42:40–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.10.007>.

- [32] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2019;16:589–604. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
- [33] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer today. c2020 [cited 2020]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- [34] Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76:681-693. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
- [35] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156:477-91. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>.
- [36] Russo FP, Zanetto A, Pinto E, Battistella S, Penzo B, Burra P, et al. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Where do we stand? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23010500>.
- [37] Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Viruses*. 2017; 9: 75.
- [38] Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 2016;36:1239–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13142>.
- [39] Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69:182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- [40] Wen N, Cai Y, Li F, Ye H, Tang W, Song P, et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *BioScience Trends*. 2022;16:20–30. Available from: <https://doi.org/10.5582/bst.2022.01061>.
- [41] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. *Liver Cancer*. 2021;10:181–223. Available from: <https://doi.org/10.1159/000514174>.

- [42] Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2009;50: 80–88.
- [43] Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1660-5.
- [44] Kong H, Yuen M-F, Chan L-Y, Chen C-J. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *WwwTheLancetCom/Oncology.* 2011;12:568–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/S1470>.
- [45] Poh Z, Shen L, Yang HI, Seto WK, Wong VW, Lin CY, et al. Real-world risk score for hepatocellular carcinoma (RWS-HCC): A clinically practical risk predictor for HCC in chronic hepatitis B. *Gut.* 2016;65:887–8. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310818>.
- [46] Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *Journal of Hepatology.* 2018;69:1066–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.018>.
- [47] Lok J, Agarwal K. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b: An update. *Viruses.* 2021;13. Available from: <https://doi.org/10.3390/v13071333>.
- [48] Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology.* 2018;69:154–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
- [49] Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br. J. Radiol.* 1999; 72: 29-34.
- [50] Cunha-Silva M. Análise retrospectiva da infecção crônica pelo vírus da hepatite B em 247 pacientes: fases evolutivas, tratamento e fatores de pior prognóstico [dissertation]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. 2016;73.
- [51] Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, Chan HLY, Lok ASF, Visvanathan K, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* 2020;5:406–17. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30344-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30344-9).
- [52] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver

disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73:202–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.

[53] Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;418:55–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.02.018>.

[54] Wu S, Zeng N, Sun F, Zhou J, Wu X, Sun Y, et al. Hepatocellular Carcinoma Prediction Models in Chronic Hepatitis B: A Systematic Review of 14 Models and External Validation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.040>.

[55] Kirino S, Tamaki N, Kaneko S, Kurosaki M, Inada K, Yamashita K, et al. Validation of hepatocellular carcinoma risk scores in Japanese chronic hepatitis B cohort receiving nucleot(s)ide analog. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2020;35:1595–601. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.14990>.

[56] Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, Brouwer WP, Maan R, Wong D, et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;68:92–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.033>.

[57] Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2020;73:1368–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.025>.

[58] Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Liang LY, Hui VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *European Association for the Study of the Liver*. 2020;72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.005>.

[59] Voulgaris T, Papatheodoridi M, Lampertico P, Papatheodoridis GV. Clinical utility of hepatocellular carcinoma risk scores in chronic hepatitis B. *Liver International*. 2020;40:484–95. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14334>.

[60] Costa AP, Silva MA, Castro RS, Oliveira AL, Júnior AM, Silva MC, et al. PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil. *Viruses*. 2022;14. Available from: <https://doi.org/10.3390/v14040732>.

[61] Lee HW, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. External validation of the modified PAGE-B score in Asian chronic hepatitis B patients

receiving antiviral therapy. *Liver International*. 2019;39:1624–30. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14129>.

[62] Gokcen P, Guzelbulut F, Adali G, Salturk AG, Ozturk O, Bahadir O, et al. Validation of the PAGE-B score to predict hepatocellular carcinoma risk in caucasian chronic hepatitis B patients on treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28:665–74. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i6.665>.

[63] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-73.

[64] World Health Organization. Global hepatitis programme. Global hepatitis report. World Health Organization. 2017. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report-2017/en/2017>.

[65] Nam JY, Sinn DH, Bae J, Jang ES, Kim JW, Jeong SH. Deep learning model for prediction of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis on antiviral therapy. *JHEP Reports*. 2020;2:100175. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100175>.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Anexo 1: Parecer CEP da Universidade de Campinas



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE ESCORES PREDITORES DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PORTADORES DE INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE B.

**Pesquisador:** DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 47626521.1.0000.5404

**Instituição Proponente:** Gastrocentro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.960.167

##### Apresentação do Projeto:

**Introdução.** A hepatite B é a infecção viral crônica mais comum no mundo. Sua transmissão ocorre pelas vias parenteral, sexual e vertical. É uma infecção incurável, muitas vezes necessitando de tratamento medicamentoso e está relacionada a complicações como cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e óbito. O risco de CHC pode ser avaliado através de escores preditores, como PAGE-B e mPAGE-B, que levam em consideração características clínicas e laboratoriais. Entretanto, são escassos os trabalhos nacionais que avaliaram o papel destes escores em nosso meio. **Objetivo.** Avaliar a aplicabilidade e a assertividade dos escores preditores de CHC (PAGE-B e mPAGE-B) nos portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite B atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Unicamp. **Métodos:** Estudo observacional e retrospectivo, a ser realizado através da revisão de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Unicamp. A partir dos dados obtidos dos prontuários e sistema laboratorial informatizado serão avaliadas as características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de cada paciente participante do estudo. A análise estatística será realizada na Câmara de Pesquisa do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com adoção do nível de significância de 5%, bicaudal. O trabalho será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. **INTRODUÇÃO** 2.1 Infecção crônica pelo vírus da hepatite B e carcinoma hepatocelular A hepatite B é a infecção viral crônica mais comum no mundo.<sup>1,2</sup> É causada por um vírus DNA, pertencente à família Hepadnaviridae e

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

composto por fita dupla incompleta.<sup>3,4,5</sup> Sua replicação ocorre por meio da enzima transcriptase reversa e, devido à estrutura circular covalentemente fechada e à capacidade de se integrar ao DNA dos hepatócitos, sua cura é um desafio ainda não alcançado.<sup>1,4,5,6,7</sup> A transmissão do vírus da hepatite B (VHB) ocorre principalmente por meio do sangue e fluidos corporais<sup>5</sup> e pode ser dividida em: horizontal (parenteral ou sexual) e vertical.<sup>4</sup> O diagnóstico da hepatite B é realizado a partir de marcadores sorológicos (HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgM e IgG) e pode ser dividido em infecção aguda e crônica. O HBsAg é o principal marcador, o primeiro a positivar na infecção aguda e passa a determinar infecção crônica quando presente no sangue por mais de 6 meses.<sup>1,2,5</sup> Entre 1 -2 semanas após a presença do HBsAg, há surgimento do Anti-HBc IgM seguido do Anti-HBc IgG, que são anticorpos contra o antígeno da região core do VHB (HBcAg), permanecendo apenas este último marcador a longo prazo.<sup>2,3</sup> HBeAg marca a replicação viral e a infectividade, também avaliadas através da reação em cadeia da polimerase (PCR-DNA), soroconvertendo para Anti-HBe quando há baixa taxa de replicação.<sup>2,3</sup> Conhecer e entender a sorologia da hepatite B é importante, pois combinada à avaliação das transaminases, quantificação da carga viral e grau de fibrose hepática permitem diagnosticar a fase evolutiva e prever o risco de complicação.<sup>1,5</sup> Dessa forma, é possível avaliar início da terapêutica (Quadro 1). Além de causar dano ao parênquima hepático de maneira não citopática<sup>4</sup> - através de necrose hepatocelular, inflamação e fibrose<sup>8</sup> -, o VHB é intrinsecamente oncogênico por sua característica de se integrar ao genoma humano, relacionando-se ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>1,2,5</sup> Essas lesões ocorrem principalmente devido aos episódios transitórios de inflamação hepática exacerbada e ativação de processo fibrogênico. Estima-se que um terço dos portadores de infecção crônica desenvolva complicações relacionadas ao VHB, como cirrose e CHC.<sup>3</sup> Os fatores que parecem influenciar nesses desfechos têm natureza viral (carga, genótipo e mutação), relacionada ao hospedeiro (idade, gênero, genética, status imune)<sup>3</sup> e ambiental.<sup>1</sup> Se não tratados, cerca de 25% dos portadores crônicos desenvolvem essas complicações, aumentando para 50% caso apenas gênero masculino seja avaliado.<sup>10</sup> 2.2 Carcinoma hepatocelular e escores preditores O tratamento da hepatite B visa a reduzir o risco de progressão da doença hepática para cirrose, CHC e óbito.<sup>11</sup> No entanto, ele não extingue a possibilidade de desenvolvimento da neoplasia hepática mesmo com resposta sorológica e virológica adequada.<sup>12,13</sup> Por isso, o CHC é o maior desafio no manejo da infecção crônica pelo VHB,<sup>14</sup> com incidência anual a cada 100 pessoas de 0,03 a 0,17 em portadores de infecção crônica inativa; 0,12 a 0,49 em pacientes com hepatite B crônica e 2,03 a 3,37 em cirróticos compensados pelo VHB.<sup>15</sup> Com o intuito de estabelecer um rastreio adequado que possibilite diagnóstico precoce e intervenções curativas no

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

CHC, foi estipulada uma periodicidade de 6 meses para avaliação do parênquima hepático com ultrassonografia.<sup>4,22</sup> Como é uma neoplasia potencialmente curável se descoberta precocemente e se relaciona com morbimortalidade,<sup>16</sup> a identificação e vigilância dos pacientes de alto risco são imprescindíveis.<sup>14</sup> Buscando discriminar variáveis que possam prever esse risco, Papatheodoridis et al. (2016)<sup>14</sup> elaboraram estudo que validou um escore preditor de CHC em 5 anos na população caucasiana com infecção crônica pelo VHB, denominado de PAGE-B. Ele é composto por idade, gênero e plaquetas, dividido da seguinte forma: baixo risco quando 9 pontos, risco intermediário 10-17 pontos e risco alto 18 pontos.<sup>14</sup> Este escore apresentou cindex de 0,82 e a incidência cumulativa de CHC em 5 anos de acordo com a classificação em baixo risco, intermediário e alto risco foi de 0%, 3%, e 17%, respectivamente.<sup>14</sup> Posteriormente, Kim et al. (2018)<sup>17</sup> acrescentaram albumina sérica ao escore, criando o mPAGE-B, que é categorizado como: baixo risco quando 8 pontos, risco intermediário >9-12 pontos e risco alto 13 pontos. Neste estudo, os autores descreveram que o escore teve AUROC (do inglês area under receiver-operating characteristic curve) de 0,82 na predição de CHC em cinco anos, valor significativamente maior que de outros escores avaliados (CUHCC, GAG-HCC, REACH-B, THRI e PAGE-B). JUSTIFICATIVA Idealmente, todo portador crônico de hepatite B deve ser submetido à ultrassonografia abdominal para rastreamento de CHC a cada 6 meses.<sup>4</sup> Entretanto, nem sempre o procedimento é acessível, e nesses casos, os escores podem ajudar na priorização e programação diagnóstica. Além disto, não existem estudos em nosso meio que avaliaram o papel destes escores de risco de CHC em pacientes com hepatite crônica B. Outro ponto importante é que a pandemia Covid-19 e restrições associadas impactaram negativamente nas consultas médicas por hepatite B, assim como na realização de ultrassonografias de abdome para rastreamento de CHC, como recentemente descrito por Toyoda et al. (2020) em pacientes dos Estados Unidos, Cingapura e Japão.<sup>18</sup> Desta forma, a avaliação da aplicação de escores de risco para CHC em portadores de hepatite crônica B podem ser ainda mais relevantes neste cenário atual de pandemia. Desenho do estudo e seleção dos participantes Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado através da revisão de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2021. Ao ser identificado paciente portador de durante as consultas, será explicado o caráter da pesquisa e solicitado anuência para avaliação de seu prontuário e inclusão no estudo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os dados a serem colhidos serão data de nascimento e do diagnóstico da infecção pelo VHB, gênero, albumina e plaquetas ao diagnóstico e 5 anos antes do possível diagnóstico de CHC, presença de HBsAg e HBeAg ao

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

diagnóstico e na última consulta, se houve tratamento de hepatite B, desfechos e suas datas de diagnósticos (cirrose, transplante hepático, CHC, óbito), presença de comorbidades e causas de óbito. Logo, os dados serão avaliados desde o início do seguimento até sua última consulta registrada em prontuário médico até janeiro de 2021. Os dados coletados serão inseridos em um banco de dados e posteriormente avaliados. Será garantido o sigilo, a confidencialidade e a privacidade dos participantes e dos dados obtidos através da utilização de planilhas codificadas, que apenas os pesquisadores terão acesso. A análise estatística utilizará estas planilhas codificadas. Os dados obtidos nesta pesquisa só serão utilizados para esse projeto de pesquisa. Classificação clínica e laboratorial As variáveis estudadas serão gênero, idade, presença de tratamento para hepatite B, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, lesão renal crônica, hepatite C e escores preditores de carcinoma hepatocelular (PAGE-B e mPAGE-B). Como desfecho, avaliaremos cirrose, CHC, transplante hepático e óbito. Os critérios diagnósticos para comorbidades serão definidos da seguinte forma: Diabetes mellitus tipo 2: glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada acima de 126mg/dL e 6,5% respectivamente, confirmados em segunda medição ou uso de medicações para controle glicêmico; Dislipidemia: HDL < 40mg/dL em homem, HDL < 50mg/dL em mulheres, LDL > 160mg/dL, triglicerídeos > 150mg/dL ou uso de estatina/fibrato; Hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial sistólica 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica 90mmHg em no mínimo duas consultas ou uso de anti-hipertensivos; Doença renal crônica: clearance estimado de creatinina 60 mL/min por no mínimo 3 meses ou presença de transplante renal; Coinfecção pelo vírus da hepatite C: carga viral positiva ou presença de tratamento em algum momento. Dois escores preditores para desenvolvimento de CHC em 5 anos serão utilizados para avaliação. Um deles, PAGE-B14, é composto por idade, gênero e plaquetas ao diagnóstico de infecção crônica pelo VHB e dividido da seguinte forma: baixo risco quando 9, risco intermediário 10-17 e risco alto 18. O mPAGE-B17 acrescenta albumina ao escore e é categorizado como: baixo risco quando 8, risco intermediário >9-12 e risco alto 13 (Quadro 2 e 3). A cirrose será diagnosticada através dos seguintes critérios: histologia hepática mostrando fibrose grau 4 na classificação de Metavir20 ou ultrassonografia com morfologia hepática sugestiva de cirrose, além da evidência de hipertensão portal pelo Doppler ou pela endoscopia digestiva alta. O diagnóstico de CHC foi estabelecido por biópsia ou através de exame de imagem trifásico (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) com a observação de lesão hipercaptante na fase arterial com lavagem rápida do contraste na fase portal e de equilíbrio.<sup>21,22</sup> 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, serão realizadas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.950.167

de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão (DP), valores mínimo, máximo e mediana. Para comparação de proporções será utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de medidas contínuas entre 2 grupos será aplicado o teste de Mann-Whitney. Para avaliar os fatores relacionados aos desfechos de interesse será utilizada a análise de regressão logística, modelos univariado e múltiplo com critério Stepwise de seleção de variáveis. Para avaliação do desempenho dos escores na predição de CHC, será avaliada sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN). Para avaliação da discriminação dos escores serão realizados gráficos de curva ROC (do inglês receiver-operating characteristic curve) e avaliadas as AUROC, com intervalo de confiança de 95%. Para avaliação da calibração dos escores, serão realizados gráficos de calibração e serão estimadas as pendentes / slope. Caso estatisticamente possível, será realizada validação interna por bootstrapping. O nível de significância adotado para os testes estatísticos será de 5%, bicaudal. A apresentação dos dados estatísticos será feita conforme declaração TRIPOD referente a modelos preditivos.<sup>23</sup> A análise estatística será realizada por biomédicos estatísticos da Câmara de Pesquisa do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

7. ORÇAMENTO O projeto de pesquisa será realizado com recursos próprios, estimando gastos de R\$ 5.000,00 (impressão de material, assistência estatística adicional caso necessário, formatação e publicação do trabalho).

8. ASPECTOS ÉTICOS O projeto de pesquisa será submetido na Plataforma Brasil para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp. Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir as diretrizes propostas, enfatizando o sigilo em relação à identidade dos pacientes. Também declaram que os dados serão utilizados apenas para fins de pesquisa, arquivados na UNICAMP e divulgados em congressos e revistas da área de saúde. O projeto só terá início após aprovação do CEP. Apesar de ser um estudo retrospectivo, sem intervenção, limitando-se a avaliar dados de prontuário de pacientes previamente catalogados no ambulatório de hepatites virais da Disciplina de Gastroenterologia da Unicamp, com manutenção da confidencialidade dos dados gerados, para os pacientes que ainda estiverem em seguimento no ambulatório e comparecerem em consulta médica regular no período de coleta de dados do estudo (conforme cronograma descrito no item 9), será aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### OBJETIVOS

- 1- Descrever as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com infecção crônica pelo VHB

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

atendidos no ambulatório de Hepatites Virais do Gastrocentro na disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);

2- Avaliar a prevalência de CHC nesta população e fatores associados;

3- Avaliar o desempenho dos escores preditores de CHC (PAGE-B e mPAGE-B) nos portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite B atendidos no serviço.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O risco desta pesquisa é a perda do anonimato e do sigilo dos dados. Para minimizar este risco serão adotados procedimentos de codificação dos registros coletados, de forma que o nome do paciente não fique disponível na planilha de trabalho dos pesquisadores após a consulta ao prontuário.

**Benefícios:**

Não há benefício direto para os participantes, mas o estudo contribui para o melhor entendimento científico da infecção crônica pelo vírus da Hepatite B e para identificar fatores que guiem as decisões médicas no futuro.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisadores: - Dra. Ana Caroline Ferreira da Silva (Médica, Pesquisadora executante, Orientada). - Prof.Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo (Médico, Docente do Departamento de Clínica Médica da FCM – UNICAMP, Pesquisador responsável, Orientador). - Dr. Marlone Cunha-Silva (Médico do Departamento de Clínica Médica da FCM – UNICAMP, Pesquisador participante). Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado através da revisão de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2021. Critérios de exclusão: uso ativo e significativo de álcool (> 20 g/dia para mulheres ou > 30g por dia para homens) no período de análise, outra hepatopatia crônica documentada, ou dada incompletos relacionados às variáveis estudadas. Haverá uso de fontes secundárias de dados - Será realizada revisão de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2021. TCLE: para os pacientes que ainda estiverem em seguimento no ambulatório e comparecerem em consulta médica regular no período de coleta de dados do estudo (conforme cronograma descrito no item 9), será aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- FolhadeRostoassinada27052021.pdf 27/05/2021: assinado pelo coordenador do gastro centro; tamanho amostral 350, patrocinador não se aplica.
- VinculoEquipeAnaCaroline.pdf 27/05/2021; VinculoEquipeMarlone.jpeg 27/05/2021 ; Vinculo\_Unicamp\_PesquisadorDanielMazo.jpeg 06/05/2021 : vinculo institucional dos 3 membros da equipe de pesquisa.
- - Oficio0652021DanielMazo.pdf 20/05/2021: responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo, em substituição da pesquisadora Ana Caroline Ferreira da Silva.
- Carta\_documentos\_CAPPesq27052021.pdf 27/05/2021: informação dos documentos enviados.

Para a presente versão:

- Resposta\_CAPPesq08082021.pdf 08/08/2021: refere atender as pendências e quais os documentos alterados.
- CRONOGRAMA\_atualizado08082021.pdf 08/08/2021: coleta de dados - Setembro - Novembro /2021
- Projeto\_de\_pesquisa\_atualizado08082021.pdf 08/08/2021: retira gradação de risco e adequa cronograma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Em consideração ao parecer anterior Número do Parecer: 4.850.293 de 15 de Julho de 2021, pesquisador adequa TCLE:

- Detalha coleta de dados:

"Descrição dos procedimentos que serão realizados.

Caso concorde em participar voluntariamente, sua participação consistirá em autorizar, ao assinar este termo, o uso de dados do seu prontuário para avaliação de prontuário médico e exames laboratoriais já realizados (como gênero, idade, presença de tratamento para hepatite B, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, lesão renal crônica, hepatite C, escores preditores de carcinoma hepatocelular, presença de cirrose, carcinoma hepatocelular e transplante hepático). Os dados serão avaliados desde o início do seguimento na UNICAMP até sua última consulta registrada em prontuário médico até janeiro de 2021 e serão utilizados apenas para este estudo, sendo armazenados por 5 anos após o término da pesquisa e então descartados."

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.950.167

- "Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados da pesquisa

Ao final da pesquisa, o Sr(a) tem direito a conhecer os resultados e conclusões da mesma. Para tanto, o acesso deverá ser solicitado diretamente a qualquer um dos profissionais responsáveis pela pesquisa."

- "Despesas e compensações:

Não há compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Fica assegurado ao paciente demandar por indenização caso venha a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme as leis do país."

Conclusão: projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.

- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.063-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                        | Situação |
|---|---|------------------------|------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1749655.pdf | 08/08/2021<br>11:54:56 |                              | Aceito   |
| Outros  | Resposta_CAPPesq08082021.pdf                  | 08/08/2021<br>11:54:20 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_08082021.pdf                             | 08/08/2021<br>11:50:25 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_08082021.docx                            | 08/08/2021<br>11:50:15 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_08082021destacadas_alteracoes.docx       | 08/08/2021<br>11:47:58 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| Cronograma  | CRONOGRAMA_atualizado08082021.pdf             | 08/08/2021<br>11:47:42 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_de_pesquisa_atualizado08082021.pdf    | 08/08/2021<br>11:47:32 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| Outros  | Carta_documentos_CAPPesq27052021.pdf          | 27/05/2021<br>17:35:05 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| Folha de Rosto  | FolhadeRostoassinada27052021.pdf              | 27/05/2021<br>17:29:16 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | VinculoEquipeAnaCaroline.pdf                  | 27/05/2021<br>17:25:07 | DANIEL FERRAZ DE CAMPOS MAZO | Aceito   |
| Declaração de   | VinculoEquipeMarlone.jpeg                     | 27/05/2021             | DANIEL FERRAZ DE             | Aceito   |

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887

**UF:** SP **Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.960.167

|   |  |                        |                                  |        |
|---|--|------------------------|----------------------------------|--------|
| Pesquisadores                                     | VinculoEquipeMarlone.jpeg                  | 17:24:39               | CAMPOS MAZO                      | Aceito |
| Declaração de concordância                        | Oficio0652021DanielMazo.pdf                | 20/05/2021<br>10:24:31 | Carlos Eduardo Cavalcante Barros | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | alteracaopesquisadorpricipal.pdf           | 13/05/2021<br>10:52:09 | Ana Caroline Ferreira da Silva   | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Vinculo_Unicamp_PesquisadorDanielMazo.jpeg | 06/05/2021<br>18:09:43 | Ana Caroline Ferreira da Silva   | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 09 de Setembro de 2021.

---

**Assinado por:**  
**Maria Fernanda Ribeiro Bittar**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8836 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

## 9.2 Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido

Página 1 de 3

### FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - FCM-UNICAMP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

1. NOME: \_\_\_\_\_

2. CONTATO: \_\_\_\_\_

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação De Escores Preditores De Carcinoma Hepatocelular Em Portadores De Infecção Crônica Pelo Vírus Da Hepatite B. Número do CAAE: 47626521.1.0000.5404

**Prof.Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo**- Médico, Docente do Departamento de Clínica Médica da FCM – UNICAMP, Pesquisador responsável, Orientador.

**Dra. Ana Caroline Ferreira da Silva**- Médica, Pesquisadora executora, Orientada.

**Dr. Marlone Cunha-Silva**-Médico do Departamento de Clínica Médica da FCM – UNICAMP, Pesquisador participante.

#### 1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Convidamos o(a) Sr(a). a participar dessa pesquisa, que avaliará fatores de risco para o surgimento de câncer hepático em pacientes que possuem infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Como a hepatite B pode causar um câncer chamado carcinoma hepatocelular, alguns fatores foram estudados para prever o risco de desenvolvimento desse tumor. O objetivo do estudo é avaliar se a presença desses fatores (como sexo, idade, albumina e plaquetas baixas no sangue) aumenta o risco de câncer de fígado na população brasileira que possui o vírus da hepatite B.

Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, garante seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo Sr(a)., sendo que uma via é sua.

#### 2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados.

Caso concorde em participar voluntariamente, sua participação consistirá em autorizar, ao assinar este termo, o uso de dados do seu prontuário para avaliação de prontuário médico e exames laboratoriais já realizados (como gênero, idade, presença de tratamento para hepatite B, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, lesão renal crônica, hepatite C, escores preditores de carcinoma hepatocelular, presença de cirrose, carcinoma hepatocelular e transplante hepático). Os dados serão avaliados desde o início do seguimento na UNICAMP até sua última consulta registrada em prontuário médico até janeiro de 2021 e serão utilizados apenas para este estudo, sendo armazenados por 5 anos após o término da pesquisa e então descartados.

#### 3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados no procedimento do item 2

O risco desta pesquisa para o Sr(a)., que é o participante da pesquisa, é a perda do anonimato e do sigilo dos dados. Para minimizar este risco serão adotados procedimentos de codificação dos registros coletados, de forma que seu nome não ficará disponível na planilha de trabalho dos pesquisadores após a consulta ao prontuário.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE CAMPINAS - FCM-UNICAMP**

**4 – Benefícios para o participante**

Não há benefício direto para o Sr(a), mas aquele que concordar em participar do estudo contribui para o melhor entendimento científico da doença que apresenta e para identificar fatores que guiem as decisões médicas no futuro.

**5 – Garantia de acesso**

A qualquer momento o(a) Sr(a), terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável é o Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo, que pode ser encontrada no endereço: Departamento de Clínica Médica, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brasil. Telefone: (19) 3521-8565. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, o(a) Sr(a), poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fem.unicamp.br.

**6 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição**

O(A) Sr(a) terá o direito de solicitar esclarecimentos dirigindo suas dúvidas a qualquer um dos investigadores a qualquer momento. O(A) Sr(a) é livre para decidir se quer participar ou não desse estudo. O(A) Sr(a) não está obrigado a nenhum compromisso, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem que isso implique qualquer tipo de prejuízo em relação ao tratamento que recebe ou receberá na instituição, ficando claro e garantido que terá direito a receber o mesmo tratamento dispensado aos demais pacientes do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Este termo de consentimento livre e esclarecido será elaborado em duas vias e ambas serão assinadas pelo Sr(a), e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

**7 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante**

Os dados obtidos no presente estudo serão tratados de forma anônima e somente os investigadores do estudo terão acesso a esses dados, que serão mantidos de forma estritamente confidencial. Fica assegurado o direito à confidencialidade, sigilo e privacidade do participante, conforme preceitua o código de ética médica.

**8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados da pesquisa**

Ao final da pesquisa, o Sr(a), tem direito a conhecer os resultados e conclusões da mesma. Para tanto, o acesso deverá ser solicitado diretamente a qualquer um dos profissionais responsáveis pela pesquisa.

**9 – Despesas e compensações:**

Não há compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Fica assegurado ao paciente demandar por indenização caso venha a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme as leis do país. A aceitação em participar do estudo não implica renúncia a esse direito. Não existem procedimentos relacionados a este estudo, apenas avaliação de informações médicas do tratamento realizado. Porém, se existir qualquer despesa eventual devido sua participação, ela será absorvida pelo orçamento da Pesquisa.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE CAMPINAS - FCM-UNICAMP****Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do participante)

**Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

### **9.3 Anexo 3: Artigo publicado.**

Este trabalho foi publicado no periódico internacional indexado *Viruses*:

Ferreira da Silva AC, Cunha-Silva M, Seva-Pereira T, Mazo DF. Evaluation of the Hepatocellular Carcinoma Predictive Scores PAGE-B and mPAGE-B among Brazilian Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Viruses*. 2022 Sep 5;14(9):1968. doi: 10.3390/v14091968. PMID: 36146774; PMCID: PMC9503912.