



Comportamento e complicações do Adenoma Hepático na gravidez A propósito de um caso clínico

Maria Inês Faria Brito

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Coorientador: Dr. Renato Silva Martins

abril de 2021

Dedicatória

Aos meus avós, José Luís e Maria Celeste...

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Dr. José Alberto Moutinho, pela disponibilidade e esclarecimentos que me deu ao longo da construção deste trabalho e pela confiança que depositou em mim.

Ao meu co-orientador, Dr. Renato Martins, pela disponibilidade demonstrada e pela capacidade de partilha da informação clínica e científica sobre o caso clínico descrito. Agradeço aos dois pela sugestão do tema, que se foi tornando cada vez mais do meu interesse, que me permitiu alargar os meus conhecimentos e pela possibilidade de crescer também como pessoa com a elaboração deste trabalho.

À Universidade da Beira Interior (UBI), em especial à Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) e a todo o corpo docente, pela minha formação académica, sobretudo na área da Ginecologia, que me permitiram aprender e ganhar particular interesse sobre esta área.

Aos meus pais, Paula e Daniel, por todo o apoio que me deram ao longo deste percurso e por me ensinarem a ser resiliente e determinada. Um obrigada especial à minha mãe, pelo seu enorme altruísmo e por me fazer, todos os dias, acreditar que posso fazer tudo aquilo a que me proponho. Obrigada por teres dado sempre tudo de ti para que eu possa cumprir os meus sonhos. À minha irmã, por me fazer ver que quem ama o que faz, fá-lo sem sentir desânimo e por me motivar a ser, no futuro, uma profissional de excelência, tal como ela é. Aos meus avós, pela força que, sem imaginarem, dão a todas nós e por todo o carinho e tempo que nos dedicam.

Aos meus amigos de Vila do Conde, por minimizarem toda a distância ao longo destes 6 anos e serem uma constante na minha vida. Um obrigada especial às minhas 'Brunas' pelo seu apoio incondicional e, por serem sempre um lugar seguro para onde voltar. Finalmente, à minha 'Panelinha', porque sem vocês não seria hoje a mesma pessoa e, possivelmente, não teria a mesma força para vencer as adversidades, nem saberia tão bem festejar as vitórias. Podia dizer que a Covilhã é uma segunda casa, mas vocês fizeram-me sentir, nesta cidade, mais do que em casa. Guardarei sempre todos os momentos em 'família' que partilhamos. Um obrigada especial aos meus colegas de casa, por sermos um apoio constante uns para os outros e por ajudarem a minimizar a saudade.

Obrigada a todos aqueles com que me cruzei ao longo deste percurso, que me marcaram e tornaram a pessoa que sou hoje. A minha maior gratidão a todos!

Resumo

O adenoma hepatocelular é um tumor hepático benigno raro que afeta principalmente mulheres em idade fértil. É, frequentemente, um achado incidental. Tipicamente associado ao uso prolongado da contraceção hormonal combinada, tem-se verificado cada vez mais a sua associação com outros fatores de risco, como a obesidade. As principais complicações do adenoma hepático são a hemorragia e a transformação maligna para carcinoma hepatocelular. O seu crescimento é sobretudo influenciado hormonalmente. Deste modo, o período da gravidez mostra-se especialmente propenso ao crescimento e rotura do adenoma, com potencial de complicações para a mãe e para o feto.

É apresentado um caso clínico de rotura espontânea de adenoma hepatocelular numa mulher grávida de 38 semanas. Esta gravidez resultou de procedimentos de procriação medicamente assistida. Na sequência de uma ida à Urgência, no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, por dor epigástrica intensa de surgimento súbito, que evoluiu para um quadro de síndrome de sofrimento fetal, realizou-se cesariana emergente. Durante a cesariana, verifica-se presença de hemoperitoneu e é detetada uma formação nodular hepática com aproximadamente 10 cm no lobo direito do fígado. Após a cesariana é realizada Tomografia Computadorizada Abdominal que confirma a presença de massa hepática no lobo hepático direito. No 9º dia pós-cesariana, a doente realizou exérese do segmento 5 do fígado e colecistectomia. A peça cirúrgica foi enviada para estudo histológico, tendo sido diagnosticado Adenoma Hepatocelular de tipo Inflamatório. A doente manteve vigilância com ecografia abdominal, estudo da função hepática e medição de alfa-fetoproteína de forma semestral nos primeiros dois anos após a resseção cirúrgica e, posteriormente, de forma anual. Durante o seguimento, não foram encontradas alterações ou novas queixas.

Partindo deste caso clínico, fez-se uma revisão da literatura sobre o adenoma hepático e sobre a evidência científica atual desta entidade. Destacam-se ainda as principais complicações do tumor, especialmente no período gestacional. Apesar de ser uma entidade rara, pelo risco hemorrágico e potencial de malignização, a sua apresentação clínica e complicações devem ser atempadamente reconhecidas. Acresce ainda que, na mulher grávida, pelo risco aumentado de rotura espontânea do tumor e pela possibilidade de complicações major para o bem-estar fetal e materno, deve ser considerado como uma hipótese diagnóstica e perante um diagnóstico prévio de

adenoma hepatocelular, o seu crescimento deve ser devidamente vigiado. A gravidez não está contraindicada em mulheres com adenomas de tamanho inferior a 5 cm.

Palavras-chave

Fígado;adenoma hepatocelular;gravidez;hemorragia;gestão do doente

Abstract

Hepatocellular adenoma is a rare benign liver tumour, mainly affecting women of childbearing age. It is often an incidental finding. Typically associated with the prolonged use of combined hormonal contraception, it is increasingly being associated with other risk factors, such as obesity. The main complications of hepatic adenoma are haemorrhage and malignant transformation to hepatocellular carcinoma. Its growth is mainly hormonally influenced. Thus, pregnancy is particularly prone to adenoma growth and rupture, with potential complications for the mother and foetus.

A clinical case of spontaneous rupture of hepatocellular adenoma in a 38-week pregnant woman is presented. This pregnancy resulted from medically assisted procreation procedures. Following a visit to the Emergency Department of the Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, for sudden intense epigastric pain, which evolved into a foetal distress syndrome, an emergency caesarean section was performed. During the caesarean section, the presence of hemoperitoneum was noted and a nodular hepatic mass of approximately 10 cm in the right lobe of the liver was detected. After caesarean section, an abdominal computed tomography scan was performed and confirmed the presence of a hepatic mass in the right lobe of the liver. On the 9th day after caesarean section, the patient underwent excision of segment 5 of the liver and cholecystectomy. The surgical specimen was sent for histological study and was diagnosed as inflammatory hepatocellular adenoma. The patient was kept under surveillance with abdominal ultrasound, study of hepatic function and alpha fetoprotein parameter every six months for the first two years after surgical resection and thereafter annually. During follow-up, no changes or new complaints were found.

Based on this clinical case, a review of the literature on hepatic adenoma and on the current scientific evidence of this entity was carried out. The main complications of the tumour also stand out, especially in the gestational period. Despite being a rare entity, due to the haemorrhagic risk and potential malignancy, its clinical presentation and complications must be timely recognised. Furthermore, in pregnant women, due to the increased risk of spontaneous rupture of the tumour and the possibility of major complications for foetal and maternal well-being, it must be considered as a diagnostic hypothesis and given a previous diagnosis of hepatocellular adenoma, its growth must be properly monitored. Pregnancy is not contraindicated in women with adenomas of less than 5 cm in size.

Keywords

Liver;hepatocellular adenoma;pregnancy;hemorrhage;management

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos	5
3. Métodos.....	7
4. Resultados.....	9
4.1. Caracterização do Adenoma Hepático	9
4.1.1. Etiologia do AHC	11
4.1.2. Classificação do adenoma hepático: subtipos moleculares de AHC.....	15
4.1.2.1. AHC com inativação do HNF1 α (H-AHC)	16
4.1.2.2. AHC de tipo Inflamatório (I-AHC)	16
4.1.2.3. AHC com activação da β -catenina (β -AHC).....	17
4.1.2.4. AHC com mutação Sonic hedgehog (sh-AHC).....	17
4.1.2.5. AHC de subtipo não classificado (U-AHC)	18
4.1.3. Curso natural do AHC e complicações	19
4.1.4. Diagnóstico de AHC.....	22
4.1.5. Gestão e Indicações Cirúrgicas do AHC	25
4.2. Gestão do AHC durante a gravidez.....	33
5. Descrição do Caso Clínico	41
6. Discussão.....	45
7. Considerações Finais.....	47
8. Referências Bibliográficas.....	49
9. Anexos	57

Lista de Figuras

Figura 1 - Quadro-resumo dos principais subtipos de AHC e suas principais características, retirado de (15).	18
Figura 2 - Flowchart com os principais passos no algoritmo de gestão dos doentes com suspeita diagnóstica de AHC, retirado de (27).	33

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características-chave das lesões em RM com contraste de acordo com o subtipo de AHC, para os subtipos H- AHC e I-AHC, de acordo com o descrito nos seguintes artigos: (6,15,16,29).	24
Tabela 2 - Tabela-resumo das indicações terapêuticas para o AHC, de acordo com de acordo com o descrito nos seguintes artigos: (6,16,17,27,40,46).	29

Lista de Acrónimos

CHC	Carcinoma Hepatocelular
HFN	Hiperplasia focal nodular
HNR	Hiperplasia nodular regenerativa
AHC	Adenoma Hepatocelular
CO	Contraceção oral
GGT	Enzima gama-glutamil transferase
FA	Fosfatase alcalina
AFP	Alfa-fetoproteína
PCR	Proteína C reativa
I-AHC	AHC de tipo inflamatório
H-AHC	AHC com inativação do HNF1 α
B-AHC	AHC com activação da β -catenina (β -HCA)
BI-AHC	AHC Subtipo misto I-AHC/B-AHC
sh-AHC	AHC com mutação <i>Sonic hedgehog</i> (sh-HCA)
SOP	Síndrome dos Ovários Poliquísticos
PAF	Polipose adenomatosa familiar
U-ACH	AHC de subtipo não classificado
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
DIU	Dispositivos intra-uterino
TC	Tomografia computadorizada
RM	Ressonância magnética
ETA	Embolização transarterial
ARF	Ablação por radiofrequência
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
PMA	Procriação medicamente assistida
SU	Serviço de Urgência
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
EFNT	Estado fetal não tranquilizador
DPPNI	Descolamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
RN	Recém-nascido
CC	Centímetros cúbicos

1. Introdução

O diagnóstico diferencial entre massas hepáticas primárias deve inicialmente subdividir-se entre causas benignas e em causas malignas, mais raras.(1) Um dos diagnósticos diferenciais do adenoma hepático é o carcinoma hepatocelular (CHC) bem diferenciado.(2)

As formações hepáticas benignas do fígado incluem alterações regenerativas proliferativas do fígado e processos tumorais de novo. As neoplasias benignas do fígado mais comuns, em termos de prevalência, são as seguintes: hemangioma, hiperplasia focal nodular, adenoma hepático e a hiperplasia nodular regenerativa.(3,4)

Os hemangiomas representam o tipo mais comum de tumores hepáticos benignos, estando presentes em 3 a 20% dos indivíduos saudáveis.(3,5) A maioria dos hemangiomas é detetada em mulheres entre a 3^a e a 4^a décadas de vida(4) com ratio mulher-homem de 6:1.(3) São sobretudo lesões assintomáticas e tipicamente inferiores a 5 cm.(4) A maioria surge na região subcapsular do lobo hepático direito(3) e é bem circunscrita. Derivam de células do endotélio vascular, com canais vasculares largos e múltiplos, suportados por paredes de colagénio(3) e como o suprimento sanguíneo provém da artéria hepática, o seu crescimento pode atingir os 20 cm de diâmetro. As complicações *major*, como a rotura espontânea, são bastante raras, mesmo para os tumores de maiores dimensões.(3)

A HFN (hiperplasia focal nodular) é a segunda lesão hepática benigna mais frequente, com uma prevalência ecográfica de 0.03%.(6) É uma lesão sólida policlonal, não capsulada e fibrótica(7) que se forma pela presença de um aumento do volume sanguíneo e consequente resposta hiperplásica do hepatócito. É mais frequente em mulheres entre a 2^a e 5^a décadas de vida.(6) São tipicamente achados incidentais e 74% dos casos são assintomáticos. Constitui o principal diagnóstico diferencial com o AHC, mas, ao contrário deste, o seu crescimento não é influenciado hormonalmente.(5) Na ecografia contrastada, podem distinguir-se as lesões de HNF das lesões típicas de AHC pelo aspeto típico destas lesões conhecido como '*spoke wheel appearance*' e que não está presente no AHC.(5,6) Histologicamente, contém nódulos de hepatócitos hiperplásicos separados por septos fibrosos, que a distingue do AHC, em que está ausente a fibrose. A afetação dos ductos biliares que ocorre na separação entre os septos e o parênquima na HFN, está ausente no AHC.(10) A rotura espontânea das lesões de HFN é considerada muito rara(6) e não se considera que haja potencial de transformação maligna das lesões, pelo que a

resseção cirúrgica está reservada unicamente para lesões em que não se consegue estabelecer um diagnóstico definitivo de certeza.(11)

A HNR (hiperplasia nodular regenerativa) é rara e consiste na transformação micronodular difusa do parênquima hepático, sem septos fibrosos.(5,12) Corresponde a 27% das causas de hipertensão portal intrahepática não cirrótica na Europa. Tipicamente é assintomática e não progressiva. Histologicamente, pode ser distinguida do fígado cirrótico pela ausência do tecido de colagénio perinuclear, típico da cirrose. As lesões de HNR distinguem-se do AHC pela nodularidade hepática difusa característica nas técnicas de imagem. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, devendo ser considerado na ausência de causas mais frequentes de hipertensão portal intra ou extra-hepáticas. (12)

Relativamente ao adenoma hepático, que será o foco desta revisão de literatura, desde a sua descoberta, tem crescido o interesse e estudo pela mesmo.(13–15) Apesar de ser uma entidade rara, com a banalização do uso de técnicas de diagnóstico de imagem e melhorias na qualidade das imagens obtidas, a sua incidência tem vindo a crescer.(6,15)

A relevância clínica deste tumor assenta também no facto de, ao contrário dos outros tumores hepáticos benignos, apresentar potencial hemorrágico e risco aumentado de transformação maligna.(3,16,17) Continua a ser considerado um desafio diagnóstico face ao complicado diagnóstico diferencial com lesões de CHC bem diferenciado.(18)

O Adenoma Hepatocelular (AHC) tem sido tipicamente associado a mulheres em idade fértil com toma prolongada de CO (contraceção oral) mas, apesar deste grupo ainda ser considerado como principal grupo de risco, cada vez mais fatores de risco são conhecidos e, não só neste grupo selecionado de doentes,(17,19,20) exigindo uma atualização de conhecimentos.

Adicionalmente, na mulher, a gravidez é um período de grandes alterações hormonais com influência no organismo.(21) Face às características histológicas e dado o seu crescimento ser sobretudo influenciado hormonalmente(6), o período da gestação e do puerpério acrescentam risco de rotura e aumentam a possibilidade de ocorrência de complicações, potencialmente fatais não só para a mãe como também para o feto.(7) Assim, torna-se crucial a melhoria do entendimento sobre este tumor e as suas complicações, sendo de principal interesse na Área da Ginecologia e da Saúde da Mulher.

Neste estudo, será feita uma revisão da literatura sobre o AHC, segundo as atualizações mais recentes acerca da sua etiologia e de acordo com as classificações mais atualizadas dos diferentes subtipos, focando no diagnóstico e na melhoria da gestão dos doentes. Será também descrito um caso clínico de uma doente seguida no CHUCB, pelas suas características particulares e pelo contexto raro do tumor.

2. Objetivos

Considerando o caráter raro do adenoma hepatocelular e que o seu crescimento é sobretudo influenciado por variações hormonais, esta entidade é raramente passível de observação em meio clínico. Contudo, a presença e crescimento deste tumor pode resultar em complicações graves para a saúde. Deste modo, a presente dissertação, a propósito de um caso clínico de adenoma hepático na gravidez, tem como principais objetivos:

- Realizar uma revisão da literatura, com exposição dos aspetos mais relevantes acerca do adenoma hepático, com principal enfoque na saúde da mulher grávida e, conseqüentemente, no período da gestação;
- Avaliar o possível impacto do diagnóstico de adenoma hepático na gravidez e na saúde da grávida, incluindo a análise do comportamento e complicações do tumor;
- Descrever um caso Clínico de Adenoma Hepático na Gravidez diagnosticado no CHUCB;
- Contribuir para um maior e melhor entendimento acerca desta condição e da gestão da mulher grávida com diagnóstico de adenoma hepático e encontrar aspetos que possam vir a melhorar o seguimento destas grávidas, aperfeiçoando as condutas de atuação clínica.

3. Métodos

Para a presente revisão bibliográfica, foi feita uma pesquisa de artigos nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Medscape*, entre fevereiro e dezembro de 2020.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “liver”, “hepatocellular adenoma” “pregnancy”, “hemorrhage” e “management”. Para a introdução, foi realizada uma pesquisa com as palavras-chave “liver” e “benign hepatic tumor”.

Foram considerados artigos de investigação e de revisão, em “Inglês” e não foi estabelecido nenhum limite temporal, face ao caráter raro da entidade estudada. Selecionaram-se no total 55 artigos, após a leitura dos seus *abstracts*, considerados relevantes para a realização desta investigação. Foram ainda consultados os dois últimos Consensos sobre Contraceção das Sociedades Portuguesas de Ginecologia, de Medicina da Reprodução e da Contraceção. Foram consultadas as páginas 1524 a 1526 do formato online da 11^a edição do “*Gastrointestinal and Liver Disease*” e as páginas 414 a 417 do formato online da 2^a edição da “*Encyclopedia of Gastroenterology*”. Partindo da análise destes, foi efetuada a presente revisão descritiva.

Para a descrição do caso clínico apresentado foi consultado o processo clínico de uma paciente, após parecer favorável por parte da Comissão de Ética para a Saúde do CHUCB (Anexo III).

4. Resultados

4.1. Caracterização do Adenoma Hepático

O adenoma hepatocelular (AHC) foi pela 1ª vez descrito como diagnóstico definitivo de certeza, em 1958, como um tumor encapsulado do fígado encontrado *post mortem*.(2)

Atualmente, sabe-se que é uma entidade bastante rara.(17) No entanto, os dados de prevalência não são congruentes na literatura e verifica-se que a mesma não tem vindo a ser atualizada no que diz respeito à epidemiologia deste tumor.(15) A prevalência reportada tem sido estabelecida entre 0.001 e 0.004% na Europa.(16) Alguns dados sugerem, contudo, que a prevalência pode atingir os 7 casos por 100000 habitantes.(6)

O adenoma hepatocelular é um tumor benigno de tipo epitelial(22) que surge de *novo* e que tem vindo a ser associado a vários fatores de risco,(17) sendo o seu crescimento considerado potencialmente suscetível à concentração de hormonas sexuais.(6,16,19) Assim, surge, por norma, após alterações hormonais ou metabólicas, indutoras da proliferação dos hepatócitos.(11)

A associação entre o diagnóstico de adenoma hepático e o uso de contraceptivos orais foi pela primeira vez descrita em 1973 por um grupo de investigadores norte-americanos.(13) Em mulheres com toma regular de contraceptivos orais, a incidência pode atingir os 34 casos por milhão de mulheres.(14)

Apesar da introdução de contraceção oral (CO) de baixa dosagem hormonal, não se verificou uma diminuição da incidência de adenomas hepatocelulares.(1,19) A deteção dos adenomas hepáticos em ecografia tem vindo a aumentar quer pela melhoria das técnicas ecográficas e uso mais frequente na prática clínica, como também pela incidência crescente da obesidade(15,23,24), um dos fatores de risco conhecidos para o surgimento e progressão das lesões.

O adenoma hepatocelular é uma lesão bastante mais frequente em mulheres, com um ratio mulher-homem de 10:1, sendo a população mais afetada mulheres em idade fértil, particularmente entre a terceira e a quarta décadas de vida.(6,16) Alguns estudos referem que a lesão pode surgir a partir da 2ª década de vida.(22)

Macroscopicamente, é um tumor liso e macio à palpação e a sua coloração pode variar entre branco e amarelo até tons mais acinzentados.(2). Nas secções de corte, é uma lesão

bem delineada e geralmente, não encapsulada.(11,16) Podem encontrar-se vasos hepáticos subcapsulares e podem estar presentes zonas heterogêneas de necrose ou hemorragia.(16)

Relativamente ao tamanho das lesões, podem variar entre milímetros e 30 cm, (16) com um tamanho médio de cerca de 8 cm.(1) Quanto maiores forem estas lesões, maior o risco de sintomatologia ou complicações associadas.(3)

A maioria das lesões deste tipo é uma lesão solitária no lobo direito do fígado.(6,22) As lesões tendem a ocupar uma posição subcapsular, mas podem ser pedunculadas para a superfície do fígado.(1) Geralmente, surgem na ausência de cirrose na quase totalidade dos casos.(10)

Os adenomas hepatocelulares são lesões com grande variabilidade clínica,(13,25) mas tipicamente assintomáticas.(26–28) Na população de doentes sem sintomas ou com sintomas inespecíficos, podem ser encontrados incidentalmente, mediante realização de exames imagiológicos abdominais para outros fins, o que acontece em 12 a 15% dos casos.(6,26) Segundo as *guidelines* norte-americanas de diagnóstico de adenoma hepatocelular,(17) esta percentagem pode chegar até 25% dos casos.

Nos casos sintomáticos, a dor abdominal no quadrante superior direito ou epigástrica é o sintoma maioritariamente descrito.(25) Esta dor pode surgir num contexto de hepatomegalia ou provocada por hemorragia ou necrose do tumor.(22) As lesões de maiores dimensões podem associar-se a sensação de plenitude, localizada sobretudo no quadrante superior direito, ou sensação de desconforto abdominal.(3) Na literatura, estão também descritos casos com náuseas e vômitos e, por vezes, irradiação da dor epigástrica para a zona interescapular e ombros, sendo necessário diagnóstico diferencial com colecistite.(13) Quando ocorre rotura do adenoma ou hemorragia, a dor epigástrica ou do quadrante superior direito pode estar associada a anemia ou progredir para choque hipovolémico.(6) Esta dor quando associada a eventos agudos é descrita como intensa, de início súbito, com duração entre 1 hora e 3 dias.(25) Alguns doentes descrevem também a sensação de massa na zona correspondente à localização hepática e, noutros casos, o tumor pode ser palpado.(14)

Analiticamente, podem estar aumentadas as enzimas de colestase e de citólise hepática secundariamente a necrose e hemorragia e, na presença de tumores de maiores dimensões, podem surgir aumentos simultâneos de GGT (enzima gama-glutamil transferase), FA (Fosfatase Alcalina) e das transaminases, sobretudo se estiver associada

esteatose hepática no parênquima hepático subjacente.(8,28) Contudo, estas alterações são incomuns na ausência de rotura do tumor.(24) No subtipo inflamatório de AHC, podem estar aumentados os marcadores inflamatórios, como a PCR (Proteína C reativa) e a contagem de leucócitos.(6,29) A AFP (alfa-fetoproteína) apresenta valores dentro da referência da normalidade nos doentes com AHC,(1,3) e aumentos progressivos da mesma podem sugerir transformação maligna da lesão para CHC.(30) Contudo, um valor de AFP dentro do limite de referência não exclui a malignização do adenoma, visto tratar-se de um marcador pouco específico da presença de CHC.(6,27)

Histologicamente, o AHC é um tumor monoclonal,(7) resultante da proliferação aumentada de hepatócitos e forma um aglomerado de cordões de hepatócitos, predispostos em padrão trabecular,(16) com alto conteúdo de glicogénio e gordura.(31) Podem ser encontrados, pequenos vasos de paredes finas circundando o tumor, sem outros elementos do trato portal, ductos biliares ou reação biliar presentes.(32) A atipia está, por norma, ausente nas células do tumor, excetuando-se o subtipo B-HCA, em que esta é frequente e onde está também aumentado o ratio núcleo-citoplasma.(29,32) Podem surgir células de *Kupffer* não funcionantes em pequeno número.(29)

Quando estão presentes entre 3 a 10 lesões de adenoma hepatocelular, num fígado de parênquima normal, falamos de uma entidade clínica específica, a adenomatose hepática.(6) A adenomatose tem sido associada principalmente às doenças de armazenamento de glicogénio e à *Diabetes Mellitus*.(10) O principal fator de risco associado ao surgimento destas lesões é a esteatose hepática, particularmente num contexto clínico de síndrome metabólico.(19,23) A adenomatose hepatocelular está associada a maior risco de complicações em comparação com o adenoma solitário.(29) Além disso, face à presença de múltiplas lesões dispersas, a resseção parcial torna-se difícil, optando-se, geralmente, pela resseção da lesão de maior tamanho ou dominante.(6) O único tratamento curativo nestes casos é o transplante hepático,(2) que pode ser efetuado em casos selecionados.(6)

4.1.1. Etiologia do AHC

Embora o mecanismo patogénico preciso que leva ao surgimento de AHC permaneça por descobrir, sabe-se que o surgimento e progressão destas lesões está associado a um conjunto de fatores de risco bem conhecidos,(5,23) nomeadamente por influência hormonal.(1,6) Podem surgir espontaneamente ou em associação com outras comorbilidades, nomeadamente doenças do armazenamento do Glicogénio ou Diabetes tipo MODY3. (29) Na Europa, estima-se que entre 18 e 25% dos casos surjam na ausência de fatores de risco.(20)

A associação entre a massificação da toma da CO, depois de 1960, e o acréscimo de incidência de AHC fez questionar a sua relevância como fator etiológico no surgimento destas lesões. Estudaram-se, em 1973, sete casos de pacientes com diagnóstico de AHC comprovado histologicamente e a única história comum entre eles era a toma de CO, embora a duração do uso fosse variável.(13)

Durante a década de 70, mantiveram-se estudos neste sentido, verificando-se que existia, efetivamente, uma associação forte entre o surgimento de AHC e o consumo de CO. O risco de aparecimento de AHC aumentava proporcionalmente com a duração da exposição e com a dose de estrogénios presente.(14) Este risco era maior caso o estrogénio sintético presente na pílula fosse o mestranol,(25) que já não é usado na atualidade.(33)

Atualmente, em Portugal, no que diz respeito à CO, é dada preferência à baixa dosagem de etinilestradiol, com valor inferior a 50 µg.(33) As pílulas atualmente comercializadas fixam o valor de etinilestradiol entre 15 e 35 µg, a que se sabe estarem associados menores riscos metabólicos e efeitos adversos.(34)

A incidência de AHC aumenta mais de 30 a 40 vezes entre as mulheres com toma prolongada de CO.(16) É estimado que este risco aumente 5 vezes depois de 5 anos de toma continuada e chega a ser 25 vezes superior após 9 anos. Verificou-se também que a população em maior risco de desenvolvimento de AHC inclui mulheres com idade superior a 30 anos, com toma de CO por um período de tempo maior que 2 anos.(2) Num artigo publicado sobre 221 casos de AHC seguidos no *Erasmus Medical Centre de Rotterdam*,(24) em 104 casos de AHC em mulheres verificou-se que, apenas 8 mulheres nunca tinham feito CO, uma percentagem que ronda os 7,6%.

A interrupção da toma de CO induz a regressão do tamanho do tumor, embora isso possa durar vários meses.(3,6) Num estudo *coorte retrospectivo* realizado entre 2005 e 2018 com uma amostra de 78 mulheres com diagnóstico definitivo de AHC e toma regular de CO,(35) concluiu-se que 98% das lesões estabilizaram ou regrediram de forma radiologicamente evidente entre a interrupção da toma e a nova avaliação radiológica realizada 6 meses depois. Concluiu-se também que as lesões de tamanho superior a 5 cm mostravam taxas de regressão mais rápidas e podiam diminuir para uma dimensão inferior a 5 cm, embora num período de tempo mais longo.

Contudo, o risco potencial de progressão para CHC a partir de lesões de AHC mantém-se mesmo anos após a cessação.(2,17) Deste modo, mesmo após a descontinuação do uso

de ACO em pacientes com tumores não sujeitos a ressecção cirúrgica, recomenda-se acompanhamento a longo prazo.(31)

A obesidade tem sido descrita como um dos fatores associados à tumorigênese hepática.(23,36) A obesidade abdominal e os restantes fatores de risco associados ao síndrome metabólico,(23)têm sido associados não só ao desenvolvimento como também ao crescimento das lesões.(6) Verificou-se que 70-95% dos pacientes obesos que desenvolveram lesões de AHC apresentam história pessoal pregressa de toma regular de CO.(17) Com o aumento da prevalência do excesso de peso e obesidade na população em geral e pela utilização de CO de menor dosagem, este fator de risco tem vindo a ganhar maior importância, diminuindo o impacto da CO como principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões de AHC.(28) Alguns estudos mais recentes indicam que a obesidade poderá também ajudar a explicar o aumento do número de casos de AHC com transformação maligna nos indivíduos de sexo masculino.(36)

Os mecanismos que se pensa estarem envolvidos na patogenia do AHC em indivíduos com excesso de peso ou obesos são os seguintes:

- Num contexto de síndrome metabólico com hiperinsulinemia e resistência à insulina, há indução da proliferação celular e inibição da apoptose no fígado, potenciando o crescimento descontrolado dos hepatócitos o que, conseqüentemente, poderá causar progressão do tumor;(23)
- Nas pessoas com esteatose hepática, favorecem-se reações de stress oxidativo, com indução de processos inflamatórios e pró-tumorais, o que causa maior ativação da enzima aromatase, com aumento dos níveis de estrogénios e posterior estimulação do crescimento tumoral;(23)
- Os níveis aumentados de adipocitocinas no sangue periférico em indivíduos obesos, provocam sobreativação da interleucina 6, que funciona como fator de risco para a transformação maligna do AHC.(19)

Verifica-se uma maior incidência de adenomatose e adenomas bilobares em pacientes obesos e as lesões, quando solitárias, apresentam dimensões maiores.(35)

Adicionalmente, há um aumento da associação de lesões de AHC com o uso de esteroides anabolizantes androgénicos.(6) Os esteróides androgénicos sintéticos são usados como terapêutica na reposição de hormonas sexuais em patologias como, por exemplo, o atraso pubertário e como tratamento adjuvante em alguns tipos de cancro da mama. No entanto, tem aumentado o uso indevido destas substâncias entre atletas e *bodybuilders*,

com o objetivo de aumentar rapidamente a massa muscular. Consequentemente, aumentou a incidência de AHC, principalmente em homens, que procuram também aproveitar os efeitos virilizantes das mesmas.(37) Uma vez que o fígado expressa recetores estrogénicos e androgénicos, acredita-se que o aumento destes derivados sintéticos da testosterona no organismo, induza a estimulação descontrolada dos hepatócitos, contribuindo para uma proliferação celular aumentada e para o desenvolvimento de AHC.(29,37)

O risco de surgimento destes tumores é proporcional à dosagem cumulativa de andrógenos e, tipicamente, os tumores surgem depois de 5 a 15 anos de toma contínua destas substâncias. (37) Após a cessação da toma, o tamanho das lesões tem tendência a regredir.(29) Não obstante, tal como se verifica após a cessação da CO, mesmo após a interrupção da toma de androgénios, mantém-se o risco potencial de malignização.(2,17) Deste modo, os indivíduos suspeitos de abuso de esteroides androgénicos deverão ser monitorizados e seguidos, no sentido de prevenir futuras lesões hepáticas, benignas ou malignas.(6,37)

É importante salientar que as pessoas com uso de longa duração de testosterona como terapêutica para desordens de identidade de género mulher-homem são também uma população de risco para o desenvolvimento deste tipo de tumor benigno que, por isso, deve ser vigiada.(38)

A incidência de AHC está ainda aumentada em doentes com anemia aplásica, anemia de *Fanconi* e hemoglobinúria paroxística noturna, cujo tratamento para a sua doença primária inclui esteróides androgénicos.(16,38)

Existem na literatura relatos de casos de AHC diagnosticados em pacientes com níveis aumentados de androgénios endógenos ou desequilíbrios nas hormonas sexuais, como na Síndrome de *Klinefelter* ou na Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP).(6,16,28)

Outras etiologias responsáveis pelo aparecimento de AHC incluem síndromes genéticas, tais como a polipose adenomatose familiar (PAF), Diabetes de tipo MODY3, hemocromatose, beta-talassemia e a síndrome de *Mcbune Alright*.(7,19) A presença de anormalidades estruturais da vasculatura hepática ou *shunt* venoso porto-sistémico podem predispor ao surgimento de AHC.(28)

Nas doenças de armazenamento do glicogénio, o risco a longo prazo de aparecimento de AHC é particularmente elevado,(20) sobretudo nos tipos Ia e III.(17) A incidência de AHC nesta população situa-se entre ao 16 os 74%.(6) Há uma predominância clara no

sexo masculino e o risco é maior após os 25 anos de idade.(11) O risco de transformação maligna para CHC está aumentado,(6,31) pelo que estão recomendadas ecografias anuais antes dos 10 anos e bianuais depois dessa idade. Apesar de os tratamentos invasivos nestes doentes estarem associados a taxas maiores de morbilidade, a estratégia de primeira linha passa pela ressecção tumoral ou pelo transplante hepático.(16) Verifica-se, contudo, diminuição do tamanho tumoral com otimização dietética e controlo apertado dos níveis de insulina, glicemia e glicogénio.(22)

4.1.2. Classificação do adenoma hepático: subtipos moleculares de AHC

A análise da correlação entre genótipo e fenótipo no AHC permitiu que se identificassem diferentes vias moleculares na tumorigénese e deu origem a classificações baseadas em aspetos morfológicos e imunohistoquímicos.(7) Ao longo das últimas 2 décadas, foram desenvolvidos marcadores moleculares específicos, cuja presença ou ausência acarreta diferentes implicações clínicas na gestão e *follow-up* dos doentes com AHC, particularmente no que diz respeito à decisão cirúrgica.(32,39) Complementarmente, a subclassificação dos adenomas permitiu associar a cada subtipo características imagiológicas distintas.(39)

Em 2007, definiram-se, pela primeira vez, critérios de classificação e nomenclatura para diferenciar em subtipos o AHC, que foram adotados pela *Organização Mundial de Saúde*.(8, 36) Esta subclassificação molecular considerava os seguintes 4 subgrupos: AHC com inativação do HNF1 α ; AHC com ativação da β -catenina; AHC de tipo inflamatório e um quarto subgrupo não classificável.(32) Em 2016, as *guidelines* europeias para a gestão clínica de tumores hepáticos benignos da *European Association for the Study of the Liver*,(16) reconheciam que, ao contrário do que acontecia com as mutações das vias HNF1 α e β -catenina que eram mutuamente exclusivas, as mutações das vias JAK/STAT e da via do gene da β -catenina poderiam coexistir na mesma lesão,(20) dando origem a um novo subtipo de AHC, o subtipo misto Inflamatório/ β -catenina - BI-HCA.(39)

Mais recentemente, em 2017, foi identificado um sexto subtipo de AHC, com ativação da via *sonic hedgehog*,(40) previamente classificado como de tipo não classificável, o subtipo sh-HCA. Neste estudo, foram ainda analisadas 533 amostras de lesões de AHC pós-biopsia ou após ressecção cirúrgica e verificou-se que, dentro do subtipo misto, poderiam existir mutações do exão 3 ou dos exões 7 ou 8 da via do gene da β -catenina.

De acordo com essas novas classificações, os subtipos com inativação do HNF1 α e inflamatório são os mais frequentes, com uma incidência de cerca de 34% cada. Contudo, as *guidelines* europeias ainda não foram atualizadas de modo a incluir esta nova classificação e devem ser realizados mais estudos para que se possa validar a mesma e ajustar as recomendações para cada subtipo à prática clínica.(18,40)

4.1.2.1. AHC com inativação do HNF1 α (H-AHC)

O gene HNF1 α é um fator de transcrição envolvido na diferenciação dos hepatócitos e no controlo do metabolismo,(16) e a sua inativação leva a uma sobre-ativação da lipogénese ,(15) tornando a esteatose mais específica deste subtipo.(39) A maioria destas mutações é somática, enquanto as germinativas estão associadas a condições hereditárias, particularmente Diabetes de tipo MODY3 e adenomatose,(16) o que justifica aconselhamento genético perante um diagnóstico.(29) Este subtipo é quase exclusivamente encontrado em mulheres e cerca de 90% apresenta história progressiva de toma de CO.(41) Corresponde ao subtipo mais indolente, sendo frequentemente detetado incidentalmente.(29) O padrão característico é a ausência nos hepatócitos tumorais dos genes controlados pelo HNF1 α , em contraste com uma expressão aumentada destes genes no fígado livre de tumor.(16) A transformação maligna destas lesões é rara.(6)

4.1.2.2. AHC de tipo Inflamatório (I-AHC)

A sua formação associa-se à ativação sustentada das vias da transdução de sinal e da via ativadora da transcrição,(6,29) responsáveis pela inflamação observada nos hepatócitos tumorais deste subtipo.(19) Está geralmente associado a obesidade ou à presença concomitante de síndrome metabólico e pode também surgir em contexto de consumo abusivo de álcool.(16) O AHC telangiectásico, antigamente reconhecido como HFN telangiectásica, foi reclassificado como AHC inflamatório pelas similaridades moleculares.(6) Este tipo de lesões é frequentemente mais sintomático, tendo risco aumentado para hemorragia e necrose. (17) Constitui o subtipo com maior risco hemorrágico.(29) A nível histológico, este subtipo caracteriza-se por apresentar infiltrados inflamatórios, dilatação dos sinusóides hepáticos e vasos sanguíneos distróficos.(6) A presença de reação ductular pode dificultar o diagnóstico diferencial com HFN.(39) Na imunohistoquímica, salienta-se a expressão de proteínas de fase aguda, nomeadamente PCR e proteína amilóide A sérica.(16) Tendencialmente, as lesões têm localização subcapsular e maiores dimensões. (6) Podem surgir anemia crónica e níveis aumentados de fibrinogénio(16) e também de GGT e FA, especialmente quando ocorre hemorragia. Podem desenvolver-se quadros de Síndrome Inflamatório Sistémico com febre e aumentos acentuados da leucocitose e PCR.(29)

4.1.2.3. AHC com ativação da β -catenina (β -AHC)

Corresponde a 10% dos casos de AHC diagnosticados, sendo a mutação do exão 3 responsável por 7% dos casos e a mutação dos exões 7 ou 8 por apenas 3%.(6,15,40) É causado por uma mutação no gene da β -catenina, que leva à ativação sustentada da proteína β -catenina, com proliferação descontrolada dos hepatócitos.(29) A β -catenina é o oncogene ativado mais frequentemente no AHC, causando maior risco de transformação maligna para CHC neste subtipo.(6) Os homens apresentam risco aumentado para a ativação da β -catenina, tornando-se mais suscetíveis para a malignização das lesões de AHC.(26) Está frequentemente associado a doenças do armazenamento do glicogénio, administração de hormonas androgénicas e à PAF.(29) De modo geral, não está associado a esteatose nem à presença de infiltrados inflamatórios.(15)

Verificou-se que as mutações nos exões 7 ou 8 do gene da β -catenina surgem geralmente em pessoas mais jovens e não aumentam o risco de malignização.(39) Contrariamente, as mutações no exão 3, por apresentarem uma ativação completa da via da β -catenina, estão associadas a maior risco, surgindo mais frequentemente em indivíduos com utilização abusiva de hormonas andrógenas ou com doenças vasculares hepáticas concomitantes.(6)

Apesar de este e o subtipo BI-HCA serem aqueles com maior risco conhecido para transformação maligna, desconhece-se atualmente se a presença de mutações na via da β -catenina é um fator de risco independente dos outros fatores de risco conhecidos, como o sexo masculino, tamanho da lesão ou taxa de crescimento do tumor.(16) No entanto, acredita-se que 5 a 10% destes tumores acabarão por sofrer transformação maligna, na ausência de resseção cirúrgica.(17)

O β -HCA pode apresentar morfologia variável, podendo apresentar-se quase sem características diferenciadoras específicas ou surgir com *ratio* núcleo-citoplasma aumentado, atipia nuclear e displasia.(6,15,39) O aparecimento de colestase e de formações pseudoglandulares é comum,(16) dificultando o diagnóstico diferencial com CHC bem diferenciado.(29) Imunohistoquimicamente, é característica uma expressão aumentada da enzima Glutamina-sintetase juntamente com uma acumulação de β -catenina no núcleo dos hepatócitos.(15)

4.1.2.4. AHC com mutação Sonic hedgehog (sh-AHC)

Representa um total de 4% das lesões compatíveis com AHC.(6,15,39) No fígado, a via molecular *sonic hedgehog* está envolvida no metabolismo e regeneração dos lípidos.(40)

Como principal fator de risco, tem sido descrita a exposição aumentada a estrogénios, quer endógenos como, por exemplo na obesidade, ou exógenos, associada sobretudo à toma de CO.(40) Apresenta risco hemorrágico aumentado e, daí, advém a sua importância clínica.(41)

4.1.2.5. AHC de subtipo não classificado (U-AHC)

Representa um total de 7% das lesões de AHC,(6,15,40) contudo desconhecem-se as vias moleculares para a sua formação, dado estarem ausentes características histológicas ou radiológicas específicas e diferenciadoras.(16,39)

De seguida, inclui-se um quadro-resumo com os principais subtipos de AHC e as suas principais características diferenciadoras.

	<i>HNF1A</i> inactivation	Weak β -catenin activation	JAK/STAT Pathway activation	β -catenin activation	Sonic Hedgehog activation	No mutations
Molecular definitions	<i>HNF1A</i> mutations	<i>CTNNB1</i> mutations exon 7 or 8	<i>IL6ST</i> , <i>STAT3</i> , <i>FRK</i> , <i>GNAS</i> , <i>JAK1</i> , <i>ROS1</i> mutations	<i>CTNNB1</i> mutations exon 3 Rare <i>APC</i> mut.	<i>INBHE/GLI1</i> fusion	No mutations
HCA classification	HNF1A 34%	β-catenin exon 7/8 3%	Inflammation 34%	β-catenin exon 3 7%	Sonic hedgehog 4%	Unclassified 7%
		Mixed $b^{ex7,8}$IHCA 4%		Mixed b^{ex3}IHCA 6%		
Risk Factors	<i>HNF1A</i> germline		Obesity Alcohol, Glycogenosis	Androgen Liver vascular disease	Obesity	No association
Clinical presentation	Female Liver adenomatosis	Unique tumor Young patient	Older patient Asymptomatic Less pain High GGT and Alk Pal Inflammatory syndrome	Malignant transformation Male Unique tumor Young patient	Bleeding	No association
Histology	Tumor steatosis Microadenoma Less haemorrhage	Haemorrhage Cytological atypia without malignant transformation Cholestasis	Inflammatory infiltrate Sinusoidal dilatation Dystrophic arteries Non tumor steatosis	Cytological atypia Cholestasis Size > 5 cm	Haemorrhage Non tumor steatosis	No association
Immuno staining	FABP neg.	Faint glutamine synthase	SAA and CRP pos.	Glutamine synthase pos. Few nuclear β -catenin pos.	PGDS Pos.	No association

Figura 1 - Quadro-resumo dos principais subtipos de AHC e suas principais características, retirado de (15).

Apesar dos diferentes subtipos moleculares estarem associados a fatores de risco específicos e apresentarem um comportamento biológico heterogêneo,(15) considera-se atualmente que os métodos de classificação molecular não são suficientemente sensíveis para que se justifique realização de biópsia hepática de forma rotineira na prática clínica.(6,16) Atualmente, a subclassificação molecular deve, contudo, ser ponderada em casos individualizados, particularmente, em mulheres com lesões de tamanho inferior a 5 cm cujos resultados dos exames de imagem sejam inconclusivos, pois conhecer o subtipo de AHC pode melhorar a gestão do tratamento e vigilância.(6)

Face às mais recentes descobertas no que diz respeito aos subtipos de AHC e a um possível aumento da sensibilidade destas técnicas, estas considerações podem mutar-se nos próximos anos, o que consequentemente, pode alterar as formas de diagnóstico consideradas como standard na prática clínica.(16,18)

4.1.3. Curso natural do AHC e complicações

Ao contrário dos restantes tumores benignos do fígado, o AHC apresenta potencial hemorrágico e risco aumentado de transformação maligna para CHC,(16) o que justifica a sua importância clínica.(3) Estas complicações acarretam potencial risco de vida(42) e devem-se essencialmente ao crescimento induzido pelos valores de concentrações de hormonas esteróides circulantes.(24)

O AHC é um tumor altamente vascularizado, com múltiplos sinusóides de paredes finas, fraco tecido conjuntivo de suporte e, geralmente, sem uma cápsula fibrosa,(6,42) que o tornam um tumor altamente propenso à hemorragia e à rutura espontânea.(42) A hemorragia pode desenvolver-se de duas formas, nomeadamente intratumoral, em que se verifica existirem áreas necróticas associadas; ou através de rutura espontânea do tumor,(29,32) com formação de um hematoma hepático ou, se ocorrer rutura da cápsula hepática e extravasamento de sangue para a cavidade abdominal, com formação de hemoperitoneu.(15,32) A maioria dos casos de hemorragia corresponde a hemorragia intratumoral.(43)

Na prática clínica, perante um caso de hemorragia hepática espontânea, o adenoma hepático deve ser sempre considerado como um dos diagnósticos diferenciais.(27) A possibilidade de hemorragia hepática deve ser considerada em qualquer paciente com dor epigástrica severa com irradiação dorsal e sinais de choque hipovolémico.(1)

A hemorragia é a complicação mais frequente do tumor(42) e, frequentemente, é a causa da sintomatologia nestes doentes.(2) Numa revisão sistemática que analisou casos

reportados de AHC na literatura entre 1969 e 2011,(42) tendo como base uma amostra de 1176 pacientes, verificou-se que a hemorragia era o sintoma primordial apresentado em cerca de 68% dos casos sintomáticos. Nesse estudo, a incidência de hemorragia encontrava-se nos 27.2% e apesar de abranger a utilização de CO de baixa e alta dosagem hormonal, verificou-se que o risco hemorrágico após a introdução de CO de baixa dosagem rondava os 25,4%.

Considera-se que o risco hemorrágico global das lesões é de 11 a 29% dos casos(6,17) mas alguns autores consideram que pode chegar a atingir os 40%.(28) O risco hemorrágico é maior nas lesões de tamanho superior a 5 cm.(16,17) Contudo, mais de 50% das lesões de AHC examinadas histologicamente podem apresentar sinais de hemorragia microscópica.(6) Ao contrário do que se verifica quando há rotura espontânea do tumor, a hemorragia intratumoral pode passar despercebida desde que assintomática.(15)

Os adenomas de localização exofítica, independentemente do tamanho, estão, por norma, associados a maior risco.(16) Estabeleceram-se também como fatores de risco para a ocorrência de hemorragia o início da contraceção oral nos 6 meses anteriores, a presença de artérias tumorais proeminentes e a localização subcapsular.(27,43)

Em 2016, num estudo com uma amostra de 52 pacientes,(44) foram estudados separadamente adenomas que sofreram hemorragia e os que nunca sangraram. Dentro do subtipo que teve episódios hemorrágicos associados, 71,4 % das lesões localizavam-se nos segmentos anterolaterais do fígado- II, III, IVb, V e VII.

Quanto aos subtipos de AHC, o risco é maior no subtipo I-AHC e também para o sh-AHC, de acordo com os estudos mais recentes.(27,29,41)

Num artigo publicado sobre 221 casos de AHC seguidos no *Erasmus Medical Centre de Rotterdam*,(24) a idade média para a ocorrência de hemorragia era de 38 anos.

Pela ausência de cápsula fibrosa circunscrita no AHC, o sangue livre resultante da hemorragia pode facilmente estender-se para o fígado circundante ou para a cavidade abdominal,(42) com surgimento de hemoperitoneu.(2) Face à ocorrência destas hemorragias maciças, os pacientes podem apresentar-se hemodinamicamente instáveis, (15) com instalação de choque hemorrágico,(45) configurando potencial emergência médica.(2) Clinicamente, a maioria das hemorragias deste tipo acompanha-se por dor abdominal no quadrante superior direito ou epigástrica, intensa e de instalação súbita.(13,14,25,45) Estes quadros agudos acabam por ajudar na detecção atempada das hemorragias, evitando-se as complicações major e potencialmente letais. Todavia há

risco de fatalidade e, em 2005, estimava-se que a taxa de mortalidade associada a estes eventos rondava os 8%.⁽²⁾ O risco de hemoperitoneu parece estar aumentado nas mulheres menstruadas, grávidas ou até seis semanas depois do pós-parto.⁽¹⁴⁾ Estima-se que o risco de rotura espontânea dos tumores com formação de hemoperitoneu esteja entre 15 e 17, 5%.^(1,42)

O risco de transformação maligna do AHC é relativamente raro, sendo, todavia, mais comum quando associado a mutações ativadoras da β -catenina.^(16,31) A frequência reportada de malignização das lesões de AHC tem sido estabelecida à volta dos 4.2%.⁽³¹⁾ O risco é tanto maior quanto maior o tamanho da lesão, não havendo relatos na literatura de lesões de tamanho inferior a 5 cm com evidência de malignização.^(6,31) Por isso, recomenda-se a ressecção cirúrgica como estratégia de primeira linha para lesões de tamanho superior a 5 cm,⁽⁶⁾ pois garante a não ocorrência de CHC *de novo* após ressecção primária de AHC único.⁽²⁾

A presença de displasia funciona como fator precipitante para a transformação maligna das lesões de AHC.⁽³¹⁾ Relativamente à patogénese das lesões de CHC *de novo*, as mesmas tendencialmente aparecem na mesma localização do adenoma partindo de focos displásicos na lesão primária, suportando a hipótese de progressão sequencial e oncogénica de adenoma para carcinoma,⁽²⁾ com envolvimento da via de sinalização *Wnt*.⁽³¹⁾

As lesões de AHC e CHC podem ser difíceis de distinguir pelas características imagiológicas e histológicas semelhantes, portanto, importa conhecer os principais fatores de risco envolvidos na malignização das lesões.⁽³¹⁾ O sexo masculino; a presença de doença hepática subjacente, particularmente as doenças de armazenamento do glicogénio; o estado pós-menopáusicas ou o uso abusivo de esteroides anabolizantes são fatores de risco para malignidade.^(6,31) A presença de dor intensa, sintomas sistémicos ou bioquímica hepática anormal pode aumentar a suspeição de malignidade, exigindo investigação mais detalhada.⁽⁴⁵⁾

Assim, o curso de lesões de AHC diagnosticadas em mulheres é geralmente benigno, enquanto que em homens o risco de malignização é cerca de 10 vezes mais frequente,⁽¹⁶⁾ o que pode explicar-se pelo facto de nestes a via da β -catenina ser mais frequentemente ativada.⁽²⁰⁾ Por esta razão, em homens com diagnóstico confirmado de AHC deve ser feita ressecção cirúrgica do adenoma, independentemente do tamanho⁽⁶⁾ e, por isso, a gestão de lesões de AHC deve ser primeiramente baseada no sexo do indivíduo lesado.⁽²⁰⁾ Verificou-se ainda que a população em maior risco de transformação maligna

seriam homens diagnosticados com síndrome metabólico e com mutações da via da β -catenina.(20,42)

Recentemente, em 2019, foi descrito, um caso clínico(26) de uma mulher com 33 anos, história prévia de 10 anos de toma de CO e diagnóstico de AHC inferior a 5 cm com sinais de hemorragia intratumoral. A doente recusou cirurgia e foi mantido o seguimento conservador durante 6 anos, realizando-se RM de controlo semestralmente, tendo o tamanho do tumor permanecido estável durante esse período. Aos 39 anos, a doente foi alvo de um tratamento de infertilidade, realizando esquema de indução de ovulação. Seis meses após o início do tratamento, na RM de seguimento, verificou-se aumento da dimensão do tumor e surgimento *de novo* de uma massa contígua ao tumor pré-existente. Ambas as lesões apresentavam características imagiológicas sugestivas de malignidade pelo que se procedeu à remoção cirúrgica das mesmas. Confirmou-se a transformação da lesão prévia de AHC em CHC indiferenciado. Os autores do artigo hipotizaram que as lesões de AHC, independentemente do seu tamanho e da aparência imagiológica de baixo risco, podem sofrer malignização após a realização de terapêutica indutora de ovulação. Consideraram, por isso que, em casos semelhantes deverá ser feita a ressecção cirúrgica do tumor previamente ao início do tratamento.

4.1.4. Diagnóstico de AHC

O objetivo primordial do diagnóstico consiste na diferenciação entre AHC e CHC, o que, apesar da evolução das técnicas imagiológicas se mantém, por vezes, um desafio.(18) O AHC pode partilhar características de imagem comuns com o CHC altamente diferenciado, nomeadamente a presença de *washout* em exames de imagem contrastados.(6)

A maioria dos AHC são achados incidentais, sendo a ecografia abdominal o primeiro exame que permite o diagnóstico de uma massa focal hepática, mas não de AHC em si.(45) Na ecografia abdominal, a lesão do AHC surge como uma lesão heterogénea,(2) hiper-ecoica bem demarcada, sobretudo se estiver concomitantemente presente esteatose hepática, mas pode também surgir um centro anecoico em tumores hemorrágicos.(2,6)

Todavia, tendo em conta as características diferenciadoras do AHC, nomeadamente a presença de gordura ou de componentes telangiectásicos, as técnicas de imagem devem ser sobretudo sensíveis à gordura e, como tal, devem usar-se agentes de contraste para detetar os espaços vasculares dilatados, que serão aqueles com maior propensão hemorrágica e que requerem maior vigilância.(16)

Como técnicas de imagem para diagnóstico de AHC, em doentes com suspeita clínica ou história compatível, devem utilizar-se as seguintes técnicas: Ecografia com contraste, TC (Tomografia Computorizada) com contraste e RM (Ressonância Magnética) contrastada.(16) Contudo, a RM contrastada multifásica é a modalidade de imagem recomendada quando há suspeita de AHC e permite também diferenciar o subtipo de AHC em cerca de 80% dos casos.(16,28,29) De acordo com as *Guidelines* Europeias,(16) a RM contrastada permite identificar lesões de H-AHC e I-AHC com uma sensibilidade até 91% e 88%, respetivamente.(16)

Na ecografia com contraste, pode notar-se hipercaptação na fase arterial, hipocaptação na fase portal e ausência de captação do contraste na fase tardia.(6)

As lesões clássicas características de AHC em TC são mais facilmente observadas recorrendo a TC helicoidal multifásica.(2) A lesão de AHC é, por norma, bem demarcada com hipercaptação periférica,(11,17) sobretudo homogénea, e mais hipodensa se o parênquima hepático adjacente for esteatótico ou hiperdensa se na presença de hemorragia.(6) A TC deve também ser usada quando há um quadro clínico compatível com rotura hemorrágica ou necrose do tumor e serve sobretudo para decidir qual a melhor abordagem cirúrgica a seguir.(45) Em caso de suspeita de malignidade, pode-se optar pela TC pela maior acessibilidade e comodidade comparativamente com a RM.(16)

Além dos exames de imagem e de uma detalhada história clínica devem ser pedidos exames laboratoriais, como as serologias para as hepatites, marcadores de colestase e citólise e o estudo da função hepática.(6,16)

Incluem-se na tabela seguinte (tabela 1) os principais achados característicos na RM para os dois subtipos que esta técnica permite diferenciar, H-AHC e I-AHC.

Tabela 1 - Características-chave das lesões em RM com contraste de acordo com o subtipo de AHC, para os subtipos H- AHC e I-AHC, de acordo com o descrito nos seguintes artigos: (6,15,16,29).

Subtipo de Adenoma	Características-chave das lesões em RM com contraste
H-AHC	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais variáveis na imagem ponderada em T2 com hiperintensidade moderada nas zonas sem gordura e <i>iso</i> ou hipodensidade na sequência de imagens suprimidas pela gordura; • Perda de sinal (<i>'drop of signal'</i>) difusa e homogênea nas imagens ponderadas em T1, devido ao conteúdo lipídico - sinal mais característico e específico; • Presença de gordura intralesional de forma difusa; • Hiper captação do contraste na fase arterial hepática não persistente, seguido de <i>washout</i> na fase tardia e hipocaptação na fase hepatobiliar; • Presença difusa de esteatose no parênquima hepático livre de tumor.
I-AHC	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperintensidade nas imagens ponderadas em T2, com maior grau na periferia da lesão, com um aspeto tipicamente chamado de "<i>atoll sign</i>" e característico deste subtipo; • Hiper captação arterial do contraste que persiste na fase portal e tardia; estas duas características são típicas e diferenciadoras deste subtipo; • Caso o agente de contraste utilizado seja o ácido gadoxético, os sinusóides dilatados dentro do tumor podem surgir hipointensos dada a rápida <i>'clearance'</i> do agente pela rede vascular; • Se estiver presente hemorragia recente, há aumento do sinal na imagem ponderada em T1, devido à acumulação de meta-hemoglobina; • Se presente hemorragia antiga, verifica-se intensidade de sinal diminuída nas imagens ponderadas em T1 e T2 face à deposição de hemossiderina; • Na fase hepatobiliar, a maioria das lesões surge hipointensa, contudo, algumas lesões mostraram-se <i>iso</i> ou hiperintensas, o que pode dificultar a sua diferenciação com HNF.

Relativamente ao subtipo β -AHC, estas lesões não apresentam, geralmente, características específicas na RM contrastada,(29) não permitindo fazer uma distinção clara entre estas e lesões de CHC ou de HNF.(6,15,16) Algumas lesões apresentam, de modo heterogêneo, hiperintensidade em T2 e hipointensidade em T1, com uma cicatriz central, mas sem perda de sinal na mudança entre sequências,(16) impedindo a sua diferenciação de outros subtipos. Além disso, alguns tumores apresentam-se com hiper captação arterial e *washout* na fase portal, características que surgem também em lesões de CHC.(6,29)As características de imagem na RM indicadoras de transformação maligna são as seguintes: taxa de crescimento elevada em comparação com exames

imagiológicos prévios, invasão local ou a presença de *washout* na fase portal ou tardia.(29)

Os subtipos mistos BI-AHC têm características semelhantes ao subtipo I-AHC, o que torna impossível distingui-los entre si por técnicas de imagem.(15,17)

Quanto aos subtipos sh-AHC e U-AHC, não apresentam características de imagem específicas na RM e são, por isso, indistinguíveis de lesões de CHC.(15,29) O subtipo sh-AHC pode apresentar componentes hemorrágicos nas imagens de RM.(6,15)

Relativamente à biópsia hepática, tradicionalmente, era considerada o *gold standard* para o diagnóstico de AHC(2,23) contudo, atualmente está reservada para situações em que o diagnóstico imagiológico foi inconclusivo a determinar o subtipo de AHC ou a excluir malignidade.(16,17) Face à nova classificação do AHC sugerida em 2017 e dado que a RM apenas consegue identificar com certeza lesões de H-AHC e I-AHC,(15,18) cerca de 32% das lesões ficariam por diagnosticar.

4.1.5. Gestão e Indicações Cirúrgicas do AHC

Os sistemas de classificação mais recentes do AHC têm aumentado o entendimento sobre a sua história natural e principais complicações associadas a cada subtipo, o que permite uma abordagem dirigida e individualizada,(29) evitando intervenções cirúrgicas e procedimentos diagnósticos desnecessários.

A estratégia de tratamento deve ser formulada tendo em conta as características do tumor, nomeadamente tamanho e padrão de crescimento; subtipo; localização; a possibilidade de presença de doença hepática subjacente e ainda as condições específicas individuais como sexo, condição física ou cirúrgica.(27,29) A gestão destes doentes depende consoante apresentem ou não sintomas e o objetivo último é a prevenção e tratamento precoce de complicações.(29)

De acordo com as *guidelines* europeias para a gestão clínica do AHC,(16) a gestão do mesmo deve ser da responsabilidade de uma equipa multidisciplinar, que deve incluir um gastroenterologista especializado em doenças hepáticas, um cirurgião hepatobiliar, um radiologista e um patologista. Devem privilegiar-se na equipa membros com treino específico, sendo que as intervenções cirúrgicas devem ser realizadas no centro médico com mais “*expertise*” e mais diferenciado.(15,16) A esta equipa cabe também o poder decisor de, perante uma impossibilidade diagnóstica do tumor com recurso apenas a métodos de imagem, ponderar a execução de biópsia hepática, visto tratar-se de um procedimento invasivo e com risco associado, que exige avaliação do risco-benefício.(16)

A gestão dos doentes após diagnóstico de um AHC tem vindo a sofrer várias alterações ao longo das últimas duas décadas, de certo modo acompanhando a evolução da subtipagem molecular.(2,28,32,40) Até 2005, considerava-se que a excisão cirúrgica do tumor deveria ser a intervenção de 1ª linha, por se considerar um maior risco de malignização e pela imprevisibilidade da história natural da lesão.(2) A cirurgia de ressecção hepática apresenta um risco de complicações perioperatórias de cerca de 20% com uma taxa de mortalidade que pode atingir os 3.1%, pelo que, atualmente, deve ser reservada apenas para casos selecionados.(46) A gestão inicial dos tumores deve privilegiar uma abordagem conservadora.(28)

Caso se confirme o diagnóstico de AHC por exame de imagem, independentemente do tamanho da lesão, se o doente for do sexo masculino, o adenoma tem indicação para ressecção cirúrgica eletiva, dado o maior risco de malignização.(16,17,20)

De acordo com as *guidelines* Europeia e Americana para a gestão do AHC, nas mulheres,(16,17) independentemente do tamanho da lesão, devem ser recomendadas a descontinuação da CO e a perda de peso, sempre que aplicáveis, durante um período de seis meses. Deve ser também interrompida de imediato a toma de andrógenos anabolizantes, a terapia hormonal de substituição e deve remover-se o DIU (dispositivo intra-uterino). (16,17,24,27,35)

Nas mulheres com excesso de peso ou obesas, deve ser incentivada uma perda de peso efetiva, pois está demonstrado o seu efeito benéfico na redução do tamanho das lesões de AHC.(27,36) Esta perda de peso pode ser conseguida através da adoção de hábitos de estilo de vida saudáveis ou por técnicas cirúrgicas, nos doentes em que as medidas não farmacológicas se mostram insuficientes.(36) Nos doentes obesos, o risco da ressecção cirúrgica do adenoma é maior, sobretudo pela maior dificuldade técnica mas também pela eventual presença de esteatose hepática, mais frequente neste grupo de indivíduos.(15,36) A esteatose hepática é considerada fator de risco para a ocorrência de complicações perioperatórias e diminui a probabilidade de regressão do tamanho do adenoma.(6,46) Adicionalmente, as ressecções incompletas do adenoma são mais frequentes nos indivíduos obesos, o que coloca em causa o benefício da cirurgia. (23) Considera-se que a perda de peso, ao induzir regressão das lesões e diminuir a esteatose hepática, pode evitar a ressecção cirúrgica do adenoma.(15,27) Deste modo, nestes doentes a cirurgia bariátrica tem vindo a ser apontada como uma possibilidade para a induzir a regressão do tumor, pois é uma técnica eficaz de perda de peso a longo prazo e cujos riscos são bastante menores comparativamente com a hepatectomia, considerada uma cirurgia de alto risco.(27,36)

Após a adoção destas mudanças de estilo de vida, as *guidelines* europeia e norte-americana(16,17) recomendam uma nova reavaliação imagiológica após seis meses, no sentido de estabelecer o padrão de crescimento da lesão e monitorizar o risco de transformação maligna. Os adenomas de tamanho inferior a 5 cm têm menor risco de hemorragia e a transformação maligna é rara, pelo que devem ser seguidos apenas com vigilância clínica e por exames de imagem.

A descontinuação da toma de CO nos AHC de dimensão inferior a 5 cm é geralmente suficiente para estabilizar a lesão ou para causar regressão espontânea.(26) Porém, nos adenomas exofíticos, pelo maior risco hemorrágico, a resseção cirúrgica deve ser ponderada caso a caso.(16)

Sempre que seja realizada biopsia hepática ou sempre que as características imagiológicas permitam fazer adistinção dos diferentes subtipos, o tratamento conservador é recomendado para lesões de tipo I-AHC e lesões sem mutação na via da β -catenina, desde que de tamanho inferior a 5 cm.(16) Complementarmente, importa salientar que nos adenomas de subtipo H-AHC de tamanho inferior a 5 cm, embora sejam aqueles associados a menor risco hemorrágico e menor risco de transformação maligna, pode ser necessária a realização de estudos genéticos, pela associação entre este subtipo e desordens hereditárias.(16)

Contrariamente, está indicada resseção cirúrgica para todas as lesões com ativação da via da β -catenina, independentemente do tamanho.(16,17) Assim sendo, de acordo com a classificação mais recente, terão indicação cirúrgica os subtipos B-AHC e BI-AHC, pelo maior risco de malignização. (15,40)

Num contexto de Doença de armazenamento do Glicogénio, a resseção cirúrgica do adenoma é recomendada desde o diagnóstico face ao maior risco de transformação para CHC.(6)

Dado o risco aumentado de rotura e o acrescido risco de malignização, as lesões de dimensão superior ou igual a 5 cm têm indicação cirúrgica. Adicionalmente, nos AHC que apresentem, na reavaliação imagiológica após seis meses, crescimento no seu diâmetro inicial superior ou igual a 20%, de acordo com os critérios *RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)*, deve ser considerada a resseção cirúrgica, independentemente do tamanho inicial da lesão e do seu subtipo histológico.(16,17,46)

Face ao surgimento de alterações *de novo* nas características imagiológicas tumorais ou sinais sugestivos de malignidade - como displasia - na reavaliação imagiológica, está

indicada a ressecção cirúrgica.(15) Em todos os tumores em que não seja possível excluir a presença de CHC, deve ser também realizada ressecção cirúrgica.(15,16)

Complementarmente, têm indicação cirúrgica os adenomas associados a sintomas com prejuízo da qualidade de vida dos doentes, embora tipicamente isto esteja associado apenas a lesões de dimensão superior a 5 cm.(6) Por outro lado, a presença de focos hemorrágicos intratumorais é observada frequentemente e não constitui indicação para tratamento.(16)

Apesar de não ser considerado um marcador tumoral específico, um aumento progressivo dos níveis de AFP pode indicar presença de CHC,(11) pelo que nestes doentes pode manter-se a medição do marcador associadamente à avaliação imagiológica, embora nenhuma das *guidelines* com abordagem específica para o adenoma o mencione.

Na mulher em idade fértil que pretende engravidar e que seis meses após o diagnóstico e adoção de mudanças de estilo de vida, o tumor mantém tamanho igual ou superior a 5 cm, está indicada abordagem terapêutica.(16,17,24)

Encontram-se na tabela seguinte (tabela 2) resumidas as indicações terapêuticas do adenoma hepatocelular.

Tabela 2 - Tabela-resumo das indicações terapêuticas para o AHC, de acordo com de acordo com o descrito nos seguintes artigos: (6,16,17,27,40,46).

Indicação para Ressecção cirúrgica no momento do diagnóstico	Sexo masculino
	AHC associado a Doenças de Armazenamento do Glicogénio
Indicação para ressecção cirúrgica após período de follow-up imagiológico \geq a 6 meses e adoção de mudanças do estilo de vida	Lesão dimensão \geq 5 cm
	Crescimento \geq 20% (critérios <i>RECIST</i>)
	Sinais sugestivos de malignidade na avaliação imagiológica (lesões em que não é possível descartar transformação para CHC)
	Aumento progressivo dos níveis de AFP em medições seriadas
	Presença de sintomatologia com impacto funcional ou incapacitante
Indicação para ressecção cirúrgica, segundo o subtipo molecular (necessária biópsia hepática)	Subtipo B-AHC
	Subtipo BI-AHC
Indicação para tratamento (cirúrgico ou não cirúrgico) após período de follow-up imagiológico \geq a 6 meses	Mulher com desejo de engravidar com lesões de dimensão \geq 5 cm

Mais recentemente, foram realizados vários estudos que consideram que os seis meses de seguimento inicial possam ser insuficientes para induzir regressão espontânea ou diminuição do tamanho do tumor e acredita-se que seja necessário pelo menos 1 ano, sobretudo nas lesões de maiores dimensões.(46,47)

Num estudo retrospectivo publicado em 2017 por *Klompennouwer* et al(46) foram incluídos 118 mulheres com diagnóstico confirmado de AHC de tamanho inicial superior a 5 cm e com *follow-up* imagiológico de pelo menos 6 meses. A amostra incluía pacientes em que se optou por tratamento conservador e alguns casos em que a intervenção terapêutica foi adiada, sendo que todas foram aconselhadas a descontinuar a CO. Partindo de uma análise baseada no diâmetro inicial das lesões, os resultados mostraram

que, para lesões de tamanho superior a 5 cm, o período de seis meses de *follow-up* era insuficiente, como também que para as lesões de maiores dimensões iniciais era necessário mais tempo para mostrar o mesmo nível de regressão. Apesar de reconhecerem certas limitações ao estudo, os autores apontam que a extensão do período de '*wait and see*' pode ser uma opção segura nos adenomas de tamanho superior a 5 cm, visto não se terem registado complicações nem o crescimento das lesões durante o *follow-up*, e que a mesma poderia representar um benefício para a saúde destes doentes, evitando submetê-los a cirurgias desnecessárias.

Embora as *guidelines* europeia e americana, de 2016 e 2013, respetivamente, ainda não tenham sido atualizadas nesse sentido, os artigos publicados desde 2017 têm vindo a considerar que deve ser feito um *follow-up* imagiológico entre 6 meses a 1 ano após o diagnóstico e a adoção das medidas de estilo de vida supramencionadas.(18,27,46,47)

O *follow-up* com recurso a exames de imagem está recomendado a cada 6 meses durante 1 ano, na Europa(16) e a cada 6 meses durante 2 anos, segundo as *guidelines* norte-americanas.(17) Após esse período de tempo, recomenda-se reavaliação anual.(16,17,27) Passados 5 anos de vigilância, nas lesões cuja dimensão estabilizou ou diminuiu, o *follow-up* deve ser bianual,(16) dado que as lesões se mantêm tipicamente estáveis após essa janela temporal.(6) A ecografia abdominal é custo-efetiva e em tumores bem definidos deve ser o método de escolha.(16) A duração ótima da vigilância não é consensual na literatura, mas alguns autores admitem que deva ser mantida até à menopausa.(28,46)

Em 2019, um grupo de estudos de 3 centros hospitalares holandeses,(47) propôs-se a desenvolver e validar um modelo para prever a regressão de adenomas de tamanho superior a 5 cm, que não tinham apresentado regressão após 6 ou 12 meses. Foram incluídas 180 mulheres seguidas imagiológicamente por RM e não foram verificadas complicações durante o *follow-up*. As 3 variáveis do modelo eram as seguintes: diâmetro da lesão no momento do diagnóstico inicial; a percentagem de regressão entre o diagnóstico e o 1º *follow-up* imagiológico e o subtipo de AHC. Partindo destas variáveis, desenvolveram uma calculadora para avaliar a possibilidade de regressão para 5 cm ou menos, em 1 ou 2 anos depois do diagnóstico, com 5 variáveis preditoras da possibilidade de regressão- diâmetro ao diagnóstico, diâmetro no 1º *follow-up*, datas do diagnóstico e do 1º *follow-up* e o subtipo de AHC. Esta ferramenta encontra-se acessível *online* e pretende auxiliar os clínicos na tomada de decisões relativamente à cirurgia ou manutenção de vigilância. As conclusões do estudo suportam uma abordagem inicial conservadora para lesões de tipo não B-AHC em mulheres, cujas lesões mantêm diâmetro superior a 5 cm após mudanças de estilo de vida. O tratamento cirúrgico deverá

ser reservado apenas para mulheres com alto risco de complicações ou baixa possibilidade de regressão da lesão, de acordo com os resultados obtidos pela calculadora.

Relativamente às lesões com indicação cirúrgica, a excisão laparoscópica do AHC é a opção de 1ª linha sempre que possível.(6) A excisão laparoscópica mostrou apresentar menos perdas hemorrágicas intraoperatórias, menor necessidade de transfusões sanguíneas e um menor período de internamento em comparação com a hepatectomia realizada por laparotomia,(27) embora requeira competências cirúrgicas mais avançadas e dependa do tamanho e localização do tumor.(15)

Nos indivíduos que são considerados de alto risco cirúrgico e não aptos para cirurgia podem ser consideradas modalidades não cirúrgicas, como a Embolização Transarterial (ETA) em lesões maiores e a Ablação por Radiofrequência (ARF) em lesões menores, de tamanho inferior a 3 cm.(16,17,27) Além disso, estas técnicas podem ser uma alternativa nos casos em que a localização do adenoma inviabiliza o sucesso cirúrgico,(15,16) nomeadamente em adenomas muito extensos ou com localização hepática central.(46)

Em doentes cuja apresentação inicial é hemorragia major, o diagnóstico é deixado para segundo plano, sendo o primeiro passo a abordagem terapêutica para controlo hemorrágico, no sentido de evitar a progressão para choque hipovolémico.(24,45) Após a estabilização do doente, deve ser feita uma investigação aprofundada para excluir malignidade e assegurar *follow-up* apropriado.(16)

Atualmente, a ETA é considerada de 1ª linha no tratamento de AHC com hemorragia ativa com ou sem rutura espontânea do tumor, ainda que esteja presente instabilidade hemodinâmica.(15,24,27) Nos tumores de maiores dimensões com indicação cirúrgica, pode ser utilizada para reduzir o tamanho do tumor previamente à cirurgia,(48) atingindo-se a regressão do tamanho do tumor em 75% dos casos e a regressão completa em 10%.(27,28) O benefício desta técnica é ser livre de mortalidade,(27) contudo cerca de 25% dos casos requerem um segundo tratamento.(6) Após a realização de ETA, está recomendado *follow-up* imagiológico, por RM ou TC, um mês depois.(28,43) Sempre que se mantenha lesão residual, deve realizar-se ressecção cirúrgica eletiva(16) cerca de 6 meses depois do evento hemorrágico, visto ser o tempo necessário para a reabsorção do hematoma pelo fígado.(27)

Nos casos de hemorragia major, com instabilidade hemodinâmica deve evitar-se a ressecção cirúrgica emergente.(17) Contudo, quando se verifica instabilidade hemodinâmica persistente ou hemoperitônio, não sendo possível realizar ETA, deve ser considerada intervenção cirúrgica imediata para controlar a hemorragia.(24,43) As principais técnicas cirúrgicas que permitem o controlo de hemorragia ativa incluem as seguintes: *packing* peri-hepático, hepatectomia de emergência e embolização da artéria hepática.(17,43)

As técnicas como a ARF, a eletrocoagulação percutânea irreversível e a ablação termal podem ser consideradas em doentes não aptos a cirurgia, naqueles que recusam cirurgia ou em pacientes com tumores localizados centralmente ou com doença hepática subjacente.(24,27,28,49) Estas técnicas têm vindo a mostrar-se particularmente eficazes em lesões inferiores a 4 cm,(28) embora possam ser necessários vários tratamentos.(15) Podem ser particularmente úteis para impedir o crescimento durante a gravidez ou nos doentes com tratados com hormonas exógenas para outras patologias.(6,49)

Verifica-se que, após a rotura espontânea dos adenomas, e caso se adotem as medidas de mudança do estilo de vida supracitadas, os tumores mostram tendência à regressão parcial ou total, o que pode ser explicado pela desvascularização e retração do adenoma posteriormente à hemorragia.(15,27)

Num estudo retrospectivo de 2017, elaborado por *Klompenhouwer AJ* et al(43) foram analisados 23 casos de mulheres com AHC, cuja apresentação inicial foi uma hemorragia maciça, provada pela rotura espontânea do tumor. O objetivo do estudo era perceber qual a necessidade da cirurgia eletiva secundária após a resolução do quadro agudo de hemorragia. Uma vez que não ocorreram complicações de longo termo em 22 mulheres e que o risco de nova hemorragia foi considerado muito baixo após a cessação de CO, concluiu-se que tratamentos eletivos pós-hemorragia, como cirurgia, ETA e ARF apenas se justificavam em mulheres com desejo de engravidar ou em mulheres cujo adenoma mantinha dimensões superiores a 5 cm. Contudo, recomendava-se a manutenção da vigilância nestas doentes. Apesar da reduzida amostra, tendo em conta a raridade da entidade e da pequena probabilidade de hemorragia maciça, estes resultados podem ser relevantes numa perspetiva futura.

Por último, o transplante hepático é um procedimento de resgate, sendo apenas considerado em doentes com doenças de armazenamento do Glicogénio; adenomatose, sobretudo se sintomática; homens com adenomas extensos, difusos e não ressecáveis;

em casos de falência hepática ou em casos de malignização de lesões para CHC, sem resposta terapêutica adequada aos tratamentos de 1ª linha.(6,15,29)

Encontram-se resumos, de forma esquemática, no seguinte *flowchart* (figura 1) os passos na gestão de doentes com suspeita de diagnóstico de AHC, de acordo com a literatura mais atualizada.

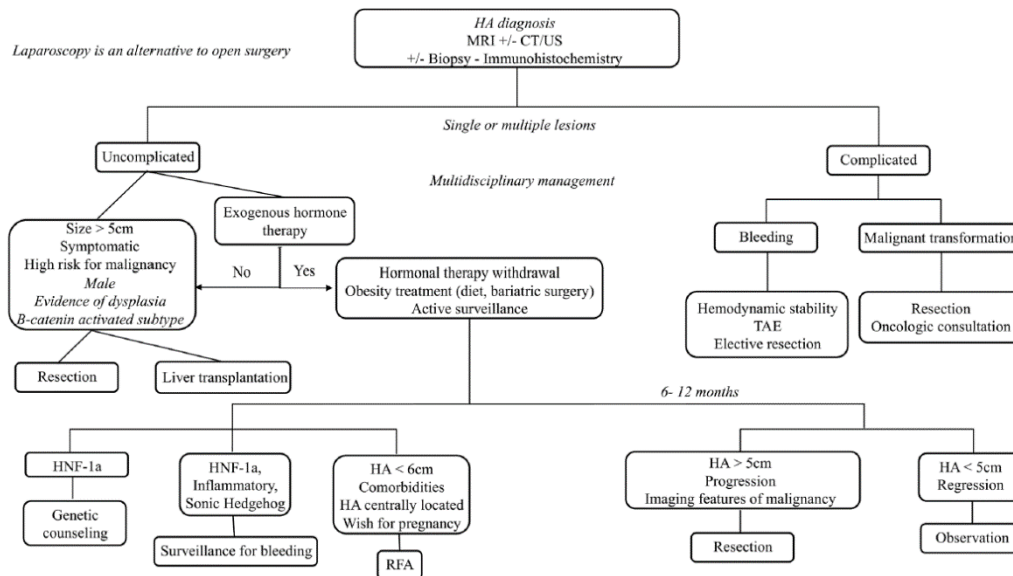


Figura 2 - Flowchart com os principais passos no algoritmo de gestão dos doentes com suspeita diagnóstica de AHC, retirado de (27).

4.2. Gestão do AHC durante a gravidez

A gravidez é um período marcado por alterações fisiológicas, hormonais, bioquímicas e hematológicas que alteram a homeostasia do organismo da mulher.(21,50) O sistema gastrointestinal e o fígado são alvo de mudanças anatómicas e fisiológicas que importa conhecer, de modo a facilmente distinguir eventuais alterações patológicas.(51)

A gravidez é caracterizada por um estado de hemodiluição, que se desenvolve à custa da expansão do volume circulante em cerca de 30% e de um aumento no débito cardíaco, que ronda os 40%.(50,51) À medida que a gestação progride, especialmente a partir do segundo e terceiro trimestres, há uma redução na resistência vascular periférica, devido ao estado hiperestrogénico característico da mesma. Por tudo isto, a circulação materna torna-se hiperdinâmica.(50) A hemodiluição pode provocar ligeiras diminuições dos parâmetros analíticos, nomeadamente da hemoglobina.(52)

Relativamente às alterações analíticas durante a gestação, importa salientar que a GGT e a 5-alfa nucleotidase devem manter-se inalteráveis,(52) enquanto que é expectável um aumento da FA no 3º trimestre, face ao surgimento da isoenzima placentária e ao desenvolvimento dos ossos fetais. (50,51) Assim, um aumento concomitante da GGT e da FA pode sugerir um processo patológico. Os níveis de AFP aumentam durante a gravidez, como resultado da formação do fígado fetal.(50) Aumentos marcados das aminotransferases, bilirrubina e do tempo de protrombina são patológicos e devem ser investigados.(50,52) As concentrações dos fatores de coagulação sofrem alterações durante a gravidez, com uma ligeira diminuição na antitrombina III, proteínas C e S, e um aumento nos fatores de coagulação, favorecendo um estado pró-coagulante.(51) Anatomicamente, a expansão uterina provoca um deslocamento do fígado para uma posição abdominal superior, pelo que o mesmo não deve ser palpável durante a gravidez.(50)

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, a gravidez exige atenção especial, face ao potencial teratogénico das radiações ionizantes para o feto. A ecografia abdominal é a técnica de imagem preferencialmente utilizada durante a gravidez na suspeita de patologia hepática, mas a RM sem recurso a agentes de contraste mostrou-se também segura.(48,51)

As doenças hepáticas que surgem na gravidez podem ser resultado de uma doença hepática específica da gravidez; de uma massa ou doença hepáticas pré-existentes por diagnosticar; ou de doenças hepáticas *de novo* que surgiram, fortuitamente, durante a gravidez.(50) Contudo, a causa mais comum de alterações dos testes de função hepática durante a gestação são as doenças hepáticas específicas da gravidez.(55) O primeiro passo na avaliação de uma mulher grávida com estas alterações, independentemente da fase gestacional, deve incluir história clínica completa, exame físico e a avaliação serológica *standard*.(52) A ecografia abdominal não está incluída na avaliação ecográfica pré-natal de rotina da grávida, mas deve ser solicitada na suspeita de doença hepática.(1)

A descoberta de uma massa hepática *de novo* numa mulher grávida representa um desafio diagnóstico e terapêutico, uma vez que a gravidez pode alterar a história natural das lesões e, sendo esta um período particularmente suscetível na vida da mulher, estes diagnósticos podem ser geradores de grande ansiedade. Os tumores hepáticos descobertos durante a gravidez são raros, contudo tipicamente benignos.(1,52,53) A incidência precisa é difícil de estimar, porque muitas mulheres são assintomáticas ou pelo facto de as suas queixas serem atribuídas à gravidez.(24,53)

A hemorragia hepática e rotura hepática espontânea representam emergências cirúrgicas que podem ser uma complicação direta das doenças hepáticas específicas da gravidez-pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome de *HELLP* e Doença Aguda do Fígado Gordo-(50) ou ocorrer por outras causas, nomeadamente, a rotura espontânea de um adenoma hepático.(52) Neste contexto clínico, pode justificar-se um parto pré-termo não planeado.(1)

Perante um quadro clínico compatível com hemorragia hepática espontânea, em que a mulher grávida apresenta queixas de dor abdominal intensa, sobretudo localizada no quadrante superior direito ou epigastro, e sinais de instabilidade hemodinâmica,(50) o AHC deve ser considerado como um dos diagnósticos diferenciais.(1,27) O desenvolvimento de choque hipovolémico com hemoperitoneu pode levar a um diagnóstico incorreto de uma emergência obstétrica primária.(1)

Quando existe rotura da cápsula hepática, os fenómenos isquémicos que ocorrem no fígado provocam aumento das aminotransferases, ultrapassando os 1000 IU/L e pode surgir anemia.(50) Os sinais sugestivos de rotura incluem sinais de irritação peritoneal, hipovolemia, trombocitopenia, aumento do tempo de protrombina e hipofibrinogenemia. Nestas circunstâncias, o feto deve ser removido o mais rapidamente possível e o fígado deve ser reparado cirurgicamente.(54)

Perante um quadro hemorrágico agudo, os *outcomes* maternos e fetais dependem da ressuscitação apropriada e de uma adequada intervenção terapêutica.(1) As grávidas hemodinamicamente estáveis com hematomas hepáticos contidos podem ser geridas com tratamento de suporte - fluidoterapia, transfusão sanguínea, otimização da coagulação e antibioterapia profilática.(50)

Nas mulheres hemodinamicamente instáveis ou com hemorragias não contidas, sempre que a hemorragia hepática esteja confirmada previamente à realização da laparotomia, deve realizar-se angiografia arterial hepática urgente e ETA como 'ponte' para a intervenção cirúrgica posterior. As estratégias operatórias emergentes podem incluir o 'packing' peri-hepático, hepatectomia de emergência e muito raramente, o transplante ortotópico do fígado,(1) de modo semelhante ao que se verifica na mulher não grávida na mesma situação clínica.(17,43)

Pode ainda acontecer que, durante um parto por cesariana realizada por outras indicações, seja feito um diagnóstico intra-operatoriamnete de rotura hepática através da presença de sangue intraperitoneal livre num contexto clínico de instabilidade

hemodinâmica. A literatura existente neste sentido é muito escassa e defende que a aplicação de algumas técnicas utilizadas para diminuir a hemorragia - como a indução da hipotensão - são prejudiciais para o feto, traduzindo-se num desafio terapêutico para os obstetras e cirurgiões nestes casos.(54)

O risco de mortalidade materna associada à rotura hepática pode chegar aos 50%, pelo que se recomenda internamento em UCI (Unidade de Cuidados Intensivos) sempre que houver rotura hepática numa mulher grávida.(50,55)

J. Bernstein et al(54) descrevem uma mulher de 24 anos, G2P0, de 32 semanas de gestação, com dor severa epigástrica intermitente e recorrente com evolução de 3 semanas. Após realização de RM, diagnosticou-se um AHC subcapsular, vascularizado, de 16, 1 cm de diâmetro máximo. Pelo risco inerente de rotura, foi decidida cesariana às 33 semanas após ser desenhado um plano de ação, caso se verificasse rotura hepática, que incluía as equipas de cirurgia e radiologia. A cesariana decorreu sem intercorrências e realizou-se ETA no 6º dia pós-parto, para a diminuir a dimensão do tumor. Dois meses depois do parto, foi feita hepatectomia parcial laparoscópica, uma vez que a mulher desenvolveu febre e dor epigástrica intensa provocadas por um hematoma intrahepático pós-necrótico.

Por tudo isto, a presença de um adenoma hepatocelular na mulher grávida requer considerações especiais.(24,48,52,56,57) Face ao nível aumentado de hormonas esteróides circulantes no organismo materno durante a gestação, o risco de crescimento do tumor é maior, dado ser influenciado sobretudo pela concentração hormonal.(16,17,24,48,56)

Na gravidez, graças à parede abdominal distendida que altera a perceção da dor referida, um aumento do tamanho do tumor pode manifestar-se por sintomas compressivos não específicos e de mais difícil localização, representando um desafio diagnóstico.(54) O contexto hiperestrogénico da gravidez aumenta substancialmente o risco de rotura hemorrágica espontânea, com potencial risco de vida para a mulher e para o feto.(16,17,24,48,56)

O risco de rotura espontânea do adenoma é maior durante o terceiro trimestre, o que se deve ao nível cumulativo crescente de estrogénios, à presença de circulação materna hiperdinâmica característica deste período, combinados com um aumento da vascularização do fígado, provocado pelo crescimento do tumor.(48,53)

O risco hemorrágico do adenoma encontra-se também acrescido no puerpério face à queda abrupta dos níveis de estrogénios no pós-parto,(14,53) que estimula a necrose e involução do adenoma.(58) Alguns autores consideram que este período corresponde ao de maior risco de rotura de adenomas não ressecados, pelo aumento do débito cardíaco que resulta da autotransfusão intraparto juntamente com o declínio rápido da concentração estrogénica.(55) *James Milburn et al*(1) mostraram que um terço dos casos de rotura ocorria no pós-parto e que metade dos casos de AHC diagnosticados de novo no pós-parto desenvolveu rotura espontânea e hemoperitoneu.(7)

Frederick C. Cobey et al(53) descreveram 26 casos de AHC diagnosticados durante a gravidez reportados na literatura entre 1966 e 2001. Nas gestantes sintomáticas, os sintomas principalmente referidos eram sobretudo dor, de intensidade moderada a severa, localizada no epigastro ou no quadrante superior direito e, por vezes, com irradiação para o ombro ou dorso. Estes sintomas foram, por vezes, confundidos com dispepsia ou ansiedade. Estava também descrita dor torácica, mimetizando uma embolia do líquido amniótico. Alguns AHC hemorrágicos foram incorretamente diagnosticados como colecistite, gravidez ectópica ou descolamento de placenta. Nesta revisão, o risco de mortalidade materna e fetal associado à rotura de AHC durante a gravidez era de 44% e de 38%, respetivamente. Perante isto, estava contraindicada a gravidez em mulheres com diagnóstico prévio de AHC de tamanho superior a 5 cm ou era recomendada a resseção cirúrgica do tumor previamente à conceção. Em todas as mulheres com diagnóstico estabelecido de AHC ou suspeita, estava recomendada cesariana e era contraindicado o parto vaginal.

Contudo, deve salientar-se que esta revisão analisou principalmente casos clínicos ocorridos entre 1970 e 1980, em que seria mais difícil um diagnóstico atempado quer pela menor utilização imagiológica quer pelo facto de ser uma entidade muito pouco conhecida na altura, o que facilitaria um diagnóstico errado com outras doenças hepáticas específicas da gravidez.(15,48) Além disso, os autores consideravam o seguinte: para lesões inferiores a 5 cm assintomáticas, lesões de AHC de tamanho estável e em casos de mulheres que faziam CO previamente à conceção e na ausência de doença hepática subjacente poderia ser recomendada apenas vigilância do tamanho do adenoma sem indicação para a resseção cirúrgica do tumor,(53) o que vai de encontro ao preconizado atualmente.(15–17)

Johanna E. Noels et al(48) acompanharam 17 gestações em mulheres com diagnóstico de AHC, sendo que em apenas uma mulher o diagnóstico de AHC era desconhecido. Verificou-se que em 4 das gestações o tamanho do tumor cresceu, sendo necessária

cesariana numa mulher (2 gestações); uma mulher foi tratada com ARF no 1º trimestre face ao crescimento do tumor e nas 14 gestações restantes a gravidez decorreu sem intercorrências. Face ao resultado do estudo, os autores propuseram que devia ser feita uma gestão *'wait and see'* em mulheres grávidas com adenomas de tamanho inferior a 5 cm. A intervenção cirúrgica deveria ser reservada para lesões maiores de 5 cm ou em mulheres com gravidezes anteriores complicadas. Concluíram que não seria necessário desencorajar a gravidez em mulheres com AHC de dimensões inferiores a 5cm, desde que com monitorização ecográfica e um acompanhamento adequado da gestação. Os autores consideravam seguro a realização de parto vaginal em todas as mulheres sem outros fatores de complicações perinatais, salientando a importância de garantir que as mulheres entendiam os riscos inerentes e sinais de alarme para rutura e crescimento do tumor.

Mirelle E. E. Bröker et al(57) mostraram que em cerca de 44% das mulheres o AHC foi diagnosticado após uma gravidez prévia decorrida sem intercorrências. Os autores destacaram a relevância de realizar uma abordagem individualizada caso-a-caso de cada grávida, nomeadamente, de acordo com a história ginecológica prévia.

Atualmente e de acordo com as *guidelines* europeias,(16) o AHC na mulher grávida requer follow-up apertado com ecografia abdominal a cada 6 a 12 semanas para monitorizar o tamanho da lesão. Na presença de adenomas de tamanho inferior a 5 cm sem localização exofítica nem sinais de crescimento da lesão, não há dados que favoreçam a cesariana e deve recomendar-se o parto vaginal, não estando indicado tratamento. Nas lesões com crescimento rápido do tumor, de acordo com os critérios RECIST, ao longo da avaliação ecográfica, deve ser considerada a ETA, uma vez que um aumento no tamanho da lesão para dimensão superior a 5 cm, pode significar maior risco de rotura com impacto na saúde da mulher e do feto. Antes das 24 semanas, pode ser preferida a cirurgia sobretudo se o tumor se localizar na periferia dos lobos hepáticos e permitir ressecções menores. Isto porque a exposição à radiação ionizante e o uso de agentes de contraste intravenosos associados à ETA guiada radiologicamente podem ter potencial teratogénico para o feto.

Neste sentido, é essencial que se inclua o obstetra da mulher na equipa multidisciplinar responsável pelo seguimento do adenoma hepático.(1,16) As decisões terapêuticas no âmbito da gestão da mulher grávida com diagnóstico de AHC, devem considerar fatores individuais de cada mulher, como a adesão ao acompanhamento médico, vigilância ecográfica e o seu consentimento informado.(1)

Em 2019, *Marcia Patricia Gaspersz et al*(59) publicaram um estudo que seguiu 48 grávidas num total de 51 gestações, 3 das quais resultado de técnicas de PMA (Procriação medicamente assistida). Todas as mulheres apresentavam AHC, com diagnóstico confirmado por RM com agentes de contraste hepatobiliares, previamente à concepção. Os resultados desse estudo mostraram que os AHC de dimensão inferior a 5 cm apresentam riscos mínimos de crescimento durante a gravidez e nenhum risco para o feto. Contudo, 25% dos adenomas em estudo sofreram um crescimento durante a gestação, mas em nenhum dos mesmos se verificou rotura espontânea hemorrágica. O estudo não conseguiu identificar subgrupos de risco dentro da amostra que favorecessem o crescimento ou rotura do tumor. Segundo os autores, demonstrou-se a importância da monitorização apertada dos adenomas através de ecografias abdominais de vigilância em todas as gestantes.

J. Bernstein et al(54) sugerem que para adenomas que cresceram para um tamanho superior a 5 cm durante a gestação ou que com taxa de crescimento elevada, o tempo ótimo para a resseção cirúrgica é o segundo trimestre, já que diminui o risco de parto pré-termo e evitam-se as dificuldades técnicas da abordagem abdominal características do terceiro trimestre.

Adicionalmente, a anestesia geral está associada a menores riscos para o feto no 2º trimestre da gravidez,(57) pelo que se pode considerar segura a cirurgia.

Importa referir que além da vigilância ecográfica apertada, devem ser transmitidas à grávida os riscos de uma intervenção cirúrgica durante a gravidez, para um adenoma inicialmente inferior a 5 cm, que tenha mostrado crescimento durante a vigilância.(48,57) Caso seja o desejo da mulher optar pela resseção do tumor “*ad initium*”, a mesma deve ocorrer preferencialmente no primeiro trimestre.(1)

Acresce que a grávida deve conhecer os sinais de alarme típicos que podem sugerir crescimento ou rotura espontânea do adenoma, nomeadamente um quadro súbito de náuseas; vômitos; desconforto abdominal intenso, sobretudo localizado no epigastro ou no quadrante superior direito.(53)

Durante o parto, deve ser realizado um acompanhamento estreito dos sinais vitais, da concentração da hemoglobina e dos sintomas abdominais, apesar de os mesmos poderem estar minimizados pela eventual anestesia epidural utilizada intraparto.(54) No período pós-puerpério, está também recomendada vigilância ecográfica para descartar um possível crescimento da lesão.(53)

Desse modo, o acompanhamento estreito destas lesões não deve terminar após o parto, devendo manter-se o acompanhamento ditado pela equipa multidisciplinar. A mulher deve ser aconselhada no sentido de conhecer métodos de contraceção alternativos, dado estar indicada a interrupção da CO. Cabe ao ginecologista da mulher, monitorizar a adoção e manutenção destas medidas no futuro, no sentido de prevenir o crescimento do tumor. Adicionalmente, nas mulheres com AHC tratado como antecedente pessoal e que pretendem agora engravidar, deve ser feito um controlo ecográfico do fígado apertado, de modo a excluir recorrência do tumor ou presença de lesões residuais.(1)

Na literatura, verifica-se que todos os estudos em mulheres grávidas com diagnóstico de AHC analisam amostras de pequenas dimensões, dado o carácter raro desta entidade, particularmente nesta população específica. Neste sentido, iniciou-se, em 2012, um estudo, conduzido por *Susanna M van Aalten et al*(56) que pretende analisar 50 gestações de mulheres com AHC de dimensão inferior a 5 cm, no sentido de validar as recomendações mais recentes e de construir um algoritmo de gestão de diagnóstico neste grupo de mulheres. Até ao momento, os resultados estão pendentes.

5. Descrição do Caso Clínico

Mulher, de 37 anos de idade, caucasiana, grávida de 38 semanas (G1Po), natural do Canhoso, Covilhã, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB) dia 27/11/2017, por dor epigástrica ‘em barra’ de surgimento súbito e intensidade progressiva. Negava hemorragias vaginais ou extravasamento de líquido no domicílio. Pelas queixas expostas, decidiu-se o internamento da doente para vigilância.

Esta gestação foi o resultado de procedimentos de PMA, face ao historial de infertilidade do casal, por SOP e fator masculino- astenoteratozoospermia. A data da última menstruação era 28/02/2017 e a data provável de parto estimada para dia 08/12/2017.

Por se tratar de uma gestação conseguida por técnicas de PMA, a gravidez foi acompanhada nas consultas de alto risco Obstétrico do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do CHUCB, realizando-se na totalidade 8 consultas. Ao longo das diversas consultas, a grávida mostrava-se normotensa e sem queixas. Durante a gravidez, o peso da gestante aumentou 7.5kgs (IMC 32.1), o que correspondia a uma progressão ponderal adequada, tendo em conta que a mulher apresentava excesso de peso antes de engravidar.

Relativamente aos hemogramas de vigilância da gravidez, foram realizados trimestralmente e não apresentavam alterações. A grávida realizou prova de Tolerância à Glicose Oral, com valores de glicemia normais, em jejum e à 1^a e 2^a horas.

Quanto às rotinas serológicas do 1^o e 3^o trimestres, a grávida era imune ao Citomegalovirus e à Rubéola e não imune à toxoplasmose. A pesquisa de Streptococcus Grupo B realizada em 2/11/2017 foi negativa. Realizou-se também teste de Coombs Indireto, cujo resultado foi negativo. O Grupo Sanguíneo da gestante era A Rh positivo. As uroculturas realizadas nos 3 trimestres foram negativas.

Durante a gestação, a grávida realizou no total 3 ecografias, sendo que a ecografia do 2^o trimestre mostrou feto com rim direito multiquístico.

Dos antecedentes pessoais da gestante, destacava-se infertilidade primária de causa ovulatória –SOP diagnosticada cerca de 6 anos antes - e excesso de peso. No contexto de investigação da causa da infertilidade, a doente realizou laparoscopia diagnóstica em

2015. A doente apresentava história prévia de toma de contraceção hormonal combinada durante cerca de 5 anos, que suspendeu 2 anos antes da 1^a consulta de infertilidade, em 2011. Negava hábitos tabágicos, etílicos ou outros consumos. Negava antecedentes familiares de relevo.

À entrada no SU, a grávida encontrava-se normotensa (TA 111/80 mmHg). Foi realizado um hemograma, que não encontrou alterações. Realizou-se ecografia obstétrica, tendo sido detetado oligoamnios. Não se verificou aparecimento de padrões de contratilidade uterina. A doente ficou internada no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do CHUCB para manter vigilância e controlo da dor.

A 28/11/2017, ao acordar, a doente referia agravamento das queixas álgicas epigástricas, com localização 'em barra'. A doente referia surgimento de dor pélvica de intensidade crescente. Ao exame objetivo, tinha o colo do útero posterior fechado formado. Repetiu-se controlo analítico, onde se destacavam as seguintes alterações face ao dia anterior: ligeira subida da contagem de leucócitos, ligeira diminuição da contagem de eritrócitos ($3.46 \times 10^6 / \text{mm}^3$), hemoglobina de 11.1mg/dl e um hematócrito de 31.1%. Realizou-se cardiocografia, que revelou desaceleração prolongada do feto e estabilização da frequência cardíaca fetal nos 70 bpm. Constatou-se a presença de bradicardia fetal, enquadrada num quadro de estado fetal não tranquilizador (EFNT) e, decidiu-se a realização de cesariana emergente.

A doente foi algaliada e anestesiada e, seguidamente, realizou-se limpeza da pele e colocação de campos estéreis. A incisão feita na pele foi do tipo *Pfannestiel* e a abertura da cavidade abdominal foi realizada por planos. Detetou-se a presença de hemoperitoneu, com quantidade moderada de sangue livre no peritoneu. Prosseguiu-se com a histerotomia arciforme segmentar baixa, comprovando-se a presença de oligoamnios e verificando-se presença de coágulos e sangue na cavidade amniótica. Foi diagnosticado descolamento prematuro extenso de placenta normalmente inserida (DPPNI). Procedeu-se à extração fetal do recém-nascido (RN), que apresentava a circular apertada ao tronco. É realizada a laqueação do cordão umbilical e o RN foi entregue à equipa de Neonatologia para avaliação, que classificou o índice de Apgar de 9/10/10 ao 1^o, 5^o e 10^o minutos. Realizou-se dequitação completa da placenta e histerorrafia.

Por se manter quantidade considerável de sangue livre nos andares superiores do abdómen, foi explorada intra-operatoriamente a cavidade abdominal da grávida e palpada uma formação nodular friável arredondada com cerca de 10 cm na vertente

lateral direita e inferior do fígado, com laceração ampla e sangramento lento, cuja presença se desconhecia até à realização da cirurgia.

Foi chamada a Equipa de Cirurgia Geral. Realizou-se ampliação da incisão transversa no hipogástrio, com prolongamento mediano até além do umbigo. Procedeu-se à homeostasia da lesão, lavagem da cavidade, colocação de dreno sub-hepático e, por último, ao encerramento da parede abdominal.

No pós-operatório, a utente foi admitida na UCI como medida preventiva perante o risco de rutura hepática espontânea, face à massa hepática encontrada intra-operatoriamente, de acordo com o que está recomendado na literatura sobre o tema.

No 1º dia de pós-operatório, a puérpera apresentava-se hemodinamicamente estável e apirética, com sinais vitais estáveis. O dreno hepático continha 250cc (centímetros cúbicos) de conteúdo hemorrágico. Apresentava perdas hemorrágicas vaginais, compatíveis com o contexto pós-cesariana. Os parâmetros hepáticos encontravam-se em regressão mas ainda aumentados face aos valores normais.

A utente foi transferida para o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) no dia 30 de novembro, para proceder à avaliação e gestão da massa hepática encontrada na cirurgia. Realizou TC abdominal, que mostrou presença de massa hepática no lobo hepático direito.

Após discussão do caso pela equipa de cirurgia, especializada em doença hepática, a doente regressa ao CHUCB, dia 1/12 para manutenção de cuidados de proximidade, enquanto aguardava decisão terapêutica da equipa de Cirurgia.

Entre os dias 1/12 e 6/12 a doente permaneceu internada no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do CHUCB. Durante o internamento, a doente manteve-se sem queixas. Ao exame físico, destacava-se apenas abdómen globoso resultado do seu excesso de peso e do estado puerperal, mas flácido e indolor à palpação. Não apresentava sinais de irritação peritoneal. O útero estava contraído. A ferida operatória mantinha aspeto limpo, seco, sem sinais de inflamação local. Os membros inferiores não apresentavam edema nem outros sinais de trombose venosa profunda.

No dia 6/12/2017, a equipa de cirurgia geral do CHUC decide cirurgia para remoção da massa hepática encontrada. A doente teve alta do internamento do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do CHUCB e foi transferida para o CHUC. A 7/12/2017, realizou-se segmentectomia hepática 5 e colecistectomia, com laqueação da artéria e

ductos císticos, com recurso a laparotomia em 'L invertido'. Durante a cirurgia, detetou-se a presença de aderências entre o grande omento, vesícula biliar e a lesão hepática. Encontrada ascite serosa, cujo líquido foi colhido para estudo citológico e microbiológico. A cirurgia decorreu sem complicações intra-operatórias.

A peça cirúrgica extraída foi enviada para análise anátomo-patológica, diagnosticando-se Adenoma Hepatocelular de tipo inflamatório do Segmento 5 do fígado.

A doente teve alta do internamento para o domicílio 3 dias depois da cirurgia, sendo aconselhada a não iniciar contraceção hormonal combinada. Manteve seguimento em consulta de Cirurgia no CHUC. Realizou ecografia abdominal de vigilância em março de 2018, onde se destacava área nodular, de limites mal definidos com cerca de 28mm, compatível com os antecedentes cirúrgicos da doente.

Teve alta da Consulta de cirurgia do CHUC em maio de 2018 com transferência para a consulta de medicina interna do CHUCB.

A doente manteve vigilância com ecografia abdominal, estudo da função hepática e medição de alfa-fetoproteína de forma semestral nos primeiros dois anos após a ressecção cirúrgica e, posteriormente, de forma anual, mantendo-se a recomendação de não iniciar CO.

A 23/06/2020 realiza nova TC abdominal de controlo que mostrava fígado com pequenas formações nodulares hipodensas infra-centrímetricas sugestivas de estruturas quísticas e uma formação quística de maior tamanho, com 16mm de diâmetro.

Durante o seguimento, não foram encontradas alterações ou novas queixas.

Relativamente ao achado ecográfico do 2º trimestre de rim direito multiquístico, o RN foi seguido na Consulta de Pediatria do CHUCB para despiste de síndrome genético, apresentando até ao momento crescimento estatura-ponderal e desenvolvimento adequados para a idade.

6. Discussão

O AHC é um tumor benigno raro,(17) que tipicamente surge em mulheres em idade fértil, particularmente entre a terceira e a quarta décadas de vida,(6,16) com história pregressa de toma prolongada de CO.(17,19,20) A paciente do caso clínico que descrevemos tinha 38 anos, encontrando-se, portanto, dentro do intervalo de idades tipicamente reportado na literatura. Como antecedentes pessoais apresentava toma contínua de CO durante 5 anos, colocando-a num grupo de risco para o surgimento do tumor - mulher com idade superior a 30 anos e toma de CO por um período de tempo maior que 2 anos.(2) Adicionalmente, a paciente padecia de SOP, que tem vindo a ser apontado como fator de risco para o desenvolvimento de AHC.(6,16,23,28) Apresentava também como antecedentes pessoais excesso de peso, com IMC de 32.1 kg/m² no momento da rutura hepática, que aumentava também o seu risco, já que o excesso de peso e a obesidade têm vindo a ser reconhecidos como fatores predisponentes ao surgimento de AHC.(23,36) No momento da rutura hepática, encontrava-se grávida (G1P0), gestação resultante do sucesso de técnicas de indução da ovulação. Está descrito na literatura um caso clínico(26) de uma mulher com AHC prévio que cresceu e sofreu transformação maligna para CHC após a realização de esquema de indução de ovulação no âmbito de tratamento da infertilidade. Isto pode fazer-nos questionar se, no caso da nossa doente, o tratamento da infertilidade poderá ter sido ser o estímulo para o crescimento do seu AHC, dado o crescimento do tumor ser sobretudo potenciado pelos níveis de hormonas sexuais circulantes.(6,16,19)

A paciente em estudo, com 38 semanas de gestação, recorreu ao SU por dor epigástrica 'em barra' de surgimento súbito e intensidade progressiva. Neste momento, o diagnóstico de AHC era totalmente desconhecido já que a massa foi apenas descoberta durante a cesariana, contudo esta sintomatologia é aquela que ocorre com maior frequência na presença de AHC sintomáticos,(25) sobretudo quando há hemorragia do tumor, (22) como se veio a verificar no caso aqui apresentado.

Uma das particularidades deste caso clínico passa pelo facto de o diagnóstico da rotura espontânea do adenoma ter sido feita em contexto de cesariana emergente, realizada devido ao EFNT, que surgiu no 2º dia de internamento. Apenas após a extração fetal, foi detetado o hemoperitoneu e descoberta a massa intraoperatoriamente. Na literatura, existem poucos relatos de casos semelhantes(54) e estes traduzem-se em desafios terapêuticos para obstetras e cirurgiões. Isto deve-se ao facto de algumas técnicas

cirúrgicas de controlo da hemorragia poderem induzir risco fetal e à maior dificuldade técnica inerente à realização de uma cirurgia abdominal no terceiro trimestre da gravidez, pela distensão da parede abdominal e pelo aumento do volume uterino.

Além disso, foi detetado na cesariana DPPNI, sem motivo aparente nos antecedentes pessoais e ginecológicos desta paciente ou outras alterações durante o seguimento da gestação que o fizessem suspeitar, uma vez que esta foi uma gestação vigiada, mantendo-se a grávida normotensa ao longo da mesma.

Face ao surgimento de hemoperitoneu, a abordagem por laparotomia estava indicada, segundo a literatura, para que fosse descoberta a proveniência da hemorragia e de modo a permitir o seu controlo.(24,43) Após ter sido descoberta a massa hepática no lobo direito do fígado com cerca de 10 cm, e após controlo hemorrágico, adiou-se a decisão da remoção da lesão, de modo a poder fazer o estudo imagiológico da mesma, o que vai de encontro ao recomendado atualmente.(16,24,45) De seguida, a doente foi internada na UCI, sendo esta a conduta recomendada em grávidas no contexto de rutura hepática, pelo elevado risco de mortalidade.(50,55) A segmentectomia hepática foi realizada no hospital de referência, CHUC, por uma equipa especializada em cirurgia hepatobiliar, seguindo também as recomendações existentes.(15,16)

Apesar da presença do AHC na paciente ser desconhecida até à cesariana, a paciente apresentava fatores de risco para a rutura espontânea do tumor, nomeadamente o facto de estar no terceiro trimestre da gestação(48,53), a localização no lobo hepático direito (segmento 5)(44), o tamanho do tumor - superior a 10 cm - (16,17) e o facto de o tumor ser de subtipo inflamatório,(29) o subtipo com maior propensão hemorrágica.

Relativamente ao seguimento da doente, a ausência de complicações ou novas queixas após a ressecção cirúrgica do tumor é o objetivo pretendido e o que acontece mais frequentemente, segundo a literatura sobre o tema.(2)

7. Considerações Finais

O caso descrito é diferente dos restantes casos consultados na literatura revista, pelo facto de a rotura hepática causada pela hemorragia de AHC e posterior vazamento para a cavidade abdominal com formação de hemoperitoneu terem sido descobertos unicamente durante a realização de cesariana, cuja indicação foi a bradicardia fetal. A mãe não desenvolveu em nenhum momento durante o internamento sinais de instabilidade hemodinâmica e o feto acabou por não sofrer complicações perinatais associadas, apesar das complicações obstétricas detetadas durante a cesariana.

A única sintomatologia de que se queixava a paciente era uma dor epigástrica em 'barra', cuja intensidade foi agravando progressivamente. Este caso e o seu desenvolvimento mostram a importância clínica de considerar entidades raras, tal como o adenoma hepático e as suas complicações, como diagnóstico diferenciais, sobretudo nas mulheres com maior risco, pela sua história pessoal e presença de fatores de risco. Apesar de, neste caso, o desfecho ter sido favorável, a rutura hepática associa-se a elevado risco de mortalidade, quando não detetada e tratada atempadamente pelo que importa reconhecer sinais de alarme.

A raridade destes tumores tem vindo a impedir a criação de um algoritmo baseado na evidência, que permita a avaliação e a gestão dos AHC nas mulheres grávidas. Ao contrário do que acontecia anteriormente, em que a gravidez era contraindicada nas mulheres com diagnóstico de AHC, deve privilegiar-se uma abordagem individualizada e, nas lesões de tamanho inferior a 5 cm, a gravidez não deve ser desencorajada. As lesões de tamanho superior a 5 cm devem ser tratadas idealmente antes da concepção.

Estudos futuros sobre o tema devem focar-se em tentar identificar subgrupos de risco para complicações associadas à gravidez, assim como perceber o real valor diagnóstico de cada subtipo molecular de adenoma.

Apesar da raridade do tumor, mas tendo em conta a possibilidade de complicações catastróficas na gravidez, seria vantajosa a criação de um plano de gestão otimizado para pacientes em situações semelhantes à aqui apresentada e agir coletivamente no sentido de garantir uma maior compreensão clínica deste tumor benigno do fígado.

8. Referências Bibliográficas

1. Milburn J, Black M, Ahmed I, McLeman L, Straiton J, Danielian P. Diagnosis and management of liver masses in pregnancy. *Obstet Gynaecol* [Internet]. janeiro de 2016 [citado 2 de fevereiro de 2020]; 18(1):43–51. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/tog.12260>
2. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *Hbp* [Internet]. 2005 [citado 2 de fevereiro de 2020];7(3):186–96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/13651820510028954>
3. Choi BY, Nguyen MH. The Diagnosis and Management of Benign Hepatic Tumors. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. maio de 2005 [citado 14 de fevereiro de 2020];39(5):401–12. Disponível em: <https://journals.lww.com/00004836-200505000-00012>
4. Trotter JF, Everson GT. Benign Focal Lesions of the Liver. *Clin Liver Dis* [Internet]. fevereiro de 2001 [citado 14 de fevereiro de 2020] ;5(1):17–42. Disponível em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326105701525>
5. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol* [Internet]. 2017 [citado 14 de fevereiro de 2020] ;95(August):378–98. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.028>
6. Myers L, Ahn J. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma: Evaluation and Management. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020 [citado 3 de novembro de 2020];24(3):389–403. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.013>
7. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* [Internet]. janeiro de 2008 [citado 3 de fevereiro de 2020];48(1):163–70. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827807005703>
8. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Métreau JM, Meignan M, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: A series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* [Internet]. dezembro de 1995 [citado 14 de fevereiro de 2020];22(6):1674–81. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0270913995901906>
9. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* [Internet]. março de 2000 [citado 18 de fevereiro de 2020];118(3):560–4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508500702629>

10. Bhaijee F, Oshima K, Anders RA. Hepatic mass lesions: challenges and pitfalls. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2017 [citado 18 de fevereiro de 2020];23(12):544–52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.11.002>
11. Shaked O, Siegelman ES, Olthoff K, Reddy KR. Biologic and Clinical Features of Benign Solid and Cystic Lesions of the Liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 [citado 22 de fevereiro de 2020];9(7):547-562.e4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.007>
12. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21 de março de 2011 [citado 22 de fevereiro de 2020];17(11):1400. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i11/1400.htm>
13. Baum J, Holtz F, Bookstein JJ, Klein E. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* [Internet]. 27 de outubro de 1973 [citado 22 de fevereiro de 2020];302(7835):926–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673673925944>
14. Rooks JB, Ory H, Ishak K, Strauss L, Greenspan J, Hill A, et al. Epidemiology of Hepatocellular Adenoma. *JAMA* [Internet]. 17 de agosto de 1979 [citado 22 de fevereiro de 2020];242(7):644. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1979.03300070040020>
15. Klompenhouwer AJ, Man RA, Dioguardi Burgio M, Vilgrain V, Zucman-Rossi J, Ijzermans JNM. New insights in the management of Hepatocellular Adenoma. *Liver Int* [Internet]. 11 de julho de 2020 [citado 22 de outubro de 2020];40(7):1529–37. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14547>
16. Colombo M, Forner A, Ijzermans J, Paradis V, Reeves H, Vilgrain V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* [Internet]. 2016 [citado 16 de março de 2020];65(2):386–98. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
17. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado 18 de março de 2020];109(9):1328–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.213>
18. Renzulli M, Clemente A, Tovoli F, Cappabianca S, Bolondi L, Golfieri R. Hepatocellular adenoma: An unsolved diagnostic enigma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 28 de maio de 2019 [citado 5 de novembro de 2020];25(20):2442–9. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i20/2442.htm>

19. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* [Internet]. setembro de 2012 [citado 22 de março de 2020];32(8):1217–21. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2012.02786.x>
20. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* [Internet]. janeiro de 2011 [citado 23 de abril de 2020];60(1):85–9. Disponível em: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2010.222109>
21. Hay JE. Liver Disease and Pregnancy. In: *Encyclopedia of Gastroenterology* [Internet]. 2004 [citado 29 de setembro de 2020] p. 414–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128124604004481>
22. Vargas-Flores E, Pérez-Aguilar F, Valdez-Mendieta Y. Extracapsular hepatic adenoma. Case report and literature review. *Cirurgía y Cir (English Ed)* [Internet]. 2017 [citado 17 de setembro de 2020];85(2):175–80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circen.2017.02.005>
23. Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. setembro de 2011 [citado 11 de outubro de 2020];34(6):664–74. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2011.04772.x>
24. Aalten SM, Witjes CDM, Man RA, Ijzermans JNM, Terkivatan T. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Int* [Internet]. janeiro de 2012 Jan [citado 7 de outubro de 2020];32(1):28–37. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2011.02667.x>
25. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-Cell Adenomas Associated with Use of Oral Contraceptives. *N Engl J Med* [Internet]. 26 de fevereiro de 1976 [citado 5 de maio de 2020];294(9):470–2. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197602262940904>
26. Glinka J, Claria RS, Fratanoni E, Spina J, Mullen E, Ardiles V, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenoma in a young female patient after ovulation induction fertility treatment: A case report. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 27 de abril de 2019 Apr 27 [citado 9 de novembro de 2020];11(4):229–36. Disponível em: <https://www.wjnet.com/1948-9366/full/v11/i4/229.htm>

27. Tsilimigras DI, Rahnemai-Azar AA, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Moris D, Spartalis E, et al. Current Approaches in the Management of Hepatic Adenomas. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 15 de janeiro de 2019 [citado 25 de novembro de 2020];23(1):199–209. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-018-3917-4>
28. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Management of hepatocellular adenoma: Recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 [citado 16 de dezembro de 2020];13(7):1221–30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.023>
29. Dharmana H, Saravana-Bawan S, Girgis S, Low G. Hepatocellular adenoma: imaging review of the various molecular subtypes. *Clin Radiol* [Internet]. 2017 [citado 14 de dezembro de 2020];72(4):276–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.020>
30. Bisceglie AM, Befeler AS. Hepatic Tumors and Cysts. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* [Internet]. 2016 [citado 5 de setembro de 2020]. p. 1524–6. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-0-323-60962-3>
31. Stoot JHMB, Coelen RJS, de Jong MC, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* [Internet]. outubro de 2010 [citado 24 de maio de 2020];12(8):509–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X1530335X>
32. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* [Internet]. março de 2007 [citado 7 de outubro de 2020];46(3):521–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827806006787>
33. Sociedade Portuguesa de Ginecologia (PT); Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (PT). *Consensos sobre Contraceção* [Internet]. 2003 [citado 9 de outubro de 2020] Disponível em: <https://pdf4pro.com/view/consenso-spginecologia-pt-92cb2.html>
34. Pacheco A, Costa A, Lanhoso A, Santos A, Rodrigues C, Rebelo C, Capela E, Águas F, Geraldés F, Solheiro H, Martins I, Silva I, Neves J, Marques J, Palma F, Sousa F, Gomes G, Almeida M, Carvalho M, Mendes N, Martins N, Caramelo O, Bombas T, Ferraz T. Sociedade Portuguesa da Contraceção (PT), Sociedade Portuguesa de Ginecologia (PT); Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (PT), *Consenso sobre Contraceção 2020* [Internet]. 2020 [citado 9 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.spdc.pt/11-noticias/210-consenso-sobre-contracecao-2020>

35. Haring MPD, Gouw ASH, de Haas RJ, Cuperus FJC, de Jong KP, de Meijer VE. The effect of oral contraceptive pill cessation on hepatocellular adenoma diameter: A retrospective cohort study. *Liver Int* [Internet]. 19 de maio de 2019 [citado 14 de outubro de 2020];39(5):905–13. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.14074>
36. Goonawardena J, Ratnayake C, Cheung KT, Fox A. Should bariatric surgery be offered for hepatocellular adenomas in obese patients? *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. 2020 [citado 27 de dezembro de 2020];16(12):2117–24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.06.043>
37. Androgenic Steroids. Vol. *LiverTox*; *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [Internet]30 de maio de 2020 [citado 29 de outubro de 2020]-. Androgenic Steroids. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548931/>
38. Kato K, Abe H, Hanawa N, Fukuzawa J, Matsuo R, Yonezawa T, et al. Hepatocellular adenoma in a woman who was undergoing testosterone treatment for gender identity disorder. *Clin J Gastroenterol* [Internet]. 2018[citado 16 de outubro de 2020];11(5):401–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0854-4>
39. Miller GC, Campbell CM, Manoharan B, Bryant R, Cavallucci D, O'Rourke N, et al. Subclassification of hepatocellular adenomas: practical considerations in the implementation of the Bordeaux criteria. *Anatomical Pathology* [Internet]. outubro de 2018 [citado 19 de outubro de 2020];50(6):593–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302518301028>
40. Nault J-C, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc J-F, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* [Internet]. março de 2017 [citado 26 de outubro de 2020];152(4):880-894.e6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516354403>
41. Ponnatapura J, Kielar A, Burke LMB, Lockhart ME, Abualruz AR, Tappouni R, et al. Hepatic complications of oral contraceptive pills and estrogen on MRI: Controversies and update - Adenoma and beyond. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2019 [citado 28 de outubro de 2020];60(November 2018):110–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.04.010>
42. van Aalten SM, de Man RA, IJzermans JNM, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* [Internet]. 30 de maio de 2012 [citado 18 de outubro de 2020];99(7):911–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjs/article/99/7/911/6141085>

43. Klompenhouwer AJ, de Man RA, Thomeer MG, Ijzermans JN. Management and outcome of hepatocellular adenoma with massive bleeding at presentation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citado 12 de novembro de 2020];23(25):4579. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i25/4579.htm>
44. Addeo P, Cesaretti M, Fuchshuber P, Langella S, Simone G, Oussoultzoglou E, et al. Outcomes of liver resection for haemorrhagic hepatocellular adenoma. *Int J Surg* [Internet]. 2016 [citado 26 de novembro de 2020]; 27:34–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.01.041>
45. Chiche L, Adam J-P. Diagnosis and Management of Benign Liver Tumors. *Semin Liver Dis* [Internet]. 13 de agosto de 2013 [citado 15 de março de 2020];33(03):236–47. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1351779>
46. Klompenhouwer AJ, Bröker MEE, Thomeer MGJ, Gaspersz MP, de Man RA, IJzermans JNM. Retrospective study on timing of resection of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* [Internet]. 17 de outubro de 2017 [citado 23 de novembro de 2020];104(12):1695–703. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjs/article/104/12/1695/6123007>
47. Klompenhouwer AJ, Alblas M, van Rosmalen BV, Haring MPD, Venema E, Doukas M, et al. Development and Validation of a Model to Predict Regression of Large Size Hepatocellular Adenoma. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 27 de agosto de 2019 [citado 15 de dezembro de 2020];114(8):1292–8. Disponível em: <https://journals.lww.com/00000434-201908000-00020>
48. Noels JE, van Aalten SM, van Der Windt DJ, Kok NFM, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* [Internet]. 2011 [citado 15 de março de 2020];54(3):553–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.022>
49. Scheffer HJ, Melenhorst MCAM, van Tilborg AAJM, Nielsen K, van Nieuwkerk KM, de Vries RA, et al. Percutaneous Irreversible Electroporation of a Large Centrally Located Hepatocellular Adenoma in a Woman with a Pregnancy Wish. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 24 de agosto de 2015 [citado 16 de março de 2020];38(4):1031–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-014-1041-8>
50. Katarey D, Westbrook RH. Pregnancy-specific liver diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. outubro de 2020 [citado 15 de dezembro de 2020];68:12–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693420300547>

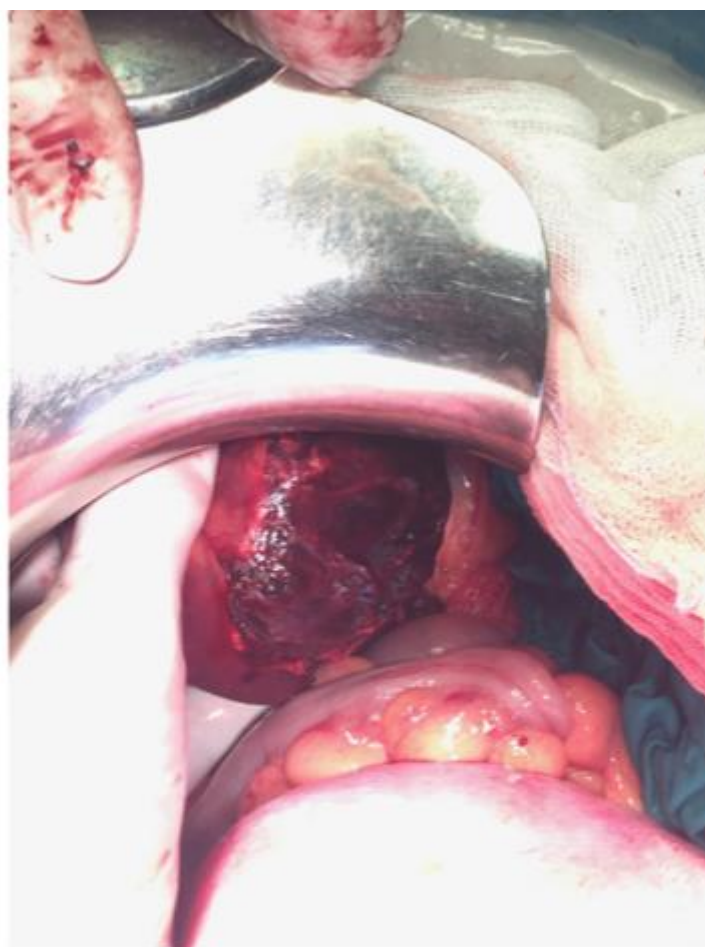
51. Arora A, Kumar A, Anand AC, Puri P, Dhiman RK, Acharya SK, et al. Indian National Association for the Study of the Liver—Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India Position Statement on Management of Liver Diseases in Pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2019 [citado 15 de março de 2020]; 9(3):383–406. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.007>
52. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. fevereiro de 2016[citado 17 de outubro de 2020]; 111(2):176–94. Disponível em: <https://journals.lww.com/00000434-201602000-00015>
53. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* [Internet]. fevereiro de 2004 [citado 19 de março de 2020];187(2):181–91. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961003005099>
54. Bernstein J, Spitzer Y, Reddy S, Mazur A. Hepatic adenoma during pregnancy and anesthetic management. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. agosto de 2019 [citado 15 de novembro de 2020];39:137–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.01.007>
55. Bernède L, Hourbracq M, Madar H, Froeliger A, Matuizzi A, Sentilhes L. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy caused by a hepatocellular adenoma, accompanied by fetal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018 [citado 15 de março de 2020];228:338. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.015>
56. van Aalten SM, Bröker MEE, Busschbach JJ V, de Koning HJ, de Man RA, Steegers EAP, et al. Pregnancy and liver adenoma management: PALM-study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 29 de dezembro de 2012[citado 15 de março de 2020];12(1):82. Disponível em: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-12-82>
57. Bröker MEE, Ijzermans JNM, van Aalten SM, de Man RA, Terkivatan T. The Management of Pregnancy in Women with Hepatocellular Adenoma: A Plea for an Individualized Approach. *Int J Hepatol* [Internet]. 2012 [citado 15 de março de 2020];2012:1–3. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ijh/2012/725735/>
58. Wilson CH, Manas DM, French JJ. Laparoscopic Liver Resection for Hepatic Adenoma in Pregnancy. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. outubro de 2011 [citado 15 de março de 2020];45(9):828–33. Disponível em: <https://journals.lww.com/00004836-201110000-00020>
59. Gaspersz MP, Klompenhouwer AJ, Broker MEE, Thomeer MGJ, van Aalten SM, Steegers E, et al. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: A prospective study. *J Hepatol* [Internet]. janeiro de 2020 [citado 15 de março de 2020];72(1):119–24. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.011>

9. Anexos

Em anexo à presente dissertação encontram-se os documentos abaixo enumerados que serviram de base para a realização da mesma.

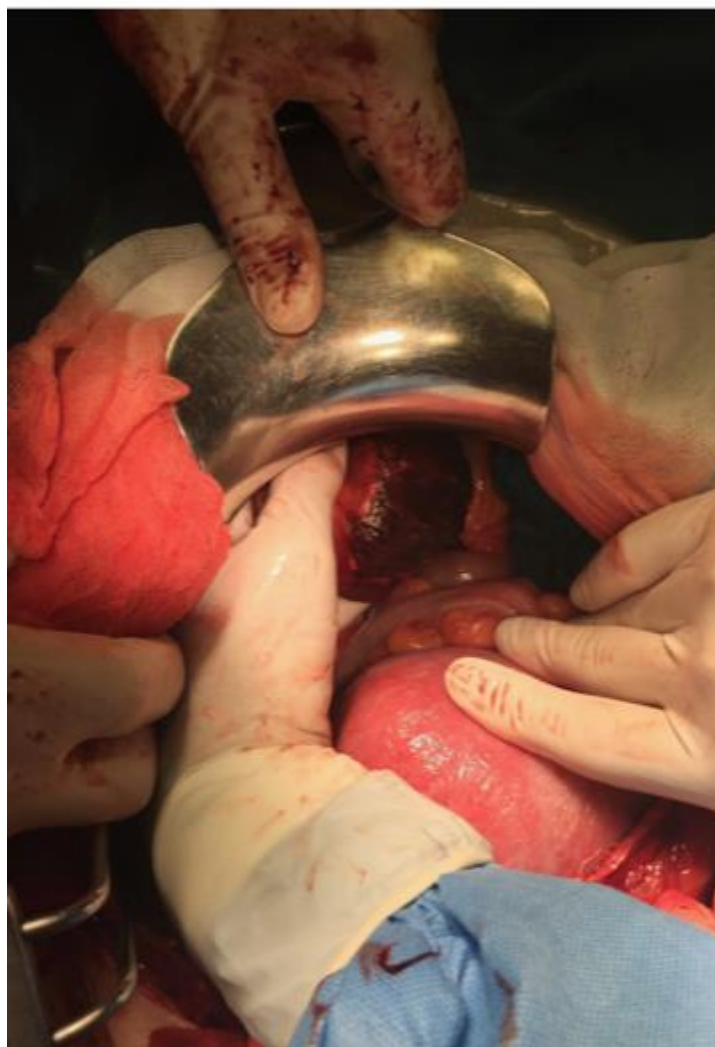
Anexo I

Imagem obtida durante o procedimento cirúrgico descrito no caso clínico. Autorização da sua utilização, perante aceitação da Comissão de ética do CHUCB. Cortesia do Dr. Renato Martins.



Anexo II

Imagem obtida durante o procedimento cirúrgico descrito no caso clínico. Autorização da sua utilização, perante aceitação da Comissão de ética do CHUCB. Cortesia do Dr. Renato Martins



Anexo III

Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira

08 JUL. 2020

REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE Dr. Carlos Gomes Diretor Clínico Adjunto Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE

Assunto: Projecto de Investigação nº 25/2020-"Comportamento e complicações do Adenoma hepát..."	
Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	Nº: 48/2020
De: Gabinete de Investigação e Inovação	Data: 08-07-2020

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de Maria Inês Faria Brito, aluna de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Comportamento e complicações do Adenoma hepático na Grávida - a propósito de um caso clínico", a realizar no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer nº 36/2020, emitido pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Serviço de Investigação, Epidemiologia e Saúde Pública.

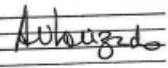
Com os melhores cumprimentos,

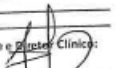
A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,

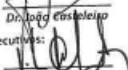

(Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/RS

C.H.U.C.B.,EPE
Reunião de C.A. em 31 JUL. 2020


Presidente e Diretor Clínico:
Dr. João Casaleiro



Vogais Executivas:
Dr. Vítor Afonso


Dra. Sandra Duarte
Enf. Paula Rodrigo

Anexo IV

Comprovativo da autorização para exceder o limite máximo de palavras autorizado

Informação Importante sobre ultrapassagem dos limites estabelecidos para a dissertação Caixa de entrada x

 **gem** <gab.gem@fcsaude.ubi.pt> para Bcc:mim ▾ quarta, 14/04, 23:12 (há 5 dias) ☆ ↶ ⋮

Caro(a) aluno(a)

na sequência da mensagem que enviou, com informação sobre a necessidade de ultrapassagem do limite de palavras fixado para elaboração da Dissertação informo que, a título excecional no presente ano letivo, e tendo em conta a proximidade da data de entrega do trabalho, não será aplicada penalização específica sobre este aspecto na secção Documentação da Grelha de Classificação que será utilizada pelo Júri no dia da Prova Pública.

Realço, no entanto, a importância da capacidade de síntese e a delimitação do campo de investigação de um determinado tema, pois será uma situação com a qual poderá vir a ser confrontado no futuro, quer em trabalhos no âmbito da realização do internato médico, quer em Comunicações Científicas em congressos ou até mesmo na realização de Doutoramento.

Melhores cumprimentos

O Diretor de Curso e
Responsável pela UC Dissertação
Miguel Castelo-Branco Sousa
MD PhD

Anexo V

Declaração comprovativo da divulgação pública da dissertação em Reunião de Serviço



DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos efeitos, que a aluna Maria Inês Faria Brito, com nº de matrícula 35674, apresentou a sua Dissertação de Mestrado intitulada "Comportamento e Complicações do Adenoma Hepático - A propósito de um caso clínico" na Unidade de Saúde Familiar "A Ribeirinha" no dia 13 de janeiro de 2021.

O(A) Tutor(a)

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Alfredo Ribeiro", written over a horizontal line.

O(A) Diretor(a) de Serviço

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "H. Costa", written over a horizontal line.

O(a) aluno(a)

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Maria Inês Faria Brito", written over a horizontal line.

Guarda, 13 de janeiro de 2021

