

ESTHER CASTELLO BRANCO MELLO MIRANDA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR E AS INFECÇÕES PELOS
VÍRUS DAS HEPATITES B E C NA AMAZÔNIA ORIENTAL**
ESTUDO CLÍNICO-SOROLÓGICO E DE BIOLOGIA MOLECULAR

Belém - Pará
1999

616.99436
MG72c
DIS

ESTHER CASTELLO BRANCO MELLO MIRANDA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR E AS INFECÇÃO PELOS
VÍRUS DAS HEPATITES B E C NA AMAZÔNIA ORIENTAL.**

ESTUDO CLÍNICO-SOROLÓGICO E DE BIOLOGIA MOLECULAR.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, com a colaboração do Instituto Evandro Chagas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical.

Orientadora :

Profa. Dra. Ermelinda do Rosário Moutinho da Cruz

Co-orientadora :

Dra. Gilberta Bensabath

Belém-Pará
1999

616.994
M 672 c

Miranda, Esther Castello Branco Mello

Carcinoma hepatocelular e as infecções pelos vírus das hepatites B e C na Amazônia oriental . Estudo clínico-sorológico e de Biologia Molecular. Belém : UFPA, 1999.

170p.

Dissertação (Mestrado) UFPA

1.Carcinoma hepatocelular 2. Hepatite B e C – Clínica – Amazônia oriental 3. Hepatite B e C – Sorologia – Amazônia oriental 4 . Biologia Molecular I . Título

CLASS. 616.99436
CUTTER M672c
TOME 1620301

ESTHER CASTELLO BRANCO MELLO MIRANDA

**CARCINOMA HEPATOCELULAR E AS INFECÇÕES PELOS
VÍRUS DAS HEPATITES B E C NA AMAZÔNIA ORIENTAL.**

ESTUDO CLÍNICO-SOROLÓGICO E DE BIOLOGIA MOLECULAR.

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, com a colaboração do Instituto Evandro Chagas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical.

Banca Examinadora :

- ♦ Prof. Dra. Ermelinda do Rosário Moutinho da Cruz
- ♦ Prof. Dra. Ana Maria Pitella de Souza Leite
- ♦ Prof. Dr. Clodoaldo Fernando Ribeiro Beckmann
- ♦ Prof. Dr. Manuel Ayres

Data : 06/08/1999

Conceito : EXCELENTE - Nota 10 (dez)

Belém-Pará
1999

*O amor, o trabalho e o conhecimento
são as fontes da vida.
Deveriam também governá-la....*

W. Reich

*Para
Wanda
e José Alexandre
(in memoriam)
por todo o amor
que recebi.*

*Para
Luiz Otávio,
Rodrigo
e Gabriel,
que enchem de amor
o meu caminho*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ermelinda do Rosário Moutinho da Cruz, pela valiosa orientação e palavras de incentivo.

À Dra. Gilberta Bensabath, pela imensurável contribuição dada a este trabalho e, sobretudo, pelo exemplo vivo de como conduzir-se em busca de um ideal.

Ao Dr. Manoel do Carmo Pereira Soares, pela valiosa colaboração, assim como pela amizade, apoio e incentivo recebidos durante esta longa caminhada.

Expresso meus agradecimentos às diversas pessoas e às instituições que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Curso de Mestrado em Medicina Tropical, em particular à ex-coordenadora, Profa. Dra Ermelinda do Rosário Moutinho da Cruz, pela dedicação dispensada ao curso e, ao atual coordenador, Dr. Cláudio de Carvalho Amorim, pela determinação na excelente condução deste curso.

Ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, representado pela diretora, Dra. Conceição Pinheiro, pelo empenho e apoio dedicados ao curso de Mestrado em Medicina Tropical.

Ao Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, representado pelo diretor, Dr. Hélio Franco Macêdo Júnior, pela dispensa das atividades profissionais e pelo apoio dado ao Programa de Hepatopatias Crônicas.

Ao Instituto Evandro Chagas, representado pelo diretor, Dr. Jorge F.S. Travassos da Rosa, pelo apoio institucional dispensado a este trabalho e, ao Programa de Hepatopatias Crônicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará.

À Universidade do Estado do Pará, pela concessão de bolsa de estudos e dispensa das atividades profissionais durante a realização do curso de mestrado.

Ao Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Pará, em especial, ao Prof. Dr. Ronaldo Araújo (*in memoriam*), pelo apoio dado a este trabalho e, a Dra. Marialva Araújo pela valiosa colaboração na execução e revisão dos exames histopatológicos.

Ao Hospital Offir Loyola, em especial, ao Dr. Antônio Carlos Chalu Pacheco, médico cirurgião do Ambulatório de Cirurgia Geral, pela valiosa colaboração dada a este trabalho.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, representado pela Coordenadoria da Atividades Acadêmicas, pelo apoio recebido.

Ao Fábio e Martha Dias, pelo apoio e insubstituível colaboração nos momentos decisivos.

Às colegas, Dra. Ivanete Amaral, Dra. Lizomar Maués, Dra. Sílvia Barbosa e Dra. Simone Conde, integrantes do Programa de Hepatopatias Crônicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará, pela colaboração, amizade e incentivo.

A todo o Corpo Técnico do Serviço de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas e, em particular, à Sra Elisabete Brito, que, no exercício das atribuições, contribuíram de forma decisiva para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Manuel Ayres, pela indispensável contribuição dada a análise estatística.

Às bibliotecárias Vânia Araújo e Regina Célia Coimbra Martha, pela solicitação e revisão das referências bibliográficas.

À Dra Rita Uchôa da Silva pela valiosa contribuição na área de informática.

À Dra Ana Maria Ventura, pela orientação na execução do *Abstract*.

À Sta Cláudia Porto pela revisão ortográfica de todo o conteúdo deste trabalho.

Às colegas do Curso de Mestrado, Consuelo Oliveira, Rita Uchôa, Rosana Libonati, Vera Barros e Helena Brígido, pelas sinceras demonstrações de companheirismo e amizade.

LISTA DE ABREVIATURAS

AFP	alfafetoproteína
ALT	alanina aminotransferase
ANTI-HBc	anticorpos totais para o antígeno de centro do HBV
ANTI-HBe	anticorpos para o HBeAg
ANTI-HBs	anticorpos para o HBsAg
ANTI-HCV	anticorpos totais para o HCV
ANTI-HD	anticorpos totais para o vírus da hepatite Delta
AST	aspartato aminotransferase
BT	bilirrubinas totais
CAB	cromotrope azul de anilina
CHC	carcinoma hepatocelular
DHC	doença hepática crônica
DHBV	duck hepatitis B virus
DNA	ácido desoxiribonucléico
EDA	endoscopia digestiva alta
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
FA	fosfatase alcalina
GGT	gama glutamil transferase
GSHV	ground squirrel hepatitis virus
HDA	hemorragia digestiva alta
HBcAg	antígeno de centro do vírus da hepatite B
HBeAg	antígeno e do vírus da hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	vírus da hepatite B
HBV-DNA	ácido dexoribonucléico do vírus da hepatite B
HCV	vírus da hepatite C
HCV-RNA	ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
HE	hematoxilina eosina
HOL	hospital Ofir Loyola
HSCMPA	hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará
HUJBB	hospital universitário João de Barros Barreto
IEC	Instituto Evandro Chagas
IRA	insuficiência renal aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	polimerase chain reaction
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RIBA	recombinant immunoblot assay
SESPA	Secretária de Estado de Saúde pública
TAP	tempo de protrombina ativado
TC	tomografia computadorizada
TGF- α	fator alfa de transformação do crescimento
TSHV	tree squirrels hepatitis virus
UFPA	Universidade Federal do Pará
US	ultrasonografia abdominal
WHV	woodchuck hepatitis virus

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	EPIDEMIOLOGIA	20
2.2	ETIOLOGIA	26
2.2.1	HEPATITES VIRAIS	27
2.2.1.1	HEPATITE B	27
2.2.1.2	HEPATITE C	36
2.2.2	OUTROS FATORES	41
2.3	PATOGENIA	43
2.4	PATOLOGIA	50
2.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	52
2.6	EXAMES COMPLEMENTARES	55
2.7	DIAGNÓSTICO PRECOCE	61
2.8	TRATAMENTO E PREVENÇÃO	63
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	65
3.1	CASUÍSTICA.....	65
3.1.1	DEFINIÇÃO DE CASO.....	65
3.1.2	ÁREA DE ESTUDO.....	65
3.1.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	66
3.2	METODOLOGIA.....	66
3.2.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	67
3.2.2	EXAMES COMPLEMENTARES	67
3.2.2.1	EXAMES SOROLÓGICOS E BIOLOGIA MOLECULAR	67
3.2.2.2	EXAMES HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS	71
3.2.2.3	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	72
3.2.2.4	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.....	73

3.2.2.5	BIÓPSIA HEPÁTICA E EXAME HISTOPATOLÓGICO	73
3.2.3	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	74
3.3	ASPECTOS ÉTICOS	74
4	RESULTADOS	75
5	DISCUSSÃO	109
6	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	143
6.1	CONCLUSÕES	143
6.2	RECOMENDAÇÕES	145
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147
	APÊNDICE	166

LISTA DE TABELAS

		P.
Tabela 1	N.º de casos de câncer de fígado no sexo masculino (M) e feminino (F), entre os tumores de abdome, registrados no hospital Ofir Loyola, nos anos de 1988, 1989, 1991, 1992.	24
Tabela 2	Correlação entre a prevalência do CHC e o estado de portador do HbsAg	32
Tabela 3	Faixa etária de acordo como sexo em 36 pacientes com CHC na Amazônia oriental (1992-1999)	76
Tabela 4	Antecedentes pessoais em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	80
Tabela 5	Percentual de varizes de esôfago avaliado pela EDA em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	85
Tabela 6	Classificação Child-Poug da cirrose em 30 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	88
Tabela 7	Percentual dos marcadores HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, em 21 casos de CHC HBsAg Positivos na Amazônia Oriental (1992-1999)	90
Tabela 8	Correlação entre casos HBsAg-positivos e HBsAg-negativos e a média de idade em anos em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999).	90
Tabela 9	Comparação da prevalência entre os marcadores sorológicos do HBV e do HCV em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	91
Tabela 10	HBsAg positivo e HBsAg negativo <i>versus</i> anti-HCV positivo e anti-HCV negativo em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	91
Tabela 11	Correlação dos casos anti-HCV positivos e os anti-HCV negativos e a idade em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	92
Tabela 12	Presença de cirrose e do HBsAg em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992- 1999)	93
Tabela 13	Presença de cirrose e do anti-HCV em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999).	93
Tabela 14	HBV-DNA e a presença do HBsAg, HBeAg, anti-HBe e anti-HBc IgM em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	94

Tabela 15	Correlação entre o HBsAg positivo e HBsAg negativo <i>versus</i> HBV-DNA positivo e HBV-DNA negativo em 35 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	95
Tabela 16	HBV-DNA quantitativo de acordo com a presença do anti-HBc IgM e do HBeAg em 20 casos de CHC HBsAg positivos na Amazônia Oriental (1992-1999)	95
Tabela 17	HCV-RNA qualitativo e quantitativo de acordo com a presença do anti-HCV em 35 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	96
Tabela 18	Resultados de AFP em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	96
Tabela 19	Relação entre os níveis de AFP e indivíduos HBsAg positivos e HBsAg negativos em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	97
Tabela 20	Relação entre os níveis de AFP e indivíduos anti-HCV positivos e anti-HCV negativos em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	97
Tabela 21	Níveis de AFP relacionados com a idade em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	98
Tabela 22	Níveis de AFP relacionados com o sexo, DHC e óbito em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	98
Tabela 23	Amplitude, média e desvio padrão, dos leucócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas e TAP em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	99
Tabela 24	Amplitude, média e desvio padrão, dos níveis de AST, ALT, FA, GGT, BT, ALB e uréia em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	99
Tabela 25	Valores de ALT, AST, GGT, FA e BT uréia em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	100
Tabela 26	Resultado histopatológico em 24 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	103
Tabela 27	Características epidemiológicas, clínicas, sorológicas e moleculares dos casos HBsAg positivos e os casos HBsAg negativos em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	108
Tabela 28	Presença do HBeAg e anti-HBe em CHC HBsAg positivos segundo vários autores	128

LISTA DE FIGURAS

		P.
FIGURA 1	Distribuição anual de 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	75
FIGURA 2	Distribuição percentual da procedência por estado em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	77
FIGURA 3	Distribuição da procedência por município em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	78
FIGURA 4	Percentual de atividade profissional em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	79
FIGURA 5	Queixa principal em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	80
FIGURA 6	Principais sintomas em 36 casos de CHC na Amazônia oriental (1992-1999)	81
FIGURA 7	Principais sinais em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	82
FIGURA 8	Percentual do tamanho da hepatomegalia (cm do RCD) em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	83
FIGURA 9	Hepatomegalia com fígado palpável a 14 cm do RCD em paciente do sexo feminino com 53 anos de idade HBsAg positivo com CHC	83
FIGURA 10	Hepatomegalia com fígado palpável a 10 cm do RCD em paciente do sexo masculino de dezessete anos de idade HBsAg positivo com CHC.	84
FIGURA 11	Hepatomegalia com fígado palpável a 20 cm do RCD em paciente do sexo masculino de seis anos de idade HBsAg positivo com CHC	84
FIGURA 12	Percentual de complicações em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	86
FIGURA 13	Causas de óbito em 14 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	87
FIGURA 14	Perfil dos marcadores sorológicos das hepatites B, C, e D em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	89
FIGURA 15	Perfil sorológico e etilismo em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	92

FIGURA 16	Principais achados ultrassonográficos em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	101
FIGURA 17	Aspecto e localização do tumor pela US abdominal em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	101
FIGURA 18	Nódulo hipodenso em lobo hepático esquerdo à TC de abdomen em paciente do sexo masculino HBsAg positivo com CHC	102
FIGURA 19	Múltiplos nódulos hepáticos à TC de abdome em paciente do sexo masculino anti-HCV positivo com CHC	102
FIGURA 20	Aspecto panorâmico de múltiplos nódulos hepáticos um deles ainda sem atipia e os demais com transformação neoplásica circundados por fibrose e infiltrado inflamatório (HE x 40)	104
FIGURA 21	Detalhe em maior aumento da figura anterior mostrando dois nódulos hepáticos, um ainda conservado com áreas de displasia nuclear e outro nódulo neoplásico (HE x 100)	104
FIGURA 22	Maciços e cordões de hepatócitos configurando padrão trabecular (HE x 200)	105
FIGURA 23	Detalhe de hepatócitos atípicos mostrando figuras de mitose (HE x 400)	105
FIGURA 24	Motivo de suspeita inicial de CHC em 36 pacientes na Amazônia Oriental (1992-1999)	106
FIGURA 25	Técnicas diagnósticas utilizadas em 36 pacientes com CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)	107

RESUMO

Com o objetivo de contribuir para um melhor conhecimento do eventual envolvimento das infecções pelos vírus das hepatites B e C, na etiopatogenia do carcinoma hepatocelular (CHC) na Amazônia Oriental, estudaram-se 36 pacientes internados em três hospitais públicos em Belém(PA), de janeiro de 1992 a março de 1999. Os critérios de inclusão adotados foram: o clínico, associado à imagenologia compatível, níveis séricos de alfafetoproteína (AFP) acima de 400ng/ml e/ou histopatologia compatível. Foram avaliados os aspectos clínicos, exames bioquímicos e hematológicos, imagenologia, histopatologia, níveis séricos de AFP e exames sorológicos das hepatites B e C. A presença dos ácidos nucléicos virais, o HBV-DNA e o HCV-RNA, foi avaliada a partir da detecção no soro pela reação em cadeia da polimerase. Observou-se um predomínio do sexo masculino ($p < 0.01$), com relação M /F de 6,2 : 1. Média e medianas gerais de idade foram, respectivamente, 50,8 e 53,0 anos, com amplitude de 6-81 anos. A maioria dos pacientes (52,7%) era procedente da zona rural, sendo a profissão de lavrador a mais freqüente ($p < 0,01$). Etilismo foi encontrado em 33,3% dos casos. Dor abdominal e hepatomegalia, presentes em 94,4% dos casos, foram os sintomas e sinais mais freqüentes. Observou-se a presença de cirrose em 83,3% dos casos, sendo 80% enquadrados nas classes B e C (Child-Pugh). Cinquenta por cento apresentaram complicações durante o diagnóstico, sendo as mais freqüentes a encefalopatia hepática e a hemorragia digestiva alta, relacionadas à doença hepática crônica de base. Marcadores sorológicos de infecção pelo HBV e pelo HCV foram encontrados em, respectivamente, 88,9% e 8,3% da casuística. Em 11,1% não se encontrou marcador sorológico. O HBsAg foi encontrado em 58,3%. Anti-HBc foi encontrado em 86%, estando associado ao anti-HBs em 25%. Entre os HBsAg positivos: o anti-HBe foi encontrado em 85,7%; o HBeAg em 9,5%; o antiHBc IgM em 57,1%; e o anti-HD não foi detectado. O HBV-DNA foi encontrado em 37,7% do total de casos e em 65% dos HBsAg positivos. O HCV-RNA foi encontrado em 8,5% da amostra estudada e em 100% dos casos anti-HCV positivos. Não foi observada positividade para o HBV-DNA e para o HCV-RNA em soros de pacientes HBsAg ou anti-HCV negativos. A AFP esteve acima da normalidade em 88,9 % dos casos, estando acima de 400 ng/ml em 75% e em 27,8% a titulações foi superior a 70.000 ng/ml. A ultrassonografia abdominal mostrou tumores com múltiplos nódulos em 63,9% e, nódulo único em 36,1% dos casos. O tipo histológico predominante foi carcinoma bem diferenciado do tipo trabecular ($p < 0,05$). Os casos HBsAg positivos apresentaram menor média de idade e níveis de AFP mais elevados ($p < 0,01$). A maioria dos pacientes se encontrava em fase avançada de doença com uma taxa de óbito durante o diagnóstico de 38,9%. Conclui-se que, na Amazônia Oriental, a infecção pelo HBV parece exercer importância na etiologia do CHC, ressaltando-se a necessidade da incrementação de medidas preventivas, como vacinação e programas de detecção precoce do tumor em populações de risco. São necessários estudos adicionais controlados ou direcionados, para os possíveis co-fatores de importância na região, o que pode contribuir para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na hepatocarcinogênese.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor maligno derivado do hepatócito, geralmente, ocorrendo em associação com doença hepática crônica (DHC), mais especificamente com cirrose. É encontrado em todo o mundo e embora, seja muito freqüente em determinados locais, como a China, sudeste Asiático e África (onde é a principal causa de morte), é muito menos prevalente na maioria dos países europeus, nos Estados Unidos e no resto do ocidente.

Houve, nas últimas décadas, um renascimento no interesse pelo estudo do CHC, por diversas razões: as extraordinárias diferenças quanto à distribuição mundial; existência de novas perspectivas nas influências causais; e possibilidade de intervenções, que podem reduzir esta forma de câncer.

As hepatites virais, especificamente nas formas crônicas, representam um sério problema de saúde pública, considerando-se a morbidade e letalidades elevadas, em consequência do seu quadro evolutivo de longa duração e das complicações, entre as quais o CHC. Entre os fatores etiológicos, envolvidos na gênese do CHC, os mais importantes são as infecções crônicas pelos vírus das hepatites B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV).

Nos últimos anos, muitos aspectos da associação entre o HBV e o CHC têm sido intensivamente estudados tanto em bases epidemiológicas, como clínicas, experimentais e biomoleculares. Em relação ao HCV, apesar da identificação mais recente, vários estudos já começaram a demonstrar a estreita relação entre formas crônicas de infecção e o desenvolvimento de CHC. Atualmente, em diferentes regiões do mundo, acumulam-se evidências epidemiológicas, demonstrando essa forte associação.

No Brasil, os estudos referentes ao CHC ainda são incipientes, mas têm avançado substancialmente nos últimos anos, havendo um maior interesse sobre os estudos relacionados à etiopatogenia.

As variações de incidência do CHC e do perfil etio-epidemiológico e clínico, observadas em todo o mundo, também são esperadas no Brasil, justificando-se a necessidade de estudos regionais.

Por outro lado, a doença hepática de etiologia viral e respectivas complicações têm, na região Amazônica, extrema importância epidemiológica em virtude da magnitude e da complexidade. Além disso, sabe-se da estreita relação entre a distribuição global do CHC e a distribuição das infecções pelos vírus das hepatites, especificamente da infecção pelo HBV. Entretanto, em nossa região, os dados relacionados à incidência dos marcadores sorológicos das hepatites virais, em pacientes com CHC, são ainda pouco conhecidos, incluindo as dificuldades encontradas na caracterização do diagnóstico epidemiológico, clínico, sorológico e histopatológico do CHC.

Assim, na Amazônia Oriental, a pesquisa dos marcadores sorológicos e o diagnóstico por meio de biologia molecular das infecções pelos vírus das hepatites B, e C em pacientes com CHC e ainda, a avaliação clínico-epidemiológica justificam-se pelos inúmeros questionamentos sobre o perfil regional da doença.

Espera-se, com este trabalho, contribuir para um melhor conhecimento do eventual papel das infecções pelos vírus das hepatites B e C, na etiopatogenia do CHC, na Amazônia Oriental.

Objetivo Geral :

- ♦ Descrever as características clínicas, o perfil dos marcadores sorológicos e o diagnóstico de biologia molecular no soro, concernentes às infecções pelo vírus das hepatites B e C, em pacientes com diagnóstico de CHC na Amazônia Oriental.

Objetivos específicos :

- ♦ Relacionar os achados clínicos com os resultados dos exames complementares, encontrados em pacientes com CHC na Amazônia Oriental;

- ♦ Descrever a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e do HCV, em pacientes com diagnóstico de CHC na Amazônia Oriental;

- ♦ Descrever os achados do diagnóstico de biologia molecular, resultantes da pesquisa dos ácidos nucleicos do HBV e do HCV (HBV-DNA e HCV-RNA) no soro, utilizando a reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR), relativas às infecções pelos vírus das hepatites B e C, em pacientes com diagnóstico de CHC na Amazônia Oriental.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CHC

O CHC constitui 90% dos tumores malignos primários de fígado, observado em adultos, cuja incidência varia com a área geográfica, raça, sexo e idade (Hollinger, 1996). Entretanto, deve-se considerar que a real incidência do tumor nem sempre pode ser estimada, baseando-se nas dificuldades encontradas em obter-se um correto diagnóstico clínico e confirmação histopatológica apropriada (Okuda *et al.*, 1993).

Os tumores malignos primários do fígado são considerados como um dos tumores mais freqüentes em todo o mundo, com uma incidência anual em torno de 500.000 a 1.000.000 de casos (Wands & Blum, 1991), sendo o sétimo tipo de câncer mais prevalente em homens e o nono em mulheres (Parkin *et al.*, 1984). Estima-se que universalmente o câncer de fígado seja responsável por cerca de 500.000 mortes anualmente (Hollinger, 1996).

Uma das características peculiares do CHC diz respeito à ampla variação observada em sua distribuição geográfica. Essa peculiar distribuição do tumor, tanto global como regional, expressas pelas variações de incidência, além dos efeitos das migrações, indicam o papel predominante de carcinógenos ambientais na etiologia e patogênese do tumor (Kew, 1996).

Segundo Carr *et al.* (1997), existem dois tipos de estudos epidemiológicos sobre CHC: aqueles baseados em taxas de incidência por países e aqueles sobre populações emigrantes.

De acordo com as taxas de incidência de câncer primário de fígado, com idade ajustada em 100.000 pessoas por ano, em vários países, áreas e grupos étnicos, os índices podem ser divididos em (Okuda *et al.*, 1993; Kew, 1996): alta incidência (mais de 20 por ano), que inclui Moçambique, Zimbabwe, Senegal, Singapura chinesa, China, Taiwan, Hong Kong, sul africanos negros, Coréia, Filipinas e Japão; média incidência (5 a 20 por ano), que inclui Singapura malasiana e indiana, Brasil (Recife), Nigéria, Suíça, Arábia Saudita, Itália, Espanha, Grécia, Polônia, população maori da Nova Zelândia, índios americanos, Jamaica, Haiti, Tailândia, Cuba, Argentina, esquimós canadenses; baixa incidência (menos de 5 por ano), que inclui brancos e negros dos Estados Unidos da América (EUA), indivíduos brancos da África do Sul, maioria da Europa, Reino Unido, Irlanda, brancos canadenses, Israel, Alemanha, Dinamarca, Hungria, Índia, Paquistão, Groenlândia.

Em Moçambique, país onde a neoplasia maligna mais incidente é o câncer hepático, sendo o mais freqüente em homens, registram-se as taxas mais elevadas acima de 110 por 100.000 habitantes (Kew, 1996).

Nos últimos anos, observaram-se variações na incidência do CHC em alguns países. Aumentos de incidência têm sido descritos em algumas regiões dos Estados Unidos, Itália, Escócia, Israel, Índia, Porto Rico e Japão (Okuda *et al.*, 1993; Kew, 1996). A incidência do CHC tem aumentado, consideravelmente, no Japão nas últimas décadas, especialmente entre homens, em consequência da maior sobrevivência dos pacientes cirróticos e maior ocorrência de doença hepática crônica não A, não B (Okuda *et al.*, 1987). Mais recentemente, aumentos de incidência também têm sido encontrados no Reino Unido e na França (Taylor-

Robinson *et al.*, 1997; Deuffic *et al.*, 1998). Nos Estados Unidos, El-Serag & Mason (1999) reportaram um aumento significativo dos casos de CHC nas duas últimas décadas, especificamente em indivíduos mais jovens.

Por outro lado, em Moçambique, observou-se uma redução no número de casos, possivelmente, pela menor contaminação alimentar por aflatoxinas, em decorrência da mudança de hábitos alimentares e do uso de métodos adequados na armazenagem de alimentos (Kew, 1996).

São também esperadas variações de incidência dentro de um mesmo país, como observado na China, onde existem áreas com alta e baixa mortalidade por CHC de acordo com variações regionais (Yen & Shen, 1986). As taxas de incidência podem variar em uma mesma região ou cidade, de acordo com o grupo étnico (Okuda *et al.*, 1993). Observou-se, por exemplo, que americanos de origem asiática (japoneses, coreanos, chineses) têm maior incidência de CHC, do que os descendentes de origem européia ou hispânica (Carr *et al.*, 1997). Estudos efetuados em populações de emigrantes têm revelado que permanecem com o mesmo padrão de incidência do país de origem (Zaman *et al.*, 1986; Poenaru, *et al.*, 1991).

No Brasil, foram registrados, no ano de 1992, 3.827 óbitos em virtude da neoplasia maligna de fígado e vias biliares, segundo dados do Ministério da Saúde (Brasil-MS-FNS, 1996). Segundo Gonçalves & Pereira (1993), no Brasil, não existem ainda informações seguras quanto à incidência do CHC em consequência da falta de registros que expressem a verdadeira situação. Dados, obtidos do Registro de Tumores, revelam maior ocorrência em São Paulo em Recife; e estudos, baseados em materiais de necrópsias e biópsias, mostram maior

ocorrência no Norte, Nordeste e Sudeste; e menor ocorrência no Sul do país. Em estudos de séries de casos, a incidência parece ser baixa nos estados do Sul, crescendo a partir do Espírito Santo, Minas Gerais e Bahia, podendo ser bastante alta na Amazônia, sendo essas variações de incidência decorrentes da vasta extensão territorial e grandes diferenças regionais. (Gonçalves & Pereira, 1996).

Em relação à Amazônia, os dados sobre a ocorrência do CHC são pouco conhecidos, pela dificuldade em se obter um diagnóstico adequado, assim como pela escassez de estudos sobre o tumor.

Os dados referentes ao tumor primário de fígado no Pará, podem ser obtidos por: registros em hospitais, serviços de anatomia patológica (materiais de necrópsia e biópsia), relatórios de hospitais de oncologia e pelo Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), documento oficial da Secretaria de Estado Saúde Pública .

No RCBP (1996), foram registrados casos de câncer na área metropolitana de Belém, constituída pelos municípios de Belém e Ananindeua, com uma população estimada em 1.295.578 habitantes, diagnosticados no período de janeiro de 1989 a dezembro de 1991. As taxas de incidência por 100.000 habitantes, do câncer de fígado, para o sexo masculino e feminino, foram respectivamente 0,30 e 0,50. No mesmo período, as taxas de mortalidade, para homens e mulheres, foram respectivamente 2,06 e 1,12.

Com os dados, provenientes de relatórios de atividades do Hospital Ofir Loyola, hospital de referência para oncologia na Amazônia Oriental, a ocorrência do câncer de fígado, durante os anos de 1988, 1989, 1991 e 1992 , pode ser analisada na tabela 1

Tabela 1 - N.º de casos de câncer de fígado no sexo masculino (M) e feminino (F), entre os tumores do abdome, registrados no hospital Ofir Loiola , nos anos de 1988, 1989, 1991, 1992.

Ano	N.º total de casos (abdome)	Nº	Fígado		%
			(M)	(F)	
1988	230	13	(9)	(4)	5,7
1990	203	8	(3)	(5)	3,9
1991	261	7	(5)	(2)	2,7
1992	199	4	(2)	(2)	2,0

Fonte : relatórios de atividades do hospital Ofir Loiola anos de 1988, 1990, 1991, 1992

Em relação ao sexo, universalmente, quase sem exceções, o CHC é mais freqüente em homens do que em mulheres (Parkin *et al.*, 1984). Várias séries de necrópsias em todo o mundo demonstram um expressivo predomínio no sexo masculino (Szmuness, 1978).

Porém, a relação masculino/feminino (M/F) varia de acordo com o país e a predominância em homens, é mais evidente nas regiões ou países com alta incidência como na África, China, e Japão, do que naqueles com baixa incidência como na Europa e América Latina (Okuda *et al.*, 1993). A conhecida predominância observada em homens ainda é mais evidente nos CHC HBsAg positivos (Hadziyannis, 1980).

Países como o Japão e Hong Kong apresentam relação M/F de 5 : 1 (The Liver Cancer Study Group of Japan, 1987; Lai *et al.*, 1987). Na Itália, Buscarini *et al.* (1987), reportaram, em um estudo de 67 casos de CHC, uma proporção M/F de 3,4:1.

No Brasil, são encontrados proporções diferentes de acordo com a região estudada, variando a relação M/F de 1,7 a 4,1 (Gonçalves & Pereira, 1996).

A frequência do CHC aumenta progressivamente com a idade, embora haja uma tendência de se atingir um patamar em idades mais avançadas (Okuda & Nakashima, 1987).

Em crianças, o CHC é menos prevalente do que em adultos. Entretanto, em áreas de alta incidência para o CHC e o HBV, como em Taiwan, a transmissão por via perinatal do HBV seria um fator determinante para a ocorrência do tumor em crianças (Chang *et al.*, 1989).

No Brasil, as médias de idade encontradas são intermediárias entre as observadas nas áreas de alta e baixa incidências, segundo Gonçalves & Pereira (1993).

Em relação a cirrose hepática, sabe-se que o risco de CHC aumenta muito na presença deste fator e 60% a 90% dos tumores ocorrem em pacientes com cirrose macronodular (Wands & Blum, 1991). No Japão, mais de 80% dos casos de CHC são associadas à cirrose (Ikeda *et al.*, 1993). Em um estudo prospectivo realizado por Tsukuma *et al.* (1993) em 917 pacientes com doença hepática crônica (DHC), 6% dos pacientes desenvolveram CHC. E independente da etiologia, em 3 anos de acompanhamento, o risco cumulativo de desenvolver CHC entre os cirróticos foi de 12,5%, comparado com 3,8% dos portadores de DHC sem cirrose. Na Itália, em 417 pacientes com cirrose, acompanhados por 6 anos, 7% dos pacientes desenvolveram CHC, com um risco anual de 3%, reforçando que tanto em populações ocidentais assim como na Ásia, pacientes com cirrose apresentam um risco substancial de desenvolver CHC (Colombo *et al.*, 1991).

A cirrose causada por alcoolismo é mais freqüente em países ocidentais, enquanto a cirrose pós-hepatite é mais freqüente no oriente e há considerável

diferença entre a frequência de CHC e a idade a qual ela se desenvolve (Okuda *et al.*, 1993). Em um estudo comparativo entre duas regiões diferentes Trieste (Itália) e Chiba (Japão), a incidência de cirrose foi alta nas duas cidades 87 e 81% respectivamente. Entretanto a origem de cirrose em Trieste era, principalmente, alcoólica (micronodular) e em Chiba, era do tipo pós-necrótica (micro e macronodular), (Tiribelli *et al.*, 1989).

No Brasil, a associação de cirrose e CHC foi, recentemente, avaliada em um fórum que compilou o Inquérito Nacional sobre CHC, realizado em Florianópolis (1995), sendo estimada em torno de 70% (Gonçalves *et al.*, 1997a).

2.2 ETIOLOGIA DO CHC

Como todas as neoplasias malignas em humanos, o CHC apresenta origem multifatorial e resulta da interação de complexos fatores genéticos, inerentes ao hospedeiro e eventos ambientais. A interação de vários fatores etiológicos varia de acordo com diferentes regiões geográficas e poderia explicar as diversas características biológicas do tumor em diferentes populações (Kew, 1996). Os fatores de alto risco que têm sido identificados são as infecções crônicas pelo HBV e HCV, exposições repetidas às aflatoxinas e a cirrose, particularmente, aquelas causadas por alcoolismo crônico e hemocromatose. Os fatores de baixo risco identificados são os contraceptivos esteroides orais, esteroides androgênicos anabolizantes, tabagismo, deficiência de α_1 -antitripsina, obstrução membranosa da veia cava inferior, tirosemia, galactosemia e ataxia telangectásica (Kew, 1996).

2.2.1 Hepatites virais

Universalmente, as hepatites virais são consideradas como um importante problema de saúde e particularmente, as hepatites pelo HBV e HCV, por serem causa importante de infecções crônicas e cirrose (Chen, 1993). As hepatites crônicas pelo HBV e HCV são responsáveis pela maioria dos casos de CHC em áreas de alta incidência do tumor (Dusheiko, 1992; Albert & Pontisso, 1991).

No Japão, a ocorrência do CHC está fortemente relacionada às infecções crônicas pelo HCV e pelo HBV (Tsukuma *et al.*, 1993; Takano *et al.*, 1995). Em Taiwan, as hepatites crônicas pelo HBV e HCV são fatores de risco independentes e fortemente associados ao desenvolvimento do CHC (Tsai *et al.*, 1994). Nos Estados Unidos, onde o CHC é relativamente raro e apesar de aproximadamente três quartos dos casos de CHC não terem evidência de infecção viral, a presença do HBsAg e do anti-HCV é maior em pacientes com CHC do que em controles (Di-Bisceglie, *et al.*, 1991).

No Brasil, segundo dados do último Fórum Nacional sobre CHC, cerca de 68,5% dos casos estão relacionados à etiologia viral, com positividade de 41,6% e 26,9% para o HBV e HCV respectivamente (Gonçalves *et al.*, 1997a).

2.2.1.1 Infecção pelo vírus da hepatite B

O HBV é o protótipo de uma nova família de vírus, com tropismo primário para o fígado denominada *Hepadnaviridae*, cujos outros membros são: o vírus da hepatite da marmota (WHV), da hepatite do pato de Pequim (DHBV), da hepatite do esquilo de solo (GSHV) e da hepatite do esquilo de árvore (TSHV) (Hollinger, 1996).

Esses vírus possuem características em comum, como estrutura e tamanho do virion; distinta composição polipeptídica antigênica; DNA com estrutura, tamanho

e organização genética comparáveis; e mecanismo único de replicação do DNA viral (Hollinger, 1996). Os hepadnavirus possuem hepatotropismo primário, entretanto, podem replicar em outros tecidos e células como linfócitos, baço, rins, trato biliar e pâncreas. Produzem infecções silenciosas, que, dependendo da área geográfica e do modo de transmissão, podem cursar com persistência viral indefinida e podem estar associadas ao desenvolvimento de CHC (Ganem, 1996).

O genoma do HBV é constituído por um DNA circular de fita dupla, assimétrica, onde se identificam quatro estruturas gênicas ou *ORF* (*open reading frames*) principais: S, P, C, X, com diferentes funções. O gene P codifica a enzima ligada à replicação, a DNA-polimerase. O gene S, que inclui as regiões pré-S1, pré-S2 e S, codifica três diferentes proteínas da superfície do vírus com suas formas glicosiladas: P25 (proteína predominante ou de cadeia curta, que representa o principal antígeno de superfície o HBsAg), a P33 (proteína de cadeia média) e a P39 (proteína de cadeia longa). O gene C codifica as proteínas HBcAg e HBeAg. E o gene X, cuja função ainda não foi totalmente identificada, codifica o antígeno X, provavelmente, relacionado ao processo de replicação viral, particularmente, na etapa de transcrição do HBV (Ganem, 1996). Evidências recentes indicam que a proteína X teria propriedade transativadora do gene viral e de uma variedade de gens promotores do hospedeiro, o qual seria importante no processo de oncogênese hepática (Gupta & Shafritz, 1994).

De todas as doenças virais humanas, poucas têm uma importância global como a hepatite pelo HBV. Em todo o mundo, existem cerca de 300 milhões de pessoas persistentemente infectadas com o HBV. E destes, um percentual

significativo desenvolverá severas conseqüências patológicas, incluindo insuficiência hepática crônica, cirrose e CHC (Ganem, 1996).

Na história natural da infecção pelo HBV, observa-se que a maioria dos indivíduos infectados apresenta infecção assintomática (65%), quadro de hepatite aguda (35%) e raramente formas fulminantes (1%). Nos indivíduos adultos, que evoluem com infecção crônica (5-10%), uma parte permanecerá na condição de portador são; outra parte desenvolverá hepatite crônica de intensidade variável, podendo evoluir para cirrose (30-40%) e CHC (10%) (Di Bisceglie & Hoofnagle, 1996).

A infecção crônica pelo HBV ocorreria através de duas fases principais. A primeira fase (proliferativa) é caracterizada por ativa replicação viral, na qual abundantes formas de HBV-DNA na forma episomal levaria à formação de antígenos virais do core (HBcAg), que se acumulariam no fígado de indivíduos infectados. Essa fase é também marcada por altas concentrações no soro do HBV-DNA e do HBeAg; a histologia hepática pode estar normal, com reações hepáticas inespecíficas ou hepatite crônica persistente; há uma tolerância na interação HBV-hospedeiro e a reação imune do hospedeiro ao vírus é mínima. No final desta fase, lesões hepáticas mais severas (hepatite lobular, hepatite crônica ativa e cirrose ativa) podem surgir em conseqüência da replicação viral (Chen, 1993; Crawford, 1996).

Após um período de 20 a 30 anos, ocorre uma transição e a infecção pelo HBV entra numa segunda etapa. Uma fase integrativa, na qual o DNA é integrado ao genoma da hospedeiro, pode ocorrer em hepatócitos que não foram destruídos pela resposta imune. Em conseqüência de uma menos freqüente replicação viral, as

concentrações séricas do HBeAg diminuem e as células infectadas começam a ativar células T que reconhecem antígenos HBV específicos. Finalmente, ocorre uma resposta imune eficaz, na qual células hepáticas infectadas são destruídas e ocorre o desaparecimento do vírus, parada da replicação viral e desaparecimento do HBcAg e HBeAg; o HBV-DNA sérico também torna-se escassamente detectável, mesmo por intermédio da PCR. Embora o HBV não replique durante esta fase, persiste a expressão do HBsAg em consequência da integração do genoma do HBV, ao cromossoma do hospedeiro; e células hepáticas, contendo cópias do gene do HBsAg, continuam a expressar o antígeno viral. Na ausência de replicação viral ativa, as células hepáticas são poupadas da resposta imune e o hospedeiro torna-se novamente tolerante ao vírus. Nesta fase, o fígado exhibe lesões resultantes dos insultos prévios sofridos durante a fase replicativa do vírus. Cerca de 40% dos portadores do HBsAg, com severas lesões hepáticas desenvolvem cirrose, que se manifesta depois de décadas, com marcado declínio da função hepática e desses, uma proporção significativa eventualmente desenvolverá câncer. (Chen, 1993; Crawford, 1996).

Em algumas ocasiões, podem aparecer linhagens mutantes do HBV (durante a infecção ativa por HBV com a cepa tipo selvagem), que podem levar a severas consequências. Primeiro, alguns mutantes replicam com sucesso, mas são incapazes de expressar o HBeAg, apesar da produção contínua de HBcAg. Há perda do HBeAg circulatório, mesmo com a produção do anti-HBe; esse quadro pode vir associado a formas de hepatite fulminante. Segundo, ocorre o surgimento de mutantes de escape induzidos por vacina, que podem replicar na presença da imunidade induzida por vacina (Crawford, 1996).

A associação entre a infecção crônica pelo HBV e o risco de desenvolvimento do CHC é a mais forte já observada entre um vírus e neoplasia em humanos. Em algumas regiões do mundo, é responsável por cerca de 80 a 90% dos casos de CHC, considerado-se como a principal causa de mortalidade por câncer em todo o mundo (Beasley *et al.*, 1981; Lisker-Melman *et al.*, 1989).

Segundo Hadziyannis (1980), as primeiras indicações, que registraram a transição de hepatite viral para cirrose e CHC, iniciaram nas décadas de 40 e 50, sugerindo que as hepatites virais poderiam estar etiologicamente ligadas ao desenvolvimento de CHC. Contudo tal possibilidade ficou negligenciada até a descoberta do antígeno austrália por Blumberg *et al.* (1965), agora denominado HBsAg.

A presença do HBsAg, em pacientes com CHC superposta a cirrose foi inicialmente reportada a partir de 1970. Sherlock *et al.* (1971), estudando 17 pacientes portadores de DHC, positivos para o HBsAg, observaram a ocorrência de CHC em cinco, sendo quatro associados à cirrose. A alta prevalência do HBsAg, em pacientes com CHC, foi então confirmada por outros autores em diferentes regiões. Vogel *et al.* (1970) em Uganda, encontraram em 45 pacientes portadores de CHC, 40% positivos para o HBsAg, a maioria associados com cirrose. Em Taiwan, em 55 pacientes com CHC estudados, 80% foram positivos para o HBsAg (Tong *et al.*, 1971).

Baseando-se em uma série de estudos epidemiológicos, clínicos, experimentais e biomoleculares, as principais evidências da relação causal entre a infecção crônica pelo HBV e o CHC são relacionadas a seguir.

Uma das linhas de estudo, que apontam indícios de que a infecção crônica pelo HBV poderia predispor ao desenvolvimento do CHC, emergiu de estudos sobre a epidemiologia mundial de portadores do HBV. Demonstrou-se que o HBV não se distribui, uniformemente, entre as populações humanas e este padrão reproduz, fortemente, a epidemiologia global do CHC (Szmuness, 1978; Hadziyannis, 1980). (ver tabela 2)

Tabela 2 - Correlação entre a prevalência do CHC e o estado de portador do HBsAg

País	Mortalidade por CHC por 100.000 pessoas	Estado de portador do HBsAg na população
Áreas de alta incidência		
Moçambique	98,2	14,0
Negros sul africanos	22,0	9,0
Outros países africanos	20,0	6,0 --13,0
China	17,0	7,5 --14,0
Áreas de média incidência		
Índia	--	2,5
Japão	15,0	2,6
Grécia	12,0	5,0
Áreas de baixa incidência		
USA	2,7-- 4,7	0,2
Escandinávia	2,1 -- 3,5	0,1
Europa Central e Reino Unido	1,0 -- 7,0	0,25

Fonte : modificado de Hadziyannis, 1980.

Em todo o mundo, existe um paralelismo entre o estado de portador do HBsAg e a incidência do CHC; áreas de alta incidência de CHC o são também para o HBsAg. Nestas regiões, os portadores do HBV são encontrados em 5 a 10% da população e em 80 a 90% dos CHC estudados (Szmuness,1978; Hadziyannis, 1980).

No Brasil, segundo Gonçalves & Pereira (1993), alguns estudos também demonstram um certo paralelismo entre a incidência do CHC e a prevalência da infecção pelo HBV, mostrando-se pequena no sul, aumentando, a partir da região sudeste, principalmente no Espírito Santo e é provável que seja maior na região

Norte. Na Amazônia, em algumas áreas dos estados do Amazonas, Acre, Rondônia e Mato Grosso, encontra-se uma alta endemicidade para o HBsAg; porém, não há estudos sobre a incidência do CHC (Bensabath *et al*, 1997).

Outra linha de estudo, demonstrando a estreita relação entre a infecção pelo HBV e o CHC, é a maior freqüência dos marcadores do HBV em pacientes com CHC, do que em populações controle. Em nenhuma outra doença, com risco de infecção pelo HBV como a hanseníase, insuficiência renal crônica e outras, esses marcadores são tão comuns. A freqüência do HBsAg em geral, varia de 20 a 90%, sendo dez a quinze vezes maior do que em controles, fato este constatado tanto em áreas de alta, como de baixa incidência. Também por esses dados, estimou-se que o risco relativo de CHC em portadores de HBsAg é extremamente alto, sendo mais marcante em áreas de baixa incidência (Szmuness, 1978; Hadziyannis, 1980).

Outras evidências também demonstram que é bastante freqüente em todo o mundo, o agrupamento familiar da infecção crônica pelo HBV e o CHC (Okuda *et al.*, 1993). Em pacientes HBsAg-positivos o CHC ocorre mais freqüentemente naqueles com maior número de irmãos infectados (Ryder *et al.*, 1992).

A mais forte evidência, baseada em dados epidemiológicos, foi demonstrada em um estudo tipo coorte relacionando o estado de portador do HBsAg e o desenvolvimento de CHC realizado em Taiwan (Beasley *et al*, 1981). Neste estudo prospectivo, 22.707 homens chineses com idade entre 40 e 59 anos, foram testados quanto ao estado de portador do HBsAg e subseqüentemente acompanhados no que se refere ao desenvolvimento de CHC. Do total de casos estudados, 3.454 (15%) eram HBsAg positivos e entre estes, 113 desenvolveram CHC. Entre os restantes 19.253 homens, que eram HBsAg negativo, somente 3

desenvolveram CHC. O risco relativo de CHC em portadores do HBsAg comparado com os não portadores foi estimado em 217 vezes.

Outro marcador do HBV, extremamente, freqüente em pacientes com CHC é o anti-HBc. Este fato foi observado em várias regiões, particularmente, em áreas tropicais (Maupas *et al.*, 1975). Uma proporção considerável dos pacientes com CHC HBsAg-negativo, apresenta anti-HBc no soro e a porcentagem de casos com um ou mais marcadores do HBV pode ser superior a 90% (Okuda, & Nakashima, 1987).

Utilizando-se técnicas de hibridização molecular, demonstrou-se que a integração do HBV-DNA, no cromossoma do hospedeiro, ocorre durante o curso de infecção persistente pelo HBV e precede o aparecimento do CHC (Shafritz *et al.*, 1981). O genoma integrado do HBV é encontrado em 85 a 100% dos CHCs, que se desenvolvem em pacientes com infecções crônicas pelo HBV (Zuckerman & Harrison, 1987; Tabor, 1994). Demonstrou-se também a integração do HBV-DNA em pacientes alcoolistas com testes sorológicos negativos para o HBV (Brecht *et al.*, 1982). Em outros estudos, o HBV-DNA integrado só foi detectado na presença de marcadores sorológicos do HBV (White *et al.*, 1990),

Em alguns pacientes HBsAg negativos, mas positivos para o anti-HBc e/ou anti-HBs, com DHC não alcoólica e CHC, a presença do HBV-DNA integrado ao hepatócito foi encontrada em maior porcentagem em pacientes com CHC. Observou-se também rearranjos, nas seqüências do HBV, com deleção de expressão do gene S, que poderiam ser responsáveis pela não produção do HBsAg nesses pacientes. (Lai *et al.*, 1990).

O encontro do HBV-DNA, no soro de pacientes com CHC, pode variar em algumas regiões geográficas, apresentando-se em torno de 30 a 50% (Karayiannis, 1985). Níveis baixos e flutuantes de replicação viral permanecem no CHC, apesar do longo intervalo de tempo entre o início da infecção e o desenvolvimento do tumor (Lok & Ma, 1990).

Evidências, baseadas em estudos com técnicas de imunohistoquímica (peroxidase-antiperoxidase), demonstraram o HBsAg e o HBcAg em células tumorais e não-tumorais hepáticas. A presença de antígenos do HBV no CHC mostrou-se associada à infiltração linfocitária no parenquima tumoral (Hsu *et al.*, 1989)

Várias linhas de estudo, em camundongos transgênicos que receberam o genoma do HBV, demonstraram que a expressão do antígeno viral iniciou um processo caracterizado por lesão celular hepática, inflamação e regeneração, seguido por transformação neoplásica. A intensidade da lesão e formação de CHC foi correlacionada à quantidade de HBsAg sintetizado (Chisari *et al.*, 1989).

Demonstrou-se através de técnicas de biologia molecular, a produção do HBsAg por várias linhagens celulares derivadas do CHC em humanos. Linhagem celular do tipo PCL/PRF/5, derivada de CHC de humanos produz HBsAg em culturas médias, sugerindo a expressão do Gene S, integrado ao DNA cromossômico da célula (Okuda *et al.*, 1993)

Finalmente, os demais hepadnavirus estão, fortemente, relacionadas ao desenvolvimento do CHC e, em todos os animais que desenvolvem o CHC, demonstrou-se a integração do DNA viral (Robinson *et al.*, 1990). Estudos sobre infecções pelo WHB sugerem que este é muito mais potente que o HBV como carcinogênico hepático. Em quase 100% das marmotas infectadas desde o

nascimento com o WHB, desenvolvem o CHC num período de 18 a 24 meses (Ganem, 1996).

2.2.1.2 Infecção pelo vírus da hepatite C

O HCV é um vírus RNA de fita simples cujo genoma completo contém 9,400 nucleotídeos e uma única estrutura gênica ou fase de leitura aberta, que codifica uma grande proteína de 3010 aminoácidos, com três regiões distintas que são identificadas de 5 para 3'. A região codificante é precedida por uma região 5' não traduzível, altamente conservada, sendo escolhida para amplificação genômica pela reação de polimerase em cadeia (PCR), para detecção do HCV-RNA no soro e no fígado (Houghton *et al.*, 1991).

Diferentes genótipos predominam em diferentes partes do mundo, e as infecções determinadas por vários genótipos diferem quanto à clínica e ao prognóstico e, ainda, não foram completamente avaliadas. Pela análise seqüencial do genoma, atualmente, foi proposta uma classificação de consenso (classificação de Simmonds) em que são aceitos seis genótipos distintos, que compreendem outros subtipos levando a um total de 11 populações virais, geneticamente, distintas (Iwarson *et al.*, 1995).

Com técnicas de biologia molecular, foi possível a clonagem de frações do genoma do HCV, cuja organização é semelhante às espécies da família *Flaviviridae*, mais próximo do gênero pestivírus (Choo *et al.*, 1989). Paralelamente, foi desenvolvido um marcador sorológico correspondente ao seu anticorpo - o anti-HCV - que propiciou estudos de soro prevalência que indicaram que o HCV era o principal agente das hepatites NANB em todo o mundo (Kuo *et al.*, 1989).

O mecanismo de replicação do HCV é desconhecido, porém alguns estudos em chimpanzés indicam que o vírus pode ser eliminado rapidamente, podendo persistir indefinidamente com replicação contínua, ou replicar de forma intermitente com períodos de aquiescência. Esses achados são consistentes com a evolução indolente da hepatite crônica pelo HCV, com uma prolongada fase assintomática à despeito de avançada doença hepática e um longo período de latência entre a infecção e o desenvolvimento do CHC (Gupta & Shafritz, 1994).

A Hepatite C, primeiramente denominada de hepatite não-A não-B, pós-transfusional, rapidamente, tornou-se um desafio para a comunidade médica mundial, em virtude da prevalência global e pelas sérias conseqüências que determina nos pacientes infectados (Figueiredo Mendes, 1995).

A prevalência global da hepatite C é estimada em torno de 3%, estimando-se que, aproximadamente, em todo o mundo, existam 150 milhões de pessoas cronicamente infectadas. Das quais, quatro milhões seriam nos Estados Unidos e cinco milhões na Europa Ocidental. Em países industrializados, o HCV seria responsável por 20% dos casos de hepatite aguda, 40% dos casos de cirrose, 60% dos casos de CHC e, por 30% dos casos de transplante hepático (EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, 1999)

O HCV é um vírus, usualmente, transmitido pela via parenteral e as principais vias de transmissão incluem : as transfusões e/ou contato parenteral com produtos sanguíneos; uso de drogas injetáveis; e acidentes com agulha. Contudo, em cerca de 50% dos indivíduos com infecção crônica pelo HCV, a via de transmissão é desconhecida (Ince & Blum, 1999).

A prevalência da infecção pelo HCV varia em distintas regiões geográficas. Usando-se ELISA e técnicas complementares, para confirmar a presença de anticorpos circulantes do HCV, a soro prevalência do HCV, em doadores de várias partes do mundo, tem mostrado variações entre 0,3 a 14,5% (Heintges & Wands, 1997). Baixas prevalências são encontradas nos Estados Unidos e norte da Europa; altas prevalências, no Japão, Espanha, Hungria, Arábia Saudita, sul da Itália, América do Sul, e alguns países asiáticos como Tailândia, Malásia e Índia (Houghton, 1996; Alter, 1995; Heintges & Wands, 1997)

A evolução da doença aguda ou da simples infecção assintomática para formas crônicas se dá em torno de 85% dos casos. Nos crônicos, a evolução para cirrose aconteceria em 20 a 30% em um período de 10 a 20 anos; desses, em torno de 15% evoluem para o CHC (Yano *et al.*, 1991; Hoofnagle, 1997).

A participação do HCV na etiologia do CHC começou a ser levantada primeiramente no Japão, no início da década de 80, quando uma série de observações epidemiológicas demonstravam que dois terços dos casos de CHC eram HBsAg negativos e tinham história de transfusão de sangue (Okuda *et al.*, 1993). Observou-se também um aumento na incidência do CHC, com diminuição dos casos HBsAg-positivos, devido uma maior sobrevivência dos pacientes cirróticos, e a participação de um outro agente, provavelmente, viral, na etiologia do tumor (Okuda *et al.*, 1987).

Alguns estudos indicavam que nenhum marcador sorológico do HBV era detectado em aproximadamente 11% dos casos de CHC diagnosticados em países em desenvolvimento. Como observado em algumas regiões da África e Ásia, assim

como em aproximadamente de 68% dos casos de CHC diagnosticados nos países industrializados da Europa e América do Norte (Tabor, 1989).

A partir da identificação do marcador sorológico do HCV, vários estudos tipo série de casos, caso-controle e de coorte, evidenciam a forte associação existente entre a infecção crônica pelo HCV e o desenvolvimento do CHC. Tais evidências clínico-epidemiológicas demonstram que, particularmente, nos pacientes HBsAg-negativos com DHC, o HCV é o principal agente etiológico do CHC (Blum, 1994).

Estudos de seguimento, em pacientes que receberam transfusões sangüíneas, revelaram um longo intervalo entre a infecção e o desenvolvimento de CHC. Em uma série de 131 pacientes anti-HCV positivos, com história de transfusão sangüínea, que foram acompanhados por longos períodos, observou-se um intervalo médio de 28 anos até o desenvolvimento do CHC (Tong *et al.*, 1995). No Japão, o intervalo médio, encontrado entre a transfusão e o desenvolvimento do CHC, foi de aproximadamente 30 anos (Shiratori *et al.*, 1995).

Vários estudos desenvolvidos na Itália (Colombo *et al.*, 1989), na Espanha (Bruix *et al.*, 1989), no Japão (Kiyosawa *et al.*, 1990) e em Taiwan (Chang *et al.*, 1994), têm demonstrado a relação entre a infecção crônica pelo HCV e o CHC. Estudos de prevalência do anti-HCV, em pacientes com CHC, mostram maiores prevalências no Japão, Itália, Espanha, França, e menores nos Estados Unidos, China, África do Sul, e Hong Kong (Blum, 1994; De Bac *et al.*, 1994).

No Japão, os casos de CHC relacionados ao HCV correspondem a aproximadamente, 80% (Shiratori *et al.*, 1995). Em um estudo prospectivo, realizado em portadores de hepatite crônica, observou-se a prevalência de 73% para o anti-

HCV, três vezes maior daquela encontrada para o HBsAg que foi em torno de 24% (Kaneko *et al.*, 1994).

Chang *et al.* (1994) demonstraram, em um estudo caso-controle sobre a associação do anti-HCV em pacientes com CHC, em um coorte de 9.775 homens em Taiwan, que o risco relativo de desenvolver CHC nos pacientes anti-HCV positivos foi 7,9 vezes mais alto do que nos anti-HCV negativos.

A incidência anual de CHC, em pacientes com cirrose pelo HCV, varia de 1 a 4% (Di Bisceglie, 1997). Em um recente estudo de coorte realizado em 384 pacientes europeus, cirróticos compensados, anti-HCV positivos, o CHC ocorreu em 8% dos casos, com uma incidência anual de 1,4%, durante os primeiros cinco anos de observação (Fattovich *et al.*, 1997).

Entretanto, em algumas regiões como a África do Sul e China, a participação do HCV é menos importante. Em Taiwan, a prevalência do anti-HCV, observada em pacientes com CHC, foi de 34,3%; e a do HBsAg foi de 77,4% (Tsai *et al.*, 1994).

Em algumas regiões, embora seja raro, existem evidências demonstrando que o HBV e o HCV podem agir de forma sinérgica na promoção do CHC (Kew *et al.*, 1997; Hadziyannis *et al.*, 1993). Pacientes anti-HCV positivos desenvolvem CHC mais freqüentemente quando portadores também do HBsAg (Kaklamani *et al.*, 1991)

2.2.2 Outros fatores

Como já foi exposto, entre os outros fatores bastante estudados, destaca-se a cirrose hepática, que pode ser considerada um estágio pré-maligno qualquer que seja sua etiologia. Mitoses repetidas favorecem a carcinogênese, assim como regeneração do fígado por aumentar a expressão de oncogenes (Sherlok & Dooley, 1996).

A cirrose pode ser considerada como o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC em países com baixa ou intermediária incidência do tumor, sendo o sexo masculino e a idade avançada importantes fatores de risco da progressão de cirrose para o CHC (Zaman *et al.*, 1985).

Outro fator bastante discutido é o etanol, e a sua participação na carcinogênese hepática. Embora não seja considerado um carcinógeno direto, alguns estudos epidemiológicos sugerem um papel indireto na hepatocarcinogênese (Okuda, 1992). Modelos experimentais atribuem ao etanol, um papel promotor, acelerador da hepatocarcinogênese, em consequência das alterações provocadas nas funções oxidativas da células hepáticas, as quais por seu turno poderiam aumentar a biotransformação de carcinógenos químicos (Lieber, 1987). O álcool também promoveria a carcinogênese por deprimir a resposta imune (Sherlock & Dooley, 1996).

Muitos pacientes com história de excessiva ingestão de álcool têm superpostas infecções crônicas pelo HCV e HBV (Okuda *et al.*, 1993). Segundo Ohnishi *et al.* (1982), as idades dos cirróticos HBsAg-positivos, etilistas que desenvolvem o CHC, são em média 10 anos mais jovens quando comparados com cirróticos não etilistas com CHC.

Em pacientes etilistas, as infecções virais, especialmente a hepatite pelo HCV, podem acelerar a progressão para o CHC. Em pacientes cirróticos com associação de etilismo e infecção pelo HCV, observa-se uma maior prevalência de CHC do que naqueles com infecção isolada pelo HCV, ou abuso isolado de álcool (Bellentani *et al.*, 1994; De Bac *et al.*, 1994). Na cirrose causada pelo álcool, a infecção pelo HCV é um fator determinante na progressão para o CHC e para o prognóstico da cirrose em pacientes que continuam a beber (Takase *et al.*, 1993).

Entre os fatores ambientais, destacam-se as aflatoxinas. Sabe-se que os climas quentes e úmidos favorecem o crescimento de fungos nos alimentos e muitas destas micotoxinas têm propriedades carcinogênicas. As aflatoxinas são um tipo de micotoxinas produzidas por *Aspergillus*, sobretudo, *A. flavus* e *A. parasiticus*; e de todas as formas existentes, a aflatoxina B₁ é a mais hepatóxica e mais carcinogênica, sendo no entanto necessária uma exposição crônica para levar a produção de câncer (Okuda & Nakashima, 1987).

Muitos estudos, realizados na África e sudeste asiático, onde a contaminação alimentar por aflatoxinas é alta, relacionam o papel etiológico das aflatoxinas no desenvolvimento de CHC. Entretanto essas regiões são também de alta incidência para o HBV. A infecção pelo HBV e por aflatoxinas pode interagir por mecanismos moleculares (como a expressão de genes transformadores) na patogênese do CHC (Rajogopalan *et al.*, 1987). É possível também que as aflatoxinas possam atuar como co-fator ao suprimir a resposta imune celular, aumentando o estado de portador do HBsAg e por conseguinte, o risco de desenvolver CHC (Lutwik, 1979).

2.3 PATOGENIA

Apesar dos fatores de alto risco, para o desenvolvimento do CHC, terem sido identificados, e que algumas etapas dos mecanismos patogênicos moleculares tenham sido recentemente elucidadas, a compreensão de como os múltiplos fatores, envolvidos na carcinogênese hepática, operam e interagem, em nível molecular, ainda é insatisfatória.

Na hepatocarcinogênese, além da participação do HBV e do HCV, fatores como o álcool, doenças metabólicas e outros fatores ambientais podem causar lesão hepática crônica, que eventualmente, leva à cirrose. Existem também grandes evidências do papel adicional de oncogenes, anti-oncogenes e certos fatores de crescimento, além da indução pelas aflatoxinas, de mutações do gene supressor de tumor P53, (Moradpour & Wands, 1996).

Alguns modelos experimentais de hepatocarcinogênese química, em roedores, relatam a expansão clonal de células hepáticas maduras bem diferenciadas. Durante a fase de crescimento ativo, hepatócitos transformados tornam-se mais basófilos e formam nódulos de hepatócitos alterados e com a progressão maligna, há proliferação adicional até o desenvolvimento do câncer (Moradpour & Wands, 1996).

Outro modelo de carcinogênese experimental, em estágios iniciais, relaciona as células ovais (população de pequenas células caracterizadas por núcleo oval e denso citoplasma), como sendo as progenitoras das células primordiais hepáticas (Moradpour & Wands, 1996). Embora sejam, morfológicamente, semelhantes às células ductais biliares, essas células são capazes de secretar albumina e alfa fetoproteína (AFP), despertando um grande

interesse para a possibilidade dessas células estarem envolvidas na origem do CHC e do colangiocarcinoma (Gupta & Shafritz, 1994).

Como em muitos tipos de câncer, acredita-se que a etiologia do CHC esteja baseada em múltiplas alterações genéticas sucessivas, que ocorrem em uma célula previamente normal. De acordo com a carcinogênese experimental, essas alterações genéticas estão associadas com os estágios de iniciação, promoção e progressão do câncer (Tabor, 1994). Na fase de iniciação, após a exposição ao carcinógeno, as propriedades bioquímicas e metabólicas da célula se alteram, provavelmente, em decorrência de alterações do genoma da célula. Em seguida, os hepatócitos induzidos, na presença de elementos promotores no ambiente, sofrem alterações que favorecem a transformação e seleção de clones transformados. Na fase de progressão, os clones transformados proliferam, adquirem autonomia, podendo progredir para o CHC (Okuda & Nakashima, 1987).

Uma série de alterações nos genes, que controlam o crescimento hepatocelular (incluindo oncogenes, anti-oncogenes, fatores de crescimento), ou interferências com proteínas produzidas por estes genes, parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento do CHC (Tabor, 1994).

A frequência de ativação de um proto-oncogene e de supressão de um anti-oncogene aumenta com a replicação dos hepatócitos; a replicação é mais vigorosa quando as células são, continuamente, danificadas e substituídas por regeneração, semelhante ao que ocorre nas hepatites crônicas e na cirrose (Okuda, 1992).

Segundo Hino & Kajino (1994), as hepatites virais podem levar ao CHC pela combinação de dois mecanismos: (1) morte celular e estimulação de mitoses

levando a uma acumulação de eventos necessários para transformação; (2) aumento da instabilidade cromossômica, mediada por proteínas recombinantes formadas durante a evolução das formas crônicas. Essas proteínas podem ser expressas nos ciclos ativos de crescimento celular, que ocorrem nas hepatites crônicas; ligam-se aos sítios de recombinação no vírus ou no DNA do hospedeiro, induzem instabilidade cromossômica e determinam mutações nos genes ligados à carcinogênese (oncogenes, anti-oncogenes), levando assim ao câncer.

A questão primordial, que tem sido bastante discutida nos últimos anos, diz respeito ao papel direto ou indireto do HBV na carcinogênese hepática.

Algumas evidências, apontam para um papel oncogênico direto do HBV, como por exemplo, a indução de alterações cromossômicas e produtos virais gênicos que podem ter propriedades transativadoras, influenciando genes importantes no controle e regulação de crescimento (Moradpour & Wands, 1996).

Essas alterações genéticas podem estar associadas com o estágios de iniciação, promoção e progressão do câncer. O HBV seria um agente iniciador da carcinogênese, porque, na maioria dos casos de CHC HBsAg-positivos, a infecção pelo HBV se inicia em fases bem precoces, intra-útero, ao nascimento, ou na infância. Alternativamente, poderia funcionar como um estímulo regenerador do fígado (promoção), e/ou uma potente fonte de interferência nas funções normais dos genes do hospedeiro (progressão) após um período de muitos anos (Tabor, 1994).

Em praticamente todos os casos de CHC relacionado ao HBV, o DNA viral é integrado ao genoma da célula hospedeira e os tumores são clonados em relação a esta inserção. Isto indica que a integração viral precede ou acompanha a transformação (Gupta & Shafritz, 1994). A inserção do HBV-DNA ocorre de forma

não seletiva, determinando deleções, inversões e rearranjo de cromossomas (Ganem, 1995). Essas alterações reforçam a hipótese de que o HBV-DNA integrado provocaria instabilidade do genoma do hospedeiro e os efeitos mutagênicos, poderiam ser combinados com seleção celular (Okuda, 1992). Em algumas células do CHC, o genoma se encontra integrado próximo ao gene da ciclina-A, resultando em expressão aumentada desta proteína. As ciclinas estão envolvidas no controle da divisão celular e o aumento resulta em crescimento celular desordenado (Tabor, 1994).

Entretanto, o genoma do HBV não codifica nenhuma oncoproteína e não há padrão consistente de integração na vizinhança de nenhum proto-oncogene conhecido. O que indica que os prováveis mecanismos, pelos quais o HBV participaria da oncogênese hepática, não envolvem diretamente, a ativação de proto-oncogenes. O tempo de latência prolongado entre o início da infecção pelo HBV e o desenvolvimento do CHC, também é um argumento de que a referida virose não carrega oncogenes (Gupta & Shafritz, 1994).

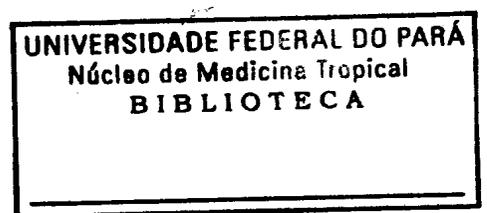
É provável, portanto, que o efeito do HBV seja possivelmente indireto e multifatorial (Ganem, 1996). Primeiro, na falta de um consistente sítio de integração, o HBV poderia afetar genes controladores do crescimento em sítios à distância por trans-ativação (Tabor, 1994). O Gene X e região pré-S/S, conhecidos como elementos trans-ativadores do HBV, têm a capacidade de alterar a função celular (Okuda, 1992). Estudos recentes têm demonstrado os efeitos do HBxAg em uma variedade de processos, que envolvem perturbações do crescimento celular e regulação da resposta inflamatória (Gupta & Shafritz, 1994). O HBxAg pode ser capaz de trans-ativar a expressão dos oncogenes *c-myc* e *c-fos*, que podem ter

expressivo papel no processo da oncogênese (Tabor, 1994). O desenvolvimento de CHC em ratos transgênicos reforça o papel trans-ativador do gene HBxAg na carcinogênese (Kim *et al.*, 1991). Além disso, o HBxAg pode interferir diretamente com o gene P53, podendo interferir na atividade normal supressora de crescimento (Truant *et al.*, 1995).

O gene p53, localizado no cromossoma 17p, é expresso freqüentemente com mutações no CHC de humanos, sendo bastante freqüente em algumas regiões geográficas. Inicialmente, postulou-se que as mutações, no codon 249 do gene p53, ocorreriam em pacientes primariamente expostos às aflatoxinas. Mais tarde, observou-se que estas mutações são também prevalentes em regiões em que a contaminação alimentar por aflatoxinas não ocorre. (Tabor, 1994).

A aflatoxina B1 é um mutágeno que induz substituição da base G para T, com preferência pelo codon 249 do gene p53. As aflatoxinas são ativadas nos hepatócitos e, seus produtos intercalados no DNA (formam compostos covalentes como o DNA), determinando mutações em regiões específicas do p53 (*hot spots*) e, tais alterações são consideradas marcadores moleculares dessas substâncias (Liang, 1995). Entretanto, seria evento tardio no processo da carcinogênese e, poderia contribuir um fenótipo mais agressivo do tumor (Laurent-Puig *et al.*, 1992).

No CHC com anormalidades do gene p53, ou com mutações induzidas pelas aflatoxinas, é bastante freqüente a presença de infecção pelo HBV (Ozturk *et al.*, 1991). O HBV e a exposição às aflatoxinas seriam fatores de risco cumulativos para a mutação no codon 249 do p53 (Yap *et al.*, 1993). O HBV ou respectivos produtos proteicos poderiam interferir como o p53 ou determinar mutações parciais



em um paciente que já tenha sofrido uma mutação em um alelo em virtude da ingestão de aflatoxina (Tabor, 1994).

A expressão de um grupo de genes reguladores do crescimento (*N-ras*, *c-myc*, e *c-fos*) tem sido encontrada em pacientes com CHC (Okuda, 1992). Alterações, neste grupo de genes, resultam de mutações ou de interferências com os produtos proteicos de um dos muitos genes reguladores (p53, RB), ou pela ação de proteínas virais (HBxAg, ou produtos pré-S/S). A expressão desses genes pode refletir um nível acelerado de crescimento celular (Tabor, 1994).

Fatores reguladores do crescimento têm sido implicados na expansão de clones celulares transformados e proliferação de células malignas. A expressão do fator de transformação de crescimento alfa (TGF- α) e do fator de crescimento *like*-insulina II tem sido encontrada em CHC, associados ao HBV. A regeneração hepática associada com infecção crônica pelo HBV poderia ser responsável pela expressão aumentada do TGF- α (Tabor, 1994). Algumas evidências reforçam o papel do TGF- α na regeneração hepática e carcinogênese, como por exemplo, a excreção urinária aumentada de TGF- α em pacientes com CHC e a expressão combinada do TGF- α e do *c-myc* na produção de tumores mais agressivos (Gupta & Shafritz, 1994; Tabor, 1994).

O indireto papel do HBV, na hepatocarcinogênese, diz respeito à ação promotora, ao induzir fenômenos necro-inflamatórios persistentes com grande atividade regenerativa. Modelos de estudo, em ratos transgênicos, sugerem que o HBV pode ser oncogênico em humanos em vista da maior capacidade de induzir lesão hepática crônica, do que por ativação direta de oncogenes (Thiele, 1990).

Independente da etiologia, lesão hepática crônica associada à resposta inflamatória e regeneração, são condições pré-neoplásicas que secundariamente induzem alterações genéticas que levam ao crescimento celular descontrolado e transformação neoplásica (Dunsford *et al.*, 1990).

Em relação ao HCV, sabe-se que pertence à família *Flaviviridae* e nenhum membro desta família está relacionado à presença de atividade oncogênica. Não possui atividade de transcriptase reversa e análises de tecidos não mostram a integração do genoma ao DNA do hospedeiro. Portanto, teorias de inserção mutagênica ou modelos de inserção promotora não podem ser aplicados (Hino & Kajino, 1994). Embora o HCV seja incapaz de integrar-se ao genoma do hospedeiro, detectou-se o RNA-HCV em extratos de tecidos com CHC e no tecido hepático adjacente, sugerindo que a persistência do vírus, provavelmente por vários anos, é um fator importante na carcinogênese hepática (Sheu *et al.*, 1992). A multiplicação do HCV, ao contrário do HBV, é sustentada durante o curso da infecção e a replicação viral mantêm-se durante o desenvolvimento do CHC (Kato *et al.*, 1993; Garson *et al.*, 1992).

O HCV também poderia agir por mecanismos indiretos, por ativação celular de oncogenes, ou por levar a doença necro-inflamatória hepática, que age como um promotor da carcinogênese. No fígado cirrótico, ativa regeneração celular e estágio acelerado de síntese do DNA, aumentam a chance de rearranjos ou de mudanças nas seqüências do DNA e portanto, as chances de transformação maligna (Castells *et al.*, 1995). Entretanto, alguns estudos mostram a persistência e replicação do genoma do HCV no CHC na ausência de cirrose, ou de outro fator para o câncer de fígado (De Mitri *et al.*, 1995).

24 PATOLOGIA

Entre as várias classificações macroscópicas propostas, o CHC pode apresentar-se como aspecto nodular, maciço, ou difuso. A variedade nodular representa cerca de 75% dos tumores. Se caracteriza por vários nódulos irregulares, podendo ser confluentes e geralmente co-existindo com cirrose. O tipo maciço se apresenta como tumoração única e grande, sendo mais comum em fígados não cirróticos em pacientes mais jovens. O tipo infiltrativo difuso é mais raro e se apresenta como múltiplos pequenos nódulos com aspecto de cirrose (Crawford, 1996; Kew, 1996).

Uma importante característica do CHC é a grande capacidade de invasão vascular, para a veia porta, em menor extensão para a veia supra-hepática. Isso é encontrado em até 20% dos CHCs menores de 1cm e em 90% dos maiores de 5 cm de diâmetro. É, provavelmente, o mais importante fator prognóstico negativo para ressecção e transplante hepático (Carr *et al.*, 1997).

Universalmente, a classificação histológica, proposta pela OMS, tem sido amplamente utilizada, sendo o CHC classificado como do tipo trabecular (sinusoidal), tipo pseudoglandular (acinar), tipo compacto (sólido) e o tipo esquiroso, visto geralmente após infarto, radioterapia, ou quimioterapia; algumas vezes confundido com a variante de CHC fibrolamelar (Okuda *et al.*, 1993).

O grau de diferenciação celular varia de tumores bem diferenciados (grau I), moderadamente diferenciados (grau II e III), ou indiferenciados (grau IV na classificação de Edmonson e Steiner) (Gonçalves *et al.*, 1997b; Kew, 1996). À despeito da natureza agressiva e do pobre prognóstico, a maioria dos tumores é

bem diferenciada, do tipo trabecular, depois do tipo acinar, embora ambos os padrões de crescimento podem ser encontrados um em mesmo tumor (Kew, 1996).

A principal característica do CHC, é a semelhante aparência microscópica com o fígado normal, tanto no modo de crescimento trabecular como na citologia (Crawford, 1996). A maior parte dos CHCs exibe padrão trabecular, no qual as células neoplásicas apresentam núcleo grande, cromatina grosseira, citoplasma granuloso, e são dispostas em trabéculas de 2 a 3 células de espessura, sendo os CHC sustentados por estroma, que consiste em espaços vasculares, com aspecto sinusoidal, revestidos por células endoteliais (Gonçalves *et al.*, 1997b; Carrilho *et al.*, 1995).

Raramente o CHC pode ser constituído por células claras com abundante glicogênio citoplasmático semelhante ao carcinoma renais de células claras. Nas formas, pobremente diferenciadas, algumas células podem ter aspecto sarcomatoso, com numerosas células gigantes anaplásicas, ou pequenas células, completamente, indiferenciadas, ou ainda semelhante a um carcinoma de células fusiformes. A presença de bile, nas células tumorais, permite o diagnóstico do CHC (Crawford, 1996).

A característica histopatológica mais marcante dos pequenos CHC, em estágios precoces, é a de tumores altamente diferenciados. O diagnóstico diferencial do CHC bem diferenciado e o nódulo regenerativo, às vezes, torna-se difícil (Okuda *et al.*, 1993). Em pacientes cirróticos, com nódulos maiores que 8mm, o encontro de agregação nuclear, formação de microácinos e aumento da basofilia citoplasmática são indicadores fidedignos de CHC precoces (Carrilho *et al.*, 1995).

O carcinoma fibrolamelar é considerado como uma variante do CHC, constituído por células poligonais bem diferenciadas, que crescem em ninhos ou em cordões, separadas por lamelas paralelas de densos feixes colágenos. Constitui, geralmente, um tumor único, volumoso e duro, cruzado em todos os sentidos por feixes fibrosos (Crawford, 1996). Ocorre, geralmente, em indivíduos mais jovens, na ausência de cirrose, com melhor prognóstico, sendo mais freqüente em áreas de baixa incidência (Okuda & Nakashima, 1987).

Por métodos de imuno-histoquímica, podem-se detectar alguns marcadores tumorais, como as citoqueratinas, a alfa-1-fetoproteína e a glicoproteína biliar I, que auxiliam o diagnóstico do tumor (Carrilho *et al.*, 1995). Esses métodos podem ser utilizados para a distinção dos tumores primários dos metastáticos (Carr *et al.*, 1997).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica e a evolução do CHC dependem das características biológicas do tumor e da hepatopatia crônica pré-existente. Os antecedentes pessoais e condições associadas, referidas no momento do diagnóstico do CHC, são o passado de hepatite, história de transfusão sangüínea, alcoolismo crônico, toxicômania, tabagismo, história anterior de cirurgia. A maioria dos pacientes apresenta sintomas e sinais de cirrose ou de DHC associada (Okuda *et al.*, 1993).

A presença de cirrose hepática deve ser sempre investigada no paciente cirrótico com história de rápida deteriorização do estado geral, com aparecimento de dor no quadrante superior direito, ou que não melhora com a terapêutica

apropriada às complicações da cirrose (ascite, varizes, estado pré-comatoso). Nestes pacientes deve-se suspeitar de CHC (Sherlock & Dooley, 1996).

Sintomas freqüentes, em pacientes com CHC, incluem dor abdominal, perda de peso, fraqueza, plenitude, anorexia, inchaço abdominal, náuseas e vômitos. Os achados de exame físico mais comuns são a hepatomegalia, sopro hepático, ascite, esplenomegalia, icterícia, debilidade e febre. Manifestações de DHC podem estar presentes e incluem: circulação colateral, telangectasia, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular e edema periférico (Carr *et al.*, 1997).

O sintoma mais comum, geralmente, o sintoma inicial, é a dor ou desconforto abdominal. É freqüente em áreas de alta incidência, entre a maioria dos negros sul africanos e chineses e menos freqüentemente, entre japoneses e populações com média e baixa incidência do tumor. A hepatomegalia é o principal sinal encontrado, podendo ser maciça, principalmente, em áreas endêmicas. O fígado, geralmente, apresenta superfície irregular ou francamente nodular e consistência endurecida (Kew, 1996).

Ocasionalmente, necrose central do tumor ou hemorragia aguda intraperitoneal podem provocar um quadro agudo de hemoperitônio e levar ao óbito. Hemoperitônio, como conseqüência de hemorragia vascular por punção biópsia também pode ocorrer. Sintomas respiratórios e dores ósseas podem estar presentes em conseqüência de focos metastáticos para o pulmão e ossos, porém são mais raros (Carr *et al.*, 1997).

Alguns dos sintomas e sinais do CHC não são determinados por alterações locais do tumor ou por metástases. Muitas dessas alterações sistêmicas ou sinais a distância resultam, direta ou indiretamente, de substâncias hormonais,

ou semelhantes a hormônios, produzidas pelo tumor que entram na circulação sistêmica (Kew, 1996). As principais síndromes paraneoplásicas, encontradas em pacientes com CHC, são: hipoglicemia, eritrocitose, osteoporose, alterações sexuais, hipercolesterolemia, hipercalcemia, porfíria cutânea tarda, *rash* cutâneo, síndrome carcinóide, hipertensão arterial e diarreia (Carr *et al.*, 1997; Kew, 1996).

A hipoglicemia pode ocorrer em torno de 30% dos casos de CHC (Sherlock & Dooley, 1996). Constitui-se uma das mais freqüentes e ameaçadoras manifestações paraneoplásicas do CHC, sendo basicamente de dois tipos. O primeiro ocorre em fases terminais de tumores grandes mal diferenciados, sendo de leve à moderada intensidade e pode passar despercebida. O segundo tipo é menos freqüente porém mais grave, de difícil tratamento, podendo ocorrer em fases iniciais de tumores bem diferenciados (Kew, 1996).

Outras manifestações menos importantes são a eritrocitose, que pode ocorrer em torno de 12% e a hipercolesterolemia, que pode estar presente em torno de 10 a 40% dos pacientes (Carr *et al.*, 1997).

O curso clínico do CHC é, inexoravelmente, progressivo e os pacientes sucumbem em poucos meses (Okuda *et al.*, 1993). A causa de morte, geralmente, é a insuficiência hepática, hemorragia digestiva, caquexia neoplásica e ruptura tumoral. Em pacientes africanos e chineses, o óbito geralmente acontece dentro de quatro meses após o início dos sintomas. Em países desenvolvidos, o tumor apresenta um curso mais benigno e a sobrevida pode ser mais prolongada (Kew, 1996).

O prognóstico do CHC depende de alguns fatores como o tamanho do tumor, velocidade de crescimento, grau de alterações cirróticas e doença de base

(Okuda *et al.*, 1993). Um estagiamento, baseado nas manifestações clínicas desenvolvido por Okuda *et al.* (1984), mostra, como marcas de prognóstico ruim, o tamanho do tumor (>50% do tamanho do fígado) e os sinais relacionados à cirrose como a ascite, hipoalbuminemia (inferior a 3mg/dl) e icterícia (bilirrubina acima de 3mg/dl). No estágio I, esses sinais estão ausentes; no estágio II, estão presentes um ou dois destes sinais; no estágio III de pior prognóstico, estão presentes três ou todos os sinais. A sobrevida média no estágio I, nos pacientes não tratados foi de 8,3 meses. Nos pacientes no estágio III, todos morreram antes dos 3 meses.

O prognóstico do CHC é, geralmente, pobre, com sobrevida média de poucos meses, geralmente não ultrapassando 6 meses, além do que esses tumores são resistentes à quimioterapia e à radioterapia (Wands & Blum, 1991).

Raramente, sobrevidas mais longas podem ser encontradas, inclusive com relato de casos com regressão espontânea. O prognóstico tende a ser melhor nos jovens, no sexo feminino, nos pacientes sem cirrose, nos tumores pequenos e encapsulados, ressecáveis e localizados no lobo esquerdo (Gonçalves *et al.*, 1997b).

2.6 EXAMES COMPLEMENTARES

Exames complementares específicos e inespecíficos são utilizados no diagnóstico do CHC. Embora o diagnóstico histopatológico seja o ideal, o diagnóstico do CHC é ainda possível sem confirmação histopatológica quando o fígado é cirrótico, há lesão compatível na imagenologia e os níveis séricos de alfa fetoproteína (AFP) e des- γ -carboxi protombina estão elevados (Okuda *et al.*, 1993).

Os marcadores sorológicos do HBV e do HCV devem ser solicitados na investigação do CHC, e os títulos podem ser baixos ou negativos (Sherlok & Dooley, 1996). Nos casos HBsAg negativos, alguns estudos têm utilizando a pesquisa do HBV-DNA no tecido hepático e no soro, por meio da PCR, com o objetivo de identificar infecção pelo HBV (Dazza *et al.*, 1991; Paterlini *et al.*, 1993). A PCR é, atualmente, o mais sensível método diagnóstico de detecção de replicação viral no soro de pacientes com infecções crônicas pelo HBV (Gerken *et al.*, 1991).

Também nesses pacientes, tem sido utilizado a pesquisa do HCV-RNA com uso da PCR, para identificação de infecção crônica oculta pelo HCV. Nos casos de CHC anti-HCV positivos, sabe-se que a detecção não, necessariamente, indica a presença do vírus ou a real fase da infecção, utilizando-se a PCR para pesquisa do HCV-RNA (Ruiz *et al.*, 1992).

As células tumorais produzem certas proteínas em consequência da diferenciação cromossômica e algumas dessas proteínas são utilizadas como método diagnóstico por meio de exames sorológicos (Okuda *et al.*, 1993)

Entre tais proteínas, a AFP apresenta-se como a de maior significado clínico. Sua detecção, em CHC humanos, foi primeiramente reportada por Tataratinov (1964) *apud* Abelev (1968). A AFP é uma glicoproteína (alfa-1-globulina) com peso molecular em torno de 69.000 daltons, cujas síntese e secreção, pelos hepatócitos inicia-se ainda no período fetal (Oliveira e Silva *et al.*, 1990).

Normalmente, é produzida no início da vida fetal pelo saco vitelino, fígado fetal, e tubo gastrointestinal. Os níveis plasmáticos decrescem após o nascimento e no indivíduo adulto, apresentam-se inferiores a 20ng/ml. O

reaparecimento da AFP, em altas concentrações na vida adulta, sugere CHC (Abelev, 1968).

A AFP constitui-se no melhor marcador sorológico do CHC, sendo bastante útil para o diagnóstico, apresentando-se positiva em 50 a 95% dos casos (Alpert *et al.*, 1971; Yen & Shen, 1986). Entretanto, nem todo CHC produz AFP e os níveis podem estar normais em torno de 40% nos pequenos tumores. E mesmo em CHCs avançados, os níveis de AFP podem permanecer normais em 15 a 20% dos casos (Lok *et al.*, 1989)

Aumentos transitórios, não superiores a 400ng/ml, podem ser observados no curso de doenças hepáticas crônicas benignas, sobretudo, durante as fases de exacerbação inflamatória. Esse fenômeno reflete episódios de regeneração aguda após severa necrose hepática. Em pacientes com CHC, a AFP, apresenta elevações persistentes e ascendentes (Karvountzis & Redeker, 1974; Harada *et al.*, 1980).

Valores acima de 1000 ng/ml são altamente sugestivos de CHC. Como valores acima de 400ng/ml são raramente encontrados em doenças hepáticas benignas, o valor de 400ng/ml é utilizado como valor de *cut off* para se fazer o diagnóstico específico de CHC (Okuda *et al.*, 1993).

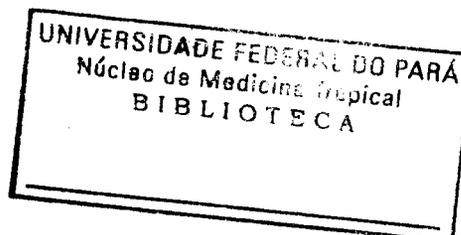
Podem ser também observados aumentos da AFP durante a gravidez, em tumores de células germinativas, seminomas, teratoblastomas e, menos freqüentemente, em níveis não muito elevados, em carcinomas de colon, pulmão, e pâncreas (Kew, 1974). Os tumores fibrolamelares e os colangiocarcinomas apresentam valores normais de AFP. No hepatoblastoma, os valores podem estar bastante elevados (Sherlok & Dooley, 1996). Podem ser observados elevações

discretas da AFP não superiores a 100ng/ml nas metástases hepáticas (Farones *et al.*, 1995).

Os níveis de AFP decrescem rapidamente após a ressecção ou tratamento não cirúrgico do CHC, como a quimioterapia, voltando a se elevar quando ocorre recidiva tumoral ou metastização (Lin *et al.*, 1972).

Outros marcadores, que podem ser detectados no CHC, são o antígeno carcinoembrionário (cujos valores estão particularmente elevados nas metástases) e a alfa₁-antitripsina, ambos de pouca utilidade pela pouca especificidade. A ferritina sérica pode estar elevada, porém por ser um reativo de fase aguda, os aumentos estão relacionados a uma enfermidade hepatocelular ativa e não, necessariamente, pelo tumor (Sherlok & Dooley, 1996). A des-gama carboxiprotombina é uma protombina anormal sintetizada em casos de CHC, por deficiência de uma carboxilase dependente de vitamina K na célula tumoral (Oliveira e Silva *et al.*, 1990). Apresenta boa especificidade, porém sensibilidade inferior à AFP, além de necessitar de técnica mais complexa (Gonçalves *et al.*, 1997b). A alfa L-flucodidase é uma enzima lisossômica que cataboliza as fucoproteínas, sendo possível detectar níveis elevados em até 75% dos CHCs (Okuda & Nakashima, 1987).

Em relação aos exames hematológicos e bioquímicos, pancitopenia pode estar presente como resultado da esplenomegalia causada por hipertensão portal. Entretanto leucocitose também é observada e, quando muito elevada, poderia acontecer em decorrência da produção de certas substâncias pelo tumor (Okuda *et al.*, 1993). Graus variáveis de anemia podem ser observados; anemia aguda severa pode ser observada em conseqüência de ruptura tumoral e hemoperitônio. A



eritrocitose, raramente, é encontrada como manifestação paraneoplásica em consequência da produção de eritropoetina pelo tumor (Sherlok & Dooley, 1996).

Certas enzimas séricas aumentam a atividade nos carcinomas hepáticos. No CHC, a aspartato aminotransferase (AST) se encontra elevada em graus variáveis e com maior freqüência que a alanina aminotransferase (ALT). O quociente AST/ALT aumenta à medida que a doença progride (Shimokava *et al.*, 1977). Níveis séricos de fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (GGT) podem estar elevados em 60 e 90% dos pacientes com CHC respectivamente (Oliveira e Silva *et al.*, 1990).

No diagnóstico por imagem, a ultrassonografia (US) por ser prática, pouco onerosa, bastante sensível, além de não invasiva, é o método mais utilizado no diagnóstico do CHC. Além do diagnóstico do tumor, permite também identificar outros achados como sinais de cirrose e hipertensão portal (Okuda *et al.*, 1993). Também é útil no diagnóstico de trombose portal, assim como em distinguir o CHC dos tumores metastáticos, porque, em CHC menores de 2cm, observa-se um sinal circular característico (Carr *et al.*, 1997). O padrão ultrassonográfico do CHC varia de acordo como o crescimento tumoral. Imagens hipoecóicas são compatíveis com tumores pequenos, bem diferenciados e com estrutura celular homogênea; tumores maiores são hiperecóicos ou mistos em consequência à necrose tumoral, fibrose e hipervascularização (Okuda *et al.*, 1993).

A tomografia computadorizada (TC) mostra-se mais sensível que a US no diagnóstico do CHC e os níveis de acurácia podem ser em torno de 90 a 100% para os pequenos tumores (< 5 cm) (Li & Li, 1990). A imagem é de nódulo hipodenso e

hipervascular após injeção de contraste e os tumores isodensos em fígado cirrótico podem dificultar o diagnóstico (Kew, 1996)

Outros exames utilizados, no diagnóstico do CHC, são a ressonância nuclear magnética, cintilografia, angiografia e a TC com uso do lipiodol. Este último recurso aumenta bastante a sensibilidade, principalmente, para tumores muito pequenos (Sherlock & Dooley, 1996). O lipiodol é um agente adjuvante que fica retido em tecido tumoral vascularizado e não o faz no parênquima normal (Fontes & Balzan, 1999). Recentemente, tem se utilizado, com maior sensibilidade na detecção de pequenas lesões, a injeção do lipiodol na artéria hepática, seguido da realização de TC duas semanas depois (Karani, 1996).

O diagnóstico do CHC, por exame histopatológico, deve sempre ser realizado (Carr *et al.*, 1997). Entretanto a biópsia hepática apresenta um certo risco de sangramento, particularmente, quando massas volumosas estão próximas à superfície hepática. Além do que, o CHC é conhecido pela fragilidade e pela hipervascularização arterial (Okuda *et al.*, 1993). Anormalidades da coagulação sanguínea, observadas em decorrência da deficiência de fatores de coagulação e trombocitopenia, também podem contraindicar a biópsia hepática (Carr *et al.*, 1997). Também existe um risco pequeno de disseminação de células neoplásicas durante a biópsia (Sherlock & Dooley, 1996). Entretanto, a disseminação tumoral através do trajeto da biópsia pode torna-se um fato relevante, porque pode tornar uma neoplasia potencialmente ressecável, em doença incurável, variando a possibilidade dessa disseminação de 0,003 a 0,11% (Livraghi *et al.*, 1983; Smith, 1984).

A biópsia com agulha de Menghini também é bastante utilizada, respeitando-se as contra-indicações. Com a agulha tipo *Tru-Cut*, obtêm-se fragmentos maiores, porém com maior risco (Gonçalves *et al.*, 1997b).

Outro recurso bastante utilizado, é a biópsia aspirativa com agulha fina guiada por método de imagem. O material colhido é usado para citologia e micro-histologia com boa acurácia. Porém, em algumas vezes, o material é insuficiente e não se obtém sucesso em se estabelecer o diagnóstico do CHC, principalmente, em tumores bem diferenciados. Além do que pode não permitir a distinção entre o CHC e tumores metastáticos (Carr *et al.*, 1997). A laparoscopia vem sendo menos utilizada, porém é bastante útil no diagnóstico do CHC, porque além de permitir biópsia dirigida e mais segura, avalia o grau de desenvolvimento do tumor e permite o diagnóstico de cirrose associada, o que nem sempre é feito com a biópsia percutânea (Gonçalves *et al.*, 1997b).

2.7 DIAGNÓSTICO PRECOCE

Programas de detecção precoce do CHC podem ser úteis por várias razões. O tumor é prevalente em algumas sub-populações, pode ser identificado durante fases assintomáticas com testes acessíveis, tem elevados índices de mortalidade e, cuja história natural pode ser, significativamente, alterada com o tratamento. Os testes de *screening*, que têm sido estudados, são a dosagem de AFP, a US, a TC e exames com radionucleotídeos. Em populações de alto risco para o CHC, particularmente pacientes com DHC ou cirrose relacionadas ao HBV e HCV, ou mesmo na cirrose de qualquer etiologia, esses testes poderiam ser realizados a cada 3 ou 6 meses (Smith & Paauw, 1993).

Estudos prospectivos, realizados em pacientes com DHC, independente do estágio da doença (hepatite crônica ou cirrose), têm revelado que os com níveis séricos elevados de AFP apresentam, significativamente, maior risco, para o desenvolvimento do CHC do que aqueles com valores normais (Tsukuma *et al.*, 1993). Rápidos aumentos da AFP parecem estar associados com tumores de crescimento acelerado (Colombo *et al.*, 1991). Entretanto, em tumores menores de 2cm, a AFP apresenta baixa sensibilidade (Solmi *et al.*, 1996). Em consequência do comportamento variável em doentes com DHC, a dosagem de AFP não é um método satisfatório de detecção precoce do CHC, quando utilizado isoladamente (Lok *et al.*, 1989).

Com o avanço de modernas técnicas de imagem, a US mostra-se como o melhor teste de *screening* para o CHC em populações de alto risco. Apresenta um alto nível de sensibilidade em identificar lesões hepáticas focais, mesmo na presença de tumores menores de 2 cm (Solmi *et al.*, 1996).

Um estudo prospectivo para detecção precoce do CHC em populações de alto risco, demonstrou graus de especificidade e sensibilidade de 98,6% e 88,9% respectivamente para a US. Esse estudo também confirmou a utilidade da AFP na detecção precoce do CHC, porém, 25% desses pacientes tinham valores normais de AFP. Sendo útil portanto, a combinação de programas com o uso da AFP e da US, com o objetivo de aumentar as chances de detecção precoce do CHC, assim como, de ressecções bem sucedidas, o que melhora o prognóstico (Liaw *et al.*, 1986).

Em países em que a detecção e ressecção de pequenos CHC em fígados cirróticos são práticas comuns, patologistas têm discutido bastante como diferenciar

histopatologicamente, grandes nódulos hiperplásicos, hiperplasia adenomatosa nodular com potencial de transformação e, pequenos CHC (Okuda, 1992).

A identificação de lesões pré-neoplásicas tem se revelado como um fator crucial para a prevenção e detecção precoce de vários tumores. Um estudo prospectivo multicêntrico tipo coorte, realizado em 307 pacientes portadores de cirrose, demonstrou por análise multivariada que a displasia de células hepáticas foi o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC, devendo ser cuidadosamente investigada em espécimes hepáticas (Borzio *et al.*, 1995).

2.7 TRATAMENTO E PREVENÇÃO

As próprias características biológicas do CHC como: invasão venosa precoce, metástases intrahepáticas, origem multicêntrica e a presença de cirrose hepática associada, impedem na maioria dos casos, o tratamento cirúrgico e limitam a possibilidade de terapêutica específica. Geralmente só é possível realizá-la em torno de 10% dos casos (Sette *et al.*, 1996; Mies & Massarolo, 1995).

Em locais onde o tumor é diagnosticado precocemente, como no Japão e na China, os índices de sobrevida após cinco anos são em torno de 50-70% (Kew, 1996). Outro recurso cirúrgico disponível na atualidade é o transplante ortotópico de fígado. Contudo, as dificuldades relacionadas ao custo, disponibilidade de doadores e, os altos níveis de recidiva tumoral, limitam a sua indicação (Sette *et al.*, 1996).

Devido aos baixos índices de ressecabilidade do CHC, várias modalidades de tratamento não cirúrgicos têm se desenvolvido. Contudo, a maioria das técnicas não dão resultados satisfatórios e as perspectivas de desenvolvimento

de novas modalidades mais eficazes ainda são desapontadoras (Okuda *et al.*, 1993).

Entre as diversas formas de tratamento não cirúrgico do CHC, a melhor opção, em CHC não operável na atualidade, é a alcoolização percutânea. Indicado para tumores pequenos em fígado cirrótico, tem se revelado um método seguro, eficaz e bem tolerado. Necrose tumoral completa tem sido observada em aproximadamente 70% dos casos, embora a recorrência em cinco anos possa chegar a 90%. Índices de sobrevida em torno de 50% são obtidos em cinco anos, semelhantes às obtidas com a ressecção e o transplante (Mello, 1996; Gonçalves *et al.*, 1997b).

Outras modalidades de tratamento não cirúrgico utilizadas são a quimioterapia sistêmica e local, radioterapia, imunoterapia e a quimioterapia com uso do lipiodol, técnica bastante utilizada em tumores inoperáveis. Entretanto, a prevenção das infecções pelos vírus das hepatites B e C, assim como a vacinação em larga escala contra a hepatite B e o tratamento das formas crônicas, antes da evolução para a cirrose, seriam os recursos mais efetivos para diminuir a mortalidade pelo CHC (Okuda *et al.*, 1993; Sherlock & Dooley, 1996).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 Definição de caso

Para efeito de definição de caso de CHC utilizaram-se os seguintes critérios: sinais e sintomas clínicos sugestivos, com diagnóstico compatível pela US abdominal e/ou TC de abdome e níveis de AFP acima de 400ng/ml, e/ou diagnóstico histopatológico.

3.1.2 Área de Estudo

As observações foram feitas em Belém, em pacientes procedentes desse município ou de outros municípios da Amazônia Oriental, atendidos em três hospitais públicos relacionados a seguir :

- Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará através do Programa de Hepatopatias Crônicas (PHC / HSCMP), no período de jan/1992 a jan/1999, realizado em conjunto com o Instituto Evandro Chagas (IEC) e Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Pará (UFPA). Dentro desse programa, todos os pacientes com DHC são investigados quanto à ocorrência de CHC, sendo estudados os primeiros casos dessa casuística, o que motivou o objeto de estudo e a investigação em outros hospitais, relacionados a seguir. Os pacientes avaliados foram aqueles com diagnóstico definitivo ou impressão diagnóstica de CHC, sendo incluídos, no estudo, aqueles que atendiam aos critérios de definição de caso.

- Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), centro de referência para doenças infecciosas e parasitárias na Amazônia Oriental, em pacientes internados no Serviço de Doenças Infeciosas e Parasitárias e no Serviço de Clínica Médica, no período de mar/1996 a jan/1998.
- Hospital Ofir Loyola (HOL) centro de referência para oncologia na Amazônia Oriental, em pacientes atendidos em nível ambulatorial (cirurgia abdominal), ou em pacientes internados (serviço de cirurgia), no período de mar/1996 a jan/1998.

3.1.3 População de estudo.

Durante o período de estudo, investigaram-se 36 pacientes de ambos os sexos. Os pacientes incluídos, no estudo, foram selecionados de acordo com a definição de caso, havendo 24 pacientes com diagnóstico histopatológico de CHC e, 12 restantes que atenderam aos outros critérios já especificados.

Foram excluídos do estudo as gestantes e os pacientes que não atendiam aos critérios de definição de caso, como aqueles com tumor metastático de fígado, cisto hepático, abscesso hepático, hemangioma, hidatidose, melanoma hepático secundário.

3.2 METODOLOGIA.

O estudo caracteriza-se como descritivo, em que os pacientes foram avaliados uma vez, durante a internação hospitalar, quanto à presença de sinais e sintomas, sorologia para os marcadores das hepatites virais, dosagem de AFP, exames de biologia molecular (pesquisa dos ácidos nucléicos virais HBV-DNA e

HCV-RNA), exames bioquímicos, US abdominal e endoscopia digestiva alta (EDA). Os pacientes, que, no momento da investigação, ainda não apresentavam diagnóstico histopatológico, foram submetidos à biópsia hepática, conforme indicações e restrições. Alguns pacientes, atendidos no PHC / HSCMP, tiveram material (soro) aproveitado à época do atendimento para DHC.

A ficha de investigação baseia-se naquela já utilizada pelo PHC / HSCMP, complementada com outras informações específicas do estudo (apêndice).

3.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.

Na avaliação clínica, foram analisados dados pessoais e algumas informações epidemiológicas consideradas como fatores de risco, como a história clínica pregressa de hepatite, etilismo (consumo de quantidade igual ou superior de 80g por dia de etanol), toxicomania, cirurgia anterior e história passada de transfusões sanguíneas.

Também foram avaliados o tempo de doença (considerado como o espaço de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico) e a presença de sinais, sintomas, complicações e doença hepática crônica de base (cirrose), pela classificação de Child-Poug (Borges, 1997)

3.2.2 EXAMES COMPLEMENTARES

3.2.2.1 EXAMES SOROLÓGICOS E BIOLOGIA MOLECULAR.

Os exames sorológicos e de biologia molecular foram realizados no Laboratório de Sorologia e de Biologia Molecular do Serviço de Hepatopatias do

IEC. Os pacientes tiveram amostras de sangue coletadas e examinadas para os marcadores sorológicos das hepatites B e C, dosagem de AFP e para pesquisa dos ácidos nucléicos HVB-DNA e HCV-RNA. Nos positivos, para o HBsAg, foram também realizados exame de marcador sorológico para hepatite D (anti-HD).

O sangue de cada paciente foi coletado em tubos a vácuo, não contendo anticoagulante. Após retração do coágulo em temperatura ambiente, foi centrifugado a 1500 G por 20 minutos. O sobrenadante (soro) foi dividido em duas alíquotas. Em uma parte, foram realizadas dosagens sorológicas; e a outra foi mantida sob refrigeração (-70 °C), imediatamente, após o processo de separação do soro e, descongelada somente para ser utilizada na pesquisa dos ácidos nucléicos virais.

Os exames sorológicos para as hepatites B, C, D e a dosagem de AFP foram realizados com métodos imunoenzimáticos (ELISA), com *kits* comerciais.

Todos os soros foram examinados para o HBsAg, antiHBc, anti-HBs e anti-HCV. Os testes para o HBsAg e anti-HBc foram realizados com *kits* do laboratório Organon Teknika[®], utilizando microplacas; e os positivos para o HBsAg foram testados para o HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM e anti-HD com *kits* do citado laboratório.

A detecção do anti-HBs e dosagem de AFP foram realizadas com *kits* do Laboratório Abbott[®], que utilizam na fase sólida, esferas de poliestireno ligadas ao HBsAg para a detecção do anti-HBs (AUSAB EIA), e micropartículas com anti-AFP de camundongo para a dosagem da AFP (Sistema IM[®]_x - MEIA), considerando-se como valor de referência 10ng/ml. As dosagens de AFP só foram avaliadas até a diluição de 74.000ng/ml. Para efeito de análise, não

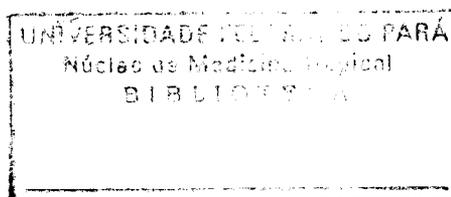
realizou-se diluições acima deste nível, considerando-se esta dosagem como dosagem final.

Para detecção do anti-HCV, utilizaram-se *kits* do laboratório Ortho® (ORTHO™ HCV 3.0 ELISA Test System), que consistem na pesquisa qualitativa deste anticorpo, que tem como fase sólida, microplacas revestidas com antígenos recombinantes do vírus da hepatite C.

Em todos os testes sorológicos foram obedecidas as recomendações do fabricante e, os resultados foram considerados duvidosos quando a densidade óptica ficou 20% acima ou abaixo do valor de corte, para o EIA e MEIA.

A pesquisa do anti-HCV foi suplementada por Ensaio *Immunoblot*, *Recombinant Immunoblot Assay* (RIBA II e/ou LIATEK III). O sistema anti-HCV RIBA® é um teste suplementar para a detecção de anticorpos específicos contra o HCV, também imunoenzimático. É baseado no uso de tiras de nitrocelulose nas quais os antígenos recombinantes individuais são imobilizados como bandas que reagem com os anticorpos respectivos quando estes estão presentes no soro ou plasmas humanos examinados. Após a incubação, se faz a lavagem para a remoção dos anticorpos não específicos e excesso de conjugado (anti-IgG humana preparada em cabra, conjugada com peroxidase) e adicionados o substrato. Os resultados são expressos em bandas cuja intensidade da cor é proporcional à quantidade de anticorpos específicos fixados ao antígeno recombinante. O nível desta intensidade é então comparada com os dos controles positivos fornecidos pelo fabricante. O LIATEK® tem o mesmo princípio, porém usando enzima e substratos diferentes.

Considerou-se como caso anti-HCV positivo, aqueles soros que tiveram o diagnóstico suplementado por *Immunoblot* positivo.



O HBV-DNA e o HCV-RNA foram pesquisados de modo qualitativo e quantitativo utilizando-se kits comerciais do Laboratório Roche, registrados como AMPLICOR HBV MONITOR™, AMPLICOR® HCV e AMPLICOR-HCV MONITOR™, que utilizam a Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) para amplificação e hibridização do DNA e RNA .

O AMPLICOR HBV MONITOR é baseado em quatro etapas principais : a preparação dos espécimes; a amplificação por PCR das frações do DNA utilizando-se *primers* complementares específicos do HBV; a hibridização dos produtos amplificados através de sondas de oligonucleotídios específicos; a detecção do produto da hibridização através de determinação colorimétrica.

A preparação do espécime tem por finalidade liberar o DNA viral através de centrifugação e lise do vírus. A amplificação do HBV-DNA com o AMPLICOR HBV MONITOR™ Test é realizada simultaneamente com um DNA padrão interno - *Internal Standard* (IS) que é incorporado a cada espécime testado. O IS é uma molécula de DNA não infeccioso que contém *primers* idênticos a sítios do DNA e, uma única região que permite que a amplificação do IS seja distinguida da amplificação do HBV-DNA do espécime.

O AMPLICOR HBV MONITOR™ utiliza os *primers* HBV-104UB e HBV-104D que amplificam uma seqüência de pares de bases das regiões pré-*core/core* do genoma do HBV. No processo de amplificação por PCR do HBV-DNA utilizam-se como reagentes a *Taq polymerase*, a *AmpErase*® e deoxiuridina trifosfato, que são adicionados a mistura e, posteriormente em um termociclador automático são executados ciclos específicos de amplificação.

Após o processo de amplificação, sondas de oligonucleosídes específicos são utilizados para o processo de hibridização. No processo de

detecção são utilizados um conjugado de bases anti-DNP fosfatase alcalina e um substrato para-nitrofenilfosfato com conseqüente formação de cor.

O processo de quantificação do HBV é realizado comparando-se a proporção HBV : IS de cada espécime com uma curva padrão, realizada durante o teste, calculando-se o número de cópias de DNA testado. O limite inferior detecção do número de cópias amplificadas corresponde a 1000 cópias/ml.

O AMPLICOR® -HCV utiliza *primers* KY78 e KY80, que delimitam uma seqüência de 244 nucleotídeos da região altamente conservada não-codificadora 5'. O processo de amplificação é semelhante ao anterior, sendo contudo necessário a etapa inicial de transcrição reversa do RNA-alvo, gerando um DNA complementar (cDNA). Nas amostras que apresentaram amplificação prévia do HCV-RNA pelo AMPLICOR®-HCV, utilizou-se o AMPLICOR®-HCV MONITOR para quantificação do ácido nucléico viral. Este teste inclui um controle de quantificação de RNA com número de cópias previamente conhecido, que é pré-amplificado com o RNA-alvo e, assim usado para calcular o número de cópias de RNA no espécime testado. O limite de 1000 cópias/ml é utilizado como limite inferior detecção.

3.2.2.2 EXAMES HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS.

Estes exames foram realizadas nos hospitais onde os pacientes estavam sendo investigados:

- ♦ Hematócrito (valor de referência 36 a 50%)
- ♦ Hemoglobina (valor de referência 13 a 16g%)
- ♦ Leucócitos (valor de referência 6.000 a 9.000 p/ mm³)

- ♦ Tempo de Protombina Ativado (TAP) – método Chick (valor de referência 70 a 100%)
- ♦ Plaquetas – método de contagem automática (valor de referência 150.000 a 400.000 p/mm³).
- ♦ Aspartato aminotransferase (AST) - método colorimétrico (Reitman e Frankel)
valor de referência : 16 a 46 UI/L
- ♦ Alanino aminotransferase (ALT) - método colorimétrico (Reitman e Frankel)
valor de referência : 8 a 50 UI/L
- ♦ Fosfatase alcalina (FA) - método colorimétrico (Roy modificado)
valor de referência : 13 a 43 UI/L
- ♦ Gama-GT (GGT) - método cinético
valor de referência : 4 a 26 UI
- ♦ Bilirrubina total (BT) - método colorimétrico (Sims-Horns)
valor de referência : até 1,2 mg/dl
- ♦ Uréia - método enzimático
valor de referência : 10 a 50 mg/dl
- ♦ Albumina – método enzimático
valor de referência : 3,5 a 5,0 g/dl

3.2.2.3 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.

Os métodos de imagem utilizados foram a US abdominal e /ou a TC de abdome, realizados nos hospitais onde os pacientes estavam internados. Avaliou-se o aspecto do tumor (nódulos únicos os múltiplos), tamanho do fígado, comprometimento de outros órgãos e outros achados sugestivos de DHC.

3.2.2.4 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

Foi realizada nos hospitais onde os pacientes estavam internados, avaliando-se a presença de hipertensão portal pelo achado de varizes de esôfago. Úlcera péptica, úlcera aguda por *stress* ou por gastropatia portal hipertensiva se presentes, também foram avaliadas.

3.2.2.5 BIÓPSIA HEPÁTICA E EXAME HISTOPATOLÓGICO.

Os pacientes que no momento da investigação não apresentavam o diagnóstico histopatológico foram submetidos a biópsia hepática, respeitando-se as indicações e restrições. Foram considerados restrições a biópsia: não consentimento do paciente ou de familiares, estado geral grave, distúrbios de coagulação, encefalopatia hepática, instabilidade hemodinâmica. Também foram observadas as recomendações de não se fazer biópsia às cegas naqueles pacientes viáveis (nódulo único e doença não avançada), pelo risco de se provocar disseminação tumoral.

Biópsia hepática foi realizada em 27 pacientes, através de punção às cegas com agulha de Vim Silvermann, com agulha fina guiada por US ou através de laparoscopia. Estudo por necrópsia foi realizado em um paciente.

O exame histopatológico foi realizado no Serviço de Patologia dos hospitais onde os pacientes estavam internados. Os espécimes do HSCMP foram encaminhados para o Serviço de Anatomia Patológica da UFPA.

Posteriormente os resultados histopatológicos foram revisados e analisados pelo Departamento de Anatomia Patológica da UFPA, procedendo-se a rotina do serviço para tecido hepático, sendo cada espécime submetido às

colorações de Hematoxilina-Eosina (HE), Cromotrope Azul de Anilina (CAB), Reticulina de Gomori, e Orceína de Shikata.

3.2.3 MÉTODOS ESTATÍSTICOS.

Os dados coletados foram computados e analisados com o auxílio do programa EPI INFO (versão 6.0) e o programa Bioestat for Window (versão 1.0). Os testes estatísticos utilizados foram: Qui-quadrado, Fischer, Kruskal-Wallis, McNemar, Komorogov-Smirnov e Mann-Witheney. Estabeleceu-se em 0,05 (5%) o nível de rejeição da hipótese de nulidade (valor de $p \leq 0,05$).

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

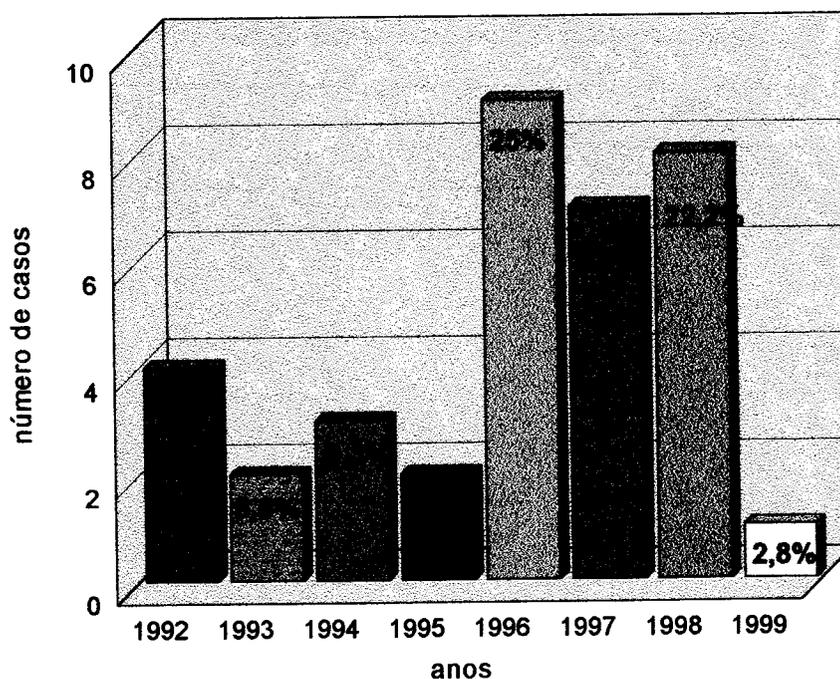
O presente estudo constitui-se um sub-projeto do Programa de Hepatopatias Crônicas desenvolvido pelo HSCM do Pará em colaboração com Instituto Evandro Chagas e Universidade Federal do Pará, desde o ano de 1992. O Programa de Hepatopatias Crônicas desenvolve atividades de âmbito assistencial e de pesquisa, no campo das doenças hepáticas crônicas em nível hospitalar e ambulatorial. Quanto aos aspectos éticos, o estudo mereceu apreciação e aprovação das Comissões de Ética Médica dos hospitais envolvidos no estudo, assim como do Comitê de Ética Médica do Instituto Evandro Chagas/FNS. Com o advento das normas regulamentadoras referentes à Resolução 196 do Conselho Nacional de Pesquisa e que instituiu os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), o projeto foi reapresentado para dar ciência, haja visto que o seu início antecedeu a referida resolução.

4 RESULTADOS

De acordo com os critérios adotados para o diagnóstico de CHC, selecionou-se 36 pacientes. Foram 12 pacientes pelo critério clínico, imagenologia compatível e AFP acima de 400ng/l e 24 pelo critério histopatológico.

A distribuição anual dos casos estudados, durante o período de avaliação (jan/1992 a mar/1999), pode ser analisada na figura 1, observando-se um número maior de casos a partir do ano de 1996. Em 1999 foram incluídos somente os casos diagnosticados até o mês de março.

Figura 1 - Distribuição anual de 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

Na amostra estudada evidenciou-se um predomínio do sexo masculino (Qui quadrado $p < 0,01$), encontrando-se 86,1% (31/36) pacientes do sexo masculino e 13,9% (5/36) do feminino, com relação M / F igual a 6,2 / 1. A amplitude da idade variou de 6 a 81 anos. A média e mediana encontradas foram de 50,8 anos e 53,0 anos respectivamente.

Em relação a idade das mulheres, a media e a mediana encontradas foi de 45 anos. Para os homens, a media foi de 51,8 anos e a mediana de 55 anos.

Em relação a faixa etária, observou-se que entre os 50 e 60 anos concentrou-se o maior numero de casos, sendo este um achado significativo ($p < 0,05$), como pode ser observado na tabela 3

Tabela 3 - Faixa etária de acordo como sexo em 36 pacientes com CHC na Amazônia oriental (1992-1999)

Faixa etária (anos)	Sexo		%
	(n)		
	M	F	
0 - 09	1		2,8
10 - 19	1		2,8
20 - 29	3	1	11,1
30 - 39	3	1	11,1
40 - 49	5	1	16,6
50 - 59 *	7	1	22,2
60 - 69	5		14,0
70 - 80	5	1	16,6
> 80	1		2,8
TOTAL	36		100

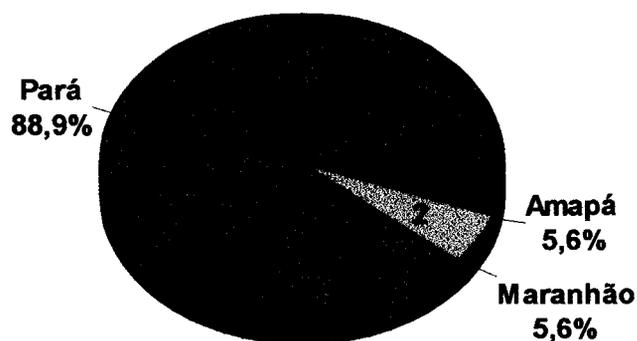
M (masculino) F (feminino)

* Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$

Fonte : pesquisa da autora

Os estados de procedência dos pacientes foram os estados do Pará, Maranhão e do Amapá. Sendo o Pará, o estado responsável por 88,9% da casuística conforme mostra a figura 2.

Figura 2 - Distribuição percentual da procedência por estado em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

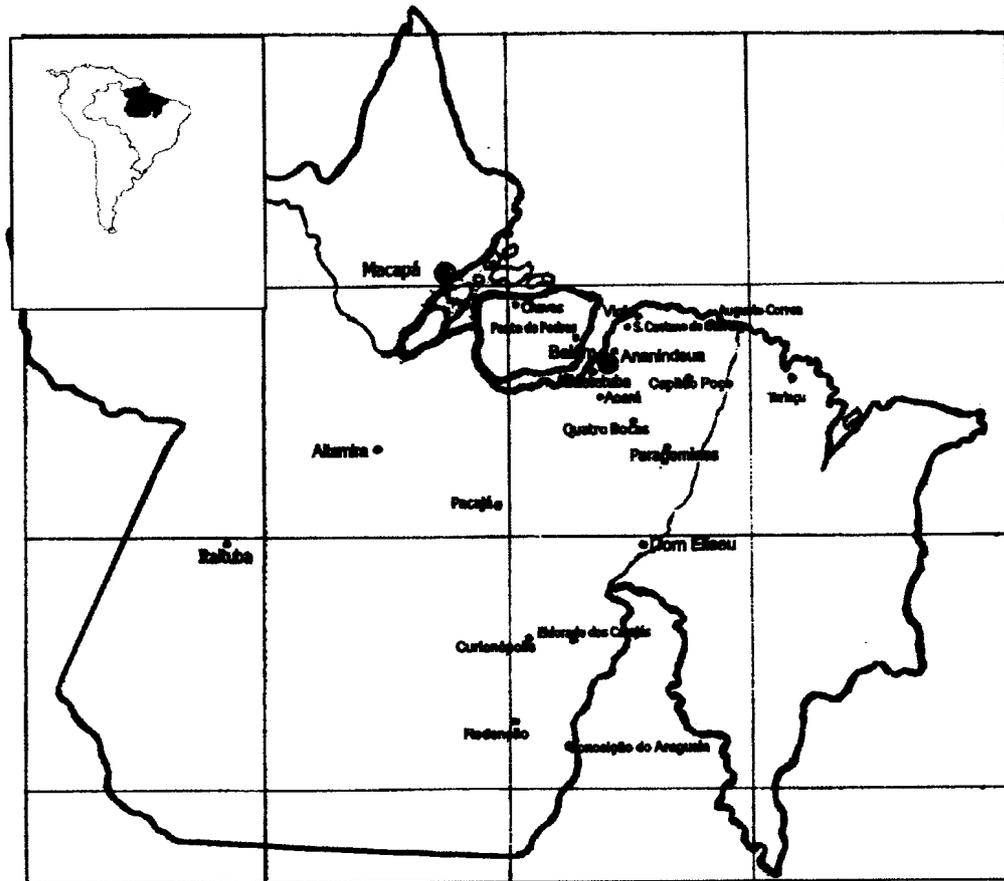


Fonte : pesquisa da autora

Em relação aos municípios de procedência dos pacientes, Belém foi o mais freqüente, sendo responsável por 27,8% (10/36) da casuística, seguindo-se por Altamira (PA) com 8,3% (3/36), depois Macapá (AP) e Turiaçu (MA) com 5,6% (2/36).

Os outros municípios, representando cada um 2,8% dos casos (1/36), foram todos do Pará: Augusto Corrêa, Capitão Poço, Conceição do Araguaia, Curionópolis, Dom Elizeu, Eldorado dos Carajás, Paragominas, Pacajá, Ponta de Pedras, Quatro Bocas, Redenção, São Caetano de Odivelas, Vigia, Ananindeua, Parauapebas, Itaituba, Chaves, Acará e Abaetetuba (ver figura 3).

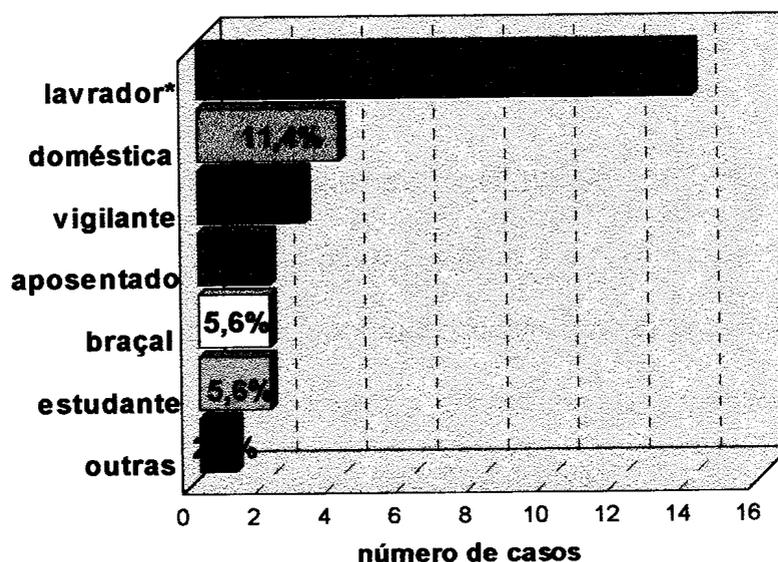
Figura 3 – Distribuição da procedência por município em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Entre as atividades profissionais encontradas, a mais freqüente foi a de lavrador observada em 38,9% (14/36) dos casos, sendo este um achado significativo ($p < 0,01$). Em seguida a de doméstica em 11,1% (4/36), vigilante em 8,3% (3/36) e de aposentado, braçal e estudante em 5,6% (2/36). As outras referências profissionais encontradas, representando cada uma 2,8% (1/36) foram: barbeiro, garimpeiro, pescador, pedreiro, mecânico, funcionário público, cabeleireiro, açougueiro e piloto de lancha como mostra a figura 4.

Considerando-se não a cidade de procedência, mas o percentual de algumas atividades profissionais como lavrador, garimpeiro, pescador, piloto de lancha e nos dois casos ocorridos em crianças, a profissão de lavrador dos pais, cerca de 52,7% dos pacientes seriam procedentes da zona rural e 47,3% da zona urbana.

Figura 4 – Percentual de atividade profissional em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



* $p < 0,01$ (Kolmogorov-Smirnov)

Fonte : Pesquisa da autora

Entre os antecedentes pessoais pesquisados o etilismo foi o mais freqüente, encontrado em 33,3% dos casos, sendo no entanto não significativo (NS). Também foram considerados, história anterior de hepatite, transfusão sangüínea, cirurgia anterior, hemodiálise e uso de drogas ilícitas. Em 19,4% dos casos não identificou-se nenhum fator de risco (Tabela 4).

Tabela 4 – Antecedentes pessoais em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Antecedentes pessoais	N	%
Etilismo*	12	33,3
Transfusão sangüínea	6	16,7
Cirurgia anterior	6	16,7
Passado de hepatite	5	13,9
Hemodiálise	0	0,0
Drogas ilícitas	0	0,0
Não identificados	7	19,4
TOTAL	36	100

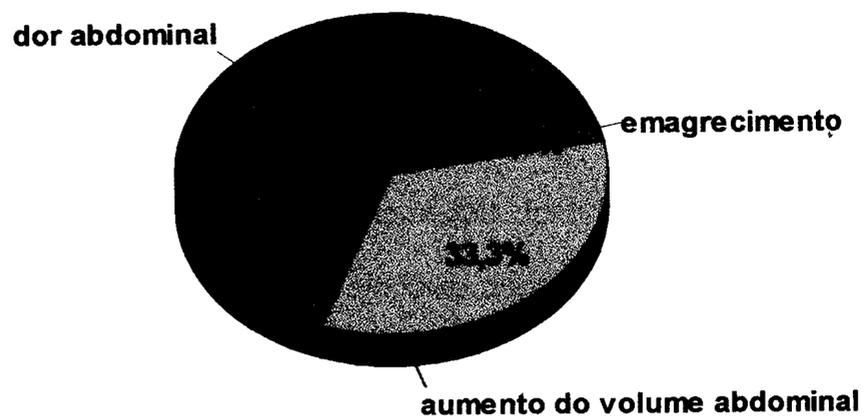
* p = NS Kolmogorov-Smirnov

Fonte : pesquisa da autora

O estado geral dos pacientes mostrava-se bom em 2,8% (1/36), regular em 47,2% (17/36) e mal em 50% (18/36) dos casos.

Os sinais e sintomas apontados como queixa principal (ou seja o motivo da internação ou da investigação) foram a dor abdominal, referida em 63,9% do casos, aumento do volume abdominal e emagrecimento (ver figura 5).

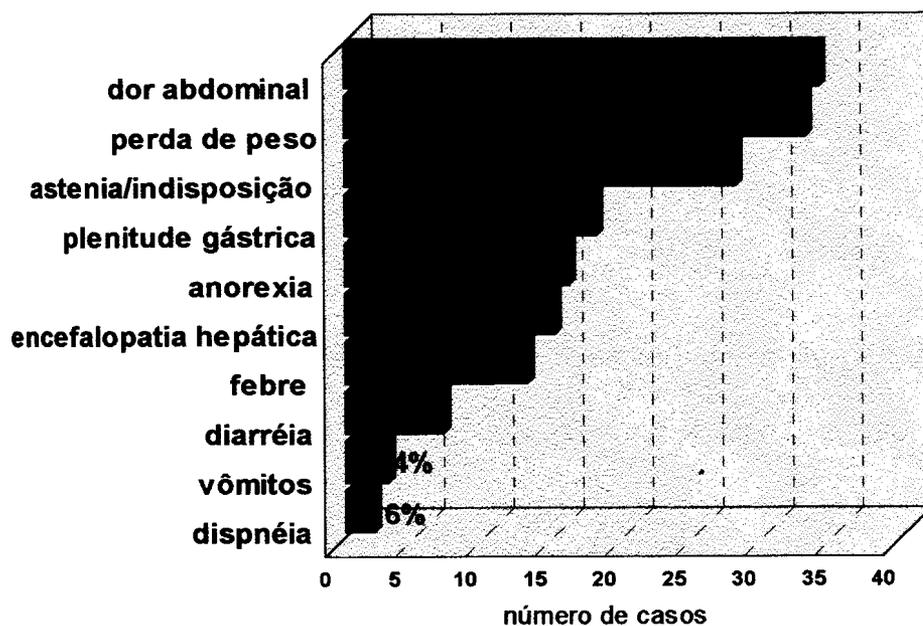
Figura 5 - Queixa principal em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

A dor abdominal, presente em 34 dos 36 pacientes estudados, também foi o sintoma mais freqüente, seguindo-se por emagrecimento (33/36), astenia (31/36), plenitude gástrica (18/36), anorexia (16/28), encefalopatia (15/36), febre (13/36), diarréia (7/36), vômitos (3/36) e dispnéia (2/36) como mostra a figura 6.

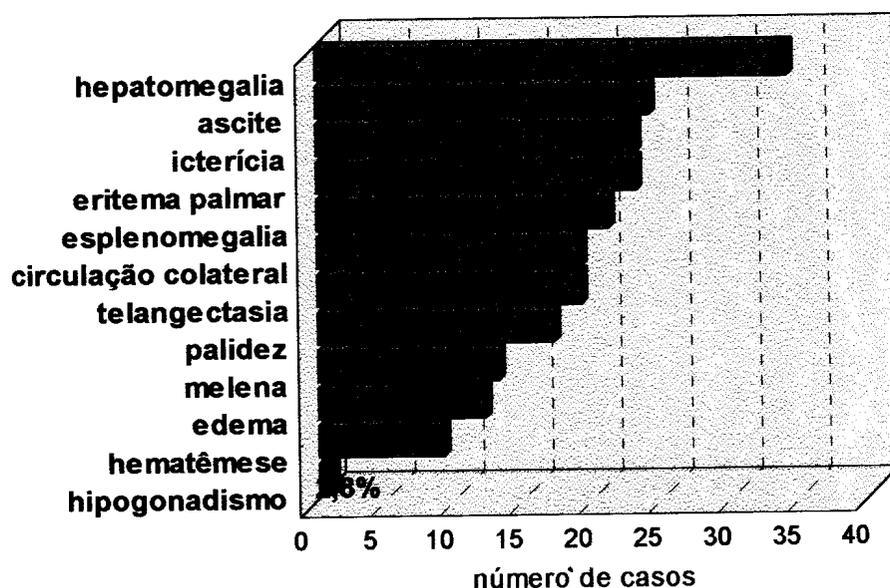
Figura 6– Principais sintomas em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

Em relação aos sinais, a hepatomegalia foi o mais freqüente e esteve presente em 94,4% dos casos. Observou-se também, ascite (24/36), icterícia (23/36), eritema palmar (23/36), esplenomegalia (21/36), circulação colateral (19/36), palidez (17/36), melena (13/36), edema (12/36), hematêmese (9/36), hipogonadismo (1/36), como mostra a figura 7

Figura 7 – Principais sinais em 36 casos de CHC na Amazônia oriental (1992-1999)

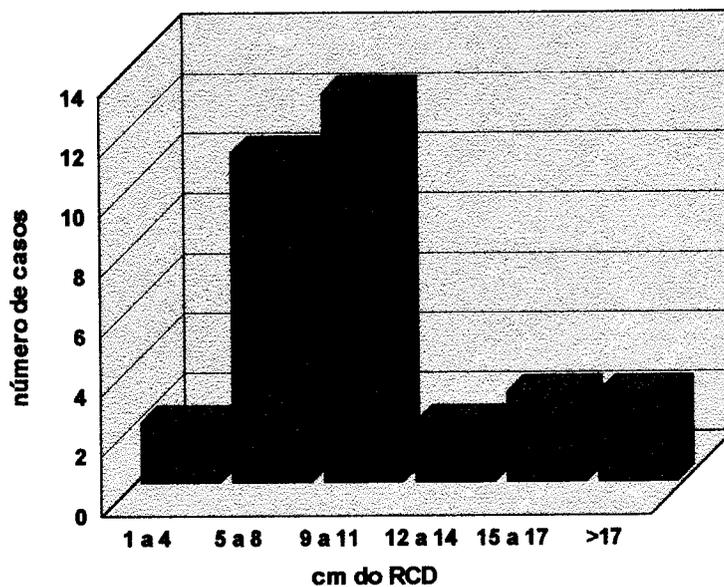


Fonte : pesquisa da autora

Nos 66,7% dos casos em que observou-se ascite, 83,3% (20/24) eram de grande volume e 38,1% (8/24) eram do tipo hemorrágica, sendo observado em dois casos hemoperitônio.

Nos pacientes que apresentaram hepatomegalia, avaliou-se a quantificação do tamanho do fígado em cm medindo-se a partir do rebordo costal direito (RCD). Em dois pacientes o fígado não foi palpável. Observou-se grandes aumentos de fígado e em três casos, observou-se aumentos maciços, como mostra a figura 8. A figura 9 mostra hepatomegalia de 14 cm em paciente do sexo feminino com 53 anos de idade. As figuras 10 e 11 mostram hepatomegalias em pacientes do sexo masculino com dezessete, e seis anos de idade respectivamente.

Figura 8 – Percentual do tamanho da hepatomegalia (cm do RCD) em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora



Figura 9 -Hepatomegalia com fígado palpável a 14 cm do RCD em paciente do sexo feminino, com 53 anos de idade, HBsAg positivo, com CHC.



Figura 10 –Hepatomegalia com fígado palpável a 10 cm do RCD, em paciente do sexo masculino, com 17 anos de idade, HBsAg positivo, com CHC.



Figura 11 – Hepatomegalia com fígado palpável a 20 cm do RCD em paciente do sexo masculino de seis anos de idade HBsAg positivo com CHC

A ocorrência de hipertensão portal foi avaliada através da EDA realizada em 88,9% dos pacientes, observando-se a presença de varizes de esôfago em 59,3% dos casos como mostra a tabela 5.

Tabela 5 - Percentual de varizes de esôfago avaliado pela EDA em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

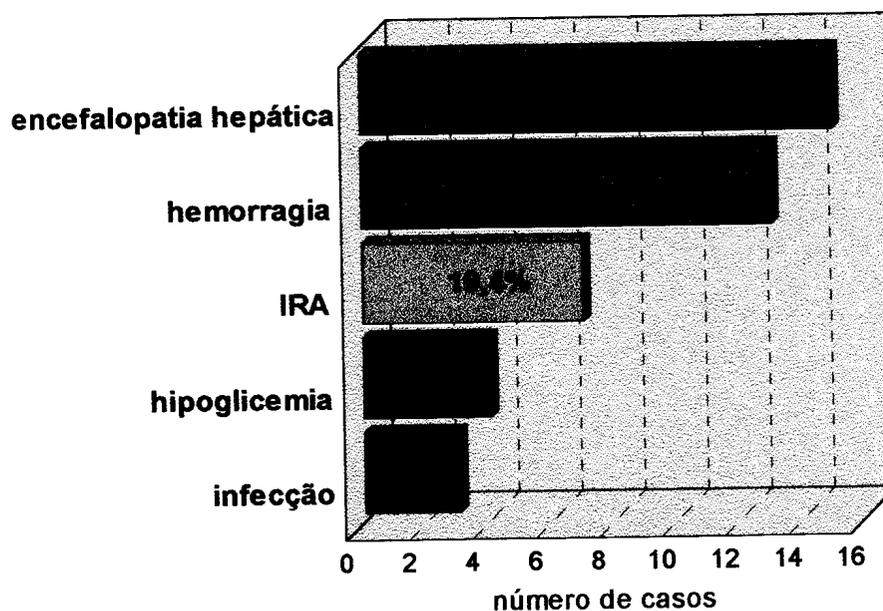
EDA	Realizado n = 32	Não realizado n = 4
Presença de varizes	59,3 % (19)	-----
Ausência de varizes	40,7 % (13)	-----

Fonte : pesquisa da autora

Em 2,8% (1/36) dos casos observou-se sinais radiológicos nodulares no pulmão, sugestivos de metástase associado a sintoma respiratório (dispnéia).

O percentual de complicações no momento da internação foi de 50%, observado em 18 dos 36 pacientes. A complicação mais freqüente foi a encefalopatia hepática presente em 41,7%% dos casos, seguindo-se pela hemorragia digestiva alta (HDA) em 33,3%, insuficiência renal aguda (IRA) em 19,4%, hipoglicemia em 11,1% e infecção em 8,3% dos casos como mostra figura 12.

Figura 12 – Percentual de complicações em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

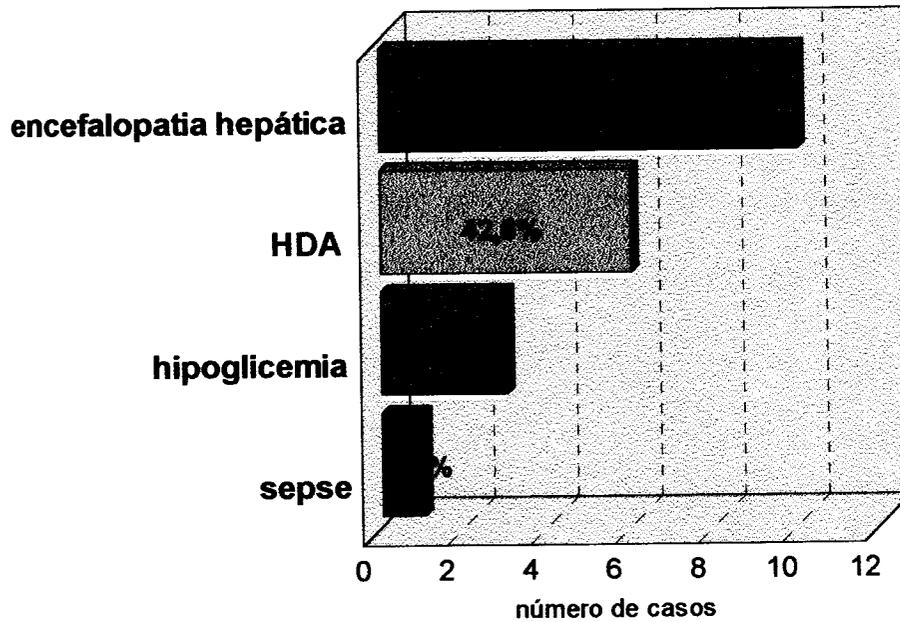


Fonte : pesquisa da autora

Nos pacientes que apresentaram hemorragia digestiva (13/36), melena foi observada em 100% (13/13) dos casos, e a hematêmese em 69,2% (9/13). Em 15,4% (2/13) dos casos, também houve a presença de enterorragia. Nos casos com infecção (3/36), observou-se sepse em dois e peritonite em um.

Durante a internação dos pacientes, foi possível observar a evolução de 38,9% (14/36) dos casos para o óbito, geralmente com múltiplas causas sendo as principais a encefalopatia, HDA, hipoglicemia, IRA e sepse como mostra a figura 13.

Figura 13 – Causas de óbito em 14 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

Em relação a história da doença atual, o CHC, observou-se que o tempo médio de doença (tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico) foi de 3,8 meses, com intervalo mínimo de um mês e o máximo de 12 meses.

O diagnóstico anterior de DHC ou cirrose foi relatado em 19,4% (7/36) dos pacientes. Desses, em três pacientes que faziam parte do PHC / HSCMP, foi possível estabelecer o tempo entre o diagnóstico de cirrose e o diagnóstico de CHC, variando de 6 meses a 48 meses.

A presença de cirrose foi encontrada em 83,3% (30/36) dos casos. Foi possível avaliá-la de acordo com um conjunto de parâmetros clínicos (sinais e sintomas de insuficiência hepática e hipertensão portal), exames laboratoriais (hematológicos e bioquímicos), ultrassonográficos (fígado heterogêneo, ascite, dilatação de veia porta) e em alguns casos, pelo histopatológico.

Estes pacientes com cirrose foram avaliados pela classificação de Child-Pugh, observando-se os seguintes resultados (ver Tabela 6).

Tabela 6 - Classificação de Child-Pugh da cirrose em 30 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Cirrose	(n)	(%)
Classe A	6	20
Classe B	8	26,7
Classe C	16	53,3
Total	30	100,0

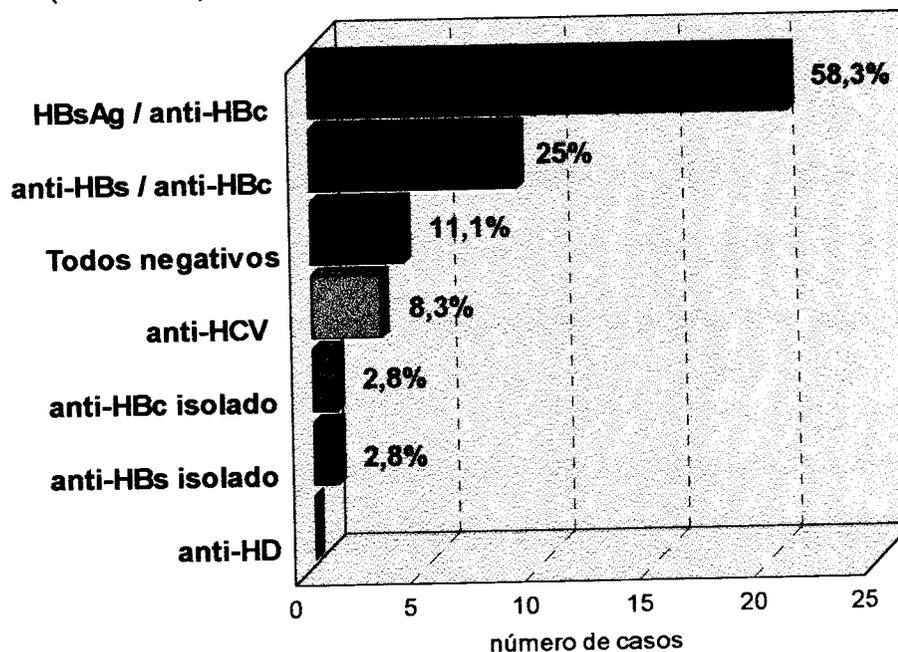
Fonte : pesquisa da autora

A análise dos marcadores sorológicos das hepatites virais demonstrou que 88,9% (32/36) dos casos apresentavam um ou mais marcadores do HBV, e do HCV. Observou-se um predomínio da infecção pelo HBV, sendo o HBsAg positivo em 58,3% (21/36) dos casos. Foram considerados anti-HCV 8,3% (3/36) dos casos. Entre os HBsAg positivos também pesquisou-se o anti-HD e nenhum resultado positivo foi encontrado (ver Fig 14)

O anti-HBc foi o marcador mais freqüente, sendo positivo em 86% (31/36) da casuística. Primeiramente associado ao HBsAg mostrou-se positivo em 58,3% (21/36), e associado ao anti-HBs em 25% (9/36). O anti-HBc isolado mostrou-se positivo em

2,8% (1/36) dos casos . Em 11,1% (4/36) dos casos não observou-se a ocorrência de marcador sorológico de infecção pelo HBV ou pelo HCV (ver figura 14)

Figura 14 – Perfil dos marcadores sorológicos das hepatites B, C, e D, em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

Os pacientes HBsAg positivos (21/36), também foram testados para o anti-HBc IgM, HBeAg, anti-HBe. O HBeAg foi encontrado 9,5%, o anti-HBe em 85,8% dos casos. Em 4,7% (1/21) ambos estavam negativos. O anti-HBc IgM foi positivo em 57,1% dos casos (ver Tabela 7).

A positividade do anti-HBc IgM no total de casos estudados foi de 33,3% (12/36). Não ocorreu positividade para o anti-HBc IgM entre os casos com ausência de marcador de infecção do HBV. Entre os casos anti-HBc IgM positivos, (12/21), dois foram também HBeAg positivos (2/21).

Tabela 7 - Percentual de positivos HBeAg, anti-HBe, e anti-HBc IgM, em 21 casos de CHC HBsAg positivos na Amazônia Oriental (1992-1999)

	HBeAg		Anti-HBe		Anti-HBc IgM	
	PO	NE	PO	NE	PO	NE
HbsAg POSITIVO n = 21	2 (9,5%)	19 (90,5%)	18 (85,8%)	3 (14,2%)	12 (57,1%)	9 (42,9%)

PO : positivo; NE : negativo
Fonte : pesquisa da autora

Comparando-se os casos HBsAg-positivos, os HBsAg-negativos e a idade em anos, observa-se que a mediana de idade dos HBsAg-positivos e dos HBsAg-negativos são respectivamente 46 e 65 anos, sendo esta diferença entre as medianas significativa conforme mostra a tabela 8.

Tabela 8 - Correlação entre casos HBsAg-positivos e HBsAg-negativos e a idade em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999).

Idade (anos)	HBsAg positivos (n = 21)	HBsAg negativos (n = 15)
Valor Mínimo	6	38
Valor Máximo	73	81
Variância	330,2	166,4
Desvio padrão	18,1	12,9
Média	43,2	61,4
Mediana	46	65

p = 0,0035 (Teste de Mann-Whitney)
Fonte : pesquisa da autora

O anti-HCV realizado por Elisa, foi positivo em 11,1% (4/36) da casuística, associado ao anti-HBc e anti-HBs em três casos. Em um caso que foi associado ao HBsAg, não foi confirmado pelo teste de imunoblot, ou seja, aqueles casos positivos para Elisa e para o Imunoblot. Considerou-se para efeito de análise, um percentual de antiHCV positivos de 8,3% (3/36). A tabela 9 mostra a comparação da prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e do HCV. Algum marcador do HBV esteve presente em todos os soros que apresentaram reatividade para o HCV.

Tabela 9 - Comparação da prevalência entre os marcadores sorológicos do HBV e do HCV em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

HBV (marcadores)	Anti-HCV positivo N1	Anti-HCV negativo N2	Total N total
HBsAg e anti-HBc Positivos	0	21	21
Anti-HBs e anti-HBc Positivos	3	6	9
Anti-HBc positivo	0	1	1
Anti-HBs positivo	0	1	1
Todos negativos	0	4	4
Total	3	33	36

Fonte : pesquisa da autora

Se relacionarmos apenas a ocorrência do HBsAg (positivo ou negativo) com a presença do anti-HCV (positivo ou negativo), e aplicarmos o teste de McNemar (pares discordantes), observa-se que há uma maior probabilidade de ocorrer discordância entre o HBsAg e o anti-HCV .

Tabela 10 - HBsAg positivo e HBsAg negativo *versus* anti-HCV positivo e anti-HCV negativo, em 36 pacientes com CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

	Anti-HCV positivo	Anti-HCV negativo	Total
HBsAg Positivo	0	21	21
HBsAg Negativo	3	12	15
Total	3	33	36

$p = 0,0005$ Teste de McNemar (para pares discordantes)

Comparando-se os casos anti-HCV positivos e os anti-HCV negativos, e a idade em anos, observa-se que os casos anti-HCV positivo têm medianas de idade de 68 anos, e os negativos de 51 anos, sendo no entanto não significativo, conforme mostra a tabela 11.

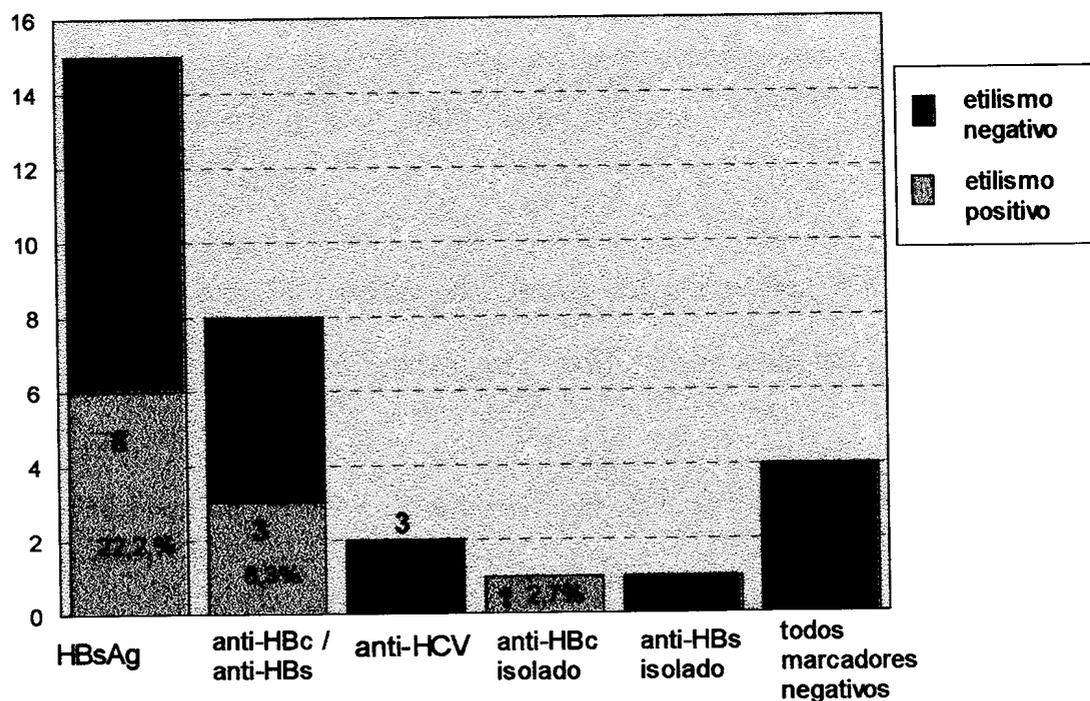
Tabela 11 - Correlação dos casos anti-HCV positivos e os anti-HCV negativos e a idade, em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

IDADE (anos)	ANTI-HCV POSITIVOS (n = 3)	ANTI-HCV NEGATIVOS (n = 33)
Valor mínimo	58	6
Valor máximo	73	81
Variância	52	342,5
Desvio padrão	7,2	18,5
Média	66	49,4
Mediana	68	51

p= NS (teste da Mann-Whitney)

O fator etilismo positivo encontrado em 33,3% (12/36) dos casos, foi analisado com presença dos marcadores sorológicos encontrando-se os seguintes resultados que podem ser visualizados na figura 15.

Figura 15 – Perfil sorológico e etilismo em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

Para os marcadores do HBV, observou-se o HBsAg e álcool positivos em 22,2%, anti-HBc / anti-HBs e álcool positivos em 8,3% e anti-HBc e álcool positivos em 2,7%. Álcool e todos os marcadores negativos foi observado em 11,1% dos casos.

A presença de cirrose entre os casos HBSAg-positivos foi observada em 93,3% dos casos e entre os casos negativos em, 76,9%, sendo esta presença não significativa ao aplicarmos o teste G (com correção) conforme mostra a tabela 12.

Tabela 12 - Presença de cirrose e do HBsAg em 36 casos de CHC na Amazônia oriental (1992-1999)

	Cirrose		Total	
	presente n (%)	ausente n (%)	n (%)	n (%)
HBsAg positivos	20 (95,2)	01 (4,8)	21 (100)	
HBsAg negativos	10 (66,6)	05 (33,3)	15 (100)	
Total	30	06	36	

$p = 0,03494$ (Teste de Fischer) ; $p = 0,0690$ Teste-G (Yates)

Fonte : pesquisa da autora

Entre os anti-HCV positivos, cirrose foi observada em 100% dos casos, contudo este achado não é significativo , conforme mostra a tabela 13.

Tabela 13 - Presença de cirrose e do anti-HCV em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

	DHC		Total	
	Presente n (%)	ausente n (%)	n (%)	n (%)
Anti-HCV positivo	3 (100)	0	4 (100)	
Anti-HCV negativo	27 (81,2)	6 (18,8)	32 (100)	
Total	30	6	36	

$p = NS$ (Teste de Fischer)

Fonte : pesquisa da autora

O HBV-DNA e o HCV-RNA foram pesquisados em 97,2% dos pacientes. Não foi possível a pesquisa em apenas um paciente devido insuficiência de material (soro).

O HBV-DNA foi encontrado positivo em 37,1% (13/35) do total de casos. Entre os 21 casos HBsAg positivos, mostrou-se positivo em 65% (13/20) dos casos.

Análise quantitativa do HBV-DNA relacionando-se com a presença do HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, é demonstrada na Tabela 14.

Tabela 14 - HBV-DNA e a presença do HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM em 35 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

	HBV-DNA	
	Positivos	Negativos
HBsAg positivo	13	7
HBeAg e anti-HBc IgM Positivos	2 (15,3%)	0
Anti-HBe e anti-HBc IgM Positivos	5 (38,4%)	3 (42,8%)
Anti-HBe positivo e Anti-HBc IgM negativo	6 (46,1%)	4 (57,1%)
HBsAg negativo	0	15
Anti-HBs e anti-HBc Positivos	0	9 (60%)
anti-HBc positivo	0	1 (6,6%)
anti-HBs positivo	0	1 (6,6%)
todos negativos	0	4 (26,6%)
Total	13	22

Fonte : pesquisa da autora

Ao comparar-mos a presença do HBsAg (positivo ou negativo), com a presença do HBV-DNA no soro (positivo ou negativo) e aplicar-mos o teste de MacNemar (pares discordantes), observamos que há maior probabilidade de haver discordância entre o HBsAg e o HBV-DNA do que concordância (ver tabela 15).

Tabela 15 - Correlação entre o HBsAg positivo e HBsAg negativo *versus* HBV-DNA positivo e HBV-DNA negativo em 35 casos de CHC na Amazônia oriental (1992-1999)

	HBV-DNA positivo	HBV-DNA negativo	Total
HBsAg Positivo	13	7	20
HBsAg Negativo	0	15	15
Total	13	22	35

$p=0,0233$ Teste de McNemar (para pares discordantes)

O resultado do HBV-DNA quantitativo (cópias/ml) realizado em 20 casos HBsAg positivos, foi avaliado de acordo com a presença do HBeAg e do anti-HBc IgM, e os resultados podem ser analisados na tabela 16.

Tabela 16- HBV-DNA quantitativo de acordo com a presença do anti-HBc IgM e do HBeAg em 20 casos de CHC HBsAg positivos na Amazônia Oriental (1992-1999)

HBV-DNA quantitativo (cópias /ml)	n	%	Anti-HBc IgM	HBeAg
< 1.000	4	20	negativo	negativo
< 1.000	3	15	positivo	negativo
1.288	1	5	positivo	negativo
3.200	1	5	negativo	negativo
3.600	1	5	positivo	negativo
4.000	1	5	negativo	negativo
8.400	1	5	negativo	negativo
12.400	1	5	negativo	negativo
400.000	1	5	positivo	negativo
640.000	1	5	positivo	negativo
760.000	1	5	positivo	negativo
1.160.000	1	5	positivo	positivo
1200.000	1	5	positivo	negativo
4.000.000	1	5	positivo	Positivo
4.400.000	1	5	negativo	Negativo
TOTAL	20	100		

Média geométrica = $53.51E+03$

Fonte : pesquisa da autora

O HCV-RNA foi encontrado positivo em 8,5 % (3/35) do total de casos, e em concordância com os três casos anti-HCV positivos pelo teste de imunoblot. A tabela

Tabela 17 - HCV-RNA qualitativo e quantitativo de acordo com a presença do Anti-HCV em 35 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

	HCV-RNA qualitativo			HCV-RNA quantitativo
	Examinados	positivo	negativo	(cópias/ml)
Anti-HCV positivo	3	3	1	1.643 6.343 214.185
Anti-HCV negativo	32	0	31	-----
Total	35	3	32	-----

p= NS (teste de McNemar, HCV-RNA + e HCV-RNA - versus Anti-HCV + e anti-HCV -)

Fonte : pesquisa da autora

Os resultados da AFP realizados nos 36 pacientes mostrou uma amplitude de 2,0 a 74.792 ng/ml. Em 11,1% (4/36) a titulação foi inferior a 10ng/ml. Em 75% (27/36) dos casos mostrou-se acima de 400ng/ml e em 27,8% (10/36) a titulação foi igual ou superior a 70.000 ng/ml (ver tabela 18). Os níveis de AFP tiveram mediana de 1755 ng/ml.

Tabela 18 - Resultados de AFP em 36 pacientes com CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

AFP ng/ml	(n)	(%)
0 - 09	4	11,1
10 - 99	1	2,8
100 - 399	4	11,1
400 - 999	6	16,6
1000 - 4.999	7	19,4
5.000 - 9.999	3	8,3
10.000 - 69.999	1	2,8
≥70.000	10	27,8
Total	36	100

Fonte : pesquisa da autora

Comparou-se os níveis de AFP dos casos HBsAg-positivos, com os casos HBsAg-negativos. Os casos HBsAg-positivos apresentaram mediana de AFP de 9.800, e os HBsAg-negativos de 412 ng/ml, sendo esta diferença significativa (ver tabela 19).

A mesma comparação foi feita com os casos anti-HCV positivos e os anti-HCV negativos, contudo não observou-se diferença estatística (ver tabela 20).

Tabela 19 - Relação entre os níveis de AFP e indivíduos HBsAg-positivos e HBsAg-negativos de 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

AFP (ng/ml)	HBsAg positivos (n = 21)	HBsAg negativos (n = 15)
Valor Mínimo	183	2
Valor Máximo	74.792	70.000
Média	32.948	6.879
Mediana	9.800	412
Variância	1.158E+08	3.162E+08
Desvio padrão	34.031	17.783

$p = 0,0074$ (Teste de Mann-Whitney)

Fonte : pesquisa da autora

Tabela 20 - Relação entre os níveis de AFP e indivíduos Anti-HCV positivos e Anti-HCV negativos em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

AFP (ng/ml)	Anti-HCV positivos (n = 4)	AntiH-CV negativos (n=32)
Valor mínimo	350	2
Valor máximo	70.000	74.742
Média	19.776	22.375
Mediana	4.346	3.293
Variância	1.125E+09	9.722E+08
Desvio padrão	33.534	31.180

$p = NS$ (Teste de Mann-Whitney)

Fonte : pesquisa da autora

Relacionou-se os níveis de AFP com algumas variáveis como idade, sexo, presença de DHC e óbito. Observou-se que os níveis de AFP são significativamente maiores nos indivíduos com DHC e naqueles que evoluíram para óbito (ver tabelas 21 e 22).

Tabela 21 - Níveis de AFP relacionados com a idade em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Idade (anos)	AFP	AFP > 400 ng/ml	AFP < 400ng/m	Total
--------------	-----	-----------------	---------------	-------

	Média	(n)	(n)	(n)
< 20	35.184,5	2	0	2
21-40	30.102,8	7	1	8
40-60	34.109,4	11	3	14
>60	6.586,8	7	5	12

p = NS (análise de variância de Kruskal-Wallis)

Fonte : pesquisa da autora

Tabela 22- Níveis de AFP relacionados com sexo, DHC, e óbito em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Variável (n)	AFP				p*
	min	max	média	mediana	
Sexo F (5)	3,0	4.742	21.113	4110	NS
M (31)	2,0	70.000	28.123	468	
DHC presente (30)	3,0	74.742	25.626	4400	0,0025
Ausente (6)	2,0	468	137	69	
Óbito Sim (14)	3,0	4.742	36.548	39800	0,0393
Não (22)	2,0	70.742	12.867	1555	

*Teste de Mann-Whitney

Pesquisa da autora

A análise dos leucócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas e TAP podem ser analisadas na tabela 23. Níveis de hemoglobina de até 10 g foram encontrados em 25% (9/36) dos casos, entre 10 -14 g em 61,1% (22/36) e acima de 14 g em 13,8% (5/36) dos casos. Em relação ao TAP, valores inferiores a 50% foram encontrados em 30,5% (11/36) dos casos, entre 50-70% em 19,4% (7/36) e acima de 70% em 50% (18/36) dos casos.

Tabela 23 – Amplitude, média e desvio padrão, dos níveis de leucócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas e TAP, em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Leucócitos Nº / mm ³	Hemoglobina g %	Hematócrito %	Plaquetas nº / mm ³ (x1000)	TAP %
------------------------------------	--------------------	------------------	---	----------

Mínimo	3.600	6,2	23	134	26
Máximo	22.100	15,4	47	421	100
Média	4.046,95	11,61	36,06	259,61	69,89
Desvio padrão	5.305,97	2,33	6,54	71,63	22,17

Fonte : pesquisa da autora

O resultado dos exames bioquímicos podem ser analisados nas tabelas 24 e 25. Observa-se que os valores de AST e ALT encontravam-se respectivamente acima dos valores de referência em 72,2% e 50% dos casos. A GGT e FA encontravam-se elevadas em 97,2% e 91,7% dos casos respectivamente. Em relação a albumina, observou-se valores até 3,0 g/dl em 27,8% dos casos, entre 3,0-3,5 g/dl em 33,3% e acima de 3,5g/dl em 38,9% dos casos.

Tabela 24 - Amplitude, média e desvio padrão, dos níveis de AST, ALT, FA, GGT, BT, ALB, uréia em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

	AST UI/L	ALT UI/L	FA UI/L	GGT UI	BT mg/ml	ALB g/dl	Uréia mg/dl
Mínimo	10	13	15	35	0,4	1,2	18
Máximo	995	584	899	1221	31,8	6,1	622
Média	137,31	89,08	227,5	242,53	6,53	3,43	95,24
Desvio padrão	181,70	127,30	180,98	216,89	9,13	0,89	149,22

Fonte : pesquisa da autora

Tabela 25 - Valores de ALT, AST, GGT, e FA em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Valor de referência		Até 2x*		Entre 2-5 x**		> 5x***		TOTAL	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%

AST	10	27,8	11	30,6	10	27,8	5	13,8	36	100
ALT	18	50,0	10	27,8	6	16,6	2	5,6	36	100
GGT	1	2,8	2	5,6	10	27,8	23	63,8	36	100
FA	3	8,3	4	11,1	15	41,7	14	38,9	36	100
BT	12	33,3	8	22,2	4	11,1	12	33,3	36	100

*2 vezes o valor de referência ** entre 2-5 vezes o valor de referência; *** acima de 5 vezes o valor de referência.

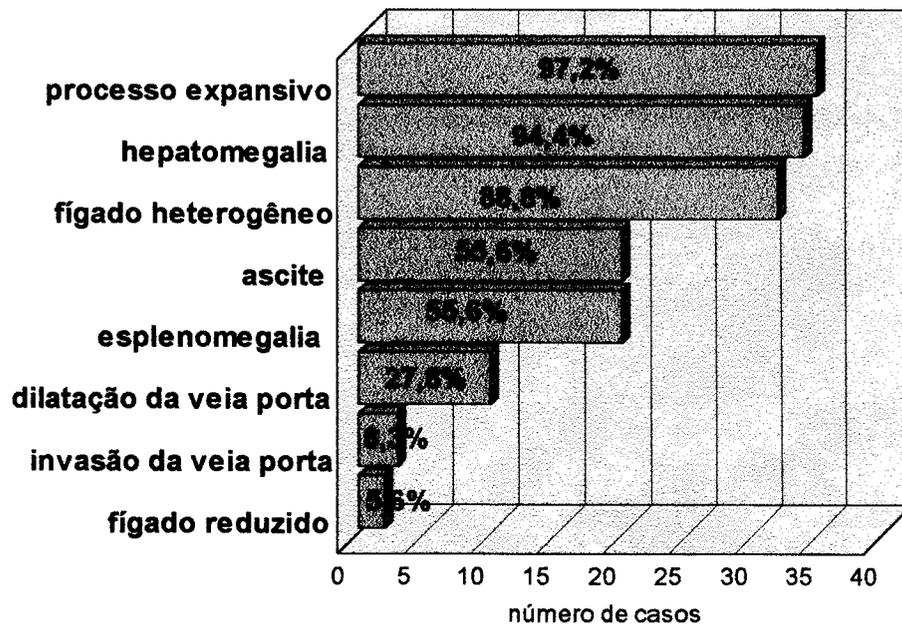
Fonte : pesquisa da autora

4.7 Métodos de Imagem

A US abdominal foi realizada em todos os pacientes, observando-se processo expansivo em 97,2 dos casos. Hepatomegalia foi encontrada em 94,4% dos casos, e fígado reduzido em 5,6% dos casos. Outros achados ultrasonográficos foram ascite, esplenomegalia, dilatação da veia porta e invasão da veia porta, achado sugestivo de trombo em seu interior.

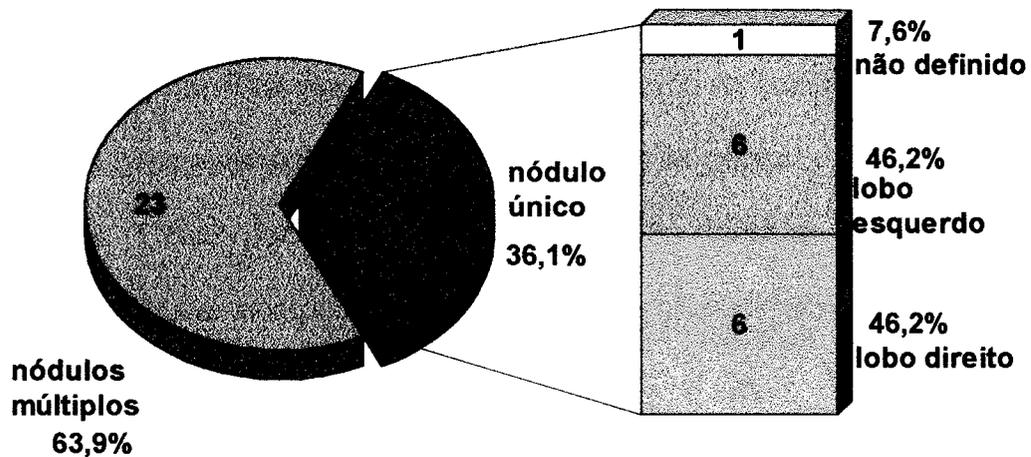
Foi possível demonstrar o aspecto do tumor, se único ou múltiplo e sua localização. Nódulos múltiplos foram encontrados em 63,9% dos casos . Nódulo único foi encontrado em 36,1% dos casos, sendo 46,1% em lobo D e 46,1% em lobo E (ver figuras 16 e 17).

Figura 16 - Principais achados ultrasonográficos em 36 casos de CHC na Amazônia oriental (1992-1999)



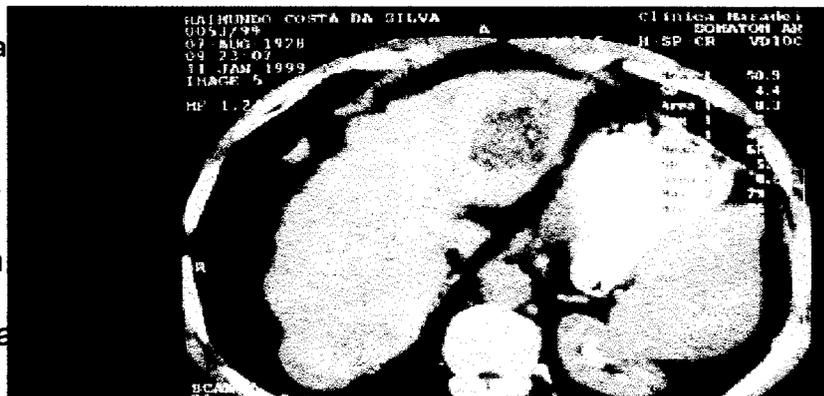
fonte : pesquisa da autora

Figura 17 - Aspecto e localização do tumor pela US abdominal em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da

A TC demonstrado em conforme mostra



expansivo foi ou múltiplos,

Figura 18 - TC de abdome mostrando nódulo hipodenso em lobo hepático esquerdo em paciente do sexo masculino, HBsAg positivo, com CHC.

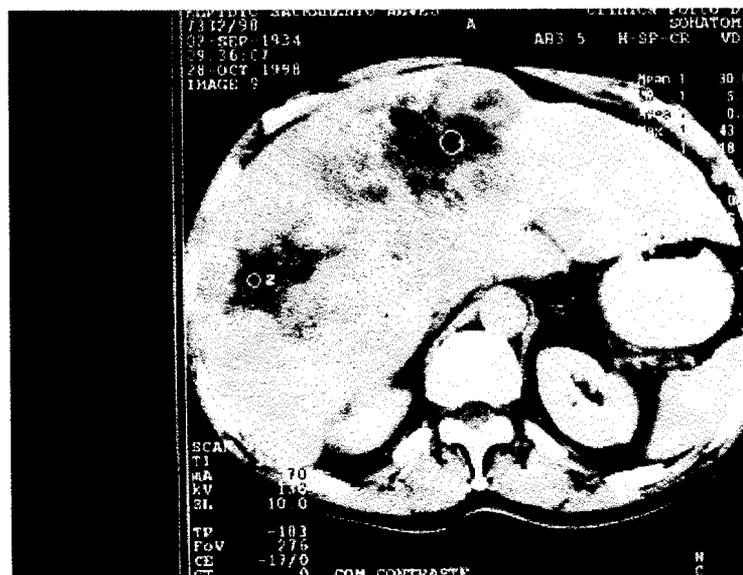


Figura 19 - TC de abdome mostrando múltiplos nódulos hepáticos em paciente do sexo masculino, anti-HCV positivo, com CHC.

Biópsia hepática para exame histopatológico foi realizada em 27 pacientes. Em dezessete pacientes realizou-se punção biópsia às cegas, com resultado de tumor em dezesseis. Cinco pacientes realizaram punção biópsia guiada por US. Não observou-se nenhuma complicação decorrente do procedimento. Em um paciente o diagnóstico foi dado por necropsia.

Em cinco pacientes realizou-se laparoscopia com biópsia. Desses, em três pacientes que tinham diagnóstico clínico, imagiologia compatível, e AFP acima de 1000 ng/ml, o resultado histopatológico não mostrou CHC, apesar da descrição macroscópica de CHC e cirrose. Estas biópsias ao exame histopatológico revelaram apenas tecido hepático superficial com a cápsula mostrando só cirrose e displasia.

Estes pacientes tinham sorologia positiva para HBsAg (dois) e anti-HCV (um). Além do diagnóstico de CHC, foi possível o diagnóstico histopatológico de cirrose em 29,6% (9/27) dos casos estudados.

O diagnóstico histopatológico de CHC em 24 pacientes mostrou um predomínio significativo ($p < 0,05$) do tipo trabecular bem diferenciado (ver Tabela 26).

Tabela 26 - Resultado histopatológico de 24 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992- 1999)

Histopatológico de CHC	(n)
Hepatocarcinoma trabecular bem diferenciado	19
Hepatocarcinoma trabecular pouco diferenciado	3
Hepatocarcinoma esquiroso	1
Hepatocarcinoma (não especificado)	1
Total	24

$p < 0,05$ (teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov)

Fonte : pesquisa da autora

As figuras 20, 21, 22 e 23 mostram alguns dos aspectos histopatológicos encontrados na amostra estudada.

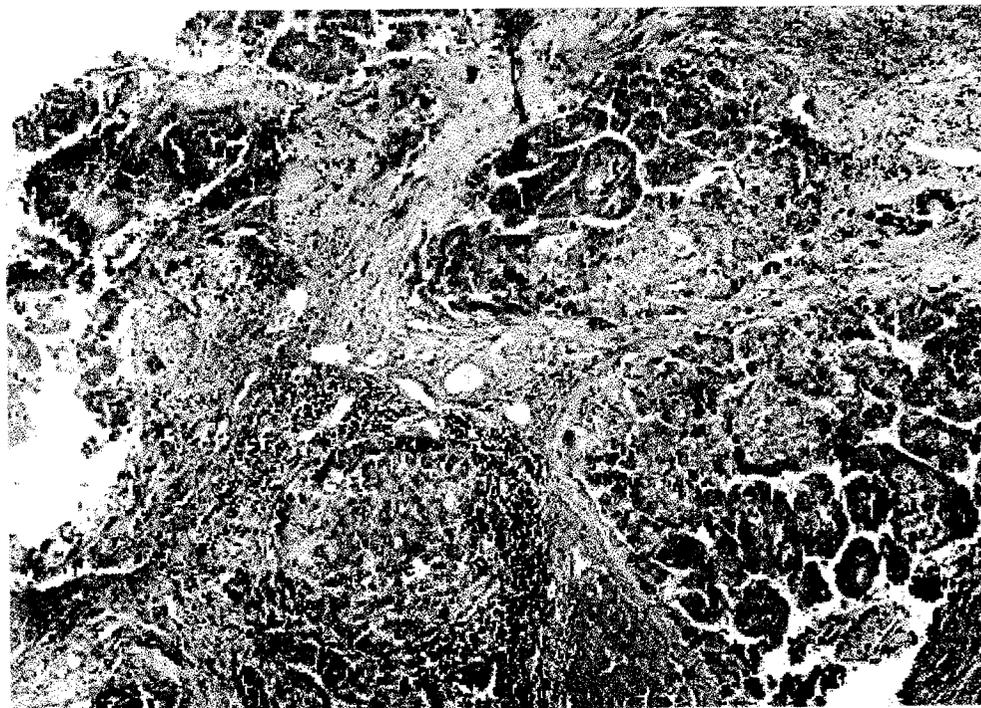


Figura 20 - Aspecto panorâmico de micronodulos hepáticos um deles ainda sem atipia, e os demais com transformação neoplásica, circundados por fibrose e infiltrado inflamatório (HE x 40).

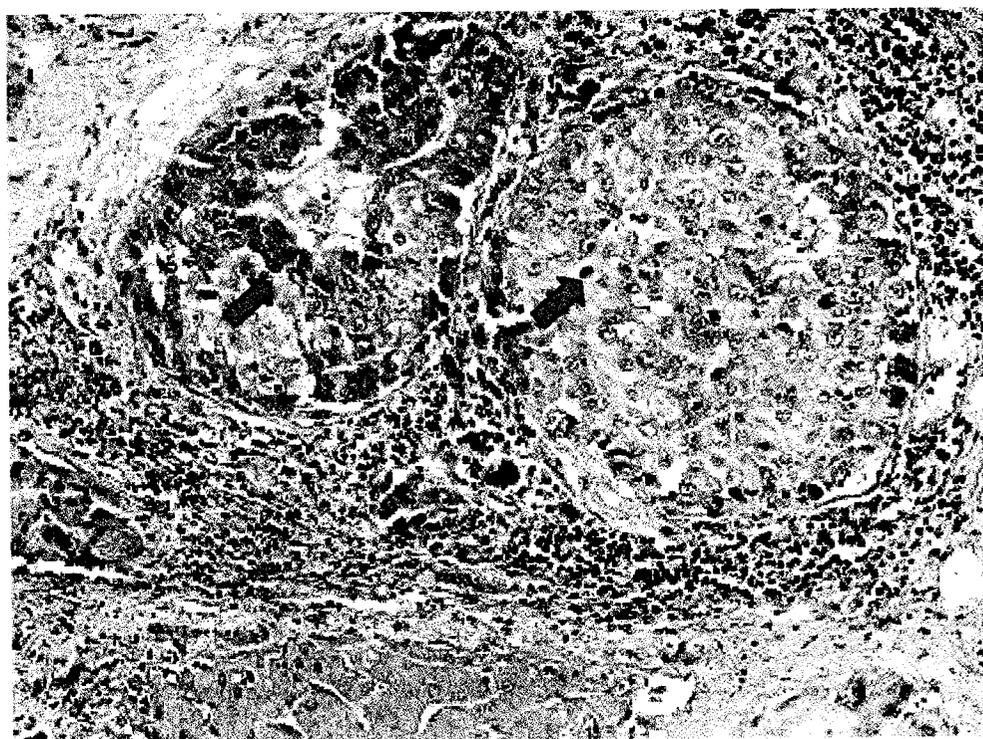


Figura 21 - Detalhe em maior aumento da figura anterior, exibindo dois nódulo hepáticos, um ainda conservado com áreas de displasia nuclear, e outro nódulo neoplásico (HEx100)

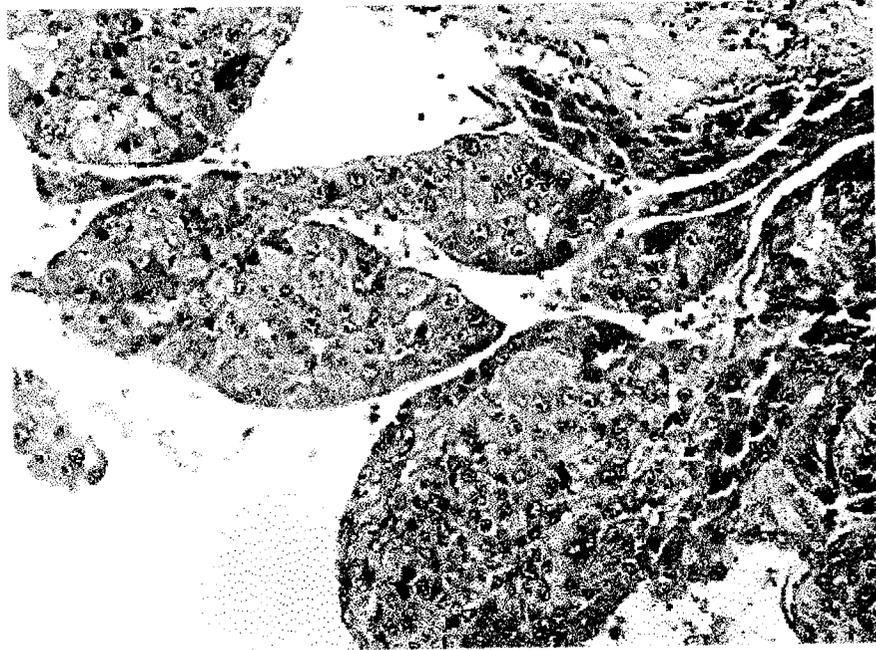


Figura 22 - Maciços e cordões de hepatócitos atípicos configurando o padrão trabecular (HE x 200)

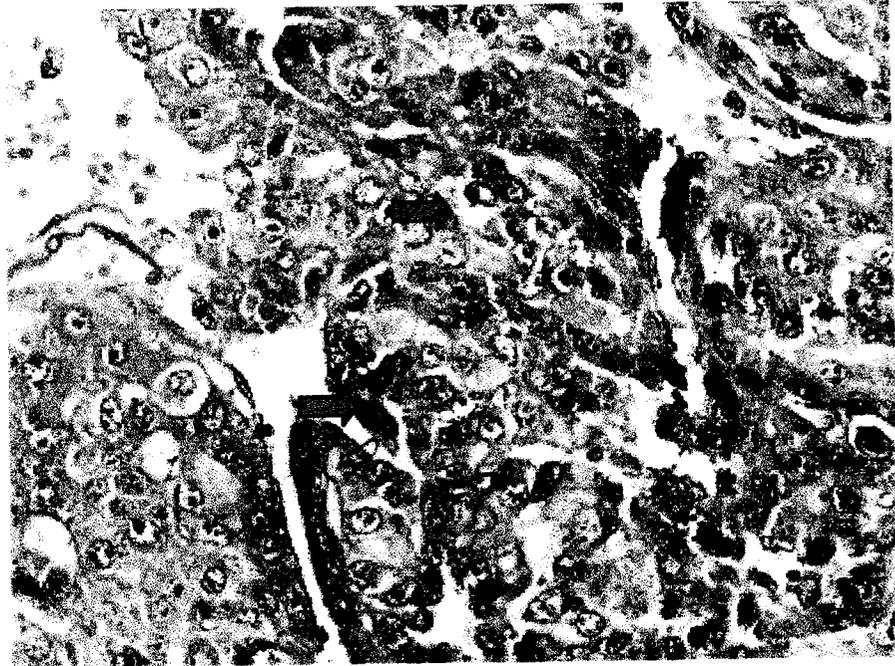
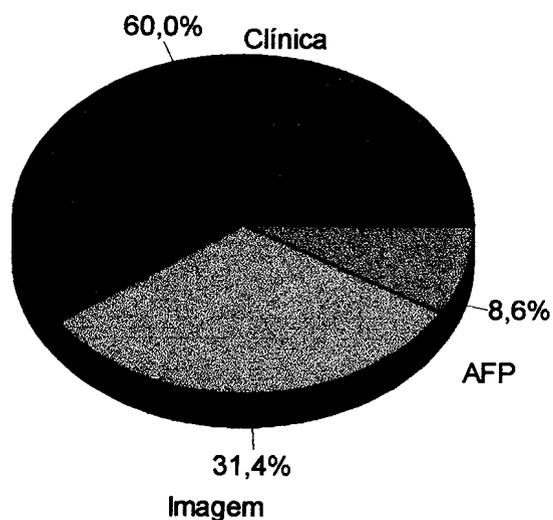


Figura 23 - Detalhe de hepatócitos atípicos mostrando figuras de mitose (HE x 400)

Na casuística estudada, avaliou-se o motivo de suspeita inicial de CHC, pelos sinais e sintomas clínicos, método de imagem, ou AFP, conforme mostra a figura 24.

Figura 24 - Motivo de suspeita inicial de CHC em 36 pacientes na Amazônia Oriental (1992-1999)

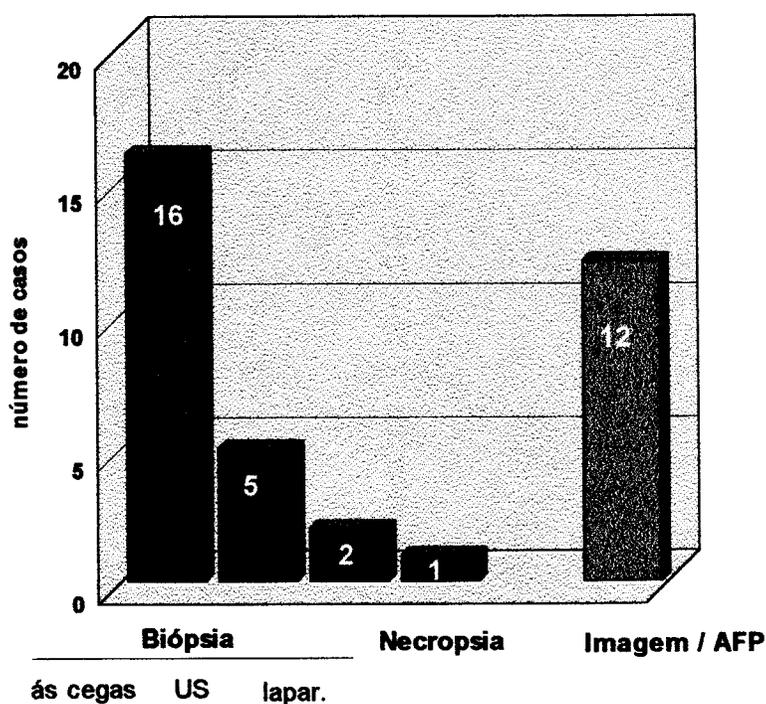


Fonte : pesquisa da autora

Os três casos (8,3%) que tiveram suspeita inicial de CHC pela AFP, faziam parte do PHC / HSCMP que utiliza um protocolo de investigação de CHC em hepatopatas crônicos utilizando a AFP e US abdominal a cada seis meses. Estes pacientes tinham níveis iniciais de AFP entre 20 e 70 ng/ml, e apresentaram elevação de AFP para 1000 e 2000ng/ml, além do diagnóstico por imagem compatível com CHC.

As técnicas utilizadas para a conclusão diagnóstica de CHC podem ser visualizadas na figura 23.

Figura 25 - Técnicas diagnosticas utilizadas em 36 casos de CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)



Fonte : pesquisa da autora

Após análise dos dados epidemiológicos, clínicos, sorológicos, e moleculares, comparou-se os casos CHC HBsAg-positivos e os HBsAg-negativos. Estas características podem ser visualizadas na tabela 27.

Tabela 27 - Características epidemiológicas, clínicas, sorológicas e moleculares dos casos HBsAg-positivos e os HBsAg-negativos em 36 pacientes com CHC na Amazônia Oriental (1992-1999)

Variáveis		CHC HBsAg + (n = 21)	CHC HBsAg - (n = 15)	P
Sexo		M=18 F= 3	M = 13 F = 2	NS*
Idade	amplitude	(6 - 73)	(38 - 81)	P** = 0,0035
	Média	43	61	
	Mediana	46	65	
Álcool	P	8	4	NS*
	N	13	11	
Procedência	rural	11	7	NS*
	urbana	10	8	
DHC	P	20	11	NS*
	N	1	4	
Complicações	P	13	5	NS*
	N	8	10	
Encefalopatia	P	10	5	NS*
	N	11	10	
HDA	P	9	3	NS*
	N	12	12	
Icterícia	P	14	9	NS*
	N	7	6	
Ascite	P	16	8	NS*
	N	5	7	
Óbito	P	9	5	NS*
	N	12	10	
AFP	min	183	2,0	p ** = 0,0074
	Max	74.742	70.000	
	Média	32.984	6.879	
HBV- DNA	P	13	0	p * = 0,00053
	N	8	15	

P = positivo; N = negativo

* teste de Fisher

** teste de Mann-Whitney

Fonte : pesquisa da autora

5 DISCUSSÃO

Atualmente, a ocorrência do CHC, assim como a relação com as hepatites virais, tem sido objeto de avaliação em várias partes do mundo, particularmente, correlacionando a concomitância de incidência, com a prevalência aumentada das hepatites virais na população. Observando-se que, as infecções crônicas pelo HBV e pelo HCV, são os principais fatores relacionados à gênese desse tumor (Ince & Wands, 1999).

Os dados relacionadas à intensidade desta incidência no Brasil, ainda, não foram documentados, apesar de estudos mais freqüentes, inclusive de caracter multicêntrico como o Inquérito Nacional sobre CHC realizado em 1995, em que foram estudados 287 casos no período de 1992-1994, com dados referentes a oito estados brasileiros, sendo também documentados nove casos procedentes do Pará (Gonçalves *et al*, 1997a).

Os dados pertinentes à região Amazônica, particularmente, à parte oriental, começaram a ser documentados por Miranda *et al*. (1995), em um estudo preliminar de dez casos, cuja característica mais marcante era a presença do tumor associado à DHC de etiologia viral em 70% dos casos. A partir do interesse despertado por essas observações iniciais, Miranda *et al*. (1997) documentaram vinte casos de CHC, procedentes do Pará, Maranhão e Amapá, cuja positividade, do HBsAg em 40% e do anti-HCV em 5% dos casos, sugeria a importância da etiologia viral. Posteriormente, esses autores pesquisaram o ácido nucléico viral do HBV e do HCV no soro de 23 de indivíduos com CHC, utilizando a técnica da PCR, encontrando baixas freqüências do HBV-DNA e HCV-RNA nestes pacientes (Miranda *et al*., 1998).

O presente estudo representa uma ampliação da análise prévia já conduzida, com abordagem conjunta dos aspectos clínicos, sorológicos e moleculares das infecções pelos vírus das hepatites B e C em pacientes com CHC na Amazônia Oriental.

No Brasil, as hepatites B e C constituem grave problema de saúde pública e atingem, em média, 2% da população, estimando-se aproximadamente três milhões de pessoas, cronicamente, infectadas por um desses agentes (Pitella *et al.*, 1996). Para a infecção pelo HBV, encontra-se na Amazônia prevalência do HBsAg entre 2,0 a 7,0% e em algumas regiões específicas, prevalências maiores com elevada endemicidade (Carrilho & da Silva, 1995; Bensabath *et al.*, 1997). Sabe-se que há marcante paralelismo entre os padrões de endemicidade do HBV e a ocorrência do CHC (Szmuness, 1978; Hadziyannis, 1890). Em outras locais, como a Itália, de endemicidade intermediária para o HBV, idade avançada, sexo masculino e a infecção pelo HBV seriam fatores de risco importantes para o CHC (Leandro *et al.*, 1990).

Para a infecção pelo HCV, os dados disponíveis do Pará, baseados em estudos de soroprevalência em bancos de sangue, mostram positividade do anti-HCV de 2,7% (Soares *et al.*, 1993), sendo esse percentual encontrado em áreas consideradas de elevada endemicidade. Outros estudos relatam que a infecção pelo HCV seria mais freqüente que a infecção pelo HBV entre os hepatopatas crônicos avaliados em nosso meio (Amaral *et al.*, 1995; PHC / HSCMP Relatório de Atividades, 1998).

Contudo, apesar da importância epidemiológica das hepatites virais em nosso meio, informações pertinentes sobre as relações com o CHC, na Amazônia Oriental, ainda são pouco conhecidas.

Por outro lado, os registros disponíveis, sobre a ocorrência do CHC em Belém, têm mostrado uma baixa incidência (entre 0,3 e 0,5 / 100.mil hab / ano) conforme os dados do RCBP. Essas taxas de incidência são inferiores as encontradas em São Paulo (entre 2,6 e 3,8 / 100 mil hab / ano) e em Recife (entre 8,3 e 9,2 / 100 hab /ano) (Carr *et al.*, 1997). Dados do hospital Ofir Loyola, visualizados na tabela 1, também registram uma baixa ocorrência do câncer de fígado entre os tumores do abdome. Além disso, informações, obtidas junto ao Departamento de Anatomia Patológica da UFPA, registram a ocorrência de apenas nove casos em um período de seis anos, de 1986 a 1992, (David *et al.*,1992).

No presente estudo, a distribuição dos casos, durante o período de avaliação, mostra uma tendência de maior ocorrência nos anos de 1996 e 1997, período no qual se procedeu a investigação nos três hospitais envolvidos no estudo. No ano de 1998, a pesquisa dos casos ocorreu somente no HSCMP, observando-se também um número maior de casos. Tal fato justifica-se pela incrementação das medidas de investigação para o CHC em hepatopatas crônicos, adotadas dentro do PHC / HSCMP. Em uma primeira análise, esses dados sugerem que houve um maior encontro de número de casos de CHC quando foram aperfeiçoados e intensificados métodos de diagnóstico em pacientes hospitalizados.

Além disso, as informações iniciais também sugerem que o CHC possa estar sendo sub-diagnosticado ou ainda sub-notificado, partindo-se do princípio que alguns casos de CHC não sejam diagnosticados pela dificuldade de se diferenciar a apresentação clínica da doença crônica de base e, por conseguinte, alguns casos tenham como diagnóstico final apenas cirrose hepática.

Observações semelhantes foram feitas por Kew (1996), mostrando que em países onde o CHC ocorre como uma complicação tardia de cirrose, torna-se

difícil diferenciar os sinais e sintomas do tumor daqueles da doença hepática de base.

O marcante predomínio de CHC, no sexo masculino, encontrado neste estudo, com uma relação M/F de 6,2 : 1, também foi observado em outros países, como a Itália com relação M/F de 6,7 : 1 e em Singapura com 11,8 : 1 (Colombo *et al.*, 1989; Lim *et al.*, 1986). Relações M/F mais elevadas seriam encontradas em áreas de alta incidência do tumor, onde o predomínio masculino é mais evidente (Okuda, 1993). Relações M/F mais baixas entre 2,3 : 1 e 2,5 : 1 foram encontradas na Espanha e no Paquistão (Bruix *et al.*, 1989; Qureshi *et al.*, 1990).

Em outras áreas do Brasil, a relação M/F encontrada foi menor, como a encontrada no Espírito Santo, onde, em 102 casos de CHC estudados por Gonçalves & Pereira (1993), a relação M/F encontrada foi de 3,6 : 1. Na Bahia, a proporção M/F encontrada foi de 1,5 : 1. (Cotrim *et al.*, 1992). Em termos nacionais, relação M/F é semelhante à observada em áreas de baixa e média incidência de CHC, segundo dados obtidos do Inquérito Nacional sobre CHC (1995), onde, em 287 casos estudados, a relação M/F encontrada foi de 3,4 : 1 (Gonçalves *et al.*, 1997a).

A ocorrência em nosso meio de relações M/F, semelhantes às áreas de alta incidência, ratificam a suspeita que possa estar ocorrendo uma sub-notificação (isto é, os casos registrados são inferiores aos que realmente existem) ou existiria uma outra explicação ainda não identificada.

A maior susceptibilidade, observada nos homens, seria em decorrência de fatores hormonais, genéticos, ou a maior exposição a carcinógenos ambientais (Okuda *et al.*, 1993). Segundo Lai *et al.* (1987), a maior ocorrência do estado de portador do HBV, de cirrose, de alcoolismo e de tabagismo nos homens, estariam

incluídos entre os prováveis fatores que em parte explicariam o predomínio no sexo masculino. Segundo Zaman *et al.* (1985), a causa básica do predomínio em homens está relacionada à maior ocorrência de cirrose e, em pacientes com CHC sem cirrose, a relação M/F é muito mais baixa chegando a 1: 1. Observações feitas por Gentilini *et al.* (1994), relatam que a relação M/F diminui quando a ocorrência do CHC ocorre em idades mais avançadas, sugerindo que, em relação à cirrose e complicações como o CHC, as mulheres teriam fatores hormonais ou imunológicos não conhecidos que desapareceriam após o período fértil. Também têm sido apontadas algumas diferenças específicas relacionadas a fatores hormonais que justificam a predominância no sexo masculino, como o encontro de receptores androgênicos em células hepáticas (Gupta & Shafritz, 1994). Em um grande estudo prospectivo, realizado em Taiwan, demonstrou-se por análise multivariada que níveis elevados de testosterona estão associados com maior risco de CHC (Yu & Chen, 1993).

Em relação à idade, a média encontrada de 50,8 anos (amplitude 6 - 81 anos) foi menor que a média nacional de 55,9 anos, reportada por Gonçalves *et al.*, (1997a). Entretanto, aproximou-se da média encontrada no Rio de Janeiro (50,5 anos) e no Espírito Santo (48 anos) (Pitella *et al.*, 1996; Gonçalves & Pereira, 1993). Na Bahia, Cotrim *et.* (1992), encontraram média de 49,3 anos com amplitude de 17-82 anos.

No Brasil, médias mais elevadas de 59,8 anos foram encontradas em São Paulo (Carrilho, 1993). Em termos mundiais, as menores médias são encontradas em regiões de alta incidência do tumor, como em Moçambique, onde observa-se pico de maior incidência entre 25-35 anos de idade (Gupta & Shafritz, 1994). Na África do Sul, Kew *et al.* (1990) encontraram média de 44,8 anos (7- 86 anos). No

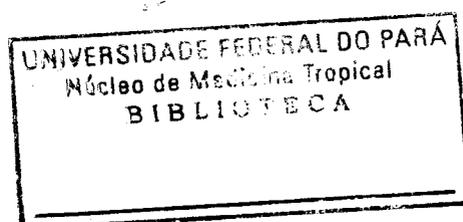
Japão, em 2286 casos estudados, encontrou-se média de 58,3 anos, sendo nos homens de 56,8 anos e nas mulheres de 59,9 anos (Liver Cancer Study Group of Japan, 1987). Na Europa, encontrou-se, na Itália, média de 58 anos (42-74 anos) e, na Espanha, média de 61,8 anos (36-84 anos) (Colombo *et al.*, 1991; Bruix *et al.*, 1989).

O encontro, nesta casuística, de dois casos de CHC HBsAg-positivos na infância (seis anos) e outro na adolescência (16 anos), apesar de não ter sido possível confirmar a transmissão perinatal destes casos, assemelha-se aos padrões de regiões de alta incidência, onde a transmissão perinatal do HBV é importante.

Segundo Hsieh *et al.* (1992), o estabelecimento de infecção crônica pelo HBV, em idades mais jovens, teria maior risco de desenvolver CHC do que se a infecção crônica se estabelecesse em idades mais avançadas. A infecção pelo HBV adquirida ao nascimento, ou precocemente na infância, leva com muita frequência à persistência do HBV, ao desenvolvimento de formas de hepatite crônica, cirrose e finalmente, ao CHC num período de 20 a 30 anos (Hollinger, 1996).

Chang *et al.* (1989), em Taiwan, em um estudo de 51 casos de CHC em crianças, com idades entre 3 e 16 anos, encontraram o HBsAg positivo em 76,4% dos casos e, a positividade do HBsAg, em mães e parentes, foi maior do que no grupo controle. Em um outro estudo de seis crianças com CHC na Malásia, encontrou-se positividade do HBsAg em cinco casos, tendo, o mais jovem, sete anos de idade. Esses dados reforçam a importância da transmissão vertical ou perinatal do HBV, como causa de CHC na infância e a rápida transformação neoplásica vista nesses casos (Cheah *et al.*, 1990).

Em relação aos dados de procedência dos pacientes, observou-se que Belém foi a cidade com maior número de casos, porém a maioria dos pacientes era



procedente de cidades do interior, tanto do Pará como do Maranhão. Os procedentes do Amapá vieram da capital Macapá. A distribuição geográfica destes municípios concentrou-se, principalmente, nas regiões Norte e Sudeste da Amazônia Oriental. Em uma avaliação inicial, tal distribuição poderia se justificar pela proximidade de Belém, para onde os casos foram drenados em busca de diagnóstico.

Ao considerarmos as atividades profissionais, como indicativo de residência e de trabalho, a maioria dos casos, 52,7%, seria procedente da zona rural. Esse dado poderia ser explicado como viés de seleção da amostra, pois os hospitais públicos, participantes do estudo, recebem muitos pacientes do interior do estado. Contudo, em um outro estudo, conduzido em outra região do país, a grande maioria dos pacientes é procedente da zona urbana (Carrilho, 1993). Na África do Sul, Kew *et al.* (1990), em 380 pacientes estudados, 111 eram procedentes da rural, 163 da zona rural/ urbana e 71 da zona urbana, sendo a maioria dos casos HBsAg positivos procedente da zona rural; e os anti-HCV positivos, da zona urbana. Essas observações sugerem que a procedência dos casos pode estar ligada à etiologia viral, ou à presença de co-fatores ambientais que interagem na gênese do CHC.

No presente estudo, além da investigação de infecção viral, alguns antecedentes como etilismo, uso de drogas injetáveis, passado de hepatite e cirurgia anterior também foram pesquisados. Sabe-se que, além da etiologia viral, outros fatores epidemiológicos, em diversos estudos, estão associados ao desenvolvimento de CHC. Em um estudo caso-controle, conduzido em Osaka (Japão), fatores fortemente relacionados com a etiologia do CHC, além do HBV, foram a transfusão sangüínea e alcoolismo (Tsukma *et al.*, 1990). Na África do Sul, Mohamed *et al.*

(1992) demonstraram que, em populações urbanas, o consumo de álcool, em homens acima de 40 anos, é fator de risco importante para o CHC.

Entre os antecedentes pessoais pesquisados, encontrou-se relato de etilismo em 33,3% dos casos, transfusão sangüínea em 16,7%, hepatite em 13,9% e cirurgia em 16,7% dos casos. Não houve relato de toxicomania e hemodiálise na casuística estudada. Contudo, fatores relacionados ao tamanho da amostra e a necessidade de estudos controlados justificam uma análise mais profunda. Porém, são dignos de nota dados reportados por alguns autores.

Em relação ao alcoolismo, taxas maiores foram reportadas por Pitella *et al.* (1996) no Rio de Janeiro, com percentual de 65,1%, em 66 casos de CHC estudados. Na Bahia, Cotrim *et al.* (1992) registraram taxas de 42,5% em 40 casos de CHC. No Brasil, a ocorrência do etilismo em pacientes com CHC foi em torno de 37,4% (Gonçalves *et al.*, 1997 a). Ruiz *et al.* (1992) na Espanha, encontraram um percentual de alcoolismo de 27% e história de transfusão em 14%, em 70 casos de CHC estudados.

Carrilho (1993) em um estudo caso-controle de 41 casos de CHC, ocorrendo em fígado cirrótico, entre os antecedentes pessoais pesquisados, além do alcoolismo encontrado em 31,7 dos casos, registrou transfusão sangüínea em 4,9%, toxicomania em 2,4% e hepatite em 34,1% dos casos. Entre os antecedentes pessoais de pacientes japoneses com CHC, observou-se hepatite em 13,0%, transfusão sangüínea em 20,0%, alcoolismo em 32,3% e uso de drogas em 6,8% dos casos (Liver Cancer Group of Japan, 1987).

Em relação ao modo de apresentação clínica, observou-se que os principais sinais e sintomas apontados, como queixa principal, a dor abdominal (63,9%) e o aumento do volume abdominal (33,3%), refletem um estágio tumoral

avançado. Essas constatações são pertinentes às referidas por outros autores, pois sabe-se que este tumor apresenta curso silencioso em estágios iniciais e, geralmente, não há manifestação sintomática até que o tumor esteja em estágio avançado (Kew, 1996). As características de apresentação do CHC incluem dor abdominal, piora da insuficiência hepática e hepatomegalia. Esses sinais e sintomas indicam uma fase avançada de doença (Pitella *et al.*, 1996).

Observou-se também, nessa casuística, em pacientes mais jovens, do sexo masculino, HBsAg positivos, uma forma de apresentação súbita, com dor abdominal, crescimento de massa abdominal, emagrecimento acentuado, febre e evolução rápida para o óbito. Por outro lado, os pacientes mais velhos, com idade acima de 50 anos, tiveram evolução mais insidiosa, com sinais de hepatopatia crônica de base mais evidentes.

Esses dados são também semelhantes às observações feitas por alguns autores, referindo-se à apresentação clínica variável, com diferenças entre os principais sintomas e sinais, em áreas de alta e baixa incidência do tumor (Carr *et al.*, 1996). Kew (1996) descreveu apresentações de CHC em pacientes africanos e chineses de maneira súbita, em indivíduos jovens, sem manifestação de hepatopatia anterior, tendo contudo cirrose presente em porções não tumorais no fígado. Esses tumores são pobremente diferenciados, do tipo infiltrativo, com acelerada evolução, levando ao óbito rapidamente (Okuda *et al.*, 1993). Quadros semelhantes também foram reportados por Gonçalves & Pereira (1993), no Espírito Santo. Em contraste, no Japão e em populações de baixo e médio risco, o tumor, caracteristicamente, apresenta-se em pacientes com hepatopatia crônica, anteriormente, diagnosticada (Kew, 1996). Os pacientes são mais idosos, os tumores são de crescimento mais lento e, a evolução é menos dramática (Okuda *et al.*, 1993).

Sobre os dados relacionados à freqüência dos sintomas, no presente estudo, observou-se que a dor abdominal, presente em 94,4% dos casos, além da perda de peso, astenia, plenitude e anorexia foram os mais freqüentes sintomas, semelhante ao que foi observado em outras séries (Buscarini *et al.*, 1987; Sulaiman, 1989 a; Primary Liver Cancer Group in Japan, 1987; Gonçalves & Pereira, 1993).

A dor abdominal costuma ser o sintoma mais freqüente, particularmente, em áreas de alto risco, usualmente, presente em negros sul africanos, sendo menos freqüente em chineses, japoneses e em populações de médio e baixo risco (Carr *et al.*, 1997; Kew, 1996).

Segundo Carr *et al.*, (1997), perda de peso inexplicável, em pacientes cirróticos sugere diagnóstico de CHC, o que ocorreria na maioria dos pacientes orientais e europeus, mais seria pouco freqüente nos japoneses em razão do tumor ser diagnosticado em fases precoces, em consequência ao rigoroso programa de investigação. Em nosso estudo, em virtude dos estágios avançados de doença, perda de peso foi referida pela maioria dos pacientes, ocorrendo em 91,7% dos casos.

A adinamia, encontrada em 77,7% dos casos no presente estudo, foi reportada por Sulaiman (1989 a) em percentuais semelhantes.

A febre, referida em 36,% dos casos, também foi encontrada em percentuais semelhantes por Sulaiman (1989a) e Pérez *et.* (1988). Percentuais inferiores foram reportados por Buscarini *et al.* (1987), em 19, 4%; e Gonçalves & Pereira (1993), em 10,7% dos casos. Embora pacientes com cirrose possam ter febrícula, o achado de persistente elevação da temperatura sugere malignização (Kew, 1996).

Na presente casuística, encontrou-se percentuais importantes de HDA, com a presença de melena em 36,1 dos casos e de hematêmese em 25,8% dos casos. Sulaiman (1989 a) em estudo semelhante, encontrou percentuais de melena em 31,% e hematêmese em 12,2% dos casos. Menores percentuais de HDA foram reportados por Pérez *et al.* (1988) e Buscarini *et al* (1987). Em pacientes japoneses (The Liver Cancer Group of Japan, 1987) a HDA foi encontrada em torno de 10%. Segundo Gonçalves & Pereira (1993), presença de sangramento digestivo seria observado em fases finais de doença.

Também encontrou-se percentuais elevados (41,7%) de encefalopatia hepática. Carrilho (1993) refere um percentual de 63,4% de encefalopatia no CHC, comparado a 26,8% no grupo de cirrose. Este mesmo autor refere que os sinais e sintomas encontrados no CHC são geralmente devidos à hepatopatia de base. Entretanto, este mesmo autor, relata que algumas manifestações são mais freqüentes no CHC em particular, como a dor em hipocôndrio direito, emagrecimento, febre, icterícia, ascite e/ou edema e encefalopatia.

Em relação aos sinais, no presente estudo, observou-se hepatomegalia em 94,4% dos casos. Percentuais semelhantes, foram encontrados por Sulaiman (1989 a) e Gonçalves & Pereira (1993). Segundo Carr *et al.* (1997), a hepatomegalia é o sinal mais freqüente, ocorrendo em 50% a 90% dos pacientes, podendo-se encontrar maciças hepatomegalias particularmente em áreas endêmicas.

Foram observadas nesta casuística, hepatomegalias acima de 5 cm do RCD em 91,4% dos pacientes e entre esses, foram encontrados aumentos maciços de fígado superiores a 17 cm. Esses achados também demonstram o estágio avançado de doença encontrado na maioria dos pacientes desta casuística,

refletindo a demora do diagnóstico apropriado, ou a falha dos Serviços de Saúde no atendimento destes pacientes.

Ascite e icterícia foram encontrados em, respectivamente, 66,7% e 63,9% dos casos. Observou-se ascite hemorrágica em 38,1% dos casos, sendo que em dois casos observou-se hemoperitônio.

Em pacientes com CHC, a ascite estaria presente em 30% a 60% dos casos, geralmente devido a doença hepática de base, embora, ocasionalmente possa ser devido a hemoperitônio. A icterícia não é muito freqüente e, quando presente, também estaria associada à doença de base. Aproximadamente 10% dos casos teriam icterícia atribuídas ao CHC em consequência de complicações obstrutivas (Carr *et al.*, 1997).

Sinais sugestivos de hipertensão portal devido DHC de base, como esplenomegalia e varizes de esôfago, foram encontrados, respectivamente, em 58,3%, e 59,3%. Percentual semelhante de esplenomegalia foi reportado por Carrilho (1993), com 56,1%. Percentuais inferiores, entre 10 e 23%, foram reportados por Sulaiman (1989 a) e por Gonçalves & Pereira (1993).

Os sinais de insuficiência hepática encontrados foram: eritema palmar, circulação colateral, telangiectasias, edema, ginecomastia e hipogonadismo, sendo semelhantes aos referidos por outros autores (Sulaiman, 1989 a; Pérez *et al.*, 1988). Estes sinais são encontrados com bastante freqüência (Carr *et al.*, 1997), sendo referidos por Carrilho (1993) em até 61,0% dos casos.

A ocorrência de metástase extra-hepática foi encontrada em um paciente, que apresentou imagens radiológicas pulmonares nodulares e sintomas respiratórios. A ocorrência de metástases no CHC é rara, sendo geralmente pulmonares e ósseas (Gonçalves *et al.*, 1997 b; Carr *et al.*, 1997).

Cinquenta por cento dos casos, na casuística estudada, apresentaram complicações durante o período de internação hospitalar. Algumas delas em consequência da DHC de base, como a encefalopatia e HDA ; e outras como a hipoglicemia, IRA e infecção; a maioria das quais ocorrendo de forma associada. Hipoglicemia grave levando ao óbito, foi observada em três pacientes. Segundo alguns autores, hipoglicemia seria encontrada em até 30% (Sherlok & Dooley, 1996; Gonçalves *et al.*, 1997 b).

As causas de óbito observadas nesta casuística, foram relacionadas àquelas ocorridas durante a internação, com um percentual de óbito de 38,9%. A encefalopatia hepática foi a mais freqüente, observando-se também HDA, hipoglicemia e sepse, semelhante aos achados de outros autores (Pitella *et al.*, 1996; Pérez *et al.*, 1988). Segundo Gonçalves *et al.* (1997 b), as causas mais comuns de óbito são a insuficiência hepática e hemorragia digestiva, seguidas pela infecção sistêmica, caquexia, hemoperitônio e ocasionalmente hipoglicemia.

A cirrose foi encontrada em 83,3% dos casos avaliados. Adotaram-se como critérios diagnósticos em 72,2% dos casos, a clínica, os achados dos exames laboratoriais e imagiologia compatível; e em 29,6% a histopatologia. Outros autores também têm utilizado como critério diagnóstico de cirrose, o quadro clínico (92%), US abdominal (94,4%), achados de laboratório (85,6%), biópsia hepática (44,4%) e peritoneoscopia (18,2%) (Sulaiman, 1989 b). Baixos percentuais de diagnóstico histopatológico de cirrose no CHC encontrados em outras séries, em torno de 25% a 30%, na verdade, refletem a dificuldade de se obter o diagnóstico pela punção percutânea às cegas (Ashraf *et al.*, 1986; Cotrim *et al.*, 1992).

Cirrose, de qualquer etiologia, é importante fator de risco para o CHC em todo o mundo, embora ocorra em percentuais variáveis (Tsai *et al.*, 1994). Em

países ocidentais, a cirrose associada ao CHC ocorre em percentuais acima de 80% independente da etiologia (Ganne-Carrié *et al.*, 1996). Na África do Sul, ocorre em percentuais variáveis de 60 a 85% (Kew, 1990). Na Nigéria, foi observada em 90% dos casos (Otu, 1987). No Japão, DHC, particularmente, a cirrose, está presente em mais de 80% dos casos de CHC (Okuda, 1995). No Brasil, a ocorrência de cirrose associada ao CHC foi observada em 71,2% dos casos (Gonçalves *et al.*, 1997a).

No pacientes avaliados, observou-se uma freqüência elevada de ascite, esplenomegalia, encefalopatia e episódios de HDA, refletindo estágio avançado de insuficiência hepática, sendo a maioria (80%), nas classes B e C (Child-Poug). Em outra série de casos, na Espanha, em 70 pacientes com CHC estudados, observou-se um percentual de 59% para as classes B e C (Ruiz *et al.*, 1992).

Estudos epidemiológicos têm mostrado que os papéis relativos do HBV e HCV na hepatocarcinogênese podem variar consideravelmente entre várias populações (Kew *et al.*, 1997).

O HBV é universalmente o principal fator relacionado à etiologia do CHC, tanto em áreas de alta incidência (Hadziyannis, 1980; Beasley *et al.*, 1988), como em locais de baixa incidência e mortalidade do CHC como em algumas populações dos Estados Unidos (Norman *et al.*, 1993; Sherman *et al.*, 1995). Estudo recente realizado na Europa, demonstrou o desenvolvimento do CHC em 9% dos pacientes cirróticos HBsAg-positivos, durante um período de acompanhamento de 73 meses (Fattovich *et al.*, 1995). Estes achados demonstram que tanto em populações ocidentais, assim como na África e no Oriente, o CHC é uma seqüela natural da cirrose relacionada ao HBV, independente da área geográfica e origem étnica.

No Brasil, as investigações conduzidas sobre os possíveis fatores relacionados à etiologia do CHC, confirmam a importância das infecções pelo HBV e

HCV, com variações regionais (Gonçalves *et al*, 1997 a). Contudo, a maioria dos autores nacionais relatam a predominância do HBV (Carrilho, 1993 ; Pitella *et al*, 1996; Gongalves *et al*, 1997b), com a freqüência do HBsAg variando de 12,5% a 71,4%, sendo este o percentual encontrado no Pará em uma avaliação inicial de nove casos (Gonçalves *et al*, 1997 a).

No presente estudo, confirmou-se a importância das infecções pelos vírus das hepatites B e C, demonstrando-se que em 88,9% dos casos, foi encontrado um ou mais marcadores do HBV e desses, em 8,3% em concomitância com o marcador do HCV.

Encontrou-se um predomínio da infecção pelo HBV com positividade do HBsAg de 58,3%. Maiores percentuais têm sido encontrados em regiões da Ásia e África, onde o HBsAg sérico é detectado em 45 a 80% dos pacientes com CHC, enquanto que a prevalência do HBsAg em indivíduos sem CHC nestas áreas situa-se entre 6 e 14% (Kew, 1996). Na China e na Nigéria, o HBsAg foi encontrado em 80% dos pacientes com CHC (Zhou *et al.*, 1987; Otu, 1987). Em Moçambique, foi encontrado em 66% (Dazza *et al.*, 1990). Na Tailândia, Norredan *et al.* (1986), encontraram o HBsAg sérico no CHC em 70,6%. Em Taiwan, a prevalência do HBsAg encontrada no CHC foi de 77,4% (Tsai *et al.*, 1994)

Em populações da Europa, o HBsAg sérico no CHC tem sido encontrado em percentuais de 17% e 31% respectivamente (Ruiz *et al.*, 1992; Colombo *et al.*, 1989). Nos Estados Unidos foi encontrado em 18,7% dos casos (Liang *et al.*, 1993).

No Brasil, embora a infecção crônica pelo HBV ainda seja o principal fator etiológico do tumor, a positividade do HBsAg se encontra abaixo de 50% na maioria dos relatos (Gonçalves & Pereira, 1996) .

127

No Espírito Santo, Gonçalves *et al.* (1998) encontraram positividade do HBsAg de 59,2%. Em outras séries, observa-se uma freqüência menor do HBsAg, como o encontrado na Bahia em 42,5% (Cotrim *et al.*, 1992); em Minas Gerais em 42,8% (Antuña *et al.*, 1995); em São Paulo em 34,1% (Carrilho, 1993); e no Rio de Janeiro em 24,3% (Tavares *et al.*, 1997). Observaram-se percentuais ainda menores no Rio Grande do Sul, com freqüência do HBsAg de 12,5% (Gonçalves *et al.*, 1997 a).

Estes dados confirmam uma tendência já anteriormente registrada, da menor freqüência do HBsAg, no CHC, em Estados do sul e do sudeste; e maior freqüência nos Estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Estados do nordeste e na região Norte, com os dados referentes a Amazônia Oriental (Gonçalves & Pereira, 1996; Gonçalves *et al.*, 1997 a). Esta distribuição parece acompanhar a distribuição de incidência do HBV pelo país.

Uma característica importante da presença do HBsAg no CHC, diz respeito a sua baixa concentração no soro. Sua prevalência está relacionada a sensibilidade das técnicas sorológicas empregadas (Maupas *et al.*, 1975; Hadziyannis, 1980). Esta observação pode refletir a condição de portador do HBsAg, em uma fase avançada de doença, que se caracteriza por: baixa antigenemia, presença de baixa ou ausente replicação viral e, a integração do genoma do HBV ao cromossoma do hospedeiro (Seeff & Koff, 1986; Chen, 1993). Além disso, nos casos de CHC HBsAg-negativos, é possível a formação de imunocomplexos (HBsAg / AntiHBs) que dificultam a detecção do antígeno (Brown *et al.*, 1984).

Em relação ao anti-HBc, sabe-se que esta presente em percentuais elevados principalmente em áreas de elevada endemicidade, como na África e na

125

Ásia, encontrando-se percentuais superiores a 90% (Okuda, 1985; Sherlock & Dooley, 1996).

Na presente casuística, o anti-HBc foi o marcador sorológico mais freqüente, encontrando-se positivo em 86% dos casos, freqüência que é semelhante à encontrada por alguns autores. Na Nigéria, foi encontrado com uma freqüência de 70% (Otu, 1987). Na Tailândia, Norredan *et al* (1986) encontraram em 97,3% dos casos. Em pacientes japoneses mostrou-se positivo em 72,2% dos casos (Primary Liver Cancer in Japan, 1987). No Brasil, foi encontrado em freqüências variáveis. Na Bahia, Cotrim *et al.* (1992) encontraram em 65% e em São Paulo, Carrilho (1993) encontrou em 48,8% dos casos.

No presente estudo, o anti-HBc isolado foi encontrado em somente um caso. O anti-HBc isolado em pacientes com CHC tem sido encontrado em percentagens que variam de 0 a 26,5% (Hadziyannis, 1980). Na Indonésia, foi encontrado em pacientes com CHC, em 15,9% dos casos (Sulaiman, 1989). A presença do anti-HBc isolado, não tem sido indicado como importante fator de risco para o CHC, com um baixo risco relativo em populações negras africanas (Kew *et al.*, 1997).

Encontrou-se na presente casuística, o anti-HBs/antiHBc em 25% dos casos estudados. Percentagens semelhantes foram encontradas na Indonésia (Sulaiman, 1989), e no Japão (The Liver Cancer Study Group of Japan, 1987). Percentagens maiores foram encontradas na Nigéria, com 42% (Otu, 1987) e na África do Sul, com 32,1% (Kew *et al.*, 1992). Pacientes com anti-HBs / anti-HBc seriam menos predispostos a desenvolver CHC, parecendo ser baixa a incidência deste tumor nestes pacientes como observado em Taiwan (Gumaste, 1995 ; Beasley *et al*, 1981).

A incidência do desaparecimento tardio do HBsAg na história natural dos portadores crônicos do HBV, foi estimada em 0,4% a 2% por ano em pacientes ocidentais. E, embora a maioria dos estudos relatem um bom prognóstico para estes pacientes, outros relatam a ocorrência de cirrose a despeito do desaparecimento do HBsAg. E alguns destes pacientes podem evoluir para CHC. Em Taiwan, em um total de 1.355 portadores crônicos do HBsAg acompanhados, o desaparecimento espontâneo do HBsAg foi observado em 55 pacientes; desses, em 18, observaram-se sérias complicações, incluindo onze com CHC, seis com cirrose e um com insuficiência hepática fulminante. Estes autores concluem que, nesses pacientes, com desaparecimento tardio do HBsAg, a ocorrência de complicações não é um evento raro. Especialmente entre aqueles do sexo masculino e com idade acima de 45 anos (Huo *et al*, 1998).

Uma característica observada nos CHC HBsAg-positivos, é o encontro de em algumas séries de pacientes africanos e chineses, do anti-HBc IgM em porcentagens variáveis, o que indicaria baixa, intermitente ou recente fase de replicação do HBV (Lai *et al*, 1988; Sjogren *et al*, 1988).

Na amostra estudada, o anti-HBc IgM foi encontrado em 57,1% dos casos HBsAg-positivos. Ressaltando-se porém que a maioria apresentava baixos títulos.

A presença do anti-HBc em pacientes com CHC tem sido encontrada em percentuais que variam de 48,5% a 96,9% (Lai *et al*, 1988). No Brasil, Carrilho (1993) encontrou em 14 casos de CHC HBsAg-positivos, um percentual de anti-HBc IgM de 7,1%. Em Taiwan, em uma série de 24 casos de CHC estudados, foi encontrado em um percentual de 50%, com uma elevada correlação com os casos HBeAg ou HBV-DNA positivos. Entretanto, o real significado de sua detecção, assim como sua utilidade como marcador seletivo de diagnóstico, ainda não foram

totalmente elucidados. Porque nesses pacientes, não houve correlação do anti-HBc IgM com os níveis séricos de ALT, ou níveis normais ou elevados de AFP (Lai *et al.* (1988).

A relação entre a presença de doença hepática ativa e replicação do HBV, assim como a presença no soro, do HBeAg, HBV-DNA e anti-HBc IgM, é bastante complexa. Como certos pacientes são HBeAg positivos, mas podem ser negativos para o anti-HBc IgM, este último nem sempre pode ser considerado como um marcador direto de replicação do HBV, ou da presença do HBcAg no fígado. Entretanto, tal situação, pode refletir atividade histológica ou bioquímica de doença, e uma complexa resposta do hospedeiro à presença do antígeno do core, implicando em recente ou continuada produção de HBcAg e doença hepática ativa nestes pacientes (Sjogren *et al.*, 1988).

Outra característica dos CHC HBsAg positivos, é maior a freqüência do anti-HBe, e menor freqüência do HBeAg que se apresenta positivo em menos de 20-35% dos casos, sugerindo baixos níveis de replicação viral (Seeff & Koff, 1986; Sjogren *et al.*, 1988).

Na presente casuística, encontrou-se nos 21 casos de CHC HBsAg positivos, o HBeAg presente em 9,5%, e o anti-HBe em 85,8% dos casos. Estas observações estão de acordo com os relatos feitos por Musca *et al.* (1983), de que haveria estreita relação, entre a presença no soro do anti-HBe e, a ocorrência do CHC. A ausência do HBeAg, no soro de pacientes que desenvolvem CHC, sugere que a replicação ativa do HBV se tornaria gradativamente defectiva durante o curso de transformação neoplásica (Brechot *et al.*, 1982; Shafritz *et al.*, 1981).

Estas observações são concordantes com o resultado encontrado por vários autores, conforme mostra a tabela 28 que compara as freqüências de HBeAg

e anti-HBe em pacientes com CHC HBsAg-positivos encontradas em diferentes regiões, não se sabendo se o HBeAg é encontrado em maior frequência nos CHC diagnosticados em fases mais precoces.

Tabela 28 - Presença do HBeAg e anti-HBe em CHC HBsAg positivos, segundo vários autores

Autor / País	Número de casos	% HBeAg positivo	% anti-Hbe positivo	Ambos negativos
Sulaiman (1989) a - Indonésia	39	25,6	51,3	23,1
Sjogren et al (1998) - África do Sul	102	32,3%	68,6	-
Norredan <i>et al</i> (1986) - Tailândia	24	16,7	56,8	-
Ruiz <i>et al</i> (1992) - Espanha	12	16,6	83,4	-
Gonçalves <i>et al</i> (1991) - Brasil	13	28,5	61,5	-
Cotrim <i>et al</i> (1992) - Brasil	17	0	41,1	-
Carrilho (1993) - Brasil	19	15,8	47,4	-

No presente estudo não se encontrou o anti-HDV entre os casos HBsAg positivos. Vários autores relatam que a presença concomitante do vírus da hepatite D não parece contribuir para o desenvolvimento do CHC (Gumaste, 1995). Recentemente, Fattovich *et al.* (1995), ao estudarem o desenvolvimento de CHC em pacientes cirróticos HBsAg positivos, observaram que o encontro do HBeAg, do HBV-DNA e do anti-HDV, à época do diagnóstico, não teve valor prognóstico para o desenvolvimento do CHC.

Certas evidências suportam o conceito de que uma fase não replicativa da infecção pelo HBV, antecede o CHC em pacientes HBsAg positivos e, incluem observações de que marcadores séricos de replicação viral, HBeAg, HBV-DNA e DNA polimerase, estão geralmente presentes em menos de 30% destes pacientes (Seef & Koff, 1986).

Os resultados dos exames de biologia molecular no soro, pela técnica do PCR, na amostra estudada, mostraram percentuais do HBV-DNA em 37,7% do total de casos e em 65% dos casos HBsAg positivos. Estes achados estão em concordância com a maioria dos trabalhos, em que o HBV-DNA tem sido encontrado em percentuais que variam de 26,7% (Sjogren *et al*, 1988), 47% (Lok & Ma, 1990) e 80% (Lai *et al*, 1988). Contudo, percentuais mais elevados em torno de 100% têm sido encontrados por outros autores (Ruiz *et al*, 1992, Liang *et al*, 1993).

O HBV-DNA sérico está freqüentemente ausente em pacientes com CHC HBsAg positivos e quando presentes estão geralmente em baixas concentrações (Gupta & Shafritz, 1994). A detecção de níveis séricos de HBV-DNA no soro, é um método efetivo e não invasivo de avaliar a presença de ativa replicação do HBV. Representa o DNA viral e, sua presença se correlaciona com infectividade e replicação, sendo considerado o método mais sensível de detectar replicação do HBV correlacionada com viremia (Gerken *et al*, 1993; Gupta & Shafritz, 1994). Embora geralmente ocorra correlação dos níveis séricos do HBeAg com o HBV-DNA e o HBcAg, alguns estudos revelam discordâncias entre o sistema HBeAg/ anti-HBe e os níveis séricos de HBV (Gupta & Shafritz, 1994).

Em nossa casuística, ao relacionarmos o HBV-DNA com o sistema HBeAg/anti-HBe, observou-se que entre os HBV-DNA positivos, 15,3 % eram HBeAg e 76,9% eram anti-HBe positivos. Outras séries mostram concordância do HBV-DNA com o HBeAg em 13,9% (Sjogren *et al*, 1988) e 75,4% (Lai *et al*, 1988).

Adicionalmente, o HBV-DNA no soro pode ser detectado em pacientes com anti-HBs e/ou anti-HBc como únicos marcadores do HBV (Gupta & Shafritz, 1994). No estudo em avaliação, não encontrou-se a presença do HBV-DNA em soros de pacientes HBsAg negativos, ou com marcadores de infecção passada pelo

HBV. Contudo, outros estudos demonstram a presença do HBV-DNA em casos de CHC HBsAg negativos (Ruiz *et al.*, 1992, Liang *et al.*, 1993).

Embora exista estreita relação, entre infecção crônica pelo HBV e CHC, um significativo número de pacientes têm somente mostrado evidência de infecção passada ou mesmo ausência de qualquer marcador sorológico do HBV. E mesmo em áreas onde o HBV é hiperendêmico como a Etiópia, a infecção pelo HCV têm se revelado como importante causa de doença hepática crônica e CHC (Tsega *et al.*, 1995).

Assim como para o HBV, o risco relativo de CHC entre pacientes com infecção crônica pelo HCV é aproximadamente 100 vezes maior do que nos não infectados. Persistente infecção pelo HCV é causa de mais de 70% dos casos de CHC no Japão e aproximadamente em 30 a 40% dos casos nos Estados Unidos (Ince & Blum, 1999).

Elevada associação entre HCV e CHC tem sido encontrada em vários países, sugerindo estes autores que, nestas regiões, o HCV teria papel mais importante que o HBV, no desenvolvimento do CHC. Estudos soroepidemiológicos, baseados na detecção do anti-HCV em pacientes com CHC, encontraram percentuais elevados na Itália, com 68% (Colombo *et al.*, 1992); na Espanha, com 75% (Bruix *et al.*, 1989); e no Japão, com percentuais acima de 80% (Shiratore *et al.*, 1995). Nos Estados Unidos, têm se observado diferentes prevalências da infecção do HCV no CHC, variando de 27% a 53% (Yu *et al.*, 1990; Hasan *et al.*, 1990).

Contudo, questiona-se se estes anticorpos simplesmente refletem infecção passada, ou se indicam replicação viral ativa, assim como se tem questionado a especificidade de alguns testes do anti-HCV usados nas primeiras investigações. Por isso, em outros estudos, a pesquisa do anti-HCV através de

testes suplementares por Ensaio Immunnoblot (Ortho Riba II) também tem sido realizada (Garson *et al*, 1992).

Em nosso meio, apesar da elevada incidência do HCV entre hepatopatas crônicos, na amostra estudada, o HCV parece ter papel menos importante que o HBV, encontrando-se o anti-HCV positivo entre os indivíduos com CHC em apenas 8,3% dos casos. Observou-se também que, algum marcador do HBV esteve presente em todos os casos anti-HCV positivos. Outros estudos também relatam a concomitância de marcadores prévios do HBV nesses pacientes (Colombo *et al*, 1989). Segundo Urashima *et al*. (1997), os casos de CHC anti-HCV positivos poderiam estar etologicamente ligados ao HBV, devido a identificação do HBV-DNA, região X e região preS2/S no tecido hepático destes pacientes.

Relatos semelhantes, sobre a menor importância do HCV na etiologia do CHC, também têm sido descritas em outras partes do mundo, em certas regiões da África do Sul, da China e algumas populações dos Estados Unidos. Na África do Sul, o HBV é responsável por aproximadamente 43% dos casos de CHC; o HCV por 5% dos casos; e a co-infecção das duas viroses por 20% (Kew *et al*, 1997). Em Taiwan, a prevalência do anti-HCV observada nos pacientes com CHC, foi de 34,3% e a do HBsAg, de 77, 4% (Tsai *et al*, 1994). Em algumas populações de negros americanos encontrou-se o HBsAg em 20% e o anti-HCV em 9% e, em 18% por ambos os vírus (Yu *et al*, 1990). No Havaí, em indivíduos americanos de origem japonesa a associação do CHC com HBV (71% de HBsAg ou anti-HBc isolado) foi elevada, contudo negativa para o anti-HCV (Nomura *et al*, 1996).

No Brasil, os estudos até então conduzidos mostram uma tendência de maior participação do HCV em estados do sul e sudeste e em populações urbanas, sendo menor a sua incidência nos estados do nordeste e Região Norte (Gonçalves

et al, 1997 a). Observou-se no Brasil, até 1993, prevalências do anti-HCV em indivíduos com CHC que variam de 7,0% a 33% (Gonçalves & Pereira, 1996), não estando ainda incluídos os estudos das regiões norte e nordeste.

Contudo, alguns autores têm observado mudanças no perfil epidemiológico do CHC em algumas regiões do Brasil. No Espírito Santo, observou-se uma tendência de redução da prevalência do HBsAg e aparecimento de casos anti-HCV positivos atingindo percentuais entre 7% e 10% (Gonçalves *et al*, 1998).

Em São Paulo, o anti-HCV pesquisado no CHC foi encontrado em 39,0% por Almeida *et al.*, (1998) e em 34,1% dos casos, por Carrilho (1993). No Rio de Janeiro, foi encontrado em 37% de 108 casos de CHC pesquisados (Coelho *et al*, 1997).

Recentemente, durante o Fórum Nacional sobre CHC encontrou-se um percentual do anti-HCV entre 8,0 e 50,0%, com uma frequência média nacional de 26,9% comparada a frequência do HBsAg de 41,6% (Gonçalves *et al*, 1997).

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que existem diferenças na atividade e no modo de promoção do câncer entre a infecção pelo HBV e a infecção pelo HCV (Ikeda *et al*, 1993; Okuda, 1995). Nos CHC associados ao HBV, haveria uma menor associação com cirrose, o crescimento do tumor é mais agressivo e os pacientes são mais jovens. Em contraste com o CHC associado ao HCV, que emerge mais frequentemente em fígados com cirrose avançada e o tumor cresce de forma menos agressiva, em pacientes com idade mais avançada. (Shiratori *et al*, 1995; Ikeda *et al*, 1993).

Na casuística estudada, observou-se que os casos HBsAg positivos são mais jovens no momento do diagnóstico do CHC (duas décadas). Observações semelhantes foram feitas em pacientes africanos com CHC, onde os pacientes

HBsAg positivos são em media 10 anos mas jovens. Esta diferença estaria relacionada ao modo de transmissão do HBV geralmente na infância e a uma exposição mais tardia (transfusional ou sexual) ao HCV. Poderia também indicar variações diferentes de progressão da doença nas duas viroses (Kew *et al*, 1997).

Observou-se também na amostra estudada, que estes casos HBsAg-positivos apresentavam estágio avançado de doença de base, maior percentual de óbito e níveis mais elevados de AFP.

No Brasil, observações semelhantes foram feitas por Coelho *et al*. (1997), que comparando alguns aspectos de CHC relacionados ao HBV, HCV e os não relacionados com etiologia viral, observaram que os HBsAg-positivos apresentavam menor média de idade, doença mais avançada e medianas da AFP mais elevadas.

Na Europa, em um estudo multicêntrico realizado em pacientes cirróticos HBsAg-positivos, após análise multivariada, identificou-se que idade, níveis séricos de plaquetas e grau de firmeza hepática são fatores importantes preditivos de câncer. Ressaltaria a importância de parâmetros que refletem o grau de estágio avançado de cirrose para o desenvolvimento do CHC (Fattovich *et al*, 1995)

Observações contrárias foram feitas por alguns autores relacionando estágio menos avançado de DHC em pacientes com o HBV que desenvolvem CHC (Shiratore *et al*, 1995; Okuda, 1995). No entanto, estas observações poderiam ser explicadas pelo fato de que no Japão, em decorrência de eficientes programas de *screening*, o diagnóstico do CHC é feito em estágio precoce, ainda em fase compensada de doença de base. Ao contrário do que foi observado nesta casuística, onde a maioria dos pacientes se encontrava em fase descompensada de doença.

Outra característica observada nesta casuística, foi o crescimento mais agressivos do tamanho do fígado nos pacientes HBsAg positivos, além de maiores aumentos dos níveis de AFP (média de 32.437.000) comparada com os HBsAg negativos (média de 6.609.733). Kew (1996) e Okuda *et al* (1993) observaram tumores de crescimentos mais agressivo com grandes hepatomegalias em pacientes mais jovens em regiões de alta incidência do tumor.

Observou-se que em 30,3% dos casos dos casos estudados, não encontrou-se o HBsAg e/ou anti-HCV positivos e em 11,1% dos pacientes, todos os marcadores estavam negativos. Estes achados sugerem que outros fatores etiológicos, também poderiam estar relacionados ao desenvolvimento do CHC em nosso meio. Determinadas condições climáticas (clima quente e úmido), das Regiões Norte e Nordeste poderiam favorecer a contaminação de alguns alimentos pelas aflatoxinas (Gonçalves *et al*, 1997 a).

A AFP se apresenta como o melhor marcador sérico de câncer em humanos. Naqueles pacientes com tumores produtores de AFP, seus níveis séricos são um excelente meio de monitorar sua progressão (Wu & Sell, 1990). O tempo de duplicação de seus níveis este estritamente direcionado ao tempo de duplicação do tumor (Sherlock & Dooley, 1996). Entretanto, embora a AFP seja também o mais importante marcador de diagnóstico, com uma relativa elevada especificidade e sensibilidade e, tenha sido extensivamente utilizada nas investigações clínicas, ela raramente confirma o diagnóstico de pequenos CHC (Okuda *et al*, 1993).

Segundo alguns autores, a elevação da AFP apresenta variação geográfica, observando-se maiores aumentos em países africanos, depois asiáticos, e menores aumentos na Europa e EUA, permanecendo ainda obscuro o porque da

predominância de níveis mais elevados na África (Kashala *et al.*, 1992; Foli & Sherlok, 1969).

O comportamento da AFP na presente casuística, mostrou níveis acima de 20,0 ng/ml em 89,9% dos casos. Níveis acima de 100 ng/ml em 22,2% e acima de 400 ng/ml em 63,8% dos casos. Valores muito elevados, iguais ou superiores a 70.000 ng/ml, foram encontrados em 27,8% dos casos. Os valores médios de AFP encontrados foram de 21.675,63 ng/ml.

Os níveis de AFP no CHC, parecem estar relacionados ao tamanho do tumor, assim como tem valor prognóstico. Níveis acima de 1000 ng/ml têm pior prognóstico, devido sua relação com a massa tumoral. Pacientes com níveis acima de 10.000 ng/ml têm sobrevida inferior a 12 meses (média 4 meses), enquanto os com níveis abaixo de 200 ng/ml, apresentam sobrevida de 24 meses (Silveira, 1998).

Os valores de AFP no presente estudo, estão mais próximos aos encontrados na África e no Japão. Kew *et al.* (1990), encontraram níveis séricos de AFP acima de 20 ng/ml em 87%; acima de 400ng/ml em 69% dos casos; com valores médios maiores de 64.595 ng/ml. No Japão, encontrou-se valores superiores 20,0 ng/ml em 81,1% e acima de 200ng/ml, em 53,9%. Níveis muito elevados, superiores a 100.000 ng/ml foram encontrados em 9,1% dos casos (The liver Cancer Group Of Japan, 1987).

Em países ocidentais como na Europa, observou-se menores elevações nos níveis séricos de AFP. Na Itália, encontrou-se valores normais em 39,3%; inferiores a 500 ng/ml em 32,7%; e superiores a 500ng/ml em 28,0% dos casos (Buscarini *et al.*, 1987).

No Brasil, Farones *et al.* (1995) encontraram 93,3% dos CHC com AFP elevada; com níveis acima de 100 ng/ml em 73,3% dos casos. Carrilho (1993), em

41 casos de CHC estudados, encontrou valores superiores a 100 ng/ml em 48,7% e acima de 400 ng/ml em 39% dos casos; nos cirróticos, os maiores valores encontrados foram de 97 ng/ml. No Fórum Nacional sobre CHC, o comportamento da AFP foi semelhante. Apresentando-se normal em 27,9%, com valores acima de 100 ng/ml em 36% e acima de 500 ng/ml em 23,2% (Gonçalves *et al*, 1997).

Os níveis de AFP no CHC são geralmente mais elevados nos jovens, no sexo masculino, nos cirróticos e nos tumores grandes e mal diferenciados (Gonçalves *et al*, 1997 b).

Na casuística avaliada, não observou-se relação dos níveis de AFP com o sexo e idade. Porém observou-se associação de níveis mais elevados de AFP com a positividade do HBsAg e a presença de DHC. Achados semelhantes foram encontrados por Kashala *et al*. (1992) no Zaire e, por Harada *et al*. (1980) e Nomura *et al*, (1989) no Japão. Estes dois autores também relacionaram o prognóstico e o grau de diferenciação celular com níveis séricos elevados de AFP. Vogel *et al*. (1970), encontraram níveis mais elevados de AFP em indivíduos mais jovens e HBsAg positivos.

Achados conflitantes sobre a relação do encontro do HBsAg no soro, com a síntese de AFP, foram encontrados por Matsumoto *et al*. (1982) no Japão. Chen & Sung (1977), em Taiwan, não encontraram relação com o HBsAg, sendo contudo encontrada relação com a idade e o grau de diferenciação celular.

Alguns pacientes com hepatite crônica e cirrose (particularmente pelo HBV) podem apresentar valores elevados e flutuantes porém menores que 400 ng/ml. Estes pacientes têm uma grande incidência de mortalidade devida a enfermidade hepática e menor sobrevida e estão mais dispostos a desenvolver o CHC (Sherlock & Dooley, 1996). Entre os hepatopatas crônicos avaliados em nosso

meio, observou-se em 135 casos estudados, um percentual de 81,4% com níveis inferiores a 20 ng/ml e somente 1,4%, apresentaram níveis acima de 400 ng/ml, dos quais não foi possível excluir a possibilidade de CHC (Soares *et al.*, 1995).

Na amostra estudada, em três casos de CHC com cirrose, obteve-se previamente valores de AFP entre 20 e 70ng/ml. Num período que variou entre seis meses a doze meses, ao avaliar-se novamente a AFP, como parte de um programa de *screening* para CHC, observou-se picos de elevação para valores acima de 1000 ng/ml (entre 1500-4500ng/ml) correspondendo ao desenvolvimento de CHC.

Observou-se em vários estudos de populações de cirróticos, tanto no oriente, assim como no ocidente, que elevações ascendentes e prolongadas de AFP apresentam valor preditivo importante para o desenvolvimento de CHC (Tsukuma *et al.*, 1992; Ikeda *et al.*, 1993; Fattovich *et al.*, 1995). No Brasil, Coelho *et al.* (1995) em um estudo sobre a prevalência de CHC em pacientes cirróticos, observaram que a elevação da AFP acima de 400ng/ml correlacionou-se com a presença de CHC.

No presente estudo, níveis normais da AFP (<10ng/ml) foram encontradas em 11,1% dos casos. Segundo Lok *et al.* (1989), mesmo em CHC em estágios avançados, os níveis de AFP podem permanecer normais em 15 a 20% dos casos.

No CHC, os exames hematológicos podem ser normais, apresentar anemia, leucopenia, ou leucocitose, além de eritemia observada ocasionalmente (Gonçalves *et al.*, 1997).

Na casuística estudada, nas alterações do hemograma observou-se leucopenia (média de leucócitos de 4.046,95). Em relação as plaquetas, não foram observados alterações importantes (plaquetopenia), apesar do estágio avançado de doença. Contudo, atualmente, tem se valorizado níveis séricos de plaquetas em cirróticos, correlacionando-se com o grau de lesão e prognóstico (Fattovich *et al.*,

1995). Em relação ao TAP, esteve abaixo do normal (70%) em 50% dos casos e abaixo de 50% em 30,5% dos casos. Estes achados parecem estar relacionados à DHC de base encontrada na maioria dos pacientes.

As alterações bioquímicas encontradas no CHC são inespecíficas, refletindo tanto a presença de hepatopatia, como a invasão tumoral. As alterações das aminotransferases são geralmente moderadas, com o predomínio da AST sobre ALT. O aumento significativo da AST, que pode ser encontrado nas fases terminais, pode refletir necrose isquêmica do parênquima não tumoral (Gonçalves *et al*, 1997).

O comportamento dos exames bióquímicos na casuística estudada, foi semelhante ao encontrado pela maioria dos autores. Observou-se alteração mais importante da AST aumentada em 72,2 % dos casos e da ALT em 50% dos casos. Segundo Okuda *et al.*, (1993), um importante característica do CHC é a importante diferença entre o aumento da AST e da ALT, sendo esta diferença mais evidente com a progressão da doença.

Níveis de GGT e FA encontravam-se alterados em mais de 90% dos casos. Aumento da bilirrubina foi observado 66,7% dos pacientes, o que reflete um estágio avançado de doença. Achados semelhantes foram encontrados por Ashraf *et al.* (1986) e Pérez *et al.* (1988). Segundo alguns autores, aumentos de bilirrubina geralmente indicam estágio descompensado de doença e mau prognóstico (Primack *et al.*, 1975, Chang *et al.*, 1987; Okuda *et.*, 1993).

Em relação a albumina, observou-se valores inferiores a 3,0 g/dl em 27,8%, valores superiores a 3,5 g/dl foram observados em 38,9% dos casos. A albumina nesta casuística não refletiu o estágio avançado de doença apresentado pela maioria dos pacientes. Segundo Okuda e Nakashima (1987), alguns pacientes

com CHC mantêm níveis normais de albumina apesar de fígado insuficiente possivelmente porque as células tumorais poderiam produzir albumina.

Os métodos de imagem utilizados, permitiu o diagnóstico do CHC, assim como o diagnóstico de DHC de base. A US não detectou o tumor em apenas um caso, que foi confirmado pela TC e AFP positiva (1500ng/ml). Observou-se um predomínio de nódulos múltiplos com 63,9% e nódulos únicos 36,1%. Resultados semelhantes foram encontrados por Lim *et al.* (1986) e Ashraf *et al.* (1986).

Segundo alguns autores, a US se apresenta como um dos melhores métodos de diagnóstico do CHC por sua elevada sensibilidade (85-90%) em demonstrar lesões hepática focais, mesmo na presença de tumores menores de 2cm, assim como, pela elevada especificidade (98%) (Slomi *et al.*, 1996; Liaw *et al.*, 1986).

No presente estudo, a punção biópsia às cegas realizada em 17 pacientes apresentou sensibilidade de 88,8%. Resultados semelhantes foram encontrados por Lim *et al.* (1986) com sensibilidade de 86,4%.

Como a maioria dos pacientes estudados encontrava-se em fase avançada de doença, não observou-se a ocorrência de disseminação tumoral no trajeto de biópsia. Segundo Fontes e Balzan (1999), a ocorrência de disseminação tumoral pode variar com a técnica utilizada, número de punções, características do tumor e estado imunológico do paciente.

A biópsia com agulha fina dirigida pela US abdominal realizada nesta casuística, apresentou sensibilidade de 100%. Alguns autores relatam que este procedimento se constitui um método seguro, fácil e com elevada sensibilidade e especificidade (Buscarini *et al.*, 1987; Civardi *et al.*, 1986). Chebowski *et al.*, (1984) em um estudo sobre métodos diagnósticos de CHC encontraram sensibilidade da

biópsia por agulha (às cegas em 41 casos e intra-laparoscópica em 25 casos) de 84,8%.

Laparoscopia com biópsia hepática, foi positiva em 60%, sendo no entanto bastante útil para o diagnóstico de cirrose hepática, na casuística estudada. Contudo, três pacientes do sexo masculino, com sorologia viral positiva, cirróticos, com níveis de AFP entre 1500 a 4500 ng/ml e nódulo tumoral por método de imagem, tiveram biópsias dirigidas por laparoscopia negativas para CHC. Os resultados dos exames histopatológicos mostraram cortes hepáticos muito superficiais que provavelmente não atingiram o tumor. A laparoscopia é um método útil para dirigir visualmente as biópsias, mais no entanto, os CHC localizados na profundidade do parênquima podem não ser atingidos, observando-se apenas a superfície. Além do que, pode falhar naqueles tumores localizados na superfície superior adjacente ao diafragma e nos estágios bem precoces, tendo sido referida uma acurácia de 74,3% (Okuda e Nakashima, 1987; Fun-Sun & Nien, 1986).

Entre os 24 pacientes diagnosticados como CHC através da biópsia hepática, o tipo histológico predominante na casuística estudada foi o CHC do tipo trabecular, sendo este achado concordante com a maioria dos autores (Kew, 1996; Gonçalves & Pereira, 1993).

O diagnóstico do CHC através de biópsia hepática pode ser dispensado quando o tumor é irressecável, em paciente cirrótico, com nível diagnóstico de AFP e com diagnóstico confirmado por método de imagem (Ashraf *et al.*, 1986; Okuda *et al.*, 1993; Gonçalves *et al.*, 1997). Universalmente, em consequência da elevada sensibilidade e especificidade dos métodos de imagem e da AFP utilizados de maneira associada, além do critério histopatológico, têm se adotado como critério diagnóstico, a associação de métodos de imagem e elevação da AFP acima de 400-

500ng/ml (Fun-Sun & Nien, 1986; Lim *et al.*, 1986; Bruix, *et al.*, 1989; Fattovich *et al.*, 1997; Gonçalves *et al.*, 1997). Além disso, devido ao crescimento silencioso do tumor e seu reservado prognóstico, objetiva-se o diagnóstico precoce e inúmeros programas de *screening* com avaliações periódicas da AFP e US, com intervalos de 3 a 6 meses, em populações de alto risco, têm sido utilizados com conseqüente melhora do prognóstico e da sobrevida (Liaw *et al.*, 1986; Unoura *et al.*, 1993).

Contudo, resultados contraditórios têm sido obtidos em algumas regiões, como o observado por Colombo *et al.* (1991) na Itália, aonde os programas de prevenção não foram capazes de aumentar significativamente os índices de detecção de lesões ressecáveis. E com isso, algumas questões têm sido levantadas: sobre que populações seriam beneficiadas com estes programas de *screening*; qual a freqüência ideal que estes testes devem ser realizados; se a detecção precoce realmente prolonga a sobrevida em pacientes com cirrose (Wands & Blum, 1991; Ince & Blum, 1999).

Contudo, para alguns autores, o lado promissor dos estudos sobre CHC revelam que, diferente de outros tipos de câncer, este pode ser um tumor evitável porque na grande maioria dos casos é seqüela de progressiva DHC e doença crônica viral pode ser prevenida, ou a progressão da doença pode ser alterada pelo tratamento. Sem prevenção, o CHC irá permanecer como um dos piores tumores a serem tratados (Okuda, 1992). Realmente, alguns estudos têm revelado que com a vacinação contra o HBV em crianças, em algumas regiões, observou-se a diminuição dos índices de DHC e, conseqüentemente, a redução da incidência do CHC (Chang *et al.*, 1997).

Por outro lado, qualquer tratamento com drogas antivirais que erradique o HBV e o HCV, ou diminua a progressão da doença hepática para cirrose, em

princípio seria capaz de prevenir o CHC (Ince & Blum, 1999). Resultados promissores da redução da incidência do CHC, associado à infecção crônica pelo HCV, após o tratamento com interferon alfa foram demonstrados por Nishiguchi *et al.* (1995).

No presente estudo, observou-se que a maioria dos casos de CHC foi suspeitado por sintomas clínicos, refletindo um estágio avançado de doença e com isso, sem possibilidade de intervenção terapêutica específica. A suspeita do CHC pela avaliação inicial da AFP, observada em 8,3% dos casos, foi realizada em apenas um dos hospitais (HSCMP), que já começa a adotar medidas de diagnóstico precoce do CHC em portadores de DHC. Concluindo-se que em nosso meio, os recursos utilizados como diagnóstico precoce ainda não são práticas de rotina nos outros hospitais públicos envolvidos no estudo.

O presente estudo, sugere que, baseando-se nos achados descritivos clínicos e sorológicos, as infecções virais e a DHC desempenham papel importante na apresentação do CHC na Amazônia oriental. Acreditamos que os resultados aqui discutidos reforçam a importância da correlação das infecções crônicas pelo HCV e principalmente pelo HVB, no desenvolvimento do CHC. Assim como ressaltam a necessidade de contínuas pesquisas abrangendo aspectos específicos sobre o assunto e o desenho de programas direcionados para um diagnóstico precoce.

Espera-se com este estudo ter contribuído para um melhor conhecimento desta complexa interação entre o CHC e as infecções pelos vírus das hepatites B e C, na apresentação regional da doença. Assim como venha reforçar a necessidade do incremento de medidas preventivas direcionadas para estas infecções em nosso meio.

6 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

6.1 Conclusões :

1. O aumento da freqüência da detecção de casos da doença, à medida que este trabalho foi sendo conduzido, sugere que na Amazônia Oriental, o CHC estaria sendo subdiagnosticado, com conseqüente prejuízo para o levantamento de sua real incidência;
2. Os dados demográficos mais relevantes demonstraram um predomínio do sexo masculino ($p < 0.01$), com relação M /F de 6,2 : 1, média e medianas gerais de idade de 50,8 anos e 53,0 anos respectivamente e amplitude variando de 6 a 81anos. A maioria dos pacientes (52,7%) eram procedentes da zona rural e a profissão de lavrador a mais freqüente ($p < 0,01$);
3. Entre os fatores de risco pesquisados, o etilismo foi encontrado em 33,3% dos casos, a cirrose hepática em 83,3%, sendo a maioria desses (80%) enquadrados nas classes B e C (Child-Pugh);
4. Em relação a apresentação clínica, observou-se em percentuais elevados, aumento do volume abdominal, sinais de insuficiência hepática descompensada, e em 94,4% dos casos, a dor abdominal e a hepatomegalia, observando-se em alguns casos aumentos maciços;

5. O modo de apresentação clínica, associado a presença em 50% dos casos, de complicações ligadas à doença hepática crônica de base, além de uma taxa de óbito de 38,9%, durante o período de diagnóstico, indicam um estágio avançado de doença, refletindo também a demora de um diagnóstico apropriado;

6. Marcadores de infecção pelos vírus das hepatites B e C foram encontrados em respectivamente 88,9% e 8,3% da casuística. O HBsAg foi encontrado em 58,3%, e em 11,1% dos casos não se detectou marcador de infecção pelos dois vírus citados;

7. Em relação as provas de biologia molecular pela PCR, encontrou-se o HBV-DNA em 37,7% do total de casos e em 65% dos casos HBsAg positivos. A concordância com o HBeAg e anti-HBe positivos foi de 15,3% e 76,9% respectivamente. O HCV foi encontrado em 8,5% da amostra estudada. Não encontrou-se o HBV-DNA e HCV-RNA naqueles casos HBsAg e anti-HCV negativos;

8. Na Amazônia Oriental, as infecções pelo HBV e HCV parecem ter envolvimento significativo na etiopatogênica do CHC, sendo no entanto o HBV de muito maior relevância, com os HBsAg positivos apresentando características peculiares como menor média de idade e níveis de AFP mais elevados ($p < 0,01$).

6.2 Recomendações

1. Estimular entre as instituições e profissionais envolvidos no atendimento de pacientes de risco, a prática de programas de detecção precoce da doença com a utilização da dosagem periódica de AFP e recursos da imagenologia, visando com isso um diagnóstico mais precoce.

2. Estimular e implementar a prática de programas de prevenção e controle das infecções pelos vírus das hepatites B e hepatite C, com ênfase na vacinação contra a hepatite B, assim como o tratamento das formas crônicas destas viroses com drogas anti-virais específicas impedindo sua evolução para cirrose.

3. Estimular o desenvolvimento de pesquisas adicionais mais amplas baseadas em estudos controlados direcionadas aos fatores de risco ou co-fatores envolvidos na etiopatogenia do CHC na região, como por exemplo, a possível associação com aflatoxinas.

ABSTRACT

In order to contribute to a better understanding of the possible role of hepatitis B and C in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC) in the East Amazon, there were studied 36 patients admitted in three public hospitals in Belém/PA, from January, 1992 to March, 1999. The criteria to be enrolled in the study were the association of clinical and image procedures, alpha-fetoprotein (AFP) above 400ng/ml in the serum and/or histopathology examination compatible to hepatocellular carcinoma. Clinical aspects, biochemical and histological examination, serum level of AFP and serological B and C hepatitis markers were evaluated. Polymerase chain reaction assays were used to detect serum virus nucleic acids, HBV DNA and HCV RNA. There was a predominance for male sex in the prevalence of HCC ($p < 0.01$) in a ratio of 6.2 to 1 (male/female). Regarding age, the Mean and the Median were 50.8 and 53.0 years respectively, and the Amplitude was 6 to 81 years. Most patients (52.7%) came from rural regions. Farmer was the main occupation referred ($p < 0.01$). Alcohol abuse was observed in 33.3%. Abdominal pain and hepatomegaly were the most recorded sign and symptoms in 94.4% of patients. Cirrhosis was detected in 83.3%. The majority of it belonged to class B or class C of Child-Pugh classification. During diagnosis, 50% of patients had some kind of complication, specially portal-systemic encephalopathy and gastro-intestinal hemorrhage (upper digestive bleeding) related to the original chronic liver disease. In 88.9% of the sample, one or more hepatitis B markers were positive. Also, 8.3% those patients had anti-HCV simultaneously positive. There were no serological markers in 11.1% of the casuistic. 58.3% had HBsAg serological positive test. Coinfection was detected in 2.8%. Antibodies to HBc were positive in 86%, being present in 25% of cases in association with the anti-HBs. Among patients positive to HBsAg, anti-HBe was observed in 85.7%, anti-HBe in 9.5% and IgM anti-HBc in 57.1%. There were no positive anti-HD in any sample case. The HBV DNA was found in 37.7% of all patients and in 65% of the HBsAg positive. The HCV RNA was detected in 8.5% of the sample but in 100% of the patients positive to anti-HCV. Sera from patients negative to HBsAg or to anti-HCV had any evidence of HBV DNA or HCV RNA. The AFP was above the normal value in 88.9% of patients, with levels up to 400ng/ml in 75% of them and in 27.8% high titers superior to 70000 ng/ml were observed. The abdominal ultrasonography identified liver tumors with nodules, multiple or single, present respectively in 63.9% and 36.1% of the sample. The predominant histological tumor was trabecular well differentiated carcinoma ($p < 0.05$). The least Mean age and the highest AFP serum level ($p < 0.01$) were recorded among patients HBsAg positive. Most of patients had advanced illness. A death rate of 38.9% were recorded. In conclusion, hepatitis B virus infection seems to be important in the etiology of HCC in the East Amazon. Improving preventive measures such immunization and screening for early diagnosis of liver tumors in the risk population should be emphasized. Further control or direct studies need to be done to elucidate important possible cofactors in the region that may contribute to a better understanding of the mechanisms enrolled in hepatocarcinogenesis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELEV, G.I. Production of embryonal serum α -globulin by hepatomas: review of experimental data. *Cancer Research*, Baltimore, v.38, n.7, p.1344-50, 1968.
- ALBERT, A. ; PONTISSO, P. Hepatitis viruses as aetiological agents of hepatocellular carcinoma. *Italian Journal of Gastroenterology*, Roma, v.23, n.7, p.452-6, 1991.
- ALMEIDA, J.R.S.; NISHIMURA, N.F.; YAMANAKA, A.; SOARES, L.C. Características clínico-epidemiológicas e diagnósticas do carcinoma hepatocelular (CHC) em Campinas-SP, com ênfase à lesão pequena (small). *GED. Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.17, (supl), p.93, 1998.
- ALPERT, E.; HERSHBERG, R.; SCHUR, P.H.; ISSELBACHER, K.J. α -Fetoprotein in human hepatoma: improved detection in serum and quantitative studies using a new sensitive technique. *Gastroenterology*, London, v.61, n.2, p.137-43, 1971.
- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Seminary in Liver Disease*. New York, v.15, n.1, p.5-14, 1995.
- AMARAL, I.S.A.; MIRANDA, E.C.B.M.; MAUÉS, L.J.M.P.; BARBOSA, M.S.B.; CONDE, S.R.S.; SOARES, M.C.P.; ARAÚJO, M.; PINEIRO, C.N.P. Avaliação etiológica em 172 casos de doença hepática crônica em um hospital geral, Belém, Pará. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.14, n.4, p.174, 1995.
- ANTUÑA, J.T.; GALIZZI FILHO, J.; REIS, M.S.F.; ANDRADE, M.O.; PAZ, M.O.A. ; COUTO, J.C.F.; ALMEIDA, J.A.; TOPPA, N.H. Novos aspectos epidemiológicos do carcinoma hepatocelular em Belo-Horizonte: a importância da hepatite C crônica. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.14, n.4, p.174, 1995.
- ASHRAF, S.J.; ARYA, S.C.; EL-SAYED, M.; SAHAY, R.; PARANDE, C.M.; TAJUDDIN, M.R.; TOBEIQI, M.S.; AGEL, A.A. A profile of primary hepatocellular carcinoma patients in the Gizan area of Saudi Arabia. *Cancer*. v.58, n.9, p.2163-68, 1986.
- BEASLEY, R. P. ; LIN, C-C. ; HWANG, L-L. ; CHIEN, C. S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *The Lancet*, London, v.21, n.8260-61, p.1129-1133, 1981.
- BELLENTANI, S.; TIRIBELLI, C.; SACCOCCIO, G.; SODDE, M.; FRATTI, N.; DE MARTIN, C.; CRISTIANNI, G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy. *Hepatology*, St Louis. v.20, n.6, p.1442-49, 1994.

- BENSABATH, G.; CARTÁGENES, P.R.B.; DIAS, L.B.; CRESCENTE, J.A.B.; MIRANDA, E.C.B.M. Hepatites por vírus. IN: LEÃO, R.N.Q. (coord). *Doenças Infecciosas e Parasitárias : Enfoque Amazônico*. Belém : Cejup : UEPA : Instituto Evandro Chagas, 1997, p. 313 -343.
- BLUM, H.E. Does hepatitis C virus cause hepatocellular carcinoma ? *Hepatology*, St Louis. v.19, n.1, p.251-254, 1994.
- BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VISNICH, S. A. A "new " antigen un leukemia sera. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v.191, n.7, p.541-46,1965.
- BORGES, D.R. Testes hepáticos e testes de função hepática. In: MINCIS, M. *Gastroenterologia e Hepatologia. Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Lemos Editorial, 1997, p.566-75.
- BORZIO, M.; BRUNO, S.;RONCALLI, M.; MELS, G.C.; RAMELLA, G.; BORZIO, F.; LEANDRO, G.;SERVIDA, E.; PODDA, M. Liver cell displasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study. *Gastroenterology*, London. v.108, n.3, p.812-17, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. *Mortalidade Brasil, 1992*. Brasília : CENEPI. Fundação Nacional de Saúde. 1996 ,560 p.
- BRÉCHOT, C.; NALPAS, B.; COUROUCÉ, A-M.; DUHAMEL, G.; CALLARD, P.; CARNOT, F.; TIOLLAIS, P.; BERTHELOT, P.; Evidence that hepatitis B has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver disease. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v.306, n.23, p.1384-87, 1982.
- BROWN, S.E.; HOWARD, C.R.; STEWARD, M.W.; AJDUKIEWICZ, A. B. ; WHITTLE,H.C. Hepatitis B surface antigen containig immune complexes occur in seronegative hepatocellular carcinoma patients. *Clinical and Experimental Immunology*, Oxford, v.55, n.2, p.355-59, 1984.
- BRUIX, J.; CALVERT, X.; COSTA, J.; VENTURA, M.; BRUGUERA, M.; CASTILLO, R.; BARRERA, J.M.; ERCILLA, G.; SANCHEZ-TAPIAS, J.M.; VALL, M.; BRU, C.; RODES, J. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish pacientes with heapatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis.*The Lancet*, London, v.2, n.8670, p.1004-06, 1989.
- BUSCARINI, L.; SBOLLI, G.; CAVANA,G.; CIVARD, M.; DI STASI, M.; BUSACARINI, F.; Clinical and diagnostic features of 67 Cases of hepatocellular carcinoma. *Oncology*, Basel, v.44. n.2, p.93-97, 1987.
- CAROLI-BOTTINO, A.; PANNAIN, V.; MARTINS, S.; COELHO, H.S.M., RIBEIRO, J. Estudo morfológico de 116 casos de carcinoma hepatocelular. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.16, n.5, p.203, 1997.

- CARR, B.I.; FLICKINGER, J.C.; LOTZE, M.T. Hepatobiliary Cancers. In : DE VITA, VINCENT T.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. 5ª ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1997, p.1087-1113.
- CARRILHO, F.J.; ALVES, V.A.F.; GAYOTO, L.C. DA C.; DA SILVA, L.C. Carcinoma hepatocelular. Aspectos etiopatogênicos, clínicos e diagnósticos. In : DA SILVA, L.C. *Hepatites Agudas e Crônicas*. 2ª ed. São Paulo : Sarvier, 1995, p.299-309.
- CARRILHO, J. F.; DA SILVA, L.C. Epidemiologia. In : da Silva, L.C. *Hepatites Agudas e Crônicas*. 2ª ed. São Paulo : Savier, 1995, p.73-95.
- CARRILHO, J.F. *Carcinoma Hepatocelular e Cirrose hepática. Estudo caso-controle de variáveis clínicas, bioquímicas, sorológicas, e morfológicas*. Tese (Doutor em Medicina). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1993, p.185.
- CASTELLS, L.; VARGAS, V.; GONZALES, A.; ESTEBAN, R.; ESTEBAN, J.; GUARDIA, J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver*, Copenhagen, v.15, n.3, p.159-63, 1995.
- CHANG, C. C.; YU, M. W.; LU, C. F.; YANG, C.S.; CHEN, C.J. A nested case-control study on association between hepatitis C virus antibodies and primary liver cancer in a cohort of 9, 775 men in Taiwan. *Journal of Medical Virology*, New York, v.43, n.3, p.276-80, 1994.
- CHANG, M.H.; CHEN, C.J.; LAI, M.S. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine*. Boston, v.336, n.26, p.1855-9, 1997.
- CHANG, M.H.; CHEN, D.S.; HSU, H.C.; HSU, H.Y.; LEE, C.Y. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer*, Philadelphia, v.64, n.11, p.2380-9, 1989.
- CHANG, Y.M.; MARSH, J.C.; BERTINO, J.R. Hepatocellular carcinoma. Current concept of its etiology and a proposal for a clinical staging system. *Journal of Clinical Gastroenterology*. New York, v.9, n.4, p.380-82, 1987.
- CHEAH, P. H. ; LOOI, L.M.; LIN, H.P.; YAP, S.P. Childhood primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. *Cancer*, Philadelphia, v.65, n.1, p.174-6, 1990.
- CHEN, D.S.; SUNG, J.L. Serum alphafetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, Philadelphia, v.40, n.2, p.779-83, 1977.
- CHEN, D-S. From hepatitis to hepatoma : Lesons from type B viral hepatitis. *Science*, Washington, v.262, n.5132, p.369-370, 1993.

- CHISARI, F.V.; KLOPCHIN, K.; MORIYAMA, T. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Hepatitis B virus transgenic mice. *Cell*, Cambridge, v.59, n.6, p.1145-56, 1989.
- CHLEBOWSKI, R.; TONG, M.; WEISSMAN, J.; BLOCK, J. Hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer*, v.53, n.12, p.2701-06, 1984.
- CHOO, Q. L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L. R.; BRADLEY, D. W.; HOUHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A Non-B viral hepatitis genome. *Science*, Washington, v.244, n.4902, p.359-62, 1989.
- CIVARD, G.; FORNARI, F.; CAVANNA, L.; DI STASI, M.; ROSSI, S.; BUSCARINI, E.; BUSCARINI, L. Ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy (US-FNAB) : a useful technique for diagnosis of abdominal malignancies. *European Journal Cancer Clinics Oncology*, Oxford, v.22, n.2, p.225-227, 1986.
- COELHO, H.S.; LEITE, N.; TAVARES, G.; ROTMAN, V.; MARTINS, S.; SALGUEIRO, E.; PANNAIN, V.; CANCELA, L. Carcinoma hepatocelular (CHC), relacionado ao vírus da hepatite C (HCV). *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.16, n.5, p.203, 1997.
- COELHO, H.S.M.; MELO, W. A.; SARAIVA, M.P.; FLORES, P.P.; PEREZ, F.A. A.; MARTINS, S.; MADEIRA, D. Prevalência do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com cirrose hepática (CH). *GED Gastroenterologia Endoscopia digestiva*. São Paulo, v.14, n.4, p.162, 1995.
- COLOMBO, M.; CHOO, Q.L.; NINNO, E.D.; DIOGUARDI, N.; KUO, M. F. ; DONATO, M.F.; TOMMASINI, M.; HOUGHTON, M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, London, v.2, n.8670, p.1006-08, 1989.
- COLOMBO, M.; DE FRANCHIS, R.; DEL NINNO, E.; SANGIOVANNI, A.; DE FAZIO, C.; TOMMASINI, M.; DONATO, M. F.; PIVA, A.; DI CARLO, V.; DIOGUARDI, N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 325, n. 10, p.675-80, 1991.
- COTRIM, H.;MOTA, E.;LEITE, L.; SILVA, L.;LIRA, L. A case-control study on the association of hepatitis B virus infection and hepatocelular carcinoma in Northeast Brazil. *Revista de Saude Publica*, São Paulo, v.26, n.5, p.301-5, 1992.
- CRAWFORD, J.M. Fígado e Vias Biliares In: COTRAM, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L.; SHOEN, F.J. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.743-805.
- DAVID, B. M.; SANTOS, M.A.C.S.; SILVA, R.L. *Carcinoma Hepatocelular. Estudo clínico-patológico de nove casos do serviço de anatomia patológica da Universidade Federal do Pará no período de junho de 1986 a junho de 1992.*

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Medicina). Universidade Federal do Pará. 1992. p. 75.

- DAZZA, M.C.; MENESES, L.V.; GIRARD, P.M.; PATERLINI, P.; VILLAROEL, C.; BRECHOT, B.; LAROUZÉ, B.; Polymerase chain reaction for detection of hepatitis B virus DNA in HBsAg seronegative patients with hepatocellular carcinoma from Mozambique. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, London, v.85, n.2, p.277-79, 1991.
- DAZZA, M.C.; MENESES, L.V.; GIRARD, P.M.; VILLAROEL, C.; BRÉCHOT, C.; LAROUZÉ, B. Hepatitis C virus antibody and hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, London, v.335, n.8699, p.1216, 1990.
- DE BAC, C.; STROFFOLINI, T.; GAETA, G. B., TALIANI, G. GUISEPPE, G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma : A multicenter Italian study. *Hepatology*. St Louis. v.20, n.5, p.1225-30, 1994.
- DE MITRI, M.S.; POUSSIN, K.;BACCARINI, P.; PONTISSO, P.; D'ERRICO, A.; SIMON, N.; GRIGORI, ALBERTI, A.; BEAUGRAND, M.; PISI, E.;BRECHOT, C.;PATERLLINI, P. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *The Lancet*. London. v.345, n.8947 p.413-15, 1995.
- DEUFICC, S.;POYNARD, T.; BUFFAT, L.;VALLERON, A.J. Trends in primary liver cancer. *The Lancet*. London, v.351, n.9097, p.214-16, 1998.
- DI BISCEGLIE, A.; HOOFNAGLE, H. Chronic viral hepatitis. In : ZAKIM, D. & BOYER,T. D. *HEPATOLOGY. A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company,1996, p.1299-1328.
- DI BISCEGLIE, A. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.26, n.3, suppl.1, p.34S-38S, 1997.
- DI BISCEGLIE, A.M.; ORDER, S.E.; KLEIN, J.L.; WAGONER, J.G.; SJOGREN, M.H.; KUO,G.; HOUGHTON, M.; CHOO,Q.L.; HOOFNAGLE, J.H. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. *American Journal Gastroenterol*, New York, v.86, n.3, p.335-8, 1991.
- DUNSFORD, H.A.; SELL, S.; CHISARI, F.F. Hepatocarcinogenesis due to chronic cell injury hepatic B virus transgenic mice. *Cancer Research*, Baltimore, v.50, n.11, p.3400-07, 1990.
- DUSHEIKO, G.M. Hepatocellular carcinoma associated with chronic viral hepatitis. Aetiology, diagnosis e treatment. *British Medical Bulletin*, London, v.46, n.2, p.492-511,1992.
- EASL International Consensus Conferenses on Hepatitis C. Consensus Statment. *Journal of Hepatology*. Copenhagen, v.30, p.956-61, 1999.

- EL-SERAG, H.B.; MASON, A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *The New England Journal of Medicine*. Boston, v.340, n.10, p.745-50, 1999.
- FARONES, N.M.; FALCÃO, J.B.; GIL, L.Z.; TRIVINO, T. Hepatocarcinoma : estudo de 21 casos. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.14, n.4, p.161, 1995.
- FARONES, N.M.; QUEIROZ, L.M.; FERRAZ, M.L.G.; PARIZE, E.R. Alfafetoproteína nos tumores de fígado e hepatopatias benignas. *Revista Associação Médica Brasileira*, Rio de Janeiro, v.41, n.2, p.91-3, 1995.
- FATTOVICH, G.; GIUSTINA, G.; DEGOS, F.; TREMOLADA, F.; DIODATI, G.; ALMASIO, P.; NEVENS, F.; SOLINAS, A.; MURA, D.; BROUWER, J.T. *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, London, v.112, n.2, p.463-72, 1997.
- FATTOVICH, G.; GIUSTINA, G.; SCHALM, S.W.; HADDDZIIYANNIS, S.; SANCHEZ-TAPIAS, J.; ALMASIO, P.; CHRISTENSEN, E.; KROGSGAARD, K.; DEGOS, F.; DE MOURA, M.C. *et al.* Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western european patients with cirrhosis type B. *Hepatology*, St Louis, v.21, n.1, p.77-82, 1995.
- FOLI, A.K.; SHERLOCK, S. Serum alfafetoprotein in patients with liver disease. *The Lancet*, London, v.2, n.7633, p.1267-69, 1969.
- FONTES, P.R. O.; BALZAN, S.M.P. Abordagem diagnóstica do nódulo hepático. *In*: CASTRO, L. P.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; FILHO, J.G.; LIMA, A.S. Tópicos em Gastroenterologia. *Fígado e Vias Biliares*. Rio de Janeiro: MEDSI. 1999.p.105-122.
- FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ, PROGRAMA DE HEPATOPATIAS CRÔNICAS, *Relatório de Atividades*. Exercício 1998, Belém-Pará, p12.
- GANEM, D. Hepadnaviridae and their replication. *In*: FIELDS, B.N. ; KNIPE, D.M. ; Howley, P.M. *Fields VIROLOGY*. 3rd. ed. Philadelphia : Lippincot-Raven Publishers. 1996. p.2703-2737.
- GANNE-CARRIÉ, N.; CHASTANG, C.; CHAPEL, F.; MUNZ, C.; PATERON, D.; SIBONY, M.; DÉNY, P.; TRINCHET, J.C.; CALLARD, P.; GUETTIER, C.; BEAUGRAND, M.; Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and addition value of liver large cell dysplasia in western patients with cirrhosis. *Hepatology*, St Louis, v.23, n.5, p.1112-18, 1996.
- GARSON, J.A.; WICKI, A. N.; RING, C.J.A.; JOLLER, H.; ZALA, G.; SCHMID, M.; BUEHER, H. Detection of hepatitis C viremia in caucasian patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Virology*, New York, v.38, n.2, p.152-5, 1992.

- GENTILINI, P.; MELANI L.; RICCARDI, D.; RAGGI, V.C.; ROMANELLI, R.G. Hepatocellular carcinoma and viral cirrhosis. *Hepatology*, St Louis, v.20, n.3, p.764-65, 1994.
- GERKEN, G.; PATERLINI, P.; MICHAEL, M.; HOUSSET, C.; TERRE, S.; DIENES, H-P.; HESS, G.; GERLICH, W.H.; BERTHELOT, P.; BÜSCHENFELDE, K-H. M.; BRECHOT, C. Assay of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction and its relationship to pre-S and S-encoded viral surface antigens. *Hepatology*, St Louis, v.13, n.1, p.158-66, 1991.
- GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F.E.L.; GONÇALVES, P.L. Tumores primitivos do fígado. In: MINCIS, M. *Gastroenterologia e Hepatologia. Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Lemos Editorial, 1997, p.777-90.
- GONÇALVES, C.S. & PEREIRA, F.E.L. Tumores de fígado. IN : DANI, R. & CASTRO, L. de P. *Gastroenterologia Clínica*. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993, p.1455-83.
- GONÇALVES, C.S.; ZAGO-GOMES, M.P.; MUSSO, C.; PEREIRA, F.E.L. Variação do perfil epidemiológico do carcinoma hepatocelular (CHC) no Espírito Santo. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, São Paulo, v.17, (supl), p.s47, 1998.
- GONÇALVES, C.S.; ZAGO-GOMES, M.P.; PEREIRA, F.E.L. Aspectos epidemiológicos de 190 casos de carcinoma hepatocelular (CHC) diagnosticados em Vitória, ES. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.16, n.5, p.165, 1997.
- GONÇALVES, C.S. & PEREIRA, F. E. L. Carcinoma hepatocelular no Brasil : Mito ou realidade . *Moderna Hepatologia*, Rio de Janeiro, v.24, n.1, p.3-4.1996.
- GONÇALVES, C.S.; PEREIRA, F.E.L. ; GAYOTTO, L.C.C. *et al.* Hepatocellular carcinoma in Brazil : Report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de S. Paulo*, São Paulo, v.39, n.3, p.165-170, 1997.
- GUMASTE, V.V. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B. *Gastroenterology*, London, v.109, n.4, p.1400-02, 1995.
- GUPTA, S & SHAFRITZ, D. A. Viral mechanisms in hepatic oncogenesis. In: ARIAS, I.M.; BOYER, J.L.; FAUSTO, N.; JAKOBY, W.B.; SCHACHTER, D.A.; SHAFRITZ, D. A. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 3th. ed. New York : Raven Press, 1994. p. 1430-53.
- HADENGUE, A.; N'DRI, N.; BENHAMOU, J.P. Relative risk of hepatocellular carcinoma in HBsAg positive vs alcoholic cirrhosis. A cross-sectional study. *Liver*, Copenhagen, v.10, n.3, p.147-51, 1990.

- HADZIYANNIS, S. J.; GIANNOULIS, G.; HADZIYANNIS, E.; KAKLAMANNI, E.; ALEXOPOULOU, A.; DOURAKIS, S.; TRICHOPOULOS, D. Hepatitis C virus infection in Greece and its role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v.17, suppl 1, p.572-77, 1993.
- HADZIYANNIS, S.J. Hepatocellular carcinoma and type B hepatitis. *Clinics in Gastroenterology*, London, v.9, n. 1, p.117-35, 1980.
- HAMASAKI, K. ; NAKATA, K. ; TSUTSUMI, T. ; TSURUTA, S. ; NAKAO, K. ; KATO, Y. ; SHIMA, M. ; KOJI, T. ; NAGATAKI, S. Changes in prevalence of hepatitis B and C infection in patients with hepatocellular carcinoma in the Nagasaki Prefecture, Japan. *Journal of Medical Virology*, New York, v.40, n.2, p.146-49, 1993.
- HARADA, T.; SHIGETA, K.; NODA, K.; FUKUMOTO, Y.; NISHIMA, H.; MIZUTA, M.; TAKEMOTO, T. Clinical implication of alpha-fetoprotein in liver cirrhosis : Five year follow-up study. *Hepato-Gastroenterology*, Stuttgart, v.27, n.3, p.169-175, 1980. [
- HASAN, F.; JEFFERS, L.J.; DE-MEDINA, M.; REDDY, K.R.; PARKER, T.; SCHIFF, E.R.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q.L.; KUO, G. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.12, n.3, p.581-91, 1990.
- HEINTGES, T.; WANDS, J. Hepatitis C virus : Epidemiology and transmission. *Hepatology*, St Louis, v.26, n.3, p.521-26, 1997.
- HINO, O.; KAJINO, K. Hepatitis virus-related hepatocarcinogenesis. *Intervirology*, Basel, v.37, n. 2, p.133-135, 1994.
- HOLLINGER, F.B. Hepatitis B virus. In: FIELDS, B.N. ; KNIPE, D.M. ; Howley, P.M. *Fields VIROLOGY*. 3rd.ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers. 1996. p.2739-2907.
- HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C : the clinical spectrum of disease. *Hepatology*, St Louis, v.26, n.3, suppl.1, p.15S-20S, 1997.
- HOUGHTON, M. Hepatitis C virus. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. *Fields Virology*. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publish, 1996, p.1035-55.
- HOUGHTON, M.; WEINER, A.; HAN, J.; KUO, G.; CHOO, Q-L. Molecular biology of the hepatitis C virus : implication for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology*. v.14, n. 2, p.381-88, 1991.
- HSIEH, C-C.; TSONOU, A. ; ZAVITSANOS, X.; KAKLAMANNI, E.; LAN, S-J. L.; TRICOPULOS, D. Age at first establishment of chronic hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma risk. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v.136, n.9, p.1115-21, 1992.
- HSU, H. C.; WU, T.T.; SHEU, J. C.; WU, C. Y.; CHIOU, T. J.; LEE, C.S., CHEN, D.S. Biologic significance of detection of HBsAg and HBcAg in liver and tumor from

- 204 HBsAg positive patients with primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.9, n.5, p.747-50, 1989.
- HUO, T.I.; WU, J.C.; LEE, P.C.; CHAU, G.Y.; LUI, W.Y.; TSAI, S.H.; TING, CHANG, F.Y. LEE, S.D. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*. Sant Louis, v.28, n.1, p.231-6, 1998.
- IKEDA, K.; SAITOH, S.; KOIDA, I.; ARASE, Y.; TSUBOTA, A. ; CHAYAMA, K.; KUMADA, H.; KAWANISHI, M. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, St Louis, v.18, n.1, p.47-53, 1993.
- INCE, N.; WANDS, J.R. The increasing incidence of hepatocelular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. Boston, v.340, n.10, p.798-9, 1999.
- INSTITUTO OFIR LOIOLA. *Relatório de Atividades*. Exercício de 1988. Belém-Pará. 89 p.
- INSTITUTO OFIR LOIOLA. *Relatório de Atividades*. Exercício de 1990. Belém-Pará. 89 p.
- INSTITUTO OFIR LOIOLA. *Relatório de Atividades*. Exercício de 1991. Belém-Pará. 95 p.
- INSTITUTO OFIR LOIOLA. *Relatório de Atividades*. Exercício de 1992. Belém-Pará. 50 p.
- IWARSON, S.; NORKRANS, G.; WEJSTAL, R. Hepatitis C : Natural history of unique infection. *Clinical Infectious Diseases*, Chigaco, n. 20, n.5, p.1361-70, 1995.
- KAKLAMANI, E.; TRICHOPOULOS, D.; TZONOU, A.; ZAVITSANOS, X.; KOUMANTAKI, Y.; HATZAKIS, A.; HSIEH, C. C.; HATZIYANNIS, S. Hepatitis B e C viruses and their interation in the origin of hepatocellular carcinoma. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v.265, n.15, p.1974-76, 1991.
- KANEKO, S.; UNOURA, M.; TAKEUCHI, M.; TERASAKI, S.; OGINO, H.; MATSUSHITA, E.; KOBAYASHI, K. The Role of hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirolgy*, Basel, v.37, n. p.108-113, 1994.
- KARANI, J. Imaging in liver disease. *Journal of Hepatology*. Amesterdan, v.25 (suppl.1), p.1-4, 1996.
- KARAYIANNIS, P. Detection of serum HBV-DNA by molecular hybridiasation. Correlation with HBeAg / anti-HBe status, racial origin liver histology and hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, Amsterdan, v.1, n.2, p.99-106 1985

- KARVOUNTZIS, G.G.; REDEKER, A.G. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia. v.80, n.2, p.156-160, 1974.
- KASHALA, L.O.; KALENGAYI, M.M.R.; ESSEX, M. Alpha-fetoprotein human hepatocellular carcinoma : correlation with hepatitis B surface antigen expression. *Cancer Investigation*, New York, v.10, n.6, p.513-22, 1992.
- KATO, N.; YOSUKA, O.; HOSODA, K.; ITO, Y.; OHTO, M.; OMATA, M. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction : increase of the virus in advanced liver disease. *Hepatology*, St Louis, v.18, n.1, p.16-20, 1993.
- KEW, M. Alpha-fetoproteina in primary liver cancer and other disease. *Gut*, London, v.15, n.10, p.814-21, 1974.
- KEW, M.C. Tumors of the Liver. In : ZAKIM, D. & BOYER, T. D. *HEPATOLOGY. A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1996, p.1513-64.
- KEW, M.C.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q.L.; KUO, G. Hepatitis C virus antibodies in southern african blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, London, v.335, n. 8694. p. 873-4, 1990.
- KEW, M.C.; YU, M.C.; KEDDA, M- A. ; COPPIN, A. ; SARKIN, A. ; HODKING, J. . The relative role of hepatitis B and C viruses in the Etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African blacks. *Gastroenterology*, London, v.112, n.1, p.184-7, 1997.
- KIM, G.M.; KOIKE, K.; SAITO, I.; MIYAMURA, T.; JAY, G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature*, London, v.351, n.6324, p.317-20, 1991.
- KIYOSAWA, K.; SODEYAMA, T.; TANAKA, E.; GIBO, Y.; YOSHIZAWA, K.; NAKANO, Y.; FURUTA, S.; AKAHANE, K.; NISHIOKA, K.; PURCELL, R.H. *et al.* Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C. *Hepatology*, St. Louis, v.12, n.4/1, p.671-5, 1990.
- KUO, G.; CHOO, Q.L.; ALTER, H.J.; GITNICK, G.L.; REDKER, A.G.; PURCELL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAU, J.L.; ALTER, M.J.; STEVENS, C.E. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non-A Non-B Hepatitis. *Science*, Washington, v.244, n.4902, p.362-4, 1989.
- LAI, C.L.; GREGORY, P.B.; WU, P.C.; LOK, A.S.F.; WONG, K.P.; MATHEW, M.T. Hepatocellular carcinoma in chinese males and females. *Cancer*, Philadelphia, v.60, n.5, p.1107-10, 1987.

- LAI, M. C.; TONG, M.J.; NOWICKI, M.J.; LEE, S.D. Is anti-HBc IgM a useful clinical test in patients with HBsAg-positive chronic hepatitis or primary hepatocellular carcinoma? *Hepatology*, St Louis, v.8, n.3, p. 514-17, 1988.
- LAI, M. Y.; CHEN, P.J.; YANG, P. M.; SHEU, J. C.; SUNG, J. L.; CHEN, D.S. Identification and characterization of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-seronegative patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.12, n.3, p.575-81, 1990.
- LAURENT- PUIG, P.; FLEJOU, J-F.; FABRE, M.; BEDOSSA, P.; BELGHITI, J.; GAYRAL, F.; FRANCO, D. Overexpression of p53: A rare event in a large series of white patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. St Louis, v.16, n.5, p.1171-75, 1992.
- LEANDRO, G.; COLLOREDO, G.; COZZOLONGO, R.; ELBA, S. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : role of hepatitis B virus. *Italian Journal of Gastroenterology*, Roma, v. 22, n.2, p.66-9, 1990.
- LI, G.H.; LI, J.Q. Localization of small liver tumors. *Journal of Surgical Oncology*, New York, v.44, n.2, p.115-18, 1990.
- LIANG, T. J. p53 Proteins and aflatoxin B1 : The good , the bad and the ugly. *Hepatology*. St Louis. v.22, n.4, p.1330-32, 1995.
- LIANG, T.J.; LENOX, J.J.; REDDY, K.R.; MEDINA, M. de ; PARKER, T.; CHEIQUER, H.; IDROVO, V.; RABASSA, A.; SCHIFF, E.R. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. St Louis, v.18, n. 6, p.1326-33, 1993.
- LIAW, Y-F.; TAI, D-I.; CHU, C-M.; LIN, D-Y.; SHEEN, I-S.; CHEN, T-J.; PAO, C.C. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. London, v.90, n.2, p.263-7, 1986.
- LIEBER, C.S. Metabolismo do álcool e efeitos hepáticos associados. IN : BERK L.E. *Bokus Gastroenterologia*. 4 ed. São Paulo: Editora Santos, 1987, p.357-84.
- LIM, T.C.; TEH, L.B.; KWOK, K.C.; NG, H.S.; SEAH, C.S. Hepatocellular carcinoma - a clinical study. *Ann Academy Medicine Singapore*, v.15, n.2, p.158-61, 1986.
- LIN, T-Y.; CHU, S-H.; CHEN, M-F.; CHENG, C-H. Serum alpha-fetoglobulin and primary cancer of liver in Taiwan. *Cancer*, Philadelphia, v.30, n.2, p.435-43, 1972.
- LISKER-MELMAN, M.; MARTIN, P.; HOOFNAGLE, J.H. Conditions associated with hepatocellular carcinoma. *Medical Clinics of North America*, Philadelphia, v.73, n.4, p.999-1009, 1989.
- LIVRAGHI, T.; DAMASCELLI, B.; LOMBARDI C. Risk of fine abdominal biopsy. *Journal of Clinical Ultrasound*. v.11, p.88-91, 1983.

- LOK, A. F.; MA, O. C. K. Hepatitis B virus replication in chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.12, n. 3, p.582-88, 1990.
- LOK, A.F.; LAI, C-L. α - Fetoprotein monitoring in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection : A role in the early detection of hepatocelular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.9, n.1, p.110-15, 1989.
- LUTWICK, I.L. Relation between aflatoxin hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, London. v.1, n.8119, p.755-57, 1979.
- MATSUMOTO, Y.; SUZUK, T.; ASADA, I.; OZAWA, K.; TOBE, T.; HONJO, I. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer*, Philadelphia, v.49, n.2, p.354-60, 1982.
- MAUPAS, P.; WERNER B.; LAROUZÉ B.; MILLMAN, I.; LONDON, W.T.; O'CONNELL, A. ; BLUMBERG, B.S. Antibody to hepatitis-B core antigen in patients with primary hepatic carcinoma. *The Lancet*, London, June, v.2, n.7923, p. 9-11, 1975.
- MELLO, E.C.B. Carcinoma hepatocelular. Tratamento clínico. *Moderna Hepatologia*, Rio de Janeiro, v.24, n.1, p.11-1, 1996.
- MENDES, T. de F. Hepatite C – Um desafio. *Moderna Hepatologia*. Rio de Janeiro, v.23, n.1, p.3-4, 1995.
- MIES, S.; MASSAROLO, P.C.B. Tratamento do hepatocarcinoma. In: da Silva, L.C. *Hepatites Agudas e Crônicas*. 2ª ed. São Paulo : Savier, 1995, p.310-26.
- MIRANDA, E.C.B.M. BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P.; AMARAL, I.S.; MÓIA, L.J.P.; CONDE, S.R.S.; BARBOSA, M.S.; ARAÚJO, M. ; PINHEIRO, C.C.N. Pesquisa do ácido nucléico viral HBV-DNA HCV-RNA por PCR em pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) na Amazônia Oriental. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.17 (supl), mai, p.95, 1998.
- MIRANDA, E.C.B.M.; AMARAL, I.S.A.; MAUÉS, L.J.M.P.; BARBOSA, M.S.B.; CONDE, S.R.S.; SOARES, M.C.P.; ARAÚJO, M. Estudo clínico-epidemiológico e laboratorial de 10 casos de hepatocarcinoma. In : Jornada Científica e Semana de Estudos do HJBB. 4 e 10. Belém, 1995. *Anais*. Belém, 1995, p.10.
- MIRANDA, E.C.B.M.; BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P.; AMARAL, I.S.; MÓIA, L.J.P.; CONDE, S.R.S.; BARBOSA, M.S.; DA CRUZ, E.R.M. Estudo Clínico-Epidemiológico em Carcinoma Hepatocelular na Amazônia Oriental. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.16, n.5 set/out, p.165, 1997.
- MORADPOUR, D. & WANDS, J. R. Hepatic oncogenesis. In : ZAKIM, D. & BOYER, T. D. *HEPATOLOGY. A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1996, p.1490-1512.

- MUSCA, A. ; CENDORA, C.; BARNOBA, V. HBeAg / anti-HBe system and development of primary hepatocellular carcinoma in patients with HBsAg positive liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterol*, v.30, p.3-5, 1983.
- NISHIGUCHI, S.; KUROKI, T.; NAKATANI, S. Randomised trial of effects of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C with cirrhosis. *The Lancet*, London, v.346, n.8982, p.1051-5, 1995.
- NOMURA, A.; STEMMERMANN, G.N.; CHYOU, P-H.; TABOR, E. Hepatitis B and C virus serologies among japanese american with hepatocelular carcinoma. *The Journal of Infection Disease*, Chicago, v.173, n.6, p.1474-76, 1996.
- NOMURA, F.; OHNISHI, K. TANABE, Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer*, v. 64, n.8, p.1700-07, 1989.
- NORMAN, J.E.; BEEBE, G.W.; HOOFNAGLE, J.H.; SEEFF, L.B. Mortality follow-up of the 1942 epidemic of hepatitis B in the U.S. Army. *Hepatology*, St Louis, v.18, n.4, p.790-97, 1993.
- NORREDAM, K.; CHAINUVATI, J.; ALDERSHVILE, J.; NIELSEN, J.O.; VIRANUVATTI, V. Hepatitis B antigens and antibodies in serum from 41 cases of primary carcinoma of the liver. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, Oslo, v.21, n.4, p.428-32, 1986.
- OHNISHI, K.; IIDA, S.; IWAMA, S.; GOTO, N.; NOMURA, F.; TAKASHI, M.; MISHIMA, a; KONO, K.; KIMURA, K.; MUSA, H.; KOTOTA, K.; OKUDA, K. The effect chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer*. Philadelphia, v.49, n.4, p.672-77, 1982.
- OKUDA, K. & NAKASHIMA, T. Carcinomas primários do fígado. In : BERK, J.E. *Bockus Gastroenterologia*. 4ªed. S. Paulo : Editora Santos. 1987, p.741-803.
- OKUDA, K. Hepatocellular carcinoma : Recent progress. *Hepatology*, St Loius, v.15, n.5, p.949-63, 1992.
- OKUDA, K.; FUJIMOTO, I.; HANAI, A; URANO, Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japão. *Cancer Research*, Baltimore, v.47, n.2, p.4967-72, 1987.
- OKUDA, K.; KOJIRO, M.; HIROAKI, O. Neoplasms of de liver. In: SCHIFT, L. & SCHIFT, E.R. *Diseases of de Liver*. 7th .ed. Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1993. p.1236-96.
- OKUDA, K.; OBATA, H.; NAKAJIMA, Y.; OHTSUKI, T.; OKAZAKI, N.; OHNISHI, K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St Louis, v.4, n.1, p.35-65, 1984.

- OLIVEIRA E SILVA, A. ; ROLDAN-MOLINA, F. ; DOS SANTOS, T.E. ; SANTO, G.C. ; MIRANDA, M.P. ; GENZINI, T. ; NEVES, L.B. ; D' ALBUQUERQUE, L.A.C. O Diagnóstico do carcinoma hepatocelular (CHC) realizado através de pesquisa de marcadores sorológicos tumorais. *Arq. Gastroenterol*, São Paulo, v. 27, n.2. p.83-94, 1990.
- OTU, A. A. Hepatocellular carcinoma, hepatic cirrhosis, and hepatitis B virus infection in Nigeria. *Cancer*, v.60, n.10, p.2581-87, 1987.
- OZTURK, M.; BRESSAC, B.; PUISIEUX, A.; KEW, M.; VOLKMANN, M.; BOZCALL, S.; MURA, J.B.; BLUM, H.; WANDS, J.; CARLSON, R. *et al.* P53 Mutation in Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, London, v.338, n.8779, p.1356-59, 1991.
- PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública. Núcleo de Pesquisa. Registro de Câncer de Base Populacional- RCBP- *Câncer em Belém do Pará - Amazônia - Brasil : Incidência e Mortalidade 1989 a 1991*. Belém, 1996. 53 p.
- PARKIN, D.M.; STJERNESWARD, J.; MUIR, C.S. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bulletin of the World Health Organization*, Lyon, v.62, n.2, p.163-182, 1984.
- PATERLINI, P.; DRISS, F.; NALPAS, B.; PISI, E.; FRANCO, D.; BERTHELOT, P.; BRECHOT, C.; Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genome in primary livers cancers from HBsAg- negative patients : A study of a low-endemic area. *Hepatology*. St Louis, v.17, n.1, p.20-9, 1993.
- PÉREZ, R.P.; SÁNCHEZ, M.R.; GÓMEZ, S.C.; MARRERO, H.G.; RAMOS, R.L. Carcinoma hepático primario. Apresentação de 30 casos. *Revista Cubana Medica*, Havana, v.27, n. 1, p.52-64, 1988.
- PITELLA, A.M.; MENDES, C.G.F.; MEXAS, P.P.F.; MENDES, T.F. Carcinoma Hepatocelular. Etiopatogenia e diagnóstico. *Moderna Hepatologia*, Rio de Janeiro, v.24, n.1, p.5-10, 1996.
- PITELLA, A.M.; SETTE JUNIOR, H.; CHEINQUER, H.; FERRAZ, M.L.G. Uniformização de política nacional para tratamento das hepatitis crônicas virais B e C. In : I Simpósio Nacional de atualização em hepatite. 1. São Paulo, 1995. *Anais*, São Paulo, 1995, p.3-11.
- POENARU, D.; SZILAGYI, A.; ZABAD, F.; LAMOUREUX, E.; LOUGH, J.O. Hepatocellular carcinoma : comparison of clinical features among ethnic groups in an area of low prevalence. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v.86, n.4, p.487-94, 1991.
- PRIMACK, A.; VOGEL, C.; KYALWAZI, S.K.; ZIEGLER, J.L.; SIMON, R.; ANTHONY, P.P. QURES, H.; ZUBERE, S.J.; JAFAREY, N.A.; ZAIDI, S.H. Hepatocellular carcinoma in Karachi. *Journal gastroenterol-Hepatol*, v.5 n.1. p.1-6, 1990.

- QURESHI, H.; ZUBERI, S.J.; JATAREY, N.A.; ZAIDI, S.H. Hepatocellular carcinoma in Karachi. *Journal Gastroenterol-Hepatology*, v.5, n.1, p.1-6, 1990.
- RAJOGOPALAN, M. S.; BUSCH, M. P.; BLUM, H. E.; GIRISH N. V. Interaction of aflatoxin and hepatitis B virus in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Life Science, Oxford*, v.39, n.14, p.1287-1290, 1987.
- ROBINSON, W. S.; KLOTE, L.; AOKI, N. Hepadnaviruses in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Virology, New York*, v.31, n.1 p.18-32, 1990.
- RUIZ, J. ; SANGRO, B.; CUENDE, J.I.; BELOQUI, O.; RIEZU-BOJ, J.I.; HERRERO, J.I.; PRIETO, J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology, St Louis*, v.16, n.3, p.637-641, 1992.
- RYDER, R.W.; WHITTLE, H.C.; SANNEH, A. B.K.; ADUKIEWICZ, A. B.; TULLOCH, S.; YVONNET, B. Persistent hepatitis B virus infection and hepatoma in the gambia, west Africa. A case control study of 140 adults and their 603 family contacts. *American Journal of Epidemiology, Baltimore*, v.139, n.9, p.1122-31, 1992.
- SEEFF, L.B.; KOFF, R.S. Evolving concepts of the clinical and serologic consequences of hepatitis B virus infection. *Seminars in Liver Disease, New York*, v.6, n.1, p.11-22, 1986.
- SETTE, M.J. A. ; LOPES NETO, E.P.; SETE JÚNIOR, H. Carcinoma hepatocelular. Ressecção e transplante : visão do clínico. *Moderna Hepatologia, Rio de Janeiro*, v.24, n.1, p.15-18. 1996.
- SHAFRITZ, D. A.; SHOUVAL, D.; SHERMAN, H. I.; HADZIYANNIS, S. J. ; KEW, M.C. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine, Boston*, v.305, n. 18, p.1067-73, 1981.
- SHERLOCK, S. & DOOLEY, J. Tumores Hepaticos. In : *___ Enfermedades del Hígado y Vías Biliares. 9ª ed. Madrid : Marban Libros, S.L. 1996, p.503-31.*
- SHERLOCK, S.; FOX, R. A.; NIAZI, S. P.; SCHEUER, P. J. Chronic liver disease and primary liver- cell cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in serum. *The Lancet, London*, v.1, n.7659, p.1243-47, 1971.
- SHERMAN, M.; PELTEKIAN, K.M.; LEE, C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus : incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a north american urban population. *Hepatology, St Louis*, v.22, n.2, p.432-37, 1995.
- SHEU, J.C.; HUANG, G.T.; SHIN, L.N.; CHOU, H.C.; WANG, J.T.; LEE, P.H.; LAI, M.Y.; WANG, C.Y.; YANG, P.M. Hepatitis B and C viruses in hepatitis B surface

- antigen-negative hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, London, v.103, n.4, p.1322-7, 1992.
- SHIMOKAVA, Y.; OKUDA, K.; KUBO, Y.; KANEDO, A.; ARISHIMA, T.; NAGATA, E.; HASHIMOTO, M.; SAWA, Y.; NAGASAKI, Y.; KOJIRO, M.; SAKAMOTO, K.; NAKASHIMA, T. Serum glutamic oxalacetic transaminase / glutamic pyruvic transaminase ratios in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, Philadelphia, v.40, n.1, p.319-24, 1977.
- SHIRATORI, Y.; SHINA, S.; IMAMURA, M.; KATO, N.; KANAI, F.; OKUDAIRA, T.; TERATANI, T.; TOHGO, G.; TODA, N.; OHASHI, M.; OGURA, K.; NIWA, Y.; KAWABE, T.; OMATA, M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection in Japan. *Hepatology*, St Louis, v.22, n.4, p.1027-33, 1995.
- SILVEIRA, E. Marcadores tumorais. *Oncologia Atual*. v.8, n.7, p.274-287, 1998.
- SJOGREN, M.H.; DUSHEIKO, G.M.; KEW, M.C.; SONG, E. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma : correlation between IgM antibody to hepatitis B core antigen, hepatitis B e antigen, and hepatitis B DNA. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, Lawrence, v.39, n.6, p.582-85, 1988.
- SMITH, E.H. The hazards of fine-needle aspiration biopsy. *Ultrasound Medical Biology*. v.10, p.629-34, 1984.
- SMITH, C.S.; PAAUW, D.S. Hepatocellular carcinoma. Identifying and screening population at increasing risk. *Postgraduate Medicine*, Minneapolis, v.94, n.8, p.71-4, 1993.
- SOARES, M.C.P. ; BENSABATH, G.; CARTAGENES, P.; COSTA, M.F.; COSTA, J.R.M.; PEREIRA, L.M.C.M. Prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará. In : Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 29, Fortaleza, 1993. *Anais*. Fortaleza, 1993. p.156.
- SOARES, M.C.P.; MIRANDA, E.C.B.M.; AMARAL, I.S.A.; MAUÉS, L.J.M.P.; BARBOSA, M.S.B.; CONDE, S.R.S.; ARAÚJO, M.; PINEIRO, C.N.P. Avaliação dos níveis de alfafetoproteína (AFP) de 135 casos de doença hepática crônica em um estudo hospitalar. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.14, n.4, jul/ago, p.174, 1995.
- SOLMI, L.; PRIMERANO, A.M.M.; GANDOLFI, L. Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma. *The American Journal of Gastroenterology*. New York, v.91, n.6, p.1189-94, 1996.
- SULAIMAN, A. H.; Hepatitis B virus infection in the liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Jakarta Indonesia. *Gastroenterologia Japonica*, Tokyo, v.24, n.4, p.432-41, 1989.

- SULAIMAN, A. H.; The development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis during a follow-up study. *Gastroenterologia Japonica*, Tokyo, v.24, n.5, p.567-72, 1989.
- SZMUNESS, W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus : Evidence for a causal association. *Progress in Medical Virology*, Basel, v.24, p.40-69, 1978.
- TABOR, E. Hepatocellular carcinoma : Possible etiologies in patients without serologic evidence of hepatitis B virus infection. *Journal of Medical Virology*, New York, v.27, n.1, p.1-6, 1989.
- TABOR, E. Tumor suppressor genes, growth factor genes, and oncogenes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Virology*, New York, v.42, n. 4, p.357-65, 1994.
- TAKANO, S.; YOKOSUKA, O. ; IMAZEKI, F.; TAGAWA, M.; OMATA, M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C : A prospective study of 251 patients. *Hepatology*, St Louis, v.21, n. 3, p. 651-55, 1995.
- TAKASE, S.; TSUTSUMI, M.; KAWAHARA, H.; TAKADA, N.; TAKADA, A. The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. *Hepatology*, St Louis. v.17, n.1, p.1442-49, 1993.
- TAVARES, G.C.; ROTMAN, V.; LEITE, N.C.; MARTINS, S.J.; COELHO, H.S.M. O carcinoma hepatocelular no HUCFF - 20 anos. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*. São Paulo, v.16, n.5, set/out, p.165, 1997.
- TAYLOR-ROBINSON, S.D.; FOSTER, G.R.; ARORA, S.; HARGREAVES, S.; THOMAS, H.C. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *The Lancet*. London, v.350, n.9085, p.1142-43, 1997.
- THE LIVER CANCER STUDY GROUP IN JAPAN. Primary liver cancer in Japan. Sixth Report. *Cancer*, Philadelphia, v.60, n.6, p.1400-11, 1987.
- THIELE, D. L. Hepatitis B infection and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, London, v.98, n.6, p.1711-12, 1990.
- TIRIBELLI, C.; MELATO, M.; CROCÈ, L.S.; GIARELLI, L.; OKUDA, K.; OHNISHI, K. Prevalence of hepatocellular carcinoma and relation to cirrhosis: Comparison of two different cities of the world – Trieste, Italy, and Chiba, Japan. *Hepatology*, St Louis. v.10, n.6, p.998-1002, 1989.
- TONG, M.J.; EL-FARRA, N.; REIKES, A. R.; CO, R.L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v.332, n.22, p.1463-66, 1995.

- TONG, M.J.; SUN, S-C; SCHAEFFER, B.T.; CHANG, N.K.; LO, K-J.; PETERS, R.L. Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.75, n.5, p.687-91, 1971.
- TRUANT, R.; ANTUNOVIC, J.; GREENBLATT, J.; PRIVES, C.; CROMLISH, J. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition of response element-directed transactivation. *Journal of Virology*, v.69, n.3, p.1851-59, 1995.
- TSAI, J-F.; CHANG, W-Y.; JENG, J-E.; HO, M-S.; LIN, Z-Y.; TSAI, J-H. Effects of hepatitis C and B viruses infection on the development of hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Virology*, New York, v.44, n.1, p.92-5, 1994.
- TSEGA, E.; NORDENFELT, E.; HANSON, B.C. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in Ethiopia where hepatitis B infection is hyperendemic. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, London, v.89, n.2, p.171-74, 1995.
- TSUKUMA, H.; HIYAMA, T.; OSHIMA, A.; SOBUE, T.; FUJIMOTO, I.; KASUGAI, H.; KOJIMA, J.; SASAKI, Y.; IMAOKA, S.; HORIUCHI, N. *et al*. A case-control study of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan. *International Journal of Cancer*, v.45, n.2, p.231-6, 1990.
- TSUKUMA, H.; HIYAMA, T.; TANAKA, S.; NAKAO, M.; YABUUCHI, T.; KITAMURA, T.; NAKAMISHI, K.; FUJIMOTO, I.; INOUE, A.; YAMAZAKI, H.; KAWASHIMA, T. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v.328, n.25, p.1797-1801, 1993.
- URASHIMA, T.; SAIGO, K.; KOBAYASHI, S.; IMASEKI, H.; MATSUBARA, H.; YOSHIO KOIDE, Y.; TAKEIDE, A.; KONDO, Y.; KOIKE, K. ISONO, K. Identification of hepatitis B virus integration in hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. Copenhagen, v.26, n.2, p.771-78, 1997.
- VOGEL, C.L.; ANTHONY, P.P.; MODY, N.; BARKER, L.F. Hepatitis-associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, London, v.2, n.7674, p.621-24, 1970.
- WANDS, J.R. & BLUM, H.E. Primary hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v.325, n.10, p.729-731, 1991.
- WHITE, Y.S.; JOHNSON, P. J.; DAVISON, F.; WILLIAMS, R. Frequency of hepatic HBV- DNA in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to serum HBV markers. *British Journal of Cancer*, London, v.61, n.6, p.909-12, 1990.
- WU, A.H.; SELL, S. Markers for hepatocellular carcinoma. *Immunology Series*, New York, v.53, p.403-22, 1990.

- YANO, M.; YATSUHASHI, H.; INOUE, O; HOGA, M. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan : role in chronic liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Melbourne, v.6, n.1, p.31-5, 1991.
- YAP, E.P.H.; COOPER, K.; MAHARAJ, B.; MCGEE, J.O'D. p53 Codon 240 hot-spot mutation in HBV-negative hepatocellular carcinoma. *Lancet*, London, v.341, n. 8839, p.251-52, 1993.
- YEN, F.S. & SHEN, K.N. Epidemiology and early diagnosis of primary liver cancer in China. *Advances In Cancer Research*, New York, v.47, p.297-329, 1986.
- YU, M.W.; CHEN, C.J. Elevated serum testosterone levels risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Research*, Philadelphia, v.53, n.4, p.790-4, 1993.
- YU-M.C.; TONG, M.J.; COURSAGET, P.;ROSS, R.K.; GOVINDARAJAN, S.; HENDERSON, B.E. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Journal of National Cancer Institute*, Bethesda, v.82, n.12, p.1038-41, 1990.
- ZAMAN, S. N.; JOHNSON R. D.; JOHNSON, P.J.; MELIA, W. M.; PORTMANN, B. C.; WILLIAMS, R. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : prospective of 613 patients. *The Lancet*, London. v.1, n.8442, p.1357-59, 1985.
- ZAMAN, S.H ;JONHON,P.J.; WILLIAN, R. Hepatocellular carcinoma in immigrants to the United Kingdom. *Life Science*, Oxford, v.39, n.14, p.1287-90,1986.
- ZHOU, X.D; DETOLLA, L.;CUSTER, P.; LONDON,W.T. Iron, ferritin, Hepatitis B surface and core antigen in the livers of chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, Philadelphia, v.59, n.8, p.1430-1987, 1987.
- ZUCKERMAN, A. J.; HARRISON, T.J. Hepatitis B virus chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Postgraduate Medical Journal*, London, v. 63, n.2, p.13-19, 1987.

APÊNDICE

PROGRAMA DE HEPATOPATIAS CRÔNICAS (FSCMP – IEC – UFPA)

DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA
FICHA CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICACOD INDIV
DATA INVESTG

IDENTIFICAÇÃO

Nome sexo DN idade.....
 Local de nasc Estado
 Etnia profissão estado civil
 Procedência Estado.....
 Residência fone.....
 Hospital enfermaria leito.....
 Registro data INT data ALT.....

RESIDÊNCIAS ANTERIORES

Local / estado	período
.....
.....
.....
.....

ANTECEDENTES

- Tem informações ? (sim) (não)
- Etilismo (sim) (não) QDE ml / etanol puro / dia
- Tempo anos tipo (S) de bebida (s)
- Passado de hepatite (sim) (não) data / /
- História de transfusões (sim) (não) data / /
- Politransfusões (sim) (não) Por que ?
- Homossexual (sim) (não) heterossexual promíscuo (sim) (não)
- Toxicômano (sim) (não)
- Cirurgia (sim) (não)
- Medicação hepatotóxica (sim) (não) qual
- Medicina natural (sim) (não) qual
- Internações anteriores por doença hepática crônica (sim) (não) quantas vezes

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Doença hepática crônica na família (sim) (não)
- Qual a causa (HBV - HCV - álcool - ignora - outras)
- relação de parentesco

QUADRO CLÍNICO

- queixa principal
- início dos sintomas data / (mês / ano)

- outras doenças presentes : (diabetes - Hipertensão - ICC - IRC - hanseníase - LES - sequelas - outras)

Sintomas e sinais

Febre - astenia - artralgia (flogose - oligoarticular - poliarticular) - anorexia - emagrecimento - diarreia - alteração visual (ceratoconjuntivite seca - íveite - glaucoma - outras) - alteração da consciência (agitação - sonolência - inverção do sono - incoordenação motora - flapping - coma) - edema periférico - telangectasia - eritema palmar - circulação colateral - hemorragia cutâneo mucosa - hematêmese - melena - icterícia - palidez - colúria - baqueteamento - xantoma - xantelasmas - prurido - insuficiência renal - dor abdominal .

Observações dos sinais e sintomas encontrados :

.....

Exames físico (observações adicionais)

.....

Fígado palpável (sim) (não) quantos cm do rebordo costal direito

Baço palpável (sim) (não) tipo 1 - 2 - 3 - 4

Ascite (sim) (não)

- detectável a inspeção (sim) (não)
- detectável a palpação (sim) (não)
- detectável por imagenologia (sim) (não)
- hemorrágica (sim) (não)
- controlada só com dieta (sim) (não)
- controlada com tratamento clínico regular (sim) (não)
- rebelde ao tratamento (sim) (não)

Estado de nutrição (bom - regular - mal)

Severidade da doença

- sem sintomas que restringem a atividade ()
- com restrição da atividade ()
- incapacitante ()
-

EXAMES COMPLEMENTARES

Endoscopia (sim) (não)

- varizes de esôfago (sim) (não)
- pequeno - médio - grosso calibre

Ultrasonografia abdominal (sim) (Não)

(hepatomegalia - fígado reduzido - homogêneo - heterogêneo - ascite - dilatação da veia porta - esplenomegalia - processo expansivo - outros

.....

 Tomografia (sim) (não)

Biópsia hepática (sim) (não)

Diagn. Histopatológico

Laboratório

BT BD BI AST ALT FA GGT
 ALB GLOB URÉIA CREAT. GLIC.
 Hm HT HB LEUC.
 PLAQ TP TAP AFP

SOROLOGIA

HBsAg HBeAg anti-HBc antiHBe anti-HBs
 Anti-HBc IgM Anti- HCV anti- HD

HBV-DNA carga viral

HCV RNA Carga viral

ANA AMA KLMI

ÒBITO (SIM) (NÃO) DATA / /

CAUSA

COMPLICAÇÕES (SIM) (NÃO)

1. infecção (sim) (não)

local (digest - cutânea - genit-urin - periton - resp - sepse - outras)

procedência (comunitária - hospitalar) evolução (cura - óbito)

dignóstico (clínico - laboratorial) cultura

2. hemorragia (sim) (não)

tipo - digestiva (hematêmese - melena - outras - duas) gengival - epistaxe

renal - pulmonar - outras

gravidade (leve- moderada - grave) evolução (cura - óbito)

3. encefalopatia (sim) (Não)

grau (1 2 3 4) evolução (cura - óbito)

4. insuficiência renal (sim) (não)

tipo (oligúrica - anúrica - poliúrica) evolução (cura - óbito)

5. hipoglicemia (sim) (não)

tipo (leve moderada grave) (evolução cura - óbito)

DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA : sim () não ()

Classificação de Child-Pugh

	1 ponto	2 pontos	3 pontos	Total
Ascite	ausente	Leve / moderada	Tensa	
Encefalopatia	Ausente	Graus I / II	Graus III / IV	
Albumina	> 3,5 g/dl	3,0 - 3,5 g/dl	<3,0 g/ dl	
Bilirrubina	<2,0 g /dl	2,0 - 3,0 g /dl	> 3,0 g /dl	
TP (Seg > controle Ou TAP	< 4 Seg ou TAP \geq 70%	4 a 6 Seg ou TAP 40 a 70%	> 6 Seg ou TAP < 40%	
Classificação				

CHILD A = 5 a 6 pontos
CHILD B = 7 a 9 pontos
CHILD C = 10 a 15 pontos

