



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO
ADULTO E DO IDOSO.

**OCORRÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE G EM
PACIENTES COM CARCINOMA
HEPATOCELULAR EM PERNAMBUCO**

GUSTAVO JOSÉ CARNEIRO LEÃO FILHO

RECIFE 2006

GUSTAVO JOSÉ CARNEIRO LEÃO FILHO

**OCORRÊNCIA DO VÍRUS DA HEPATITE G EM
PACIENTES COM CARCINOMA
HEPATOCELULAR EM PERNAMBUCO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção o grau de Mestre.

ORIENTADOR: EDMUNDO PESSOA DE ALMEIDA LOPES NETO

RECIFE 2006

Leão Filho, Gustavo José Carneiro

Ocorrência do vírus da hepatite G em pacientes com carcinoma hepatocelular em Pernambuco / Gustavo José Carneiro Leão Filho. – Recife : O Autor, 2006.

64 folhas : il., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde do Adulto e do Idoso, 2006.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Ciências da saúde – Medicina interna. 2. Carcinoma hepatocelular – Vírus da hepatite G, Pernambuco – Frequência e ocorrência – Hepatite B e C – Co-infecção – Estudo descritivo – Série de casos. I. Título.

616.36

CDU (2.ed.)

UFPE

616.3623

CDD (22.ed.)

BC2006-

149



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE GUSTAVO JOSÉ CARNEIRO LEÃO FILHO,
ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO,
TURMA INICIADA EM 2004 (DOIS MIL E QUATRO)**

Às nove horas, do dia vinte de fevereiro de dois mil e seis, na sala Murilo La Grecca - CCS tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Edmundo Pessoa Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, do mestrando Gustavo José Carneiro Leão Filho, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Fernando Tarciso Miranda Cordeiro**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho**, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE e **Dr. José Ricardo Barros Pernambuco**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **"Ocorrência do Vírus da Hepatite G em Pacientes com Carcinoma Hepatocelular em Pernambuco"**, tendo como orientador o Prof. Dr. Edmundo Pessoa Almeida Lopes Neto, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: "Aprovado". Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 20 de fevereiro de 2006.

Prof. Dr. Fernando Tarciso Miranda Cordeiro (Presidente)

Prof^a Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Prof. Dr. José Ricardo Barros Pernambuco

DEDICO ESTE TRABALHO:

Aos meus pais, Etiene e Gustavo;

Que me são exemplos de união, verdade,
força e amor.

A minha querida esposa Fabiana e meu amado filho Pedro;

Pela alegria e felicidade que me
proporcionam todos os dias.

Aos meus irmãos e sobrinhos;

Pela cumplicidade e apoio.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes,

meio e fim deste estudo;

Ao meu orientador, Prof^o Dr. Edmundo Pessoa de Almeida
Lopes Neto,

pela lealdade, paciência, experiência e,
sobretudo, amizade;

Aos co-orientadores, Dra. Ana Lúcia Coutinho e Dr. Eduardo
Sampaio de Siqueira,

pelas reuniões e sugestões conferidas;

Aos Profs. Antônio Eduardo B. Silva e Maria Lúcia G. Ferraz,

pela gentileza na realização da pesquisa do
ARN/VHG no Laboratório de Hepatite da
Disciplina de Gastroenterologia da
EPM/UNIFESP;

Aos professores, funcionários e colegas do Mestrado em
Medicina Interna,

pela alegria e cumplicidade;

Aos professores, preceptores, residentes e internos da
Disciplina Gastroenterologia UFPE,

pela cooperação;

A todos que compõem o setor de endoscopia – LIKA – do
Hospital das Clínicas da UFPE,

que tanto colaboraram com nosso projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
I INTRODUÇÃO.....	17
II OBJETIVOS.....	25
III CASUÍSTICA E MÉTODO.....	26
3.1 LOCAL DA REALIZAÇÃO E AMOSTRAGEM DO ESTUDO.	26
3.2 DESENHO DO ESTUDO.....	26
3.3 OPERACIONALIZAÇÃO.....	27
3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
3.3.2 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO CHC.....	28
3.3.2.1 DOSAGEM DA AFP.....	28
3.3.2.2 MÉTODOS DE IMAGEM.....	28
3.3.2.3 BIÓPSIA HEPÁTICA.....	29
3.3.2.4 DIAGNÓSTICO DO CHC.....	30
3.3.3 EXAMES LABORATORIAIS	30
3.3.4 DIAGNÓSTICO DO VÍRUS DA HEPATITE G.....	31
3.3.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS ANALISADAS.....	32
3.3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
IV RESULTADOS.....	35
V DISCUSSÃO.....	44
VI CONCLUSÕES.....	50
VII ANEXOS.....	51
VIII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

Lista de abreviatura e siglas

ADN	ácido desoxirribonucléico
AFP	alfa-feto proteína
AgHBs	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ALB	albumina
ALT	alanina aminotransferase
Anti-HBc	anticorpo do <i>core</i> da hepatite B
Anti-HBs	anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B
Anti-VHC	anticorpo contra o vírus da hepatite C
ARN	ácido ribonucléico
AST	aspartato amino transferase
AT	atividade de protrombina
BD	bilirrubina direta
BT	bilirrubina total
CHC	carcinoma hepatocelular
DP	desvio padrão
EPM	Escola Paulista de Medicina
FA	fosfatase alcalina
HC	Hospital das Clínicas
Hepatite A – E	hepatite A, B, C, D e E
MEIA	enzimaimunoensaio com microparticulas
n	número
NS	não significante.
OMS	Organização Mundial de Saúde.

PCR	reação em cadeia da polimerase
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
VHGB-C	vírus da hepatite GB - c
VHG	vírus da hepatite G

LISTA DE TABELAS

TABELA I - Antecedentes pessoais de 32 pacientes com carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 1996 a 99

TABELA II - Distribuição dos valores médios e percentuais de alterações dos exames laboratoriais em 32 pacientes com CHC.

TABELA III - Distribuição de acordo com a presença de marcadores sorológicos e/ou genoma virais dos 32 pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

TABELA IV - Distribuição dos valores médios e percentual de alterações dos exames laboratoriais de acordo com a positividade para o VHG.

TABELA V – Prevalência do VHG em pacientes portadores do CHC em alguns países.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO I - Distribuição de acordo com a faixa etária de 32 pacientes com carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clinicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

GRÁFICO II - Distribuição de acordo com o sexo de 32 pacientes com carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clinicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

GRÁFICO III - Distribuição dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B, do vírus da hepatite C e do genoma do vírus da hepatite G em 32 pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clinicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

.

RESUMO

Os vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC) são os principais agentes envolvidos na origem e desenvolvimento do Carcinoma Hepatocelular (CHC), variando de relevância de acordo com áreas geográficas. Alguns casos não apresentam etiologia definida, sendo designados como de origem criptogênica. A partir de relatos de casos novos, possíveis agentes são freqüentemente aventados na literatura internacional, principalmente os de natureza infecciosa. Dentre eles encontra-se o Vírus da Hepatite G (VHG).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência do VHG em pacientes com carcinoma hepatocelular em Pernambuco. O desenho do estudo foi o descritivo do tipo série de casos, incluindo-se 32 pacientes portadores de CHC atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre junho de 1996 e julho de 1999, que preencheram os critérios de inclusão e dispunham de amostras sanguíneas armazenadas em soroteca, sendo realizando detecção do ARN do VHG pelo método da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Os dados foram coletados em ficha previamente elaborada, contendo dados clínicos e de exames complementares.

A idade média dos pacientes foi 58 anos, sendo 63% do sexo masculino. Vinte e oito dos 32 pacientes – 88% - apresentaram cirrose hepática, com a seguinte distribuição na classificação de Child-Pugh: A = 8, B = 14, C = 6. A pesquisa dos marcadores e/ou genomas virais foi positiva em 26 pacientes (81%), sendo o VHG presente em 9 casos (28%), entretanto em apenas um dos casos de forma isolada. Não houve diferenças nas características clínico-

epidemiológicas e laboratoriais entre os pacientes positivos ou negativos para o VHG. Em conclusão, este estudo clínico-epidemiológico revelou que, na casuística avaliada, a maioria dos casos de CHC esteve relacionada aos vírus das hepatites B, C ou G. Isoladamente, entretanto, o genoma do vírus da hepatite G foi detectado em apenas um paciente.

VII - ABSTRACT

Hepatitis B and hepatitis C viruses are the main agents involved in the origin and development of Hepatocellular Carcinoma (HCC) whether predominance varies accordingly with geographic areas. Some of the cases do not have a definitive aetiology, been called as cryptogenic. According to new cases reports, possible agents are often acknowledged by international literature, in special those with infectious aetiology, like Hepatitis G virus. The goal of this study is to evaluate the frequency of Hepatitis G virus in patients with HCC in Pernambuco, Brazil. This is a descriptive cases series study done with 32 patients at Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, between June of 1996 and July of 1999, after fulfilling of the inclusion criteria. Samples of the serum had been submitted for detection of the RNA/HGV by Polimerase Chain Reaction (PCR) method. The data had been collected through charts previously elaborated, with clinical and laboratory data. The average age was 58 years, being 63% male. Twenty and eight from 32 patients - 88% - had hepatic cirrhosis with the following Child Pugh classification: A = 8, B= 14, C=16. The presence of viral markers was positive in 26 patients (81%), being hepatitis G virus present in 9 cases (28%), however only in one case as an isolated form. There were no epidemiological or laboratorial differences between positives and negatives for hepatitis G virus. In conclusion, this study observed that, in the population studied, the majority of Hepatocellular Carcinoma cases are related with hepatitis B, C and/or G virus. In isolation form, however, the VHG was detected in only one

patient.

I INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias mais presente no mundo atual, com incidência estimada em 300.000 a 1.000.000 de novos casos ao ano, responsável por cerca de 4,1% de todas as neoplasias malignas na humanidade (WHO, 2001; MARRERO, 2005).

Os continentes Asiático e Africano concentram elevadas taxas de prevalência do CHC, atingindo picos de 200 casos para cada 100.000 habitantes (DIENSTAG, 2001). Em regiões economicamente desenvolvidas, como EUA e Europa Ocidental, a ocorrência é bem mais baixa, porém ainda bastante significativa, da ordem de dois a três casos por 100.000 habitantes (KAPLAN, 2003). Vale ressaltar que, nestas regiões, esses números são praticamente o dobro dos relatados nas décadas de 70 e 80 decorrentes em grande parte da elevação da incidência do vírus da hepatite C (VHC) que, segundo alguns autores, apresentará pico de incidência em 2015 (KAPLAN, 2003; WONG, 2000).

Os dados clínico-epidemiológicos brasileiros sobre o CHC são muito escassos, não havendo nenhuma publicação que retrate com fidelidade as nossas características e variações regionais a respeito da epidemiologia do câncer de fígado. Gonçalves et al, em 1997, relataram dados de um levantamento nacional no qual apontavam o vírus da hepatite B (VHB) e o VHC como fatores etiológicos principais, porém com alto percentual – 42% - de causa desconhecida.

Doença de prognóstico reservado, os portadores de CHC, na maioria dos casos, têm sobrevida média em 5 anos inferior a 5% (BOSCH, 1997;

KUDO, 2005). Em estudo Norte-Americano envolvendo 804 pacientes foi observada sobrevida média de 6,4 meses em portadores de lesão de alto grau de malignidade e 16,9 meses naqueles com tumores de baixo grau (MAHER, 1997). Tais dados ratificam a gravidade do prognóstico, com mortalidade anual próxima ao número de casos novos.

Na maior parte dos casos, o câncer primário de fígado desenvolve-se em pacientes com cirrose hepática (DEYER, 2005). Provavelmente isso explica porque o sexo masculino responde pela maioria dos casos dessa neoplasia, com freqüência de dois a três para cada mulher acometida, visto que os homens estão mais expostos aos principais fatores de risco para o aparecimento da cirrose, como ingestão excessiva de álcool e infecções virais - adquiridas por contato sexual, hemotransfusão e compartilhamento de agulhas e seringas (KEW, 1998; SHERMAN, 2005). Entretanto, estudos prospectivos entre pacientes cirróticos têm demonstrado ser o sexo masculino fator de risco independente para o desenvolvimento do CHC (BENVEGNI, 1994; CHIARAMONTE, 1999).

De uma maneira geral, qualquer processo, doença ou agente que agride o fígado de forma lenta e continuada ao longo dos anos, provocando alterações inflamatórias, regenerativas e estruturais nos hepatócitos – incluindo seu genoma – será considerado como fator de risco ao desenvolvimento do hepatocarcinoma (SHERMAN, 2005). O VHB e o VHC, o consumo acentuado de etanol, à exposição a aflatoxina e a hemocromatose está entre os mais comuns (KEW, 1998). Outros mais raros, como a deficiência de α 1-antitripsina e a tirosinemia, também apresentam relação direta com o surgimento desse câncer (SHERMAN, 2005).

É bastante claro que o VHB e o VHC são os principais agentes envolvidos na hepatocarcinogênese, variando de relevância de acordo com áreas geográficas (CAHILL, 2004). Na China, por exemplo, a infecção crônica pelo VHB está presente em 80% dos casos de CHC, com importância menor para o VHC (YUAN, 2000). Ao contrário, no Japão, Espanha e Itália, consideradas regiões de risco intermediário, a hepatopatia crônica provocada pelo vírus C é o maior fator determinante ao desenvolvimento do CHC (OKUDA, 1997).

No Brasil, a correlação do vírus B e C e o hepatocarcinoma já é conhecida. Em estudo retrospectivo envolvendo oito estados e 287 pacientes, o AgHBs positivo foi encontrado em 41,6% e o anti-HVC, em 26,9%, com elevada prevalência do VHB no Pará, Bahia, Minas Gerais e Espírito Santo, enquanto o VHC predominou em São Paulo, Rio de Janeiro e estados do sul (GONÇALVES, 1997). Albuquerque, em Recife (1999), encontrou prevalência dos vírus B e/ou C em 74% de 61 pacientes com CHC, destes 32% com marcadores positivos para o VHB, 24% para o VHC e 16,4% para ambos.

Cerca de 10 a 15% dos casos de CHC não têm o fator etiológico completamente esclarecido, sendo genericamente designados como de origem criptogênica (VELAZQUEZ, 2003; HOLLINGSWORTH, 1998). A partir de relatos de casos, novos possíveis agentes são freqüentemente aventados na literatura internacional, principalmente os de natureza infecciosa.

Em meados da década de 90, Simons et al (1995) e Linnen et al (1996), quase que simultaneamente, descreveram estudos sobre a existência de dois novos vírus – genomas - em pacientes com hepatite, diferentes dos conhecidos tipos de A – E. Quando comparados, esses genomas

apresentaram similaridade em 85 a 90% dos nucleotídeos, e em 90% das seqüências de aminoácidos - com equivalência de 99% em regiões como a *helicase* e a *replicase* (SHIMODA, 1997); tais achados sugeriram tratar-se de um mesmo vírus, possivelmente isolados em locais diferentes (MATTOS, 1997). Desde então, o VHGB-c / VHG ou simplesmente vírus da Hepatite G (VHG) tem sido estudado do ponto de vista de biologia molecular, bem como sua possível correlação com hepatopatias e doenças sistêmicas (SATHAR, 2000; SAITOH, 2002).

Pertencente à família *Flaviviridae*, da qual faz parte o VHC, apresentando organização genômica similar, o VHG é constituído de uma única fita de ARN, com mais ou menos 9.400 nucleotídeos e cerca de 2.900 aminoácidos (SIMONS, 1995; LINNEN, 1996).

O VHG ainda não tem sua prevalência bem definida nas diversas regiões do mundo, mas estudos de viremia em doadores de sangue mostram variações na ocorrência dessa infecção desde 1 a 2% nos EUA a elevadas cifras em torno de 19% no sul da África (SATHAR, 2000). Em recente metanálise, Wiwanitki (2005) relatou, entre 13.610 hemodoadores de diversos países, 649 (4,76%) casos de positividade para o ARN/VHG, sem encontrar diferenças significantes entre caucasianos, asiáticos e negros.

Em pesquisas de prevalência realizadas no Sudeste Brasileiro, Lampe et al (1998) assim como Bassit et al (1997) relataram, respectivamente, 10 e 9% de positividade para o VHG em doadores de banco de sangue. Lyra et al (2005) detectaram a mesma prevalência – 9 a 10% - do VHG em pacientes com hepatite aguda A, B e não A-C comparando com hemodoadores assintomáticos. Em Recife, Vidal et al (2002) relataram 3,4% de positividade para o ARN/VHG em pacientes anti-VHC positivos.

A transmissão do VHG ocorre predominantemente por via hematogênica, sendo os pacientes politransfundidos, hemofílicos, em regime de hemodiálise e os usuários de drogas intravenosas considerados de alto risco (SATHAR, 2000).

Entretanto, devido à relevante prevalência do VHG na população geral e em doadores de sangue, principalmente em regiões economicamente pouco desenvolvidas, a via de contaminação sexual é apontada por muitos pesquisadores como efetiva na disseminação da infecção (BOURLET, 1999; IBANEZ, 1999). Dois estudos em homo/bissexuais e prostitutas, não usuários de drogas intravenosas, detectaram altos índices, 40 e 47% respectivamente, de ocorrência do VHG (SCALLAN, 1997; SATHAR, 2000).

A transmissão vertical (perinatal) parece também constituir importante forma de disseminação da doença (MOAVEN, 1996; VIAZOV, 1998). Todavia, a completa elucidação da transmissão viral não está inteiramente esclarecida.

Apesar da identificação do VHG há quase 10 anos, seu papel como patógeno ainda não está muito claro. A literatura é controversa ao relacionar o VHG com a agressão hepática.

Entre 22 casos de hepatite fulminante na Alemanha, o VHG foi encontrado em 11 deles, sendo que em seis destes o VHB também foi detectado. Nos outros cinco casos não foram identificados outros vírus hepatotróficos conhecidos (hepatite não A–E) além do VHG. Salienta-se uma prevalência regional de 4,7% do VHG entre doadores de sangue, utilizado no estudo como grupo controle (HERINGLAKE, 1996).

Brojer et al (1999) encontraram prevalência maior do VHG entre portadores de hepatite crônica (transaminases elevadas por mais de seis meses) quando comparados a doadores de sangue. Apesar da pequena amostra – oito pacientes - de portadores com hepatite aguda não A - C e VHG positivo, em 40% dos casos observou-se correlação dos níveis de viremia, soroconversão e sintomatologia clínica.

Correlação entre viremia isolada para o VHG e biópsia hepática demonstrou processo inflamatório portal leve em mais da metade dos pacientes e esteatose hepática em 78% dos casos (BJORKMAN, 2000).

Apesar da elevada prevalência do VHG em usuários de hemoderivados, alterações bioquímicas ou evidências de lesão hepática não foram mais freqüentes nos casos positivos (MOAVEN, 1996).

A co-infecção pelo VHG parece não agravar o curso das hepatites crônicas pelos vírus B ou C (MULLER, 1997). Pacientes portadores apenas do VHG e os co-infectados (VHC e VHG) não apresentam diferenças na apresentação clínica, títulos do VHC-ARN ou resposta ao tratamento com α -interferon (TANAKA, 1996).

Aparentemente o VHG não modificou a evolução da hepatite B ou C nos indivíduos em regime de hemodiálise ou, de forma isolada, relacionou-se à hepatite crônica nessa população (COLOMBATTO, 1996).

Dados disponíveis sugerem que a infecção pelo VHG parece não alterar a evolução do transplante hepático, mantendo pequena ou nenhuma relação com quadros de hepatite pós-transplante (FAN, 2002).

Sob a luz do conhecimento atual, as revisões de literatura tendem a classificar o VHG como um “indutor” menor da hepatite crônica e outras hepatopatias, não excluindo a possibilidade de que, sob certas circunstâncias, o vírus possa atuar de forma mais agressiva (COLOMBATTO, 1996).

O papel do VHG no desenvolvimento do CHC vem sendo avaliado. Estudos de prevalência realizados no Japão demonstraram baixa correlação entre este agente e a neoplasia hepática. Em Tóquio, entre 111 pacientes com CHC, encontrou-se prevalência do VHG em 9,9% dos casos, sempre associado aos vírus B e/ou C da hepatite (KANDA, 1997).

Três estudos caso-controles merecem especial destaque. Em um deles, Lightfoot et al (1997) compararam a frequência de ARN/VHG em um grupo de 167 pacientes negros Sul-Africanos com CHC com o mesmo número de controles, não encontrando diferença entre os dois grupos em relação ao desenvolvimento do hepatocarcinoma.

De forma conflitante, porém, Yuan et al (1999), estudando 144 pacientes de Los Angeles, EUA, não asiáticos, portadores de CHC e 252 controles, encontraram um risco 5,4 vezes maior de aparecimento do CHC nos pacientes com infecção crônica pelo VHG independente dos efeitos das

infecções pelos vírus B e C. Dados semelhantes foram obtidos por Tagger et al (1997) na Brescia, Itália, estudando 170 portadores de CHC e 306 controles apontaram risco relativo de 7,3 para os casos (IC 95%, 1,7 - 30,6, p = 0.009).

Aquele mesmo autor, entretanto, publicou em 2000 o único trabalho prospectivo tipo *coorte*, envolvendo 18.244 homens chineses, com detecção de 127 casos de CHC. Na comparação com 660 controles, não foi evidenciada nenhuma associação entre positividade para ARN/VHG e risco de hepatocarcinoma (YUAN, 2000).

No Brasil, no estudo de Gonçalves et al (1997) foi verificado que quase metade dos casos de CHC não estavam relacionados aos vírus B ou C.

Diante do exposto, parece não estar esclarecido se a infecção pelo VHG desempenha algum papel no desenvolvimento do CHC. A evidência de um risco mais elevado de desenvolvimento do CHC em pacientes com positividade para o ARN/VHG descrita por Yuan et al (1999) e Tagger et al (1997), e, por outro lado, o alto percentual de pacientes com CHC no Brasil sem fatores de risco evidentes para a doença, justificaram a elaboração de pesquisa visando investigar essa associação. Além disso, em nosso meio, a associação do VHG e o CHC permanece desconhecida, não sendo encontradas referências a artigos publicados na literatura nacional.

II - OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Avaliar a ocorrência do vírus da hepatite G (VHG) em uma série de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) atendidos no Hospital das Clínicas de Recife.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes com CHC com marcadores positivos e negativos para o VHG.
- Verificar a ocorrência do ARN do VHG em pacientes com CHC de forma isolada ou associada aos vírus da hepatite B e C.

III – CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 – CASUÍSTICA

3.1.1 –LOCAL DA REALIZAÇÃO E AMOSTRAGEM DO ESTUDO

O universo de observação e análise dessa pesquisa abrangeu pacientes com diagnóstico de CHC atendidos, entre junho de 1996 a julho de 1999, nos ambulatórios ou enfermarias de Clínica Médica, Cirurgia ou Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Sessenta e um pacientes preencheram os critérios diagnósticos e participaram do protocolo maior “DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA HEPATOCELULAR”. Para o presente estudo, considerou-se uma série 32 paciente cujos soros sanguíneos estavam disponíveis e armazenados em soroteca.

3.2 – MÉTODO

3.2.1 – DESENHO DO ESTUDO

O estudo definido foi descritivo, do tipo série de casos, onde procuramos descrever as características dos membros de cada grupo, e sua distribuição na população/ amostra (EBRAHIM, 1996).

3.2.2 – OPERACIONALIZAÇÃO

Os pacientes foram submetidos à investigação diagnóstica e, uma vez, preenchidos os critérios de inclusão, solicitados a participar do estudo. Após autorização escrita, coletaram-se as informações através de anamnese, exame clínico e dados do prontuário, de onde se obteve identificação do paciente, naturalidade, procedência e antecedentes pessoais.

Tais informações acima descritas fazem parte de projeto maior intitulado: DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA HEPATOCELULAR, aprovado pela comissão de ética do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco. O soro dos pacientes para identificação do vírus da hepatite G encontrava-se disponível em soroteca (reservada para o projeto acima referido), fornecendo material para a realização desta pesquisa.

3.2.3 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com idade acima de 16 anos e diagnóstico firmado de carcinoma hepatocelular.

3.2.4 - CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO CHC

3.2.4.1 - DOSAGEM DA ALFA-FETO PROTEÍNA

Realizada por técnica de enzima-imunoensaio com microparticulas (MEIA). A determinação dos níveis séricos de AFP foi realizada no laboratório do HC-UFPE, utilizando-se estojos AxSym - ABBOTT. Níveis inferiores a 10 ng/mL foram considerados normais, enquanto valores acima de 400 ng/mL foram dados como específicos (MARINGHINI, 1988; LEONE, 2005).

Na presença de lesão focal ao estudo de imagem, através de ultrassom e/ou tomografia computadorizada, e títulos de AFP intermediários aos acima referidos (> 10 e < 400 ng/ml), o diagnóstico foi firmado por biópsia hepática ou por arteriografia, conforme descrito a seguir.

3.2.4.2 – MÉTODOS DE IMAGEM

Todos os pacientes foram submetidos a exame ultra-sonográfico, em tempo real, com equipamento tipo ALOKA-500, com transdutores lineares e convexas de frequência de 3,7 MHz, para fins de estudo do fígado, baço e vasos abdominais, objetivando-se o rastreamento de nódulos e lesões expansivas no fígado.

Utilizando-se equipamento Tomoscan-ACD, as Tomografias Computadorizadas Abdominais (TAC) foram realizadas com cortes de cinco mm através do fígado, antes e após infusão intravenosa de contraste iodado,

que foram indicadas para confirmação diagnóstica nos casos de lesões duvidosas ao ultra-som ou para melhor estadiamento naqueles com diagnóstico estabelecido.

Nos pacientes submetidos à arteriografia, o exame foi realizado com punção da artéria ilíaca seguindo a técnica de Seldinger (SELDINGER, 1953). Neoformação vascular, vasos bizaros e retenção de contraste iodado na lesão suspeita foram considerados os achados mais característicos para o diagnóstico de CHC. Infusão de Lipiodol®, com posterior realização de TAC (após 30 dias), foi realizada para fins de observar a retenção do óleo iodado na topografia da lesão que, quando presente, foi tida como confirmatória nos casos ainda com suspeita diagnóstica.

3.2.4.3 - BIÓPSIA HEPÁTICA E DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Após consentimento, nos pacientes que apresentavam condições laboratoriais permissivas (atividade enzimática acima de 60% e contagem de plaquetas acima de 70.000/ml), a biópsia hepática foi realizada. O procedimento por via per-cutânea foi guiado por ultra-som, utilizando-se agulha de biópsia do tipo Hepafix®, segundo técnica de Menghini (MENGHINI,1975), encaminhando-se o material fixado no formol a 10%, ao Departamento de Patologia do CCS da UFPE.

A biópsia hepática per-cutânea foi realizada a nível ambulatorial, permanecendo o paciente em observação por período de 6 horas, em decúbito lateral direito, sob controle da pressão arterial e frequência

cardíaca. Em alguns casos o material examinado foi obtido por via laparoscópica, permanecendo o paciente hospitalizado por, pelo menos, 24 horas.

Após fixação, corte e coloração (hematoxilina-eosina, tricômio de Masson e impregnação pela prata), o material foi analisado por patologista, utilizando-se a classificação de Edmondson e Sterne de diferenciação histológica para o diagnóstico do CHC (EDMONDSON, 1983).

3.2.4.4. – DIAGNÓSTICO DO HEPATOCARCINOMA

Para o diagnóstico do CHC utilizou-se a presença de lesão hepática sugestiva identificada por método de imagem - USG e/ou TAC – associada à elevação da AFP acima de 400 ng/ml. Para níveis inferiores, era necessária confirmação histopatológica e/ou por arteriografia.

3.2.5. – EXAMES LABORATORIAIS

Os antígenos de superfície da hepatite B (HBsAg), bem como anticorpos anti-core (anti-HBc) foram detectados por técnica de MEIA (AxSym, ABBOTT-Chicago), e a pesquisa do anticorpo anti-VHC foi estabelecida por MEIA de terceira geração.

As aminotransferases, bilirrubinas total e frações, fosfatase alcalina, eletroforese de proteínas, bem como contagem de células sanguíneas e

tempo de protrombina foram realizados pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas, utilizando-se como valores normais:

Alanina aminotransferase (ALT) – até 53 U/L

Aspartato aminotransferase (AST) – até 40 U/L

Bilirrubina total – até 1,2 mg/dL

Fosfatase alcalina – até 92 U/L

Albumina – de 3,2 até 5,5 g/dL

Tempo de protrombina (TP) – até 3 segundos de diferença do plasma normal.

3.2.6. – DIAGNÓSTICO DO VÍRUS DA HEPATITE G

A detecção do VHG foi realizada por técnica de biologia molecular, através da realização de Reação em Cadeia de Polimerase, utilizando a enzima transcriptase reversa (TR-RCP). Esse exame foi realizado no Laboratório de Hepatites da Escola Paulista de Medicina (EPM / UNIFESP).

3.2.7. – DEFINIÇÃO E DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS ANALISADAS

3.2.7.1 – Variável Dependente.

- ARN / VHG

3.2.7.2 – Variáveis Independentes.

- Sexo
- Idade: coletada como variável contínua, sendo posteriormente agrupada da seguinte forma: < 40, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 e >79 anos.
- Antecedentes pessoais: dados obtidos através do relato do paciente ou prontuário:
 - Passado de hemotransfusão – sim / não / não sabe
 - Passado de cirurgia - sim / não / não sabe
 - Uso de anticoncepcionais - usa / usou / nunca
 - Passado de etilismo -utilizou-se o termo habitual quando havia relato de consumo superior a 80 g ao dia para homens e 60 g para mulheres, categorizando-se como alcoolistas, quando a história estendia-se por mais de três anos (SILVA, 1990).
- Cirrose hepática foi considerada presente ou não, de acordo com os seguintes achados:
 - Sinais de falência hepática – icterícia, ascite, encefalopatia, hipoalbuminemia, deficiência de protrombina não responsiva à vitamina K.

- Hipertensão portal – evidenciada por aumento do calibre da veia porta e esplenomegalia ao ultra-som, além de varizes esofagianas à endoscopia.
- Alterações anatômicas do fígado – caracterizadas ao ultra-som por aumento ou redução do tamanho do órgão, irregularidade da superfície, bordas rombas, parênquima heterogêneo e irregularidade dos vasos supra-hepáticos.

Posteriormente, os pacientes foram agrupados segundo a classificação de Child-Pugh (Anexo II).

- Dados Laboratoriais:

- AST (u/l)
- ALT (u/l)
- FA (u/l)
- BT (mg/dl)
- BD (mg/dl)
- AFP (ng/ml - < 10, 10 a 100, 101 a 400 e > 400)
- TP (em seg.)
- Albumina (g/l)

3.2.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise das variáveis contínuas foi realizada utilizando-se o teste “t” de Student para comparação das médias e análises de significância.

A comparação das freqüências para análise das variáveis qualitativas foi conduzida utilizando-se o teste do qui-quadrado, reservando-se o teste exato de Fisher quando a freqüência esperada era menor que 5 em cada variável ou o número total inferior a 30.

Considerou-se o intervalo de confiança de 95% e um $p < 0,05$ para aceitação de diferenças nos testes de significância (KIRKWOOD, 1995).

IV – RESULTADOS

As características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e de imagens dos 32 pacientes encontram-se descritas a seguir.

4.1 – Idade

A idade média dos pacientes foi 58 ± 12 anos, variando entre 24 e 90 anos, com distribuição conforme Gráfico I.

4.2 – Sexo

Vinte pacientes eram do sexo masculino (62,5%) e 12 do feminino (37,5%), gerando proporção M/F de 1,6:1. Gráfico II.

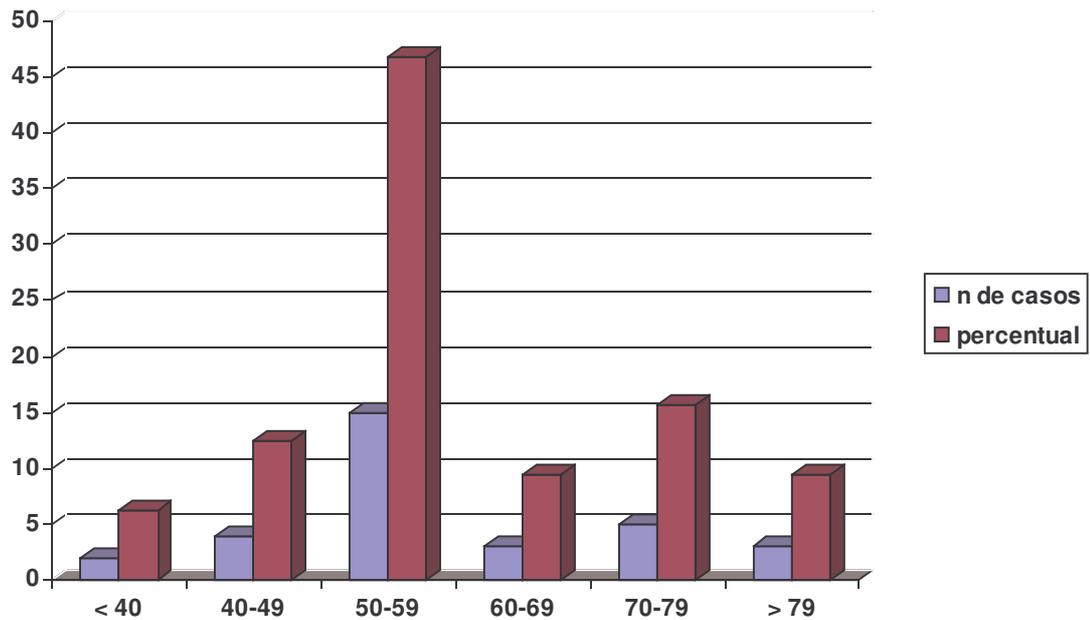


GRÁFICO I - Distribuição de acordo com a faixa etária de 32 pacientes com carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clinicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

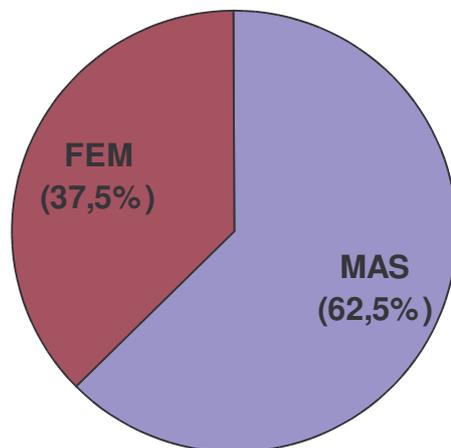


GRÁFICO II - Distribuição de acordo com o sexo de 32 pacientes com carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clinicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

4.3 – Antecedentes Pessoais

Vinte e um pacientes (65,6%) possuíam história de cirurgia prévia e em 12 (37,5%) havia passado de hemotransfusão. O consumo habitual de álcool foi observado em 16 (50%) pacientes, sendo todos do sexo masculino. Quatro mulheres referiram o uso de anticoncepcionais orais. Não foram observadas referências à utilização de drogas intravenosas (Tabela I).

TABELA I - Antecedentes pessoais de 32 pacientes com carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

ANTECEDENTES	N	(%)
HEMOTRANSFUSÃO	12	(37,5)
CIRURGIA	21	(65,6)
ANTICONCEPCIONAL	4	(33,3*)
ETILISMO HABITUAL	16	(50,0)

* Percentual referente as 12 pacientes do sexo feminino.

4.5 – CIRROSE HEPÁTICA

Entre os 32 pacientes, 28 (88%) apresentaram alterações clínico-laboratoriais ou histológicas sugestivas de cirrose hepática com relação de 2,1:1 entre homens e mulheres.

De acordo com a classificação de Child-Pugh, 8 (28%) foram agrupados como classe A, 14 (50%) como classe B e 6 (22%) como classe C (Gráfico III).

Todos os pacientes considerados alcoolistas habituais apresentaram alterações clínico-laboratoriais de cirrose hepática.

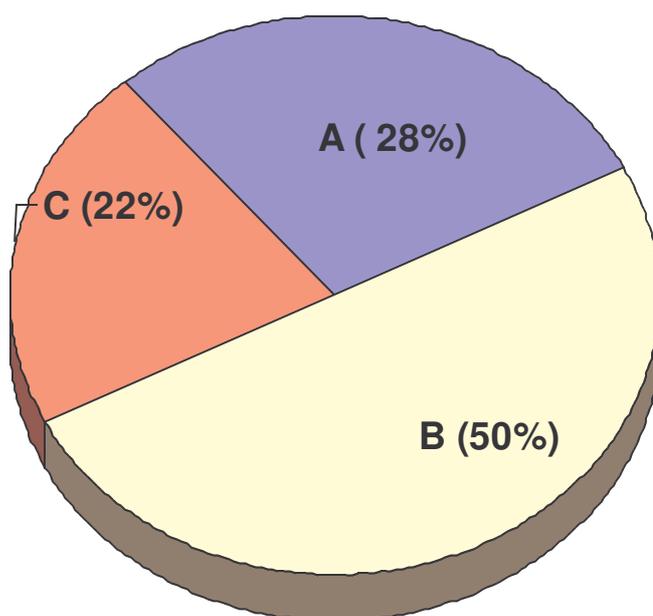


GRÁFICO III - Distribuição de acordo com a classificação de Child-Pugh de 28 pacientes com cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

4.6 – EXAMES LABORATORIAIS

Enquanto a albumina sérica esteve normal em apenas seis (18%) dos 32 pacientes, o tempo de protrombina permaneceu dentro da faixa de normalidade – retardo menor que 3 segundos do plasma normal - em 25 (81%) dos casos.

As enzimas hepáticas AST e ALT elevaram-se em 28 (87%) e 22 (68%) dos pacientes, respectivamente. A fosfatase alcalina, dosada em 31 pacientes, foi normal em apenas um deles (3%).

Os títulos de AFP apresentaram ampla variação. Em cinco pacientes (16%) os valores foram inferiores a 10 ng/mL, enquanto que 16 casos (50%) exibiram títulos acima dos 400 ng/mL (Tabela II).

TABELA II - Distribuição dos valores médios e percentuais de alterações dos exames laboratoriais em 32 pacientes com CHC.

EXAMES	Normal		Alterado	
	N	(%)	N	(%)
AST (U/L)	4	(13,0)	28	(87,0)
ALT (U/L)	10	(32,0)	22	(68,0)
BT (mg/dl)	15	(47,0)	17	(53,0)
BD (mg/dl)	14	(44,0)	18	(56,0)
FA (U/L)*	1	(3,2)	30	(96,7)
ALB (g/L)	6	(18,0)	26	(82,0)
TP (s)*	26	(82,0)	6	(18,0)
AFP (ng/mL)**	5	(15,6)	16	(50,0)

* Apenas 31 casos com dosagem sérica de FA e TP.** AFP normal abaixo de 10 e específico acima de 400.

4.8 – MARCADORES VIRAIS

Dos 32 pacientes estudados, 26 (81%) apresentaram marcadores virais positivos ou a presença do genoma de um ou mais vírus da hepatite, observando-se marcadores dos vírus B e/ou C em 25 deles (78%). Gráfico III.

O VHG foi observado em 9 (28%) dos 32 pacientes, porém em apenas um (3%) caso esteve presente de forma isolada, sem co-infecção dos vírus B e C, conforme Tabela III.

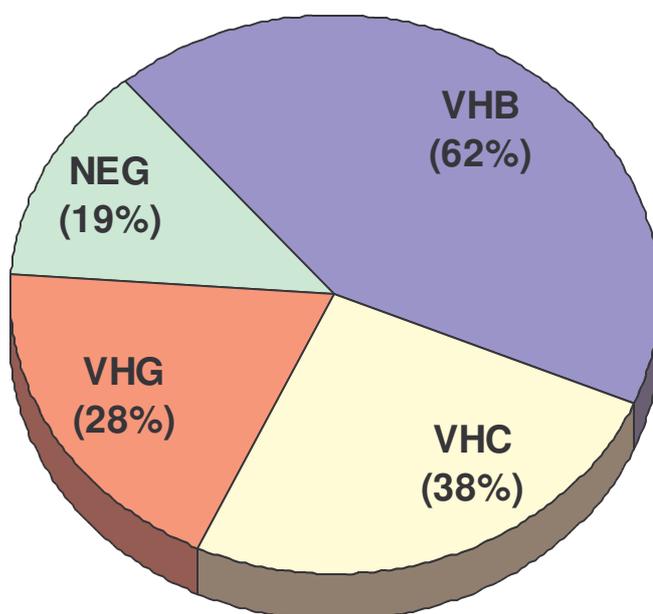


GRÁFICO III - Distribuição dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B, do vírus da hepatite C e do genoma do vírus da hepatite G em 32 pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

TABELA III - Distribuição de acordo com o sexo e presença de marcadores sorológicos e/ou genoma virais dos 32 pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, avaliados no Hospital das Clínicas da UFPE, no período de 1996 a 99.

Marcadores	M/F	N	(%)
VHB	4/4	8	(25%)
VHB+VHC	4/1	5	(16%)
VHB+VHG	4/1	5	(16%)
VHC	2/2	4	(12%)
VHC+VHG	1/0	1	(3%)
VHG	0/1	1	(3%)
VHB+VHC+VHG	2/0	2	(6%)
NEGATIVO	3/3	6	(19%)
TOTAL	20/12	32	(100%)

4.9 – PREVALÊNCIA DO VHG.

Dos nove portadores do VHG, sete (78%) eram do sexo masculino, com média de 57 anos, três apresentaram cirurgia prévia (33,3%), dois referiam história de hemotransusão (22,2%). Consumo de álcool de forma habitual foi encontrado em cinco pacientes (55,6%) e cirrose hepática em oito (88,9%). Por outro lado, entre os portadores de CHC com pesquisa do VHG negativa, 57% eram homens, 58,4 anos de média, 78% referiam história de cirurgia prévia, 43% de hemotransusão, 56% de alcoolismo habitual e 87% apresentavam sinais de cirrose hepática.

Em relação aos dados laboratoriais, chama-se atenção ao fato de que todos os pacientes positivos para o ARN/VHG apresentaram níveis de FA superiores aos valores de referência normal.

Quando comparados os dois grupos (positividade HGV) não houve diferença estatística direta entre eles, em relação ao sexo, idade, hemotransusão, consumo etílico, detecção de cirrose hepática, bem como alterações dos dados laboratoriais. Tabela IV.

TABELA IV - Distribuição dos valores médios e percentuais de alterações dos exames laboratoriais de acordo com a positividade para o VHG.

	VHG POSITIVO		VHG NEGATIVO		P
	(9)		(23)		
	n	(%)	n	(%)	
IDADE (MÉDIA)*	57 ± 17		58 ± 13		NS
MASCULINO	7	(78)	13	(56)	NS
FEMININO	2	(22)	10	(44)	NS
CIRURGIA	3	(33)	18	(78)	NS
HEMOTRANSF.	2	(22)	10	(44)	NS
ÁLCOOL**	5	(55)	13	(56)	NS
CIRROSE	8	(89)	20	(82)	NS
AST*	240 ± 255		138 ± 97		0,27
ALT*	73 ± 62		77 ± 80		0,87
BT	1,46 ± 0,83		1,96 ± 1,91		0,45
BD	0,80 ± 0,60		1,24 ± 1,67		0,45
FA*	421 ± 379		322 ± 225		0,36
AFP*	746 ± 466		494 ± 503		0,20
ALBUMINA*	3,0 ± 0,6		2,9 ± 0,6		0,59
TP*	1,2"± 1,3		2,2"± 1,6"		0,11

* Considerando-se média ± DP.

** Etilismo Habitual: ingestão diária de álcool maior que 80g para homens e 60g para mulheres.

V – DISCUSSÃO

A associação entre infecção crônica pelos vírus das hepatites B e C com o desenvolvimento de CHC encontra-se bastante estabelecida por estudos clínicos, epidemiológicos e biomoleculares. O processo inflamatório prolongado sobre o hepatócito decorrente das infecções virais, bem como induções mutagênicas - por inclusão do ADN do VHB ao do hospedeiro - desempenham relevante papel no desenvolvimento dessa neoplasia (SHERMAN, 2005).

A grande maioria dos casos de CHC nos pacientes com VHC ocorre na presença de cirrose e raramente em pacientes com infecção crônica pelo VHC sem cirrose, sugerindo que o VHC não seja diretamente carcinogênico (DE MITRI, 1995; SILINI, 1996; ZEIN, 1996).

No Brasil são poucos os estudos sobre o CHC. A incidência dessa neoplasia é desconhecida, aparentemente apresentando grande variação regional. Em estudos de prevalência realizados por necropsia, observou-se variação de 0,57 a 2% (CARVALHO, 1954; PEREIRA, 1977). A associação da neoplasia com os vírus da hepatite também apresentaram variações regionais, com os poucos estudos revelando correlação em torno de 75% com VHB e/ou VHC (GONÇALVES, 1997).

Por outro lado, cerca de 15% dos casos confirmados de CHC não apresentam marcadores sorológicos virais conhecidos (VELAZQUEZ, 2003; HOLLINGSWORTH, 1998). No Brasil, Gonçalves et al (1997) já chamaram atenção da elevada proporção - 47% - de casos de CHC com sorologia negativa para VHB e VHC, sugerindo atuação de outros prováveis agentes

cancerígenos, como a aflatoxina.

Em meados da década de 90, Simons et al e Linnen et al apresentaram à comunidade médica a existência de um novo vírus causador de hepatite, diferente dos até então conhecidos, o VHG (SIMONS, 1995; LINNEN, 1995). A partir daí, surgiram várias pesquisas tentando relacionar o VHG à agressão hepática, com imediata suposição de que se poderia estar diante de um agente potencial hepatocarcinogênico (KANANDA, 1997; LIGHTFOOT, 1997; YUAN, 2000; XUEZHONG, 2000).

No Brasil, alguns estudos de prevalência do VHG foram publicados nos últimos anos: Bassit et al analisaram amostras sanguíneas de 200 hemodoadores sadios e assintomáticos, encontrando 9% de positividade para o VHG; Lampe et al estudando 87 hemodoadores e 137 hepatopatas crônicos, encontraram prevalência do vírus G em 10 e 13%, respectivamente; Lyra et al detectaram a mesma prevalência – 9 a 10% - do VHG em pacientes com hepatite aguda A, B e não A-C comparando com hemodoadores assintomáticos (BASSIT, 1997; LAMPE, 1998; LYRA, 2005). Em Pernambuco, Vidal et al relataram 3,4% de positividade para o ARN/VHG em pacientes anti-VHC positivos (VIDAL, 2002).

No presente estudo avaliamos a freqüência do VHG em pacientes portadores do CHC, não encontrando relato na literatura nacional de estudos similares.

A idade média dos 32 pacientes aqui estudados, 58 anos, foi similar a encontrada na literatura (WONG, 2000 YUAN, 2000). A distribuição por sexo, com relação M/F de 1,7:1, é próxima as das regiões de baixa ou intermediária prevalência do CHC (GONÇALVES, 1997; KAPLAN, 2003).

Entre os pacientes VHG positivos, a média de idade se manteve em torno de 58 anos, entretanto a distribuição por sexo aumentou para 3,5: 1, contra 1,3:1 dos pacientes negativos para o VHG.

Não foram observadas, nesta pesquisa, relações diretas entre os pacientes VHG positivos e os antecedentes de passado cirúrgico ou hemotransfusão prévia. Essa ausência de associação ocorreu, provavelmente, pelo pequeno número de pacientes desta série, visto que a contaminação hematogênica é sem dúvidas a forma mais efetiva de transmissão do VHG.

Dos pacientes estudados na nossa casuística, o consumo habitual de álcool foi observado em 50% dos casos, maior que a média nacional em portadores de CHC, 37% (GONÇALVES, 1997). Nos portadores do vírus G, 60% consumiam bebida alcoólica de forma intensa, porém sem relação estatística significativa ($p = 0,28$; IC 0,28 – 6,4).

Dos dados laboratoriais, a elevação das aminotransferases na maioria dos pacientes, com predomínio da AST sobre ALT, além da hipoalbuminemia em 85% dos casos, decorreram provavelmente da presença de doença hepática avançada – com distorção da arquitetura lobular e caquexia pelo próprio tumor (BRANDÃO, 1995; SHERLOCK, 1997). Não houve, entretanto, diferenças significantes entre os pacientes com e sem o VHG.

Cerca de 97% dos pacientes apresentaram elevação da FA, com média de 348 U/L. Níveis elevados desta enzima em pacientes com CHC podem ser explicados de duas formas: em decorrência do aumento de produção pelos hepatócitos induzidos pelas células neoplásicas, ou pela presença de obstruções parciais de pequenos ductos biliares provocadas

pela massa tumoral, também conhecida por “efeito de massa” (BRANDÃO, 1995; ALBUQUERQUE, 1999).

Os títulos médios de AFP apresentaram-se acima dos 400 ng/ml em metade dos pacientes, sem diferenças entre os perfis virais. Cabe ressaltar que, devido a capacidade de leitura do equipamento utilizado (AxSym) obrigar a fixação do limite superior da AFP em 1050 ng/ml, possivelmente essa média está subvalorizada.

Salienta-se ainda o baixo percentual de pacientes com AFP normal (abaixo de 10 ng/ml) 16%, comparado à literatura internacional, cerca de 30% (MARINGHINI, 1998). Esses dados encontrados no presente estudo, talvez sejam decorrentes do pequeno número de pacientes com biópsia para confirmar o CHC e à necessidade da elevação da AFP como critério de inclusão em nosso estudo.

A cirrose hepática foi detectada em 88% dos 32 pacientes portadores do CHC nesta série, estando associada em 78% dos casos aos vírus B e C.

No presente estudo os marcadores virais para VHB, VHC e o ARN do VHG estiveram presentes em 81% dos 32 pacientes portadores de CHC estudados. Vinte e cinco pacientes (78%) apresentaram sorologia positiva para os vírus B e/ou C.

É importante ressaltar que foi considerada sorologia positiva para o VHB não somente a presença do antígeno de superfície viral, AgHBs, mas também o anticorpo contra a proteína *core*, anti-HBc. Isso decorreu do fato de que as publicações recentes têm enfatizado que, apesar de menor risco de desenvolvimento do CHC nos pacientes com “cura” sorológica – aparecimento do anti-HBs – comparados àqueles que persistem com viremia

circulante, a chance de aparecimento do tumor hepático ainda é maior que a da população geral (BRECHOT, 1998; MARUSAWA, 1999, YANO, 2002).

O VHG foi detectado em nove pacientes (28%), entretanto em apenas um caso de forma isolado (3%). A identificação de oito pacientes com o ARN do VHG em associação com o VHB e/ou VHC sugere que o VHG, neste estudo, tenha compartilhado as mesmas vias de contaminação dos outros dois agentes. Diante dessa possibilidade de coinfeção do VHG/VHB ou VHG/VHC, ou ainda, VHG/VHB/VHC, questiona-se a hipótese de potencialização do efeito oncogênico da associação de vírus, como ocorre na associação VHB/VHC. De fato, Fong et al (1991) revelaram que o risco de CHC seria mais elevado nos pacientes que apresentavam dupla infecção comparado aos monoinfectados. Nos oito casos de co-infecção, o VHG, diferentemente de estudos europeus e japoneses (HOLLINGSWORTH, 1998; KANDA, 1997), esteve mais associado com o VHB do que o VHC.

Esses valores de viremia isolada do VHG foram próximos à maioria dos estudos internacionais, a exceção de Xuezhong et al que, na cidade chinesa de Chengdu, encontrou ocorrência em 27% dos pacientes com CHC e 9% de positividade isolada (KANDA, 1997; TAGGER, 1997; LIGHTFOOT, 1997; YUAN 1999; YUAN, 2000; XUEZHONG, 2000). A Tabela V demonstra a ocorrência de marcadores do VHG em pacientes com carcinoma hepatocelular em alguns países, incluído agora os dados desta pesquisa.

TABELA V – Ocorrência do vírus da hepatite G (VHG) em pacientes portadores do CHC em alguns países.

País	Ano	Autor	n CHC	VHG TOTAL	HGV
					ISOLADO
JAPÃO	1997	KANDA	111	9%	00%
ITÁLIA	1997	TAGGER	170	4,7%	2,9%
ÁFRICA	1997	LIGHTFOOT	167	11,3%	ND
EUA	1999	YUAN	144	8,3%	ND
CHINA	2000	YUAN	127	3,1%	1,5%
CHINA	2000	XUEZHONG	124	27%	9%
BRASIL	2006	LEAO-FILHO	32	28%	3%

* ND – NÃO DISPONÍVEL

Em suma, na casuística aqui avaliada, a maioria dos pacientes com CHC atendidos no Hospital das Clínicas (UFPE) apresentou cirrose hepática (88%) e esteve relacionada aos vírus das hepatites B (62%), C (38%) e G (28%). De forma isolada, no entanto, o genoma do vírus da hepatite G foi detectado em apenas um dos sete pacientes que apresentavam marcadores virais negativos.

VI – CONCLUSÕES

- A ocorrência do ARN do VHG nos pacientes com carcinoma hepatocelular neste estudo foi de 28%, entretanto em apenas um caso de forma isolada.
- Não houve diferenças significativas entre os pacientes com CHC infectados ou não pelo VHG quanto a idade, sexo, presença de cirrose hepática, hemotransfusão, etilismo e cirurgia prévia.
- Também não houve diferenças nos níveis séricos das aminotransferases, fosfatase alcalina, albumina, alargamento do tempo de protrombina e dosagem da alfafetoproteína.
- Os marcadores e/ou genomas virais foram positivos em 26 pacientes (81%), sendo o VHB encontrado em 20 (62%) e o VHC em 12 (38%).

VII - ANEXOS

ANEXO I

PROTOCOLO CARCINOMA HEPATOCELULAR

NOME _____ RG _____

NASC. ____/____/____

SEXO _____ COR _____ NATURAL. _____

ENDER. _____ PROF. _____

ANTECEDENTES

TRANSFUSÃO _____ CIRURUGIA _____ TIPO _____

BANHOS DE RIO _____ LOCAL _____

ETILISMO _____ DROGAS IV _____ ANTIC. _____

EXAME FÍSICO

EST. GERAL _____ ESTIGMAS _____

ICTERÍCIA _____ TATOO _____ ENCEF./GRAU _____

FÍGADO _____ BAÇO _____ ASCITE _____

EXAMES AST _____ ALT _____ BT _____ BD _____ BI _____ FA _____

GGT _____ TP _____ CHILD _____ AFP _____

PROTIDOGRAMA _____

HBsAg _____ anti-HBc _____ anti-HCV _____ ARN/VHG _____

USG _____

TC/RMN _____

EDA _____

BIÓPSIA _____ DATA ____/____/____

METÁSTASES _____

ANEXO II

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH

	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
BILIRRUBINA(mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
ALBUMINA (g/dl)	> 3,5	3,5 – 2,8	< 2,8
PROTROMBINA (↑s)	1 – 3	4 - 6	> 6
ASCITE	AUSENTE	PEQUENA	MODERADA
ENCEFALOPATIA	AUSENTE	I - II	III – IV

(GRAU)

* CLASSES – A= 5 – 6 pontos; B= 7 – 9 pontos; C= 10 – 15 pontos

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, V.M.G. Prevalência de marcadores sorológicos da Hepatite B e da Hepatite C nos pacientes com Carcinoma Hepatocelular. Recife, 1999. [Dissertação de Mestrado]. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

ALPERT, E.; FELLER, E.R. Alfa-fetoprotein (AFP) in benign liver disease: evidence that normal liver regeneration does not induce AFP synthesis. Gastroenterology, v. 74, p. 856-858, 1978.

BASSIT, L.; KLETER, B.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; MAERTENS, G.; SABINO, E.; CHAMONE, D.; QUINT, W.; SAEZ-ALQUEZAR, A. Hepatitis G virus: prevalence and sequence analysis in blood donors of São Paulo, Brazil. Vox Sang, v. 74, p.83-7, 1997.

BENVEGNÚ, L.; FATTOVICH, G.; NOVENTA, F.; TREMOLADA, F.; CHEMELO, L.; CECCHETTO, A.; ET AL. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. CANCER, v. 74, p.2442-8, 1994.

BOSCH, F.X. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda, K; Tabor, E. Liver Cancer, New York: Churchill Livingstone, p 13-18, 1997.

BJORKMAN, P.; SUNDSTROM, G.; VERESS, B.; WIDELL, A. Assessment of liver disease and biochemical and immunological markers in Swedish blood donors with isolated GB virus C/hepatitis G virus viremia. Vox. Sang., v.78(3), p. 143-8, 2000.

BRANDÃO, A.B.M.; MARRONI, P. Testes de função hepática. In: MATTOS,

- A.; DANTAS, N. Compêndio de Hepatologia. São Paulo: BYK, p. 30-41, 1995.
- BRECHOT, C.; JAFFREDO, F.; LAGORCE, D.; GERKEN, G.; BUSCHENFELD, K.M.; PPAKONSTONTINO, A.; HADZIYANNIS, S.; ROMEO, R.; COLOMBO, M.; RODES, J.; BRUIX, J.; WILLIAMS, R.; NAOUMOV, N. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of European concerted action. J. Hepatology. V. 29, p. 173-183, 1998.
- BROJER, E.; GRABARCZYK, P.; KRYCZKA, W.; KUCHARSKI, W.; KUBICKA, J.; ZUPANSKA, B. Analysis of hepatitis G virus infection markers in blood donors and patients with hepatitis. J Viral Hepat., v.6 (6), p. 471-5, 1999.
- CAHILL, BA, BRACCIA, D. Current treatment for hepatocellular carcinoma. Clin J Oncol Nurs., v. 8(4), p. 393-9, 2004.
- CARVALHO, A. A incidência de câncer primitivo do fígado em Pernambuco, Brasil. An. Fac. Méd. Univ. Recife, v. 12, p. 31, 1954.
- CHEUNG, R.C.; KEEFFE, E.B.; GREENBERG, H.B. Hepatitis G virus: is it a hepatitis virus? The Western Journal of Medicine, v. 167(1), p. 23-37, 1997.
- CHIARAMONTE, M.; STROFFOLINI, T.; VIAN, A.; STAZI, M.A.; FLOREANI, A.; LORENZONI, U.; LOBELLO, S.; FARINATI, F.; NACCARATO, R. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. Cancer, v. 85(10), p. 2132-2137, 1999.
- COLOMBATTO, P; RANDONE, A; CIVITICO, G; MONTE, G.J.; DOLCI, L.; MEDAINA, N.; OLIVERIO, N.; VERME, G.; MARCHIARO, G.; PAGNI,

- R.; KARAYIANNIS, P.; THOMAS, H.C.; HESS, G.; BONINO, F.; BRUNETTO, M.R. Hepatitis G virus RNA in the serum of patients with elevated gamma glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase: a specific liver disease? J Viral Hepat , v. 4(2), p. 143, 1996.
- DANIELE, B.; PERRONE, F. Staging for liver cancer. Clin Liver Dis., v. 9(2), p. 213-23, 2005.
- De DIMITRI, M.S.; POUSSIN, K.; BACCARINI, P.; PONTISSO, P.; D'ERRICO, A.; GRIGIONI, W.; ALBERTI, A.; BEAUGRAND, M.; PISI, E.; BRECHOT, C.; PATERLINI, P. HVC – associated liver cancer without cirrhosis, Lancet, v. 345, p. 413 – 415, 1995.
- DEYER, Z, PELTEKIAN, K, VAN ZANTEN, SV. Review article: the changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Canada. Aliment Pharmacol Ther., v. 22(1), p. 17-22, 2005.
- DIENSTAG, J. L., ISSELBACHER, K. J., Tumors of the liver and biliary tract. In: Principles of Internal Medicine, vol 1 (91), p. 588-91, 2001.
- EBRAHIM, G.J.; SULLIVAN, K.R. Tipos de estudos-I. In : Métodos de Pesquisa em Saúde Materno Infantil. Recife, 1996, p. 89-94.
- EDMONDSON, H.A.; PETERS, R.L. Tumors of the liver: pathologic features. Seminars in Roentgenology, v. 18(2), p. 75-83, 1983.
- FAN, X.; XU, Y.; DETRE, K.; DI BISCEGLIE. Direct evidence for GB virus C/hepatitis G virus (GBV-C/HGV) superinfection: elimination of resident viral strain by donor strain in a patient undergoing liver transplantation. J Med. Virol, v. 68(1), p. 76-81,2002.
- FONG, T.L.; Di BISCEGLIE, A.M.; WAGGONER, J.G.; BANKS, S.M.; HOOFNAGLE, J. The significance of antibody to hepatitis C virus in

- patients with chronic hepatitis B. Hepatology, v. 14, p. 64, 1991.
- GONÇALVES, C.S., PEREIRA, F.E.L., GAYOTTO, L.C.C. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). Rev. Inst. Méd. Trop. S. Paulo, v. 39, n. 3, p. 165 – 170, 1997.
- HERINGLAKE, S.; OSTERKAMP, S.; TRAUTWEIN, C.; TILLMANN, H.L.; BOKER, K.; MUERHOFF, S.; MUSHARHWAR, I.K.; HUNSMANN, G.; MANNS, M.P. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. Lancet, v. 348(9042), p. 1626-9, 1996.
- HOLLINGSWORTH, R.C.; MINTON, E.J.; FRASER-MOODIE, C.; METIVIER, E.; RIZZI, P.M.; IRVING, W. L.; JENKIN, D.; RYDER, S.D. Hepatitis G infection: role in cryptogenic chronic liver disease and primary liver cell cancer in UK. Journal of Viral Hepatitis, v. 5, p. 165-69, 1998.
- KANDA, T.; YOKOSUKA, O.; IMAZEKI, F.; TAGAWA, M.; EHATA, T.; SAISHO, H.; OMATA, M. GB virus-C RNA in Japanese patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Journal of Hepatology, v. 27, p. 464-69, 1997.
- KAPLAN, D. E., REDDY, K.R., Rising incidence of hepatocellular carcinoma: the role of hepatitis B and C; the impact on transplantation and outcomes, Clin Liver Dis, v. 7, p. 683– 714, 2003
- KEW, M.C., POPPER, H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Sem. Liver Disease, v. 4, p. 136-146, 1998.
- KIMURA, S.; KOIKE, K. Hepatitis G virus in the liver and serum of patients with hepatocelular carcinoma. Hepatology Research, v. 8, p. 21-27, 1997.

- KIRKWOOD, B.R. Essential of medical statistics. London: Blackwell Science, p. 234, 1995.
- KUDO, M. Early detection and curative treatment of early-stage hepatocellular carcinoma, Clin Gastroenterol Hepatol., v. 3(10 Suppl 2), p. S144-8, 2005.
- LAMPE, E.; OLIVEIRA, J.M; PEREIRA, J.L.; SABACK, F.L.; YOSHIDA, C.F.T.; NIEL, C. Hepatitis G virus (GBV-C)infection among Brazilian patients with chronic liver disease and blood donors. Clinical and Diagnostic Virology , v. 9, p. 1-7, 1998.
- LIGHTFOOT, K.; SKELTON, M.; KEW, M.C.; YU, M.C.; KEDDA, M.A.; COPPIN, A.; HODKINSON, J. Does Hepatitis GB Virus-C Infection Cause Hepatocellular Carcinoma in Black Africans? Hepatology, v. 26(3), p. 740-2, 1997.
- LINNEN, J.; WAGES Jr, J.; ZHEN-TONG ZHAN-KNECK; FRY, K.E.; KRAWCZYNSKI, K.Z et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus. Science. v. 271, p. 505-8, 1996.
- LEONE, N.; RIZZETO, M. Screening for hepatocellular carcinoma. Minerva Med., v. 96(2), p. 95-108, 2005
- LYRA, A.C; PINHO, J.R.R.; SOUSA, L.; SARACENI, C.P.; BRAGA, E.L.; PEREIRA, J.E; ZARIFE, M.A.S.; REIS, M.G.; LYRA, L.G.C.; da SILVA, L.C.; CARRILHO, F.J. HEV, TTV and GBV-C/HGV markers in patients with acute viral hepatitis. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 38, p. 767-775, 2005.

- MAIDANA, M.T.; SABINA, E.C.; KALLAS, E.G. GBV-C/HGV and HIV-1 Coinfection. The Brazilian Journal Of Infection Disease, v. 9(2), p. 122-125, 2005.
- MATTOS, A.A.; ARAUJO, F.S.B. O vírus da hepatite G. Artigo de revisão. GED, v.16(4), p. 135-40, 1997.
- MARINGHINI, A., COTTONE, M., SCIARRINO, E., MARCENO, M.P., LA SETA, F., FUSCO, G., RINALDI, F., PAGLIARO, L. Ultrasonography and alpha-feto protein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Di. Dis. Sci., v. 33, p 47-51, 1988.
- MARRERO, J.A., Screening Tests for Hepatocellular Carcinoma, Clin Liver Dis, v. 9, p.235– 251, 2005.
- MARUSAWA, H.; OSAKI, Y.; KIMURA, T.; ITO, K.; YAMASHITA, Y.; EGUCHI, T.; KUDO, M.; YAMAMOTO, Y.; KOJIMA, H.; SENO, H.; MORIYASU, F.; CHIBA, T. High prevalence of anti-hepatitis B vírus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan. Gut, v.45, p. 284-288, 1999.
- MENGHINI, C.; AURO, G.; CARACENI, M. Some innovations in the technique of one-second needle biopsy of the liver. Am. J. Gastroenterol., v. 64, n. 3, p. 175-180, 1975.
- MOAVEN, L.D.; TENNAKOON, P.S.; BOWDEN, D.S.; LOCARNINI, S.A. Mother-to-baby transmission of hepatitis G virus. Medical Journal of Austrália, v.165(3), p. 85-85, 1996;

- MULLER, C.; PFESSEL, F.; PECK-RADOSAVLJEVIC, PETERMANN, D.; OESTERREICHER, C.; PIDLICH, J. Prevalence of hepatitis G virus in patients with hepatocelular carcinoma. Journal of Viral Hepatitis, v. 4, p. 411-14, 1997.
- NAKATSUJI, Y.; SHIH, J.W.; TANAKA, E.;KIYOSAWA, K.;WAGES, J.JR.; KIM, J.P.; ALTER, H.J.. Prevalence and disease association of hepatitis G virus infection in Japan. J Viral Hepat.,v.3(6), p. 307-16, 1996.
- NISHIYA, A.S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, G.; BASSIT, L.; FACACCIA, R.; CHAMONE, D.F.; SABINO, E.C. – Genotype distribution of the GB virus in citizens of São Paulo city, Brazil. Ver. Inst. Méd. Trop. S. Paulo, v. 45(4), p. 213-216,2003.
- OKUDA, K. Hepatitis C virus and hepatocellular cancer.In: Okuda, K; Tabor, E. Liver Cancer, New York: Churchill Livingstone, p 39-50, 1997.
- PEREIRA, F.E.L.; BONI, E.S.; CASTRO FILHO, A.K.; LEAL FILHO, J.; GONÇALVES, C.S. Frequência de carcinomas primitivos do fígado em necropsias realizadas em Vitória (Espírito Santo). Rev. Ass. Méd. Brasil., v.23, n.12, p.421-422, 1977.
- RAMOS-FILHO, R.; CARNEIRO, M.A.S.; TELES, S.A.; DIAS, M.A.; CARDOSO, D.D.P.; LAMPE, E.; YOSHIDA, C.F.T.; MARTINS, R.M.B. GB Virus C / Hepatitis G infection in dialysis patients and kidney transplant recipients in Central Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, v.99(6), p. 639-643, 2004.
- SAITOH, H.; MORIYAMA, M.; MATSUMURA, H.; GOTO, I.; TANAKA, N.; AARAKAWA, Y. The clinical significance of GBV-C/HGV exposure in

- C-viral chronic liver disease and blood donors. Hepatology Research, v. 22, p. 288-96, 2002.
- SATHAR, M.A.; SONI, P.N.; YORK, D. GB Virus C/Hepatitis G Virus (GBV-C/HGV): still looking for a disease. International Journal of Experimental Pathology, v. 81, p. 305-22, 2000.
- SCALLAN, M.F.; CLUTTERBOCK, D. et al. Detection of hepatitis G virus genome among inject drug user and homosexual and bisexual men and blood donors. J. Infect. Disease. v. 174, p. 1320-23, 1996.
- SELDINGER, S. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. Acta Radiol., v. 39, p. 368-76, 1953.
- SILINI, E.; BOTTELLI, R.; ASTI, M.; BRUNO, S.; CANDUSSO, M.E.; BRAMBILLA, S.; BONO, F.; IAMONI, G.; TINELLI, C.; MONDELLI, M.U.; IDEO, G. Hepatitis C Virus Genotypes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: A Case-Control Study. Am. J. Gastroenterol., v. 91, n. 12, p. 2560-62, 1996.
- SILVA, A.O.; MOLINA, F.R.; 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 da pesquisa de marcadores sorológicos tumorais. Arq. Gastroenterol., v.27, n. 2, p. 83-94, 1990.
- SIMONS, J.N.; PILOT-MATIAS, T.J.; LEARY, T.P.; DAWSON, G.J.; DESAI, S.M.; SCHLAUDER, G.G; et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. Proc. Natl. Acad. Sci. v. 92, p. 3401-05, 1995.
- SIMONS, J.N.; LEARY, T.P.; DAWSON, G.J.; PILOT-MATIAS, T.J.;

- MUERHOFF, A.S.; SCHLAUDER, G.G.; DESAI, S.M.; MUSHAHWAR, J.K. Isolation of novel virus-like sequence associated with human hepatitis. Nat. Med., v. 1(6), p. 564-9, 1995.
- SHERMAN, M, Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening, Semin Liver Dis., v. 25(2), p. 143-54, 2005
- SHERLOCK, S. The hepatic flavivirus: summary. Journal of Viral Hepatitis, v. 6(1), p. 1-11, 1999.
- 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, v. 22, p. 432-38, 1995.
- SHIMODA, A.; KANEKO, S.; KOBAYASHI, K.; SAITOU, T.; KAKINUMA, K. Hepatitis G virus infection In Japanese patients with chronic liver disease. Transfusion, v. 37(9), p. 985-6, 1997.
- STRAUSS, E.; GAYOTTO, L.C.C.; FAY, F; FERNADES, H.S.; CHAMONE, D.A.F. Liver histology in co-infection of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis G virus (HGV). Rev. Inst. Méd. Trop. S. Paulo, v. 44(2), p. 67 – 70, 2002.
- TAGGER, A.; DONATO, F.; RIBERO, A.L.; CHIESA, R.; TOMASONI, V; PORTERA, G.; GELATTI, U.; ALBERTINI, A.; FASOLA, M.; NARDI, G.; AND THE BRESCIA HCC STUDY. A Case-Control Study on GB Virus C/Hepatitis G Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma. Hepatology, v. 26(6), p. 1653-1657, 1997.

- TANAKA, E.; ALTER, H.J.; NAKATSUJI, Y.; KIM, J.P.; MATSUMOTO, A.; KOBAYASHI, M.; KIWOSAYA, K. Effect of hepatitis G infection on chronic hepatitis C. Ann. Intern. Med. V. 1, p. 772-3, 1996.
- TONIUTTO, P.; PIRISI, M.; FABRIS, C.; BARDUS, P.; SOARDO, G.; VITULLI, D.; TISMINETSZKY, S.G.; PACCO, P.; GASPARINI, V.; BARALLE, F.; BARTOLLI, E. High prevalence of infection with hepatitis G virus in patients with hepatic and extrahepatic malignancies. Journal of Hepatology, v 28, p. 550-55, 1998.
- VELAZQUEZ, R.F.; RODRYGUEZ, M.; NAVASCUES, M.A.; LINARES, A.; PEEREZ, R.; SOTORRYOS, N.G.; MARTYNEZ, Y.; RODRIGO, L. Prospective Analysis of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Cirrhosis. Hepatology, v. 37(3), p. 520-27, 2003.
- VIAZOV, S.; PHILIPP, T.; ROGGENDORF, M. Detection of GBV-C/HGV RNA in saliva and serum, but not in urine of infected patients. Infection, v. 26(1), p. 39-41, 1998.
- VIDAL, C.; ALENCAR, L.C.A.; PACHECO, M.; MAGALHÃES, V.; XIMENES, R.A.A.; PEREIRA, L.M.M.B. Vírus da hepatite G em Doadores de sangue anti-HCV positivos do Hemocentro de Pernambuco. Na. Fac. Univ. Fed. Pernamb. Recife, v. 47(1), p. 39 – 45, 2002.
- YAMADA-OSAKI, M.; SUMASAKI, R.; KAJIWARA, Y.; MIYUKAWA, T.; SHIRAHATA, A.; MATSUI, A. British Journal of Haemathology, v. 102, p. 616-621, 1998.
- YANO, Y.; YAMASHITA, F.; SUMIE, S.; ANDO, E.; FUKUMORI, K.; KIYAMA, M.; OYAMA, T.; KUROKI, S., KATO, O.; YAMAMOTO, H.; TANAKA, M.;SATA, M. YOTSUYANAGI, H.; MOTIYA, K.; SHINTANI, Y.;

- FUNJIE, H.; BANDAI, K.; TAKAYAMA, T.; MAKUUCHI, M.; Clinical Features of Hepatocellular Carcinoma Seronegative for both HbsAg and anti-HCV antibody but positive for anti-HBc antibody in Japan. The American Journal of Gastroenterology, v. 97(1), p. 156-161, 2002.
- YUAN, J.M.; GOVINDARAJAN, S.; GAO, Y.T.; ROSS, R.K.; AND YU, M.C. Prospective Evaluation of Infection with Hepatitis G Virus in Relation to Hepatocellular Carcinoma in Shanghai, China. The Journal of Infection Disease, v.182, p. 1300-03, 2000.
- YUAN, J.M.; GOVINDARAJAN, S.; ROSS, R.K.; YU, M.C. Chronic infection with hepatitis G virus in relation to hepatocellular carcinoma among non-Asian in Los Angeles County, California. Cancer, v. 86(6), p. 936-943, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2000. World health statistics annual. Geneva WHO; 2001.
- WONG, J.B.; MCQUILLAN, G.M.; MCHUTCHISON, J.G.; POYNARD, T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. Am J Public Health, v. 90, p. 1562– 9, 2000.
- WIWANITKI, V. Hepatitis G virus RNA positivity among the voluntary blood donors: a summary. Ann Hepatol. 2(1):43-6, 2005.
- XUEZHONG,L.; NAITOH, S.; XUEWEN, D.; ZHAO, L.; AKAHANE, Y. GB virus C:hepatitis G virus infection in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology Research, v. 16, p. 91-7, 2000.
- ZEIN, N. N.; POTERUCHA, J. J.; GROSS, J.B.; WIESNER, R. H.; THERNEAU, T. M.; GOSSARD, A. A.; WENDT, N. K.; MITCHELL, S.; GERMER, J. J.; PERSING, D. H. Increased risk of hepatocellular

carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. Am. J. Gastroenterol., v. 91 (12), p. 2560-2562, 1996.