



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E CIÊNCIAS MÉDICAS

**ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS DE VARIÁVEIS NUTRICIONAIS E
DE POLIMORFISMOS NOS GENES *MDM2*, *XRCC1* E *MTHFR* COMO FATORES
DE RISCO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA**

PRISCILA MATOS DE PINHO

BELÉM-PA

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA E CIÊNCIAS MÉDICAS

**ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS DE VARIÁVEIS NUTRICIONAIS E
DE POLIMORFISMOS NOS GENES *MDM2*, *XRCC1* E *MTHFR* COMO FATORES
DE RISCO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA**

Autora: Priscila Matos de Pinho
Orientadora: Profa. Dra. Marília de Souza Araújo
Coorientadora: Profa. Dra. Samia Demachki

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, área de concentração: Medicina I, do Núcleo de Pesquisa em Oncologia da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas pela Universidade Federal do Pará.

BELÉM - PA

2016

PRISCILA MATOS DE PINHO

**ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS DE VARIÁVEIS NUTRICIONAIS E
DE POLIMORFISMOS NOS GENES *MDM2*, *XRCC1* E *MTHFR* COMO FATORES
DE RISCO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas, área de concentração: Medicina I, do Núcleo de Pesquisa em Oncologia da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Oncologia e Ciências Médicas pela Universidade Federal do Pará.

Data da Defesa: ____ / ____ / ____.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Marília de Souza Araújo
ICS - Universidade Federal do Pará (Orientadora)

Profa. Dra. Samia Demachki
ICS - Universidade Federal do Pará (Coorientadora)

Profa. Dra. Aldair da Silva Guterres
HUJBB - Hospital Universitário João de Barros Barreto (Membro da Banca)

Prof. Dr. Antônio José de Oliveira Castro
ICS - Universidade Federal do Pará (Membro da Banca)

Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano
ICB - Universidade Federal do Pará (Membro da Banca)

Dedico esse trabalho a minha mãe, Suely Pinho, às
minhas irmãs, Thaiz e Sue Ellen, pelo incentivo aos
meus estudos e apoio em minhas escolhas.

Priscila Matos de Pinho

AGRADECIMENTOS

- ★ Agradeço mais essa conquista a Deus que me concebeu o dom da vida e me permitiu realizar com êxito mais esta etapa em minha vida.
- ★ À minha mãe, Suely, por todo amor, carinho, dedicação e por estar sempre presente, orando por mim; e às minhas irmãs, Thaíz e Sue Ellen, que sempre me incentivaram, valorizando os meus estudos.
- ★ Ao meu pai e minha avó, Walter e Marialva, que apesar de já não estarem mais presentes, sempre acreditaram em minha vitória.
- ★ Ao meu noivo, Francisco Costa, por todo amor, paciência, compreensão e companheirismo dedicado a mim durante este período.
- ★ A minha orientadora e coorientadora, professora Marília de Souza Araújo e Samia Demachki, pela oportunidade de aprendizagem.
- ★ À professora Liliane Machado, por toda colaboração em mais esta etapa de minha vida.
- ★ Á Dra. Leonita Barradas Ribeiro responsável pelo atendimento dos pacientes do Ambulatório de Hepatopatias Crônicas do Hospital Universitário João de Barros Barreto.
- ★ Ao professor Sidney Santos e sua equipe, em especial Darlen Cardoso e Marcos Amador, do Laboratório de Genética Humana e Médica do Instituto de Ciências Biológicas.
- ★ A todos os colaboradores que se disponibilizaram a participar da pesquisa: professores e alunos do Núcleo de Pesquisas em Oncologia, bem como funcionários, residentes e nutricionistas do HUJBB. Em especial à biomédica Ana Anaisse, à médica Sarah Jennings, à nutricionista Tayana Vago e ao biólogo Antônio Modesto, que foram de fundamental importância para a concretização da pesquisa.
- ★ À Universidade Federal do Pará e ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, pela oportunidade de aprendizagem, crescimento e realização profissional e pessoal.

RESUMO

Introdução: As doenças hepáticas estão entre as principais causas de morbimortalidade no mundo. A hepatite C está presente em aproximadamente 20% dos casos de hepatite aguda e 70% dos casos de hepatite crônica. E tem sido associado à presença de acúmulo de lipídeos intra-hepáticos (esteatose) e frequentemente progride para o desenvolvimento da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular (CHC), sendo a principal causa de transplante hepático. **Objetivo:** Avaliar a relação de variáveis nutricionais e de polimorfismos nos genes *MDM2*, *XRCC1* e *MTHFR* com risco para o CHC em pacientes com hepatite C crônica. **Métodos:** Pesquisa do tipo caso - controle realizada com pacientes com hepatite C crônica. Foram considerados casos, pacientes com infecção crônica pelo VHC, aqueles que apresentavam anti-VHC e VHC-RNA positivos por seis meses ou mais desde a detecção da infecção dentro dos parâmetros de apresentação clínica. Foram considerados participantes do grupo controle indivíduos saudáveis, com idade ≥ 20 anos, de ambos os sexos. Os mesmos foram convidados a participar da pesquisa de forma voluntária. Utilizou-se um questionário de avaliação nutricional. Foi investigada a presença de polimorfismos *MDM2* (rs3730485); *XRCC1* (rs3213239) e *MTHFR* (rs1801133). Aplicou-se o teste Exato de Fisher, Odds Ratio, e a análise de Componentes Principais. **Resultados:** Em relação a genotipagem, constatou-se semelhança na frequência dos polimorfismos dos genes *MTHFR*, *XRCC1* e *MDM2* em ambos os grupos. As razões de chance que tiveram valores de p significativos foram: baixo consumo de frutas, sedentarismo e IMC ≥ 25 kg/m². Os resultados da análise de componentes principais são indicativos de que existem pelo menos três processos fisiopatológicos que atuam no agrupamento dos fatores de risco para o CHC, sendo fortemente relacionados a gordura corporal, etilismo e baixo consumo de frutas. **Conclusão:** Os pacientes avaliados agregam fatores de risco para o desenvolvimento do CHC. **Palavras-chave:** Avaliação Nutricional. Fatores de Risco. Polimorfismo Genético. Neoplasia Hepática.

ABSTRACT

Introduction: Liver diseases are among the leading causes of morbidity and mortality in the world. Hepatitis C is present in approximately 20% of cases of acute hepatitis and 70% of cases of chronic hepatitis. E has been associated with the presence of accumulation of intrahepatic lipids (fatty liver) and it often progresses to development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) is the leading cause of liver transplantation. **Objective:** To evaluate the relationship of nutritional variables and polymorphisms of *MDM2* gene, *MTHFR* and *XRCC1* with risk to HCC in patients with chronic hepatitis C. **Methods:** case - control performed with patients with chronic hepatitis C. Cases were patients with chronic HCV infection, those with positive anti-HCV and HCV-RNA for six months or more since the detection of the infection within the clinical presentation parameters. They considered participants in the control group healthy subjects aged > 20 years, of both sexes. They were invited to participate in the voluntary survey. We used a nutritional assessment questionnaire. The presence of *MDM2* polymorphisms (rs3730485) was investigated; *XRCC1* (rs3213239) and *MTHFR* (rs1801133). It used the Fisher's exact test, odds ratio, and analysis of Principal Components. **Results:** For genotyping, it was found similarity in frequency of polymorphisms of *MTHFR* genes *XRCC1* and *MDM2* in both groups. The odds ratios that had significant p values were low fruit intake, physical inactivity and BMI > 25 kg / m². The results of principal component analysis are indicative that there are at least three pathophysiologic processes that operate in the cluster of risk factors for HCC, and are strongly related to body fat, alcohol consumption and low consumption of fruits. **Conclusion:** The patients evaluated aggregate risk factors for the development of HCC.

Keywords: Nutritional Assessment. Risk factors. Genetic polymorphism. Liver cancer.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1: Perfil nutricional, segundo variáveis antropométricas, dietéticas e de estilo de vida dos pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.....	38
TABELA 2: Correlação de variáveis antropométricas, dietéticas e de estilo de vida dos pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.....	39
TABELA 3: Risco de chance das variáveis relacionadas ao risco para o desenvolvimento do CHC entre pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.....	40
TABELA 4: Distribuição das frequências genótípicas do MTHFR (rs1801133), XRCC1 (rs3213239) e MDM2 (rs3730485) entre pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.....	41
TABELA 5: Análise de componentes principais para as variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, HUIBB, em 2014.....	41
GRÁFICO 1: Autovalores <i>versus</i> Componentes Principais para as variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, HUIBB, em 2014.....	42
GRÁFICO 2: Componentes Principais e suas variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, HUIBB, em 2014.....	42

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	08
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	08
1.2 FÍGADO E DOENÇAS HEPÁTICAS.....	11
1.2.1 Hepatite C.....	12
1.2.2 Cirrose.....	14
1.2.3 Carcinoma Hepatocelular (CHC).....	15
1.3 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER.....	16
1.3.1 Fatores de risco ambientais: estilo de vida (consumo alimentar, tabagismo, etilismo, sedentarismo e obesidade).....	17
1.3.2 Fatores de risco endógenos: polimorfismos relacionados ao risco para o carcinoma hepatocelular	19
1.3.2.1 Polimorfismo do gene <i>MTHFR</i> (rs1801133).....	20
1.3.2.2 Polimorfismo do gene <i>MDM2</i> (rs3730485).....	22
1.3.2.3 Polimorfismo do gene <i>XRCCI</i> (rs3213239).....	23
1.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NA DOENÇA HEPÁTICA.....	24
2 JUSTIFICATIVA/ APLICABILIDADE CLÍNICA.....	27
3 OBJETIVO.....	29
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	29
4 METODOLOGIA.....	30
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO.....	54
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	63
ANEXOS	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

No processo de desenvolvimento da doença hepática, independentemente da etiologia, as hepatopatias crônicas podem ser caracterizadas por agressão e necrose celular, resposta imunológica e regeneração nodular. Essas alterações comprometem a estrutura hepática e a capacidade funcional dos hepatócitos, pois há decréscimo tanto no número de hepatócitos funcionantes, como na distribuição de nutrientes aos hepatócitos remanescentes. Assim, consequências metabólicas são produzidas, aumentando a taxa de morbimortalidade devido à maior incidência de infecções e má cicatrização de feridas, entre outras complicações (NASCIMENTO *et al.*, 2013).

A hepatite crônica é caracterizada pela inflamação hepática por mais de seis meses, enquanto que a cirrose é a forma mais grave de lesão hepática. O vírus da hepatite C (VHC) - é o agente etiológico em 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crônica e está presente na grande maioria dos casos de cirrose, que é a via final de uma série de processos patológicos hepáticos decorrentes de ação continuada e mantida de agressão ao órgão, com persistência da esteatose e inflamação resultando em fibrose progressiva, bem como nos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) no mundo (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

O CHC é o tumor primário de fígado que ocorre com maior frequência, apresenta característica agressiva, muitas vezes com diagnóstico tardio, sendo considerado o estágio final da doença hepática crônica. Representa o quinto tipo de câncer mais comum em todo o mundo, e é responsável por cerca de 7,4% de todos os cânceres em homens e 3,2% em mulheres. Resulta ainda em 250 mil a 1 milhão de mortes por ano em todo mundo (FANG *et al.*, 2012; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

O câncer é uma doença multifatorial, que surge a partir de interações complexas entre fatores ambientais (hábitos de vida inadequados, agentes infecciosos, produtos químicos e radiações) e fatores internos (mutações herdadas, hormônios, condições imunológicas e mudanças aleatórias). Esses fatores podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar e/ou promover a carcinogênese. Entretanto, a maioria dos cânceres estão relacionados a fatores ambientais (ACS, 2011^a; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Os hábitos alimentares, bem como o estilo de vida são as principais causas de mortes por neoplasias, sua incidência deverá aumentar de 10 milhões (em 2000) para 15 milhões em 2020, sendo a dieta responsável por 30% dos óbitos em países ocidentais e 20% naqueles em desenvolvimento (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

Segundo a *American Cancer Society (ACS)* todos os cânceres com causa induzida por tabagismo e/ou por consumo exacerbado de álcool, poderiam ser prevenidos. Evidências científicas sugeriram que cerca de um terço das mortes por câncer ocorridas no ano de 2011 foram relacionadas ao excesso de peso ou obesidade, inatividade física e a alimentação inadequada e, portanto, também poderiam ser evitadas. Por outro lado, a ingestão de fibras, alimentos ricos em antioxidantes, (frutas, verduras e legumes) e a prática de atividade física podem contribuir para a prevenção ao desenvolvimento de tumores malignos (MINAMOTO *et al.*, 1999; ACS, 2011^a).

O comportamento alimentar que engloba os procedimentos relacionados às práticas alimentares, está relacionado com atos protetores e promotores de danos à saúde, pois é um requisito fundamental para se obter energia. Portanto as inadequações advindas dele podem resultar em algum tipo de doença, como o câncer (ASSUNÇÃO; ARTMANN; AARESTRUP, 2014). Com relação ao risco de CHC, o Instituto Nacional do câncer (INCA) listou os seguintes hábitos de vida: consumo de aflatoxinas e bebidas alcoólicas; e a gordura corporal com risco em relação ao câncer, enquanto que as frutas foram consideradas protetoras (INCA, 2007).

Os componentes da dieta atuam no genoma humano, direta ou indiretamente alterando a expressão genética. Nestas circunstâncias, e em determinados indivíduos, a dieta pode ser um fator de risco sério para algumas doenças. Determinados genes regulados pela dieta poderão desempenhar um papel no início, na incidência, na progressão e ou na severidade de determinadas doenças. Entretanto, o grau pelo qual a dieta pode influenciar o balanço entre os estados de saúde e a doença pode depender dos componentes genéticos do indivíduo. Desta forma intervenções dietéticas baseadas no conhecimento do requerimento nutricional, do estado nutricional e do genótipo podem ser usadas para prevenir, atenuar ou até mesmo curar doenças (BERGMANN *et al.*, 2006).

Desta forma, tanto os nutrientes quanto os demais compostos da dieta e do estilo de vida constituem fatores que podem alterar a expressão gênica, resultando em modificações nas funções metabólicas (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

Considerando que os indivíduos com doença hepática, em sua maioria, evoluem para lesão hepática crônica e que a presença de obesidade interfere no prognóstico da lesão hepática, a detecção de alterações nutricionais nesses indivíduos, poderá ser um coadjuvante à terapêutica clínica (CARREIRA; PEREIRA, 2011).

Assim, a identificação do perfil de consumo alimentar pode nortear o planejamento dietoterápico, facilitando o processo de educação nutricional e desta forma prevenir que haja progressão desses estágios anteriores da doença hepática para o estágio final, com o desenvolvimento do CHC (CARREIRA; PEREIRA, 2011).

Dentre os fatores endógenos relacionados a estes fatores ambientais e que influenciam na carcinogênese, podem ser citadas as variações genéticas (Polimorfismos) e epigenéticas em genes envolvidos nos mecanismos de defesa, que incluem os oncogenes e os supressores de tumores (MINAMOTO *et al.*, 1999; BERGER; GARRAWAY, 2009).

A identificação molecular de mutações e polimorfismos genéticos é hoje uma ferramenta de estudo valiosa. Polimorfismos do tipo SNP (polimorfismos de nucleotídeo único), que apontam o maior risco de desenvolvimento do câncer, foram identificados com sucesso em diversas neoplasias. Portanto, os SNPs podem ser considerados biomarcadores para a susceptibilidade a diversos tipos de câncer (LI; HA; TAI, 2009).

A aplicação desses SNPs pode ajudar esclarecer aspectos etiológicos e de progressão do câncer, bem como ajudar a prever a probabilidade de um indivíduo desenvolver a doença no futuro ou passa-lo para a próxima geração. Assim, pode-se ter a opção da realização de exames preventivos que poderão indicar o risco relativo para o desenvolvimento do câncer. Consequentemente, possibilita a mudança de conduta em relação a exposição a fatores de risco específicos, mudanças de estilo de vida, diminuição do risco adicional ou utilização de medicação preventiva, se disponível. Assim, pessoas com uma predisposição genética a desenvolver câncer poderão ter a oportunidade de reduzir esse risco (LI; HA; TAI, 2009).

Além dos SNPs, podem ocorrer outras alterações na sequência de nucleotídeos, como a substituição de bases, a inserção e a deleção de um ou mais nucleotídeos, os quais constituem tipos de mutação. Portanto, após o sequenciamento do genoma humano, os estudos genômicos têm se voltado à elucidação das funções de todos os genes, bem como à caracterização de suas interações (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010; FIALHO; MORENO; ONG, 2008).

Considerando a importante influência de alterações nos genes *MTHFR*, *XRCC1* e *MDM2* em diversas vias pro-carcinogênicas, faz-se necessário investigar os efeitos funcionais de polimorfismos moleculares nesses genes e suas consequências no risco ao desenvolvimento de câncer, especialmente ao CHC.

Diante deste contexto, investigar a relação de aspectos relacionados as variáveis nutricionais e a presença de polimorfismos dos genes *MDM2*, *XRCC1*, e *MTHFR* com o risco para o desenvolvimento CHC em pacientes com hepatite C crônica, se torna de grande relevância, pois pode auxiliar a identificar aqueles sob maior risco dentre um grupo que já apresenta risco elevado.

1.2 FÍGADO E DOENÇAS HEPÁTICAS

O fígado é o maior órgão sólido do corpo humano. Nos adultos, pode pesar até 1,5kg, está localizado no quadrante superior direito da cavidade abdominal, logo abaixo da caixa torácica e do diafragma. É um órgão extremamente vascularizado por suprimento sanguíneo duplo: a artéria hepática, originária do tronco celíaco, responsável por um terço da vascularização hepática e pela veia porta, que supre os outros dois terços e drena o sangue do trato gastrointestinal. Por meio da circulação portal, o fígado recebe vários nutrientes oriundos da absorção intestinal, retém alguns para reserva e metabolismos próprios e distribui outros para a circulação sistêmica para eventual utilização ou depósitos em outros tecidos (GYTON; HALL, 2011; HASSE; MATARESE, 2005; RITTER; GAZZOLA, 2006; HERSELMAN *et al.*, 2007; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012).

Este órgão exerce funções essenciais nos processos orgânicos, abrangendo digestão, absorção, metabolismo, armazenamento, transporte e ativação de nutrientes. Sendo que suas principais funções incluem: metabolismo dos macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas); armazenamento e ativação de vitaminas (A, D, E, K e B12) e oligoelementos (zinco, ferro e cobre); formação e excreção da bile; metabolismo da bilirrubina; participação no processo de coagulação sanguínea; conversão da amônia em uréia; síntese de proteínas plasmáticas; metabolização de esteroides; homeostasia do sódio e da água; metabolismo e excreção de substâncias endógenas (hormônios, pigmento biliar, entre outras) e exógenas (álcool, drogas ilícitas e medicamentos) e resposta imunológica, entre outras (MAHAN;

ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; HASSE; MATARESE, 2005; RITTER; GAZZOLA, 2006; HERSELMAN *et al.*, 2007; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Por este motivo, as doenças hepáticas estão entre as principais causas de mortalidade e morbidade no mundo, afetando seres humanos de todas as idades, podendo originar, em virtude das várias funções do fígado (funções metabólicas, secretoras e excretoras), danos reversíveis ou irreversíveis no hepatócito, com reflexos em diversos setores do organismo. Podem ser desencadeadas por vírus, doenças metabólicas, medicamentos e compostos químicos (pesticidas, aditivos alimentares, resíduos industriais e outros contaminantes) (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

No processo desenvolvimento da doença hepática, independentemente da etiologia, as doenças hepáticas crônicas podem ser caracterizadas por agressão e necrose celular, resposta imunológica e regeneração nodular comprometendo a estrutura hepática e capacidade funcional dos hepatócitos, pois há decréscimo tanto no número de hepatócitos funcionantes, como na distribuição de nutrientes aos hepatócitos remanescentes. Todos esses aspectos geram, consequências metabólicas, o que contribui para o aumento da taxa de morbimortalidade, devido à maior incidência de infecções e má cicatrização de feridas, entre outras complicações (NASCIMENTO *et al.*, 2013).

Nessas condições, o comprometimento nutricional decorre das alterações no equilíbrio metabólico do organismo que estão diretamente associadas ao fato do fígado responsabilizar-se por inúmeras vias bioquímicas na produção, modificação e utilização de nutrientes e de outras substâncias metabolicamente importantes, bem como ao grau de comprometimento funcional hepático (NASCIMENTO *et al.*, 2013; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

1.1.1 Hepatite C

O termo hepatite refere-se a qualquer processo inflamatório agudo ou crônico que resulte em desnutrição dos hepatócitos, podendo ser sintomática ou assintomática, como ocorre na maioria das vezes (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

A etiologia das hepatites é variada, podendo consistir em infecção viral, bacteriana, fúngica, causada pelo uso de fármacos ou ervas hepatotóxicas, ou ainda, de origem metabólica, isquêmica ou autoimune. O vírus da hepatite apresenta grande heterogeneidade

genética, o que determina a caracterização de diversos genótipos e subtipos (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012).

A hepatite crônica é caracterizada pela inflamação hepática por mais de seis meses. As mais frequentes são causadas pelo vírus da hepatite B e C, o que as torna significativo problema de saúde pública mundial com impacto social e econômico (CARREIRA; PEREIRA, 2011; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012).

As principais causas de doença hepática no mundo são provenientes da doença hepática alcoólica e o vírus da hepatite C. O vírus da hepatite C é o agente etiológico em aproximadamente 20% dos casos de hepatite aguda e 70% dos casos de hepatite crônica. Assim, a infecção crônica pelo vírus da hepatite C, associada ou não ao consumo excessivo de álcool, é a principal causa de hepatite crônica, com prevalência estimada de 3% e aproximadamente 180 milhões de pessoas infectadas, podendo estar associada à presença de acúmulo de lipídeos intra-hepáticos (esteatose) e frequentemente progride para o desenvolvimento da cirrose hepática e do CHC, sendo a principal causa de transplante hepático (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015; ALTER, 2007).

Estima que cerca de 3% (entre 170 a 250 milhões de pessoas) da população mundial seja portadora da hepatite C crônica, e aproximadamente 3 a 4 milhões de pessoas tornam-se infectadas a cada ano. No Brasil, aproximadamente 2 a 2,5 milhões de pessoas podem estar infectadas pelo vírus da hepatite C (1,3% da população). Acredita-se que apenas 20% dos indivíduos soropositivos para o vírus da hepatite C tenham sido diagnosticados e menos de 5% tratados no Brasil. Além disso, poucos casos são diagnosticados na fase aguda, pois a infecção é assintomática. Trata-se de doença silenciosa que só se manifesta clinicamente em fases avançadas (cirrose e CHC). A maioria dos infectados, cerca de 70% a 80%, evolui para formas crônicas da doença, e destes, aproximadamente 40% poderão evoluir para cirrose hepática e cerca de 30% a 70% podem evoluir para esteatose hepática (CARREIRA; PEREIRA, 2011; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Os principais fatores de risco relacionados à transmissão de VHC são hemotransfusões, transplante de órgãos sólidos de doadores infectados, uso de drogas ilícitas injetáveis e exposição ocupacional a sangue e derivados (ALTER, 2007).

Os efeitos adversos do tratamento medicamentoso podem afetar o gasto energético, o peso corporal, a absorção, e a utilização de nutrientes, além de reduzir a ingestão alimentar, contribuindo para o agravamento do estado nutricional (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Os mecanismos relacionados com o aumento do gasto energético de repouso em resposta à infecção viral crônica pelo vírus da hepatite C afetam o metabolismo energético, levando a hipermetabolismo, anorexia, catabolismo de proteína muscular e tecido adiposo e alteração no metabolismo de glicose. O aumento do gasto energético tem sido descrito em pacientes com infecções virais, mesmo em indivíduos clinicamente estáveis (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

O cuidado nutricional de pacientes em tratamento do VHC deve incluir, portanto, aporte adequado de energia, proteínas e outros nutrientes imunomoduladores, a fim de minimizar o aparecimento de processos infecciosos ao longo do tratamento (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

1.1.2 Cirrose

A cirrose hepática tem origem multifatorial e pode ser classificada de acordo com a sua etiologia em: metabólica (doença de Wilson, deficiência de α 1-antitripsina, e doença hepática gordurosa não alcoólica), virais, alcoólica, induzida por fármacos, auto-imune, biliares e criptogênica. Entretanto, as causas mais comuns da cirrose são o alcoolismo, as hepatites por vírus (C e B), as doenças das vias biliares, as doenças metabólicas ou as intoxicações exógenas (GYTON; HALL, 2011; CRAWFORD, 2005; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

A cirrose é a via final de uma série de processos patológicos hepáticos decorrentes de ação continuada e mantida de agressão ao órgão, com persistência da esteatose e inflamação resultando em fibrose progressiva. Caracteriza-se pela alteração crônica e irreversível na arquitetura do parênquima hepático, com formação de nódulos hepáticos, devido à modificação tanto da estrutura hepática quanto da capacidade funcional dos hepatócitos e da circulação porta. Em conjunto, estas alterações resultam na perda progressiva da forma e das funções do fígado, comprometendo, em graus variáveis, o estado nutricional e a homeostasia corporal (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015; RITTER; GAZZOLA, 2006; CRAWFORD, 2005). Além disso, a mesma pode progredir para o desenvolvimento do CHC, que é o estágio final da doença hepática. A incidência de CHC varia de 7% a 16% nos primeiros cinco anos e chega a 29% dez anos após

o diagnóstico (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Independente de qual for a etiologia da doença, a cirrose cursa frequentemente com complicações como hemorragia digestiva, insuficiência hepática ou hipertensão portal, encefalopatia e ascite, o que gera um comprometimento na ingestão e digestão dos alimentos e conseqüentemente aparecimento de problemas nutricionais relacionados com a presença de anorexia, ingestão dietética inadequada, hipermetabolismo e má absorção de nutrientes, entre outros, resultando em importante comprometimento nutricional (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Sendo assim, o tratamento nutricional adequado na cirrose pode ser considerado uma terapia adjuvante imprescindível na terapêutica clínica, apresentando desfechos importantes para o prognóstico dos pacientes (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

1.1.3 Carcinoma Hepatocelular (CHC)

O câncer é uma doença de causa multifatorial, caracterizada pelo crescimento anormal e descontrolado de células, que apresentam modificações em seu material genético, possuindo alto grau de anaplasia e capacidade de invasão de estruturas vizinhas, assim como de se espalhar para o sistema linfático e corrente sanguínea alcançando outros órgãos distantes. É considerado atualmente um dos maiores problemas de saúde pública (TARTARI; BUSNELO; NUNES, 2010).

Os tumores primários do fígado, ou seja, originados no fígado, podem ser: CHC, colangiocarcinoma e angiossarcoma (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

O CHC é o tumor primário de fígado que ocorre com maior frequência, e em geral se desenvolve em um contexto de doença hepática crônica e cirrose, especialmente em pacientes com hepatites B e C. Representa o quinto tipo de câncer mais comum em todo o mundo, e é responsável por cerca de 7,4% de todos os cânceres em homens e 3,2% em mulheres. Resulta ainda em 250 mil a 1 milhão de mortes por ano em todo mundo (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Sua incidência vem crescendo anualmente em países do ocidente como resultado do crescente aumento de pacientes portadores do vírus da hepatite C e B. Segundo estimativas

epidemiológicas está incidência tende a aumentar nas próximas duas décadas (DELIS *et al.*, 2006). Alguns fatores de risco descritos incluem a infecção pelo vírus da hepatite B e C, cirrose hepática e esteatohepatite não alcoólica (BARTLETT, 2011; FANG *et al.*, 2012).

É um tumor de origem epitelial, derivado dos hepatócitos, formado por células neoplásicas arranjadas em um padrão trabecular ou acinar em meio a pouca quantidade de estroma, sendo por isso de consistência amolecida (DELIS *et al.*, 2006; PIMENTA; MASSABKI, 2010).

As manifestações clínicas mais relacionadas ao CHC são: dor e distensão abdominal, massa palpável no lado direito, emagrecimento progressivo, fraqueza, anorexia, icterícia e ascite. Tais manifestações estão relacionadas diretamente ao comprometimento da função do fígado e na maioria dos casos, presença de doença avançada, como encontrada em 80% dos pacientes: dor e distensão abdominal, massa palpável no lado direito, emagrecimento progressivo, fraqueza, anorexia, icterícia e ascite. As opções de tratamento para esses pacientes são limitadas e o prognóstico ruim (ZAINA *et al.*, 2009; PIMENTA; MASSABKI, 2010; FANG *et al.*, 2012).

O CHC é um tumor agressivo, muitas vezes com diagnóstico tardio. Embora o tratamento mais indicado seja a ressecção cirúrgica, devido à recorrência tumoral após o transplante hepático total e ao fato de ter se apresentado como uma opção adequada em estágios precoces com potencial de cura e aumento da sobrevida a seleção do melhor tratamento nos paciente com CHC é resultado da avaliação de diversos fatores, dos quais os mais relevantes são o estágio tumoral e a função hepática, pois muitos pacientes tem contraindicação ao procedimento cirúrgico devido à extensão do tumor ou a disfunção hepática (DELIS *et al.*, 2006; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

1.3 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

O câncer é uma doença multifatorial, que surge a partir de interações complexas entre fatores ambientais (hábitos de vida inadequados, agentes infecciosos, produtos químicos e radiações) e fatores internos (mutações herdadas, hormônios, condições imunológicas e mudanças aleatórias). Esses fatores podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar e/ou promover a carcinogênese. Entretanto, a maioria dos cânceres estão relacionados a fatores ambientais (ACS, 2011^a; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

1.3.1 Fatores de risco ambientais: estilo de vida (consumo alimentar, tabagismo, etilismo, sedentarismo e obesidade)

O Projeto Genoma Humano foi fundamental para os estudos da interação entre gene e meio ambiente, visto que cada ser humano sendo único possui um fenótipo diferente dos demais. Portanto, sua interação com o meio em que vive, certamente, mostra-se distinta também (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

O conceito de meio ambiente é bastante complexo, sendo por vezes associado aos hábitos individuais, como o tabagismo, etilismo, prática de atividade física, consumo alimentar e de medicamentos, exposição tóxica, educação e aspectos socioeconômicos. Porém, o alimento é um fator ambiental que merece destaque, visto que há exposição permanente aos mesmos e por isso, pode-se adoecer ou não em função dele. Por essa razão e por serem capazes de modular a expressão gênica, os hábitos alimentares são os fatores que mais merecem atenção (ORDOVAS; CORELLA, 2004; FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

Os hábitos alimentares, bem como o estilo de vida são as principais causas de mortes por neoplasias, sua incidência deverá aumentar de 10 milhões (em 2000) para 15 milhões em 2020, sendo a dieta responsável por 30% dos óbitos em países ocidentais e 20% naqueles em desenvolvimento (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

Segundo a American Cancer Society (ACS) todos os cânceres com causa induzida por tabagismo e/ou por consumo exacerbado de álcool, poderiam ser prevenidos. Evidências científicas sugeriram que cerca de um terço das mortes por câncer ocorridas no ano de 2011 foram relacionadas ao excesso de peso ou obesidade, inatividade física e a alimentação inadequada e, portanto, também poderiam ser evitadas. Por outro lado, a ingestão de fibras, alimentos ricos em antioxidantes, (frutas, verduras e legumes) e a prática de atividade física podem contribuir para a prevenção ao desenvolvimento de tumores malignos (MINAMOTO et al., 1999; ACS, 2011^a)

A alimentação não envolve apenas o incorporar de nutrientes para o organismo, representa um ato social, trazendo convívio e retratando a identidade individual e a coletiva. Inquestionavelmente, a nutrição é uma das exposições ambientais primárias que determina a saúde. A variação do genoma humano que emerge como consequência da adaptação aos fatores ambientais alimentares é um determinante presente diariamente nas

tolerâncias/intolerâncias de alimentos e nutriente, no risco para doença metabólica e no requerimento nutricional humano. Devido à predisposição genética, indivíduos reagem diferentemente às mudanças no balanço energético ou fatores dietéticos (YUAN *et al.*, 2007).

O comportamento alimentar que engloba os procedimentos relacionados às práticas alimentares, está relacionado com atos protetores e promotores de danos à saúde, pois é um requisito fundamental para se obter energia. Portanto as inadequações advindas dele podem resultar em algum tipo de doença, como o câncer e outras doenças crônicas. Podendo existir fatores ambientais e internos, bem como fatores filogenéticos e ontogenéticos relacionados ao comportamento alimentar (ASSUNÇÃO; ARTMANN; AARESTRUP, 2014).

Os componentes da dieta atuam no genoma humano, direta ou indiretamente alterando a expressão genética. Nestas circunstâncias, e em determinados indivíduos, a dieta pode ser um fator de risco sério para algumas doenças. Determinados genes regulados pela dieta poderão desempenhar um papel no início, na incidência, na progressão e ou na severidade de determinadas doenças. Entretanto, o grau pelo qual a dieta pode influenciar o balanço entre os estados de saúde e a doença pode depender dos componentes genéticos do indivíduo. Desta forma intervenções dietéticas baseadas no conhecimento do requerimento nutricional, do estado nutricional e do genótipo podem ser usadas para prevenir, atenuar ou até mesmo curar doenças (BERGMANN *et al.*, 2006).

Uma abordagem integrada das evidências mostra que a maior parte dos padrões alimentares que são protetores contra o câncer é constituída principalmente por alimentos de origem vegetal. Um consumo maior e variado de hortaliças e frutas está relacionado a proteção contra cânceres de diversas localizações anatômicas. Uma alimentação denominada de base vegetal enfatiza alimentos ricos em nutrientes, em fibras dietéticas e com baixa densidade energética (INCA, 2007).

Neste sentido, o nutricionista deve indicar o tratamento nutricional apropriado para esses indivíduos, com aconselhamento em relação à distribuição e a qualidade de carboidratos e lipídeos da dieta, que deve ser rica em fibras, frutas, hortaliças, grãos, gordura de origem vegetal (mono e poliinsaturada) e carboidratos complexos, isenta de carboidratos simples, e restrita em gordura saturada e colesterol. Além disso, considerando-se a importância do estresse oxidativo na progressão da doença hepática crônica e CHC, é importante a oferta adequada de nutrientes antioxidantes, com o objetivo de diminuir o dano às membranas

celulares, a peroxidação lipídica e a formação de espécies reativas de oxigênio (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Diante de tal contexto, o INCA (2007), por meio do relatório de Alimentos, Nutrição, Atividade Física e Prevenção de Câncer: uma perspectiva global desenvolveu um painel de hábitos de vida com o intuito de apresentar de acordo com a força de evidência a associação entre alimentos, nutrição e atividade física de forma causal com o risco de câncer e com o ganho de peso, sobrepeso e obesidade. Os hábitos de vida foram classificados em “convicente”, “provável”, “limitado – sugestivo” e “efeito substancial sobre risco improvável”, mas não “limitado – não conclusivo”. Em geral, os julgamentos convincente e provável geram metas de saúde pública e recomendações pessoais.

Com relação ao risco de CHC foram listados os seguintes hábitos de vida: consumo de aflatoxinas e bebidas alcoólicas; e a gordura corporal com risco em relação ao câncer, enquanto que as frutas foram consideradas protetoras (INCA, 2007).

Desta forma, tanto os nutrientes quanto os demais compostos dos alimentos, da dieta e do estilo de vida constituem fatores que podem alterar a expressão gênica, resultando em modificações nas funções metabólicas (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

1.3.2 Fatores de risco endógenos: polimorfismos relacionados ao risco para CHC

Dentre os fatores endógenos relacionados a estes fatores ambientais e que influenciam na carcinogênese, podem ser citadas as variações genéticas e epigenéticas em genes envolvidos nos mecanismos de defesa, que incluem os oncogenes e os supressores de tumores (MINAMOTO et al, 1999; BERGER; GARRAWAY, 2009).

Um importante exemplo de variações genéticas são os polimorfismos. Estes podem afetar a expressão gênica e, portanto, ocasionar alterações funcionais do produto proteico do gene. Os polimorfismos são frequentemente encontrados na sequência de DNA e ocorrem quando, para um mesmo locus gênico, existe um ou mais alelos sendo que a frequência do alelo mais raro deve ser maior que 1% na população (LOPEZ-CIMA *et al.*, 2007; PASSARGE, 2001).

Os polimorfismos de nucleotídeo único – SNPs (single nucleotide polymorphisms) são os mais abundantes, estáveis e amplamente distribuídos pelo genoma humano, cerca de 12.000.000 SNP já foram descritos ((LI; HA; TAI, 2009).

Vários estudos de associação de SNPs, já foram e estão sendo realizados. E um grande número destes, foram identificados com sucesso para prever a suscetibilidade de desenvolvimento do câncer. Portanto, polimorfismo do tipo SNP podem ser considerados biomarcadores para a susceptibilidade a diversos tipos de câncer (LI; HA; TAI, 2009).

Além dos SNPs, podem ocorrer outras alterações na sequência de nucleotídeos, como a substituição de bases, a inserção e a deleção de um ou mais nucleotídeos, os quais constituem tipos de mutação. Portanto, após o sequenciamento do genoma humano, os estudos genômicos têm se voltado à elucidação das funções de todos os genes, bem como à caracterização de suas interações (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010; FIALHO; MORENO; ONG, 2008).

Portanto a identificação de genes envolvidos no processo da carcinogênese, pode auxiliar a compreensão acerca da doença e contribuir para a prevenção, diagnóstico precoce, assim como para a previsão do prognóstico, o que irá permitir abordagens terapêuticas mais eficazes e precisas (GARNIS *et al.*, 2004).

Considerando a importante influência de alterações nos genes *MTHFR*, *XRCC1* e *MDM2* em diversas vias pro-carcinogênicas, faz-se necessário investigar os efeitos funcionais de polimorfismos moleculares nesses genes e suas consequências no risco ao câncer.

1.3.2.1 Polimorfismo do gene *MTHFR* C677T (rs1801133),

O gene *MTHFR* (metilenotetrahidrofolato redutase) está localizado no braço curto do cromossomo 1, região 1p 36.3 e apresenta 11 éxons que variam de 102 a 432 pares de base em extensão e codifica a enzima *MTHFR*, a qual possui papel fundamental na via metabólica do folato (ZACHO *et al.*, 2011).

Mutações na enzima *MTHFR*, que catalisa a redução da 5,10-metilenotetrahidrofolato para 5-metiltetrahidrofolato, gerando, assim, a forma de folato necessária para a remetilização da homocisteína à metionina, podem ser importantes na determinação de alto risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo os cânceres (VANNUCCHI; MELO, 2009; SIQUEIRA *et al.*, 2011; BISELLI *et al.*, 2009). Portanto,

polimorfismos no gene *MTHFR* podem alterar a regulação da expressão gênica, e contribuir para o aumento do risco ao desenvolvimento de diversos cânceres, inclusive o CHC (HUANG *et al.*, 2007; XU *et al.*, 2007).

O polimorfismo do gene da *MTHFR*, é uma mutação pontual, que ocorre com a substituição de citosina por timina no nucleotídeo 677 (C677T), resulta em uma variante termolábil com a diminuição da atividade enzimática, com redução de 50% na sua atividade normal. Especificamente, os portadores dos genótipos CT (heterozigotos) e TT (homozigotos) expressam uma enzima com redução de 30 e 65% da sua atividade, respectivamente, quando comparados com o genótipo CC (FERREIRA-FERNANDES *et al.*, 2012; SIQUEIRA *et al.*, 2011; MUNIZ *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2010; MORITZ NETO).

Essa mutação é uma herança autossômica recessiva e a frequência do polimorfismo do C677T do *MTHFR* varia entre os grupos raciais e étnicos, com 13% de TT homozigotos, gerando homocisteinemia suave à moderada, e 50% de CT entre os heterozigotos nas populações caucasianas e asiáticas, sendo muito baixa entre os afro-americanos (MUNIZ *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2010; BISELLI *et al.*, 2009).

Indivíduos portadores do genótipo homozigoto TT possuem apenas 25% da atividade do *MTHFR*, nível de folato reduzido e de homocisteína elevada no plasma. Este estado homozigótico pode conferir hipometilação global do DNA ao longo da vida do indivíduo, podendo acarretar no aumento da expressão de oncogênes e conseqüentemente indução do processo carcinogênico (ZACHO *et al.*, 2011).

A *MTHFR* possui um papel importante no metabolismo da homocisteína, que é um aminoácido resultante do metabolismo da metionina, quando os níveis plasmáticos de homocisteína estão anormalmente elevados (concentração normal = 10mmol/L) ocorre um estado patológico designado por hiperhomocisteinemia, o que tem sido considerado um dos fatores de risco de várias doenças, pois o mecanismo de efluxo das células transporta a homocisteína em excesso para o sangue (LOPES *et al.*, 2010; VANNUCCHI; MELO, 2009).

Além disso, há relatos da associação da hiperhomocisteinemia e do genótipo TT homozigotos do gene da *MTHFR* com esteatose hepática avançada e cirrose, levando a falha na resposta ao tratamento antiviral. Estudos também mostram que indivíduos com hepatite C crônica, com estágio inicial de cirrose, têm risco elevado de trombose em consequência da hiperhomocisteína. E em pacientes submetidos a transplante hepático, também foi observada a

hiperhomocisteína associada ao risco cardiovascular aumentado pós transplante, podendo ser uma importante causa de morbidade e mortalidade a longo prazo (LOPES *et al.*, 2010).

Diversos estudos têm relatado associação do polimorfismo no gene da *MTHFR* com o risco para o desenvolvimento de câncer, incluindo o CHC (SAFFROY *et al.*, 2004; KWAK *et al.*, 2008; YUAN *et al.*, 2007).

1.3.2.2 Polimorfismo do gene *MDM2* (rs3730485)

O reparo do DNA é um mecanismo crucial de defesa do organismo, pois visa garantir a integridade do genoma. Entretanto, há uma variação significativa entre indivíduos no que tange a essa capacidade de correção celular, com diferença principalmente expressa (na habilidade de reparo do DNA) entre indivíduos com câncer e sadios (LEITE *et al.*, 2013; HU *et al.*, 2007).

Neste contexto, a proteína p53 assume um papel importante. Identificada, pela primeira vez, em 1979, foi considerada protetora do genoma celular, devido ao seu papel de impedir a proliferação celular inapropriada e direcionar células para apoptose (JEMAL *et al.*, 2011). Por este motivo, a mutação ou perda de seu gene está presente em aproximadamente 50% de todos os tipos de câncer em humanos (KHAN *et al.*, 2014).

Em decorrência de estímulos intra e extracelulares variados tais como: danos ao DNA e hipóxia, a p53 é ativada, sendo uma proteína reguladora essencial que dispara diversas respostas biológicas, tanto em escala celular quanto no organismo como um todo. Há elevação em seus níveis, assim como mudanças qualitativas que vão permitir a sua atuação na supressão tumoral (FAN *et al.*, 1999). Em circunstâncias normais, a proteína p53 é mantida em baixas concentrações celulares, existindo basicamente na sua forma latente (LALONDE *et al.*, 2012).

A regulação da p53 ocorre por uma rede complexa de proteínas, dentre elas a *MDM2* (*murine double minute 2*), identificada pela primeira vez em ratos. Ela é um regulador negativo da p53, que se liga ao seu domínio N-terminal, bloqueia a sua atividade transcricional e estimula a sua degradação. *MDM2* e p53 formam uma alça de *feedback* negativo, em que a p53 induz à formação da *MDM2*, a qual, por sua vez, promove a

degradação da primeira e reduz a sua atividade celular (PAWLIK *et al.*, 2005; JEMAL *et al.*, 2011; LALONDE *et al.*, 2012).

Estudos mostraram que a hiperatividade da *MDM2* está implicada no surgimento de diversos tipos de câncer (SILVA *et al.*, 2008). Na qual o alelo T do polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) C373T no gene *MDM2* estaria associado à atenuação da função da p53, com aumento no risco de carcinogênese (SHINDOH *et al.*, 2013). Por essa razão, a interação entre *MDM2*-p53 pode ser um alvo importante na terapêutica do câncer (JEMAL *et al.*, 2011; LALONDE *et al.*, 2012).

O polimorfismo localizado no gene *MDM2*, na posição 373, no qual há uma troca de citosina por timina (C373T), culmina em um aumento dos níveis da proteína *MDM2* nos indivíduos portadores do alelo T desse polimorfismo. Assim, há uma atenuação dos níveis da proteína p53 e possibilidade de aceleração da formação de tumores em seres humanos. Estudos apontam que o aumento nos níveis da *MDM2* resulta em inibição direta da atividade transcricional da p53, possibilitando que as células danificadas escapem da verificação que ocorre no ciclo celular, tornando-as propensas à carcinogênese (PENG *et al.*, 2013; PARK *et al.*, 2013; SHINDOH *et al.*, 2013; LALONDE *et al.*, 2012).

Diante deste contexto, diversos estudos têm evidenciado uma associação positiva entre o polimorfismo C373T e a ocorrência de diversos tipos de neoplasias (DONG *et al.*, 2012; PENG *et al.*, 2013; HU *et al.*, 2007).

Nos últimos anos, diversos estudos têm buscado avaliar a associação entre o SNP C373T e o CHC, com resultados diversos (DONG *et al.*, 2012; LEU *et al.*, 2009; DHAREL *et al.*, 2006; DI VUOLO *et al.*, 2011).

1.3.2.3 Polimorfismo do gene *XRCCI* (rs3213239)

Os genes da família *XRCC* são importantes componentes de várias vias do reparo do DNA (THACKER; ZDZIENICKA, 2003). Os sistemas de reparo de DNA exercem um papel essencial na proteção do genoma contra danos causados por agentes carcinogênicos sendo, imprescindíveis na preservação da estabilidade genômica (LEITE *et al.*, 2013; LOPEZ-CIMA *et al.*, 2007).

O gene de reparo de raios X através do complemento (*XRCC1*), está localizado no braço curto do cromossomo 19, é composto por 17 exons, atua na codificação da proteína *XRCC1*, que é composta de 633 aminoácidos (ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2000; GINSBERG *et al.*, 2011; PRZYBYŁOWSKA-SYGUT *et al.*, 2013). Esta proteína (*XRCC1*), está envolvida no reparo por excisão de bases (BER) (THOMPSON *et al.*, 1989). O BER é responsável por identificar e remover danos no DNA, como bases oxidadas, desaminadas ou alquiladas, surgidos espontaneamente na célula ou da exposição a agentes ambientais (CHRISTMANN *et al.*, 2003).

A proteína *XRCC1* exerce papel fundamental em várias etapas do processo de reparo de quebras de fita simples do DNA, otimizando o reparo de danos no DNA causados por espécies reativas de oxigênio (ROS), agentes ionizantes e alquilantes (HUNG *et al.*, 2005; BAZO *et al.*, 2011; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2000).

Sugere-se que polimorfismos no gene *XRCC1*, que causam mudanças de aminoácido, possam impedir a interação de *XRCC1* com outras proteínas enzimáticas e conseqüentemente alterar a atividade do sistema de reparo de DNA por BER. Portanto, polimorfismos neste gene estão relacionados a uma capacidade reduzida de reparo, e desta forma, acúmulo de danos no DNA e aumento da susceptibilidade a doenças, como o câncer (PACHKOWSKI *et al.*, 2006; MANDAL *et al.*, 2010). A presença do alelo variante T no gene *XRCC1* foi associada a diversos cânceres (GINSBERG *et al.*, 2011).

1.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NA DOENÇA HEPÁTICA

A doença hepática crônica resulta em grande impacto nutricional, independentemente de sua etiologia, influenciando significativamente o estado nutricional através do seu papel no metabolismo intermediário dos macronutrientes: proteínas, carboidratos e lipídios, bem como dos micronutrientes, uma vez que o fígado é responsável por inúmeras vias bioquímicas na produção, modificação e utilização de nutrientes e de outras substâncias metabolicamente importantes (CARREIRA; PEREIRA, 2011; CINCINATUS *et al.*, 2007).

A avaliação nutricional é de fundamental importância para o manuseio do tratamento do paciente, identifica distúrbios nutricionais, possibilitando uma intervenção terapêutica para

auxiliar na recuperação e/ou manutenção do estado de saúde do paciente. Essa avaliação deve ser realizada periodicamente e pode se tornar um indicador de sobrevida do doente com hepatopatia crônica (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012).

Entretanto, esta avaliação representa um desafio na doença hepática. Não é fácil conseguir uma avaliação acurada do estado nutricional em pacientes com hepatopatias pela presença de alterações decorrentes da própria doença e suas complicações. Dentre essas alterações citam-se àquelas resultantes de anormalidades na homeostase de líquidos corporais, gerando dano ao metabolismo hídrico e distribuição de líquidos nos compartimentos corpóreos com modificação na proporção de água extra e intracelular, o que culmina em retenção hídrica (edema e ascite), o que gera dificuldades na avaliação real do estado nutricional destes pacientes, além da redução de síntese de proteínas, aumentando assim a limitação dos métodos de avaliação utilizados usualmente (NASCIMENTO *et al.*, 2013; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Por esse motivo, não há, ainda, um método de avaliação do estado nutricional para hepatopatas considerado padrão-ouro. A observação de parâmetros em conjunto permite identificar que os mesmo de forma isolada não caracterizam a condição nutricional, pois a estrutura corporal é modificada pela da doença hepática. Portanto, se faz necessário empregar essa associação de métodos para melhorar a confiabilidade dos resultados da avaliação e do diagnóstico nutricional, razão pela qual a avaliação deve consistir de métodos variados como consumo alimentar, antropométricos, bioquímicos, subjetivos e clínicos (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2013).

Vários estudos encontraram alterações de indicadores antropométricos progressivas com o agravamento da doença hepática, com exceção do IMC, pois os pacientes hepatopatas apresentam, na evolução da doença, alterações corpóreas significativas, principalmente quanto ao peso corporal pela presença das alterações hidroeletrolíticas, razão pela qual o IMC não parece um método adequado para o diagnóstico nutricional, pois fornece um resultado alterado devido às distorções corporais do paciente hepatopata. Os fluidos corporais podem estar aumentados mesmo em pacientes sem ascite, o que dificultaria o uso do IMC como indicador nutricional independente da gravidade da doença hepática (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Nesse sentido, a promoção do estado nutricional adequado, a detecção precoce de excesso de peso, o tratamento das deficiências e/ou excesso de nutrientes específicos são

objetivos do acompanhamento clínico e nutricional dos indivíduos com doença hepática, haja vista que potencialmente poderá retardar a progressão da doença hepática (CARREIRA; PEREIRA, 2011).

Considerando que os indivíduos com doença hepática, em sua maioria, evoluem para lesão hepática crônica e que a presença de obesidade interfere no prognóstico da lesão hepática, a detecção de alterações nutricionais nesses indivíduos, poderá ser um coadjuvante à terapêutica clínica (CARREIRA; PEREIRA, 2011).

A terapia nutricional é reconhecida, como fator prognóstico determinante na terapêutica de indivíduos com doença hepática, sendo de fundamental importância para o estado nutricional do mesmo. Intervenções dietéticas podem melhorar o estado nutricional em pacientes com doença hepática, reduzir complicações, as hospitalizações e seus custos e melhorar a qualidade de vida (CARREIRA; PEREIRA, 2011; CINCINATUS *et al.*, 2007).

2 JUSTIFICATIVA / APLICABILIDADE CLÍNICA

Considerando que as doenças hepáticas vêm aumentando sua incidência e prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento, com tendência a tornar-se a primeira causa de morbimortalidade nas próximas décadas, justifica-se então o crescente interesse em pesquisas relacionadas a essa temática. Além disso, no Brasil tal tema ainda é pouco explorado e especificamente na cidade de Belém, Pará (PINHEIRO *et al.*, 2013).

A identificação molecular de mutações e polimorfismos genéticos é hoje uma ferramenta de estudo valiosa, pois podem ajudar esclarecer aspectos etiológicos e de progressão do câncer, bem como ajudar a prever a probabilidade de um indivíduo desenvolver a doença no futuro ou passa-lo para a próxima geração. Assim, pode-se ter a opção da realização de exames preventivos que poderão indicar o risco relativo para o desenvolvimento do câncer. Consequentemente, possibilita a mudança de conduta em relação a exposição a fatores de risco específicos, mudanças de estilo de vida, diminuição do risco adicional ou utilização de medicação preventiva, se disponível. Assim, pessoas com uma predisposição genética a desenvolver câncer poderão ter a oportunidade de reduzir esse risco.

A utilização de marcadores genéticos traduz-se para a saúde pública como possibilidade de caracterização da suscetibilidade individual para o câncer, podendo proporcionar novas perspectivas para o esclarecimento etiológico, prevenção e diagnóstico precoce, bem como para o aconselhamento genético e desenvolvimento de novas terapias gênicas, reduzindo custos com tratamentos e internações.

Considerando o importante papel dos genes *XRCC1*, *MTHFR* e *MDM2* em diversas vias pro-carcinogênicas, faz-se necessária a investigação de polimorfismos que possam alterar a integridade dessas vias e que, no futuro, possam ser utilizados como marcadores genéticos do câncer.

Além disso, a partir da identificação do estado nutricional e consumo alimentar dos pacientes hepatopatas pode ser elaborado e implementado um protocolo de orientação e prevenção de CHC para tais pacientes, estimulando assim o consumo de alimentos considerados protetores para o desenvolvimento de câncer.

Assim, a identificação do perfil de consumo alimentar pode nortear o planejamento dietoterápico, facilitando o processo de educação nutricional e desta forma prevenir que haja

progressão desses estágios anteriores da doença hepática para o estágio final, com o desenvolvimento do CHC.

Diante deste contexto, investigar a relação de aspectos relacionados ao estado nutricional, consumo alimentar e a presença de polimorfismos dos genes *MDM2*, *XRCC1*, e *MTHFR* com o risco para o desenvolvimento do CHC em pacientes com doença hepática crônica, se torna de grande relevância, pois pode auxiliar a identificar aqueles sob maior risco dentre um grupo que já apresenta risco elevado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar variáveis nutricionais e polimorfismos nos genes *MDM2*, *XRCC1* e *MTHFR* como fatores de risco para o CHC em pacientes com hepatite C crônica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i) Avaliar e comparar o risco ao CHC, por meio do estado nutricional, utilizando parâmetros antropométricos relacionados a obesidade, entre os pacientes com hepatite C crônica e os controles;
- ii) Avaliar e comparar o risco ao CHC, por meio do consumo alimentar de alimentos considerados protetores e promotores ao desenvolvimento do câncer definidos pelo INCA, (2007), utilizando o método da frequência alimentar semiquantitativa, entre os pacientes com hepatite C crônica e os controles;
- iii) Avaliar e comparar o risco ao CHC, por meio do estilo de vida: etilismo e sedentarismo, entre os pacientes com hepatite C crônica e os controles;
- iv) Avaliar e comparar o risco ao CHC por meio da frequência de polimorfismos nos genes *MDM2* (rs3730485); *XRCC1* (rs3213239) e *MTHFR* (rs1801133) entre os pacientes com hepatite C crônica e os controles;
- v) Correlacionar variáveis antropométricas e dietéticas com o estilo de vida;
- vi) Identificar a razão de chances dos critérios de risco para o desenvolvimento do CHC entre os pacientes com hepatite C crônica e os controles.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO, AMOSTRA E POPULAÇÃO DO ESTUDO

A pesquisa foi do tipo caso-controle, realizada em pacientes com hepatite C crônica atendidos no ambulatório de hepatopatias crônicas do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), localizado na área metropolitana de Belém do Pará, no período de agosto de 2014 a dezembro de 2014, com uma amostra por conveniência, constituída por 40 pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos e 37 controles.

Dos 40 pacientes avaliados, somente em 28 foi possível a realização da análise genética. Já nos 37 controles foi possível a realização da análise em sua totalidade.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados critérios de inclusão para o grupo de pacientes: ter idade ≥ 20 anos; possuir diagnóstico de hepatite C crônica; ser atendido no ambulatório de hepatopatias crônicas do HUIBB; aceitar participar da pesquisa e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão contemplaram a impossibilidade ou negação para participar da pesquisa e assinar o TCLE e não estar apto física e mentalmente para ser avaliado, além de outras doenças hepáticas crônicas genéticas e metabólicas (deficiência de α -1-antitripsina, hemocromatose, doença de Wilson, doença de Gaucher, mucoviscidose); doenças autoimunes (cirrose biliar primária, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária); hepatopatias tóxicas e medicamentosas; esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e coinfectados com HIV.

4.3. DEFINIÇÃO DE CASO E CONTROLE

4.3.1 Casos

Foram considerados pacientes com infecção crônica pelo VHC, aqueles que apresentavam anti-VHC e VHC-RNA positivos por seis meses ou mais desde a detecção da

infecção dentro dos parâmetros de apresentação clínica, os pacientes foram definidos como portadores de:

- **Hepatite C Crônica com e sem cirrose:** pacientes com anti-VHC e VHC-RNA detectável por seis meses ou mais desde a detecção da infecção, sintomático ou não, com ou sem diagnóstico histopatológico de hepatite crônica.

4.3.2 Controles

Foram considerados participantes do grupo controle indivíduos sem infecção viral, com idade ≥ 20 anos, de ambos os sexos. Os mesmos foram convidados a participar da pesquisa de forma voluntária.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa fez parte do projeto “Características epidemiológicas, clínicas e moleculares de doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular em Belém (PA), Amazônia”, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB (Protocolo N° 637.230) por estar de acordo com a Resolução 466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

4.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DO ESTILO DE VIDA

4.5.1. Avaliação Antropométrica

4.5.1.1 Peso e Estatura

A aferição de peso e estatura foi realizada com base nas recomendações de Jelliffe (1968). O peso foi obtido com uma balança mecânica tipo plataforma com escala de 100g, modelo 104A (Welmy, Indústria e Comércio Ltda, Santa Bárbara do Oeste, SP). O paciente foi posicionado de pé, no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. Já a estatura foi mensurada com estadiômetro acoplado à própria balança mecânica, com precisão de 0,5cm e alcance máximo de 2m. A aferição da estatura foi realizada com o indivíduo descalço

em posição ortostática, corpo erguido em extensão máxima, cabeça ereta, costas e a parte posterior dos joelhos encostados ao antropômetro e calcanhares juntos.

4.5.1.2 Índice de massa corporal (IMC)

O IMC foi calculado a partir dos dados de massa corporal e estatura por meio da fórmula: $IMC = \frac{Peso}{Altura^2}$. Os valores oriundos desse cálculo serão comparados com o ponto de corte: ($IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$), considerado de risco para o desenvolvimento de neoplasias estabelecidos pelo INCA, (2007).

4.5.1.3 Circunferência do Pescoço (CP)

A mensuração da circunferência do pescoço foi obtida com o indivíduo na posição ereta, com o olhar voltado para frente, sendo mensurada com o auxílio de uma fita métrica posicionada logo abaixo da epiglote (MAGALHÃES; BARROS, 2013).

Na classificação da CP foi utilizado os valores propostos por Bem-Noun et al., (2001), no qual apresenta risco aumentado para doenças cardiovasculares valores ≥ 34 cm para mulheres e ≥ 37 para homens.

QUADRO 3: Classificação da CP

Gênero/ Risco	Normal	Elevado
Masculino	< 37	≥ 37
Feminino	< 34	≥ 34

FONTE: BEM-NOUN, 2001.

4.5.1.4 Circunferência do Braço (CB)

A circunferência do braço será mensurada com o indivíduo em pé com o braço relaxado na lateral do corpo com a palma da mão voltada para coxa. A fita métrica será colocada em torno ponto média, do braço, que é marcado entre o acrômio e o olecrano. Os

valores obtidos devem ser comparados aos valores de referência do NHANES demonstrado em tabela de percentil de Frisancho (CUPPARI, 2005; DUARTE, 2007).

O resultado da aferição da CB foi aplicado para realização cálculo da adequação de CB por meio da fórmula: $CB (\%) = (CB \text{ obtida (cm)} \times 100) / CB \text{ percentil } 50$ e o resultado obtido foi classificado de acordo com o proposto por Blackburn e Thornton (1979). (CUPPARI, 2005; DUARTE, 2007).

QUADRO 4: Classificação da adequação da circunferência do braço (CB)

CLASSIFICAÇÃO	% DE ADEQUAÇÃO DE CB
Desnutrição grave	<70
Desnutrição moderada	70-80
Desnutrição leve	80-90
Eutrofia	90-110
Sobrepeso	110-120
Obesidade	>120

FONTE: BLACKBURN; THORNTON, 1979.

4.5.1.5 Percentual de gordura corporal (%GC)

O percentual de gordura corporal (%GC) também foi estimado a partir da equação proposta por Deurenberg et al., (1991), em que a variável sexo é representada por 0 para mulheres e 1 para homens.

- Deurenberg et al., (1991): $\% GC = (1,2 \times IMC) - (10,8 \times \text{sexo}) + (0,23 \times \text{idade}) - 5,4$

Considerou-se como risco o $\%GC \geq 25\%$ para homens e $\geq 32\%$ para mulheres de acordo com Lohman et al., (1988).

4.5.2 Avaliação do Consumo Alimentar

Para a obtenção das informações quanto ao consumo de grupos de alimentos, foi utilizado um questionário de frequência alimentar semiquantitativa (QFASQ), o qual foi baseado a partir de estudo realizado por Sichieri e Everhart (1998), e adaptado aos alimentos

considerados de risco e proteção para o desenvolvimento de neoplasias estabelecidos pelo INCA, (2007): bebidas alcoólicas; alimentos ricos em energia; sal; carne vermelha; cereais integrais e leguminosas; hortaliças e frutas (APÊNDICE, B).

Classificou-se a frequência simples em diária, semanal, mensal, rara e nunca. Contudo, cabia ao entrevistado determinar a frequência, o número de vezes e a porção que o alimento era consumido, agregando mais precisão ao cálculo da média de ingestão diária.

4.5.3 Avaliação do Estilo de Vida

Os dados comportamentais foram referentes às informações sobre hábitos de vida, como tabagismo, etilismo e prática de atividade física, considerados de risco para o desenvolvimento de neoplasias estabelecidos pelo INCA, (2007).

Quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, os entrevistados foram questionados se não as consumiam ou se as consumiam de forma diária, semanal, mensal ou raro (consumo inferior a uma vez por mês).

Em relação à prática de atividade física, as informações foram obtidas por meio da adaptação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), na versão curta, proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), constituído por modalidade, frequência e duração da realização das atividades físicas.

A prática de atividade física foi considerada de acordo com o estabelecido pelo VIGITEL, que considera todos os indivíduos que praticam pelo menos 30 minutos diários de atividade física de intensidade leve ou moderada em cinco ou mais dias da semana ou pelo menos 20 minutos diários de atividade física de intensidade vigorosa em três ou mais dias da semana. Atividade com duração inferior a 10 minutos não é considerada para efeito do cálculo da soma diária de minutos despendidos pelo indivíduo com exercícios físicos (BRASIL, 2011).

4.6 ANÁLISES DOS POLIMORFISMOS

4.6.1 Extração de DNA

O material genético foi extraído das amostras de sangue periférico dos indivíduos utilizando o Kit comercial Biopur Kit de Extração Mini Spin Plus – 250 (Biopur, Brasil), de acordo com as instruções do fabricante. As concentrações foram obtidas utilizando um espectrofotômetro Nanodrop-8000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, DE, EUA).

4.6.2 Genotipagem dos polimorfismos

Para genotipagem dos polimorfismos estudados, utilizou-se a plataforma QuantStudio™ – TaqMan® OpenArray™ (Life Technologies, California, EUA), baseada na reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). Uma placa comum de 384 poços recebeu 2 μ l do DNA de cada paciente e 2 μ l de Master Mix TaqMan® OpenArray® Genotyping (Life Technologies, California, EUA), para posterior pipetagem no chip OpenArray™ customizado. A plataforma QuantStudio utiliza um sistema de pipetagem (Sistema OpenArray™ AccuFill®) (Life Technologies, EUA) conectado a um computador que controla todas as operações. O chip com as amostras foi estabilizado pela adição de um fluido de imersão em uma caixa de vidro, que posteriormente foi selada. O termociclador QuantStudio (Life Technologies, California, EUA) realizou a amplificação dos fragmentos do DNA onde os SNPs estão localizados, e o tempo de ciclagem foi de três horas e meia. Os resultados foram analisados de acordo com a amplificação e a emissão de fluorescência em comprimento de ondas específicas para cada genótipo (de acordo com as sondas específicas para cada polimorfismo) utilizando o software TaqMan® v1.2 Genotyper (LTI).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o Programa Microsoft Excel (2010) para a construção do banco de dados e para a análise descritiva das variáveis em percentual, média, mínimo e máximo.

Utilizou-se o Programa SPSS versão 22 para a aplicação do teste Exato de Fisher, visando identificar uma possível dependência entre as categorias das variáveis avaliadas (AYRES, 2007).

Foi aplicado também o odds ratio (OR), com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, com o objetivo de identificar a razão de chances dos casos em relação aos controles para a ocorrência de um determinado desfecho.

Calculou-se a correlação linear de Pearson para verificar uma possível correlação positiva ou negativa entre as variáveis analisadas. Foi adotado um nível de significância de 5 % para todos os testes.

Utilizou-se o *software* Minitab 14, sendo aplicada a técnica Multivariada Exploratória de Análise de Componentes Principais (ACP). Os principais objetivos da ACP são reduzir o número de variáveis originais e verificar quais componentes principais explicam uma proporção elevada da variação total associada ao conjunto original. A ACP inicia-se com o cálculo dos autovalores e, posteriormente, dos autovetores da matriz de variâncias-covariâncias ou de uma matriz de coeficientes de correlação entre variáveis. Onde a maior porcentagem de variabilidade total, corresponderá ao primeiro autovalor encontrado. O número de componentes principais que devem ser analisadas é decidido a partir da porcentagem de variância explicada pelos autovalores. Sendo comumente aceito um valor maior ou igual a 80% de explicação (AYRES, 2012).

5 RESULTADOS

Dos 77 indivíduos avaliados, 40 eram pacientes com hepatite C crônica e 37 eram controles. No grupo de pacientes, a maioria 60% eram do sexo masculino ($n = 24$), com idade média de 56 anos, mínimo de 27 e máximo de 75 anos, enquanto que do grupo controle a maioria 83,78% do sexo feminino ($n = 31$), com idade média de 32 anos, com mínimo de 21 e máximo de 62 anos. A maioria dos pacientes, 55%, apresentava, diagnóstico de cirrose por vírus C ($n = 22$) e 45% de hepatite C crônica, sem cirrose ($n = 18$).

O perfil nutricional, segundo a avaliação antropométrica, dietética e do estilo de vida, dos grupos de pacientes e controle, bem como a respectiva análise estatística foram apresentados na Tabela 1. Em relação ao consumo alimentar, constatou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos casos e controle, exceto para o consumo de leguminosas; houve maior prevalência de inadequação no consumo alimentar dos pacientes, sendo 87,50%, 100%, 50% e 90%, os que possuíam baixo consumo de alimentos considerados protetores, tais como: frutas, hortaliças, leguminosas e cereais integrais, respectivamente. Enquanto que, 85%, 70% e 70%, possuíam elevação no consumo de alimentos considerados promotores, tais como: energéticos (açúcares e gorduras), carne vermelha e sal, respectivamente.

No que se refere ao estilo de vida, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto para o etilismo; houve maior prevalência de inadequação nos casos, sendo 97,50% sedentários, 72,50% etilistas e 65% tabagistas.

Em relação a antropometria, foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, houve maior prevalência de todos os indicadores de risco para o grupo de pacientes, sendo 72,50%, 92,50%, 72,50% e 57,50%, os que possuíam elevação nos valores de IMC, %CB, % gordura corporal e circunferência do pescoço, respectivamente.

TABELA 1 – Perfil nutricional, segundo variáveis antropométricas, dietéticas e de estilo de vida dos pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUJBB, em 2014.

Perfil Nutricional	Variáveis	Categorias	Casos	Controles	p
			% (n)	% (n)	
Consumo Alimentar	Frutas	Adequado	12,50 (5)	45,95 (17)	0,0021*
		Inferior	87,50 (35)	54,05 (20)	
	Hortaliças	Adequado	0,00 (0)	51,35 (19)	0,0000*
		Inferior	100,00 (40)	48,65 (18)	
	Leguminosas	Adequado	50,00 (20)	56,76 (21)	0,1533
		Inferior	50,00 (20)	27,03 (10)	
	Cereais Integrais	Adequado	10,00 (4)	54,05 (20)	0,0000*
		Inferior	90,00 (36)	45,95 (17)	
	Energia (Doces e Gorduras)	Adequado	15,00 (6)	72,97 (27)	0,0000*
		Superior	85,00 (34)	27,03 (10)	
	Carne Vermelha	Adequado	30,00 (12)	67,57 (25)	0,0014*
		Superior	70,00 (28)	32,43 (12)	
	Sal	Adequado	30,00 (12)	54,05 (20)	0,0395*
		Superior	70,00 (28)	45,95 (17)	
Estilo de vida	Etilismo	Não	27,50 (11)	45,95 (17)	0,1040
		Sim	72,50 (29)	54,05 (20)	
	Tabagismo	Não	35,00 (14)	94,59 (35)	0,0000*
		Sim	65,00 (26)	5,41 (2)	
	Atividade Física	Não	97,50 (39)	29,73 (11)	0,0000*
		Sim	2,50 (1)	70,27 (26)	
Antropometria	IMC (kg/m ²)	≥ 25 kg/m ²	72,50 (29)	32,43 (12)	0,0006*
		< 25 kg/m ²	27,50 (11)	67,57 (25)	
	% CB	Eutrofia	7,50 (3)	72,97 (27)	0,0000*
		Sobrepeso/Obesidade	92,50 (37)	27,03 (10)	
	% Gordura Corporal	Normal	27,50 (11)	64,86 (24)	0,0013*
		Elevado	72,50 (29)	35,14 (13)	
	CP (cm)	Normal	42,50 (17)	67,57 (25)	0,0392*
		Elevado	57,50 (23)	32,43 (12)	

Nota: * Teste Exato de Fisher: $p \leq 0,05$ - diferenças significativas.

IMC=índice de massa corporal; %CB= % de adequação da CB; CP=circunferência do pescoço.

No que diz respeito a análise de correlação (Tabela 2), constatou-se correlação positiva e significativa entre as seguintes variáveis: IMC com %CB e %GC; %CB com %GC; sedentarismo com % de GC; e consumo de carne vermelha e sal com a CP. Enquanto que observou-se correlação negativa e significativa entre as seguintes variáveis: consumo de frutas e %CB; e consumo de leguminosas com consumo de carne vermelha.

TABELA 2 – Correlação de variáveis antropométricas, dietéticas e de estilo de vida dos pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.

	IMC	%CB	%GC	CP	ETIL	SEDENT.	FRUTAS	CEREAIS	ENERGIA	LEG	C.VERM
%CB	0,6335										
p valor	< 0.0001										
%GC	0,6443	0,2855									
p valor	< 0.0001	0,0124									
CP	0,1272	0,0543	0,0150								
p valor	0,2733	0,6412	0,8977								
ETIL	0,0211	-0,0507	-0,0139	0,1389							
p valor	0,8565	0,6636	0,9049	0,2315							
SEDENT.	0,1673	0,3025	0,2438	-0,0899	-0,0201						
p valor	0,1485	0,0079	0,0337	0,4397	0,8633						
FRUTAS	0,0812	-0,2255	0,0724	-0,0905	-0,1729	0,1637					
p valor	0,4854	0,0501	0,5342	0,4367	0,1352	0,1575					
CEREAIS	-0,0286	-0,1091	0,0063	-0,1696	-0,0478	-0,1268	-0,0834				
p valor	0,8061	0,3479	0,9568	0,1428	0,6815	0,2748	0,4738				
ENERGIA	-0,0777	0,1546	-0,1090	-0,1591	0,0468	0,1366	-0,0594	0,0182			
p valor	0,5046	0,1823	0,3487	0,1698	0,6880	0,2393	0,6105	0,8757			
LEG	0,1397	0,1540	0,1695	0,0897	0,0449	-0,0426	-0,0570	-0,1656	-0,0823		
p valor	0,2288	0,1840	0,1432	0,4410	0,6998	0,7151	0,6249	0,1528	0,4797		
C.VERM	0,0562	0,1623	-0,0956	0,2537	-0,0084	0,0653	0,2137	-0,0907	0,2109	-0,2667	
p valor	0,6295	0,1613	0,4111	0,0270	0,9424	0,5754	0,0637	0,4360	0,0674	0,0198	
SAL	-0,1350	0,0447	-0,2136	0,2634	-0,1056	0,0418	0,1683	-0,1151	0,1437	-0,0169	0,1439
p valor	0,2449	0,7015	0,0638	0,0214	0,3639	0,7199	0,1462	0,3219	0,2155	0,8846	0,2147

Nota: * $p \leq 0,05$ – correlações significativas (Correlação de Pearson);

IMC=índice de massa corporal; %CB=percentual de adequação da circunferência do braço; %GC= percentual de gordura corporal; CP=circunferência do pescoço; ETIL= etilismo; SEDENT=sedentarismo; LEG=leguminosas; C.VERM=carne vermelha.

No que se refere as razões de chance (Tabela 3), constatou-se valores de p significativos para os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do CHC nos casos em relação aos controles, para as seguintes variáveis: baixo consumo de frutas, sedentarismo e $IMC \geq 25$ kg/m². Observou-se no presente estudo que houve 5,95 mais chances (1,90–18,57 IC95%; $p=0,0028$) de pacientes apresentarem baixo consumo de frutas; 92,18 vezes mais chances (11,21-757,63 IC95%; $p<0,0001$) de pacientes serem sedentários; 5,49 vezes mais chances (2,06-14,59 IC95%; $p=0,0010$) de pacientes apresentarem $IMC \geq 25$ kg/m².

TABELA 3 – Risco de chance das variáveis relacionadas ao risco para o desenvolvimento do CHC entre pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.

Variáveis de risco para o desenvolvimento do CHC	OR (95% - IC)	<i>p</i>
Polimorfismo do <i>MTHFR</i> (rs1801133) - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle	0,72 (0,15 – 3,31)	0,9663
Polimorfismo do <i>MDM2</i> (rs3730485) - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle	0,15 (0,01 – 1,33)	0,1296
Polimorfismo do <i>XRCCI</i> (rs 3213239) - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle
Baixo consumo de Frutas - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle	5,95 (1,90 – 18,57)	0,0028
Sedentarismo - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle	92,18 (11,21 – 757,63)	< 0,0001
Etilismo - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle	2,24 (0,86 – 5,78)	0,1487
IMC \geq 25 kg/m ² - hepatite C crônica <i>versus</i> Controle	5,49 (2,06 – 14,59)	0,0010

Nota: * Odds ratio: $p \leq 0,05$ - diferenças significativas.

OR=odds ratio; IC=intervalo de confiança; IMC=índice de massa corporal.

Em relação à genotipagem, para o *MTHFR* (rs1801133); *XRCCI* (rs3213239) e *MDM2* (rs3730485), constatou-se proporção semelhante do genótipo (DEL/DEL) e (T/T) em casos e controles, não sendo observada diferença estatisticamente significativa. Houve prevalência de 10,71%; 3,70% e 0%, dentre os pacientes, respectivamente. E para os controles, houve prevalência de 14,29%; 20% e 5,56%, respectivamente (Tabela 4).

TABELA 4 – Distribuição das frequências genótípicas do *MTHFR* (rs1801133), *XRCCI* (rs3213239) e *MDM2* (rs3730485) entre pacientes com hepatite C crônica e controles estudados no HUIBB, em 2014.

Genótipo		Casos	Controles	<i>p</i>
		% (n)	% (n)	
<i>MTHFR</i> (rs1801133)	TT	10,71 (3)	14,29 (5)	0,7332
	CT	57,14 (16)	34,29 (12)	
	CC	32,14 (9)	51,43 (18)	
<i>XRCCI</i> (rs3213239)	DEL/DEL	3,70 (1)	20,00 (7)	0,0705
	DEL/INS	29,63 (8)	22,86 (8)	
	INS/INS	66,67 (18)	57,14 (20)	
<i>MDM2</i> (rs3730485)	DEL/DEL	0,00 (0)	5,56 (2)	0,5023
	INS/DEL	33,33 (9)	55,56 (20)	
	INS/INS	66,67 (18)	38,89 (14)	

Nota: * Teste Exato de Fisher: $p \leq 0,05$ - diferenças significativas.

A análise de componentes principais das variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC com seus respectivos autovalores e matriz de autovetores foram apresentados na tabela 5. Foram retidas três componentes que explicam 81% da informação contida nas variáveis. A primeira componente foi caracterizada por cargas positivas de IMC, baixo consumo de frutas e etilismo, explicando 37% das variâncias dos dados. Já a segunda componente explicou 28% e foi representada por cargas positivas de IMC e etilismo, como variáveis mais importantes. E a terceira componente explicou 15%, sendo representada pelo baixo consumo de frutas, etilismo e sedentarismo, como variáveis mais importantes.

TABELA 5 – Análise de componentes principais para as variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, HUIBB, em 2014.

Variável	Cargas dos Autovetores		
	Componente Principal		
	1º	2º	3º
Gordura Corporal (IMC \geq 25 kg/m ²)	0,580	0,776	0,131
Baixo consumo de Frutas	0,326	0,013	0,672
Etilismo	0,712	0,567	0,381
Sedentarismo	0,066	0,151	0,586
Polimorfismo <i>MTHFR</i> (rs1801133)	0,185	0,230	0,203
Polimorfismo <i>XRCC1</i> (rs3213239)	0,110	0,022	0,000
Polimorfismo <i>MDM2</i> (rs3730485)	0,000	0,000	0,044
Autovalores	26,00	20,00	10,00
% da Variância explicada	37,00	28,00	15,00
% da Variância acumulada explicada	37,00	65,00	81,00

A projeção dos autovalores versus componentes principais está representada no gráfico 1. Nele, pôde-se observar que apenas três pontos se encontram distribuídos de forma mais vertical. Portanto, isso ratifica que somente três componentes devem ser retidas.

A projeção das componentes principais e suas variáveis está representada no gráfico 2. Nele, pôde-se observar quais as variáveis apresentaram maior variabilidade, estando mais distantes do eixo 0,0 (x) e 0,0 (y). Assim, constatou-se que a variável mais significativa para 1ª componente principal foi o etilismo, pois a mesma apresenta o maior valor numérico em

relação ao eixo X. Da mesma forma, a variável mais significativa para 2ª componente principal é o IMC, pois a mesma possui o maior valor numérico em relação ao eixo Y.

GRÁFICO 1 – Autovalores *versus* Componentes Principais para as variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, HUIBB, em 2014.

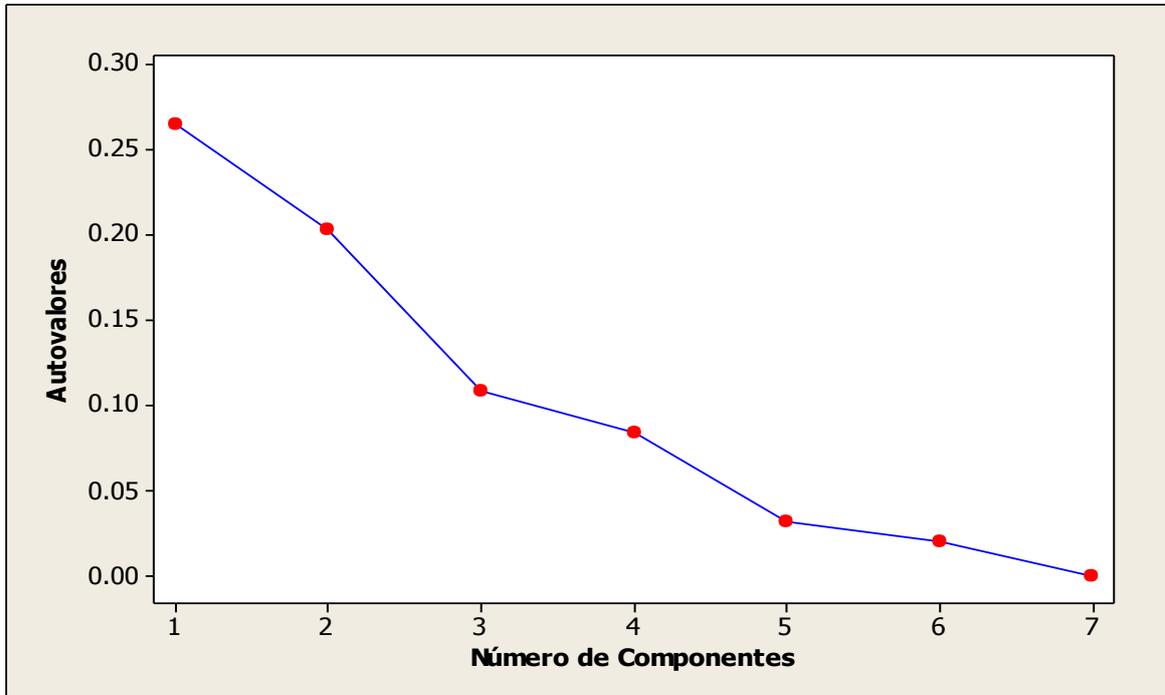
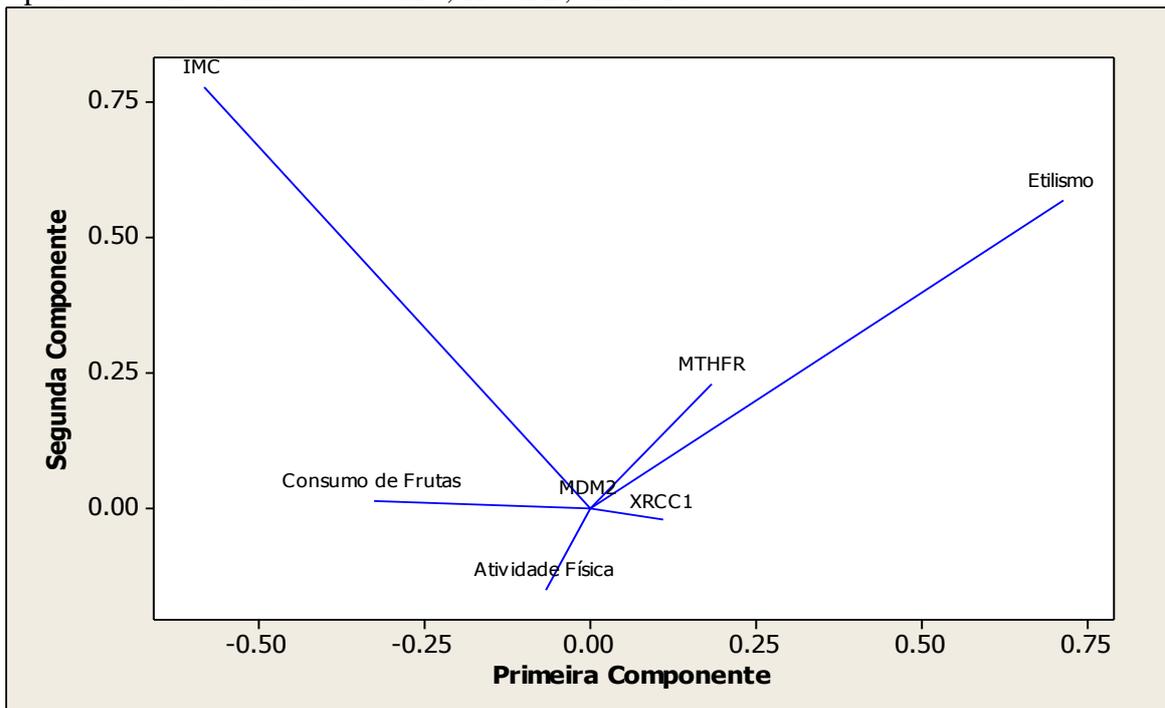


GRÁFICO 2 – Componentes Principais e suas variáveis pertencentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, HUIBB, em 2014.



6 DISCUSSÃO

Estudos comprovam que os homens são mais vulneráveis às doenças, especialmente as enfermidades graves e crônicas. Essa ocorrência está ligada ao fato de que eles recorrem menos aos serviços de saúde e quando o fazem os quadros já se agravaram. Assim, a maior concentração de homens acometidos pela hepatite C crônica pode sugerir esse maior descaso com a saúde associado a maus hábitos de vida, tais como: etilismo, sedentarismo e inadequação na dieta (LAURENTI; MELLO; GOTLIEB, 2005). Portanto, o resultado obtido no presente estudo, no que diz respeito à prevalência do sexo masculino, se assemelha aos achados de Carreira e Pereira (2011).

A prevenção do câncer no mundo é um dos desafios mais urgentes, pois trata-se de uma doença multifatorial, que surge a partir de interações complexas entre fatores ambientais e internos. Esses fatores podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar e/ou promover a carcinogênese. Entretanto, a maioria dos cânceres está relacionado a fatores ambientais, sendo por vezes associado aos hábitos individuais, como o tabagismo, etilismo, prática de atividade física, consumo alimentar e de medicamentos, exposição tóxica, educação e aspectos socioeconômicos. Porém, o alimento é um fator ambiental que merece destaque, visto que há exposição permanente aos mesmos e por isso, pode-se adoecer ou não em função dele. Por essa razão e por serem capazes de modular a expressão gênica, os hábitos alimentares são os fatores que mais merecem atenção (INCA, 2007; ORDOVAS; CORELLA, 2004; FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010; ACS, 2011^a; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Investigações epidemiológicas e científicas atuais evidenciam a forte associação de inúmeros aspectos dietéticos tanto na prevenção, quanto na ocorrência da morbimortalidade atribuída às doenças. Portanto, o comportamento alimentar pode não somente influenciar o estado de saúde presente, como também determinar o risco de desenvolver doenças (INCA, 2007; ORDOVAS; CORELLA, 2004; FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010; ACS, 2011^a; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

No presente estudo, constatou-se que os pacientes apresentavam baixa ingestão de frutas, hortaliças, leguminosas e cereais integrais, alimentos considerados protetores, enquanto que houve elevada ingestão de carne vermelha, sal e alimentos ricos em energia como açúcares e gorduras, alimentos considerados promotores. O que concorda com os

achados de Carreira e Pereira (2011), que em estudo com população semelhante obteve maior consumo de carboidratos e lipídios e menor de fibras.

As frutas, hortaliças, leguminosas e cereais integrais são importantes componentes de uma dieta saudável e seu consumo diário e em quantidades adequadas tem sido associado à diminuição do risco para o desenvolvimento de diversas doenças, incluindo o câncer. Estima-se que o consumo desses alimentos no Brasil corresponda a menos da metade das recomendações nutricionais e essa ingestão insuficiente está entre os 10 fatores de risco que mais causam mortes e doenças em todo o mundo (COZZOLINO, 2009; JAIME *et al.*, 2009). Tais alimentos, considerados protetores, contém nutrientes como minerais, vitaminas, fibras alimentares e fitoquímicos, responsáveis por funções biológicas diversas, como a atividade antioxidante, a modulação de enzimas, a estimulação do sistema imune e o metabolismo hormonal. Além disso, apresentam baixa densidade energética, o que contribui para o controle do ganho de peso. Segundo INCA (2007) a recomendação de consumo diário de frutas e hortaliças é de 400 a 600g, e para cereais integrais e leguminosas é de 25g.

Em contrapartida, o elevado consumo de gorduras, açúcares e alimentos industrializados, ricos em sódio, alimentos considerados promotores, aumenta o risco para o desenvolvimento de diversas enfermidades, incluindo o câncer (COZZOLINO, 2009; JAIME *et al.*, 2009). Segundo INCA (2007), carnes vermelhas ou processadas são causas convincentes ou prováveis de alguns tipos de câncer, pois padrões alimentares com elevados níveis de gordura animal são, com frequência, relativamente ricos em energia, aumentando o risco de ganho de peso. Assim, a recomendação de consumo é de 300 a 500g por semana. Da mesma forma, os alimentos com alta densidade, tais como *fast foods* e bebidas ricas em açúcares e gorduras devem ter seu consumo reduzido em 125kcal por 100g, visando a prevenção e o controle do ganho de peso, sobrepeso e obesidade. Já o consumo médio de sal de todas as fontes alimentares deve ser menor que 5g (2g de sódio) por dia, na população, tendo em vista que o mesmo é uma causa provável de alguns cânceres.

No que se refere ao estilo de vida, observou-se que o grupo de pacientes apresentou elevada prevalência de tabagismo, etilismo e sedentarismo, quando comparados ao grupo controle, com diferença estatisticamente significativa, exceto para o etilismo. O que concorda com os resultados obtidos no estudo de Carreira e Pereira (2011), que em estudo com população semelhante constatou elevada prevalência de etilismo, tabagismo e sedentarismo quando comparados com o controle.

Estudos indicam que o tabagismo promove aumento do estado oxidativo e inflamatório, relacionado aos elementos tóxicos presentes no tabaco. Desta forma, se a inflamação subclínica é o elo entre as doenças crônicas, o tabagismo pode aumentar a chance de risco de desenvolver tais doenças, incluindo o câncer. A relação entre consumo de tabaco e o aparecimento de câncer em diferentes localizações está hoje bem estabelecida. A análise dos constituintes químicos do fumo do tabaco permite identificar mais de 4.500 substâncias químicas, das quais algumas cancerígenas e mutagênicas. Estima-se que o tabagismo é atualmente responsável por cerca de 5 milhões de mortes anuais, constituindo a primeira causa de morbimortalidade evitáveis nos países desenvolvidos. E se não forem instituídas medidas efetivas de prevenção e de controle, a OMS estima que, em 2030, morrerão anualmente cerca de 10 milhões de pessoas em resultado deste consumo, sendo 70% dessas mortes nos países em desenvolvimento (NUNES, 2006).

Diversos estudos também associam a ingestão excessiva de álcool como fator de risco para o desenvolvimento de câncer, especialmente o CHC, em decorrência da existência de efeito hepatotóxico do álcool, além de ser a principal causa de cirrose, bem como do aumento da massa corporal. É responsável, aproximadamente, por 2,5 milhões de mortes por ano, sendo que de 20% a 50% da ocorrência de cirrose hepática, e dos vários tipos de câncer são causados pelo etilismo (MARTELLIA, 2010; PORTUGAL *et al.*, 2015). Segundo INCA, (2007) evidências não mostram um nível claro de consumo de bebidas alcoólicas abaixo do qual não haja um aumento no risco de câncer causado por elas. Isso significa que, com base apenas nas evidências sobre câncer, até mesmo pequenas quantidades de bebidas alcoólicas deveriam ser evitadas.

Por outro lado, os efeitos benéficos da atividade física na prevenção de câncer já foram descritos em estudos, devido a consequente redução da massa corporal; da mesma forma, estilos de vida sedentários são causa de cânceres e do ganho de peso, sobrepeso e da obesidade (INCA, 2007). Portanto, apesar da prática regular da atividade física ser considerada como um componente fundamental para o desenvolvimento de aspectos positivos relacionados à saúde, ainda constata-se que poucos indivíduos adultos são fisicamente ativos. Segundo Carreira e Pereira (2011), independentemente da fase da doença hepática, a prática regular de atividade física seria capaz de amenizar os sintomas provocados pela própria doença ou pelo tratamento medicamentoso, tais como: fadiga, cansaço, estresse, depressão, possibilitando controlar a ansiedade e melhorar o apetite, a função imune, promover preservação de massa magra e reduzir o sobrepeso e a obesidade.

As alterações do estado nutricional, que geralmente são desencadeadas por um estilo de vida e hábitos alimentares inadequados, contribuem diretamente para o aumento da morbimortalidade, pois a maioria das enfermidades, potencializadas pelo excesso de peso corporal, assumem uma importância ainda maior. E estudos científicos apontam que a obesidade desempenha um importante papel no desenvolvimento de neoplasias, incluindo o CHC (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015; INCA, 2007).

Em virtude da presença de alterações decorrentes da própria doença e suas complicações, não é fácil conseguir uma avaliação acurada do estado nutricional em pacientes com hepatopatias. Dentre essas alterações citam-se àquelas resultantes de anormalidades na homeostase de líquidos corporais, gerando dano ao metabolismo hídrico e distribuição de líquidos nos compartimentos corpóreos com modificação na proporção de água extra e intracelular, o que culmina em retenção hídrica (edema e ascite), gerando dificuldades na avaliação real do estado nutricional destes pacientes, além da redução de síntese de proteínas, aumentando assim a limitação dos métodos de avaliação utilizados usualmente (NASCIMENTO *et al.*, 2013; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Por esse motivo, não há, ainda, um método de avaliação do estado nutricional para hepatopatas considerado padrão-ouro. A observação de parâmetros em conjunto permite identificar que os mesmos de forma isolada não caracterizam a condição nutricional, pois a estrutura corporal é modificada pela doença hepática. Portanto, se faz necessário empregar essa associação de métodos para melhorar a confiabilidade dos resultados da avaliação e do diagnóstico nutricional, razão pela qual a avaliação deve consistir de métodos variados como consumo alimentar, antropométricos, bioquímicos, subjetivos e clínicos (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2013).

Dentre os parâmetros antropométricos utilizados para a avaliação do estado nutricional, o mais usado na prática clínica, atualmente, é o IMC, devido à sensibilidade em identificar a obesidade generalizada. Entretanto, o uso do IMC pode ser superestimado para o hepatopata, pois tais pacientes apresentam, na evolução da doença, alterações corpóreas significativas, principalmente quanto ao peso corporal pela presença das alterações hidroeletrólíticas, razão pela qual o IMC não parece um método adequado para o diagnóstico nutricional, pois fornece um resultado alterado devido às distorções corporais do hepatopata. Os fluidos corporais podem estar aumentados mesmo em pacientes sem ascite, o que

dificultaria o uso do IMC como indicador nutricional independente da gravidade da doença hepática (PERES; COELHO; DE PAULA, 2015).

Diante deste contexto, o uso de outros indicadores de obesidade se faz necessário para a avaliação do estado nutricional de forma mais fidedigna. Dentre estes indicadores encontram-se o % CB, que representa a soma das áreas constituídas pelos: tecidos ósseos, muscular e gordurosos do braço; o % de gordura que representa o tecido adiposo subcutâneo no corpo e como alternativa à CC, estudos têm sugerido a utilização da CP como indicador antropométrico, mais simples, prático, não influenciado pela distensão abdominal e retenção hídrica, e que fornece resultados consistentes na identificação da obesidade e para indicar o acúmulo de gordura subcutânea da parte superior do corpo (SILVA *et al.*, 2014; SOUZA *et al.*, 2014).

De forma geral, no presente estudo, o grupo de pacientes apresentou pior estado nutricional, com diferença estatisticamente significativa quando comparados ao grupo controle, apresentando maior prevalência de todos os indicadores de risco, sendo 72,50%, 92,50%, 72,50% e 57,50%, os que possuíam elevação nos valores de IMC, %CB, % gordura corporal e circunferência do pescoço, respectivamente. O que corrobora com os resultados obtidos por Carreira e Pereira (2011), que obtiveram prevalência de excesso de peso associado a elevado % de gordura, em população semelhante.

No que diz respeito à análise de correlação (Tabela 02), algumas correlações, positivas e significativas, já presumíveis na literatura foram observadas no presente estudo, tais como: IMC com %CB e %GC; %CB com %GC, uma vez que são variáveis antropométricas relacionadas a adiposidade, portanto quando ocorre elevação de uma consequentemente influencia na elevação das demais, portanto são indissociáveis. Da mesma forma, pode-se justificar a correlação do sedentarismo com o aumento do %CB e % de gordura corporal, e entre consumo excessivo de carne vermelha e sal com a elevação da CP, tendo em vista que a inatividade física, o consumo excessivo de gordura saturada e sal estão intimamente relacionados acúmulo de gordura corporal, devido ao desequilíbrio ocasionado nos processos de ingestão e gasto de energia, resultando assim em excesso de peso (JAIME *et al.*, 2009; CUPPARI, 2005; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014).

Já em relação a correlação negativa e significativa entre o consumo de frutas e %CB; bem como entre o consumo de leguminosas e carne vermelha, pode ser justificado pelo fato

de que o aumento do consumo de frutas e leguminosas, alimentos considerados protetores a saúde, geralmente estão associados a um perfil alimentar mais saudável como um todo, com redução da ingestão de alimentos ricos em gorduras, como é o caso da carne vermelha, conseqüentemente esses hábitos saudáveis refletem no perfil antropométrico do indivíduo, resultando em redução de medidas relacionadas a obesidade, tais como o %CB (JAIME *et al.*, 2009; CUPPARI, 2005; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014).

Ao analisar a composição da dieta em população semelhante, Carreira e Pereira (2011), verificaram que a presença do sobrepeso e do elevado % de gordura corporal estavam relacionados com o maior consumo de carboidratos e lipídios e menor de fibras, pois o excesso de carboidratos simples e de gordura saturada, contribuem para aumento dos triglicerídeos séricos, o que influenciaria não apenas no aumento dos depósitos de gordura corpórea mas também no curso da doença hepática, podendo favorecer a esteatose hepática, cirrose e CHC.

No que se refere as razões de chance (Tabela 3) constatou-se no presente estudo que houve 5,95 mais chances (1,90–18,57 IC95%; $p=0,0028$) de pacientes apresentarem baixo consumo de frutas; 92,18 vezes mais chances (11,21-757,63 IC95%; $p<0,0001$) de pacientes serem sedentários; 5,49 vezes mais chances (2.06-14,59 IC95%; $p=0,0010$) de pacientes apresentarem $IMC \geq 25$ kg/m².

Segundo Mancini (2010), a associação da obesidade com o risco de câncer, incluindo o CHC, é mais forte com a elevação do IMC. De acordo com Calle *et al.*, (2003) a cada 5 kg/m² de aumento no IMC aumenta o risco de mortalidade por neoplasias em até 10%. E homens com obesidade grave tem uma chance 52% maior de morrer por câncer, sendo o risco mais acentuado nas mulheres (62% maior). Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos que justificam o risco aumentado para o câncer como resultado da obesidade ainda não estão totalmente esclarecidos, pois podem variar com a localização do tumor e dependem da distribuição da gordura corporal. E segundo o INCA (2007) a associação de estilos de vida sedentários e baixo consumo de frutas, são causa de cânceres e do ganho de peso, sobrepeso e da obesidade.

A tentativa de obtenção de parâmetros relacionados ao prognóstico de pacientes com doenças hepáticas crônicas têm sido um objetivo constante. É fundamental o conhecimento não apenas de fatores de risco ambientais, mas também a presença de alterações genéticas que

possam contribuir diretamente para o seu desfecho, e assim elucidar a interferência (se presente) dessa identidade genotípica do indivíduo em fatores sabidamente relacionados a resultados desfavoráveis (LEITE *et al.*, 2013).

O reparo do DNA é um mecanismo crucial de defesa do organismo, pois visa garantir a integridade do genoma. Entretanto, há uma variação significativa entre indivíduos no que tange a essa capacidade de correção celular, com diferença principalmente expressa (na habilidade de reparo do DNA) entre indivíduos com câncer e sadios (LEITE *et al.*, 2013; HU *et al.*, 2007).

A regulação da p53, que é uma proteína considerada protetora do genoma celular, devido ao seu papel de impedir a proliferação celular inapropriada e direcionar células para apoptose, ocorre por uma rede complexa de proteínas, dentre elas a *MDM2* (*murine double minute 2*). Ela é um regulador negativo da p53, que se liga ao seu domínio N-terminal, bloqueia a sua atividade transcricional e estimula a sua degradação. A *MDM2* e p53 formam uma alça de *feedback* negativo, em que a p53 induz à formação da *MDM2*, a qual, por sua vez, promove a degradação da primeira e reduz a sua atividade celular (PAWLIK *et al.*, 2005; JEMAL *et al.*, 2011; LALONDE *et al.*, 2012).

Estudos mostraram que a hiperatividade da *MDM2* está implicada no surgimento de diversos tipos de câncer (SILVA *et al.*, 2008; SHINDOH *et al.*, 2013; LALONDE *et al.*, 2012). Estudos apontam que o aumento nos níveis da *MDM2* resulta em inibição direta da atividade transcricional da p53, possibilitando que as células danificadas escapem da verificação que ocorre no ciclo celular, tornando-as propensas à carcinogênese (PENG *et al.*, 2013; PARK *et al.*, 2013; SHINDOH *et al.*, 2013; LALONDE *et al.*, 2012).

Diante deste contexto, diversos estudos têm evidenciado uma associação positiva entre polimorfismos no gene *MDM2* e a ocorrência de diversos tipos de neoplasias, incluindo o CHC (DONG *et al.*, 2012; PENG *et al.*, 2013; HU *et al.*, 2007; LEU *et al.*, 2007; DHAREL *et al.*, 2006; DI VUOLO *et al.*, 2011).

Dong *et al.*, (2012) em estudo de caso – controle com a população chinesa, avaliou a presença de polimorfismo gene *MDM2* como fator de risco par o CHC e constatou que os homozigotos DEL/DEL se associaram significativamente com o risco para o CHC, quando comparados com o homozigoto INS/INS. O que discorda dos resultados obtidos no presente estudo, o qual constatou proporção semelhante do genótipo (DEL/DEL) em casos e controles,

não sendo observada diferença estatisticamente significativa. Fato este que pode estar relacionado ao número amostral utilizado, o qual foi limitado.

Em relação à presença de mutações no gene *XRCC1* (rs3213239), os genes da família *XRCC* também são importantes componentes de várias vias do reparo do DNA (THACKER; ZDZIENICKA, 2003). Os sistemas de reparo de DNA exercem um papel essencial na proteção do genoma contra danos causados por agentes carcinogênicos sendo, imprescindíveis na preservação da estabilidade genômica (LEITE *et al.*, 2013; LOPEZ-CIMA *et al.*, 2007).

Sugere-se que polimorfismos no gene *XRCC1* (rs3213239), que causam mudanças de aminoácido, possam impedir a interação do *XRCC1* (rs3213239) com outras proteínas enzimáticas e conseqüentemente alterar a atividade do sistema de reparo de DNA. Portanto, polimorfismos neste gene estão relacionados a uma capacidade reduzida de reparo, e desta forma, acúmulo de danos no DNA e aumento do risco para o câncer (PACHKOWSKI *et al.*, 2006; MANDAL *et al.*, 2010; GINSBERG *et al.*, 2011).

No que diz respeito ao gene *MTHFR* C677T (rs1801133), a presença de polimorfismos pode alterar a regulação da expressão gênica, e contribuir para o aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de diversos cânceres, inclusive o CHC (HUANG *et al.*, 2007; XU *et al.*, 2007).

Esse polimorfismo é uma mutação pontual que ocorre com a substituição de citosina por timina no nucleotídeo 677 (C677T), resulta em uma variante termolábil com a diminuição da atividade enzimática, com redução de 50% na sua atividade normal. Especificamente, os portadores dos genótipos CT (heterozigotos) e TT (homozigotos) expressam uma enzima com redução de 30 e 65% da sua atividade, respectivamente, quando comparados com o genótipo CC (FERREIRA-FERNANDES *et al.*, 2012; SIQUEIRA *et al.*, 2011; MUNIZ *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2010).

Indivíduos portadores do genótipo homozigoto TT possuem apenas 25% da atividade do *MTHFR*, nível de folato reduzido e de homocisteína elevada no plasma. Este estado homozigótico pode conferir hipometilação global do DNA ao longo da vida do indivíduo, podendo acarretar no aumento da expressão de oncogênes e conseqüentemente indução do processo carcinogênico (ZACHO *et al.*, 2011).

Além disso, há relatos da associação da hiperhomocisteinemia e do genótipo TT homozigotos do gene da *MTHFR* com esteatose hepática avançada e cirrose, levando a falha

na resposta ao tratamento antiviral. Estudos também mostram que indivíduos com hepatite C crônica em estágio de cirrose, têm risco elevado de trombose em consequência da hiperhomocisteína. E em pacientes submetidos a transplante hepático, também foi observada a hiperhomocisteína associada ao risco cardiovascular aumentado pós transplante, podendo ser uma importante causa de morbidade e mortalidade a longo prazo (LOPES *et al.*, 2010; MORITZ NETO; MOURA JÚNIOR; PERSUHN, 2013). Assim, diversos estudos têm relatado associação do polimorfismo no gene da MTHFR com o risco para o desenvolvimento de câncer, incluindo o CHC (SAFFROY *et al.*, 2004; KWAK *et al.*, 2008; YUAN *et al.*, 2007).

Saffroy *et al.*, (2004); e Kwak *et al.*, (2008), constataram diferença estatisticamente significativa entre a distribuição das frequências de casos e controles para o SNP 677 do gene *MTHFR*, além do genótipo TT ter sido associado com elevado risco para o desenvolvimento de câncer hepático, o que discorda dos achados do presente estudo, que obteve proporção semelhante do genótipo mutante (T/T) em casos e controles, não sendo observada diferença estatisticamente significativa.

Há evidências de que exista mais de um processo fisiopatológico relacionado ao desenvolvimento simultâneo de alterações metabólicas, cada um produzindo um padrão de agrupamento de fatores de risco diferentes. Um método estatístico utilizado para interpretar esse agrupamento de fatores de risco é a análise de componentes principais (ACP). Essa técnica é utilizada para agrupar um conjunto de variáveis originais em subconjuntos de novas variáveis latentes, isto é, que não podem ser medidas diretamente, chamadas de componentes principais (AYRES, 2012).

No presente estudo, a ACP foi utilizada para caracterizar o agrupamento dos componentes relacionadas ao risco para o desenvolvimento do CHC. Com essa técnica, sete variáveis pertencentes aos critérios de risco para o desenvolvimento do CHC, foram reduzidos a três componentes independentes, que explicaram 37%, 28% e 15% da variância total destes dados, respectivamente.

Observou-se três dimensões distintas e independentes que seriam a base do agrupamento desses fatores de risco para o desenvolvimento do CHC. Os componentes retidos apresentaram-se fortemente carregados por um componente em comum: etilismo.

A primeira componente explicou 37% da variância da matriz dos dados, sendo a mesma carregada fortemente pela variável etilismo, e em menor medida pelo IMC e Baixo

consumo de frutas; o que indica que a etilismo é a variável mais fortemente aderida a essa componente, e considerada a variável principal da matriz de dados. Enquanto que a segunda componente explicou 28% da variância da matriz dos dados, sendo a mesma carregada fortemente pela variável IMC, e em menor medida pelo etilismo; o que indica que o IMC é a variável mais fortemente aderida a essa componente. Já a terceira componente explicou 15% da variância da matriz dos dados, sendo a mesma carregada fortemente pela variável baixo consumo de frutas, e em menor medida pela etilismo e sedentarismo; o que indica que o baixo consumo de frutas é a variável mais fortemente aderida a essa componente.

Assim, os resultados apresentados no presente estudo são indicativos de que existem pelo menos três processos metabólicos que atuam no agrupamento dos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC.

Estudos concordam que dentre os fatores ambientais, os mais relacionados ao risco para o CHC são: excesso de peso, etilismo, sedentarismo, ingestão excessiva de açúcares e gorduras, e pobre em fibras (CARREIRA; PEREIRA, 2011; MANCINI, 2010; CALLE *et al.*, 2003).

Existe controvérsia na definição dos principais fatores de risco para o CHC, isto certamente é decorrente da grande possibilidade de combinações dos mesmos. Desta forma, alguns estudos de predição para o desenvolvimento de câncer indicam que os fatores ambientais são mais preditores para o desfecho neoplásico. Enquanto que outros apontam os endógenos como melhores preditores (INCA, 2007; ORDOVAS; CORELLA, 2004; FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010; ACS, 2011^a; HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Contudo, a importância da ACP, utilizada neste estudo reside na capacidade de gerar hipóteses, que poderão ser confirmadas posteriormente, principalmente em populações nas quais não se tem resultados consolidados, populações que ainda não foram estudadas e quando não se conhece a estrutura de agrupamento dos fatores, como é o caso da população com doença hepática crônica.

Diante deste contexto, os resultados obtidos no presente estudo demonstram o elenco de fatores de risco que pode acometer o indivíduo com doença hepática crônica, principalmente quando se trata de um grupo de indivíduos que já apresentam risco elevado, como é o caso, bem como para a necessidade de atenção a esses pacientes a fim de evitar futuros agravos à saúde, com o desenvolvimento do CHC. Assim, enfatiza-se a importância do diagnóstico clínico e nutricional precoce, pois quando o mesmo é alcançado, causas e

fatores, isolados ou associados, podem ser corrigidos e, assim, contribuir para a prevenção e redução da ocorrência de CHC posteriormente.

7 CONCLUSÃO

De forma geral, o grupo de pacientes com hepatite C crônica apresentou elevada prevalência de fatores de risco para o CHC, com pior perfil antropométrico, de consumo alimentar e estilo de vida, quando comparados com o grupo controle. Quanto a genotipagem, constatou-se semelhança na frequência dos polimorfismos dos genes *MTHFR*, *XRCC1* e *MDM2* em ambos os grupos.

O estado nutricional dos pacientes com hepatite C crônica foi caracterizado pelo excesso de peso com elevado % de gordura corpórea, o que pode ser reflexo do consumo excessivo de alimentos ricos em energia, e gorduras de origem animal, bem como baixa ingestão de fibras associado à prevalência do sedentarismo e etilismo, fato este que também pode ser observado na análise de correlação, na qual variáveis relacionadas à adiposidade foram associadas diretamente ao hábito alimentar e estilo de vida inadequado.

Além disso, os resultados obtidos na ACP são indicativos de que existem pelo menos três processos fisiopatológicos que atuam no agrupamento dos fatores de risco para o CHC, sendo fortemente relacionados a gordura corporal, etilismo e baixo consumo de frutas.

As razões de chance que tiveram valores de *p* significativos também estão relacionadas a fatores de risco ambientais para o CHC, tais como: baixo consumo de frutas, sedentarismo e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Diante deste contexto, os resultados obtidos no presente estudo indicam que os pacientes avaliados agregam fatores de risco para o desenvolvimento do CHC, o que agrava ainda mais o prognóstico de um paciente com hepatite C crônica.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos no presente estudo evidenciam que o aspecto genético não foi o principal fator de risco para desenvolvimento do CHC, sendo, portanto, o fator ambiental o mais influente na população avaliada.

Desta forma, ressalta-se a importância da realização de avaliação e acompanhamento nutricional nos pacientes com hepatite C crônica, por meio da utilização rotineira de métodos de investigação dietética, do estilo de vida bem como da antropometria, tais como: índice de massa corporal, circunferência do braço, circunferência do pescoço e percentual de gordura, uma vez que foram componentes relacionados ao maior risco para o desenvolvimento do CHC, na avaliação do estado nutricional desta população específica, sugerindo-se assim a inclusão destes métodos nos protocolos de avaliação nutricional da Instituição.

Assim, torna-se possível a identificação do diagnóstico nutricional, por métodos seguros, permitindo a otimização da assistência nutricional em pacientes portadores de doença hepática crônica, com a aplicação de intervenção nutricional precoce, e contribuindo positivamente para o desfecho clínico destes pacientes, evitando assim a progressão para o CHC.

Vale ressaltar que as limitações existentes neste estudo dizem respeito ao número amostral, sugerindo que novos estudos com amostras mais consistentes sejam realizados, bem como ao método de avaliação alimentar utilizado, o qual está condicionado a: memória do paciente para referir a frequência e a quantidade das porções consumidas, hábitos alimentares diversos, bem como a aplicação de um questionário longo em função da inclusão da frequência alimentar. Além disso, a frequência alimentar é um método mais qualitativo do que quantitativo o que difere da necessidade individual em relação às porções. Entretanto, esse método vem ganhando grande importância em pesquisas devido ao fato de relacionar o consumo de alimentos com o risco de doenças, incluindo o câncer.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN, S. Z.; SOLIMAN, A. S.; BONDY, M. L.; OMAR, S.; EL-BADAWY, S. A.; KHALED, H. M, et al. Inheritance of the 194Trp and the 399Gln variant alleles of the DNA repair gene XRCC1 are associated with increased risk of early-onset colorectal carcinoma in Egypt. **Cancer Lett.** 2000; 159: 79-86.
- ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol.** 2007, 13:2436-41.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts e Figures 2011- 2012.** Atlanta: American cancer Society. 2011a.
- ASSUNÇÃO, A. W.; ARTMANN, M.; AARESTRUP, J. R. Dieta e nutrição na era pós-genoma: Nutrigenômica. **REBES** (Pombal - PB, Brasil), v. 4, n. 2, p. 13-20, mai.-jun., 2014.
- AYRES, M. **Elementos da Bioestatística.** A Seiva do Açaizeiro. Belém: 2012
- AYRES, M. et al. **BioEstat 5.0:** aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: SOCIEDADE CIVIL MAMIRAUÁ; Brasília: CNPQ, 2007.
- BARTLETT, D.L.; BISCEGLIE, A.M.; DAWSON, L.A. **Cancer of the liver.** In: Jr, VTD, Lawrence TS, Rosenberg SA. **Cancer Principles & Practice of Oncology.** 9ª edição. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 997-1017.
- BAZO, A.P.; SALVADORI, D.J.R.; SALVADORI, R.A.; SODRÉ, L.P.; DA SILVA, G.N.; DE CAMARGO, E.A.; RIBEIRO, L.R.; SALVADORI, D.M. DNA repair gene polymorphism is associated with the genetic basis of atherosclerotic coronary artery disease. **Cardiovasc Pathol.** 2011 Jan-Feb;20(1):e9-15.
- BERGER, M. F.; GARRAWAY, L. A applications of genomics in melanoma oncogene Discovery. **Hematol Oncol Clin N Am.** 23: 397-414. 2009.
- BERGMAN, R.N.; STEFANOVSKI, D.; BUCHANAN, T.A.; SUMNER, A. E.; REYNOLDS, J.C.; SEBRING, G.; XIANG, A.H.; WATANABE, R.M. A better index of body adiposity. **Obesity Journal, Estados Unidos.** Vol. 19. Num. 5. 2011. p. 1083-1089.
- BISELLI, P. M.; GUERZONI, A. R.; GOLONI-BERTOLLO, E. M.; de GODOY, M. F.; ABOU-CHAHLA, J. A. B.; PAVARINO-BERTELLI, É. C. Variabilidade genética MTHFR no desenvolvimento da doença arterial coronária. **Rev Assoc Med Bras.** 2009; 55(3): 274-8.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Resumo. **Alimentos, nutrição, atividade física e prevenção de câncer: uma perspectiva global** / traduzido por Athayde Hanson Tradutores - Rio de Janeiro: INCA, 2007.12p.

CALLE, E.E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K.; THUN, M.J. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N Engl J Med**. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.

CARREIRA, C. M.; PEREIRA, P. C. M. Nutritional and Dietetic Profile of individuals with hepatitis C. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 32, n. 2, p. 143-154, jul./dez. 2011.

CHRISTMANN, M.; TOMICIC, M.T.; ROOS, W.P.; KAINA, B. Mechanisms of human DNA repair: na update. **Toxicology**, 193:3-34, 2003.

CINCINATUS, R.; CHAVES, G. V.; AQUINO, L. A.; PERES, W. A. F.; LENTO, D. F.; RAMALHO, A. Consumo dietético de macronutrientes e de micronutrientes e a sua relação com a gravidade da doença hepática. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.** = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 32, n. 3, p. 61-77, dez. 2007.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 3ª ed atual e ampliada. Barueri, São Paulo: Manole; 2009.

CRAWFORD, J.M. **Liver and biliary tract**. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:877-938.

CUPPARI, L.; SCHOR, N. **Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto**. 2. Ed. Ver. Barueri, SP: Manole, 2005.

DELIS S, BILIATIS I, ATHANASIOU K, DERVENIS C. Model for end-stage liver disease (MELD) score as a prognostic factor for postoperative morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing hepatectomy for HCC. **Gut** 2006; 55(Suppl V): A 153.

DEURENBERG, P.; WESTSTRATE, J.A.; SEIDELL, J.C. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. **Br J Nutr**. 1991;65(2):105-14.

DHAREL, N.; KATO, N.; MUROYAMA, R et al. MDM2 promoter SNP309 is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. **Clin Cancer Res** 2006;12:4867-4871.

DI VUOLO, V.; BUONAGURO, L.; IZZO, F et al. TP53 and MDM2 gene polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma among Italian patients. **Infect Agent Cancer** 2011;6:13.

DONG, D.; GAO, X.; ZHU, Z.; YU, Q.; BIAN, S.; GAO, Y. A 40-bp insertion/deletion polymorphism in the constitutive promoter of MDM2 confers risk for hepatocellular carcinoma in a Chinese population. **Gene** 497 (2012) 66–70.

DUARTE, A. C. G. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu. 155-61 p. 2007.

FAN, S.T.; LO, C.M.; LIU, C.L et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. **Ann Surg** 1999;229:322-330.

FANG, P.; HU, J.; CHENG, Z.; LIU, Z.; WANG, J.; JIAO, S. Efficacy and safety of Bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. **Plos One**. 2012; 7(12): 1-8.

FERREIRA-FERNANDES, H.; FERNANDES, H. F.; NETO, A. P.de A.; COSTA, P. N.; YOSHIOKA, F. K. N.; PINTO, G. R. Prevalência do polimorfismo C677T do gene MTHFR em uma população de idosos. **Rev. para. Med.** 26(2), abr.-jun. 2012.

FIALHO, E.; MORENO, F. S.; ONG, T. P. Nutrition in the post-genome era: 'omic' tools basics and applications. **Rev. Nutr., Campinas**, 21(6):757-766, nov./dez., 2008.

FUJII, T. M. M.; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenomics and nutrigenetics: important concepts for the nutrition science. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.** = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 1, p. 149-166, abr. 2010.

GARNIS, C.; BUYS, T.P.H.; LAM, W.L. Genetic alteration and gene expression modulation during câncer progression. **Mol câncer**. 3: 3-9, 2004.

GINSBERG, G.; ANGLE, K.; GUYTON, K.; SONAWANE, B. Polymorphism in the DNA repair enzyme XRCC1: utility of current database and implications for human health risk assessment. **Mutat Res**. 2011 Jan-Apr;727(1-2):1-15.

GYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell** 144 (5):646-74. 2011.

HASSE, J.M.; MATARESE, L.E. Terapia Nutricional para distúrbio do fígado, sistema biliar e do pâncreas. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editores. Alimentos Nutrição & dietoterapia. 11ª.ed., São Paulo: Roca; 2005. p.695-720.

HERSELMAN, M.G.; LABADARIOS, D.; RENSBURG, C.J.V.; HAFJEJEE, A.A. **Nutrição nas doenças do fígado**. In: Gibney MJ, Elia, M, Ljungqvist O, Dowsett J, editores. Nutrição clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 150-76.

HU, Z.; JIN, G.; WANG, L.; CHEN, F.; WANG, X.; SHEN, H. MDM2 promoter polymorphism SNP309 contributes to tumor susceptibility: evidence from 21 case-control studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2007;16:27172723.

HUANG, Y.; HAN,S.; LI, Y.; MAO, Y.; XIE, Y. Different roles of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in colorectal adenoma and colorectal câncer: a meta-analysis. **Journal of Human genetics**. 52: 73-85, 2007.

HUNG, R.J.; HALL, J.; BRENNAN, P.; BOFFETTA, P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. **Am J Epidemiol**. 2005; 162:925-42.

JAIME, P. C.; FIGUEIREDO, I. C. R.; MOURA, E. C.; MALTA, D. C. Factors associated with fruit and vegetable consumption in Brazil, 2006. **Rev Saúde Pública**. 2009; 43(2):57-64.

JELLIFE, D. B. **Evaluacion del estado de nutrición de la comunidade com especial referência a las encuestas en las regiones in desarrollo.** Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 1968.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. **Ca Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

KHAN, A.S.; FOWLER, K.J.; CHAPMAN, W.C. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. **World J Gastroenterol** 2014; 20 (41):15007-15017.

KWAK, S. Y.; KIM, U. K.; CHO, H. J.; LEE, H. K.; KIM, H. J.; KIM, N. K.; HWANG, S. G. Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR) Gene Polymorphisms as Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in a Korean Population. **Anticancer Research** 28: 2807-2812 (2008).

LALONDE, M-E.; OUIMET, M.; LARIVIÈRE, M.; KRITIKOU, E. A.; SINNETT, D. Identification of functional DNA variants in the constitutive promoter region of MDM2. **Human Genomics**. 2012, 6:15

LAURENTI, R.; MELLO, J. M. H. P.; GOTLIEB, S. L. D. Perfil epidemiológico da morbimortalidade masculina. **Ciência & Saúde Coletiva**, 10(1):35-46, 2005.

LEAN, M.E.; HAN, T.S.; DEURENBERG, P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. **Am J Clin Nutr**. 1996;63(1):4-14.

LEITE, S. T. A. P.; GUIMARÃES, N. M.; OLIVEIRA, J. C. S.; SOUTO, F. J. D.; SANTOS, R. A.; BRANCO, C. L. B. The X-ray repair cross complementing protein 1 (XRCC1) rs25487 polymorphism and susceptibility to cirrhosis in Brazilian patients with chronic viral hepatitis. **Annals of Hepatology**, 2013; 12 (5): 733-739.

LEU J-D, LIN I-F, SUN Y-F, CHEN S-M, LIU C-C, LEE Y-J. Association between MDM2-SNP309 and hepatocellular carcinoma in Taiwanese population. **World J Gastroenterol** 2009;15(44):5592-5597.

LI, H.; HA, T. C.; TAI, B. C. XRCC1 gene polymorphisms and breast cancer risk in different populations: a meta-analysis. **Breast**. 18 (3): 183-91, 2009.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. **Champaign: Human Kinetics Books**; 1988.

LOPES, S. L. B.; MAIA, H. H.; LOPES, C.; VANNUCCHI, H. A hiperhomocisteinemia como fator de risco cardiovascular: perspectivas atuais. **Rev Med** (São Paulo). 2010; 89(1):1-11.

LOPEZ-CIMA, M.F.; GONZALEZ-ARRIAGA, P.; GARCIA-CASTRO, L.; PASCUAL, T.; MARRON, M.G.; PUENTE, X.S.E.; TARDON, A. Polymorphisms in XPPC, XPD, XRCC1 and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of Northern Spain. **BMC Cancer** 7:162-167, 2007.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

MANDAL, R.K.; KAPOOR, R.; MITTAL, R.D. Polymorphic variants of DNA repair gene XRCC3 and XRCC7 and risk of prostate cancer: a study from North Indian population. **DNA Cell Biol**, 29:669-74, 2010.

MARTELLIA, A. Metabolismo Hepatocelular dos Lipídeos: uma Abordagem Clínica e Histopatológica do Acúmulo Intracelular de Lipídeos (Esteatose) do Parênquima Hepático Induzida pelo Álcool. Martelli A / UNOPAR Cient, **Ciênc. Biol. Saúde**. 2010;12(1):55-9.

MINAMOTO, T.; MAI, M.; ZONAI, Z. Environmental factors as regulators and effectors of multistep. **Carcinogenesis**. 20: 519-527, 1999.

MORITZ NETO, A. I.; MOURA JÚNIOR, J.R.; PERSUHN D. C. Frequência do polimorfismo MTHFR G1793A em indivíduos portadores de doença arteriocoronariana precoce: Estudo transversal. **São Paulo Med. J.** vol.131, no.5, São Paulo, 2013.

MUNIZ, M. T. C.; SIQUEIRA, E. R. F.; FONSECA, R. A.; ALMEIDA, V. D.; HOTTA, J. K.; SANTOS, J. E.; CAVALCANTI, M. DO S. M.; SAMPAIO, C. A. M. Avaliação da relação entre o polimorfismo C677T no gene para MTHFR e a concentração plasmática de homocisteína na doença arterial coronariana. **Arq Bras Endocrinol Metab** vol.50 no.6 São Paulo Dec. 2006.

NASCIMENTO, S. C.; PINTO, I. C. S.; SILVA, C.P. Comparação da força do aperto de mão com parâmetros antropométricos e subjetivos na avaliação nutricional de hepatopatas. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana** - vol 43, Nº 3, Septiembre, 2013.

NUNES, E. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. **Rev Port Clin Geral** 2006; 22:225-44

ORDOVAS, J.M.; CORELLA, D.; Nutritional genomics. **Annual Review in Genomic Human Genetics**, 5: 71-118, 2004.

PACHKOWSKI, B.F.; WINKEL, S.; KUBOTA, Y.; SWENBERG, J.A.; ILLIKAN, R.C.; NAKAMURA, J. XRCC1 genotype and breast cancer: functional studies and epidemiologic data show interactions between XRCC1 codon 280 His and smoking. **Cancer Res**. 66:2860-2868, 2006.

PARK, S.K.; JUNG, Y.K.; CHUNG, D.H et al. Factors influencing hepatocellular carcinoma prognosis after hepatectomy: a single-center experience. **Korean J Intern Med** 2013; 28:428-438.

PAWLIK, T.M.; POON, R.T.; ABDALLA, E.K et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. **Arch Surg** 2005;140(5):450-457.

PENG, Q.; MO, C.; QIN, A et al. MDM2 SNP309 polymorphism contributes to endometrial cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. **J Exp Clin Cancer Res** 2013;32 (85):1-9.

PERES, W. A.F.; COELHO, J.M.; DE PAULA, T. P. **Nutrição e fisiopatologia nas doenças hepáticas**. 1ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015.

PIMENTA, J.R.; MASSABKI, P.S. CHC: um panorama clínico. **Rev Bras Clin Med**. 2010; 8: 59-67.

PORTUGAL, F. B.; CAMPOS, M. R.; CARVALHO, J. R.; FLOR, L. S.; SCHRAMM, J.M. A.; COSTA, M. F. S. Carga de doença no Brasil: um olhar sobre o álcool e a cirrose não viral. **Ciência & Saúde Coletiva**, 20(2):491-501, 2015.

PRZYBYLOWSKA-SYGUT, K.; STANCZYK, M.; KUSINSKA, R.; KORDEK, R.; MAJSTEREK, I. Association of the Arg194Trp and the Arg399Gln Polymorphisms of the XRCC1 Gene With Risk Occurrence and the Response to Adjuvant Therapy Among Polish Women With Breast Cancer. **Clin Breast Cancer**. 2013 Feb;13(1):61-8.

RITTER, L.; GAZZOLA, J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartimental? **Arq Gastroenterol**. 2006;43: 66-70.

SAFFROY, R.; PHAM, P.; CHIAPPINI, F.; GROSS-GOUPIL, M.; CASTERA, L.; AZOULAY, D.; BARRIER, A.; SAMUE, D.; DEBUIRE, B.; LEMOINE, A. The MTHFR 677C>T polymorphism is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. **Carcinogenesis**. vol.25 no.8 pp.1443--1448, 2004.

SHINDOH, J.; ANDREOU, A.; ALOIA, T.A et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. **Ann Surg Oncol** 2013;20 (4):1-14.

SICHERI, R.; EVERHART, J.E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res*. 1998; 18(10):1649-59.

SILVA, M.; MATTOS, A.A.; FONTES, P.R.O.; WAECHTER, F.L.; PEREIRA-LIMA. L. Evaluation of hepatic resection for hepatocellular carcinoma on cirrhotic livers. **Arq Gastroenterol** 2008;45(2):99-105.

SILVA, C. C.; ZAMBON, M. P.; VASQUES, A. C. J.; RODRIGUES, A. M. B.; CAMILO, D. F.; ANTONIO, M. Â. R. G. M.; CASSANI, R. S. L.; GELONEZE, B. Circunferência do pescoço como um novo indicador antropométrico para predição de resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica em adolescentes: Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Rev Paul Pediatr**. 2014;32(2):221-9.

SIQUEIRA, E. R. F.; OLIVEIRA, C. P. M. S.; MUNIZ, M. T. C.; SILVA, F.; PEREIRA, L. M. M. B.; CARRILHO, F. J. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and high plasma homocysteine in chronic hepatitis C (CHC) infected patients from the Northeast of Brazil. **Nutrition Journal**. 2011, 10:86.

SOUZA, W. C.; MASCARENHAS, L. P. G.; REISER, F. C.; SOUZA, W. B.; LIMA, V. A.; MUNIZ, M. A. B.; GRZELCZAK, M. T. Relação entre o índice de adiposidade corporal, circunferência do pescoço e índice de massa corporal em mulheres sedentárias. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo. v.8. n.48. p.159-164. Nov./Dez. 2014.

TARTARI R.F.; BUSNELLO F.M.; NUNES C.H.A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia. **Rev Bras Cancerol**, 56(1): 43-50, 2010.

THACKER, J.; ZDZIENICKA, M.Z. The mammalian XRCC genes: their roles in DNA repair and genetic stability. **DNA repair (Amst)**, 2;655-672, 2003.

THOMPSON, L.H.; BACHINSKI, L.L.; STALLING, R.L.; DOLF, G.; WEBER, C.A.; WESTERVELD, A.; SICILIANO, M. J. Complementation of repair gene mutations on the hemizygous chromosome 9 in CHO: a third repair gene on human chromosome 19. **Genomics**, 5:670-679, 1989.

XU, W.H.; SHRUBSOLE, M.J.; XIANG, Y.B.; CAI, Q.; ZHAO, G.M.; RUAN, Z. X, et al. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphisms, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 16(20): 281-7, 2007.

YUAN JM; LU SC.; VAN DEN BERG D; GOVINDARAJAN S; ZHANG Z-Q; MATO JM; YU MC. Genetic Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase and Thymidylate Synthase Genes and Risk of Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, Vol. 46, No. 3, 2007.

ZAINA, F.E.; KOWALSKI, E.L.M.; LOPES, R.W. Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas. In: _____. **Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas**. Curitiba: Editora Bruma; 2009. p. 141-248.

ZACHO, J.; YAZDANYAR, S.; BOJESSEN, S.E.; TYBJAERG-HANSEN, A.; et al. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls. **Int. J. Cancer** (2011). 128: 644-652.

APÊNDICES

Apêndice A – Formulário de Coleta de Dados

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA DE NUTRIÇÃO – HUIBB	
1. Dados pessoais	
Nome do Paciente:	
Telefone:	Sexo: () F () M
Data de nascimento:	Idade: Matrícula:
Naturalidade:	Local de residência:
Estado civil: () SOLTEIRO () CASADO () UNIÃO ESTAVEL () VIÚVO () DIVORCIADO	
2. Aspectos sócio comportamentais	
Escolaridade: () ANALFABETO () EFI () EFC () EMI () EMC () ESI () ESC	
Renda Familiar (em nº de salário mínimo): () Classe A = até 1 salário mínimo () Classe B = > 1 a 3 () Classe C = >3 a 5 () Classe D = > 5 a 15 () Classe E = >15	
Ocupação:	
Nº de filhos:	
Etilismo: () SIM () NÃO () EX – ETILISTA Tempo:	
Frequência: () DIÁRIO () SEMANAL () MENSAL () RARO	
Quantidade:	
Tabagismo: () FUMANTE () EX-FUMANTE () NUNCA FUMOU	
O que fuma?:	Frequência e quantidade:
Atividade física: () SIM () NÃO	
Modalidade:	
Frequência:	Duração (minutos):
3. Parâmetros antropométricos	
Peso (kg):	
Altura (m):	
IMC (Kg/m ²):	
C. Braço (cm):	
C. Pescoço:	

Data: ____ / ____ / ____ **Entrevistador:** _____

Apêndice B – Questionário de Frequência Alimentar Simples

NOME DO PACIENTE: _____

ALIMENTOS	PORÇÃO	FREQUÊNCIA				
		DIÁRIA	SEMANAL	MENSAL	RARO	NUNCA
PROTETORES						
Frutas						
Sucos de frutas naturais						
Hortaliças						
Azeite de oliva						
Cereais integrais (pão integral, arroz integral, etc)						
Peixe						
PROMOTORES						
Enlatados (feijoadas, salsicha, carne)						
Embutidos (salsicha, linguiça, presunto, mortadela, salame, calabresa)						
Industrializados (sazon, caldo Knorr, Shoyu, Ajinomoto, Suco de frutas artificial, Refrigerante)						
Carne assada na brasa						
Carne conservada no sal						
Mariscos						
Doces						
Açúcar						
Fritura						
ALIMENTOS EM GERAL						
Ovos						
Leite integral						
Leite desnatado						
Queijos amarelos						
Queijos brancos						
Iogurte						
Margarina						
Manteiga						
Óleos						
Arroz						
Macarrão						
Farinha de mandioca						
Pão						
Tapioquinha						
Leguminosa (feijão, ervilha, lentilha, etc.)						
Carne de frango						
Carne de porco						
Carne de boi						

Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E MOLECULARES DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA E CHCEM BELÉM (PA), AMAZÔNIA.

Natureza do estudo: O Câncer do Fígado é um dos mais comuns tipos de câncer no mundo entre homens e mulheres. Esse é um estudo para avaliar a diversidade do CHC, com finalidade de descobrir marcadores que possam ser úteis para o diagnóstico/deteção precoce e tratamento do câncer hepático.

Sua participação no estudo: Você é convidado(a) a participar desta pesquisa, juntamente com outros pacientes que podem ou não podem ter doença no fígado. Sua participação é totalmente voluntária e você pode se retirar do estudo a qualquer momento. A recusa em participar ou retirada do estudo não irá afetar a sua assistência médica de nenhuma forma. Se você concordar, acontecerá o seguinte:

- 1) Serão coletados 10 ml de sangue (cerca de 1 colher de sopa) da veia do seu braço. Esta amostra de sangue será utilizada para detectar marcadores que são relevantes para a doença hepática, como marcadores de infecção pelo vírus da hepatite, da exposição a substâncias tóxicas presente nos alimentos ou no meio ambiente que podem danificar o fígado, ou marcadores de alterações nas células do fígado que podem dar sinais de câncer.
- 2) Você será questionado sobre seu estilo de vida, seus hábitos alimentares, sua história pessoal, familiar, médica, e outros fatores que podem estar envolvidos em causar um risco adicional para câncer do fígado.

O material coletado e seus dados a partir do questionário não serão utilizados para outros fins de investigação. A amostra não será vendida ou utilizada para fins lucrativos. A amostra de sangue será mantida estocada antes de ser analisada. A amostra de sangue e os dados do questionário serão mantidos com um número identificador anônimo para que a sua privacidade e confidencialidade sejam protegidos. No entanto, o médico irá manter a ligação entre seu nome e o número. Sua amostra de sangue e dados do questionário serão mantidos sob a custódia dos Drs. Lizomar de Jesus Maués Pereira Moia (Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará), Esther Castello Branco (Hospital Universitário João de Barros Barreto), Manoel Soares (Instituto Evandro Chagas) e Samia Demachki (Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisas em Oncologia). Todas as transferências de espécimes ou dados será realizada de acordo com os padrões éticos e segurança para o transporte.

Riscos: Não há riscos adicionais significativos para sua saúde ao participar do estudo. A amostra de sangue será coletada por uma equipe treinada. Você pode sentir uma picada da agulha e ter um pequeno hematoma no local. Os riscos relativos à biópsia hepática ou eventual cirurgia fazem parte do protocolo normal de tratamento dessa doença. O estudo não se destina a administrar tratamento para qualquer condição médica e caso necessário o participante do estudo será encaminhado para outra clínica. A sua participação não irá interferir nos tratamentos em curso recomendados pelo seu médico. **Benefícios:** Estabelecimento de protocolo de triagem para doenças crônicas do fígado em decorrência do melhor conhecimento dos fatores de risco.

Confidencialidade / Sigilo: Todas as informações pessoais coletadas como parte do estudo serão mantidas em sigilo. Somente os médicos e funcionários que atendem diretamente durante o estudo saberão seu nome. Um número codificado será utilizado para substituir o seu nome e permite que as informações sejam incluídas nos resultados globais do estudo.

Em caso de dúvidas: Se você tem alguma dúvida sobre o estudo ou se tiver tido quaisquer efeitos adversos decorrentes da sua participação, você pode entrar em contato com a Dra. Lizomar Moia (Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, 4009-2233, diep@santacasa.pa.gov.br), Dra. Esther Castello Branco (Hospital Universitário João de Barros Barreto, 32016630, esthercbmm@uol.com.br), e Dra. Samia Demachki (Núcleo de Pesquisa em Oncologia-Universidade Federal do Pará, 3201-6767, demachki@gmail.com).

Declaração de Consentimento: Concordo em participar do estudo intitulado: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E MOLECULARES DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA E CHCEM BELÉM (PA), AMAZÔNIA.

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive a oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar dessa pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização de meus registros médicos (prontuários médicos) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição.

Assinatura do Paciente: A sua assinatura ou impressão digital abaixo indica que você entende os propósitos e os procedimentos envolvidos no estudo, que teve a oportunidade de fazer perguntas sobre o estudo, e que você dá o seu consentimento para participar e para o armazenamento de seus espécimes.

Data: ____/____/____

Nome completo do participante da pesquisa

Assinatura ou impressão digital do participante da pesquisa

Assinatura de Membro da Equipe: (A ser assinado pelo membro da equipe que administra o termo de consentimento livre). Sua assinatura abaixo atesta que as informações sobre este formulário foram apresentadas oralmente de forma clara e completa.

Data: ____/____/____

Nome completo da pessoa que obteve o TCLE

Assinatura da pessoa que obteve o TCLE

Data: ____/____/____

Nome completo do pesquisador principal

Assinatura do pesquisador principal

Importante: Este documento é elaborado e deverá ser assinado em duas vias: uma será entregue ao participante (sujeito da pesquisa) e a outra via ficará com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador, pelo participante da pesquisa, em atendimento à CARTA CIRCULAR Nº 003/2011 CONEP/CNS/MS disponível em http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html.

ANEXOS

Anexo A – Carta de aprovação do comitê de ética e Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E MOLECULARES DE DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA E CARCINOMA HEPATOCELULAR EM BELÉM (PA), AMAZÔNIA.

Pesquisador: Samia Demachki

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30499714.9.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: FUNDACAO AMAZONIA PARAENSE DE AMPARO A PESQUISA - FAPESPA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 637.230

Data da Relatoria: 05/05/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de caso-controle que será realizado em pacientes recrutados dentre voluntários sem doença hepática prévia (grupo controle) e os pacientes matriculados no Programa de Hepatopatias Crônicas: Grupo do Fígado da Santa Casa de Misericórdia do Pará (Grupo do Fígado-FSCM-PA), e no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB).

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar o perfil de risco dos pacientes hepatopatas crônicos e investigar marcadores moleculares com potencial para detecção e diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular. Como objetivo secundário também pretende identificar a presença e genótipo de HBV e HCV em pacientes com carcinoma hepatocelular, descrever as características histopatológicas do Carcinoma Hepatocelular na população de estudo, além de mutações de TP53 e o perfil de expressão de miRNAs no câncer hepático.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Quebra de sigilo dos dados pessoais obtidos na pesquisa. Os riscos relativos à coleta de sangue, biópsia hepática ou eventual cirurgia fazem parte do protocolo normal de tratamento dessa doença.
Benefícios: (a) Estabelecimento de protocolo de triagem para doenças crônicas do

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

UF: PA

Município: BELEM

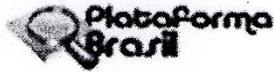
CEP: 66.073-000

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujb@yahco.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer 637.230

figado em decorrência do melhor conhecimento dos fatores de risco. (b) Possibilitar a eventual identificação de novos marcadores moleculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante no sentido de investigar a ocorrência de doença hepática crônica associada ou não ao Carcinoma Hepatocefular, assim como determinar protocolos de triagem baseado em marcadores moleculares validados na população estudada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os participantes serão subdivididos em dois grupos: (a) Participantes hepatopatas crônicos, principalmente com cirrose hepática e participantes sem diagnóstico prévio de hepatite, com nódulo hepático ao exame de imagem. (b) Grupo controle: será formado um grupo controle de indivíduos sem evidências clínicas de doença hepática e sem história prévia de câncer ou qualquer hepatopatia, recrutados nos hospitais de referência da pesquisa. Os métodos de imagem utilizados serão a ultrassonografia do abdominal, tomografia computadorizada de abdome e/ou ressonância magnética de acordo com protocolo do International Liver Cancer Study.

Serão submetidos a coleta de 10ml de sangue periférico no momento da consulta de rotina. Nos casos com indicação de ressecção hepática, será coletada e congelada amostra de tecido hepático no momento da cirurgia.

Recomendações:

(a) Considerar as limitações para a realização de exames de imagem no HUIBB. (b) Anexar protocolo para realização de exames de imagem conforme especificado na metodologia.

Envio dos Relatórios devidos - Parcial e Final - a este Comitê.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cepujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFFPA



Continuação do Parecer: 637.230

estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS. Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Além de apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; de elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Cabe ainda ao pesquisador:

- 1- desenvolver o projeto conforme delineado;
- 2- elaborar e apresentar os relatórios parciais, e em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa, apresentar o relatório final, incluindo os resultados finais da pesquisa, impresso e na Plataforma Brasil;
- 3- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP, a qualquer momento;
- 4- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 05 anos após o término da pesquisa;
- 5- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- 6- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

BELEM, 06 de Maio de 2014

Assinador por:
João Soares Felício
(Coordenador)