

INTRODUÇÃO AO ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS CIRROSES HEPÁTICAS (PÓS-NECRÓTICA E DE MORGAGNI-LÄENNEC) E DOS HEPATOCARCINOMAS EM MINAS GERAIS, BRASIL

Romeu Cardoso GUIMARÃES

RESUMO

A incidência de cirroses hepáticas de Morgagni-Läennec e Pós-Necróticas nas 17.500 necropsias do Departamento de Anatomia Patológica da U.F.M.G. (Belo Horizonte, MG), nos indivíduos com mais de 5 anos, foi calculada em 2,02-2,30%. Os hepatocarcinomas ocorreram em 0,206% da população com mais de 5 anos de idade e em 5% dos cirróticos; 44,4% dos hepatocarcinomas se originaram em fígados não cirróticos. As neoplasias malignas extra-hepáticas foram raras na população dos cirróticos (2%).

As cirroses hepáticas ocorreram significativamente mais nos indivíduos do sexo masculino, da raça branca e nas Zonas do Rio Dôce e da Mata, no Leste do Estado de Minas Gerais. Os hepatocarcinomas também incidiram mais no sexo masculino e nas Zonas do Rio Dôce e da Mata, mas as raças mais acometidas foram a negra e a mulata.

As idades mais freqüentes de morte nos cirróticos, com 43,5% dos casos entre os 35 e os 50 anos, são muito semelhantes às da população dos não cirróticos adultos.

INTRODUÇÃO

O presente estudo tem a finalidade de verificar os padrões epidemiológicos que influenciam o aparecimento dos hepatocarcinomas em uma amostra da população de Minas Gerais. Esses dados poderão ser de grande auxílio para a interpretação do significado de certas alterações dos núcleos dos hepatócitos que foram descritas nos fígados humanos, cirróticos ou não cirróticos, portadores de hepatocarcinomas (GUIMARÃES⁸). Tanto quanto nos é dado conhecer pela bibliografia, não existem pesquisas feitas nesse sentido em populações brasileiras.

Por outro lado, consideramos ser de utilidade, para melhor conhecimento da patologia regional brasileira, as comparações das características epidemiológicas das cirroses em

Minas Gerais com as relatadas para o Estado de São Paulo (MONTENEGRO & col.¹³) e para o de Pernambuco (MAGALHÃES-FILHO & col.¹¹), e das cirroses e dos hepatocarcinomas em nossa amostra com as estatísticas de outros países.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os protocolos das 17.500 necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte) de 1938 a 1970, quanto à presença de cirrose hepática (pós-necrótica e de Morgagni-Läennec) e de car-

cinomas primitivos do fígado. Anotamos a idade, o sexo, a raça e a zona fisiográfica do Estado de Minas Gerais de naturalidade e de residência de todos êsses indivíduos. A cirrose biliar (4 casos) não foi incluída no estudo epidemiológico por ter mecanismos patogênicos eminentemente diversos dos que originaram os tipos já citados de cirroses hepáticas, que serão influenciados por fatores epidemiológicos também diferentes. Para as análises estatísticas, não fizemos distinção entre os tipos morfológicos das cirroses, porquanto consideramos que tal diagnóstico diferencial carece de segurança (POPPER¹⁸, MEISTER & col.¹²).

Como população contrôlo tomamos 10% dos casos necropsiados em cada ano, excluindo os portadores das doenças que são objeto da pesquisa.

Salientamos que os hospitais-escolas e os abrigos públicos de Belo Horizonte que nos submeteram os corpos para necropsia drenam pacientes da grande maioria das regiões de Minas Gerais, mas devemos considerar nossa amostragem como apenas parcial do estado. Não temos elementos para suspeitar ou avaliar a ocorrência de algum fator tendencioso em nosso material.

Os dados foram analisados estatisticamente através de testes de χ^2 .

TABELA I

Incidência dos hepatocarcinomas nos indivíduos cirróticos e não cirróticos, nas autopsias do Departamento de Patologia da F.M.U.F.M.G.

	Sem hepatocarcinoma	Com hepatocarcinoma	Total
Não cirróticos	17.291 (17.281,21)	8 (17,79)	17.299
Cirróticos	191 (200,79)	10 (0,21)	201
Total	17.482	18	17.500

$\chi^2 = 415,97$; significativo ao nível de $P = 0,001$

RESULTADOS

Encontramos 201 casos de cirroses hepáticas dos tipos de Morgagni-Läennec e pós-necrótica (1,15%), dos quais 10 apresentavam hepatocarcinomas (5%). Outros 8 hepatocarcinomas ocorreram em fígados não cirróticos (44,4% dos hepatocarcinomas). A incidência dos hepatocarcinomas na população geral foi de 0,103%, não tendo havido casos de outros tipos de neoplasias primitivas do fígado. A Tabela I mostra que

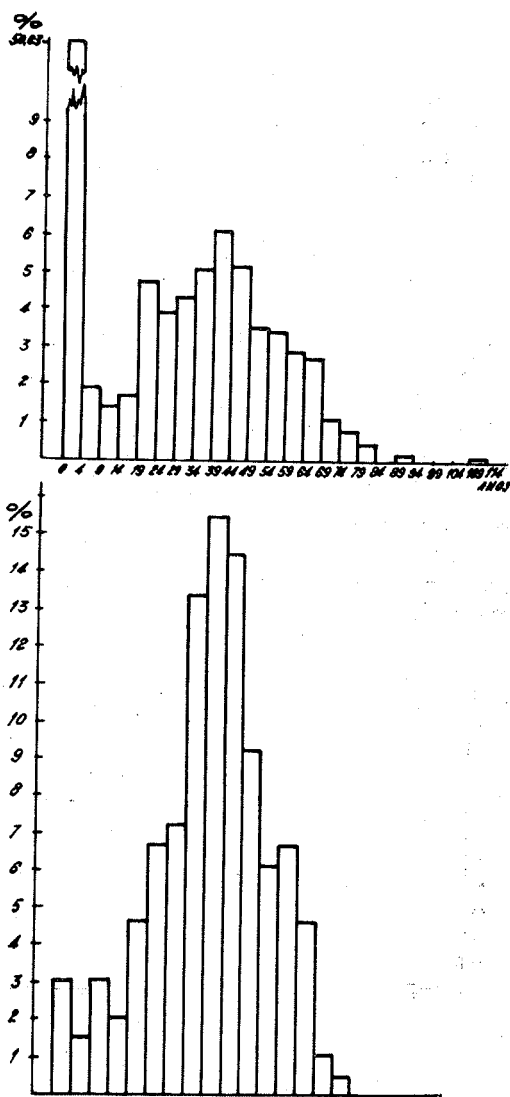


Fig. 1 — Distribuição etária das autopsias dos indivíduos não cirróticos (em cima) e dos cirróticos (em baixo), do Departamento de Patologia da F.M.U.F.M.G.

a incidência dos hepatocarcinomas nos indivíduos portadores de cirrose hepática é significativamente maior ($P = 0,001$) do que nos não cirróticos. Dentre os cirróticos ocorreram 4 casos (2%) com neoplasias malignas extra-hepáticas: 2 carcinomas gástricos, 1 carcinoma do intestino grosso e 1 retelioma da face.

A idade de morte na população dos cirróticos (Fig. 1) foi preponderante na faixa dos 35-50 anos, com distribuição quase normal. Nota-se que a incidência nos indivíduos com mais de 70 anos é inferior à nos com menos de 15 anos de idade, produzindo um leve desvio do histograma de idade para a esquerda. Na população dos não cirróticos encontra-se freqüência de pouco mais de 50% na faixa dos 0-5 anos, enquanto que a população de mais de 5 anos de idade morre mais freqüentemente em faixa etária semelhante à dos cirróticos; o desvio do histograma de idade de morte para a esquerda é intensificado pelo aparecimento de outro pico aos 20-25 anos.

A incidência anual das cirroses hepáticas (Fig. 2) tende a ser inversamente proporcional ao total anual de necropsias realizadas em nosso Departamento, devido à altíssima percentagem de casos com menos de 5 anos no período em que maior número de casos nos eram submetidos para verificação da causa de óbito.

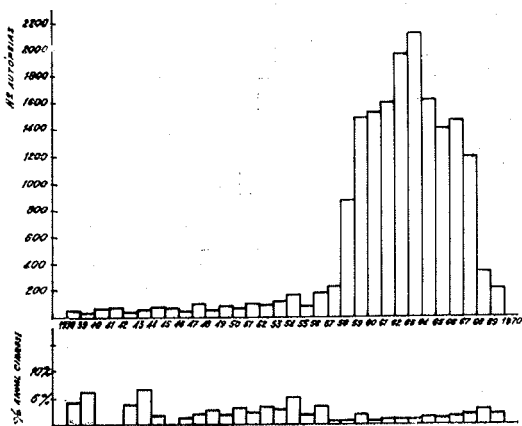


Fig. 2 — Totais anuais de autopsias do Departamento de Patologia da F.M.U.F.M.G., até abril de 1970, e (em baixo) incidência anual percentual de cirroses hepáticas.

Corrigindo a taxa de incidência geral de cirroses em nosso material, tanto pelo cálculo da incidência anual média quanto pela eliminação dos 50% de mortos até os 5 anos de idade, encontramos valores de 2,02-2,30% respectivamente, que com certeza, são mais fidedignos em retratar a incidência de cirrose em nossa população. Do mesmo modo, a incidência dos hepatocarcinomas na população dos necropsiados com mais de 5 anos de idade passa para 0,206%.

A idade de morte dos indivíduos portadores de hepatocarcinomas está entre 30 e 65 anos para os que concomitantemente apresentavam cirrose hepática, e entre 20 e 65 anos para os que se estabeleceram em fígados não cirróticos.

A proporção sexual (masculino/feminino) passou de 1,31 na população controle para 2,28 na dos cirróticos e para 4,0 na dos cirróticos portadores de hepatocarcinomas. O predomínio dos hepatocarcinomas no sexo masculino é também semelhante nos originados de fígados não cirróticos (proporção sexual = 3,0). A Tabela II mostra que a maior incidência de cirrose hepática no sexo masculino é significativa ao nível de $P = 0,01$.

TABELA II

Distribuição das cirroses hepáticas em Minas Gerais, quanto ao sexo

	Proporção Masc./Fem.	Masculino	Feminino	Total
Cirroses	2,28	139 (115,72)	61 (84,28)	200
Contrôle	1,31	1.083 (1.106,28)	829 (805,72)	1.912
Total		1.222	890	2.112

$\chi^2 = 10,26$; significativo ao nível de $P = 0,01$

A distribuição dos indivíduos quanto às raças branca, negra e mulata mostra aumento da incidência de cirroses nos brancos (de 28,34% para 41,58%), com redução nos negros (de 18,66% para 15,26%) e nos mulatos (de 53,00% para 43,16%). A Tabela III mostra que a presença de cirrose depende da raça dos indivíduos, com

TABELA III

Distribuição das cirroses hepáticas em Minas Gerais, quanto à raça

	Branca	Negra	Mulata	Total
Cirroses	79 (56,13)	29 (34,88)	82 (99,00)	190
Contrôle	539 (561,87)	355 (349,12)	1.008 (991,00)	1.902
Total	618	384	1.090	2.092

$\chi^2 = 14,55$; significativo ao nível de $P = 0,001$

TABELA IV

Distribuição das cirroses hepáticas em Minas Gerais, quanto às zonas fisiográficas de residência e/ou naturalidade, reagrupadas

	Leste	Norte	Oeste	Total
Cirroses	88 (79,64)	8 (7,17)	7 (16,19)	103
Contrôle	345 (353,36)	31 (31,83)	81 (71,81)	457
Total	433	39	88	560

$\chi^2 = 7,51$; significativo ao nível de $P = 0,05$

$P = 0,001$. Quanto aos hepatocarcinomas, a distribuição racial segue tendências diferentes, predominando nos negros (5 casos, sendo os outros 2 mulatos e 2 brancos) quando há concomitância de cirrose e nos mulatos (5 casos, sendo os outros 2 brancos e 1 negro) quando não há concomitância de cirrose.

As zonas fisiográficas (ZF) do Estado de Minas Gerais onde nasceram e de onde vieram os indivíduos estudados estão descritas na Fig. 3. É nítida a maior concentração dos cirróticos nas zonas III (Zona do Rio Dôce) e IV (Zona da Mata), com redução de freqüência na Zona Metalúrgica (ZF VII), em relação à população controle.

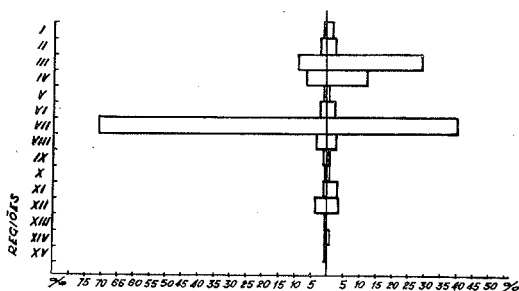


Fig. 3 — Distribuição das cirroses hepáticas em Minas Gerais, quanto à zona fisiográfica de residência e naturalidade; população controle à esquerda e população dos cirróticos à direita.

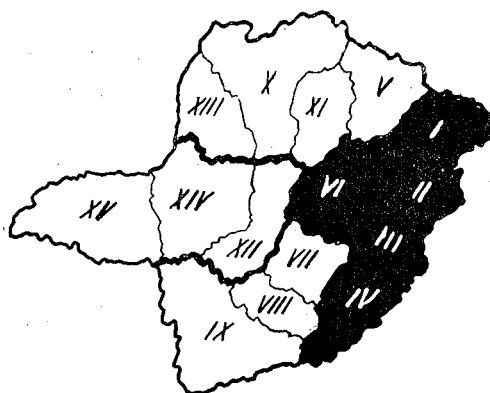


Fig. 4 — Distribuição das cirroses hepáticas em Minas Gerais, quanto à zona fisiográfica de residência e naturalidade; subdivisão do estado nas quatro grandes regiões.

Para análise estatística desses dados, dividimos o Estado em quatro regiões maiores, denominadas Norte (ZF V, X, XI, XIII), Sul (ZF VII, VIII, IX) Leste (ZF I, II, III, IV, VI) e Oeste (ZF XII, XIV, XV), conforme a Fig. 4, e aplicamos o teste de χ^2 às frequências dos indivíduos nas regiões Norte, Leste e Oeste. A região Sul foi excluída por ser justamente a que fornece a quase totalidade dos indivíduos mortos antes dos 5 anos de idade, provenientes de Belo Horizonte ou de municípios vizinhos (ZF VII); a sua inclusão poderia falsear grandemente a significância estatística. A Tabela IV mostra que a ocorrência de cirrose hepática depende da região do Estado onde nasceu e reside o indivíduo, com significância de $P = 0,05$. Houve 42 casos de indivíduos cirróticos nascidos fora do Estado de Minas Gerais.

Os totais anuais de cirroses se distribuíram semelhantemente para as ZF III e IV e para as outras regiões (Fig. 5).

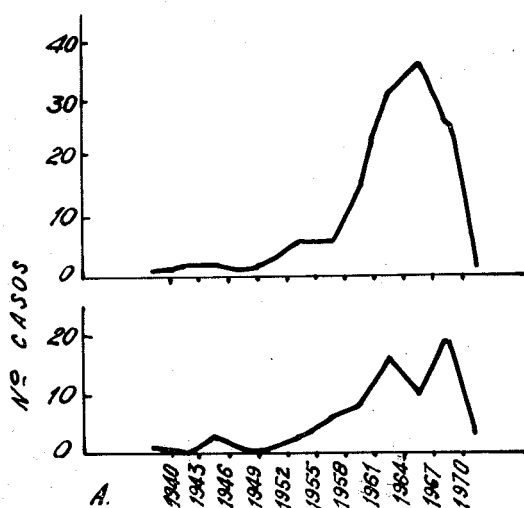


Fig. 5 — Incidência trienal das cirroses hepáticas em Minas Gerais; casos provenientes e/ou nascidos nas zonas fisiográficas III e IV (em baixo) e nas outras zonas (em cima).

A distribuição dos hepatocarcinomas por zonas fisiográficas mostra tendências semelhantes: os que tinham cirrose hepática associada eram 5 da ZF IV, 2 da ZF VII e um de cada uma das zonas II, III e VI; os que não tinham cirrose hepática associada eram 4 da ZF VII, 2 da ZF III e 1 da IV.

DISCUSSÃO

A incidência de cirrose hepática dos tipos de Morgagni-Läennec e Pós-Necrótica nas 17.500 necropsias realizadas no Departamento de Anatomia Patológica da F.M.U.F.M.G. (Belo Horizonte, Minas Gerais), de 1938 a 1970, mesmo após correção para a elevada taxa de mortalidade infantil, se situa em níveis baixos (2,02-2,30%), mas próximos dos relatados para a cidade de São Paulo (MONTENEGRO & col.¹³) e para vários países da Europa e da América do Norte (KLECKNER¹⁰, SCHIFF²⁰, ARNOLDT & col.²). É interessante assinalar a discrepância com a alta frequência no Chile (8,5%, ARMAS-CRUZ & col.¹) e na cidade do Recife (13,5%, MAGALHÃES-FILHO & col.¹¹). A taxa de aparecimento de hepatocarcinomas nesses fígados, apesar de altamente significativa em relação à incidência na população dos não cirróticos, também é baixa (5%), de acordo com os índices encontrados em populações norte-americanas e européias (VOIGT & col.²¹, ARNOLDT & col.², GALL⁶). Por outro lado, a presença de cirrose hepática nos casos de hepatocarcinomas (55,6%) não atinge níveis tão altos como em certas populações ocidentais (EDMONDSON & col.⁵, BERMAN³).

A discrepância dos nossos dados com os de alguns países africanos e orientais é evidente, ressaltando-se principalmente, nessas regiões, as frequências muito elevadas de hepatocarcinomas (17,5 a 50,9%) e de cirroses hepáticas (7%), e de associação entre estas duas doenças (20-32% dos cirróticos têm hepatocarcinomas e 85-95% dos hepatocarcinomas estão associados a cirrose; BERMAN³, YING & col.²³, PAVLICA & col.¹⁶).

Ressaltamos também, em nossa população de cirróticos, a baixa frequência de neoplasias malignas extra-hepáticas (2%), ao contrário do que é relatado em outros países ocidentais (HALLÉN & col.⁹, PELLER¹⁷, ARNOLDT & col.²).

Esses dados indicam que, em nosso meio, os problemas da cirrose hepática e das neoplasias malignas em geral, associadas à cirrose hepática, se situam em condições relativamente melhores mesmo do que nos países ocidentais mais desenvolvidos. Enquanto os Autores relacionam o aumento da incidência

de cirrose hepática em seus países com a maior taxa de alcoolismo (SCHIFF²⁰, GIGGLBERGER⁷), poderíamos suspeitar que tal hábito não seja aqui tão importante, apesar de nos faltarem dados objetivos a respeito.

As características de preferência sexual das cirroses e dos hepatocarcinomas já são sobejamente conhecidas, com comportamento idêntico ao observado em nosso material. É interessante observar-se que, mesmo em animais de experimentação, certas cirroses têm predileção pelo sexo masculino e os andrógenos exercem efeitos deletérios sobre a evolução da doença (PATEK & col.¹⁵).

Pouco se pode inferir a partir das observações sobre as predisposições raciais ou constitucionais para a cirrose hepática em nosso meio. A predominância das cirroses nos brancos é ainda mais pronunciada no material de MONTENEGRO & col.¹³. Fora do Brasil, encontrou-se ligação pronunciada desta doença com o daltonismo (CRUZ-COKE⁴) e com o grupo sanguíneo A (WEWALKA²²). Em nossa população a menor freqüência do gene I^A nos negros não é tão evidente para ser facilmente relacionável com sua menor predisposição para a cirrose hepática (SALZANO & col.¹⁹).

Restam a serem esclarecidos os possíveis fatores epidemiológicos que condicionam a maior incidência de cirroses hepáticas e de hepatocarcinomas na região Leste de Minas Gerais, especialmente nas Zonas do Rio Dôce e da Mata. Não há relação evidente das taxas de incidência percentual de cirroses nestas zonas com os seus níveis de desenvolvimento econômico (PAIVA-FILHO¹⁴); nossos resultados sugerem que devem ser pesquisados, no local, os possíveis fatores ambientais que certamente estão subjacentes a essa maior concentração de cirróticos.

SUMMARY

Introduction to the epidemiological study of the hepatic cirrhosis (Post-necrotic and Morgagni-Läennec types), and of the hepatocarcinomas in Minas Gerais (Brasil)

The incidence of hepatic cirrhosis, of the Morgagni-Läennec and post-necrotic types,

in the 17,500 necropsies of the Department of Pathological Anatomy of the F.M.U.M.G. (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), in the individuals more than 5 years old, was calculated in 2.02-2.30%. The hepatocarcinomas occurred in 0.206% of the population more than 5 years old, and in 5% of the cirrhotics; 44.4% of the hepatocarcinomas originated in non cirrhotic livers. Extra-hepatic malignant neoplasms were rare in the cirrhotics (2%).

The hepatic cirrhosis were significantly more frequent in the male sex, in the white race, and in the Dôce River and in the Mata Zones, in the East of the Minas Gerais State. The hepatocarcinomas incided also more in the male sex, and in the Dôce River and Mata Zones, but the negroes and mulattoes were more attacked.

The more frequent death ages in the cirrhotics, with 43.5% of the cases between 35 and 50 years, are very similar to those of the non cirrhotic adult population.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMAS-CRUZ, R.; YAZIGI, R.; LOPEZ, O.; MONTERO, E.; CABELLO, J. & LOBO, G. — Portal cirrhosis. An analysis of 208 cases, with correlation of clinical, laboratory, and autopsy findings. *Gastroenterol.* 17:327-343, 1951.
2. ARNOLDT, K. H.; FUNK, G. & SCHWARTZ, H. — Hämatogene Leberzirrhosen im Obduktiongut von 1920 bis 1965. *Zbl. Allg. Path.* 113:145-153, 1970.
3. BERMAN, C. — Primary carcinoma of the liver. *Adv. Cancer Res.* 5:55-96, 1958.
4. CRUZ-COKE, R. — Colour-blindness and cirrhosis of the liver. *Lancet* 1:1131-1133, 1965.
5. EDMONDSON, H. A. & STEINER, P. E. — Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 7:462-503, 1954.
6. GALL, E. A. — Primary and metastatic carcinoma of the liver; relationship to hepatic cirrhosis. *Arch. Path.* 70:226-232, 1960.
7. GIGGLBERGER, H. — The etiology of hepatic cirrhosis: Clinical and statistical studies. *Acta Hepatosplen.* 15:415-423, 1968.

GUIMARÃES, R. C. — Introdução ao estudo epidemiológico das cirroses hepáticas (Pós-necrótica e de Morgagni-Läennec) e dos hepatocarcinomas em Minas Gerais, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:184-190, 1971.

8. GUIMARÃES, R. C. — *Estudo das relações entre volume nuclear e quantidade de DNA nos hepatócitos de fígados normais adultos e fetais e na esquistossomose Mansonii (Forma de Symmers), na cirrose de Morgagni-Läennec, nos fígados com carcinoma primitivo e nas células dos hepatocarcinomas.* Tese Doutorado. Belo Horizonte, Fac. Med. U.F.M.G., 1969.
9. HALLÉN, J. & NORDEN, J. — Liver cirrhosis unsuspected during life. A series of 79 cases. *J. Chronic Dis.* 17:951-958, 1964.
10. KLECKNER, M. S. — *Cirrhosis of the liver.* U.S.A., C. C. Thomas Publ., 1960.
11. MAGALHÃES Filho, A.; MENEZES, H.; SILVA, G. M. & BARBOSA, J. M. — Ocorrência das cirroses hepáticas e da fibrose esquistossomótica nas necrópsias do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de Recife. *An. Fac. Med. Univ. Recife* 18:207-213, 1958.
12. MEISTER, H. P.; SZANTO, P. B. & SCHOLLMAN, H. — Quantitative morphologic evaluation of post-necrotic cirrhosis. *Virchows Arch. Path. Anat.* 336:447-464, 1963.
13. MONTENEGRO, M. R.; SILVA, L. C. & PONTES, J. F. — An evaluation of the problem of hepatic cirrhosis as seen in São Paulo (Brazil). I — Criteria for classification and incidence. *Gastroenterol.* 33:178-191, 1957.
14. PAIVA Filho, J. R. — O ritmo de formação de médicos em Minas Gerais frente à capacidade econômica de absorção do Estado. *Rev. Assoc. Med. Minas Gerais* 20:175-182, 1969.
15. PATEK Jr., A. J.; ERENOGLU, E.; O'BRIAN, N. M. & HIRSCH, R. L. — Sex hormones and susceptibility of the rat to dietary cirrhosis. *Arch. Path.* 87:52-56, 1969.
16. PAVLICA, D. & SAMUEL, I. — Primary carcinoma of the liver in Ethiopia. *Brit. J. Cancer* 24:22-29, 1970.
17. PELLER, S. — Malignant tumors in persons with cirrhosis of the liver. *Amer. J. Med. Sci.* 205:798-807, 1943.
18. POPPER, H. — The problem of classification of liver cirrhosis. *Wien. Klin. Wschr.* 77:352-355, 1965.
19. SALZANO, F. M. & FREIRE-MAIA, N. — *Populações Brasileiras. Aspectos Demográficos, Genéticos e Antropológicos.* São Paulo, Cia. Editora Nacional e Editora Univ. São Paulo, 1967.
20. SCHIFF, L. — *Diseases of the liver.* New York, J. B. Lippincott Co., 1956.
21. VOIGT, K. G. & HELBIG, W. — Pathology of primary carcinoma of the liver. Autopsy findings in 124 cases. *Arch. Geschwulstforsch.* 31:39-71, 1968.
22. WEWALKA, F. — Constitutional factors in liver cirrhosis. *Deutsch. Med. Wschr.* 94:1827-1829, 1969.
23. YING, Y. Y.; Ma, C. C.; HSU, Y. T.; LEI, H. H.; LIANG, S. F.; LIU, C. H. & KU, C. Y. — Primary carcinoma of the liver with special reference to its histogenesis and its relationship to hepatic cirrhosis. *Chin. Med.* 82:279-294, 1963.

Recebido para publicação em 24/9/1970.