

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA
EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA

LAÉRCIO PEREIRA NUNES JÚNIOR

Belém

2008

LAÉRCIO PEREIRA NUNES JÚNIOR

**AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA
EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção de grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof^ª. Simone Regina Souza da
Silva Conde.

Belém-Pará

2008

LAÉRCIO PEREIRA NUNES JÚNIOR

**AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA
EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção de grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof^ª. Simone Regina Souza da Silva Conde.

BANCA EXAMINADORA

1. _____
Orientador
2. _____
Nome / Instituição
3. _____
Nome / Instituição

Julgado em: ___/___/___

Conceito: _____

A Deus pai e criador;

Aos meus pais, Laércio Pereira Nunes e Heloisa Marceliano Nunes, pela base sólida, pelo incentivo, orientação e acima pelo carinho e amor irrestritos. Vocês são meus exemplos!;

À minha irmã, Ana Carolina Marceliano Nunes, pelo companheirismo, carinho e compreensão.

À Renata Franklin Azedo da Rocha, pela paciência, carinho e por me apoiar sempre.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Ms. Simone Regina Souza da Silva Conde, pela orientação, ensinamentos e amizade;

Ao Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, pelo apoio dispensado ao Programa de Hepatopatias Crônicas;

A todos os amigos, professores e colegas que direta ou indiretamente me auxiliaram na vida universitária e na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA	12
2.2	ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA.....	13
2.2.1	Alcoolismo	14
2.2.2	Hepatites crônicas virais	15
2.2.2.1	Hepatite B.....	15
2.2.2.2	Hepatite Delta	18
2.2.2.3	Hepatite C	19
2.2.3	Hepatite auto-imune	21
2.2.4	Hepatites tóxicas	21
2.2.5	Cirrose biliar primária	22
2.2.6	Colangite esclerosante primária	22
2.2.7	Esteato-hepatite não-alcoólica	23
2.3	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA	24
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA	25
2.5	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA	28
2.5.1	Laboratorial	28
2.5.1.1	Aminotransferases	29
2.5.1.2	Fosfatase alcalina	30
2.5.1.3	Gama-glutamil transpeptidase	30
2.5.1.4	Bilirrubinas	30
2.5.1.5	Albumina	31
2.5.1.6	Fatores de coagulação.....	31
2.5.1.7	Sorologia e biologia molecular.....	31
2.5.2	Imagem	32
2.5.2.1	Ultrassonografia	32
2.5.2.2	Tomografia computadorizada.....	33

2.5.3	Endoscopia	33
2.5.4	Histopatologia	34
3	OBJETIVOS	37
3.1	GERAL.....	37
3.2	ESPECÍFICOS.....	37
4	CASUÍSTICA E METÓDOS	38
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	38
4.2	CASUÍSTICA.....	38
4.3	MÉTODOS.....	39
4.3.1	Variáveis demográficas	39
4.3.2	Variáveis clínicas	39
4.3.3	Variáveis laboratoriais	39
4.3.4	Métodos estatísticos	41
4.3.5	Aspectos éticos	41
4.3.6	Riscos	41
5	RESULTADOS	43
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICES	68
	ANEXOS	69

RESUMO

A doença hepática crônica (DHC) representa a oitava causa de óbito no mundo entre as doenças não-infecciosas. O presente estudo objetivou identificar as principais causas da DHC em um ambulatório de referência na cidade de Belém, assim como correlacioná-las com aspectos demográficos e a apresentação clínica sindrômica. No período de janeiro a dezembro de 2007, foram selecionados pacientes com o diagnóstico de DHC, atendidos em um ambulatório de referência na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Os pacientes foram submetidos à investigação clínico-epidemiológica e por exames complementares, tais como: bioquímicos, hematológicos, sorológicos, ultrassonográficos, endoscópicos e/ou histopatologia hepática. Os exames sorológicos e de biologia molecular foram realizados no Instituto Evandro Chagas e os espécimes de biópsia hepática analisados no Departamento de Patologia da Universidade Federal do Pará. Considerou-se portadores de DHC viral os casos positivos para o HBsAg e VHC-RNA por PCR qualitativo, além de serem considerados alcoolistas aqueles com ingesta maior que 50g de etanol/dia por período superior de 5 anos. Dos pacientes avaliados, foram selecionados 173, sendo estes compostos de 51,4% de homens, com média de idade de $50,6 \pm 14,8$ anos, predominando as faixas etárias acima de 40 anos. A etnia de maior ocorrência foi a parda com 89,6% e quanto ao estado civil, 63% eram casados. Das etiologias identificadas, destacam-se as hepatites crônicas virais B (27,1%) e C (50,2%) e o alcoolismo (19%). O VHC esteve presente em 59,6% dos casos de hepatite crônica e 50% dos casos de cirrose hepática ($p < 0,05$). Neste grupo, predominava o sexo feminino, com média de idade entre 50,3 e 59,7 anos, maioria de casados ($p < 0,05$) e procedentes da região metropolitana de Belém. Os casos positivos para o VHB ocorreram em 38,6% e 16,6% das hepatites crônicas sem ou com cirrose, respectivamente. A hepatite crônica B predominou no sexo masculino com média de idade entre 36,6 a 42,7 anos, maioria casados e 40,4% procedentes do interior do estado. O alcoolismo isolado esteve presente em 2,1% dos casos de hepatite crônica e 6,7% com cirrose. A média de idade foi maior nos cirróticos (66,5 anos), não havendo diferença entre estado civil e procederam dos centros urbanos. Conclui-se portanto que na população estudada as hepatites crônicas virais B e C e o alcoolismo são as mais prevalentes causas da DHC, sendo o VHC o de maior ocorrência dos casos de hepatite crônica com ou sem cirrose e entre as mulheres; observando-se na hepatite B crônica faixa etária menor e maior número de casos procedentes do interior.

Palavras chaves: doença hepática crônica; etiologia; epidemiologia.

ABSTRACT

The chronic liver disease (CLD) represents the eighth cause of death in the world, among non-infectious diseases. This study had the objective of identify major causes of CLD in a reference outpatient department at Belém city, as well as to correlate with demographic aspects and the clinic syndrome presentation. On the period of january to december of 2007, were selected patients with CLD diagnosis, attended in a reference outpatient department of Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. The patients were submitted to clinical-epidemiological investigation and to complementary examination, such as: bioquimical, hematological, serological, ultrasound, endoscopic and/or liver histopathology. The serologic and molecular biology examination were performed at Instituto Evandro Chagas and the specimens of liver biopsy were analyzed at the Departamento de Patologia da Universidade Federal do Pará. Were considerate carries of viral CLD the cases with positivity to HBsAg and HCV-RNA by qualitative PCR, apart from been considerate alcoholic person those who ingest more than 50g ethanol/day for a period superior to 5 years. From the patients analyzed, were selected 173, which were composed 51,4% of men, with $50,6 \pm 14,8$ years-old as average age, prevailing the ages above 40 years-old. The ethnic group of most occurrence was brown people in 89,6% and 63% were married. Between the identified causes, the chronic hepatitis B (27,1%) and C (50,2%) and alcohol abuse (19) had distinction. The HCV was present in 59,6% of the chronic hepatitis and 50% of the liver cirrhosis cases ($p < 0,05$). On this group, the female gender prevailed, with average age between 50,3 and 59,7 years-old, most married ($p < 0,05$) and originated from metropolitan region of Belém. The positive cases to HBV occurred in 38,6% and 16,6% of the chronic hepatitis without or with cirrhosis, in this order. The chronic hepatitis B prevailed among the male gender with average age between 36,6 a 42,7 years-old, most married and 40,4% originated from the country. The abuse of alcohol isolated was present in 2,1% of the cases of chronic hepatitis and 6,7% of cirrhosis. The average age was superior among the cirrhosis (66,5 years-old), did not have difference between the married and single population and the origin was the urban centers. Therefore, to conclude, on the population of the study prevails the chronic viral hepatitis B and C and the alcoholism as major causes of CLD, the VHC had the most occurrence between the cases of chronic hepatitis with or without cirrhosis and among women; on chronic hepatitis B was noticeable a lesser average age and more cases originated from the country.

Key-words: chronic liver disease; etiology; epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência do VHB no mundo	17
Figura 1 – Prevalência do VHC no mundo	19
Figura 3 – Distribuição da DHC por presença de sintomatologia	45
Figura 4 – Distribuição da DHC por complicações	45
Figura 5 – Distribuição da DHC por tipo de diagnóstico	46
Figura 6 – Distribuição das principais etiologias da DHC	47
Figura 7 – Distribuição da hepatite crônica segundo as etiologias da DHC	47
Figura 8 – Distribuição da cirrose hepática pelas etiologias da DHC	48
Figura 9 – Correlação das principais etiologias e apresentação clínica da DHC	49
Figura 10 – Correlação das principais etiologias da DHC e a média de idade	50
Figura 11 – Correlação das principais etiologias da DHC e sexo	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes com DHC por faixa etária	43
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com DHC por ocupação	42
Tabela 3 – Correlação das etiologias da DHC com o estado civil	52
Tabela 4 – Correlação das etiologias da DHC com a procedência	53

1-INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica (DHC) é uma importante entidade patológica do sistema digestivo humano, com variadas etiologias e formas de apresentação clínico-epidemiológica e laboratorial (DAN et al., 2008). Em todo o mundo, representa um grande problema com relação ao aumento da morbi-mortalidade, afastamento do trabalho e aumento dos custos às entidades governamentais com o tratamento das afecções a ela relacionadas (CDC, 2008).

Nos Estados Unidos, a DHC representa a décima causa de morte e nos continentes Africano e Asiático está entre as três mais incidentes (SILVA et al., 2006a). No Brasil, as doenças do aparelho digestivo representam 4% de todas as causas de mortalidade. (BRASIL, 2004).

No passado, por volta da década de 80, esse panorama era mais grave. Isso se devia, em grande parte, à pandemia dos vírus das hepatites B e C, o que atualmente, com o advento da vacinação contra a hepatite B e da ampliação dos estudos e das técnicas de diagnóstico e tratamento do vírus C, rebaixaram a DHC no quadro da mortalidade (GAYOTTO et al, 2001). No entanto, ainda são consideradas as principais etiologias da DHC no mundo e na nossa região (BRASIL, 2005).

O hepatotoxicidade do etanol também é um importante fator conhecido para desenvolvimento da lesão hepática crônica. Devido ao grande culto ao hábito do etilismo em nosso país e no mundo, esse fator vem contribuindo como segunda ou terceira causa da DHC (WHO, 2004).

A doença hepática crônica geralmente é assintomática, comumente levando um indivíduo sadio à cirrose sem que este apresente qualquer manifestação clínica de lesão hepática (IIDA et al, 2005). Devido, principalmente, a este caráter silencioso se faz necessário o estudo das populações susceptíveis e acompanhamento dos indivíduos afetados, a fim de evitar a progressão da doença hepática para os estágios finais (SILVA, 2003).

Diversas pesquisas, como a de Conde *et al.* (1999) e Moia *et al.* (2004) vêm sendo desenvolvidas no intuito de identificar a real prevalência da DHC na região Norte, visto que é considerada área endêmica para os vírus já citados (CDC, 2002; WHO, 2003).

2-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1-DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Atualmente, o conceito mais aceito para definir esta entidade é o conjunto de manifestações clínicas, bioquímicas, sorológicas e anatomopatológicas com lesão hepática de natureza inflamatória não resolvida em um período mínimo de seis meses (GAYOTTO et al., 2001; SILVA L.C., 2003). Portanto, as patologias contidas no amplo espectro das doenças hepáticas crônicas incluem, principalmente, as hepatites crônicas, a hipertensão portal e a cirrose hepática (DAN et al, 2008).

As hepatites crônicas são traduzidas em numerosas entidades, com variadas causas incluídas nesta definição, cursando com um quadro clínico, laboratorial e epidemiológico diverso e amplo (FOCACCIA et al., 2005).

São usualmente divididas em hepatites crônicas virais, na qual se destacam as causadas pelos vírus B, C e D, e em não-virais englobando as hepatites auto-imunes e as causadas, principalmente, por alcoolismo crônico, pelo uso de drogas, por distúrbios genéticos, colangite esclerosante e cirrose biliar primária (SILVA, 2003).

A inflamação crônica do fígado, quanto ao mecanismo da lesão, pode ser usualmente dividida em doença hepatocelular, quando há predominância de características de lesão inflamatória crônica e necrose celular difusa, na doença viral e na auto-imune, ou em doença colestática, decorrente de obstrução do fluxo normal da bile, como na cirrose biliar primária e na colangite esclerosante (CRAWFORD, 2005).

Apesar dos mecanismos de agressão serem diferentes, a evolução inflamatória é a mesma, com necrose hepatocelular, seguida de fibrose e regeneração nodular. A evolução para cirrose ocorre em média de 3,5% a 5%, apesar de em metade desses casos a doença hepática terminal ser passível de prevenção (KONDO, 2003).

A hipertensão portal é definida como um aumento do gradiente de pressão entre as veias porta e hepática (ou veia cava inferior) acima de 5 ou 6mmHg. Pode ser classificada em: pré-hepática; intra-hepática (pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal); pós-hepática. A

causa intra-hepática predominante é a cirrose, constituindo a maioria dos casos de hipertensão portal. Esta complicação tem importantes conseqüências clínicas, destacando-se a formação de curtos-circuitos porto-sistêmicos, ascite, hemorragias digestivas, esplenomegalia congestiva e encefalopatia hepática. (LAYTON, 2004)

A pressão da veia porta pode elevar-se devido a um aumento do fluxo sanguíneo portal, da resistência hepática ou de ambos, sendo o componente mais importante o segundo. No início das hepatites crônicas, o fígado mantém suas capacidade de distensão e complacência, que permite suportar aumento no fluxo portal, mas conforme a inflamação crônica do parênquima promove fibrose difusa e alteração da arquitetura hepática, ocorre aumento progressivo da pressão portal, extravasamento de plasma e formação de circulação colateral (GINÉS et al, 2004).

Quanto à cirrose hepática trata-se de uma forma de hepatopatia crônica em estágio avançado determinada pela agressão prolongada do fígado e definida pela fibrose difusa do parênquima hepático, com formação de nódulos parenquimatosos expansíveis, que promovem alterações irreversíveis da arquitetura hepática e culminam com rearranjo vascular anormal e elevação contínua da resistência sanguínea portal. É a principal causa intra-hepática de hipertensão portal e pode ser classificada do ponto de vista morfológico, histológico e etiológico (CRAWFORD, 2005).

Uma vez que o processo fisiopatológico da doença hepática crônica esteja instalada, a única cura é o transplante de fígado. É uma situação extrema, cuja causa principal é a cirrose, alcançando índices entre 70% e 90% de todas as indicações de transplante hepático. Outras causas freqüentes são cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, síndrome de Budd-Chiari, alcoolismo, insuficiência hepática fulminante e tumor de fígado (CASTRO-E-SILVA JUNIOR et al, 2002).

2.2- ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

As causas da DHC são inúmeras e resultam sempre da persistência dos mecanismos de agressão hepatocelular, colestático ou vascular. Entre elas, na faixa etária pediátrica, destacam-se os erros inatos do metabolismo, as doenças genéticas, as infecções congênitas e anomalias anatômicas, como a atresia de vias biliares (DAN et al, 2008)

Quando se avalia a faixa adulta, objeto desta pesquisa, o etilismo, as hepatites crônicas virais, tóxicas e auto-ímmunes; a esteato-hepatite não-alcóolica (EHNA) e a hipertensão portal constituem as etiologias mais freqüentes (GONÇALVEZ; PEREIRA; ZAGO, 1994).

A cirrose está entre as dez principais causas de morte no mundo ocidental com prevalência variável, como resultado principalmente do abuso de álcool, das hepatites crônicas virais, da doença biliar e da sobrecarga de ferro. A cirrose hepática é a mais importante entre as doenças crônicas do fígado. A chamada cirrose criptogênica traduz-se como as de causa indefinida. A doença hepática crônica de qualquer tipo predispõe para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, incluindo a infecção crônica com HBV e HCV, doença hepática alcoólica, hemocromatose e deficiência de α 1 anti-tripsina (SILVA et al. 2006a).

O hepatocarcinoma é um dos cânceres mais comuns no mundo. Em 1999, chegou a ser o quarto câncer mais comum (BOSCH; RIBES; BORRAS, 1999). Globalmente, a incidência anual é de 250.000 a 1.000.000 de novos casos ao ano, sendo elevado em países com maior prevalência dos fatores de risco, como na Ásia pela altíssima incidência de hepatite B. Com a vacinação em massa nos países mais afetados por esse vírus, a incidência desse câncer vem diminuindo (BRUIX; SHERMAN, 2005).

No entanto, graças à epidemia global de hepatite C nas últimas décadas, associada à epidemia de EHNA, ligada à obesidade, a incidência de hepatocarcinoma está aumentando no Ocidente. É mais comum em homens, independente da etnia, na proporção de 4:1, entre a oitava e nona décadas de vida, observando-se recentemente redução progressiva da idade média, interpretada como secundária ao aumento proporcional da doença em portadores de hepatite C crônica (IIDA et al, 2005).

2.2.1- Alcoolismo

Acreditava-se, até há cerca de 40 anos, que a doença hepática e outras condições patológicas observadas em alcoólatras fossem conseqüentes exclusivamente à deficiência nutritiva associada e não ao efeito tóxico do etanol (BEST *et al*, 1949). Os estudos realizados nos últimos anos possibilitaram demonstrar que o etanol é uma substância hepatotóxica,

podendo causar esteatose, hepatite alcoólica (HA) e cirrose hepática (BERTELLI; CONCI, 2005).

O consumo médio diário de pelo menos 50g de etanol durante cinco anos ou mais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da hepatite crônica alcoólica. Naturalmente, esses dois fatores não são suficientes para a formação da lesão, sendo mais susceptíveis aos efeitos hepatotóxicos do etanol, o sexo feminino, pessoas com deficiência nutricional, obesos e, principalmente, aqueles portadores de infecção viral (WHO, 2004).

Segundo a OMS, em 2007 de todas as mortes relacionadas ao consumo de álcool, cerca de um décimo são causadas pelas complicações da cirrose hepática. O consumo crônico de álcool é uma das causas mais frequentes de doença hepática crônica e contribui para a maioria dos cerca de 100.000 casos estimados de mortes anuais relacionadas com o álcool, nos Estados Unidos (SILVA et al., 2006a).

O consumo excessivo e crônico do álcool predispõe à doença hepática crônica em indivíduos susceptíveis. Contudo, o fato de apenas uma proporção destes indivíduos desenvolverem hepatite ou cirrose, indica a importância de outros fatores como a hereditariedade, gênero, dieta e outras formas de doenças do fígado influenciando o risco para a doença hepática alcoólica. A maior parte das lesões hepáticas causadas pelo álcool são atribuídas ao metabolismo do álcool e seus produtos de metabolização (STRAUSS et al, 1988).

Na forma crônica terminal os índices de mortalidade são muito altos. São fatores de risco : quantidade e duração do consumo etílico, a desnutrição, sexo feminino, infecção pelo vírus C, B e delta, eventualmente o fator genético, entre outros (BERTELLI; CONCI, 2005; STRAUSS et al, 1988).

2.2.2- Hepatites Crônicas Virais

2.2.2.1- Hepatite B

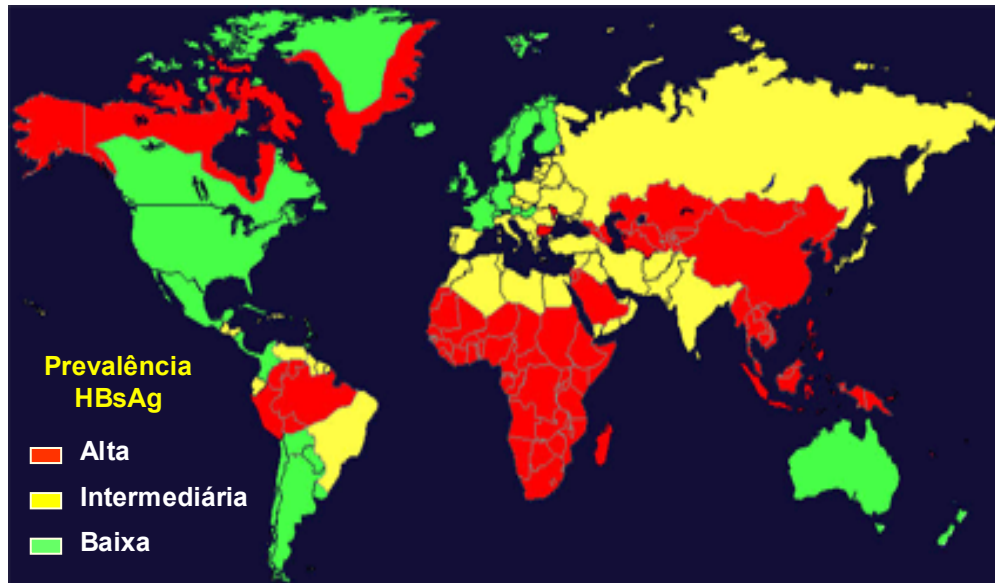
O vírus da hepatite B (VHB) é uma das infecções virais crônicas mais comuns no mundo. Segundo Silva *et al.* (2007), em um estudo de revisão, algo em torno de 2 bilhões de pessoas já entraram em contato com o VHB. De acordo com Correa *et al.* (2005), 450 milhões são portadores crônicos e 50 milhões de novos casos surgem a cada ano.

O VHB é um vírus de DNA, transmitido principalmente pelas vias parenteral, sexual e vertical, através do compartilhamento de objetos contaminados, como instrumentos cirúrgicos, odontológicos, agulhas e seringas de usuários de drogas injetáveis e menos comumente através dos fluidos corporais, como sêmen, saliva, suor, lágrimas e leite materno, visto que o VHB consegue suportar extremos de temperatura e umidade. O vírus tem tropismo pelas células hepáticas, podendo gerar infecção com fase aguda e crônica, e evoluir para hepatite fulminante (FIGUEIRÓ-FILHO *et al.*, 2007; FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

O potencial para cronificação varia em função de alguns fatores ligados ao vírus e outros ligados ao hospedeiro. De um modo geral, a taxa de cronificação do VHB é de 5% a 10% dos casos em adultos. Pessoas com imunodeficiência têm maior chance de cronificação, como ocorre na co-infecção com o HIV (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A prevalência do VHB é categorizada conforme a presença de seus marcadores sorológicos em uma população. Utilizando-se o antígeno de superfície (HBsAg) identificamos, em parte, os indivíduos com infecção aguda e os portadores de infecção crônica nos diferentes estágios clínicos. Quando desejamos saber o índice de indivíduos já expostos ao VHB, contabilizamos aqueles com infecção atual, infecção crônica e contato prévio (GANEM; PRINCE, 2004).

A OMS classifica a situação epidemiológica do VHB em populações de baixa, moderada e alta endemicidade:



Fonte: WHO, 2003.

Figura 2- Prevalência do VHB no mundo.

Alguns estudos do final da década de 1980 e início de 1990 sugeriram uma tendência crescente do VHB em direção às regiões Sul/Norte do Brasil, descrevendo três padrões de distribuição da hepatite B: alta endemicidade, como na região amazônica, alguns locais do Espírito Santo e oeste de Santa Catarina; endemicidade intermediária, nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste e baixa endemicidade, na região Sul do país (BRASIL, 2005; SOUTO, 1999).

O paciente com hepatite crônica B, na maioria das vezes, apresenta-se ao médico com quadro clínico de início insidioso, compatível com hepatopatia crônica. Outras vezes a doença é diagnosticada após um episódio de hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas, ou em exames de rotina, quando se observa elevação das transaminases, mais raramente a hepatite crônica é diagnosticada em seqüência a uma hepatite aguda B (LOK; MCMAHON, 2001).

Os exames laboratoriais relacionados ao perfil sorológico (AST/ALT, tempo de protrombina, albumina, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT) podem encontrar-se desde normais a pouco ou bastante alterados (GANEM; PRINCE, 2004).

A sorologia viral é de fundamental importância, tanto para o diagnóstico como para identificar as diversas fases evolutivas da infecção viral. Há a necessidade de definir se o paciente com infecção crônica pelo vírus B está em fase de replicação viral ou em fase de

completa integração do vírus ao genoma no hepatócito. Nesta última fase, o paciente já se encontra com a cirrose bem definida (LOK; MACMAHON, 2001).

Os portadores crônicos de hepatite B apresentam maior risco de morte por complicações relacionadas a hepatite crônica. Dos indivíduos com infecção crônica, aproximadamente 70% evoluem para estabilização da infecção, 30% evoluem para cirrose, sendo que um quarto destes desenvolve descompensação da doença em cinco anos e 10% desenvolvem carcinoma hepatocelular (MENDONÇA; VIGANI, 2006), com relato de 500 mil a 1,2 milhões de óbitos por ano (SILVA et al., 2007).

A transmissão vertical do vírus da hepatite B ocorre em 70% a 90% dos casos de mães com replicação viral (HBeAg positivas) e 30% a 50% quando não há replicação viral nas genitoras. O risco de progressão para hepatite crônica na infecção pelo VHB ocorre em 90% dos neonatos (FIGUEIRÓ-FILHO, 2007).

2.2.2.2- Hepatite Delta

O vírus D ou delta é um pequeno e defeituoso vírus que necessita de um envoltório protéico produzido pelo vírus B. Portanto, a grande maioria dos pacientes com o hepatite D possui o HBsAg positivo. A distribuição geográfica do vírus delta não acompanhou o vírus B, permanecendo endêmico em áreas tropicais e subtropicais. A hepatite mais grave tende a ser nos casos de superinfecção, onde já existe lesão prévia pelo VHB e a evolução para a cronicidade chega a 70% (VISO; BARONE, 2006).

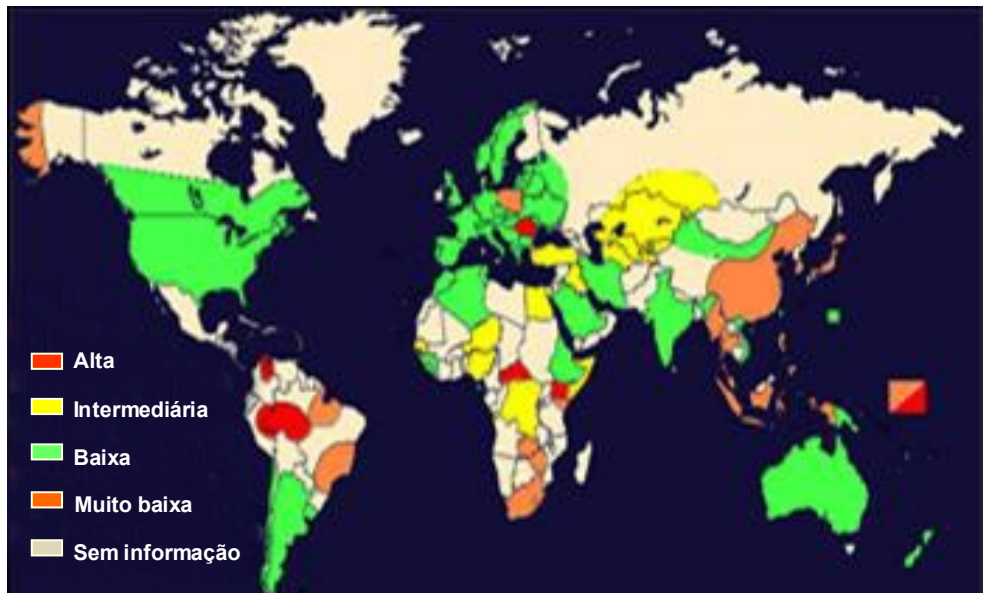
A diferença entre co-infecção e superinfecção é que na primeira a infecção pelo HDV ocorre na vigência de infecção aguda por HBV. Na segunda, a infecção viral ocorre em portadores crônicos de HBV (VISO; BARONE, 2006).

A co-infecção é usualmente auto-limitada, como a infecção aguda pelo vírus B, embora com alta morbidade. Contudo, infecção maciça pode estar associada com evolução grave. A superinfecção pode causar hepatite aguda de acentuada gravidade, algumas vezes fulminante com mortalidade de 2% a 20%, ou evoluir para hepatite crônica e cirrose e cerca de 70% dos pacientes (SILVA et al, 2007).

A infecção pelo VHB e VHD na Amazônia é descrita pela literatura mundial como relevante há mais de quatro décadas (BENSABATH et al., 1987a), inclusive sendo associada à ocorrência de surtos epidêmicos de doença íctero-hemorrágica e elevada prevalência de hepatopatias crônicas e hepatocarcinoma (BENSABATH et al., 1987b).

2.2.2.3- Hepatite C

Cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo têm infecção crônica pelo vírus da hepatite C, com cerca de 2 a 3 milhões em nosso país (BRASIL, 2005), ocorrendo tanto em áreas subdesenvolvidas e em desenvolvimento, quanto nos países industrializados (CUTHBERT, 1994).



Fonte: WHO, 2003.

Figura 2- Prevalência do VHC no mundo.

Quando se iniciou a triagem sorológica para o VHB em doadores de sangue, reduziu-se drasticamente sua transmissão parenteral, porém muitos receptores de hemoderivados ainda desenvolviam hepatites, que passaram a ser denominadas hepatites não-A e não-B (HNANB). Verificou-se, que grande contingente dessas HNANB evoluía para a cronicidade (GAYOTTO et al, 2001).

Mais tarde, Cuthbert (1994), estudando artigos publicados em diversos centros, mostrou que as hepatites agudas por VHC pós-transfusionais e esporádicas evoluem entre 60% e 90% para formas crônicas.

Não se conhece, com precisão, a prevalência do VHC no nosso país; há relatos feitos em diversas áreas que sugerem que, em média, ela esteja entre 1% a 2% da população em geral (SBH, 2004; ALVARIZ, 2004).

Os indivíduos considerados de risco são aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992, usuários de drogas intravenosas, pessoas com tatuagens e *piercings*, alcoólatras, portadores de HIV, transplantados, hemodialisados, hemofílicos, presidiários e sexualmente promíscuos. Nos Estados Unidos, durante os últimos cinco anos, 60% das 25.000 a 40.000 pessoas que se infectaram com o VHC, o adquiriram pelo uso de drogas injetáveis (CDC, 2002; CDC, 1998).

Segundo Alvariz (2004), em estudo retrospectivo de 1594 pacientes com positividade do anti-VHC, foi observado uma prevalência de 44,8% infectados por transfusão de hemoderivados, 4,5% pelo uso de drogas endovenosas, 47% contaminados por via ignorada e o genótipo mais comum nesse grupo foi o tipo 1.

Embora o VHC seja transmitido por contato direto, percutâneo ou através de sangue contaminado (GAYOTTO, 2005), em percentual significativo de casos não se identifica a via de infecção (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Tanto a hepatite aguda quanto a crônica, pelo VHC, são geralmente assintomáticas (FOCACCIA, 2005). O grau de fibrose hepática, ao exame histopatológico é um dos melhores marcadores para predizer o risco de desenvolver cirrose (VASCONCELOS et al., 2006).

A real prevalência do vírus C em nosso país ainda não foi determinada com precisão por nenhum estudo, mas relatos feitos em diversas regiões sugerem que, em média, ela esteja entre 1% a 2% da população em geral (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Com base em dados da rede de hemocentros, a distribuição variou entre 0,28% no Centro-Oeste e 0,62% na região Norte (BRASIL, 2005).

No estado do Pará, estudos mostram que o VHC tem uma prevalência de 25% a 30% em portadores de doença hepática crônica e 11,8% entre os cirróticos (FONSECA; BRASIL, 2004).

Uma característica de grande importância epidemiológica é a habilidade do vírus C de evadir do sistema imunológico do hospedeiro. A viremia persiste em 85% a 90% dos indivíduos infectados, sendo que aproximadamente 70% dos quais desenvolvem algum grau de lesão hepática crônica, podendo haver elevação leve ou moderada das transaminases e grande potencial de progredir para a cirrose e o carcinoma hepatocelular (VASCONCELOS et al., 2006).

Diversos fatores contribuem para um mau-prognóstico na evolução da hepatite crônica C, como alcoolismo crônico, esteatose hepática não-alcoólica, co-infecção com outros vírus e doença biliar ou hepática associada (MELLO; ALVES, 2007).

2.2.3- Hepatite Auto-imune

A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória crônica do fígado pouco freqüente e altamente agressiva, de etiologia pouco conhecida, com produção de auto-anticorpos órgão-específicos (ANA/AML) (CONDE et al, 1998).

Dos 3 subtipos descritos, subtipo 1 é mais prevalente (80%). Atinge preferencialmente mulheres, com destruição progressiva do parênquima hepático, e é comum evoluir para cirrose, se não for instituído tratamento imunossupressor. É preciso a exclusão de outras causas para firmar o diagnóstico. (CANÇADO; FARIAS; BITTENCOURT, 2001).

2.2.4- Hepatites Tóxicas

A hepatite crônica e o carcinoma hepatocelular de etiologia medicamentosa são raras, representam apenas 2% dos casos de DHC, sendo mais comumente observada insuficiência hepática aguda causada por toxicidade (DAN et al, 2008).

Nesta entidade estão inclusos o álcool e as drogas, principalmente. Numerosas drogas podem provocar lesão hepática, com peculiaridades clínicas e laboratoriais, a maioria provoca elevação transitória das transaminases. No entanto, as reações do fígado à agressão são variadas, podendo simular qualquer tipo de doença hepática (LEE, 2003).

O conhecimento sobre as lesões hepáticas produzidas por drogas (LHPD) é indispensável para o diagnóstico diferencial entre as diversas hepatopatias e a detecção precoce destas alterações previne o desenvolvimento de formas graves permitindo, na maioria das vezes, a reversibilidade das lesões após suspensão do tratamento (DAN et al, 2008).

Há dois mecanismos de toxicidade, a intrínseca e a idiossincrásica. Ou seja, a primeira está diretamente ligada às propriedades tóxicas da droga e a segunda é referente à sensibilidade do indivíduo susceptível. O efeito hepatotóxico, nesse caso, é imprevisível, dose-dependente e não pode ser reproduzido experimentalmente, geralmente está associado a mecanismos imunológicos de hipersensibilidade (BERTOLAMI, 2005).

As principais drogas associadas à lesão aguda hepatocelular e que podem levar à hepatite crônica mais comumente são: paracetamol, metildopa, metotrexato, halotano, isoniazida, amiodarona, entre outros (CARUY, 1998; GRAF et al, 2002; LEE, 2003).

Outras drogas estão mais relacionadas à lesão aguda colestática capaz de evoluir para doença crônica, tais como: amitriptilina, tiabendazol, imipramina, eritromicina, tolbutamida, ácido clavulânico, ampicilina (LEE, 2003).

2.2.5- Cirrose Biliar Primária

Descrita inicialmente por Addison e Gull em 1851, a cirrose biliar primária (CBP) é uma doença de causa pouco esclarecida, provavelmente imunológica, caracterizada por colestase crônica do fígado e destruição dos ductos biliares interlobulares e septais (REUBEN, 2003). Afeta tipicamente mulheres de meia-idade em 90% dos casos e costuma cursar com a presença do anticorpo anti-mitocôndria. A doença é caracteristicamente lenta e progressiva, podendo levar a cirrose e suas complicações. Apesar de rara, a CBP é responsável por cerca de 0,6 a 2,0% das mortes por cirrose no mundo. (VALERA et al., 2006).

2.2.6- Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária é uma doença rara e acomete cerca de 10 a 40 pessoas em um milhão. Atinge mais homens (2:1) com idade média de 43 anos, mas pode

surgir em qualquer idade. É uma doença grave, de mau prognóstico, com tempo médio entre o diagnóstico e o óbito ou necessidade de transplante hepático de 18 anos. Decorre de inflamação crônica da árvore biliar intra e extra hepática, de natureza auto-imune, com formação de fibrose e obstrução dos canais, podendo levar a cirrose (ORELLANA et al., 2005).

2.2.7- Esteato-hepatite não-alcóolica

Em 1980, Ludwig e colaboradores descreveram com o nome esteato-hepatite não-alcóolica (EHNA) uma síndrome caracterizada por mulheres obesas e diabéticas que negavam o uso de álcool, mas apresentavam alterações hepáticas muito semelhantes a da hepatite alcóolica, com aumento do volume do fígado, alterações em exames laboratoriais e biópsias com macrovesículas de gordura nos hepatócitos, necrose focal, inflamação e corpúsculos de Mallory.

Nas últimas três décadas, o "fígado gorduroso" tem sido alvo de grande interesse e investigação científica. Coincidindo com a epidemia de obesidade nos países desenvolvidos e o hábito crescente de dosar transaminases antes de iniciar tratamento para elevação do colesterol, observou-se um aumento semelhante na incidência de esteatose e que grande parte dos exames laboratoriais que mostravam destruição de células do fígado eram causados por uma hepatite associada a essa esteatose (MCAVOY et al, 2006).

Estudos populacionais demonstraram ainda que provavelmente grande parte das cirroses previamente sem causa definida pode ser atribuída a esse tipo de hepatite (WANLESS; LENTZ, 1990; TELI et al, 1995).

Atualmente, a Ehna é definida como doença hepática crônica caracterizada por achados histológicos semelhantes aos observados na doença hepática alcóolica, em pacientes sem história de consumo abusivo de álcool. É dividida ainda em primária, quando está relacionada apenas à obesidade e dislipidemia, e secundária quando há outro fator predisponente, como derivação jejuno-ileal e droga hepatotóxica (MÉNDEZ-SANCHES et al, 2007).

Avaliar quantas pessoas são portadoras de Ehna é difícil. Não há nenhum método próximo do ideal para realizar essa investigação. O método mais simples é a realização de

ultrassonografia, que demonstra achados sugestivos de esteatose em mais de 16% das pessoas saudáveis não obesas e em cerca de 95% dos obesos que fazem uso de álcool. (COTRIM, 2006).

Outras patologias que podem cursar com doença hepática crônica são as doenças metabólicas como a Doença de Wilson, a deficiência de alfa-1 antitripsina e a hemocromatose; as doenças de causa vascular como a insuficiência cardíaca congestiva e a síndrome de Budd-chiari; as lesões hepáticas causadas por drogas, a doença hepática não-alcoólica e as doenças que cursam com cirrose de causa biliar, além da esquistossomose hepato-esplênica (CRAWFORD, 2005).

2.3-EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Em todo o mundo, a doença hepática crônica representa um grande problema sócio-econômico e de saúde pública no que concerne ao aumento da morbi-mortalidade, da ausência ao trabalho e dos custos com o tratamento das afecções relacionadas. Representa a décima causa de morte nos Estados Unidos e a terceira nos continentes Africano e Asiático (SILVA et al., 2006a).

Estima-se que aproximadamente 40% dos pacientes com cirrose são assintomáticos. Uma vez que os sintomas se manifestam, no entanto, o prognóstico é grave e os custos econômicos e humanos são altos. A cirrose contabiliza cerca de 26.000 mortes por ano nos E.U.A., e mais de 228.145 anos potenciais de vida perdidos. O paciente com cirrose alcoólica perde em média doze anos de vida produtiva, muito mais que a cardiopatia (dois anos) e o câncer (quatro anos). Esses dados só reforçam a necessidade de um diagnóstico precoce (DAN et al, 2008).

No Brasil, as doenças do aparelho digestivo estão em 8º lugar no ranking da mortalidade, representando 4% do total (BRASIL, 2004).

Moia et al, em um estudo epidemiológico publicado em 2004 pelo Programa de Hepatopatias do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (PH-HSCMPA), estudaram 1469 pacientes com algum tipo de hepatopatia por um período de 10 anos e constataram que a maioria desenvolveu DHC, especialmente quando relacionadas ao abuso de

álcool e infecção crônica pelos vírus da hepatite B e C, revelando tratar-se de um agravo de grande relevância na nossa região.

2.4- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

O diagnóstico precoce é uma das questões mais difíceis quanto ao problema das hepatites crônicas, pois a relativa pobreza de sintomas na fase compensada da doença, geralmente leva ao acaso a sua descoberta. Cerca de 90% das hepatites crônicas são diagnosticadas em triagem sorológica, bancos de sangue, exames pré-admissionais ou para empresas de seguro-saúde. Isso se deve, em grande parte, às infecções virais que evoluem na fase aguda sem desenvolver icterícia (SILVA, 2003).

Nas formas ictericas de hepatite aguda no adulto, observa-se percentual de apenas 2% com progressão para hepatite crônica (CORREA et al., 2005).

Na maioria dos casos, o diagnóstico é tardio e feito quando ocorrem manifestações do estágio terminal da doença e suas complicações agudas. Cerca de 5% dos pacientes com doença hepática de qualquer etiologia manifestam cirrose, ou hemorragia digestiva alta, ou ascite ou menos comumente já o hepatocarcinoma no momento do diagnóstico (KONDO, 2003).

Mesmo com o diagnóstico de cirrose, parte dos pacientes são assintomáticos por muitos anos. Em fases avançadas, uma parcela deles vai apresentar sinais de evolução complicada (SCHIAVON; KIKUCHI, 2004).

A evolução do paciente cirrótico é insidiosa, geralmente assintomática ou marcada por sintomas inespecíficos, como anorexia, perda de peso, fraqueza, osteoporose e outros, até fases avançadas da doença, dificultando o diagnóstico precoce. A maioria das mortes por cirrose é conseqüente a insuficiência hepatocelular, complicações decorrentes da hipertensão portal ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (IIDA et al, 2005).

A insuficiência hepatocelular pode resultar de uma súbita e maciça destruição hepática (como na hepatite fulminante viral ou por drogas) ou, mais freqüentemente, da agressão progressiva aos hepatócitos, como ocorre na cirrose. Seja qual for a evolução, 80% a 90% da

capacidade funcional do fígado deve estar acometida para que ocorra falência hepática, tamanha a reserva funcional desse órgão. Entre as diversas conseqüências clínicas da insuficiência hepatocelular, podemos ressaltar a icterícia, a hipoalbuminemia, a alteração do metabolismo de estrogênios, a coagulopatia e a encefalopatia hepática (EH) (LIBBRECHT, 2001).

As principais manifestações, que sugerem insuficiência hepatocítica, podem ser sutis como fadiga e hipoalbuminemia ou severos como a encefalopatia e a síndrome hepatorenal. De qualquer modo, a evidência de insuficiência hepatocítica requer atitude imediata pelos benefícios potenciais do tratamento e pelo prognóstico reservado da cirrose estabelecida. Conseqüentemente, a investigação etiológica deve proceder paralela ao tratamento, pois o diagnóstico não é encontrado em mais de 30% dos casos (BELLINI et al, 2004).

As manifestações clínicas da hipertensão portal se relacionam fundamentalmente com a formação de veias colaterais, que podem vir a sangrar. Além disso quando ela é do tipo-intra-hepática, contribui eficazmente para a formação de ascite (GARCIA-TSAO, 2004).

O desvio de sangue portal para a circulação sistêmica, impedindo a passagem pelo fígado de várias substâncias nitrogenadas procedentes dos intestinos, constitui fator predisponente na etiopatogenia da encefalopatia hepática, caracterizada pela confusão mental e alterações do comportamento. Assim, as principais complicações da cirrose hepática, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática, são conseqüentes à hipertensão portal (GARCIA-TSAO, 2004; IIDA et al, 2005).

Dentre as possíveis localizações de veias colaterais unindo sistema porta à circulação sistêmica, as mais importantes são as varizes gastroesofágicas. As colaterais, na região retal, podem levar a varizes, mas as possibilidades de sangramento são pequenas (KRAVETZ, 2004). Quando a veia umbilical se torna pérvia, pode formar, ao redor do umbigo, varicosidades típicas conhecidas como *caput medusae*, mas não são descritos sangramentos (PRIMIGNANI, 2000; VIGGIAO; GOSTOUT, 1992).

O sangramento por rotura de varizes gastroesofágicas é a principal complicação da hipertensão portal, podendo ser fatal. Cada episódio de hemorragia digestiva por HP apresenta um risco potencial de letalidade, variável de 20 a 60% dos casos (GARCIA-TSAO, 2001).

As varizes podem estar presentes desde o fundo gástrico até o terço superior do esôfago, porém o local preferencial de sangramento é o terço inferior do esôfago, onde ocorrem cerca de 85% dos casos de rupturas das varizes (GARCIA-TSAO, 2001).

Dentre as complicações de maior relevância que podem ocorrer em pacientes cirróticos, a ascite é a mais freqüente. Após o seu desenvolvimento, a probabilidade de sobrevivência desses pacientes varia entre 50 e 70% no primeiro ano de seguimento e menos de 50% no segundo ano (GINÉS et al, 2004).

Ao exame físico, a presença de ascite pode ser constatada já por ocasião da inspeção do abdome, quando da existência de um ventre globoso, por vezes com protusão da cicatriz umbilical. A maciez dos flancos à percussão e maciez móvel pela mudança de decúbito do paciente ajudam a identificar a presença de pelo menos 1,5 litro de líquido livre na cavidade abdominal (GARCIA-TSAO, 2001).

Sendo as hepatopatias crônicas uma das mais comuns formas de imunodeficiência adquirida, as infecções bacterianas tornam-se eventos comuns na história natural da DHC. Dentre as infecções que acometem os pacientes cirróticos com ascite, a de maior importância é a peritonite bacteriana espontânea (PBE) (SCHIAVON; KIKUCHI, 2004).

A forma de apresentação clínica da PBE é variada, desde formas assintomáticas até quadros de peritonite franca. Classicamente, a PBE é caracterizada por febre alta de início abrupto, calafrios, dor abdominal, sinal de Blumberg presente e diminuição de ruídos hidroaéreos. Náuseas, vômitos e diarreia são achados comuns (RIMOLA et al, 2000).

A Síndrome hepatorenal (SHR) é definida como insuficiência renal (IR) em hepatopatas crônicos, sem evidência clínica, laboratorial ou anatômica de determinantes da falência dos rins. O diagnóstico depende da exclusão de outras causas de IR e incide em 45% dos cirróticos, sendo causa de óbito em cerca de 10% (FÉLIX, 2005). Em geral, são hepatopatas graves, com ascite e edemas, refratários a tratamento clínico. Há tendência para perda acentuada de massa muscular, tendência a hipotensão e graus variados de encefalopatia hepática. Oligúria é achado comum e, com o progredir da IR, elevação sérica da uréia,

náuseas e vômitos são observados. O prognóstico, em geral, é grave, havendo óbito em 90% dos casos (MOREAU; LEBREC, 2004).

Os pacientes com cirrose podem apresentar uma grande variedade de doenças pulmonares. A Síndrome hepatopulmonar (SHP) pode ser caracterizada pela síndrome clínica que inclui doença hepática, anormalidades nas trocas gasosas (aumento no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, com ou sem hipoxemia) e a presença de dilatações vasculares pulmonares (SCHIAVON; KIKUCHI, 2004). As manifestações clínicas da SHP apresentam-se em pacientes com DHC, tais como cirrose criptogênica, cirrose alcoólica, hepatite crônica ativa e cirrose biliar primária. A dispnéia, que é o sintoma pulmonar mais comum, pode ser agravada pelo exercício. A presença de aranhas vasculares cutâneas é um achado freqüente e tem forte relação com a síndrome. Elas tem sido consideradas como marcadores de envolvimento extra-hepático em pacientes com cirrose hepática (GARCIA et al, 2005).

A Encefalopatia Hepática (EH) ou Encefalopatia Porto-sistêmica (EPS) é uma síndrome neuropsíquica secundária à insuficiência hepática (IH), cuja complicação maior é o coma. Além da intensidade da IH, uma série de fatores desencadeia a EH no cirrótico, tais como: hemorragia digestiva alta, coprostase, sedativos, ingestão excessiva de proteínas, alterações eletrolíticas, infecções, paracentese, *shunt* porto-sistêmico intra-hepático (TIPS) e drogas (BLEI; CORDOBA, 2001).

Na fase pré-comatosa, pode ser observada uma mudança brusca da personalidade, com hiperreflexia e hipertonia, com o sinal do extensor plantar presente. O tremor de extremidade é o sinal mais comum, nessa fase. No coma profundo, há hipotonia e hipo ou arreflexia. (LAYTON et al, 2004).

Outro sinal percebido na EH é o *fetor hepaticus*. Trata-se de um odor desagradável exalado pelo hálito, adocicado ou sulfurado, sendo até comparado ao flato (BLEI; CORDOBA, 2001).

2.5- DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

2.5.1- Laboratorial

A multiplicidade de funções exercidas pelo fígado é de tal ordem que nenhum ou mesmo um conjunto de testes fornece uma estimativa da função hepática, em cada situação clínica (BELLINI et al, 2004).

Para aumentar a sensibilidade e a especificidade dos testes de função hepática (TFH) no diagnóstico diferencial das icterícias ou na suspeita de hepatopatia, utiliza-se na avaliação inicial solicitar um conjunto de testes, sendo o mais útil o constituído por: aminotransferases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, bilirrubinas, albumina, fatores de coagulação, sorologia e biologia molecular (HEIDELBAUGH; BRUDERLY, 2006).

2.5.1.1- Aminotransferases

Praticamente todas as doenças hepáticas elevam os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT), que são marcadores de função hepática (FERNANDEZ, 2000).

A AST é encontrada em altas concentrações no citoplasma e nas mitocôndrias do fígado, músculos esquelético e cardíaco, rins, pâncreas e eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue). Quando qualquer um desses tecidos é danificado, a AST é liberada no sangue (TAMEDA et al, 2005).

Como não há um método laboratorial para saber qual a origem da AST encontrada no sangue, o diagnóstico da causa do seu aumento deve levar em consideração a possibilidade de lesão em qualquer um dos órgãos onde é encontrada. A ALT é encontrada em altas concentrações apenas no citoplasma do hepatócito, o que torna o seu aumento mais específico de lesão hepática. No entanto, pode estar aumentada em conjunto com a AST em miopatias severas (BERTOLAMI, 2005).

Níveis de até oito vezes o valor máximo normal são inespecíficos e encontrados nas mais diferentes enfermidades hepáticas. A AST é, aparentemente, mais sensível e específica que a ALT na detecção da hepatopatia (TAMEDA et al, 2005)

As maiores elevações de aminotransferases, acima de 2000 U/L, são verificadas em doença com intensa necrose celular, como as hepatites agudas (viral, tóxica ou medicamentosa) (SOARES et al, 1989).

A relação AST/ALT habitualmente não é de auxílio no diagnóstico etiológico das hepatopatias. Em paciente com ALT até 300 U/L, a relação AST/ALT entre dois e três sugere que o álcool seja o agente etiológico, e se maior que três indica alto grau de probabilidade. (FERNANDEZ, 2000).

2.5.1.2- Fosfatase Alcalina

A fosfatase alcalina (ALP) é o marcador mais comumente solicitado para identificar a presença de colestase em paciente com doença hepatobiliar. Seu nível eleva-se rapidamente e pode exceder 10 vezes o limite superior normal quando o fluxo biliar está prejudicado ou quando há lesão expansiva. (SILVA et al, 2006).

Em casos de elevação da ALP, quando não são observados sinais clínicos ou laboratoriais de doença hepatobiliar, é possível a diferenciação entre as principais isoenzimas (hepática, óssea e intestinal) para localizar a fonte da alteração (BERTOLAMI, 2005).

2.5.1.3- Gama-glutamil Transpeptidase (γ -GT)

A γ -glutamil transpeptidase (γ -GT) é uma enzima encontrada em grande quantidade no fígado, rins, pâncreas, intestino e próstata, mas também está presente em vários outros tecidos. Em pacientes com doença hepatobiliar, os níveis de γ -GT correlacionam-se com os da fosfatase alcalina, constituindo-se em um teste bastante sensível para doença da árvore biliar em 90% dos casos. (SILVA et al, 2006).

2.5.1.4- Bilirrubinas

A taxa de bilirrubinas do sangue representa, normalmente, o balanço de produção e excreção. Icterícia significa anormalidade em qualquer etapa do metabolismo da bilirrubina e, na avaliação do paciente icterício, é importante identificar em que etapa ocorre o distúrbio,

fazendo-se de grande importância a determinação da bilirrubina sérica (STEVENS; LOWE, 2002).

2.5.1.5- Albumina

A albumina é sintetizada exclusivamente pelo fígado. Nos cirróticos, menor taxa de albumina o soro, significa, em geral, diminuição da síntese hepática, que pode ser de apenas 4,0 g/dia. Contudo, em pacientes com ascite, o baixo nível de albumina pode tanto significar menor síntese quanto hemodiluição. Por ter uma meia-vida longa (20 dias), não é um bom indicador de doença hepática aguda (BELLINI et al, 2004).

2.5.1.6- Fatores de Coagulação

Os principais fatores de coagulação são sintetizados nos hepatócitos, com exceção do fator VIII. A maioria desses fatores está presente em excesso, ocorrendo alteração da coagulação apenas quando houver importante diminuição da síntese hepática. Como teste de função hepática, o tempo de protrombina não é sensível nem específico, sendo importante como fator prognóstico em enfermidades agudas e crônicas. Na DHC, a atividade da protrombina pode ser usada como método não invasivo para diagnóstico de insuficiência hepatocelular (RADOSAVLIJEVIC, 2007).

2.5.1.7- Sorologia e Biologia Molecular

Na DHC, em virtude das hepatites virais como principal etiologia, se faz necessário o uso dos testes sorológicos e de biologia molecular para o correto diagnóstico etiológico (SBH, 2005).

Sorologia é a detecção, nos fluidos corpóreos, de antígenos e anticorpos por meio de reação antígeno-anticorpo específica, utilizando artifícios para tornar tal reação visível ou interpretável. Na dependência do “artifício” utilizado, cada método recebe sua respectiva denominação: Hemaglutinação, enzimaímunoensaio, imunofluorescência, etc (FOCACCIA et al., 2005).

Os marcadores sorológicos das hepatites virais são antígenos e anticorpos que podem ser detectados através de técnicas sorológicas em pacientes com hepatite aguda ou crônica. Na hepatite B aguda, é investigada a presença dos antígenos HBsAg e anti-HBcIgM como marcadores de infecção pelo VHB por até 6 meses no soro, podendo estar acompanhados ou não do HBe-Ag (BRASIL, 2005).

Na hepatite B crônica, há persistência do HBsAg por mais de seis meses, podendo se associar ou não ao HBeAg. A presença de anti-HBc IgG e anti-HBs indica doença curada, e a presença isolada deste último revela imunidade vacinal. Nos pacientes HBsAg positivos deve ser testado o anti-HD, para hepatite delta, principalmente nos procedentes de áreas endêmicas (BRASIL, 2005).

As provas de biologia molecular detectam os ácidos nucléicos dos vírus das hepatites B (HBV-DNA) e C (HCV-RNA). Possui como vantagens, monitorar a resposta ao tratamento, estimar o potencial de contágio e estar relacionada a histopatologia do paciente. Esses testes podem ser qualitativos, indicando o tipo de vírus, quantitativos demonstrando o número de cópias pela carga viral e revelar os genótipos e a mutações virais (CHU; HUSSAIN; LOK, 2002; SBH, 2005).

O método mais utilizado para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C continua sendo a sorologia para anti-HCV pelo método ELISA, sendo que a terceira geração deste exame, o ELISA III, tem sensibilidade e especificidades superiores a 95% (com valor preditivo positivo superior a 95%). Após a infecção, o exame torna-se positivo entre 20 e 150 dias (média 50 dias) (SBH, 2005).

Para confirmação da presença do vírus da hepatite C no sangue, o qual pode ser encontrado em 7 a 21 dias após a infecção, há vários métodos, sendo que o PCR qualitativo é o mais sensível (detecta até quantidades mínimas como 50 cópias/mL) e o PCR quantitativo é menos sensível (apenas acima de 1.000 cópias/mL), mas informa uma estimativa da quantidade do vírus circulante (STRAUSS, 2001).

2.5.2- Imagem

2.5.2.1- Ultrassonografia (USG)

A USG constitui-se habitualmente em um dos primeiros exames utilizados na propedêutica de imagem do abdome. A USG tem se tornado cada vez mais importantes como método de estudo e estadiamento abdominal das neoplasias, sendo o método de escolha no rastreamento do câncer hepático precoce, assim como para a avaliação de outras patologias, como a esteatose quando há aumento da ecogenicidade e atenuação do feixe sonoro posterior, por vezes associado à hepatomegalia (BOLOGNESI et al, 2001).

As alterações morfológicas são dependentes da fase em que se encontra a DHC, sendo que a esplenomegalia pode ser encontrada com frequência. No curso inicial das hepatites crônicas pode não haver alterações reconhecíveis à USG, enquanto em outros casos encontra-se apenas hepatomegalia. Com o desenvolvimento da fibrose, pode-se encontrar atenuação do feixe sonoro, num aspecto que lembra a esteatose. Conforme se acentua a distorção arquitetural, haverá heterogeneidade do parênquima hepático, assim como alteração da estrutura em nódulos, modificando os contornos e adquirindo, o fígado, aspecto nodular ou serrilhado (BELLINI et al, 2004).

Na fase avançada da DHC, desenvolvem-se sinais anátomo-funcionais de hipertensão portal. Neste âmbito, a USG e o Doppler são adjuntos mais precisos, na avaliação clínico-cirúrgica, no estudo dessas alterações (BOLOGNESI et al, 2001).

2.5.2.2- Tomografia computadorizada (TC)

A evolução da DHC para cirrose acompanha-se de alterações morfológicas que podem ser reconhecidas tanto pela USG, como pela TC e ressonância magnética (RM). Os contornos apresentam-se irregulares, com atrofia do lobo hepático direito e hipertrofia do segmento I e dos segmentos laterais do lobo hepático esquerdo. A TC possibilita o reconhecimento da ascite, esplenomegalia e circulação colateral resultante da hipertensão portal. Outro achado que merece destaque é a presença de linfadenomegalia não neoplásica, observada no hilo hepático e tronco celíaco (HEIDELBAUGH; BRUDERLY, 2006).

2.5.3- Endoscopia

As varizes esofágicas são as manifestações da gastropatia hipertensiva de origem portal mais importante. Têm incidência variada nos pacientes com cirrose hepática, entre 30 a 80%, e as varizes gástricas em torno de 20% com incidência crescente na evolução dos pacientes cirróticos, os quais são submetidos à erradicação das varizes esofágicas (BELLINI et al, 2004).

A endoscopia tem papel fundamental na avaliação do risco de sangramento, diagnóstico de hipertensão portal, tratamento das hemorragias e prevenção da recidiva hemorrágica, que é a complicação mais freqüente e mais grave (BEM et al, 2006).

As varizes de esôfago podem ser agrupadas segundo diversas classificações. Ainda hoje perdura, como mais usual, a classificação proposta por Palmer e Brick no ano de 1956 em: Finas, menores que 3 mm; médias, entre 3 e 6 mm; e grossas, maiores que 6 mm.

Alguns fatores estão relacionados à maior probabilidade de ruptura da varize, como a pressão portal maior que 12mmHg, pressão intravaricosa aumentada, o calibre da varize, a presença de manchas vermelhas e o estado funcional hepático (BEM et al, 2006).

Todo cirrótico deve realizar uma EDA ao diagnóstico e depois a cada 2-3 anos. O seguimento dos cirróticos com VE de pequeno calibre deve acontecer a cada 12-18 meses, pois permite notar a progressão em mais de 20% dos casos. Este intervalo só não permitiria a identificação de 3% de pacientes que sangrariam antes da segunda endoscopia (SÁ, 2005).

2.5.4- Histopatologia

O parâmetro básico para o diagnóstico de hepatite crônica é anátomo-patológico, sendo a biópsia hepática considerada indispensável também para a avaliação prognóstica e monitoração terapêutica (ISHAK; BAPTISTA; BIANCHI, 1995).

O diagnóstico histológico da hepatite crônica deve ser reservado a quadros de acometimento difuso da amostra do fígado por infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, com quantidade variável de histiócitos e plasmócitos concomitantes, além dessas alterações, nas hepatites crônicas, existem graus variáveis de lesões parenquimatosas (GAYOTTO, 2000).

A biópsia seguida do exame histopatológico irá fornecer uma fonte de informação sobre a fibrose existente e a avaliação da histologia do fígado. Sabemos que as transaminases não indicam a existência de fibrose e exames de imagens ou cálculos feitos seguindo resultados de exames de sangue podem ter assertividade nas fases mais avançadas do dano hepático, mas não conseguem classificar fases intermediárias de fibrose (FOCCACIA, 2005).

Somente uma biópsia fornece informações sobre algum possível depósito de ferro no parênquima hepático, ou o grau de esteatose ou um dano provocado pelo consumo excessivo de álcool (CARVALHO-FILHO et al, 2007).

No caso das hepatites crônicas virais e auto-imunes, a histopatologia tem por objetivo avaliar, principalmente, o grau de fibrose e a atividade necro-inflamatória. A fibrose é mensurada em graus e o aumento desta escala, na sua pontuação máxima, corresponde à instalação de cirrose. A atividade é medida pelo número de células mononucleares periportais do fígado e pelo número de hepatócitos em processo de necrose. É necessário destacar que mudança na atividade necro-inflamatória não implica na progressão da doença (CRAWFORD, 2005).

Existem diversas escalas utilizadas pelos patologistas para avaliar a biópsia (sempre deve ser exigida a utilização de uma escala e não deve ser aceito um laudo somente com uma descrição). Entre as mais utilizadas estão as escalas de ISHAK, METAVIR, HAI e SBP.

A escala METAVIR mede a necro-inflamação numa escala de 0 até 3, representada pela letra “A” e a fibrose numa escala de 0 até 4, sendo a representatividade traduzida na letra “F” (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

O tamanho da amostra retirada durante o procedimento cirúrgico é de fundamental importância para o patologista realizar um laudo correto. Fornecendo uma amostra de 15 milímetros de comprimento por um diâmetro de 1,5 milímetros poderão ser observados pelo menos seis espaços-porta, com o qual se poderá realizar um laudo representando com boa aproximação uma imagem total do fígado (GAYOTTO, 2000).

A hepatite crônica persistente é processo auto-limitado em que há preservação da arquitetura lobular e não ocorrem alterações da estrutura ou da microcirculação do fígado (IIDA et al, 2005).

Quanto à hepatite crônica ativa, trata-se de um processo agressivo, progressivo, com ruptura da placa limitante do lóbulo hepático (necrose em saca-bocado), fibroplasia e evolução para cirrose. A extensão da necrose é proporcional a gravidade do caso, quando confluyente, leva ao colapso do arcabouço reticulínico, com formação eventual de septos ou pontes porta-porta e porta-centro. Os últimos podem formar shunts porto-sistêmicos intra-hepáticos, que resultam em alterações da microcirculação hepática (IIDA et al, 2005).

3-OBJETIVOS

3.1- GERAL

Caracterizar os pacientes com doença hepática crônica e identificar as principais etiologias que os acometem, em um ambulatório de referência na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

3.2- ESPECÍFICOS

a) Correlacionar a etiologia da doença hepática crônica com aspectos demográficos, como idade, sexo, procedência e estado civil.

b) Estratificar a apresentação clínica da doença hepática crônica, correlacionando-a com a etiologia encontrada.

4-CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente trabalho se realizou em um dos ambulatórios de hepatologia no hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), instituição localizada na cidade de Belém que recebe pacientes procedentes de todo o estado, assim como estados vizinhos, além de ser referência para o atendimento de pacientes com doença hepática crônica.

4.1- DESENHO DO ESTUDO

Desenvolveu-se um estudo do tipo transversal, com coleta de dados retrospectivos e descritivo, com base em banco de dados e preenchimento de ficha protocolo padrão (Apêndice A).

4.2- CASUÍSTICA

Foram pesquisados todos os pacientes atendidos em um dos ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPA, no período de janeiro a dezembro de 2007, com diagnóstico de doença hepática crônica.

Para a seleção de pacientes foram utilizados os seguintes critérios:

Critérios de Inclusão:

- a) Pacientes com diagnóstico de hepatopatia crônica;
- b) Pacientes com pesquisa para as hepatites crônicas virais B com ou sem D e C, além de submetidos a exames de imagem e endoscópicos.

Critérios de Exclusão:

- a) Pacientes cujos prontuários estiveram incompletos;
- b) Pacientes sem diagnóstico definitivo.

4.3-MÉTODOS

Através da avaliação de prontuários, foram preenchidas fichas de protocolo padrão, sendo pesquisados as variáveis demográficas, clínicas, sorológicas, virológicas, ultrassonográficas, endoscópicas e histopatológica.

4.3.1- Variáveis demográficas

Nestas variáveis incluíram-se a idade (data de nascimento), sexo, etnia, procedência, estado civil, e profissão e/ou ocupação.

4.3.2- Variáveis clínicas

Para análise comparativa entre os diferentes diagnósticos avaliou-se a presença ou não de sintomatologia e de complicações (ascite, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva varicosa, síndrome hepatorenal e encefalopatia hepática).

4.3.3- Variáveis laboratoriais

i. Exames hematológicos e bioquímicos composto por testes hepáticos, escórias renais, eletrólitos e perfil metabólico (glicemia, insulina, colesterol total e frações, triglicerídeos e ácido úrico). Conforme o caso, houve complementação com levantamento de dados sobre pesquisa de auto-anticorpos, ferro, ferritina, saturação de transferrina, cobre sérico e urinário e ceruplasmina, entre outros. Todos estes exames foram realizados no laboratório de análises clínicas do hospital da FSCMPA e nos laboratórios conveniados;

ii. Sorologia para hepatites virais: HBsAg, anti-HBcIgG e anti-HCV. Nos casos positivos para o HBsAg, prosseguiu-se a investigação com o HBeAg, anti-HBe e anti-HDV. Naqueles anti-HCV positivos, a complementação se seguia com a pesquisa do RNA-HCV por PCR qualitativo (Amplicor, Roche®). Nos teste sorológicos, utilizaram-se métodos imunoenzimáticos de kits comerciais tipo ELISA, e todos estes exames se realizaram no laboratório de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas, Belém-PA;

iii. Variáveis ultrassonográficas e endoscópicas: exames realizados na FSCMPA, pelos profissionais pertencentes a instituição;

iv. Variáveis histopatológicas: os exames de biópsia hepática foram realizados na FSCMPA, utilizando-se a agulha de Trucut, nos casos que necessitaram do diagnóstico histológico e cujos os pacientes apresentaram plaquetas acima de 100.000 mm^3 e TAP acima de 65%. Os espécimes foram encaminhados para o departamento de Anatomia Patológica da UFPA, sendo obedecido os procedimentos padrões do serviço. Nos casos das hepatites crônicas virais e auto-ímmunes se utilizou a classificação histológica da Sociedade Brasileira de Patologia (GAYOTTO, 2000) e a francesa de METAVIR (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Após estas avaliações, foram definidos os diagnósticos clínicos e sempre que possível, os etiológicos, cujas definições estão demonstradas a seguir:

a) Hepatopatia crônica: foram considerados hepatopatas crônicos aqueles pacientes que apresentaram doença hepática, caracterizada por alteração clínica, laboratorial, ultrassonográfica, endoscópica e/ou histopatológica do fígado e do sistema porta por período superior a seis meses;

b) Cirrose hepática: selecionados os pacientes com diagnóstico histopatológico do fígado compatível com cirrose, ou na sua impossibilidade, a presença de sinais e sintomas de insuficiência hepática e hipertensão portal;

c) Hepatite crônica: definiram-se os pacientes com histopatologia hepática de hepatite crônica;

d) Hepatite crônica viral: aqueles pacientes com positividade para HBsAg, anti-HD ou PCR do HCV-RNA por período superior a seis meses;

e) Hepatite crônica não-viral: definiram-se os pacientes com sorologia negativa para as hepatites B, C e D e que apresentam alterações clínicas, laboratoriais e/ou histopatológica de hepatite crônica;

f) Etilismo: foram considerados os pacientes com história de ingestão de etanol superior a 80g/dia para homens e 40g/dia para mulheres, por período mínimo de cinco anos;

g) Carcinoma hepatocelular: pacientes com histopatologia compatível ou presença de lesão tumoral em dois exames por imagem associado a alfafetoproteína acima de 400 ng/ mL;

h) Esteato-hepatite não-alcóolica: doença hepática crônica caracterizada por balonização de hepatócitos e infiltrado inflamatório, com vários estadios de fibrose, não relacionado com hepatite alcoólica, viral, auto-imune ou doenças de depósitos.

4.3.4- Métodos Estatísticos

Todos os dados obtidos fazem parte de um banco de dados inseridos no Programa Epi Info (versão 3.3) e para as avaliações estatísticas foi utilizado o programa BioEstat 4.0 (AYRES et al., 2000). As tabelas e gráficos foram construídos utilizando o Microsoft Excel 2003.

4.3.5-Aspectos Éticos

Todos os pacientes da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, de acordo com a Resolução do CNS 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASÍLIA, 2000).

Por se tratar de um estudo retrospectivo, com base em banco de dados, não houve contato direto com o sujeito da pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido neste estudo não foi aplicado, pois implicaria em uma perda grande de casuística, tendo em vista a grande dificuldade em se contactar os pacientes em tempo hábil. A liberação para a pesquisa se fez pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMPA, sendo os prontuários de responsabilidade da Diretoria de Arquivo Médico e Estatística (DAME) da referida instituição.

4.3.6-Riscos

Na pesquisa não houve contato direto com o sujeito da pesquisa, no entanto por tratar-se de revisão de prontuários, há risco de manipulação e exposição de dados. Mesmo assim, houve respeito pelo sigilo das informações e cuidado ético com a apresentação e possível publicação da pesquisa.

5-RESULTADOS

No período do estudo, avaliou-se 190 pacientes, sendo que 173 receberam diagnóstico de doença hepática crônica e preencheram os critérios de inclusão, dentre esses 51,4% eram do sexo masculino (89/173) e 48,6% do feminino (84/173), conforme apresentado na tabela 1, e a média de idade estava em torno de 50,6 anos, com desvio padrão de 14,8 anos.

A freqüência das faixas etárias (tabela 1) mostrou que a maioria dos pacientes eram adultos, acima dos 40 anos de idade, com 28,9% (50/173) acima de 60 anos, 27,7% (48/173) entre 51 a 60 anos e 21,4% (37/173) entre 41 a 50 anos, entretanto 9,8% (17/173) eram adolescentes e adultos jovens com menos de 30 anos de idade, nessa parcela da população predominou o sexo masculino.

Tabela 1 — Distribuição dos pacientes com DHC, segundo faixa etária e sexo, atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Faixa etária (anos)	Sexo		Total pacientes	%
	Masculino	Feminino		
10 a 20	4	5	9	5,2
21 a 30	6	2	8	4,6
31 a 40	14	7	21	12,1
41 a 50	21	16	37	21,4
51 a 60	18	30	48	27,7
Acima de 60	26	24	50	28,9
Total	89	84	173	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

% : Freqüência

Com relação ao grupo étnico, a maioria dos pacientes, 89,6% (155/173) eram pardos, 3,5% (6/173) negros; 3,5% (6/173) indígenas, 2,3% (4/173) brancos e 1,2% (1/173) de etnia amarela (Tabela 2).

A distribuição da DHC pelo estado civil, apresentada na tabela 2, revelou que 63,0% (109/173) da amostra era constituída de indivíduos casados e 23,1% (40/173) de solteiros. Também foram encontrados indivíduos separados ou divorciados 6,9% (12/173) e viúvos 6,9% (12/173).

Sobre a ocupação dos pacientes, os profissionais liberais/autônomos foram os mais freqüentes, respondendo por 48,0% (83/173) das ocupações encontradas (tabela 2).

A maior parte dos pacientes era procedente da região metropolitana de Belém, correspondendo a 77,5% (134/173) dos casos, 20,8% (36/173) vieram do interior do estado do Pará e 1,7 % (3/173) de outros estados (tabela 2).

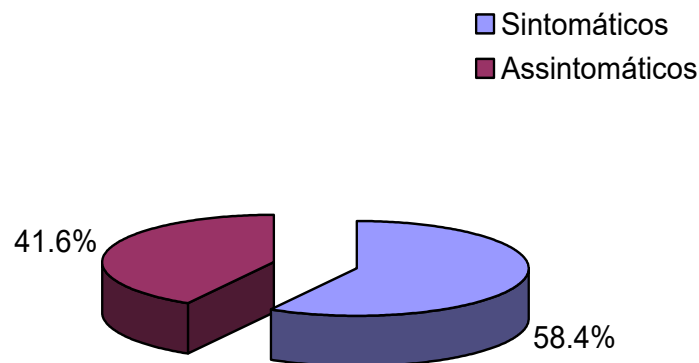
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes DHC, segundo o grupo étnico, estado civil, ocupação e procedência atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Variáveis	Categorias	Nº pacientes	%
Grupo Étnico			
	Pardos	155	89,6
	Negros	6	3,5
	Indígenas	6	3,5
	Branco	4	2,3
	Amarelos	2	1,2
	Total	173	100,0
Estado Civil			
	Casados/União Consensual	109	63,0
	Solteiros	40	23,1
	Viúvos	12	6,9
	Separados/Divorciados	12	6,9
	Total	173	100,0
Ocupação			
	Autônomos/Profissionais liberais	83	48,0
	Prendas do lar	33	19,1
	Aposentados	20	11,6
	Funcionários públicos	15	8,7
	Profissionais da saúde	9	5,2
	Estudantes	8	4,6
	Militares	5	2,9
	Total	173	100,0
Procedência			
	Região Metropolitana de Belém	134	77,5
	Interior do estado do Pará	36	20,8
	Outros estados (Amapá, Minas Gerais, Maranhão)	3	1,7
	Total	173	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

% : Freqüência

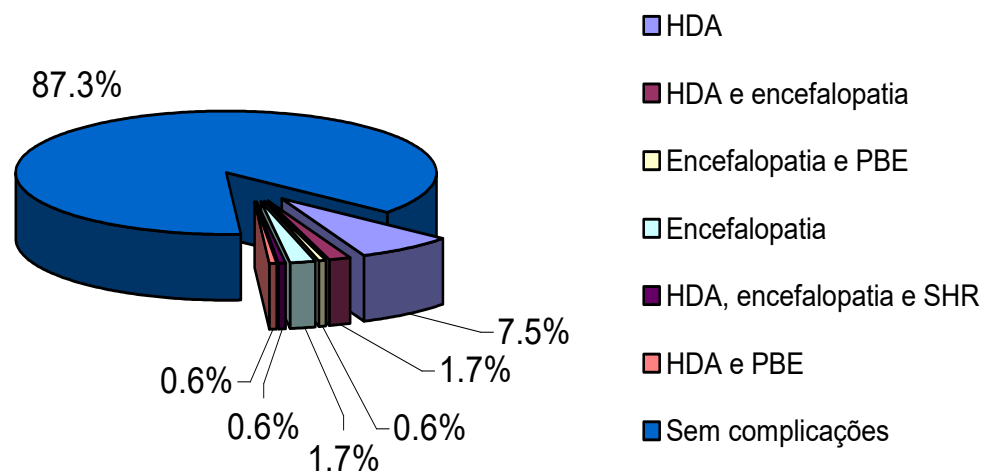
Quanto à apresentação de sintomatologia de DHC, 58,4% (101/173) eram sintomáticos no momento da admissão ambulatorial (Figura 3).



Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 3 – Distribuição da DHC por presença de sintomatologia dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

A figura 4 mostra o aparecimento de complicações agudas em 12,7% (22/173) dos pacientes com DHC. Dentre estas, a mais freqüente foi a hemorragia digestiva alta, que respondeu isoladamente por 7,5% (13/173), em 1,7% (3/173) associada a encefalopatia hepática, em 0,6% com a encefalopatia e a síndrome hepatorenal e em 0,6% com a peritonite bacteriana espontânea. Como complicações também foram encontradas as encefalopatias isoladas em 1,7% e as encefalopatias associadas à PBE em 0,6% dos casos.



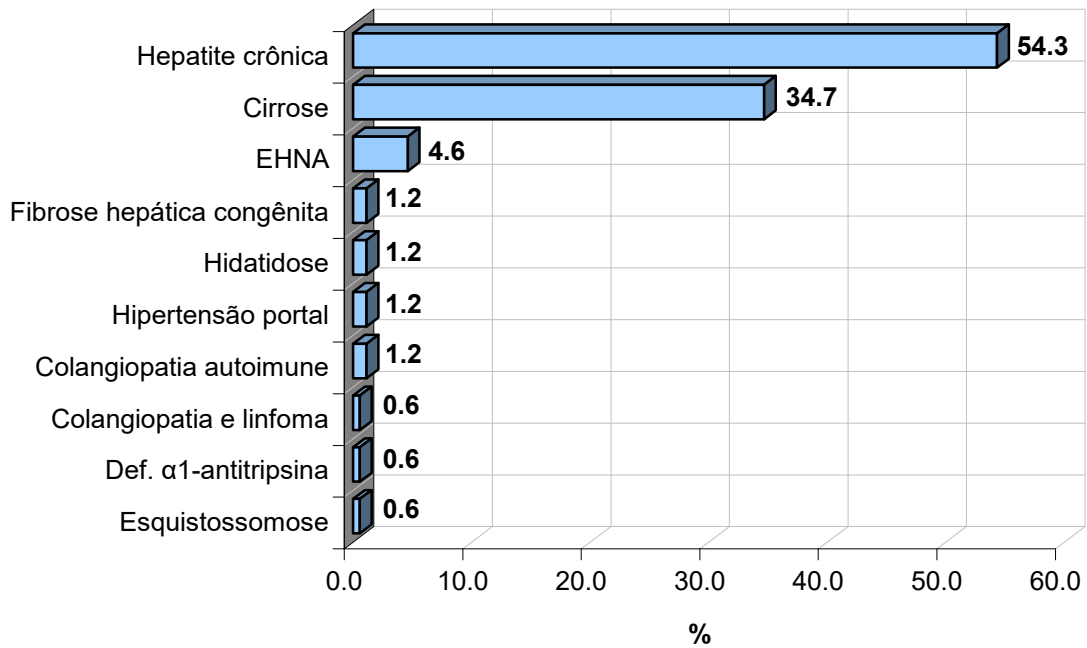
Fonte: Protocolo de pesquisa

HDA: Hemorragia digestiva alta; PBE: Peritonite bacteriana espontânea; SHR: Síndrome hepatorenal.

Figura 4 – Distribuição da DHC por complicações apresentadas pelos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa de janeiro a dezembro de 2007.

Conforme exposto a figura 5, quanto ao tipo de diagnóstico clínico da DHC, as hepatites crônicas, de etiologia viral e alcoólica, foram as mais prevalentes com 54,3% (94/173) dos casos, seguida da cirrose hepática em 34,7% (60/173) e da EHNA, com 4,6% (8/173).

Também foram encontrados outros tipos de diagnósticos, os quais responderam por 6,6% (11/173) dos casos. Entre eles, constatou-se a presença de casos de fibrose hepática congênita, hidatidose, hipertensão portal e colangiopatia auto-imune, com 2 casos cada, e 1 caso de cada um dos seguintes: colangiopatia com linfoma, deficiência de α -1 anti-tripsina e esquistossomose (figura 5).

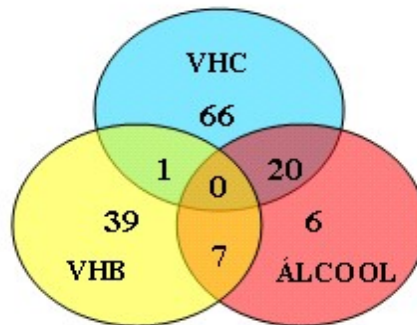


Fonte: Protocolo de pesquisa

EHNA – Esteato-hepatite não-alcoólica

Figura 5 – Distribuição da DHC por tipo de diagnóstico dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa., de janeiro a dezembro de 2007.

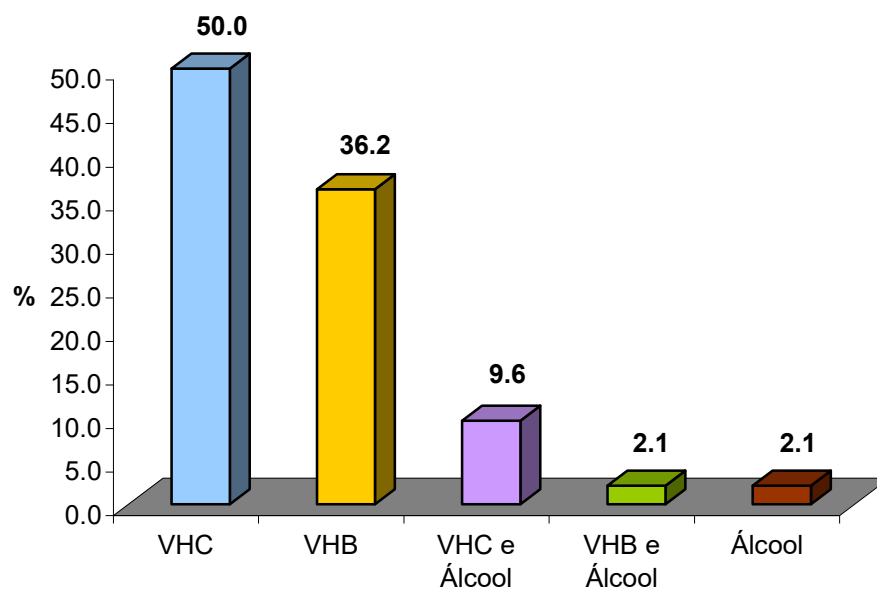
Quanto às principais etiologias da DHC, conforme distribuídas na figura 6, o VHC foi encontrado em 66 pacientes, o VHB em 39 casos e o álcool em outros 6. As associações desses vírus com o álcool ocorreram em 20 e 7 casos, respectivamente. Houve um caso de associação dos vírus B e C da hepatite.



Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 6 – Distribuição das principais etiologias da DHC dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Quanto ao diagnóstico etiológico da hepatite crônica (figura 7), em 50,0% (47/94) o VHC respondeu como principal etiologia, seguido do VHB em 36,2% (34/94). Quando associados ao álcool o VHC e o VHB foram causa em 9,6% (9/94) e 2,1% (2/94), respectivamente.

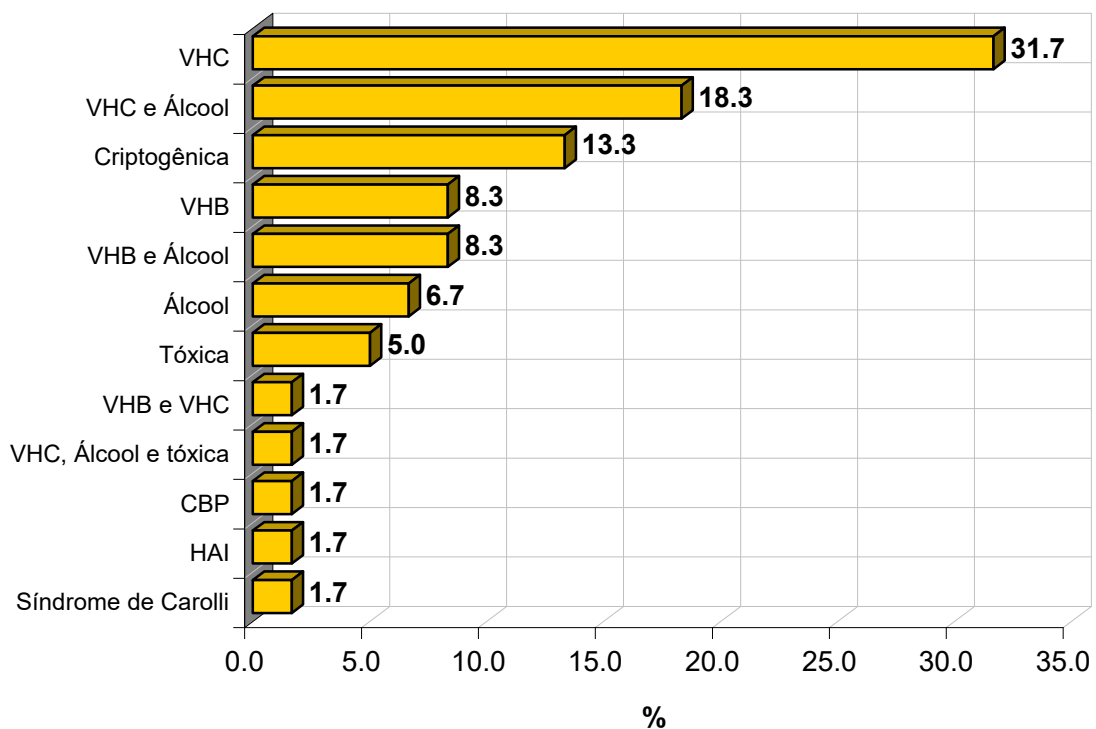


Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 7 – Distribuição da hepatite crônica segundo as etiologias da DHC em pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Como etiologia principal de cirrose hepática, o VHC apareceu como causa principal isolada em 31,7% (19/60). Dentre estes, dois casos originaram hepatocarcinoma e em um houve necessidade de transplante hepático. O VHC em associação com o álcool, esteve presente em 18,3% (11/64), com o VHB em um caso e houve um paciente cuja etiologia era a associação de VHC, álcool e toxicidade por sacaca. Em 13,3% (8/60) da casuística não foi identificada a etiologia, correspondendo a forma criptogênica da cirrose hepática (figura 8).

A figura 8 demonstra que o VHB apareceu como etiologia isolada em 8,3% (5/60) dos casos e na mesma proporção quando associado ao alcoolismo crônico. O álcool, quando isolado, constituiu-se como etiologia em 6,7% (4/60) dos casos de cirrose hepática. As outras formas de cirrose constituíram-se de 3 casos de cirrose tóxica (metildopa, metotrexato e cocaína) e 1 caso de cirrose biliar primária, síndrome de Carolli e auto-imune, cada.



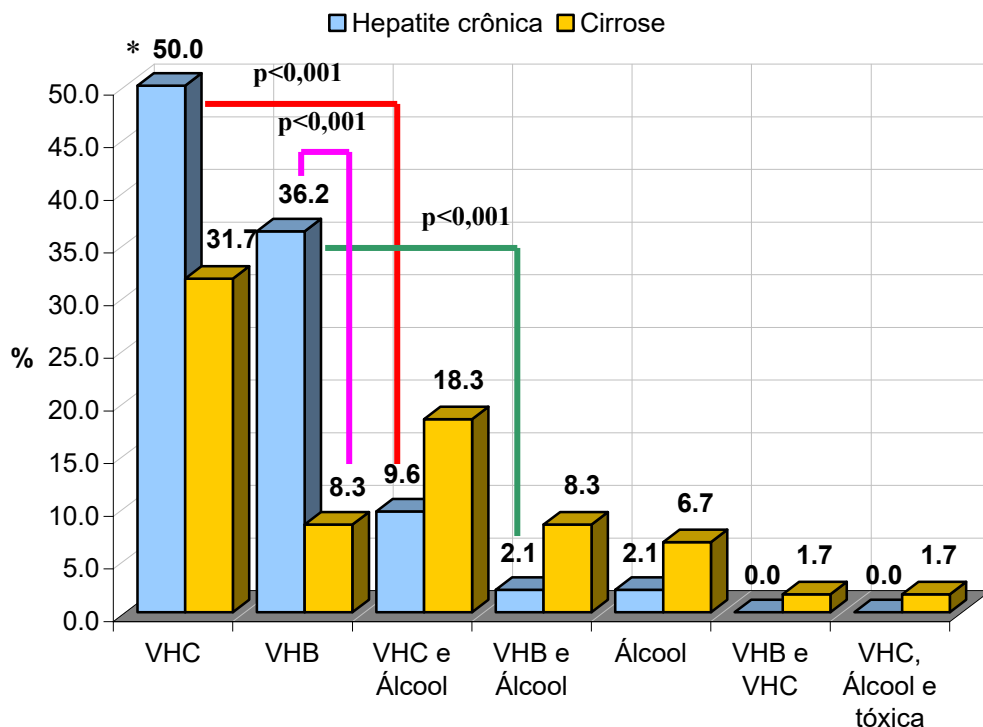
Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 8 – Distribuição da cirrose hepática pelas etiologias da DHC apresentadas pelos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

A figura 9 demonstra como causa principal isolada de hepatite crônica e cirrose hepática, o VHC em 50,0% (47/94) e 31,7% (19/60), respectivamente, havendo significância estatística, com p (valor) = 0,042. Quanto ao VHB, foi o responsável isolado em 36,2% (34/94) e 8,3% (5/60), das hepatites crônicas e cirroses, respectivamente com $p < 0,001$, mostrando significância estatística.

Comparando as hepatites crônicas causadas pelo VHC e pela associação desse vírus ao álcool, como mostrado na figura 9, houve predomínio da etiologia viral isolada com $p < 0,001$. O mesmo ocorreu quando se comparou o VHB isolado e a associação do VHB ao álcool ($p < 0,001$).

Quando comparadas as hepatites crônicas causadas pelo VHB ou VHC, não houve significância estatística, com p (valor) = 0,137. No entanto, comparando as cirroses, mostrou-se diferença estatística entre os dois grupos analisados, com valor de $p < 0,001$ (figura 9).

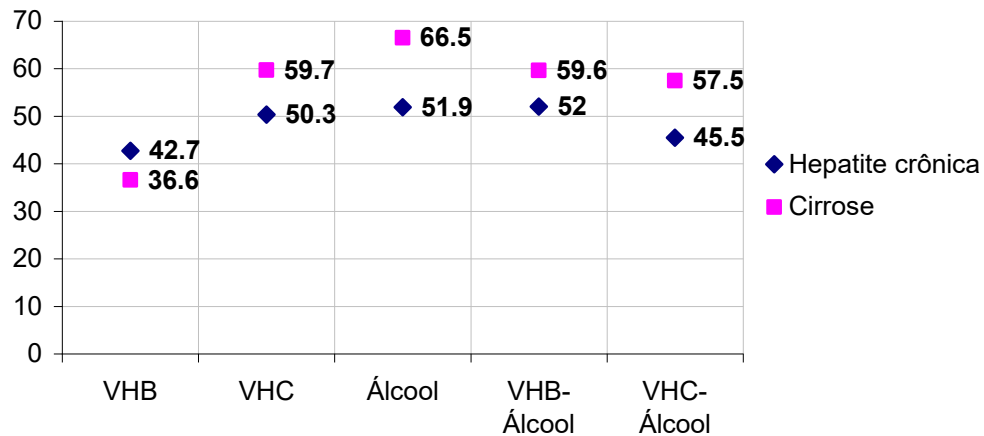


Fonte: Protocolo de pesquisa

* teste Qui-quadrado de aderência: $p < 0,001$

Figura 9 – Correlação das principais etiologias e apresentação clínica da DHC dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Como demonstrado na figura 10, a média de idade entre os pacientes cirróticos foi maior do que a dos pacientes com hepatite crônica, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre as principais etiologias dessas formas de DHC. Com relação ao VHB, houve uma inversão destes índices por se tratar de um amostra de cinco indivíduos, entre os quais havia um paciente de 19 anos de idade, causando a redução dessa média.

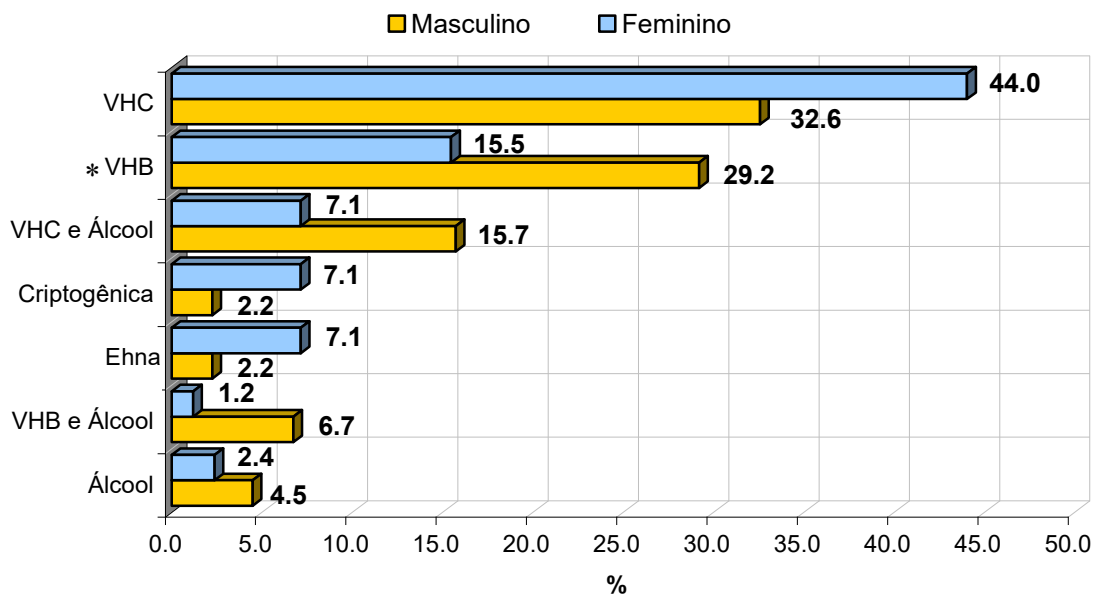


Fonte: Protocolo de pesquisa

Figura 10 – Correlação das principais etiologias da DHC e a média de idade dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Conforme mostra a figura 11, a maioria dos pacientes do sexo masculino, 32,6% (29/89) eram portadores de VHC, 29,2% (29/89) do VHB, 15,7% (14/89) VHC e álcool e 6,7% (6/89) do VHB e álcool. Entre as mulheres, 44% (37/84) eram portadoras do VHC, 15,5% (13/84) do VHB, 7,1% (6/84) de VHC e álcool e 1,2% (1/84) de VHB e álcool.

Faziam uso crônico de álcool, 4,5% (4/89) pacientes do sexo masculino e 2,4% (2/84) do feminino. Tanto na EHNA quanto na etiologia criptogênica, a distribuição entre os sexos foi semelhante, sendo dois casos para o sexo masculino e seis casos para o feminino, para cada uma dessas etiologias (figura 11).



Fonte: Protocolo de pesquisa

* teste Qui-quadrado de aderência: $p = 0,040$

EHNA: Esteato-hepatite não-alcoólica

Figura 11 – Correlação das principais etiologias da DHC e sexo dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa, de janeiro a dezembro de 2007.

Como demonstrado na tabela 3, as etiologias virais e alcoólica predominaram entre a população casada ou em união estável, sendo o mais prevalente o VHC em 28,9% (50/173) de todos os casos de DHC. O VHB entre os pacientes casados representou 15% (26/173). Na correlação da etiologia da DHC com o estado civil dos pacientes (tabela 3), houve diferença estatística com valor de $p < 0,05$ para o VHC, VHB e VHB associado ao álcool.

Tabela 3 — Correlação das etiologias da DHC com o estado civil dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa., de janeiro a dezembro de 2007.

Etiologia	Casado N (%)	Solteiro N (%)	Viúvo N (%)	Separado N (%)	Total N (%)	Valor de <i>p</i>*
VHC	50 (28,9)	10 (5,8)	3 (1,7)	3 (1,7)	66 (38,2)	0.000
VHB	26 (15,0)	11 (6,4)	1 (0,6)	1 (0,6)	39 (22,5)	0.000
VHC e Álcool	10 (5,8)	5 (2,9)	3 (1,7)	2 (1,2)	20 (11,6)	0.055
EHNA	3 (1,7)	3 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,2)	8 (4,6)	0.391
Criptogênica	4 (2,3)	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0,0)	8 (4,6)	0.171
VHB e Álcool	5 (2,9)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,0)	0.022
Álcool	2 (1,2)	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)	6 (3,5)	0.343
Tóxica	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	3 (1,7)	0.299
Colangiopatia auto-imune	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)	0.572
Fibrose hepática congênita	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0.111
Hidatidose	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0.572
Hipertensão portal	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	0.111
VHC e VHB	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
VHC, Álcool e Tóxica	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Cirrose biliar primária	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Hepatite auto-imune	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Síndrome de Carolli	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Colangiopatia e linfoma	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Def. α 1-antitripsina	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Esquistossomose	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.391
Total	110 (63,6)	40 (23,1)	12 (6,9)	11(6,4)	173 (100)	0.000

Fonte: Protocolo de pesquisa

* teste Qui-quadrado de aderência: $p < 0,05$

EHNA: Esteato-hepatite não-alcoólica

Correlacionando as principais etiologias da DHC com a procedência dos pacientes, como demonstrado na figura 12, o VHC e o VHB foram procedentes em 32,9% e 13,3% dos casos de DHC da Região Metropolitana de Belém e 4,0% e 9,2% do interior do estado, respectivamente. Houve três casos procedentes de outros estados (Amapá, Maranhão e Minas Gerais).

Quando associados com o álcool, o vírus das hepatites C e B, eram oriundos da RMB em 9,2% e 2,3% dos casos de DHC e 2,3% e 1,7% do interior, respectivamente. O álcool isolado foi causa de DHC em 3,5% dos pacientes procedentes da RMB (figura 12).

Tabela 4 — Correlação das etiologias da DHC com a procedência dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças hepáticas da FSCMPa., de janeiro a dezembro de 2007.

Etiologia	RMB N (%)	Interior N (%)	Outros estados N (%)	Total N (%)	Valor de <i>p</i>*
VHC	57 (32,9)	7 (4,0)	2 (1,2)	66 (38,2)	p=0.000
VHB	23 (13,3)	16 (9,2)	0 (0,0)	39 (22,5)	p=0.000
VHC e Álcool	16 (9,2)	4 (2,3)	0 (0,0)	20 (11,6)	p=0.000
EHNA	7 (4,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	8 (4,6)	p=0.004
Criptogênica	3 (1,7)	4 (2,3)	1 (0,6)	8 (4,6)	p=0.416
VHB e Álcool	4 (2,3)	3 (1,7)	0 (0,0)	7 (4,0)	p=0.156
Álcool	6 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,5)	p=0.002
Tóxica	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,7)	p=0.367
Colangiopatia auto-imune	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	p=0.135
Fibrose hepática congênita	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	p=0.135
Hidatidose	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	p=0.135
Hipertensão portal	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	p=0.135
VHC e VHB	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
VHC, Álcool e Tóxica	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Cirrose biliar primária	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Hepatite auto-imune	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Síndrome de Carulli	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Colangiopatia e linfoma	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Def. α 1-antitripsina	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Esquistossomose	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	p=0.367
Total	134 (77,5)	36 (20,8)	3 (1,7)	173 (100)	0.000

Fonte: Protocolo de pesquisa

* teste Qui-quadrado de aderência: $p < 0,05$

EHNA: Esteato-hepatite não-alcoólica

RMB – Região metropolitana de Belém

Outros estados: Amapá, Maranhão e Minas Gerais

6-DISCUSSÃO

As diferentes entidades da DHC possuem variadas causas e promovem um quadro epidemiológico diverso e amplo. No presente estudo, a maioria dessas hepatopatias crônicas teve a etiologia identificada em 90,7%, estando de acordo com estudos anteriores (CONDE et al, 1999; MÓIA et al, 2004).

Estudo de Khokhar (2002) mostrou que o alcoolismo e as hepatites crônicas virais B e C foram responsáveis pela grande maioria dos casos de DHC. A atual pesquisa revela que o VHC foi responsável por 38,2% dos casos de DHC, seguido do VHB em 22,5%, VHC e álcool em 11,6%, VHB e álcool com 4,0% de toda a casuística e o álcool isolado com 3,5%.

Outras etiologias de DHC representaram 6,6%, demonstrando uma rara ocorrência, o que está de acordo com diversos estudos como o de Silva (2003).

Neste estudo, a DHC não mostrou diferença de prevalência em relação ao sexo dos pacientes. Em contrapartida, Mória *et al.* (2004), em estudo semelhante, verificaram que havia predomínio do sexo masculino (71,2%) e a média de idade se encontrava em torno de 50 anos, em uma população predominantemente oriunda de Belém. Estes dois últimos dados foram semelhantes aos obtidos no presente trabalho onde houve predominância de pacientes adultos com idade superior ou igual a 40 anos, atingindo assim, predominantemente, a população casada e de etnia parda, devido à grande miscigenação racial em nosso meio.

Apesar da maioria dos pacientes de doenças hepáticas crônicas ser assintomáticos, como demonstrado no trabalho de Kondo (2003), neste estudo 58,4 % dos pacientes apresentavam sinais ou sintomas de DHC e 12,7 % dos pacientes apresentavam algum tipo de complicação aguda da DHC, sendo a mais prevalente a hemorragia digestiva alta, como também observaram Schiavon e Kikuchi (2004).

A DHC crônica, de acordo com Dan *et al.* (2008), se manifesta sob variadas formas clínicas, principalmente como diagnósticos sindrômicos, tais como hepatite crônica, cirrose hepática e hipertensão portal. Observou-se na presente pesquisa, que os diagnósticos clínicos mais prevalentes foram a hepatite crônica (de origem viral e alcoólica), seguido da cirrose hepática e a EHNA. Houve concordância com os estudos de Moia *et al.* (2004), realizados na

mesma instituição, quanto a essas três principais entidades, no entanto a cirrose hepática apareceu como causa principal em 37%, enquanto que a hepatite crônica e a EHNA representaram 33% e 7% da amostra, respectivamente.

Desde sua descoberta em 1989 por Choo *et al.*, tem-se demonstrado que o VHC é um importante patógeno humano, com 3% da população mundial infectada por esse vírus. No Brasil, estima-se que existam dois a três milhões de infectados (BRASIL, 2005). Na região Norte, em particular, estudo de Fonseca e Brasil (2004) mostrou uma prevalência de 2%.

Trabalhos apontam a hepatite crônica C como responsável por 70% das hepatites crônicas e 40% das cirroses, em países industrializados (EASL, 1999). No estudo atual, o VHC foi responsável por 50% das hepatites crônicas e 31,5% das cirroses, sendo a principal etiologia. Fonseca e Brasil (2004), utilizando uma casuística maior, encontraram em nosso estado, porcentagens que variam de 30% e 11,8%, respectivamente, para essas entidades. O vírus da hepatite C, quando associado ao alcoolismo, apareceu como a terceira e a segunda causa, respectivamente, das hepatites crônicas e cirroses.

Quanto ao vírus da hepatite C isolado, a forma clínica da DHC que predominou foi a hepatite crônica, porém quando associado ao álcool, a forma clínica que se sobressaiu foi a cirrose, isto se deve ao fato conhecido do uso crônico do álcool ser fator de risco para o desenvolvimento precoce de cirrose, como demonstrado pelos estudos de Degos (1999) e de Mello e Alves (2007).

Na atual pesquisa, o VHC atingiu uma população predominantemente feminina, embora quando associado ao alcoolismo a população masculina passou a ser mais afetada. Talvez isto reflita um maior consumo do álcool entre homens, em que pese trabalhos recentes identificarem aumento significativo e preocupante da doença alcoólica também em mulheres (WHO,2004)

De um modo geral, a DHC atingiu predominantemente a população casada, isso se deve em parte as médias de idades mais elevadas encontradas na população estudada e o caráter de cronicidade dessas entidades patológicas. Teve destaque o VHC, com uma diferença significativa entre os casados e a solteiros.

A hepatite crônica C foi encontrada, neste estudo, em grande parcela da população procedente da região metropolitana de Belém, representando 32,9% de todos os casos. É conhecido que a hepatite C é uma infecção de maior prevalência em centros urbanos do que nas áreas rurais.

O VHB surge como segunda causa de DHC na população estudada, com 39 dos casos (30,6%). A Amazônia ocidental é considerada como área de alta prevalência de infecção crônica pelo VHB, com predomínio nas áreas rurais. Com o advento da vacinação, observou-se um declínio da incidência e prevalência mundial da hepatite B. No estudo atual, encontrou-se predomínio em áreas urbanas, embora a diferença em relação à zona rural tenha sido menor do que para o VHC.

O estudo revelou que a hepatite crônica B foi a segunda causa de hepatite crônica e a quarta quando associada ao álcool. Em relação à cirrose, ela representou a quarta etiologia, igualando seu aparecimento isolado ou em associação com o álcool. Estes dados se assemelham aos encontrados por Moia *et al.* (2004), sendo que o VHB apareceu como terceira causa de hepatite crônica, atrás da associação VHC e álcool.

A prevalência do sexo masculino e a média de idade encontrada para o VHB, no estudo, estão de acordo com a literatura (LOK; MCMAHON, 2001), assim como quando associado ao álcool. Da mesma forma como o VHC, atingiu uma população predominantemente casada, pelos mesmos motivos já citados. À semelhança do que ocorre com o VHC, quando há associação com o álcool observa-se maior proporção para a cirrose.

De modo geral, o consumo médio de 50g/dia de etanol durante cinco anos ou mais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DHC alcoólica, porém esses dois fatores não são suficientes para a formação da lesão e apesar do sexo masculino ingerir em maior quantidade e em frequência as bebidas alcoólicas, os indivíduos mais susceptíveis aos efeitos hepatotóxicos do etanol são as mulheres, pessoas com deficiência nutricional, obesos e, principalmente, aqueles portadores de infecção viral (WHO, 2004).

O presente trabalho encontrou o alcoolismo crônico predominantemente na população masculina, como a quinta causa das hepatites crônicas (2,1%) e a sexta entre as cirroses (6,7%). Essa classificação, como já descrito anteriormente, quando há associação com os

vírus C e B da hepatite se eleva para a terceira e quarta colocação no caso das hepatites crônicas e quinta e segunda, entre as causas de cirrose, respectivamente.

No estudo, notou-se um percentual de 4,1% dos casos de DHC sem etiologia definida. Trata-se da cirrose de origem criptogênica. Heidelbaugh e Bruderly (2006), encontraram índices semelhantes de incidência predominantemente sobre o sexo feminino e em faixa etária por volta dos 66,9 anos. Apesar de aparecer em oito casos apenas, incidiu predominantemente sobre as mulheres, neste estudo.

A EHNA foi encontrada na casuística com a mesma incidência que a etiologia criptogênica. Mais sobre as mulheres, com idade média de 48,5 anos. Sabe-se que esta entidade está associada à síndrome metabólica, cujo grupo de risco se assemelha a casuística encontrada, como constatado por Oliveira (2006).

Coincidindo com casuísticas de outros estudos nacionais (CANSADO, 1995; FERRAZ et al, 1997), a prevalência da hepatite auto-imune em uma casuística de DHC foi em torno de 2,2%. Esta etiologia deve ser sempre lembrada nos casos em que o vírus e álcool forem descartados e diante de uma população pediátrica e de adultos jovens, com predomínio de mulheres.

Após analisar as características demográficas e etiológicas da DHC, observou-se uma grande variedade de apresentações clínicas distribuída em uma população diversa e heterogênea. Chamando atenção para a importância do rastreamento dos indivíduos susceptíveis e acompanhamento das afecções relacionadas, a fim de obter um diagnóstico precoce, estratégia fundamental para obter um melhor prognóstico da doença. Ressaltamos a necessidade de ampliar as correlações, principalmente referentes ao dano histológico, a fim de melhor entendermos o comportamento da DHC e suas etiologias, dentro da população na Amazônia ocidental.

7-CONCLUSÕES

A análise dos resultados do presente estudo permite as seguintes conclusões:

- a) Dos 173 pacientes estudados, a maioria, 51,4% pertencia ao sexo masculino, idade média de $50,6 \pm 14,8$ anos; 89,6% eram pardos; 63% deles estavam casados ou em união consensual; e grande parte (77,5%) procedeu da RMB;
- b) As principais causas da DHC foram o VHC, VHB e o alcoolismo, correspondendo a 50,2%, 27,1% e 19%, respectivamente;
- c) A apresentação clínica sindrômica da DHC foi principalmente composta de hepatite crônica e cirrose, com 54,3% e 34,7%, respectivamente;
- d) Nos casos de hepatite crônica, a hepatite C (59,6%) e a hepatite B (38,1%) foram as causas mais prevalentes, seja de maneira isolada ou associadas ao álcool;
- e) A principal causa de cirrose hepática foi a hepatite C crônica ($p < 0,05$), ocorrendo de forma isolada em 31,4% ou associada ao etilismo (18,3%). Além dela, mereceu destaque a hepatite B crônica, em 16,4% dos casos, isolada ou em conjunto com o alcoolismo. Observou-se um percentual de 13,0% de casos de cirrose hepática criptogênica;
- f) Os pacientes com hepatite C crônica eram em sua maioria do sexo feminino, variando a média de idade entre 59,7 a 50,3 anos, conforme a presença ou não da cirrose hepática, respectivamente. Neste grupo, a maior parte dos indivíduos era casada ($p < 0,05$) e procedente da RMB;
- g) Os casos de hepatite B crônica eram predominantes no sexo masculino, sendo a idade média menor, variando de 36,6 a 42,7 anos de acordo com a presença ou não da cirrose. O percentual de casados foi o mais freqüente, contudo em relação à procedência, houve uma participação maior do interior do estado em relação ao VHC (12,5% x 40,4%);
- h) O alcoolismo esteve presente de maneira isolada em 3,4% dos casos de DHC e associado ao VHB e VHC em 15,0%. A média de idade dos pacientes alcoolistas sem vírus era maior entre

os cirróticos em comparação com os de hepatite crônica (66,5 anos x 51,9 anos). Não houve diferença em relação ao estado civil e neste grupo predominou a procedência da RMB.

REFERÊNCIAS

- ADDISON, T.; GULL, W. On a certain affecting of the skin-vitiligoidea-alfa plana beta tuberosa. **Guy's Hospital Reports**. v.7, p.265, 1851.
- ALVARIZ, F.G. Hepatite C Crônica: aspectos clínicos e evolutivos. **Moderna Hepatologia**. edição especial. v.30, p.20-32, 2004.
- AYRES, M.; AYRES JÚNIOR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. **BioEstat 4.0: aplicações estatísticas nas áreas de ciências biológicas e médicas**. Belém : Sociedade Civil Mamirauá ; Brasília : CNPq, 2000. 272p.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v.24, suppl.2, p.289-293, 1996.
- BELLINI, F.A.; BARBOSA, A.F.; LOPES, L.M.; FARINAZZO, L.G.; MARTINS, R.J.; PEREIRA, L.A.L.; ALMEIDA, L.C. Cirrose hepática: parte 2 – exames laboratoriais, diagnóstico, tratamento, complicações e prognóstico. **Jornal Brasileiro de Medicina**. v.86, supl.6, p.11-18, jun. 2004.
- BEM, R.S.; LORA, F.L.; SOUZA, R.C.; TRIPPIA, M.A.; AMARANTE, H.M.; CARMES, E.R. Correlação das características do ecodoppler do sistema porta com presença de alterações endoscópicas secundárias à hipertensão porta em pacientes com cirrose hepática. **Arquivos de gastroenterologia**. v.43, supl.3, jul-set.2006, p.178-183.
- BENSABATH, G.; HADLER, S.C.; SOARES, M.P.C.; FIELDS, H.; MAYNARDI, J.E. Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brazil's Amazon Basin. **Bulletin of the Pan-American Health Organization**. v.21, p.16-27, 1987.
- BENSABATH, G.; HADLER, S.C.; SOARES, M.P.C.; FIELDS, H.; DIAS, L.B; POPPER, H.; MAYNARDI, J.D. Hepatitis delta virus infection and Lábrea hepatitis: Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. **Journal of the American Medical Association**. v.258, p.479-483, 1987.
- BEST, H.; HASTROFT, W.S.; LUCAS, C.G.; RIDOUT, J.H. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. **British Medical Journal**. p.1001-1006, 1949.
- BERTELLI, M.S.; CONCI, F.M. Doença hepática alcoólica em Caxias do Sul. **GED gastroenterologia endoscopia digestiva**. v.14, supl.1, p.7-14, jan-fev 2005.
- BERTOLAMI, M.C. Mecanismos de hepatotoxicidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.85, supl.5, p.25-27, out. 2005.
- BLEI, A.; CORDOBA, J. Hepatic encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology*. v.96, p.1968-1975, 2001.

BOLOGNESI, M.; SACERDOTI, D.; MERKEL, C.; BOMBONATTO, G.; GATTA, A. Noninvasive grading of the severity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color-doppler. **Ultrasound in Medicine & Biology**. v.27, p.901-907, 2001.

BOSCH, X.; RIBES, J.; BORRAS. Epidemiology of primary liver câncer. **Seminary of Liver Disease**. v.19, p.271-285, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Análise da mortalidade no Brasil e Regiões**. Brasília: MS, 2004.

_____. Ministério da Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e Controle das Hepatites Virais. **Manual de aconselhamento em Hepatites Virais**. Brasília: MS, 2005.

BRASÍLIA (DF). Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Normas para pesquisa envolvendo seres humanos: Resolução 196/96 e outras**. 87 p., Brasília, 2000.

BRUIX, J.; SHERMAN, M. Management of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**. v.42, p.1208-1235, 2005.

BRUNT, E.M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the knodell histology activity index and beyond. **Hepatology**. v.3, n.1, p.241-246, 2000.

CANÇADO, E.L.R. Hepatite auto-imune. In: SILVA, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1995. p.218-243.

CANÇADO, E.L.R.; FARIAS, A.Q.; BITTENCOURT, P.L. Hepatite auto-imune. In: GAYOTTO, L.C.C. (Org.). **Doenças do fígado e vias biliares**. Rio de Janeiro: Atheneu, p.565-587, 2001.

CARUY, Cristina Aparecida. **Efeitos hepáticos da associação de anestésicos voláteis e paracetamol: estudo experimental em ratos**. Campinas, 102p. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1998.

CARVALHO-FILHO, R.J.; SCHIAVON, L.L.; NARCISO-SCHIAVON, J.L.; EMORI, C.T.; MELO, I.C.; BARBOSA, D.V.; LANZONI, V.P.; FERRAZ, M.L.G.; SILVA, A.E.B. Fatores preditivos de fibrose hepática significativa em portadores de hepatite crônica. **GED gastroenterologia endoscopia digestiva**. v.26, supl.1, p.31, 2007.

CASTRO-E-SILVA JUNIOR, O.; KANKARANKUTTY, A.K.; OLIVEIRA, G.R.; PACHECO, E.; RAMALHO, F.S.; SASSO, H.D.; TOLENTINO, E.; MENTE, E.D.; FRANÇA, A.V.C.; MARTINELLI, A.L.C. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v.17, supl.3, p.83-91, 2002.

CDC. Guidelines for Viral Hepatitis Surveillance and Case Management. Morbidity and Mortality. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v.1, p.45, jun. 2002.

CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus HCV Infection and HCV - related chronic disease. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v.47, p.19, 1998.

CDC. Health Information for International Travel 2008. **Department of Health and Human Services**. chap.4, Atlanta, US, 2007. Disponível em: <http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-HepB.aspx>. Acesso em: 16 fev. 2008.

CHOO, Q.L.; KUO, G.A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a DNA clone derived from a blood borne nonA nonB viral hepatitis genome. **Science**. v.244, p.359-362, 1989.

CHU, C.J.; HUSSAIN, M.; LOK, A.S. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. **Hepatology**. v.36, suppl.6, p.1408-1415, 2002.

CONDE, S.R.S.S.; AMARAL, I.S.A.; BARBOSA, M.S.B.; MIRANDA, E.C.B.M.; AMARAL, E.A.A.; SOARES, M.C.P.; ARAÚJO, M.T.F., DEMACHKI, S. Estudo etiológico de 459 casos de doença hepática crônica em Belém-Pará. In: **Resumos do I Congresso Paraense de Gastroenterologia**. p.30, 1999.

CONDE, S.R.S.S.; MOIA, L.J.M.P.; BARBOSA, M.S.B.; AMARAL, I.S.A.; SOARES, M.C.P.; ARAÚJO, M.T. Hepatite auto-imune entre hepatopatas crônicos de um hospital geral, Belém-PA. **Rev. para. med.** v.12, supl.3, p.14-20, set-dez 1998.

CORREA, E.D.; GALIZZI FILHO, J.; SPINELLI, V.; LYRA, L.G.C.; COELHO, H.S.M.; PARANÁ, R.; PESSOA, M.G.; PEREZ, R.; SILVA, L.C.; SOUTO, F.; PORTA, GILDA. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C: Hepatite B. **GED gastroenterologia endoscopia digestiva**. v.24, supl.1, p.1-8, out.2005.

COTRIM, H.P. Doença hepática gordurosa não alcoólica. **Programa de Educação Médica Continuada da Sociedade Brasileira de Hepatologia**. 2006. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br>. Acesso em: 20 mar. 2008.

CRAWFORD, J.M. Fígado e vias biliares. In: KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N. **Robbins e Cotran: Patologia: Bases patológicas das doenças**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.744-799, 2005.

CUTHBERT, J.A. Hepatitis C: progress and problems. **Clin. Microbiol. Rev.** n.7, p.505-532, 1994.

DAN, A.A.; KALLMAN, J.B.; SRIVASTAVA, R.; YOUNOSZAI, Z.; KIM, A.; YOUNOSSI, Z.M. Impact of chronic liver disease and cirrhosis on health. **Liver Transplantation**. v.14, n.3, p.321-326, mar. 2008.

DEGOS, F. Hepatitis C and alcohol. **Journal of Hepatology**. v.3, p.113-118, 1999.

DESMET, V.J.; GERBER, M.; HOOFNAGLE, J.H.; MANNS, M.; SCHEUER, P. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology**. v.19, n.6, p.1513-1519, 1994.

EASL. **International consensus on Hepatitis C, Paris Consensus Statement**. *Journal of Hepatology*. v.30, p.956-961, 1999.

- FELIX, V.N. Síndrome hepato-renal. **Jornal Brasileiro de Gastroenterologia**. v.5, n.4, p.154-159, out-dez. 2005.
- FERNANDEZ, J.L. Aumento moderado das aminotranferases. **Gastroenterologia**. v.7, n.26, p.102-119, 2000.
- FERRAZ, M.L.G.; YORADJIAN, A.; BARBIERI, A.; LOPES, E.P.A.; FIGUEIREDO, V.M.; KHOURI, S.; SILVA, A.E.B. Critérios diagnósticos de hepatite auto-imune aplicados a pacientes do Ambulatório de Hepatites da Escola Paulista de Medicina – Unifesp. **Revista Brasileira de Clínica Terapêutica**. v.23, p.29-32, 1997.
- FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Brás. Epidemiol.** v.7, n.4, p.473-487, 2004.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; MORAIS, O.O.; SHINZATO, D.H.; MELO, D.A.; BARBOSA, R.B.O. Hepatite B e gestação: aspectos clínicos, epidemiológicos e obstétricos. **FEMINA**. v.35, n.9, p.591-598, set.2007.
- FOCACCIA, R. et al. **Veronesi: Tratado de Infectologia**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.445-466.
- FONSECA, J.C.F.; BRASIL, L.M. Infecção pelo vírus da hepatite C na região amazônica brasileira. **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical**. v.37, supl.II, p.1-8, 2004.
- GANEM, D.; PRINCE, A.M. Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences. **New England Journal of Medicine**. v.350, n.11, p.1118-1129, 2004.
- GARCIA, E.; MOREIRA, J.S.; BRANDÃO, A.B.M.; ZILLE, A.I.; FERNANDES, J.C. Portopulmonary hypertension. **Jornal Brasileiro de pneumologia**. v.31, n.2, p.157-161, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132005000200012&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 15 mar. 2008.
- GARCIA-TSAO, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Varicella hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterology**. v.120, p.726-748, 2001.
- _____. Portal hypertension. **Gastroenterology**. v.20, p.254-263, 2004.
- GAYOTTO, L.C.C. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v.19, supl.3, p.137-140, 2000.
- _____. et al. **Doenças do Fígado e Vias Biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001. p.445-466.
- GINÉS, P.; CÁRDENAS, A.; ARROYO, V.; RODES, J. Management of cirrhosis and ascites. **New England Journal of Medicine**. v.350, n.15, p.1646-1654, 2004.
- GONÇALVEZ, C.S.; PEREIRA, F.E.L.; ZAGO, M.P. Doença hepática, álcool e vírus da hepatite B e C. **GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. v.13, supl.4, p.185-188, out.-dez. 1994.

- GRAF, J.; RUMOR, C.; FONSECA, V.R.C.D. Hepatite causada pelo uso de diclofenaco sódico. **GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. v.21, supl.2, p.82-84, mar-abr. 2002.
- HEIDELBAUGH, J.J.; BRUDERLY, M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I – Diagnosis and evaluation. **American Family Physician**. v.74, n.5, p.756-762, sep. 2006. Disponível em: <http://www.aafp.org/online/en/home/publications/journals>. Acesso em: 13 abr. 2008.
- IIDA, V.H.; SILVA, T.J.A.; SILVA, A.S.F.; SILVA, L.F.F.; ALVES, V.A.F. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**. v.41, supl.1, p.29-36, fev 2005.
- ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**. v.22, p.696-699, 1995.
- KHOKHAR, N. Spectrum of chronic liver disease in a tertiary care hospital. **Journal Park Medical Association**. v.52, p.56-58, 2002.
- KONDO, M. Hepatites agudas e crônicas: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Einstein**. v.1, p.19-23, 2003.
- KRAVETZ, D. Hemorragia variceal aguda. *Acta gastroenterologia latino-americana*. v.32, n.2, p.88-95, ago. 2004
- LAYTON, F.R. Surgical complications of cirrosis and portal hypertension. In: TOWNSEND, C.M. **Sabiston Textbook of Surgery**. Philadelphia: WB Saunders, p.1673-1692, 2004.
- LEE, W.M. Drug-induced hepatotoxicity. **New England Journal of Medicine**. v.34, n.9, p.474-485, 2003.
- LIBBRECHT, L. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis. **Histopathology**. v.39, p.66-73, 2001.
- LOK, A.S.F.; MCMAHON, B.J. Chronic Hepatitis B. **Journal of Hepatology**. v.34, n.6, p.1225-1241, 2001.
- LUDWIG, J.; VIGGIANO, T.R.; MCGILL, D.B.; OH, B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc**. v.55, p.434-438, feb 1980.
- MCAVOY, N.C.; FERGUSON, J.W.; CAMPBELL, I.W.; HAYES, P.C. Non-alcoholic fatty liver disease: Natural history, pathogenesis and treatment. **Brasilian Journal of Diabetis and Vascular Diseases**. v.6, n.6, p.251-260, 2006.
- MELLO, E.S.; ALVES, V.A.F. Chronic hepatitis C: Pathological Anatomy. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.11, n.5, suppl. 1, p.28-32, 2007.

MÉNDEZ-SANCHES, N.; ARRESE, M.; ZAMORA-VALDÉS, D.; URIBE, M. Current concepts in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **Liver Int.** v.27, n.4, p.423-433, 2007.

MENDONÇA, J.S.; VIGANI, A.G. **História natural da hepatite B aguda e crônica.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases. v.10, supl.1, p.15-18, 2006.

MÓIA, L.J.M.P.; AMARAL, I.S.A.; CONDE, S.R.S.S.; BRITO, M.S.B.; MIRANDA, E.C.B.M.; MACEDO, Z.P.; ARAÚJO, M.T.F.; DEMACHKI, S.; SOARES, M.C.P. Programa de hepatopatias do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará – Infra-estrutura e epidemiologia clínica em 10 anos de atendimento. **Rev. Soc. Brás. Méd. Tropical.** v.2, supl.II, p.57-62, 2004.

MOREAU, R.; LEBREC, D. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics.** v.20, p.24-28, 2004.

OLIVEIRA, Cacilda Pedrosa. **Alterações hepáticas em grandes obesos: avaliações clínico laboratoriais e histopatológicas antes do tratamento cirúrgico da obesidade.** São Paulo, 2006. 158f. Tese (Doutorado em Medicina) – Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, 2006.

ORELLANA, I.N.; VALERA, J.M.; NEL, C.L.; PONIACHIK, J.T.; BERGER, Z.F.; LATORRE, R.M.; SMOK, G.S.; BRAHM, J.B. Colangitis esclerosante primaria: revision de 12 años en dos centros de referencia. **Rev. Méd. Chile.** v.133, n.7, p.776-780, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 02 fev 2008.

PALMER, E.D.; BRICK, I.B. Correlation between the severity of esophageal varices in portal cirrhosis and their propensity toward hemorrhage. **Gastroenterology.** v.30, suppl.1, p.85-90, 1956.

PERES, L.A.B.; FORNACIARI, I.B. Doença de Wilson: relato de caso. **Jornal Brasileiro de Nefrologia.** v.24, n.1, p.60-63, 2002.

PRIMIGNANI, M. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrosis. **Gastroenterology.** v. 119, p.181-187, 2000.

RADOSAVLIJEVIC, M.P. Coagulation disorders in chronic liver disease. **Alimental Pharmacology Theory.** v.26, suppl.1, p.21-28, nov. 2007.

REUBEN, A. The serology of Addison-Gull syndrome. **Hepatology.** v.37, suppl.1, p.225-228, 2003.

RIMOLA, A.; GARCIA-TSAO, G.; NAVASA, M.; PIDDOCK, L.J.; PLANAS, R.; BERNARD, B.; INADOMI, J.M. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. **Journal of Hepatology.** v.32, p.142-153, 2000.

SÁ, E. O. Hemorragia digestiva alta. **Jornal Brasileiro de gastroenterologia.** v.5, n.4, p.151-158, out-dez. 2005.

SBI. Hepatites virais crônicas: diagnóstico e tratamento atual. **Boletim Terapêutico de HIV/AIDS, DST e Hepatites Virais**. v.1, n.4, p.1-4, dez. 2003. Disponível em: http://www.infectologia.org.br/anexos/tratamento_hoje_04.pdf. Acesso em: 09 mai. 2008.

SBH. **Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia**. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil. 2004. Disponível em www.sbhepatologia.org.br. Acesso em: 20 fev. 2008.

_____. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C. **Gastroenterologia endoscopia digestiva**. v.24, supl.1, 2005.

SCHIAVON, L.L.; KIKUCHI, L. Complicações no paciente cirrótico. In: HIGA, M.S.; ATALLAH, A.N. **Medicina de urgência – Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP**. São Paulo: Manole, p.351-353, 2004.

SILVA, A.E.B. Hepatites agudas e crônicas: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Einstein**. v.1, p.19-23, 2003.

SILVA, A.S.; SANTOS, L.L.; PASSOS, A.D.C.; SANKARANKUTTY, A.K.; MARTINELLI, A.L.C.; SILVA, O.C. Chronic liver disease prevention strategies and liver transplantation. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, supl I, São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 02 fev. 2008.

SILVA, A.O. et al. Conduta diagnóstica em paciente com doença hepatobiliar. **Gastroenterologia Essencial**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.515-524.

SILVA, L.C. Hepatite crônica. In: SILVA, L.C. **Hepatites: Agudas e Crônicas**. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.214-217.

SILVA, M.N.; BACELLAR, P.; MARTINS, H.; AGUIAR, M.M. Hepatite B – Revisão casuística de uma consulta de Medicina Interna. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**. v.14, n.3, p.140-145, jul.-set. 2007.

SOARES, P.R.B.; CHEINQUER, H.; JACQUES, Z.; FERNADEZ, G.D.; LIMA, J.P. Atividade das transaminases hepáticas: uso do índice TGO/TGP como indicador de doença hepática alcoólica. **Revista AMRIGS**.v.33, n.4, p.311-314, out-dez. 1989.

SOUTO, F.J.D. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. **GED gastroenterologia endoscopia digestiva**. v.18, supl.4, p.143-150, jul-ago. 1999.

STEVENS, A.; LOWE, J. **Patologia: Fígado, vias biliares e pâncreas**. 2ªed. São Paulo: Manole, p.273-303, 2002.

STRAUSS, E.; LACET, C.M.; MAFFEI JUNIOR, R.A.; SILVA, E.C.; FUKUSHIMA, J.T.; GAYOTTO, L.C.C. Etiologia e apresentação da cirrose hepática em São Paulo: análise de 200 casos. **GED gastroenterologia endoscopia digestiva**. v.7, supl.4, p.119-23, out-dez 1988.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.1, n.34, p.69-82, 2001.

TAMEDA, M.; SHIRAKI, K.; OOI, K.; TAKASE, K.; KOSAKA, Y.; NOBORI, T.; TAMEDA, Y. Aspartate aminotransferase-immunoglobuli complexes with chronic liver disease. **World Journal of Gastroenterology**. v.11, n.10, p.1529-1531, mar. 2005.

TELI, M.R.; JAMES, O.F.W.; BURT, A.D.; BENNETT, M.K.; DAY, C.P. The natural history of nonalcoholic fatty liver – a follow-up study. **Journal of Hepatology**. v.22, p.1714-1719, 1995.

VALERA, J.M.M.; SMOK, G.S.; PONIACHIK, J.T.; OKSENBERG, D.R.; SILVA, G.P.; FERRARIO, M.B.; BUCKEL, G.E.; BRAHM, J.B. Cirrosis biliar primaria: experiência de trece años em dos centros de referencia. **Rev. Méd. Chile**. v.134, n.4, p.469-474, 2006. Disponível em: Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 02 fev. 2008.

VASCONCELOS, R.R.; TENGAN, F.M.; CAVALHEIRO, N.S.; IBRAHIM, K.; PEREIRA, H.; BARONE, A.A. Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C. **Rev. Bras. Med. Tropical**. v.39, n.5, p.433-438, set. 2006.

VISO, A.T.R.; BARONE, A.A. Patogenia da hepatite B e delta. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.10, suppl.1, p.11-14, 2006.

VIGGIAO, T.R.; GOSTOUT, C.J. Portal hypertensive vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic and histologic features. **American Journal of Gastroenterology**. v.87, p.944-954, 1992.

WANLESS, I.R.; LENTZ, J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study analysis of risk factors. **Hepatology**. v.12, n.5, p.1106-1110, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Status Report on Alcohol 2004**. Disponível em: <http://diseasesi.who.int/uhtbin/cgiisirs/UjIvIJbMb9/211910189/9>. Acesso em: 30 mai. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis B**. [on line], 2003. Disponível em: http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/hepatitis_b.htm. Acesso em: 20 mar. 2008.

EASL. **International consensus on Hepatitis C, Paris Consensus Statement**. **Journal of Hepatology**. v.30, p.956-961, 1999.

APÊNDICE A
PROTOCOLO DE PESQUISA

Data da investigação: ___/___/___ Número de prontuário: _____
 Nome: _____ Sexo: (F) (M)
 Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____
 Local do nascimento: _____ Estado: _____ Etnia b-n-p-a-i
 Profissão: _____ Estado civil: (S) (C) (UC) (SEP) (DIV) (V)
 Procedência: _____ Estado: _____
 Endereço: _____ Fone: _____

Manifestação clínica/antecedente

Sintomático () Assintomático ()
 Etilismo () Droga Hepatotóxica () _____

Exames complementares

Endoscopia ()
 Normal () Gastropatia hipertensiva ()
 Varizes de esôfago () (fino) (médio) (grosso) calibre Varizes gástricas ()
 Outros () _____

Ultra-sonografia abdominal ()

Normal () Hepatomegalia () Reduzido () Heterogêneo () Homogêneo
 Dilatação da veia porta () Esplenomegalia () Ascite () () Nódulos
 Outros () _____

Biópsia hepática ()

Normal () Hepatite crônica () Cirrose hepática () Esteatohepatite ()
 Outras () _____

Sorologia

HBsAg () anti-HBc IgM () anti-HBc () HBeAg () anti-HBe ()
 Anti-HBs () Anti1-HCV () PCR-RNA HCV () anti-HDV () anti-HIV ()

Diagnóstico

Cirrose hepática () criptogênica, VHB, VHC, VHD, alcoólica, tóxica, outra: _____
 Hepatite crônica () – VHB, VHC, VHD, alcoólica, outra: _____
 Hepatocarcinoma () – VHB, VHC, VHC, álcool, outra: _____
 Contato prévio () – VHB, VHC
 Hepatite aguda () – VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, tóxica, outra: _____
 Esteatohepatite alcoólica () NASH ()
 HAI () CBP () CEP () DEF α 1 () Hemocromatose ()
 D. Wilson () Pós-Tx hepático () Não-hepatopata () Outra () _____

Complicações:

Encefalopatia hepática () Hemorragia digestiva alta () PBE ()
 Síndrome hepato-renal () Septicemia () Hipoglicemia () Insuficiência renal ()

Óbito () ___/___/___ Causa: _____

ANEXO A



GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA


TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou no dia 12 de fevereiro de 2008 o projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO ETIOLÓGICA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA" de autoria do pesquisador LAÉRCIO PEREIRA NUNES JÚNIOR, sendo orientado pela Profª. Dra. SIMONE R. SOUZA DA SILVA CONDE, obtendo APROVAÇÃO com autorização para desenvolvê-lo, nesta Instituição.

Belém, 26 de fevereiro de 2008.

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 30/04/08), anual e/ ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (item VII. 13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).

Atenciosamente,


Dra. Simone Conde
Coordenadora do CEP

