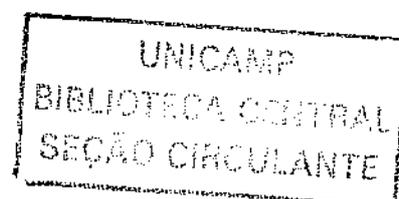


Giovanni Faria Silva

**PROGRESSÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM
DOADORES DE SANGUE INFECTADOS PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

CAMPINAS

2005



Giovanni Faria Silva

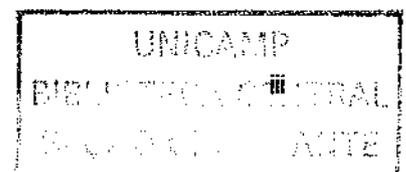
**PROGRESSÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM
DOADORES DE SANGUE INFECTADOS PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Clínica Médica,
área de Clínica Médica.

**Orientadora:
Profa. Dra. ELZA COTRIM SOARES**

CAMPINAS

2005



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	UNICAMP Si 38 p
V	EX
TOMBO BC/	64159
PROC. Nº	00036-05
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	
DATA	10/06/05
Nº CPD	BUN 3516/5

Si38p

Silva, Giovanni Faria

Progressão da fibrose hepática em doadores de sangue infectados
pelo vírus da Hepatite C / Giovanni Faria Silva. Campinas, SP :
[s.n.], 2005.

Orientador: Elza Cotrim Soares

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

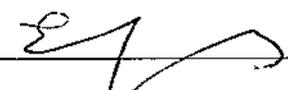
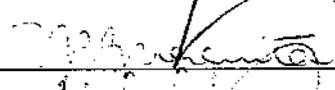
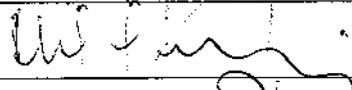
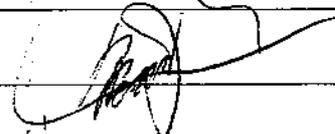
I. Cirrose hepática. 2. Doadores de sangue. 3. Hepatite C. I.
Soares, Elza Cotrim. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): *Profa. Dra. Elza Cotrim Soares*

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Elza Cotrim Soares _____ 
 2. Prof(a). Dr(a). Maria Aparecida Mesquita _____ 
 3. Prof(a). Dr(a). Fernando Lopes Gonçales Júnior _____ 
 4. Prof(a). Dr(a). Flair José Carrilho _____ 
 5. Prof(a). Dr(a). Suzane Ono Nita _____ *Suzane K. Ono Nita*
-

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: *21/03/2005*

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha maior razão: *Raquel, Giovanni, Lucas e Luíza.*

Dedico também aos inúmeros portadores deste vírus. Espero que este trabalho possa colaborar, pelo menos em parte, no entendimento desta enfermidade.

Agradecimientos

Primeiro à Deus.

À Profa. Dra. ELZA COTRIM SOARES., muito além da orientação, sou grato pela confiança e apoio, sobretudo pela amizade . Tenho admiração pela sua retidão.

À Profa. Dra. KUNIE IABUKI RABELO COELHO, não apenas pela revisão histopatológica, mas por toda a ajuda e pelo freqüente incentivo.

Ao Prof. Dr. CLÁUDIO RABELO COELHO, pelas análises e o ensinamento da estatística.

À Profa. Dra. LICIANA SILVEIRA, pela colaboração nas análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. SÉRGIO PAIVA, meu colega e amigo do Departamento de Clínica Médica, sempre presente nas eternas dúvidas.

Aos colegas da disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial ao Prof. Dr. PEDRO ACHILLES, Prof. Dr. TIBIRÊ ALVES REZENDE, Prof. Dr. CARLOS CARAMORI, Dr. PEDRO PADULA NETO, Dr RODRIGO POLÔNIO.

À minha família: meus pais MARIA VICÊNCIA, JOÃO FRANCISCO, MARCELO e LEONARDO, JESUANA, VALÉRIA, TIAGO, MARCELA, MIGUEL, ANA LAURA; JORGETTE, JOSÉ RAMOS, ÂNGELA, CRISTINA, FERNANDO, EDUARDO, JOÃO, NILTON, JULIANA, ANA LAURA, JOÃO NETO e HENRIQUE. Pelo convívio agradável e o estímulo perene.

À Dra. NANCY NISHIMURA, responsável pela realização da genotipagem do VHC, e também pela amizade.

Aos amigos JOSE GRASSI, AMANDO e JOSÉ GEORGETTE, pela colaboração na criação da soroteca.

À todos os residentes da Disciplina de Gastroenterologia, àqueles que iniciaram comigo a estruturação do ambulatório de hepatites, e aos que hoje, estão sempre presentes e interessados, não somente em aprender, mas também em promover o bem estar aos infectados por este vírus.

Aos amigos de sempre, JADIR NOGUEIRA DE MORAES e LUIZ CARLOS VECCHIA.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, sempre presente e o responsável pela editoração do texto.

Ao meu primo JORGE ANTONIO CURY SAAD, pela agradável e saudosa companhia em Campinas.

Às biólogas NATALÍCIA e DARCI, do Laboratório de Hepatologia do Gastrocentro, FCM-UNICAMP.

À ANDRÉIA, CLEIDE e HELIMAR, da Comissão de Pesquisa e Estatística da FCM-UNICAMP.

Aos colegas e amigos, Dr. MARCOS AUGUSTO MAUAD, Dr. FÁBIO LUAN "in memoriam", Dr. JOSÉ MAURO ZANINE, pelo encaminhamento dos doadores de sangue, possibilitando a formação do serviço que possibilita o atendimento dos infectados por este vírus.

Às pessoas que me auxiliaram durante a realização deste estudo e que involuntariamente possa ter esquecido de mencionar.

Sumário

Lista de Abreviaturas	xxiii
Lista de Tabelas	xxvii
Lista de Figuras	xxxii
Resumo	xxxv
Abstract	xxxix
1. Introdução	43
1.1 Infecção pelo vírus da Hepatite C	44
1.2 História Natural da Hepatite C	48
2. Objetivos	55
3. Casuística e Métodos	57
3.1 Casuística	58
3.2 Métodos	59
3.3 Avaliação Histopatologia	61
3.4 Método da Genotipagem do VHC	65
3.4.1 Amplificação da Região 5'NC do VHC	65
3.4.2 Método da Hibridização Reversa e Leitura	65
3.5 Métodos Estatísticos	66
4. Resultados	68
4.1 Características da População Estudada	69

4.1.1	Resultados dos Exames Bioquímicos	69
4.1.2	Resultados da Análise Histológica dos Pacientes	70
4.1.3	Análise de Correlações entre a Fibrose e a Atividade Necro-inflamatória Distribuída de acordo com a Ingestão de Álcool categorizada	71
4.1.4	Distribuição dos Genótipos do VHC	75
4.1.5	Rotas de Contaminação do VHC	75
4.2	Taxa de Progressão da Fibrose – Análise de Associações	76
4.3	Características dos Pacientes Distribuídos de acordo com o estadio da fibrose.....	80
4.3.1	Expectativa da Evolução para Cirrose Hepática nos Pacientes Distribuídos de acordo com o Estadio da Fibrose Hepática	80
4.3.2	Análises de Associações do Paciente Distribuídos de acordo com o Estadio da Fibrose	82
4.4	Análise de Regressão Linear da TPF com a Idade à Contaminação	83
4.5	Análises de Associações entre Diversas Variáveis com o Estadio da Fibrose Hepática Categorizado em: Discreto e Avançado	84
4.6	Análise de Regressão Logística	87
4.6.1	Análise de Regressão Univariada	87
4.6.2	Análise de Regressão Multivariada	90
5.	Discussão	91
5.1	Considerações sobre a História Natural da Hepatite C	92

5.2 Considerações sobre a Amostragem	93
5.3 Considerações sobre a TPF	94
5.4 Considerações sobre os Resultados	95
5.4.1 Características da Casuística	95
5.4.2 Análise Histológica	96
5.4.2.1 Estadiamento da Fibrose Hepática	96
5.4.2.2 Atividade Necro-Inflamatória	97
5.4.2.3 Análise de Correlações e Associações do Estadio da Fibrose com a atividade necro-inflamatória	97
5.4.3 TPF – Análise de Associações	98
5.4.4 Estimativa da Progressão para a Cirrose Hepática.....	101
5.4.5 Análise de Regressão Logística Uni e Multivariada.....	102
6. Conclusões	105
7. Referências Bibliográficas	107
8. Anexos	121

Lista de Abreviaturas

- **AgHBs**: antígeno de superfície do vírus da hepatite B
- **ALT**: alanina amino transferase
- **AST**: aspartato amino transferase
- **CL**: compartimento lobular
- **CP**: compartimento portal
- **CPP**: compartimento peri-portal
- **E**: estadio da fibrose
- **ELISA**: enzima imuno ensaio
- **F0**: estadio da fibrose, classificação METAVIR: ausência de fibrose
- **F1**: estadio da fibrose, classificação METAVIR: fibrose portal
- **F2**: estadio da fibrose, classificação METAVIR: presença de poucos septos
- **F3**: estadio da fibrose, classificação METAVIR: presença de vários septos
- **F4**: estadio da fibrose, classificação METAVIR: cirrose hepática
- **GGT**: gama-glutamil transpeptidase
- **HIV**: vírus da imunodeficiência humana
- **K-W**: teste de Kruskal-Wallis
- **LSN**: limite superior da normalidade
- **M-W**: teste de Mann-Whitney
- **NANB**: não A- não B
- **OR**: "odds ratio"
- **r**: coeficiente de correlação
- **R²**: coeficiente de determinação
- **Região 5'NC**: região 5' não codificada do VHC
- **RNA**: ácido ribonucléico
- **SBH**: sociedade brasileira de hepatologia
- **SBP**: sociedade brasileira de patologia
- **TPF**: taxa de progressão da fibrose
- **UDI**: usuário de drogas injetáveis
- **UDIn**: usuário de droga inalatória (cocaína)
- **VHC**: vírus da hepatite C
- **χ^2** : teste qui-quadrado

Lista de Tabelas

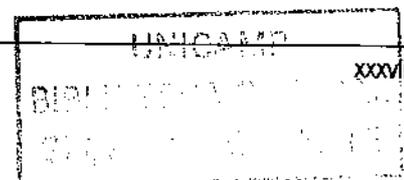
Tabela 1 – Características da população estudada	69
Tabela 2 – Fatores de risco para a infecção pelo VHC	76
Tabela 3 – Comparação entre as medianas categóricas da TPF em doadores de sangue com infecção pelo VHC	77
Tabela 4 – Distribuição da TPF de acordo com os valores de ALT, AST e GGT (categorizadas em número de vezes acima do limite da normalidade) e expectativa da evolução para a cirrose hepática	80
Tabela 5 – Características dos pacientes distribuídos de acordo com o estadió da fibrose	82
Tabela 6 – Resultados da análise de regressão linear do logaritmo neperiano da TPF com a idade à contaminação	83
Tabela 7 – Distribuição da atividade necro-inflamatória no compartimento portal (CP) quanto ao estadió da fibrose (fibrose discreta: 0, 1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4)	85
Tabela 8 – Distribuição da atividade necro-inflamatória no compartimento Peri-portal (CPP) quanto ao estadió da fibrose (fibrose discreta: 0, 1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4)	85
Tabela 9 – Distribuição da atividade necro-inflamatória no compartimento Lobular (CL) quanto ao estadió da fibrose (fibrose discreta: 0,1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4)	86
Tabela 10 – Distribuição de algumas variáveis quanto ao estadió da fibrose (fibrose discreta: 0, 1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4). Os valores estão expressos em mediana (valor mínimo e máximo) e em média com desvio padrão	86
Tabela 11 – Regressão logística univariada para a variável estadiamento	89
Tabela 12 – Fatores de risco associados ao estadió 3 e 4 da fibrose hepática – análise multivariada	90

Lista de Figuras

Figura 1 – Material de Biópsia Hepática corado por HE (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): Estadiamento 4	63
Figura 2 – Material de Biópsia Hepática corado por Masson (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): Estadiamento 3	63
Figura 3 – Material de Biópsia Hepática corado por Masson (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): Estadiamento 2	64
Figura 4 – Material de Biópsia Hepática corado por Masson (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): Estadiamento 1	64
Figura 5 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes quanto aos resultados da ALT, AST e GGT categorizadas de acordo com: 1x LSN ; 1 a 3 x LSN e > 3x LSN ..	70
Figura 6 – Representação gráfica dos pacientes quanto à análise histológica semi-quantitativa do estadiamento da fibrose (classificação METAVIR), e da atividade necro-inflamatória nos compartimentos portal, peri-portal e lobular (classificação SBH/SBP)	71
Figura 7 – Representação gráfica da correlação entre o estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – CP (classificação SBP/SBH), em pacientes abstêmios	72
Figura 8 – Representação gráfica da correlação entre o estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Peri-portal – CPP (classificação SBP/SBH), em pacientes abstêmios	72
Figura 9 – Representação gráfica da correlação entre o estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – CP (classificação SBP/SBH), em pacientes com ingestão de álcool até 80 gramas por dia	73
Figura 10 – Representação gráfica da correlação entre o estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Peri-portal – CPP (classificação SBP/SBH) em pacientes com a ingestão de álcool até 80 gramas por dia	73
Figura 11 – Representação gráfica da correlação entre o estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – CP (classificação SBP/SBH) em pacientes com ingestão de álcool maior que 80 gramas por dia	74
Figura 12 – Representação gráfica da correlação entre o estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento peri-portal – CPP (classificação SBP/SBH) em pacientes com ingestão de álcool maior que 80 gramas por dia	74
Figura 13 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes quanto aos genótipos agrupados do VHC	75
Figura 14 – Mediana e “box plot” da expectativa da TPF distribuída de acordo com a idade à infecção categorizada, pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,001$). Comparação dos grupos dois a dois pelo método de Dunn (medianas com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes)	78
Figura 15 – Mediana e “box plot” da expectativa da evolução para a cirrose em anos de acordo com a idade à infecção categorizada, pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,001$). Comparação dos grupos dois a dois pelo método de Dunn (medianas com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes)	79
Figura 16 – Representação gráfica do cálculo da mediana da expectativa para a progressão da fibrose até a cirrose, em anos, de acordo com o estadio da fibrose à inclusão. O cálculo foi feito pela razão: $(4 - \text{estadio à inclusão}) / \text{TPF}$	81
Figura 17 – Resultados da análise de regressão linear do logaritmo neperiano da Taxa de Progressão da Fibrose (TPF) com a idade à contaminação	84

Resumo

INTRODUÇÃO/OBJETIVOS: A infecção pelo VHC apresenta uma progressão gradual da fibrose até a cirrose, porém esta evolução tem discrepâncias dependentes da amostragem (0,5 a 55%). Foi estudada a taxa de progressão da fibrose (TPF), fatores de risco associados à fibrose avançada (F3 e F4) e estimamos o tempo de evolução para cirrose. **MÉTODOS:** foram selecionados transversalmente 142 doadores de sangue com infecção exclusiva pelo VHC, biopsiados à admissão e com rota da infecção conhecida. A TPF foi calculada pela razão: Estadio da fibrose (METAVIR) pela duração estimada da infecção. Foram utilizados testes não paramétricos e análise de regressão linear e logística com nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** A mediana da idade à inclusão foi 38 e de 19,5 anos à contaminação. A mediana da TPF foi 0,086 U/ano (0,05 a 0,142). A cirrose foi diagnosticada em 10 pacientes (7,04%); e 17,6% do total apresentavam F3. As medianas da TPF apresentaram diferença significativa ($p=0,001$) com a idade à contaminação, ALT e AST categorizadas. Não houve diferença entre o gênero, rotas de infecção, genótipo e abuso de álcool. Foi observada 3 velocidades na progressão da fibrose. Os fibrosadores moderados (F2) e os rápidos (F3 e F4), não apresentaram diferença estatística na expectativa da evolução para cirrose (40, 26 e 20 anos, respectivamente). As variáveis independentes associadas à fibrose avançada foram ALT 3 vezes acima do LSN (OR 7,2 95% CI), GGT 3 vezes acima do LSN (OR 6,495% CI) e idade (OR 1,12 95% CI). **CONCLUSÕES:** este estudo sugere que a progressão da fibrose é extremamente variável, parece ser exponencial, e é influenciada principalmente pelas características do hospedeiro, particularmente a idade à contaminação. Estes pacientes assintomáticos apresentam uma alta porcentagem de fibrose nos estádios de 2 a 4.



Abstract

Background/Aims: Chronic hepatitis by HCV is progressive towards cirrhosis, with variable rate. We evaluated the rate of fibrosis progression (RFP), risk factors associated with advanced fibrosis (F3 and F4), and estimated the evolution time to cirrhosis.

Methods: we transversely selected 142 blood donors infected only with HCV, submitted to liver biopsy at admission with a known route of infection. RFP= ratio between stage of fibrosis (METAVIR) / estimated duration of infection in years. Non-parametric tests and logistic regression analysis, with significance level of 5% were used.

Results: Median RFP was 0.086 U/year (0.05 – 0.142). Ten patients had F4 and 25 had F3. Median RFP values were significantly different ($p=0.001$) from one age group at contamination to the others and ALT and AST levels. There were no differences in expected evolution to cirrhosis between intermediate fibrosers (F2) and the rapid fibrosers (F3 and F4). The independent variables associated with advanced fibrosis were ALT (OR 7.2) and GGT (OR 6.4) and age at inclusion (OR 1.12).

Conclusion: this study suggests that RFP is extremely variable, exponential with age, and mainly influenced by host characteristics, especially age at contamination. This asymptomatic patients had high percentage of F2, F3 and F4.

1. Introdução

1.1 Infecção pelo Vírus da Hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC) é um grave problema de saúde pública mundial, pois infecta cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 1997). Este número estimado de infectados provem de dados de sua prevalência global, que é cerca de 3% da população, com uma variação de 0,1 a 5% em diferentes países (EASL, 1999; WASLEY & ALTER, 2000). No Brasil, a partir de dados procedentes de bancos de sangue, presume-se que cerca de 3.000.000 de pessoas são portadoras do VHC (VANDERBORGHT et al., 1993; LIMA et al., 1995).

Nos Estados Unidos da América, dados de 1997 demonstram que 20% das hepatites agudas, 70% das crônicas e 30% das hepatopatias terminais são causadas pelo VHC (HOOFNAGLE, 1997). Através de um modelo matemático, DAVIS et al. (1998), projetaram para o ano de 2008 os futuros resultados da infecção pelo VHC, mostrando um aumento da participação deste agente em 60% dos casos de cirrose hepática por esta etiologia, de 280% dos casos de doenças do fígado descompensadas, de 68% dos hepatocarcinomas, além de 530% das indicações de transplante hepático. Dados referentes à locação de órgãos revelam um aumento na lista de espera para um transplante de fígado nos EUA, de 1.676 para 12.000, e para 18.000, nos anos de 1991, 1998 e 2002, respectivamente (ADAM & DEL GAUDIO, 2003; WIESNER, 2004). Portanto, estes números podem suportar as projeções de DAVIS et al. (1998).

Estudos da prevalência do VHC na população geral dos EUA mostram que dentre 10.132 indivíduos, 1,4% apresentaram anti-VHC positivo (ALTER, 1995), sugerindo que cerca de 3,9 milhões de americanos estão infectados pelo HCV (DI BISCEGLIE & HOOFNAGLE, 1996; ALTER, 1997a; ALTER, 1997b). Mais recentemente, ALTER et al. (1999), analisando 21.241 pessoas que participaram de um estudo populacional sobre nutrição (Third National Health and Nutrition Examination Survey), revelaram que a prevalência de anti-VHC foi de 1,8%, correspondendo à estimativa prévia. Setenta e cinco por cento destes tinham positividade para o RNA do VHC, correspondendo a uma população estimada de cerca de 2,7 milhões de americanos com infecção crônica pelo VHC.

Na Itália, cerca de 2,9% da população geral apresenta positividade para anti-VHC. No Oriente, a soroprevalência é abaixo de 1% na Austrália, Nova Zelândia, China e

Coréia, e acima de 2% no Japão, Yemen e Arábia Saudita (MANSELL & LOCARNINI, 1995).

A prevalência da infecção VHC é estudada principalmente em doadores de sangue, nos quais a taxa de infecção não deve ser tão alta como na população em geral. No Reino Unido e na Escandinávia a prevalência em doadores é em torno de 0,1% (0,01-0,1%). Taxas pouco mais elevadas são encontradas na América do Norte, Europa Ocidental, em alguns países da América Central e do Sul, Austrália, e em áreas limitadas da África. Uma prevalência intermediária (1,1 a 5%) é encontrada no Brasil, Leste Europeu, Mediterrâneo, Oriente Médio, subcontinente Indiano e partes da África e Ásia. Prevalência em doadores acima de 5% é descrita no Egito e na Líbia (WASLEY & ALTER, 2000).

No Brasil, a prevalência de seropositividade para o anti-VHC em doadores de sangue é em média de 2%, porém apresenta variações (de 1 a 2,6%) nas diversas regiões do país (VANDERBORGHT et al., 1993; LIMA et al., 1995). Dados mais recentes, em uma população de 1,17 milhões de doadores de sangue nas 5 regiões do Brasil, mostram uma prevalência global de 1,23% de anti-VHC positivo (GRUPO DE ESTUDO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 1999).

As variações encontradas na prevalência e incidência da infecção VHC são geográficas e de ordem temporal. Possivelmente muitas dessas variabilidades são explicadas pelas diferenças na frequência e extensão pelo qual diferentes fatores de risco tem contribuído na transmissão do VHC.

Existe um limitado número de estudos populacionais sobre a prevalência idade-específica da infecção VHC. Estes estudos demonstram 3 padrões epidemiológicos distintos da transmissão do VHC. Estes padrões refletem não somente variações regionais na prevalência, mas também variações no período de tempo em que houve uma exacerbação no risco de adquirir esta infecção (WASLEY & ALTER, 2000).

Nos Estados Unidos da América e na Austrália, os estudos mostram uma baixa prevalência idade-específica em pessoas com menos de 20 anos de idade, ocorrendo aumento constante e atingindo pico entre os 30 a 49 anos de idade, e declínio agudo a seguir. Este padrão sugere que a infecção VHC ocorreu em passado recente (aproximadamente 10 a 30 anos atrás).

Um segundo padrão é encontrado no Japão e na Itália, onde a prevalência idade- específica é baixa em crianças e adultos jovens e eleva-se agudamente nas pessoas com mais de 50 anos, refletindo risco elevado de infecção em passado remoto (cerca de 30 a 50 anos atrás).

Um terceiro padrão é encontrado no Egito, onde as taxas de infecção pelo VHC aumentam constantemente com a idade, com altos índices de infecção em todas as faixas etárias. Este padrão mostra risco elevado de transmissão em passado distante, que permanece nos dias atuais.

No Brasil, estudo populacional realizado na cidade de São Paulo, revelou uma prevalência da infecção pelo VHC em pessoas de 2 a 80 anos de 1,42%. Entretanto, a prevalência aumenta com a idade das pessoas. Em indivíduos com idade entre 30 a 40 anos foi de 2,2% e em maiores que 60 anos de idade foi de 3,2% (FOCACCIA, 1998). Estudos em doadores de sangue, mostram que a idade média ao diagnóstico da infecção pelo VHC é de 38 a 40 anos (GUZ, 1998; SILVA et al., 2002; SILVA et al. 2005). Portanto, estes dados sugerem que o risco elevado de infecção no Brasil, particularmente em nossa região, aconteceu há cerca de 20 a 40 anos.

Vários estudos epidemiológicos mostram que o VHC é um “vírus do doador de sangue”. Entretanto, muitos pacientes portadores desta infecção não relatam transfusões, nem exposições diretas percutâneas, realçando um possível papel de exposições inaparentes.

Os estudos iniciais em pacientes portadores de positividade para o anti-VHC nos EUA revelaram passado de uso de drogas injetáveis em 38%, de transfusões em 4%, de pacientes hemo-dialisados em 1%, em pessoas com risco ocupacional, 2%, contato sexual ou contato familiar, 10% e população de baixo poder sócio-econômico, 44% (ALTER, 1995). Mais recentemente, um grupo de estudo das hepatites virais agudas (WILLIAMS et al., 1998) publicou casuística de 334 casos de hepatites agudas NANB, no período de 1991 a 1996. Em 89% dos casos, foi diagnosticado como fator etiológico o VHC, sendo que 58% eram usuários de drogas injetáveis e 21% tinham como fator de risco a atividade sexual. Também, 4% deles apresentavam antecedentes de uso de drogas inalatórias, outros 4% história de doenças sexualmente transmissíveis e 8% foram associados a baixo nível sócio-econômico, sem causas aparentes.

No Oriente, a incidência de pessoas contaminadas pelo VHC sem uma forma de contágio aparente é de cerca de 50 a 70%. Em alguns países, como na Austrália e Taiwan, em torno de 70% dos drogaditos são soropositivos. Portanto, esta classe constitui um reservatório do VHC (MANSELL & LOCARNINI, 1995).

Após o melhor controle dos bancos de sangue, o uso de drogas injetáveis passou a ser a rota mais freqüente e eficaz na transmissão da infecção pelo VHC. Nos Estados Unidos da América e na Austrália, onde a maioria das infecções ocorreram em passado recente, o modo de transmissão dominante é o uso de drogas ilícitas (MURPHY et al., 2000; RODGER et al., 2000). Em países como a Itália e Japão, onde a incidência da infecção pelo VHC é maior na faixa etária após 50 anos, esta via de contaminação é expressiva apenas na população mais jovem (WASLEY & ALTER, 2000).

Procedimentos médicos e o uso inapropriado de injeções colaboram para incrementar os fatores de risco na transmissão do VHC. O risco de transmissão em procedimentos médicos é difícil de ser analisado, graças à freqüente ausência de sintomas durante o quadro agudo da hepatite C. No entanto, nos países desenvolvidos o índice de contaminação do VHC através de atos médicos parece ser desprezível, exceto em unidades de hemodiálise. Em países cuja transmissão do VHC ocorreu em um passado remoto, procedimentos realizados por médicos ou por paramédicos parecem ser os grandes responsáveis pela infecção. Nestes países, com este padrão de prevalência, os relatos são de reutilização e compartilhamento de seringas de vidro entre familiares, amigos e vizinhos, acupuntura e outros procedimentos folclóricos (GUADAGNINO et al., 1997; NOGUCHI et al., 1997).

Todavia, estas diferenças parecem ser decorrentes de fatores de risco não relatados, que atualmente tem sido reportados como práticas de medicina folclórica, ou como injeções feitas por paramédicos, que tinham o hábito de compartilhar seringas e até mesmo de reutilizá-las entre familiares, vizinhos e amigos.

MURPHY et al. (2000), estudando fatores de risco em doadores de sangue não encontraram nenhuma razão para a infecção em 10 % dos indivíduos da amostra de 758 questionários retornados. Por este motivo, eles sugerem que existam outros fatores de risco envolvidos na transmissão da VHC. Estes fatores poderiam ser uma variedade de exposições percutâneas, tais como: tratamentos cosméticos, tatuagens, “piercing”, barbeiros, circuncisão,

atos religiosos de escarificação. No entanto, estes fatores de risco não apresentam comprovação, embora existam fundamentos científicos justificando a propagação da infecção pelo VHC através destes meios.

No Brasil, os estudos mostram taxas de 30 a 40 %, onde não se relata qualquer via da infecção pelo VHC (LIMA et al., 1995; GUZ, 1998; BASSIT et al., 1999). Estes estudos reportam que as principais rotas de contaminação do VHC são as transfusões sanguíneas e o uso de drogas ilícitas injetáveis. NOTAROBERTO (2004), avaliando 700 pacientes infectados pelo VHC referidos a um ambulatório de hepatologia, observou que 46% deles apresentaram antecedente de transfusão sanguínea antes de 1993, e 12% o uso de drogas injetáveis, como fatores de risco para esta infecção. Em nosso meio, relatamos uma forma de contaminação pelo VHC muito freqüente, através do uso de seringas contaminadas na administração de uma droga energética (gluconergan®), para fins de prática esportiva ou mesmo para freqüentar bailes de carnaval (SILVA et al., 2001)

1.2 História Natural da Hepatite C

O conhecimento da história natural da infecção pelo VHC, como de qualquer outra afecção, é extremamente válido, pois serve de modelo para estratégias em saúde pública, bem como orientar o plano terapêutico e também responder questionamentos dos pacientes acometidos pela enfermidade. A hepatite pelo VHC, na fase aguda, é freqüentemente sub-clínica e tem uma evolução para a cronicidade em torno de 85% (SEEFF, 1997; ALTER et al., 1997a; PURCELL, 1997; ALTER & SEEFF, 2000), a qual resulta em cirrose hepática em aproximadamente 20% dos casos, apresentando potencial para desenvolver hepatocarcinoma em cerca de 1 a 4% destes pacientes por ano (EASL, 1999; DI BISCEGLIE, 1997).

A partir da publicação de KIYOSAWA et al. (1990), a trajetória evolutiva da infecção pelo VHC ficou mais clara, inclusive sua relação com o hepatocarcinoma. Posteriormente, TONG et al. (1995) também reportaram a evolução da infecção aguda pelo VHC para hepatite crônica, desta para cirrose hepática e para hepatocarcinoma, nos períodos de tempo de 13, 20 e 28 anos respectivamente, ratificando os dados de KIYOSAWA et al. (1990).

Entretanto, alguns estudos mostram que a história natural da infecção pelo VHC ainda não é totalmente clara, uma vez que o desenvolvimento inevitável para a cirrose hepática não parece ser uma regra bem definida em todas as populações estudadas, como por exemplo em mulheres irlandesas contaminadas em 1977 e 1978 por imunoglobulina anti-D. Destas, apenas 2% desenvolveram cirrose hepática após 17 anos de seguimento (KENNY-WALSH & IRISH HEPATOLOGY RESEARCH GROUP, 1999). Outra população estudada que tem mostrado tendência a uma menor evolução para cirrose hepática são os usuários de drogas injetáveis (SILINI et al., 1995; OSTAPOWICZ et al., 1999), quando comparados com pacientes transfundidos. Entretanto, TONG et al. (1995), estudando 131 pacientes com hepatite C pós-transfusional, mostraram que a maioria apresentava cirrose hepática e uma boa parte deles evoluíram para óbito em decorrência de complicações relacionadas à cirrose. GORDON et al., (1998), demonstraram que os pacientes cujo modo de transmissão foi pós-transfusional, desenvolveram falência hepática mais frequentemente na infecção pelo VHC.

Na infecção crônica pelo VHC, a maioria irrefutável dos pacientes não apresenta sintomatologia. É consenso que a pior consequência desta infecção é a progressão da fibrose que leva ao desarranjo na arquitetura hepática, deste modo cursando com as complicações relacionadas à hipertensão portal e insuficiência hepatocelular e com potencial para o aparecimento do hepatocarcinoma. Desta forma, o melhor marcador para avaliar a gravidade desta doença é o estadiamento da fibrose hepática (POYNARD et al., 2000)

Em pacientes com cirrose hepática instalada, FATTOVICH et al. (1997) observaram que muitos deles são assintomáticos e parecem gozar de uma longa sobrevida. Este estudo foi um coorte com 384 pacientes europeus, com seguimento por um período de 5 anos, que mostrou uma taxa de 18% dos casos com descompensação da cirrose hepática e 7% com evolução para hepatocarcinoma. A mortalidade no grupo foi de 13,3%, sendo que 9% deles morreram de causas relacionadas à descompensação hepática. O cálculo da probabilidade de sobrevida foi de 91% e 79%, em 5 e 10 anos, respectivamente, a menos que ocorresse descompensação do quadro. Quando esta aconteceu, a sobrevida em 5 anos caiu para 50%. Um estudo francês (SERFATY et al., 1998) mostrou que 25% de 103 pacientes com cirrose desenvolveram complicações em um período médio de 4 anos de seguimento, consistindo de 11 pacientes com hepatocarcinoma e 14 que descompensaram na ausência da neoplasia. A mortalidade foi de 16% no período, todos com causas relacionadas à cirrose.

HU & TONG (1999), acompanhando 112 pacientes americanos por um tempo médio de 4,5 anos, encontraram uma probabilidade cumulativa de descompensação hepática e de desenvolver hepatocarcinoma de 22% e 10%, em 5 anos. Portanto, os estudos mostram que os pacientes com cirrose tem uma evolução lenta e progressiva, porém uma vez desenvolvida a descompensação da cirrose a doença progride mais rapidamente, aumentando a mortalidade.

Mais recentemente, PLANAS et al. (2004) acompanharam por um período médio de 34 ± 2 meses 200 pacientes com cirrose hepática pelo VHC. A inclusão no estudo foi após um primeiro episódio de descompensação da cirrose. Em 57% deles o diagnóstico da cirrose foi realizado apenas no momento da primeira descompensação. A ascite foi a complicação mais frequente (48%), seguida de hemorragia digestiva por hipertensão portal, infecções bacterianas severas e encefalopatia hepática (32,5%, 14,5% e 5%, respectivamente). A probabilidade actuarial de sobrevida em 5 anos foi de 50,8%, e a de desenvolver hepatocarcinoma foi de 29,5% em 5 anos. Os fatores independentes associados a menor sobrevida foram a presença de encefalopatia e ou ascite na primeira descompensação, o escore de Child-Pugh à admissão, a idade do paciente e a presença de mais de uma descompensação no período de seguimento.

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com hepatite crônica pelo VHC apresentaram atividade das transaminases séricas persistentemente dentro da normalidade (ALTER et al., 1999). A história natural destes pacientes ainda não está totalmente clara. ZYLBERBERG et al. (1999a), estudando 23 pacientes com atividade de transaminases persistentemente normal, observaram 20% deles apresentando à biópsia fibrose acentuada ou cirrose, e a maioria com atividade inflamatória moderada. Entretanto, PERSICO et al. (2000), em estudo prospectivo, acompanhando 37 pacientes com biópsias, no início da pesquisa e após 5 anos de seguimento, revelaram resultados histológicos comparáveis no início e término do estudo, e 73% dos pacientes permaneceram com a atividade das transaminases normal durante todo o seguimento.

A história natural da infecção pelo VHC mostra que a doença tem uma importância considerável, pela sua elevada prevalência, porém na grande maioria dos pacientes infectados a doença manifesta-se de uma forma branda, com morbidade e mortalidade insignificante ou talvez com evolução muito lenta. O grande problema é que não

se pode prever os 20 a 30% dos pacientes que desenvolverão cirrose hepática, com suas temíveis complicações.

Este paradoxo na evolução da infecção VHC tem sido motivo de inúmeras pesquisas para tentar elucidar tais dúvidas e talvez responder algumas perguntas dos indivíduos infectados, como: “*eu estou realmente com alguma doença?*” ou “*quando eu vou começar a ter sintomas desta doença?*” ou “*qual a probabilidade de eu morrer com esta doença?*” ou “*eu preciso realmente tratar esta doença?*”. (ALTER & SEEFF, 2000).

SEEFF (2002) em uma revisão, selecionou estudos sobre a evolução desta infecção e os categorizou de acordo com a metodologia da seguinte forma:

- retrospectivos
- prospectivos
- retrospectivos-prospectivos

A evolução para a cirrose hepática variou de acordo com a metodologia aplicada. Em estudos retrospectivos a média do diagnóstico de cirrose foi de 42%, em estudos prospectivos, de 11% e em estudos retro-prospectivos, de 8,5%. O autor reforça que o método ideal para definir a história natural desta doença seria a coorte de uma população com diagnóstico de hepatite aguda pelo VHC, amostragem esta composta de ambos os sexos e de diferentes etnias. O seguimento deveria ser sem tratamento, até um “end point” definido ou até o óbito. Obviamente, é impossível um estudo desta forma, principalmente pelos motivos éticos, como também pela dificuldade no diagnóstico de casos de hepatite aguda oferecida pelas características desta infecção. As diferenças na evolução para a cirrose, encontradas com a classificação dos estudos proposta por SEEFF (2002), são explicadas pelos vieses próprios de cada amostragem. Os estudos retrospectivos são realizados em centros terciários, e a tendência destes hospitais de referência é de atrair pacientes mais graves. Nos estudos prospectivos a falha é que o tempo de seguimento é curto (variação de 8 a 16 anos). Nos estudos retrospectivos-prospectivos o viés é que foram realizados em populações de mulheres jovens à contaminação ou em crianças, ou em jovens drogaditos.

FREEMAN et al. (2001), reforçam a dificuldade em mensurar a progressão da doença em estudos epidemiológicos, pois a infecção é assintomática e caminha em um curso altamente variável. As discrepâncias entre os vários estudos possivelmente são decorrentes das diferentes distribuições dos fatores associados com a progressão mais rápida da doença.

Estes autores nesta revisão dividiram os estudos epidemiológicos em 4 categorias, como segue abaixo:

1. Série de pessoas encaminhadas à clínicas de hepatologia (estudos transversais);
2. Estudos longitudinais em indivíduos com hepatite pós transfusionais (coorte);
3. Série de doadores de sangue (estudos transversais);
4. Estudos comunitários longitudinais (coorte).

A evolução para cirrose hepática em 20 anos apresentou uma média de 21% e 23% nas categorias 1 e 2, respectivamente. Nas categorias 3 e 4, ou seja, em doadores e em coortes de comunidade, apresentou uma média de 4% e 6%, respectivamente. Em nove estudos cuja população era composta de doadores de sangue, analisados por estes autores, a evolução para cirrose em 20 anos variou de 0,8% a 6,5%. Esta revisão mostra que a estimativa da progressão da infecção pelo VHC é altamente variável e é influenciada tanto pela metodologia quanto pela população amostral. A categoria de população que melhor reflete a realidade da progressão para a cirrose é a de coorte comunitário. Os estudos nesta amostragem indicam que as pessoas contaminadas com idade jovem apresentam uma taxa de progressão para cirrose em 20 anos, em torno de 10%. A categoria que mais se aproxima desta é a de doadores de sangue, entretanto estes apresentam a ressalva de serem indivíduos potencialmente sadios.

POYNARD et al. (1997), mostraram uma correlação quase linear da fibrose hepática com a idade à biópsia e com a duração da infecção, e esta correlação não foi observada com o grau de atividade necro-inflamatória. Portanto, concluíram que a fibrose é um marcador da progressão da doença mais representativo que a atividade de necrose e inflamação. Uma forma de calcular a progressão da fibrose é pela maneira indireta, onde se assume que no dia da contaminação a fibrose é inexistente e que a taxa de progressão da fibrose é constante. Desta forma, o cálculo da taxa de progressão da fibrose (TPF) por ano foi feito pela razão entre o Estadio da fibrose e a duração estimada da infecção em anos. As limitações deste método estão na mensuração do tempo de infecção, pois assegura-se que o individuo se contamina na primeira transfusão ou na primeira injeção de droga. Também é possível que alguns pacientes possam apresentar no momento da infecção um certo grau de fibrose, por exemplo, devido ao álcool (POYNARD, 2000). No estudo pioneiro de POYNARD et al. (1997), a média da TPF por ano entre os 1157 pacientes com hepatite

crônica C, com o tempo de duração conhecido, foi de 0,252 (IC 95% = 0,227-0,277). Porém, a TPF anual não foi distribuída normalmente, sendo utilizada a mediana para análises, cujo resultado foi de 0,133 (0,125-0,143). Entretanto, é importante considerar que as populações deste estudo foram de pacientes oriundos de centros de referência e de pacientes incluídos em “trials” para tratamento com interferon.

WALI et al. (1999) observaram uma TPF em sua casuística de 0,09 unidades/ano, porém sua população era composta de pacientes referendados a um hospital terciário. Estes autores não observaram diferenças estatísticas na TPF entre as diversas rotas de contaminação e entre diferentes genótipos do VHC. MATSUMURA et al. (2000), obtiveram como resultados na TPF uma média de $0,12 \pm 0,15$ unidades/ano e observaram diferença estatística entre pacientes transfundidos antes de 30 anos de idade com aqueles transfundidos após esta faixa etária. TANAKA & KIYOSAWA (2000), acompanhando 43 pacientes com hepatite aguda C que se submeteram a biópsias repetidas, encontraram a TPF de 0,11 unidades por ano, não diferindo entre homens e mulheres. No entanto, a TPF foi mais rápida nos pacientes que se contaminaram após os 40 anos de idade (0,14 U/ano) quando comparada com aqueles que se infectaram com idade inferior (0,09 U/ano).

No Brasil, COSTA et al. (2002) observaram uma taxa de progressão da fibrose mais rápida em pacientes que se infectaram com idade acima de 40 anos (mediana de 0,474), quando comparada com aqueles que se contaminaram com idade abaixo (mediana de 0,11). MENDES (2003) encontrou resultados na taxa de progressão da fibrose um valor de 0,1067 ($\pm 0,128$), estudo este realizado em 93 pacientes infectados pelo VHC. MACHADO et al. (2004) observaram um valor mediano da TPF de 0,102, analisando uma população de 41 pacientes com idade média de 39,6 anos.

Na revisão de FREEMAN et al. (2001), em nenhum dos estudos em doadores de sangue foi realizada a análise semi-quantitativa da fibrose hepática, nem o cálculo da progressão da fibrose nesta população. Na maioria dos estudos realizados em doadores de sangue o estadiamento da fibrose foi subestimado, pois a valorização dos achados histopatológicos era pela atividade necro-inflamatória ou pela presença de cirrose (ESTEBAN et al., 1991; YUKI et al., 1994; IRVING et al., 1994; SHAKIL et al., 1995; PRIETO, et al., 1995; SALMERON et al., 1996; CONRY-CANTILENA et al., 1996; ALTER et al., 1997).

Atualmente, vários estudos sugerem alguns fatores que parecem ter influência na progressão da hepatite pelo VHC. Postulam-se os seguintes fatores virais: carga viral, genótipo do VHC, multiplicidade de quasispécies. Os fatores do hospedeiro são: idade do paciente quando ocorreu a infecção, duração da infecção, sexo, deficiência imune, susceptibilidade genética, co-infecção com outros vírus (vírus da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana), co-morbidades como hemocromatose, sobrecarga de ferro, diabetes mellitus ou obesidade e esquistossomose. Fatores ambientais: alcoolismo crônico, dieta, cigarro, medicamentos, hepatotoxinas estabelecidas e contaminantes ambientais (BELLENTANI et al., 1999; HOURIGAN et al., 1999; MARTINOT-PEIGNOUX et al., 1999; ALTER & SEEFF, 2000; DI BISCEGLIE, 2000; KHAN et al., 2000; WALSH & ALEXANDER, 2000; POWELL et al, 2000; SHIVAKUMAR & JACOB, 2000; SERFATY et al., 2001; ZYLBERBERG et al., 2002; THORBURN et al., 2002, DIWAKARAN et al., 2002, BATALLER, NORTH, BRENNER, 2003; ROMERO-GOMEZ et al., 2004; FARTOUX et al. 2005).

Portanto, a infecção pelo VHC é uma doença caracterizada por um início silencioso e raro de ser identificado na maioria dos pacientes, mesmo com sua elevada prevalência. Apresenta também uma alta taxa de persistência viral, sendo a infecção crônica assintomática na maioria dos casos e com potencial para desenvolver doença hepática terminal, como na evolução de hepatite crônica para cirrose hepática e para hepatocarcinoma. Em decorrência destas características, a sua história natural não é tão precisa e clara, motivando a continuidade de estudos.

Considerando-se a importância da infecção pelo VHC e pelo exposto acima, vê-se que é extremamente importante um melhor conhecimento de sua história natural, com suas possíveis implicações epidemiológicas, patogênicas e na terapêutica. Há uma lacuna no entendimento da evolução da fibrose devido a sua variabilidade e dependência da população estudada, bem como da escassez de estudos, particularmente no Brasil. Portanto, o interesse pelo maior conhecimento da associação da progressão da fibrose hepática nesta infecção, relacionando-os com os vários fatores de risco implicados na patogênese da infecção pelo VHC, pode levar-nos a uma maior compreensão da mesma, em seus diferentes estádios, na região em que atuamos.

2. Objetivos

- Conhecer a taxa de progressão da fibrose hepática em doadores de sangue da região de Botucatu infectados pelo vírus da hepatite C.
- Estimar o tempo de progressão para a cirrose em pacientes com os diversos Estádios da fibrose.
- Pesquisar a associação entre os diversos fatores de risco da doença, de sua evolução e estadiamento.
- Verificar quais fatores de risco podem influenciar na gravidade da hepatite C.

3. Casuística e Métodos

3.1 Casuística

Para este estudo transversal foram selecionados 142 pacientes, portadores do VHC, entre outubro de 1997 e abril de 2001. Estes pacientes eram doadores voluntários de sangue do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Hemonúcleo do Hospital Amaral de Carvalho, da cidade de Jaú, estado de São Paulo, portanto uma população homogênea e bem definida. Estes pacientes foram encaminhados para o ambulatório de hepatites virais da disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, para serem investigados e acompanhados.

Critérios de inclusão:

- Doadores de sangue que apresentaram a reação positiva para o anti-VHC ELISA e a presença do RNA do VHC no soro.
- Presença de biópsia hepática realizada na inclusão do estudo, com fragmento interpretável (com pelo menos 1cm de extensão).
- Presença de conhecimento de fator de risco para esta infecção para estimar o tempo da infecção pelo vírus C.

Critérios de exclusão:

- Os pacientes com presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs).
- Os pacientes com presença do anticorpo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- Tratamento prévio com anti-virais, anteriormente a biópsia hepática.
- Presença de outras doenças hepáticas (hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, doença de Wilson, etc.).

3.2 Métodos

Os pacientes cujos testes sorológicos para o anti-VHC (ELISA, Abbott Chicago - segunda ou terceira geração) foram repetidamente positivos, submeteram-se a um protocolo clínico e laboratorial. A entrevista e o preenchimento do referido protocolo foram realizados pelo autor.

O protocolo constava de: dados de identificação, fatores de risco para contágio pelo VHC, dados clínicos de doença hepática crônica e dados laboratoriais bioquímicos e sorológicos.

Os prováveis fatores de risco para a infecção pelo VHC investigados foram :

- Idade e sexo.
- Uso de drogas injetáveis (UDI).
- Uso de drogas inalatórias (UDIIn).
- Uso de energisantes ou anabolisantes, cuja aplicação ocorreu com compartilhamento de seringas ou com seringas de vidro.
- Transfusões sanguíneas ou de hemoderivados, antes e depois de 1993.
- Tatuagens.
- Antecedentes cirúrgicos (abdominal, cardiotorácico, ginecológica, ortopédica e de trauma).
- Ocupação profissional na área de saúde.
- Antecedentes sexuais de risco (promiscuidade, sexo com prostitutas, homossexualismo).
- Contatos com familiares e grupos de risco com infecção pelo VHC.
- Outros, como: tratamento dentário de canal, acupuntura, internações prolongadas, atendimentos em pronto-socorro por trauma, compartilhamento de objetos pessoais.

Foi avaliada a duração da infecção pelo VHC. Este intervalo de tempo foi calculado levando-se em conta a data do primeiro contato com um fator de risco conhecido para a aquisição da infecção e o ano da inclusão no estudo.

Idade do doador na ocasião da contaminação pelo VHC.

Do protocolo também constavam informações sobre hábitos, como o tempo de ingestão e a dose diária de álcool, sendo esta classificada de acordo com a quantidade diária

ingerida (abstêmios, até 40 gramas por dia, de 40 a 80 gramas por dia e mais que 80 gramas de álcool por dia).

Os dados referentes à sintomatologia foram minuciosamente preenchidos, como também dados de antecedentes patológicos e de exame físico.

Em todos os pacientes foram realizados exames bioquímicos. Entre outros, constavam os de dosagem da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transpeptidase (GGT), eletroforese de proteínas, bilirrubinas, como também exames de coagulação e hematológicos. Estes exames bioquímicos foram processados no Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina de Botucatu, com os seguintes aparelhos de automatização: Cobas Mira S, RAXT e o RA1000.

Também foi realizada a coleta de 10 mililitros de sangue por venóclise, em tubo a vácuo com gel separador, com posterior retirada do soro e armazenagem em freezer a -80 graus centígrados, até a realização da determinação do RNA do VHC por PCR, e genotipagem do vírus em estudo.

Algumas variáveis foram classificadas para uma avaliação mais precisa. As atividades da AST e da ALT foram classificadas em 3 categorias: A primeira, com o resultado até uma vez o LSN; a segunda, até três vezes o LSN; a terceira, acima de três vezes o LSN. O resultado da GGT também foi classificado de acordo com o mesmo critério.

A provável duração da infecção foi classificada em 3 categorias: de 0 a 10 anos, de 11 a 20 e acima de 20 anos. A idade do doador na ocasião da contaminação foi classificada em 4 categorias: uma com aqueles menores de 10 anos de idade, outra com os de idade entre 11 e 20 anos, outra com idade entre 21 e 30 anos e os com idade superior a 30 anos.

Para os pacientes que apresentaram no interrogatório mais que um fator de risco para a aquisição da infecção, primeiramente consideramos a rota originária da contaminação, o passado de transfusão de sangue ou hemocomponentes ou o uso de seringas compartilhadas; em segundo, o uso de cocaína inalatória ou a realização de tatuagens e, por último, o passado de grandes cirurgias.

Foi calculada a taxa de progressão da fibrose (TPF) por ano, definida pela razão entre o Estádio da fibrose em unidades (Fibrose 0 a 4) e a duração estimada da infecção em anos (POYNARD et al., 1997).

$$\text{TPF} = \frac{\text{Estadio da Fibrose (escore METAVIR)}}{\text{Duração da Infecção (anos)}}$$

A expectativa da evolução para cirrose foi calculada pela razão: 4/TPF (4 = estadio da fibrose igual a cirrose). Os pacientes que apresentaram o estadio 0 (ausência de fibrose) foram considerados como tendo uma TPF similar ao valor mais baixo encontrado entre os pacientes.

3.3 Avaliação Histopatológica

Os procedimentos de coleta do material de biópsia foram realizados ambulatorialmente, por punção com agulha tipo Menghini ou “Tru-cut”, e os pacientes ficaram em observação por um período mínimo de 4 horas. Os fragmentos foram considerados adequados para a análise quando presentes pelo menos 8 espaços-porta, ou com pelo menos 1 cm. de extensão. Foram realizadas as colorações de rotina para todas as lâminas (Hematoxilina-eosina, Reticulina, Tricrômio de Masson).

Além da análise diagnóstica de rotina, todas as lâminas foram revisadas por uma experiente patologista e pelo autor em um mesmo período de tempo.

Os critérios utilizados para a classificação das hepatites crônicas foram os preconizados por DESMET et al. (1994) e modificados por GAYOTTO & COMITÉ SBP/SBH (1999). No estadiamento da fibrose foi utilizado o escore METAVIR (POYNARD et al, 1997, POYNARD et al., 2000).

Segundo estes critérios, foram determinados:

- O estadiamento histológico das lesões hepáticas, isto é, a avaliação das alterações estruturais, realizando-se a semi-quantificação de 0 a 4 (classificação METAVIR):
 - 0 = arquitetura lobular normal.
 - 1 = expansão fibrosa dos espaços-porta, sem septos. (fig. 4).
 - 2 = expansão fibrosa com septos (raros septos). (fig. 3).
 - 3 = presença de numerosos septos, com preservação parcial da arquitetura. (fig.2).
 - 4 = cirrose. (fig. 1)

- A gradação de 0 a 4 da atividade necro-inflamatória das regiões (COMITÊ SBP/SBH):

Portal:

- 0 = raros linfócitos portais.
- 1 = aumento discreto dos linfócitos portais.
- 2 = aumento moderado dos linfócitos.
- 3 = aumento acentuado dos linfócitos.
- 4 = aumento muito acentuado dos linfócitos portais.

Peri-portal:

- 0 = ausência de lesões de interface.
- 1 = extravasamento de linfócitos para a interface (“spill over”).
- 2 = necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços porta).
- 3 = necrose em saca-bocados moderada.
- 4 = necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta.

Lobular:

- 0 = hepatócitos normais.
- 1 = alterações discretas dos hepatócitos (raros focos de necrose e eventualmente infiltrado linfo-histiocitário e raros focos de necrose).
- 2 = necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios.
- 3 = necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluenta.
- 4 = necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, associada à necrose confluenta extensa ou múltipla.

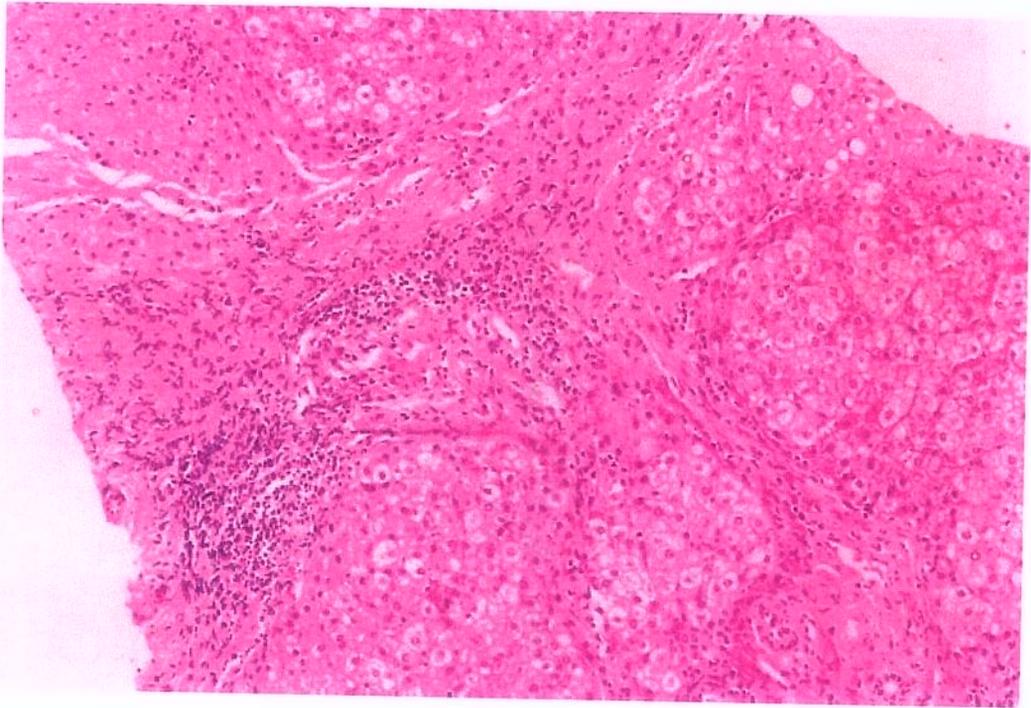


Figura 1 – Material de Biópsia Hepática corado por HE (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): **Estadiamento 4.**

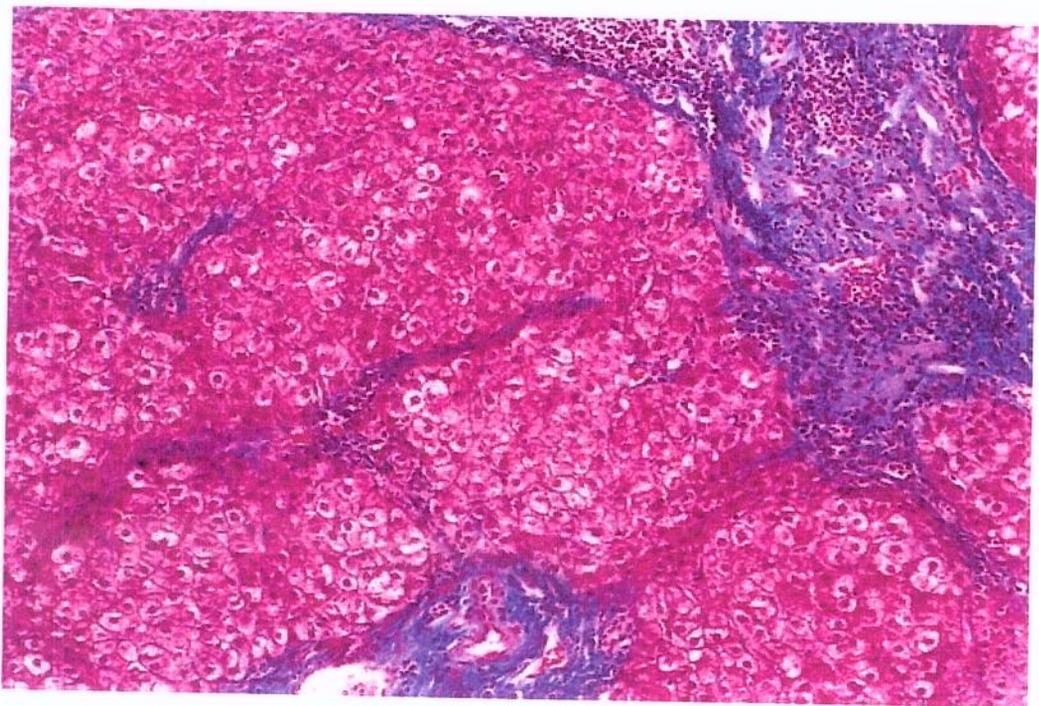


Figura 2 – Material de Biópsia Hepática corado por Masson (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): **Estadiamento 3.**

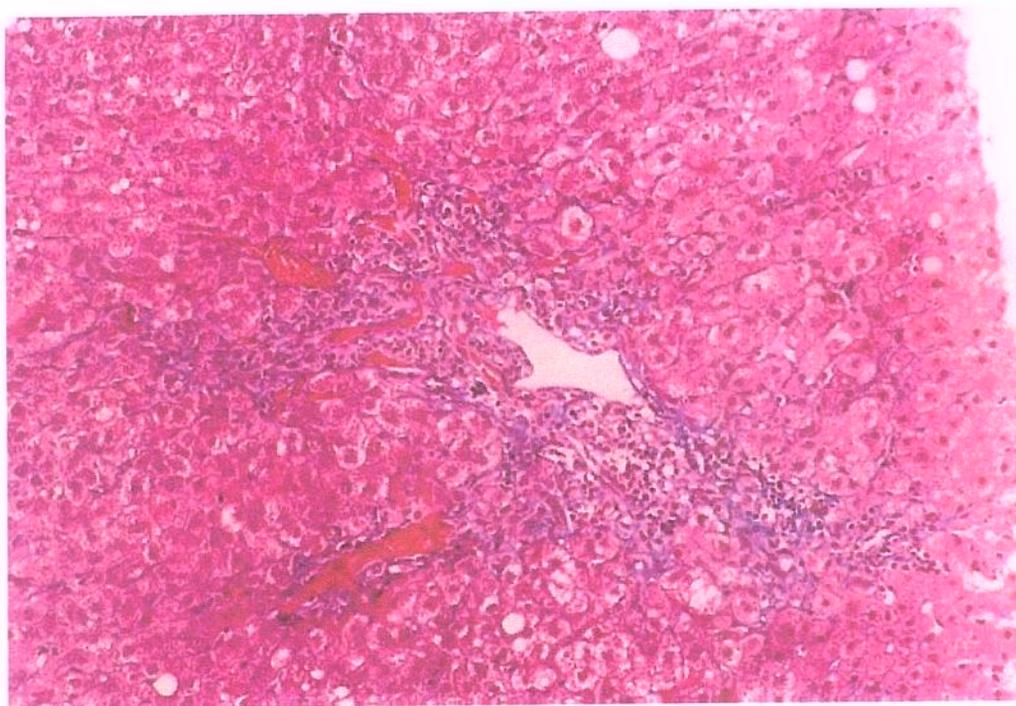


Figura 3 – Material de Biópsia Hepática corado por Masson (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): **Estadiamento 2.**

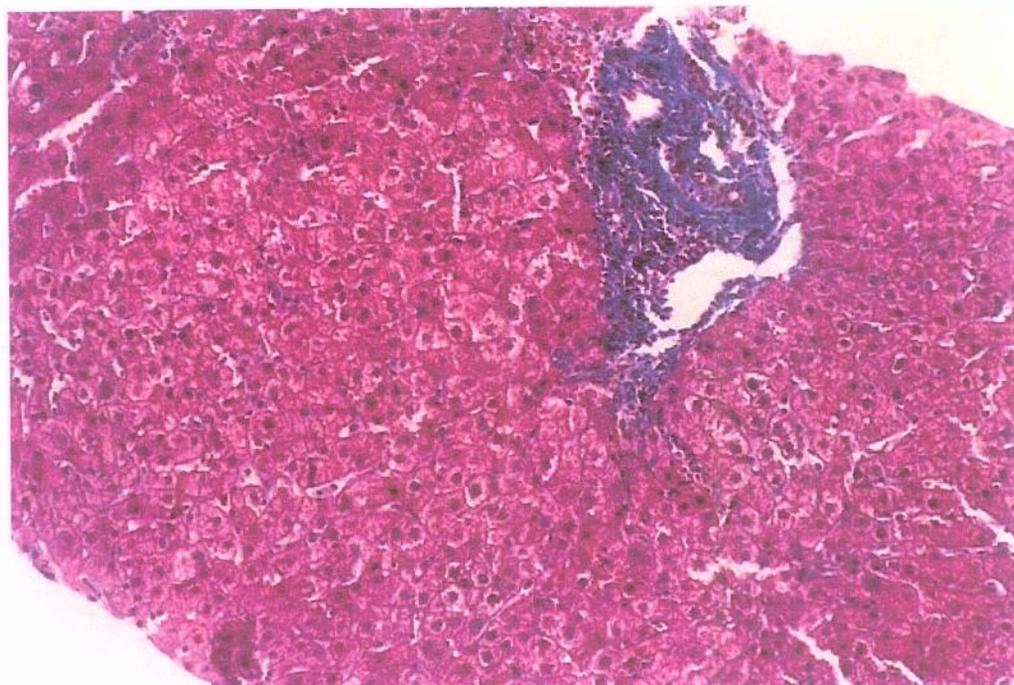


Figura 4 – Material de Biópsia Hepática corado por Masson (10X). Classificação histológica: Escore fibrose: METAVIR, (POYNARD et al.,1997) – Atividade necro-inflamatória: classificação SBP/SBH, (GAYOTTO et al., 2000 –): **Estadiamento 1.**

3.4 Método da Genotipagem do VHC

Foi utilizada a técnica de hibridização reversa através do Kit INNO-LiPA II (Innogenetics, NV; Belgica) (STUYVER et al., 1996). Este método determina os 6 genótipos do VHC e seus subtipos, de uma maneira fácil e rápida. O ensaio é baseado nas variações encontradas na região 5'NC dos diferentes genótipos do VHC.

3.4.1 Amplificação da Região 5'NC do VHC

Inicialmente foi realizado o preparo da amostra, para o isolamento do RNA viral. Em seguida, foi processada a síntese do DNA complementar (c-DNA) e posteriormente realizada a primeira amplificação por PCR, para que fosse feita a análise do produto da PCR em gel de agarose a 2%, com a intenção do aparecimento de uma banda específica para o VHC de aproximadamente 300 pares de bases. Quando a quantidade do produto não foi suficiente, uma segunda amplificação foi necessária (“nested”).

3.4.2 Método da Hibridização Reversa

O método realizado foi o da hibridização reversa, através do “kit” INNO-LiPA II (Innogenetics M.V.; Belgica). O procedimento da genotipagem foi iniciado pela tomada de 2 amostras de 10 µl do produto amplificado pela PCR e de 10 µl do controle negativo. Em seguida, foi realizada a denaturação e a hibridização.

Após a fase da hibridização, foi realizada a lavagem das canaletas com 2 µl de uma solução especial por 10 a 20 segundos, à temperatura ambiente. Na hibridização ocorre uma ligação com os híbridos biotinilados, que resulta num precipitado lilás ou marron. Estas ligações surgem apenas quando acontece uma combinação perfeita entre o “probe” e o produto da PCR biotinilado. Para leitura do resultado utilizou-se um gabarito fornecido pelo fabricante do “kit”. O resultado final foi determinado com o uso de uma tabela que contém o padrão de bandas de tipos e subtipos do VHC, possíveis de serem detectados por este “kit”. Os tipos e subtipos detectáveis são: 1a, 1b, 1 a/1b, 1, 2a/2c, 2b, 2, 3a, 3b, 3c, 3, 4a, 4b, 4c/4d, 4e, 4f, 4h, 4, 5a e 6a.

3.5 Métodos Estatísticos

As variáveis categóricas foram analisadas através de tabelas de frequências absolutas e relativas. Nas variáveis contínuas, foi utilizada estatística descritiva com valores de média com desvio padrão e de mediana, esta com os valores dos intervalos inter-quartis e dos extremos.

Para verificar a presença de associação entre o estadiamento da fibrose e as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado (χ^2). Quando os valores esperados foram menores que 5, utilizou-se o Teste Exato de Fisher, sendo considerada significativa a associação quando o p-valor $\leq 0,05$.

Para verificar se existe associação entre a taxa de progressão da fibrose e as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado (χ^2). Quando os valores esperados foram menores que 5, utilizou-se o Teste Exato de Fisher, sendo considerado significativa a associação quando o p-valor $\leq 0,05$.

Quando as variáveis foram medidas de forma contínua, para verificar diferença entre cada variável, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney (ou teste de Wilcoxon), que compara dois grupos em função da soma dos postos das observações. Quando a comparação é feita com mais de dois grupos utiliza-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Quando a diferença entre os grupos for significativa (p-valor $\leq 0,05$), foi feita a comparação entre os grupos dois a dois. Os grupos foram considerados estatisticamente diferentes quando o p-valor do teste aplicado foi $\leq 0,05$.

Para os dados não paramétricos, foi utilizado o gráfico de 5 pontos de Tukey. Neste tipo é plotada uma “caixa” cujas linhas superior e inferior representam os valores dos quartis 3 e 1, sendo que a linha de dentro da caixa corresponde à mediana; os limites superior e inferior das barras representam, respectivamente, os valores dos percentis 95 e 5 da amostra.

O coeficiente de correlação de Spearman (não paramétrico) foi utilizado para verificar a existência de correlação entre o Estadio da fibrose e a atividade necro-inflamatória nos compartimento portal e peri-portal. Na análise destas correlações, os pacientes foram categorizados de acordo com a ingestão de álcool (abstêmios, ingesta até 80 gramas por dia e ingesta acima de 80 gramas por dia). O coeficiente de Spearman assume valores de -1 a $+1$.

Quanto mais próximo de zero, menos correlacionadas estão as variáveis, e quanto mais próximo de 1 ou -1, mais correlacionadas estão as variáveis.

Foi utilizada análise de regressão linear da taxa de progressão da fibrose com a idade à infecção. Para a validação da equação, utilizou-se o teste de coeficiente de concordância de Kendall (variação de -1 a 1), que baseia-se no número de pares concordantes e no número de pares discordantes. (KENDALL, 1938).

Para a análise das variáveis que influenciam na resposta gravidade da hepatite C, dada pela variável estadio da fibrose (0, 1 e 2 = não progressão da fibrose; 3,4 = progressão da fibrose), utilizou-se a análise de regressão logística univariada e multivariada, para a resposta dicotômica (modelo logito). Depois de feita a análise de regressão logística univariada, foi utilizado o procedimento “Stepwise” para selecionar as variáveis que melhor explicam a variável resposta progressão da fibrose.

O programa computacional utilizado foi o “The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)”, versão 6.12. SAS Institute Inc, 1989-1996, Cary, NC, USA.

4. Resultados

4.1 Características da População Estudada

Dos 142 pacientes estudados, 120 eram homens (84,5%), com uma idade média de 38,6 ($\pm 7,6$) anos e com mediana de 38 anos (“range” = 20 a 60 anos). Os pacientes apresentaram elevação média de GGT, AST e ALT acima do normal de 1,56, 1,63 e 2,94 vezes, respectivamente. A idade mediana à contaminação foi de 19 anos (16 a 24 anos) e apenas 1 paciente se contaminou após os 40 anos de idade. A TPF não teve uma distribuição normal e a sua mediana foi de 0,086 unidade de fibrose Metavir/ano (tabela 1).

Tabela 1: Características da população estudada

Parâmetro	Média	Mediana
Idade à inclusão (anos)	38,66 \pm 7,6	38 anos (34 - 44)
Idade à contaminação (anos)	19,93 \pm 7,5	19 anos (16 - 24)
Sexo (M/F)	120/22	
Tempo de infecção (anos)	18,8 \pm 6,9	20 anos (15 - 22)
GGT (nº- de vezes acima LSN)	1,56 \pm 1,95	0,96 (0,58 - 1,8)
AST (nº- de vezes acima LSN)	1,63 \pm 1,26	1,2 (0,75 - 2,05)
ALT (nº- de vezes acima LSN)	2,94 \pm 2,40	2,23 (1,3 - 3,9)
TPF	0,102 \pm 0,070	0,086 (0,05 - 0,142)
Expectativa de evolução p/ cirrose (anos)	60,197 \pm 45,90	46,31 (28,16 - 80)

GGT = gama glutamil transpeptidase ; AST = aspartato aminotransferase ; ALT = alanina aminotransferase ; TPF = taxa de progressão da fibrose ; LSN = limite superior do normal

4.1.1 Resultados dos Exames Bioquímicos

A distribuição dos pacientes quanto aos resultados da ALT, AST e GGT categorizadas de acordo com o número de vezes acima do limite superior da normalidade (LSN) está representada na figura 5.

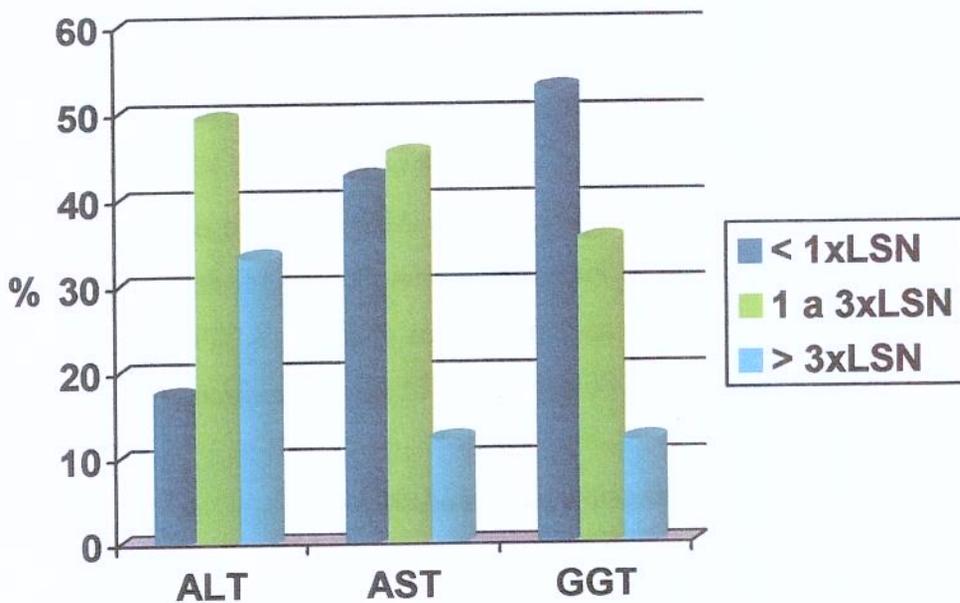


Figura 5 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes quanto aos resultados da ALT, AST e GGT categorizadas de acordo com: 1x LSN ; 1 a 3 x LSN e > 3x LSN

4.1.2 Resultados da Análise Histológica dos Pacientes

O estadiamento da fibrose hepática nos 142 pacientes revelou que 75 (52,8%) ou não apresentaram fibrose ou apresentaram-na em um estadio pouco avançado (F0=6,3%, F1=46,5%). Trinta e dois pacientes (22,5%) foram incluídos no estadio 2. No estadio 3, 25 pacientes (17,6%), e no estadio 4 (cirrose) 10 pacientes (7,04%). A atividade necro-inflamatória no compartimento portal foi ausente em 3%, discreta (grau 1) em 25%, moderada (graus 2 e 3) em 46% e intensa (grau 4) em 25%. No parênquima foi graduada 0 em 17%, 1 em 41%, 2 em 31% e 3 em 10%. No compartimento peri-portal, foi grau 0 em 18%, grau 1 em 26%, grau 2 em 41% e grau 3 em 14%; em nenhum caso foi graduado como 4 (Figura 6).

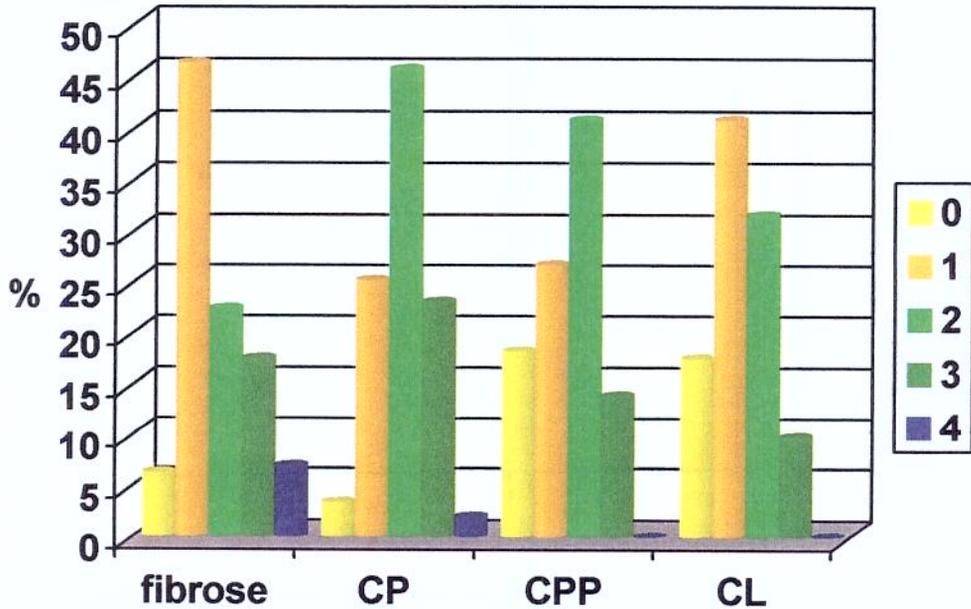


Figura 6 – Representação gráfica dos pacientes quanto à análise histológica semi-quantitativa do estadiamento da fibrose (classificação METAVIR), e da atividade necro-inflamatória nos compartimentos portal, peri-portal e lobular (classificação SBH/SBP).

4.1.3 Análises de Correlações entre a Fibrose e a Atividade Necro-Inflamatória Distribuída de acordo com a Ingestão de Álcool Categorizada

Nas figuras abaixo (7 a 12), foi observada a existência de uma correlação linear significativa entre o estadio da fibrose e a atividade inflamatória nos compartimentos portal e peri-portal (CP e CPP, respectivamente) categorizados de acordo com a ingestão de álcool. Foi observada nos pacientes abstêmios uma correlação linear significativa entre o estadio e a atividade inflamatória no CP, porém esta não foi tão forte ($r=0,576$). A correlação entre o Estadio com a atividade inflamatória no CPP foi mais forte ($r=0,741$). Encontramos resultados semelhantes da correlação entre o Estadio com a atividade inflamatória no CP ($r=0,524$) e no CPP ($r=0,637$), nos pacientes com ingestão até 80 gramas por dia de álcool. Nos indivíduos com ingestão maior que 80 gramas por dia, esta correlação foi de: no CP ($r=0,611$) e no CPP ($r=0,636$). Para verificar concordância entre o estadio da fibrose e a atividade inflamatória nos CP e CPP foi calculado o coeficiente de kappa. Em todas as análises os resultados foram abaixo de 0,40, indicando, portanto, uma fraca concordância.

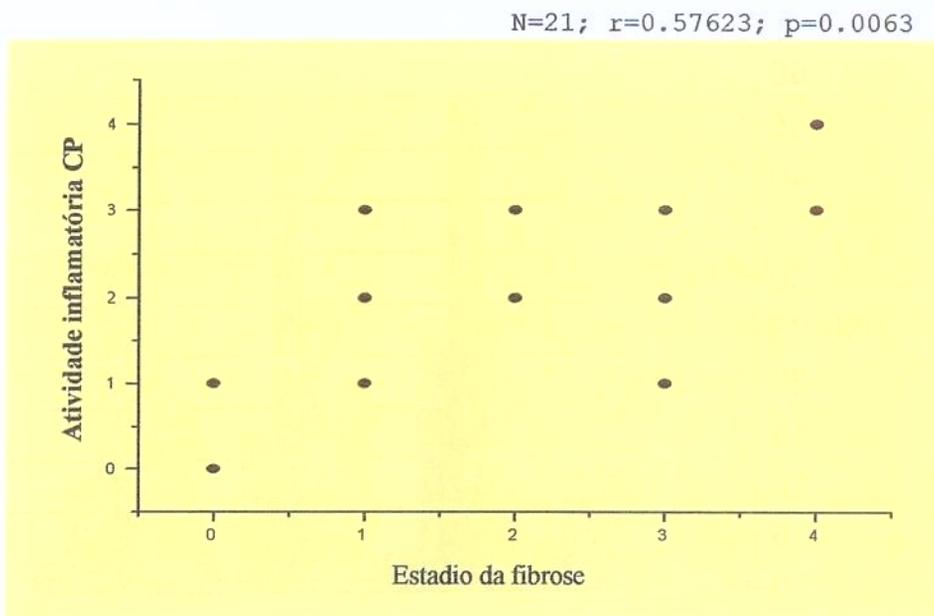


Figura 7 – Representação gráfica da correlação entre o Estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – CP (classificação SBP/SBH), em pacientes abstêmios.

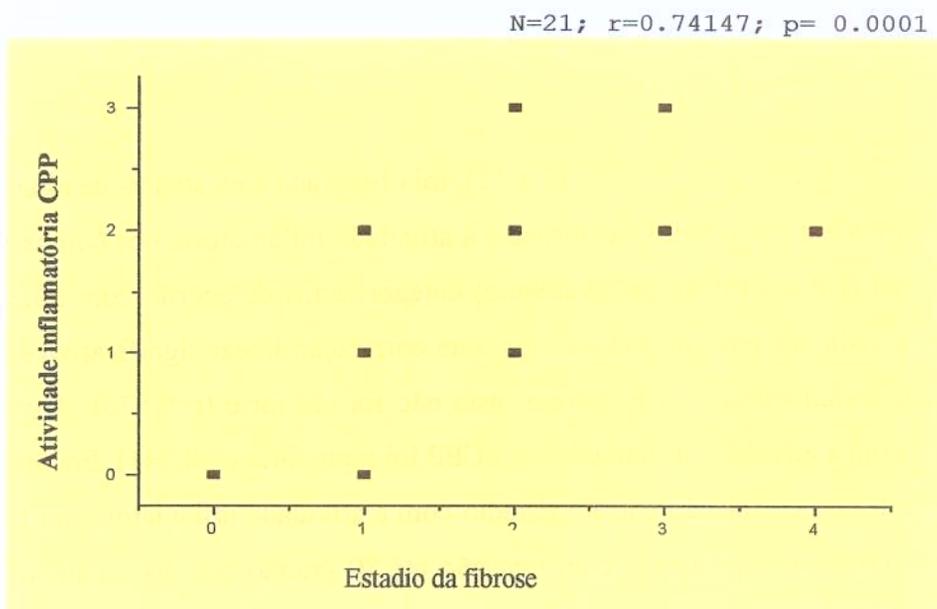


Figura 8 – Representação gráfica da correlação entre o Estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Peri-portal – CPP (classificação SBP/SBH), em pacientes abstêmios.

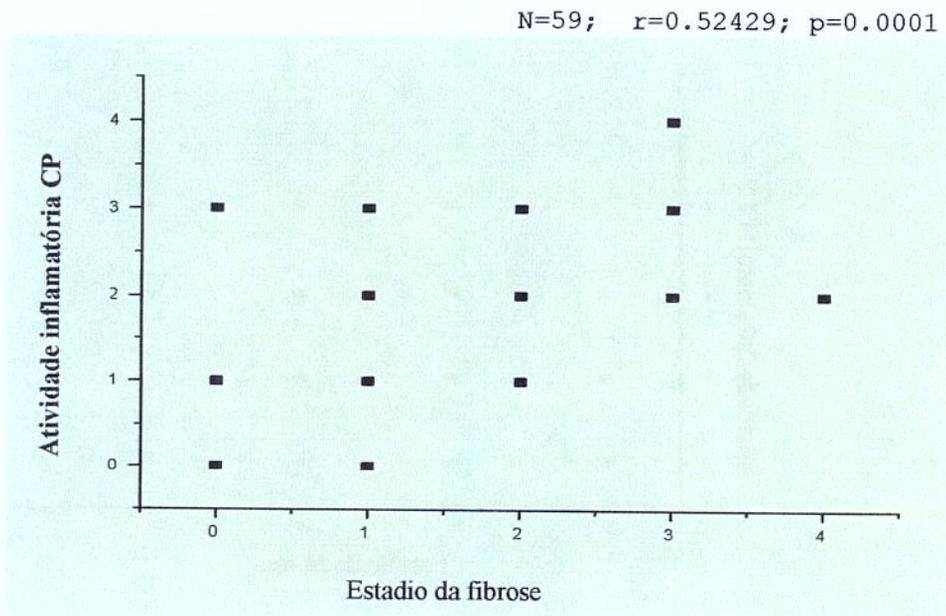


Figura 9 – Representação gráfica da correlação entre o Estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – CP (classificação SBP/SBH), em pacientes com ingestão de álcool até 80 gramas por dia.

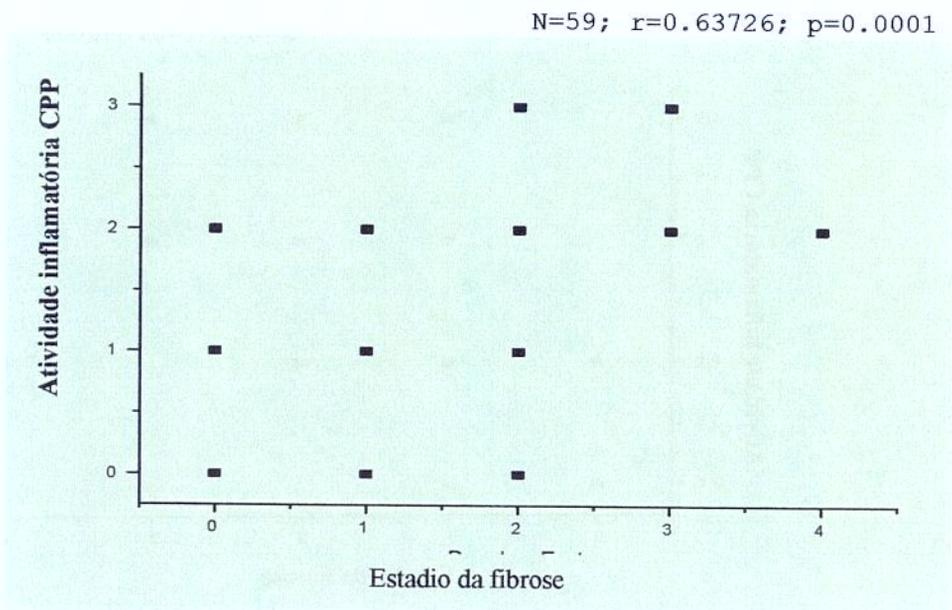


Figura 10 – Representação gráfica da correlação entre o Estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Peri-portal – CPP (classificação SBP/SBH) em pacientes com a ingestão de álcool até 80 gramas por dia.

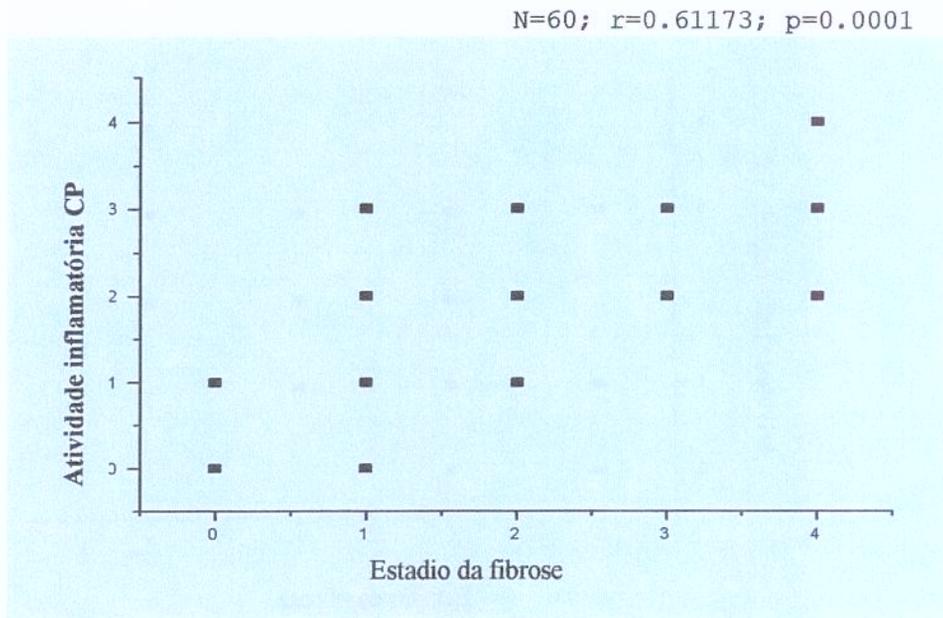


Figura 11 – Representação gráfica da correlação entre o Estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – CP (classificação SBP/SBH) em pacientes com ingestão de álcool maior que 80 gramas por dia.

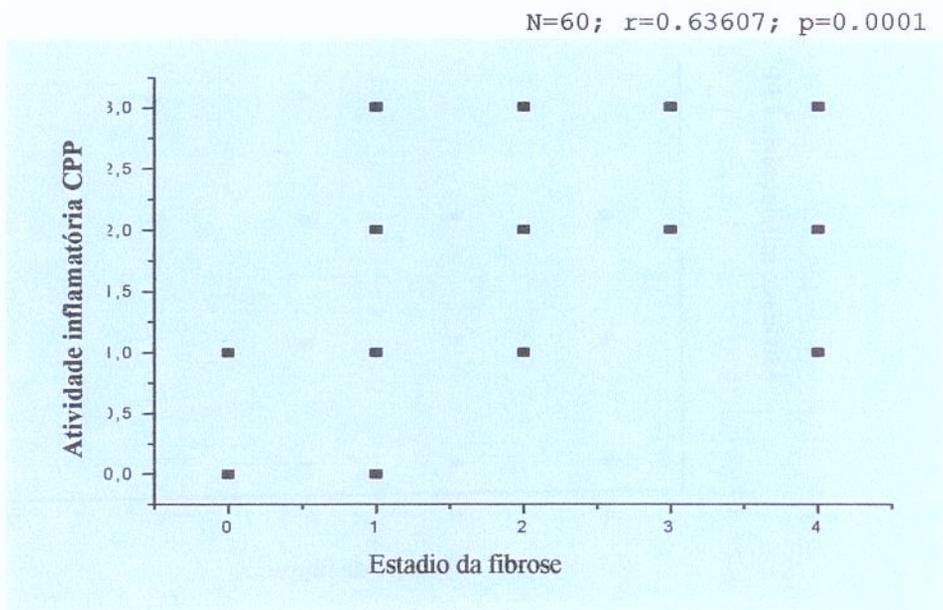


Figura 12 – Representação gráfica da correlação entre o Estadio da fibrose (classificação METAVIR) e a atividade necro-inflamatória no Compartimento peri-portal – CPP (classificação SBP/SBH) em pacientes com ingestão de álcool maior que 80 gramas por dia.

4.1.4 Distribuição dos Genótipos do VHC

A genotipagem do VHC foi realizada em 90 dos 142 pacientes. Foi observado o genótipo 1 em 48,9% deles, o genótipo não-1 em 51,1%, com uma maior predominância (46,6%) do genótipo 3a. Dentre o genótipo 1, o subtipo 1a foi o mais encontrado, em 22,4%, e o subtipo 1b em 17,8%. Na figura 13, está representada a distribuição dos pacientes quanto aos genótipos agrupados do VHC (genótipos 1, 2 e 3).

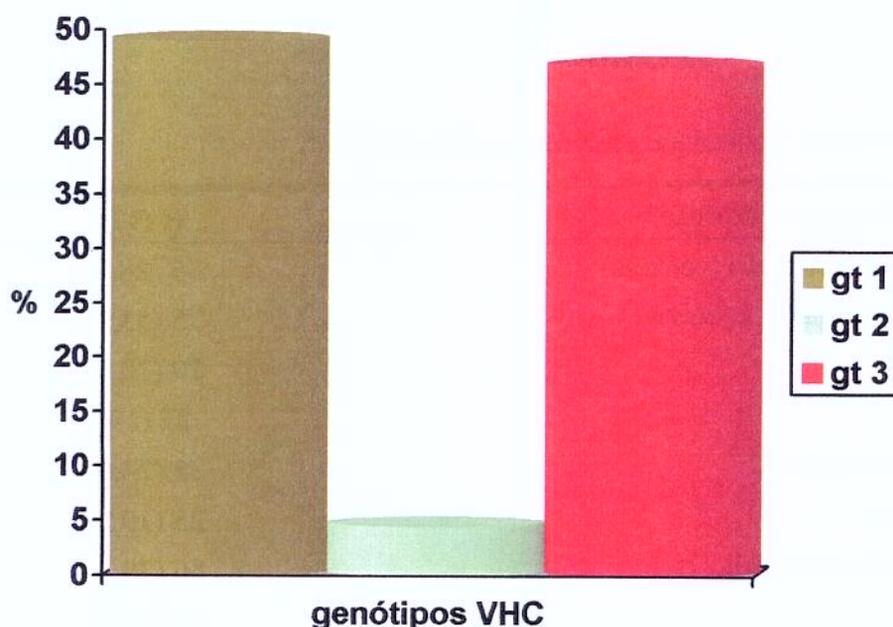


Figura 13 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes quanto aos genótipos agrupados do VHC.

4.1.5 Rotas de Contaminação do VHC

Na tabela 2 estão relacionadas as rotas de contaminação da infecção pelo VHC. Deve-se mencionar que vários pacientes apresentaram mais de 1 fator de risco para a contaminação viral. Setenta e nove pacientes tinham apenas um fator de risco para essa contaminação, 39 pacientes tinham dois fatores de risco, 22 tinham três e 2 pacientes tinham

mais que 3 fatores de risco. Salientamos que mais de um fator de risco foi representado pelo uso de drogas injetáveis, drogas inaladas e tatuagem, e os pacientes foram freqüentemente expostos a estas rotas de contaminação ao mesmo tempo. Merece destaque, entre as rotas de contaminação, o uso freqüente, recentemente descrito, de um tipo de droga considerada energética, injetada de um forma não segura, ou seja, compartilhando seringas ou usando seringas indevidamente esterilizadas (SILVA et al., 2001). Muitos dos pacientes com passado cirúrgico, incluídos nesta amostra, apresentaram uma outra rota para a contaminação pelo VHC. Todos os pacientes com comportamento sexual de risco apresentaram uma outra rota de contaminação.

Tabela 2 – Fatores de risco para a infecção pelo VHC

Fatores de risco para infecção*	N (%)
Uso de drogas injetáveis (cocaína)	36 (25,3)
Uso de gluconergan® injetável	75 (53,9)
Transfusões	29 (20,7)
Tatuagem	27 (19)
Promiscuidade sexual	35 (24,6)
Doença sexual	25 (19,2)
Uso de cocaína inalatória	56 (39,4)
Cirurgias	34 (24,2)

* vários fatores podem estar associados

4.2 Taxa de Progressão da Fibrose – Análises de Associações

A Taxa de Progressão da Fibrose (TPF) não apresentou diferença significativa entre as diversas variáveis categóricas como gênero, ingestão de álcool, genótipo do VHC e rota de contaminação (tabela 3).

Tabela 3 – Comparação entre as medianas categóricas da TPF em doadores de sangue com infecção pelo VHC.

Variável	Categoria (n)	TPF (mediana)	p-value
Sexo	Masculino (120)	0,100	MW = 0,117
	Feminino (22)	0,062	
Ingestão de álcool	0 g/dia (21)	0,080	KW = 0,583
	Até 40 g/dia (40)	0,079	
	40 a 80 g/dia (19)	0,083	
	>80 g/dia (60)	0,100	
Transfusão	Sim (29)	0,085	MW = 0,120
	Não (111)	0,107	
Droga injetável	Sim (36)	0,083	MW = 0,715
	Não (106)	0,090	
Genótipo	Não-1 (46)	0,095	MW = 0,638
	1 (44)	0,095	

TPF = taxa de progressão da fibrose ; MW = Mann Whitney ; KW = Kruskall Wallis

Na figura 14 é ilustrada a TPF distribuída de acordo com a idade à contaminação e com a comparação dos grupos dois a dois. Observamos que os grupos de pacientes com idade à contaminação menor que 10 anos e entre 11 a 20 anos não apresentaram diferença significativa (mediana da TPF 0,038 versus 0,066, respectivamente), como também os pacientes contaminados com idade entre 21 e 30 e acima de 30 anos (mediana da TPF 0,100 versus 0,156, respectivamente). As demais comparações mostraram diferença significativa.

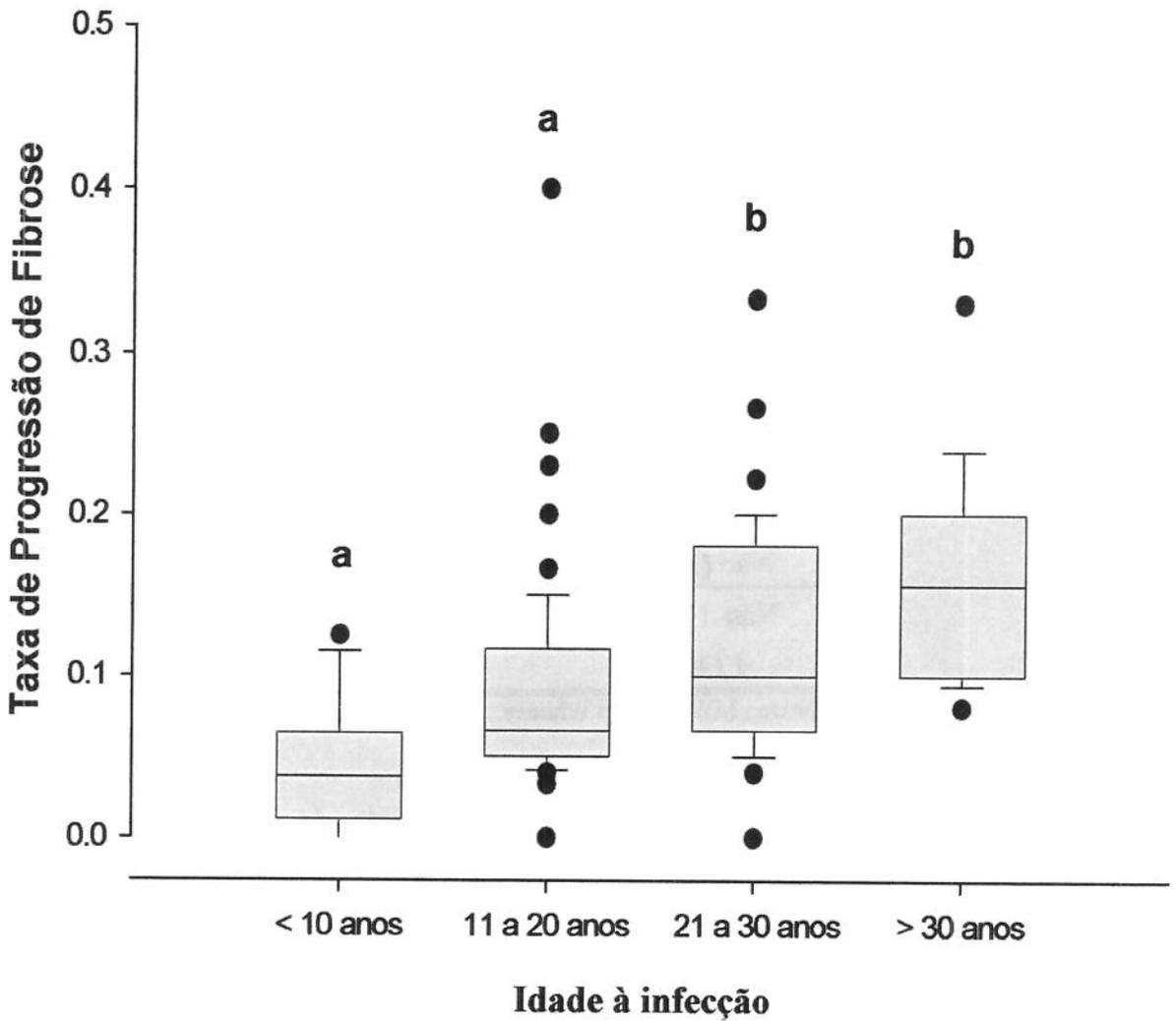


Figura 14 – Mediana e “box plot” da expectativa da TPF distribuída de acordo com a idade à infecção categorizada, pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,001$). Comparação dos grupos dois a dois pelo método de Dunn (medianas com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes).

Na figura 15 mostramos a expectativa da evolução para a cirrose hepática em anos. Suas medianas, distribuídas de acordo com a idade à infecção (<10; 11-20; 20 – 30 e >30 anos), foram de 105, 60,40 e 25 anos, respectivamente. A análise de comparação dos grupos 2 a 2 também está demonstrada nesta figura. O valor mais baixo da TPF encontrado entre os pacientes foi de 0,022, e o valor da TPF considerado para os pacientes com estadio 0 foi de 0,02.

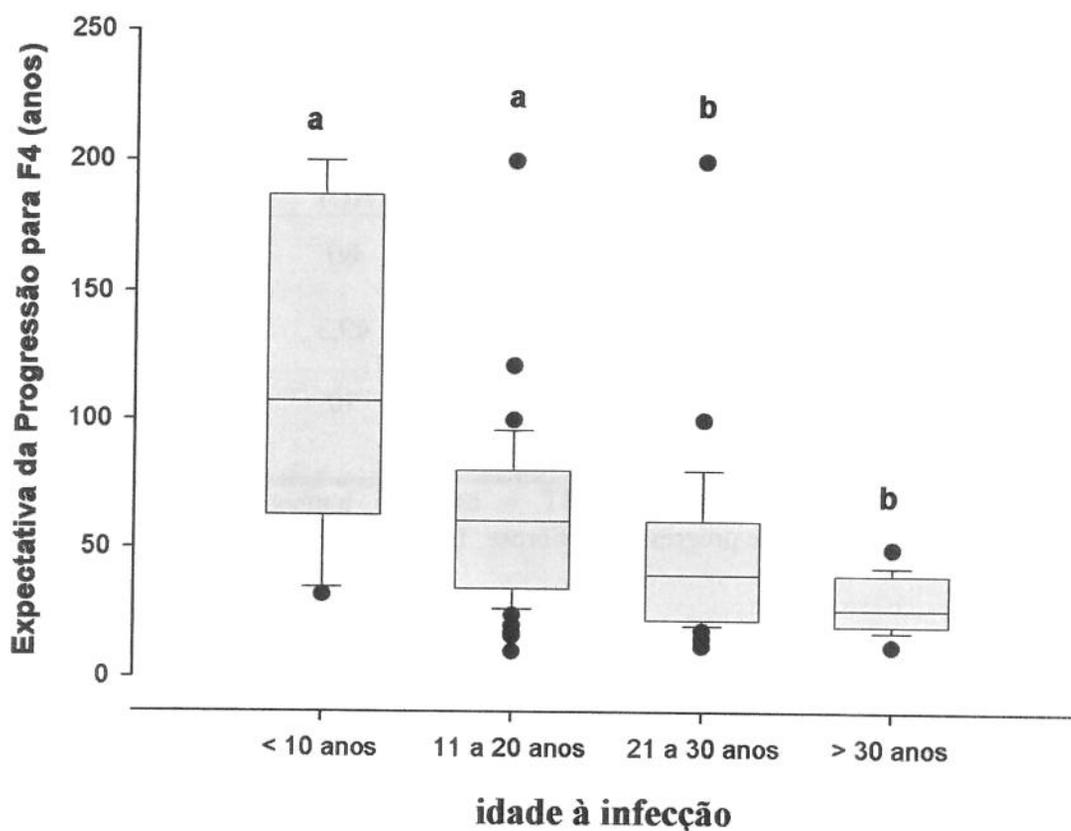


Figura 15 – Mediana e “box plot” da expectativa da evolução para a cirrose em anos de acordo com a idade à infecção categorizada, pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,001$). Comparação dos grupos dois a dois pelo método de Dunn (medianas com letras sobrescritas diferentes são significantemente diferentes).

Na tabela 4, é mostrada a TPF de acordo com os exames bioquímicos de ALT, AST e GGT categorizados. Observamos que os pacientes com níveis de ALT e AST dentro da normalidade apresentam uma TPF menor. Os pacientes com GGT acima de 3x o LSN apresentam uma tendência ($p=0,067$) a ter uma TPF mais elevada. Quando aplicado o teste de comparações múltiplas, no grupo de ALT categorizada, observamos que não houve diferença significativa entre a mediana da TPF da ALT até 1 vez o LSN e de 1,1 a 3 vezes o LSN. No mesmo teste de comparações múltiplas no grupo de AST categorizada, observamos que não houve diferença significativa entre a mediana da TPF da AST 1,1 a 3 vezes o LSN e >3 vezes o LSN.

Tabela 4 – Distribuição da TPF de acordo com os valores de ALT, AST e GGT (categorizadas em número de vezes acima do limite da normalidade) e expectativa da evolução para a cirrose hepática.

categoria	TPF (mediana)			Expectativa da progressão p/ F4 (anos)		
	ALT	AST	GGT	ALT	AST	GGT
≤1 vezes acima LSN	0,050	0,062	0,083	80	64	48,1
1,1 a 3 vezes acima LSN	0,081	0,100	0,095	49,3	40	42,1
>3 vezes acima LSN	0,133	0,150	0,125	30	26	32
	P=0,0001	P=0,0001	P=0,067			

GGT = gama glutamil transpeptidase; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; TPF = taxa de progressão da fibrose. Teste de Kruskal Wallis.

4.3 Características dos Pacientes Distribuídos de acordo com o Estadio da Fibrose

4.3.1 Expectativa da Evolução para a Cirrose Hepática nos Pacientes Distribuídos de acordo com o Estadio da Fibrose Hepática

Na figura 16 pode ser vista a expectativa da evolução para a cirrose nos pacientes quando os distribuímos de acordo com o Estadio da fibrose (F1 a F3 para F4). Foram observados 3 velocidades de progressão da fibrose: os pacientes que fibrosam lentamente (F1), os que fibrosam em uma velocidade moderada (F2) e aqueles que fibrosam rapidamente (F3). Nesta figura pode-se observar que a expectativa em anos evolução para cirrose (F4) seria a diferença entre a idade presumida no Estadio 4 e a do Estadio à inclusão. Assim, os pacientes com F3 apresentaram uma mediana de idade de 43,1 anos à admissão, e, de acordo com a mediana da TPF poderão evoluir para F4 com uma idade presumida de 49,7 anos, ou seja, uma mediana de tempo de 6,6 anos para evoluir de F3 para F4. Seguindo o mesmo raciocínio, a progressão de F2 para F4 dar-se-ia em uma mediana de 20 anos.

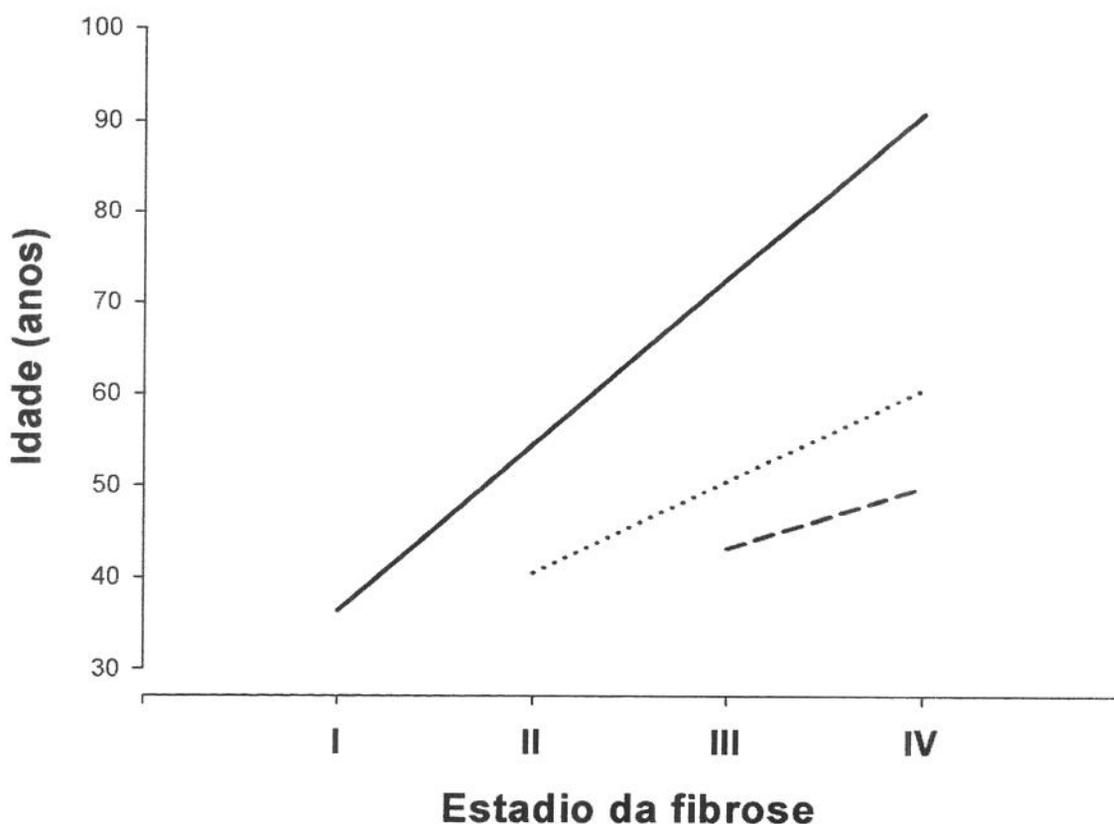


Figura 16 – Representação gráfica do cálculo da mediana da expectativa para a progressão da fibrose até a cirrose, em anos, de acordo com o Estadio da fibrose à inclusão. O cálculo foi feito pela razão: $(4 - \text{Estadio à inclusão}) / \text{TPF}$. A linha cheia é a expectativa para a evolução para F4 dos pacientes admitidos com F1; a linha pontilhada dos admitidos com F2; e a tracejada dos admitidos com F3. Exemplo: paciente de 36 anos de idade e F1 à inclusão, com $\text{TPF}=0,055$; $(3 / 0,055 = 54,5)$; portanto, o paciente desenvolveria cirrose aos 90,5 anos de idade.

F1 = fibrose portal; F2 = poucos septos; F3 = Muitos septos; F4 = Cirrose;
 TPF = taxa de progressão da fibrose

4.3.2 Análises de Associações dos Pacientes Distribuídos de acordo com o Estadio da Fibrose

Na tabela 5 estão relacionadas características dos pacientes distribuídos de acordo com o Estadio da fibrose. Analisando as comparações das medianas da idade à contaminação, ALT, AST, GGT (número de vezes acima do LSN), da contagem de plaquetas e da TPF dos pacientes classificados conforme o Estadio da fibrose (F0 a F4), observamos diferença significativa. Também observamos diferença significativa na idade à inclusão ($p < ,001$), sendo esta variável a única que apresentou uma distribuição normal.

Tabela 5 – Características dos pacientes distribuídos de acordo com o Estadio da fibrose.

Estadio da Fibrose						
	F0 (n=9)	F1(n=66)	F2(n=32)	F3(n=25)	F4(n=10)	P value
Idade à inclusão (anos)	32±6,1	36,2±6,6	40,5±7,4	43,1±7,5	43,2± ,4	< 0,001 ANOVA
Tempo de infecção (anos)	18 (15– 26)	18 (12 – 20)	20 (15 – 24)	20 (17 – 25)	20 (15 – 20)	=0,085 KW
Idade à contaminação (anos)	19 (8 – 20)	19 (16 – 22)	20 (16 – 26)	22 (18 – 26)	24,5 (19 – 28)	=0,027 KW
ALT (no- vezes acima LSN)	1,0 (0,5 - 2,1)	2,0 (1,1– 3,3)	2,02 (1,3 – 2,4)	4,5 (2,7 – 6,3)	3,6 (2,7 – 5,1)	<0,001 KW
AST (no- vezes acima LSN)	0,7 (0,4– 0,9)	1,0 (0,6– 1,4)	1,02 (0,7 – 1,6)	2,3 (1,4 – 3,6)	2,9 (2,3 – 3,2)	<0,001 KW
GGT (no- vezes acima LSN)	0,4 (0,2–1,1)	0,8 (0,5– 1,5)	0,8 (0,4– 1,8)	1,3 (0,7– 3,0)	1,4 (1,2– 3,4)	=0,006 KW
Plaquetas (x1000)	203 (176-261)	216 (178-247)	193 (150-216)	150 (101-180)	90 (57-101)	<0,001 KW
TPF		0,055 (0,05– 0,08)	0,10 (0,08– 0,13)	0,15 (0,12– 0,17)	0,20 (0,20– 0,26)	<0,001 KW
Expectativa da evolução p/ cirrose (anos)	—	72 (48-80)	40 (30-48)	26 (22-33)	20* (15-20)	<0,001 KW

* tempo real da progressão para F4. GGT = gama glutamil transpeptidase; AST = aspartato aminotransferase ; ALT = alanina aminotransferase ; TPF = taxa de progressão da fibrose ; LSN = limite superior do normal; F1= fibrose portal; F2 = poucos septos; F3 = Muitos septos; F4 = Cirrose; MW = Mann Whitney ; KW = Kruskall Wallis

4.4 Análise de Regressão Linear da TPF com a Idade à Contaminação

Abaixo, estão representadas duas equações de regressão (1 e 2): a primeira equação (1) é de regressão exponencial cuja variável dependente é a TPF e a independente a idade à contaminação (melhor ajuste encontrado). A equação 2 é o desdobramento da definição da TPF (TPF=Estadio / Tempo de infecção). Na tabela 6 estão representados os resultados da análise de regressão linear do logaritmo neperiano da TPF com a idade à contaminação. Na análise de regressão linear o melhor ajuste encontrado foi o da função exponencial. Entretanto, o coeficiente de determinação não foi tão expressivo pois os dados apresentaram uma dispersão alta (fig. 17).

Tabela 6 – Resultados da análise de regressão linear do logaritmo neperiano da TPF com a idade à contaminação

	Coeficiente	erro padrão	t	p
constante	-3,314	0,140	-23,587	<0,001
Idade à contaminação	0,0424	0,00659	6,434	<0,001

$p < 0,001$; $r = 0,479$; $R^2 = 0,224$

r = coeficiente de correlação ; R^2 = coeficiente de determinação ajustado; Ic = idade à contaminação

Equação 1 – Equação da análise de regressão exponencial da TPF com a idade à contaminação:

$$TPF = \exp(-3,314 + 0,0424 \times Ic) = 0,036705 \times \exp(0,0424 \times Ic)$$

$p < 0,001$; $R^2 = 0,224$

Equação 2 – Equação de regressão exponencial do desdobramento da definição da TPF (TPF = E / Ti) com idade à contaminação:

$$E = Ti \times 0,036705 \times \exp(0,0424 \times Ic)$$

E = estadio da fibrose; Ti = tempo de infecção; Ic = idade à contaminação

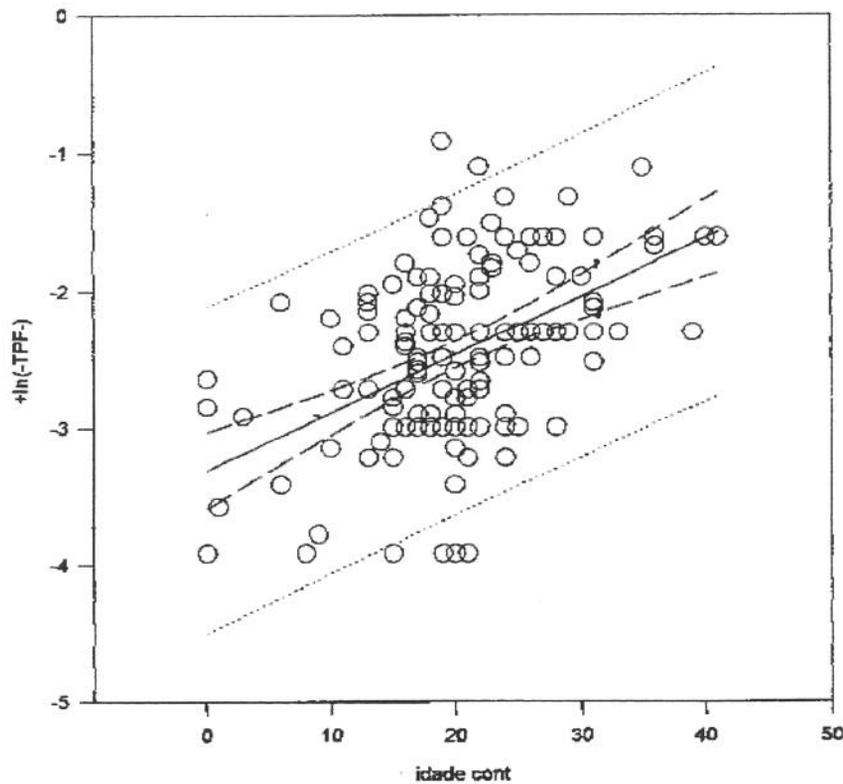


Figura 17 – Resultados da análise de regressão linear do logaritmo neperiano da Taxa de Progressão da Fibrose (TPF) com a idade à contaminação.

Aplicando o teste de concordância de Kendall, que é baseado no número de pares concordantes e no número de pares discordantes. O resultado do teste teve uma concordância positiva. O coeficiente para o Estadio da fibrose encontrado e o Estadio estimado foi de 0,33736 ($p < 0,0001$), e para a TPF encontrada e a TPF estimada foi de 0,31444 ($p < 0,001$).

4.5 Análises de Associações entre Diversas Variáveis com o Estadio da Fibrose Hepática Categorizado em: Discreto (F0 a F2) e Avançado (F3 e F4)

Quando analisamos as associações entre as diversas variáveis (atividade necro-inflamatória, idade à inclusão, idade à contaminação, tempo de infecção, ALT, AST e GGT,

classificadas de acordo com o número de vezes acima do limite superior da normalidade) de acordo com o estadio da fibrose categorizado da seguinte forma: avançado (definido como Estádios 3 e 4) e discreto (Estádios 0, 1 e 2), encontramos diferença significativa (tabelas 7 a 10). Entretanto, quando estudamos a associação das rotas de contaminação da hepatite C (uso de drogas injetáveis, uso de gluconergan, passado de transfusão), com a fibrose não houve diferença significativa.

Tabela 7 – Distribuição da atividade necro-inflamatória no compartimento portal (CP) quanto ao Estadio da fibrose (fibrose discreta: 0, 1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4).

estadio	Atividade necro-inflamatória no Compartimento Portal – n (%)					total
	0	1	2	3	4	
Fibrose discreta	5 (4,67)	34 (31,78)	51 (15,89)	17 (15,89)	0 (0,0)	107 (75,35)
Fibrose avançada	0 (0,0)	2 (5,71)	14 (40,0)	16 (45,71)	3 (8,57)	35 (24,65)
total	5 (3,52)	36 (25,35)	65 (45,77)	33 (23,24)	3 (2,11)	142 (100,0)

Teste Exato de Fischer $p = 0,0001$

Tabela 8 – Distribuição da atividade necro-inflamatória no compartimento Peri-portal (CPP) quanto ao Estadio da fibrose (fibrose discreta: 0, 1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4).

estadio	Atividade necro-inflamatória no Compartimento Peri-portal					n (%)
	0	1	2	3	4	
Fibrose discreta	26 (24,3)	37 (34,58)	40 (37,38)	4 (3,74)	0 (0,0)	107 (75,35)
Fibrose avançada	0 (0,0)	1 (2,86)	18 (51,43)	16 (45,71)	0 (0,0)	35 (24,65)
total	26 (18,31)	38 (26,76)	58 (40,85)	20 (14,08)	0 (0,0)	142 (100,0)

Teste Qui-quadrado $p = 0,0001$

Tabela 9 – Distribuição da atividade necro-inflamatória no compartimento Lobular (CL) quanto ao Estadio da fibrose (fibrose discreta: 0,1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4).

estadio	Atividade necro-inflamatória no Compartimento Lobular					n (%)
	0	1	2	3	4	total
Fibrose discreta	25 (23,36)	52 (48,60)	26 (24,30)	4 (3,74)	0 (0,0)	107 (75,35)
Fibrose avançada	0 (0,0)	6 (17,14)	19 (54,29)	10 (28,57)	0 (0,0)	35 (24,65)
total	25 (17,61)	58 (40,85)	45 (31,69)	14 (9,86)	0 (0,0)	142 (100,0)

Teste Qui-quadrado $p = 0,0001$

Tabela 10 – Distribuição de algumas variáveis quanto ao estadio da fibrose (fibrose discreta: 0, 1 e 2 versus fibrose avançada: 3 e 4). Os valores estão expressos em mediana (valor mínimo e máximo) e em média com desvio padrão.

Variáveis	Fibrose discreta (estadios 0, 1 e 2)	Fibrose avançada (estadios 3 e 4)	p valor
Idade à inclusão (anos)	37 (20 – 56) 37,1 ($\pm 7,2$)	42 (29 – 60) 43,1 ($\pm 7,1$)	0,0001
Idade à contaminação (anos)	19 (0 – 41) 19,1 ($\pm 7,6$)	22 (6 – 36) 22,3 ($\pm 6,6$)	0,015
Tempo de infecção (anos)	20 (4 – 42) 18,2 ($\pm 7,0$)	20 (9 – 40) 20,8 ($\pm 6,4$)	0,049
AST (numero de vezes acima LSN)	1 (0,4 – 7,2) 1,2 ($\pm 1,0$)	2,5 (0,8 – 6,4) 2,6 ($\pm 1,2$)	0,0001
ALT (numero de vezes acima LSN)	2 (0,3 – 12,5) 2,3 ($\pm 1,9$)	4,1 (0,4 – 12,8) 4,6 ($\pm 2,8$)	0,0001
GGT (numero de vezes acima LSN)	0,8 (0,1 – 4,4) 1,1 ($\pm 0,9$)	1,3 (0,3 – 13,9) 2,7 ($\pm 3,3$)	0,0014

Teste de Mann-Whitney

4.6 Análise de Regressão Logística

4.6.1 Análise de Regressão Univariada

Na análise de regressão logística, tomou-se como variável resposta os Estádios da fibrose hepática 3 e 4. A variável resposta negativa (0) foram os Estádios 0, 1 e 2. As variáveis independentes, com suas respectivas categorias, foram comparadas com seus casos contrários (c.c.), e assim estão listados:

variável resposta : Estadio avançado (1 → 3 e 4);
variável resposta negativa: (0 → 0, 1 e 2)

variáveis independentes :

- SEXO (1 → masculino ; 0 → feminino)
- IDADE
- GGTD1 (1 → GGT entre 1.1 – 3.0; 0 → c.c.)
- GGTD2 (1 → GGT > 3.0; 0 → c.c.)
- IDCONTA (1 → idade à contaminação > 20 ; 0 → idade à cont. ≤ 20)
- Genotipo (1 → genótipo = 1; 0 → c.c.)
- Transfus (1 → transfusão = sim ; 0 → transfusão = não)
- CIRURGIA (1 → sim; 0 → não)
- GlucoDro (1 → gluco = sim ou, ADI = sim ou, ADIN = sim 0 → c.c.)
- Alcool (1 → sim; 0 → não)
- AlcoDoD1 (1 → alcool/dose ≤ 80g; 0 → c.c.)
- AlcoDoD2 (1 → alcool/dose > 80g; 0 → c.c.)
- AST 1 (1 → AST entre 1.1 – 3.0; 0 → c.c.)
- AST 2 (1 → AST > 3.0; 0 → c.c.)
- ALT 1 (1 → ALT entre 1.1 – 3.0; 0 → c.c.)
- ALT 2 (1 → ALT > 3.0; 0 → c.c.)
- TINFECD1 (1 → tempo infecção entre 11 – 20; 0 → c.c.)
- TINFECD2 (1 → tempo infecção > 20 anos; 0 → c.c.)
- PLAQUETAS (1 → abaixo normal; 0 → normal)

A análise de regressão univariada consiste em ajustar um modelo para a variável Estadio em função de cada uma das variáveis independentes. Os resultados da análise

univariada estão representados na tabela 11. Foi observado que as variáveis independentes: idade à inclusão, GGT classificatório (GGT>3xLSN vs GGT<1xLSN), idade à contaminação (idade maior que 20 anos vs idade<20), AST1 (AST>1,1-3xLSN vs AST<1xLSN), AST2 (AST>3xLSN vs AST<1xLSN), ALT2 (ALT>3xLSN vs ALT<1xLSN), e plaquetas (valor abaixo do normal vs normal) tiveram diferenças estatisticamente significantes ($p<0,05$), com um intervalo de confiança de 95%. O tempo de infecção (tinfec > 20 anos vs tinfec <10 anos) apresentou uma tendência a resultado significativo ($p=0.058$).

Estes resultados nos mostram que os pacientes com GGT acima de 3 vezes o LSN tem 6,4 vezes mais chances de apresentarem o estadio da fibrose mais avançado (3 ou 4) do que os pacientes com GGT<1x LSN. Os pacientes com idade à infecção acima de 20 anos de idade tem 2,38 vezes mais chances de ter fibrose 3 ou 4 que os indivíduos que se infectaram com idade menor que 20 anos. Os pacientes com resultados da atividade da AST de 1,1 a 3 vezes o LSN e aqueles com atividade acima de 3 vezes o LSN apresentam respectivamente 8,0 e 44,7 vezes mais chances de ter uma fibrose avançada do que os pacientes com AST <1x o LSN. Aqueles com atividade da ALT mais que 3 vezes o LSN, comparados com os com ALT<1xLSN, apresentam 12 vezes mais chances de ter fibrose 3 ou 4. Os pacientes com resultados de contagem de plaquetas abaixo do normal apresentam 20 vezes mais chances de terem Estadio mais avançado da fibrose do que aqueles com resultados de plaquetas dentro da normalidade. Os indivíduos com tempo de infecção acima de 20 anos apresentam uma tendência de 4,7 vezes mais chances de apresentarem uma fibrose avançada do que aqueles com um tempo de infecção menor que 10 anos.

Tabela 11 – Regressão logística univariada para a variável estadiamento:

Variáveis	Parâmetro Est.	p-valor	Odds	I.C. 95%
Sexo	-0.4490	0.4472	0.638	0.201; 2.032
Idade	0.1161	0.0002	1.123	1.058 ; 1.193
GGTD1	0.8537	0.0732	2.348	0.923 ; 5.975
GGTD2	1.8563	0.0028	6.400	1.895 ; 21.618
Idcont	0.8696	0.0285	2.386	1.096; 5.196
Genótipo	0.0606	0.8988	1.063	0.417 ; 2.705
Transfus	-0.0585	0.9042	0.943	0.364 ; 2.444
Cirurgia	-0.1050	0.8200	0.900	0.364 ; 2.225
GlucoDro	-0.5113	0.2159	0.600	0.267 ; 1.348
Alcool	0.0305	0.9562	1.031	0.347 ; 3.060
AlcoDoD1	-0.2020	0.7388	0.817	0.249 ; 2.679
AlcoDoD2	0.2352	0.6887	1.265	0.400 ; 3.998
AST 1	2.0869	0.0014	8.060	2.241; 28.988
AST 2	3.8021	0.0001	44.795	9.402 ; 213.430
ALT 1	0.3830	0.6441	1.467	0.289 ; 7.446
ALT 2	2.4849	0.0018	12.000	2.525 ; 57.040
TINFECD1	1.1521	0.1421	3.165	0.680; 14.736
TINFECD2	1.5576	0.0584	4.747	0.946; 23.825
Plaquetas	2.9957	0.0010	20.000	3.372 ; 118.623

4.6.2 Análise de Regressão Multivariada

Realizada a análise multivariada utilizando-se o procedimento de Stepwise para selecionar as variáveis que melhor explicavam a variável resposta estadiamento (3 ou 4). Com este procedimento foi observado que os únicos fatores de risco independentes associados aos Estádios 3 e 4 da fibrose hepática foram ALT > 3 vezes o LSN, GGT > 3 vezes o LSN e idade à inclusão (tabela 12).

Tabela 12 – Fatores de risco associados ao Estádio 3 e 4 da fibrose hepática – análise multivariada.

Variável	parâmetro	p-valor	OR	CI95%
ALT 1,1a 3 vezes acima LSN	-0,0416	0,9629	0,959	0,167-5,515
ALT>3 vezes acima LSN	1,9782	0,0223	7,230	1,326-39,422
GGT 1,1a 3 vezes acima LSN	0,3240	0,5764	1,383	0,444-4,309
GGT>3 vezes acima LSN	1,8575	0,0135	6,408	1,467-27,982
Idade à inclusão	0,1159	0,0016	1,123	1,045-1,207

GGT = gama glutamil transpeptidase; AST = aspartato aminotransferase ; ALT = alanina aminotransferase ; TPF = taxa de progressão da fibrose ; LSN = limite superior do normal

5. Discussão

5.1 Considerações sobre a História Natural da Hepatite C

O conhecimento da história natural da infecção pelo VHC é extremamente importante, tanto para o médico como para os pacientes. Serve de modelo tanto para estratégias em saúde pública, como para a orientação terapêutica e informação aos portadores da infecção quanto à necessidade de tratamento, possibilitando municiá-los de informações para um planejamento futuro.

O pleno conhecimento da história natural de qualquer patologia requer alguns determinantes (SEEFF, 2002), tais como:

- A identificação do início da doença
- A presença de um indicador que marca a existência da doença crônica
- O conhecimento do curso completo da doença
- A ausência de modificadores, tais como tratamento ou co-morbidades
- A identificação e o registro de “end points” associados com a morbidade e mortalidade.

As características desta infecção que dificultam o pleno conhecimento de seu curso natural são:

- A ausência de sintomas na maioria das pessoas com infecção aguda, dificultando a identificação do início da doença
- A transição da doença aguda para crônica ocorre na ausência de sintomas
- A fase crônica tem duração de algumas décadas e também infrequentemente apresenta sintomatologia.
- A evolução para a cirrose também ocorre sem sintomas e sua presença geralmente é desconhecida até o aparecimento de uma descompensação.
- A existência de fatores que comumente acompanham a infecção pelo VHC: co-infecções, etilismo crônico.

FREEMAN et al. (2001), mostram que a progressão para a cirrose hepática é variável de acordo com as populações estudadas: o grupo populacional de pacientes referidos a clínicas terciárias, ou seja, aqueles que freqüentemente apresentam sintomatologia; e os

coortes de pacientes com hepatite pós- transfusional, apresentam uma evolução para cirrose em 20 anos mais freqüente.

Em nossos resultados a Cirrose Hepática foi encontrada em 7% dos indivíduos, em um tempo de infecção mediano de 20 anos.

Em uma revisão mais recente, SEEFF (2002), analisando 5 estudos retrospectivos, observou uma evolução para cirrose em 17% a 55% deles (com uma média de 42%) e um índice de mortalidade relacionada ao fígado de 4% a 15%. Neste mesmo artigo, em 4 estudos prospectivos em pacientes com hepatite pós-transfusional, a cirrose desenvolveu-se em 7% a 16% (media de 11%), porém deve-se ressaltar que o tempo de seguimento nestes estudos foi curto (8 a 16 anos).

Ressaltamos também que em algumas coortes de hepatite pós-transfusional os pacientes normalmente apresentam uma idade à contaminação mais elevada (SEEFF et al., 2001). Possivelmente, esse fato relaciona-se à maior evolução para cirrose neste grupo. Assim, as diferenças na progressão da doença podem estar relacionadas ao método do estudo, à duração do seguimento e ao tipo de população selecionada.

5.2 Considerações sobre a Amostragem

Utilizamos em nosso estudo uma amostra de doadores de sangue. Hipoteticamente, a amostra populacional que melhor traduziria e definiria a historia natural da hepatite C seria a coorte de uma população em que se reconhecessem pessoas de ambos os sexos e de diversas etnias, que apresentassem a infecção aguda, definindo o início da doença. A partir daí, ter-se-ia o seguimento destes pacientes, sem tratá-los, até a eclosão de uma descompensação associada à doença crônica ou ao óbito. Portanto, este modelo é fictício, particularmente pelos aspectos éticos, como também pela dificuldade na seleção da amostra.

Destarte, temos o pleno conhecimento de que o grupo populacional que melhor traduziria a realidade da história natural dessa infecção é o de coortes comunitários. Entretanto, estudos em coortes comunitários são de realização mais difícil (FREMANN et al., 2001). Apesar de a população de doadores de sangue ter a ressalva de uma provável subestimação de doença mais severa, esta amostragem caracteriza-se por ser a que mais se

aproxima à de coortes comunitários, portanto à realidade da história natural desta infecção, motivando dessa forma o presente estudo.

5.3 Considerações sobre a Taxa de Progressão da Fibrose

Como as outras causas de doença crônica hepática, a hepatite C cursa com o aparecimento da fibrose e esta progride através do tempo, avançando pelo parênquima hepático, levando à distorção da arquitetura hepática. Na infecção pelo VHC, as complicações associadas à hipertensão portal, à falência hepática, e à progressão para o hepatocarcinoma, raramente ocorrem na ausência de cirrose. Desta forma, pode-se afirmar que a história natural da hepatite C é o reflexo do “status” da fibrose e da sua progressão.

Aceita-se que o melhor método para avaliar a progressão da fibrose hepática é a análise de duas biópsias consecutivas. Entretanto, este método tem implicações éticas, pois os pacientes com indicação de tratamento não poderiam deixar de receber drogas anti-virais. Desta forma, utiliza-se mais frequentemente o método estimativo indireto (POYNARD et al., 1997; BERENGUER et al., 2000; POYNARD et al., 2001). Utilizamos este método para avaliação de nossos pacientes. Este modo de estimar a evolução da fibrose através do cálculo da taxa de progressão da fibrose por ano, tem sido extensivamente detalhado e validado previamente (POYNARD et al., 1997; SOBERKI et al., 1999; BERENGUER et al., 2000).

É válido ressaltar algumas limitações de estudos como este. Uma delas é a imprecisão na exata definição do início da doença, uma vez que em raros casos a infecção aguda expressa-se clinicamente. Outra limitação é que os indivíduos com cirrose podem tê-la desenvolvido em um período de tempo anterior ao diagnóstico histológico. Porém, estas limitações não parecem invalidar o método utilizado, como vem sendo repetidamente demonstrado (SOBERKI et al., 1999; BERENGUER et al., 2000; POYNARD et al., 2001).

5.4 Considerações sobre os Resultados:

5.4.1 Características da Casuística

O grupo de pacientes que estudamos é de uma população jovem (mediana de 38 anos, $38,6 \pm 7,6$ anos), assintomática, com predomínio masculino, e que procurou espontaneamente um serviço para doação de sangue. Com respeito ao gênero, a predominância do sexo masculino se deve provavelmente à maior prevalência deste em doações de sangue (tabela 1).

A mediana da idade à contaminação foi de 19,5 anos (“range”: 0 a 41). Este dado pode ser objeto de controvérsia em sua precisão, particularmente em pacientes com a rota de contaminação sendo o compartilhamento de seringas contaminadas. Entretanto, WASLEY & ALTER (2000), em uma revisão, reportaram que a infecção por este vírus, em cerca de 90% dos usuários, é adquirida no primeiro ano de iniciação do hábito de injetar drogas.

À semelhança das coortes comunitárias e nos estudos em doadores de sangue (MURPHY, 2000; FREEMAN, 2001), a maioria dos pacientes foi contaminada compartilhando seringas (para uso de drogas ilícitas ou para injetar droga energética), e constituía uma população jovem (tabela 2).

Um outro ponto que poderia ser alvo de críticas é o fato de alguns indivíduos apresentarem mais de um fator de risco para a infecção. Entretanto, é válido ressaltar que estes fatores de risco múltiplos, em quase sua totalidade, foram o compartilhamento de seringas, o uso de cocaína inalada e a realização de tatuagens, acontecidos em um mesmo período de tempo.

A maioria dos estudos ocorre em pacientes com 40 a 50 anos de idade ao diagnóstico e a contaminação habitualmente se dá dos 20 aos 30 anos de idade (ALTER & SEEFF, 2000). Recentemente, SEEFF et al. (2000) analisaram 17 jovens recrutas infectados pelo VHC. Após um período de 45 anos, apenas 2 deles (11,8%) tinham desenvolvido doença hepática avançada. Em outro estudo, com pacientes seguidos por 24 anos, após hepatite aguda pós-transfusional, a idade à contaminação foi de 49 ± 13 anos e, no final do seguimento, 17% apresentavam cirrose (SEEFF et al., 2001). O interessante deste estudo é que a mortalidade

relacionada à cirrose aumentou em 1,8% (de 2,3% para 4,1%), com a extensão do seguimento de 18 para 24 anos, mostrando que a idade e a duração da doença estão relacionadas ao aumento da mortalidade.

Ressaltamos que são raros os estudos em pacientes com tempo de infecção superior a 30 anos. O presente estudo também apresenta um tempo mediano de doença de 20 anos, porém através de cálculos matemáticos projetamos a evolução da infecção para um tempo mais prolongado e estimamos a evolução para a cirrose.

Neste estudo, a TPF não apresentou uma distribuição normal (média = $0,102 \pm 0,070$ e mediana = $0,0865$) (tabela 1), à semelhança de outros estudos, cujas medianas da TPF foram: $0,133$ (POYNARD et al., 1997), $0,111$ (TANAKA & KIYOSAWA, 2000) , e $0,073$ (POYNARD et al., 2002).

5.4.2 Análise Histopatológica

5.4.2.1 Estadiamento da Fibrose Hepática

Na revisão de FREEMAN et al. (2001), em nove estudos cuja população era composta de doadores de sangue, a evolução para cirrose em 20 anos variou de 0,8% a 6,5%. Entretanto, em nenhum destes estudos foi realizada a análise semi-quantitativa da fibrose hepática e nem o cálculo da progressão da fibrose nesta população (ESTEBAN et al., 1991; YUKI et al., 1994; IRVING et al., 1994; SHAKIL et al., 1995; PRIETO, et al., 1995; SALMERON et al., 1996; CONRY-CANTILENA et al., 1996; ALTER et al., 1997).

Na maioria dos estudos realizados em doadores de sangue o estadiamento da fibrose não era quantificado, a valorização dos achados histopatológicos era pela atividade necro-inflamatória ou pela presença de cirrose, seguindo os critérios da classificação de hepatites crônicas de 1968 (DEGROOTE et al., 1968). Em concordância com os resultados de estudos prévios em doadores de sangue, a incidência de cirrose na amostra em estudo foi de 7%, com uma mediana de 20 anos de infecção. Entretanto, ressaltamos uma presença de 17% deles com Estadio 3 da fibrose e em 22,5% o Estadio 2. Portanto, nossos resultados revelam que 24,5% de doadores assintomáticos apresentam um Estadio avançado de fibrose hepática, e em outros 22,5% o Estadio da fibrose é moderado. Por um outro lado, em 52,8% dos pacientes a fibrose foi ausente ou discreta (Figura 6).

5.4.2.2 Atividade Necro-Inflamatória

A atividade necro-inflamatória acontece na placa limitante, ou seja, na interface entre o espaço porta e o parênquima. A atividade inflamatória também pode ocorrer esparsa no parênquima, sob a forma de necrose focal ou de áreas mais extensas de necrose confluyente. É importante realçar que a atividade necro-inflamatória é flutuante, portanto indica a intensidade do processo no momento da biópsia.

Nossos resultados revelam uma atividade necro-inflamatória no compartimento portal ausente em 3%, discreta (grau 1) em 25%, moderada (graus 2 e 3) em 46% e intensa (grau 4) em 25%. No parênquima foi graduada 0 em 17%, 1 em 41%, 2 em 31% e 3 em 10%. No compartimento peri-portal, que indica com maior peso a atividade necro-inflamatória, foi grau 0 em 18%, grau 1 em 26%, grau 2 em 41% e grau 3 em 14%. Em nenhum caso foi graduado como 4 (Figura 6).

5.4.2.3 Análises de Correlações e Associações do Estadio com a Atividade Necro-Inflamatória

A associação de atividade inflamatória com progressão para a cirrose é mostrada por YANO et al. (1996), cujos resultados revelaram que todos os pacientes com intensa atividade necro-inflamatória na biópsia índice progrediram para cirrose em 10 anos, enquanto que esta progressão aconteceu em 30% daqueles pacientes com discreta atividade necro-inflamatória, porém em 20 anos de seguimento. LAGGING et al. (2002) analisando 98 pacientes submetidos à biópsias pareadas, observaram que a atividade inflamatória moderada foi associada à progressão da fibrose apenas enquanto esta persistisse na biópsia de seguimento. Mais recentemente, GHANY et al. (2003) em um estudo de coorte retrospectivo em 123 pacientes com biópsias pareadas, com um intervalo médio de 44 meses, observaram que a ALT maior que 5 vezes acima do normal e atividade inflamatória peri portal na biópsia índice foram preditivos de progressão da fibrose.

Nossos resultados revelam uma correlação linear entre o Estadio da fibrose e a atividade inflamatória nos compartimentos portal e peri-portal, independentemente do abuso do álcool (figuras 7 a 12). Entretanto, ressaltamos que esta correlação foi significativa, porém

não foi forte (a variação do coeficiente de correlação [r] foi de 0,57 a 0,74). Quando categorizamos a fibrose em discreta (Estádios 0, 1 e 2) e avançada (Estádios 3 e 4), observamos uma associação significativa com a atividade inflamatória nos três compartimentos (porta, peri-portal e lobular), (tabelas 7, 8 e 9).

Entretanto, devemos lembrar que POYNARD et al. (1997) reforçam que esta infecção cursa com uma hepatite mais fibrosante do que inflamatória. Não obstante, é sugestivo e racional entendermos que a atividade necro-inflamatória possa estar associada com a progressão da fibrose, particularmente se esta atividade for perene ou com períodos de exacerbação frequentes.

5.4.3 Taxa de Progressão da Fibrose – Análise de Associações

Quando comparamos as medianas da TPF com o gênero (masculino e feminino), abuso de álcool (0;<40; 40-80; > 80g/ dia) , rotas de contaminação (UDI, transfusão de sangue) e genótipo do VHC (genótipo 1 e não 1), não observamos significância estatística (tabela 3) entre os dados analisados.

Com relação ao gênero, alguns estudos demonstram uma TPF mais elevada em homens, (POYNARD et al.,1997), outros autores (TANAKA & KIYOSAWA, 2000) analisando 43 pacientes com hepatite aguda C, observaram o mesmo valor da TPF para ambos os sexos. Mais recentemente, POYNARD et al. (2001), analisando a progressão da fibrose em uma amostra maior, não observaram esta associação com o gênero em Estádios precoce da fibrose e sugerem a possibilidade de que o efeito do gênero na fibrose seja mais importante fora do tracto portal. BISSEL, (1999) e YASUDA et al. (1999) realçam um possível efeito protetor dos estrógenos no bloqueio das células estreladas (células de Ito) e na fibrogênese. Em uma recente publicação DI MARTINO et al. (2004), concluem que a menopausa parece estar associada com a progressão da fibrose em mulheres infectadas pelo VHC, e este efeito pode ser prevenido pela terapia de reposição hormonal.

A maioria dos estudos mostra que os pacientes infectados pelo vírus C, que abusam de álcool, têm uma progressão mais rápida da fibrose (POYNARD et al., 1997; OSTAPOWICZ et al., 1998; NIEDERAU et al., 1998; KIM et al., 2001). Curiosamente, não observamos esta associação entre fibrose e álcool, talvez pela faixa etária da população

estudada ser mais jovem e pelo tempo de consumo de álcool ser menor. KHAN et al. (2000) também não conseguiram demonstrar o valor preditivo do consumo de álcool no desenvolvimento de complicações da cirrose em pacientes contaminados pelo VHC. POYNARD et al. (2001), estudando uma amostra maior do que o estudo anterior (POYNARD et al., 1997), não conseguiram detectar a influência da ingestão de álcool na progressão da fibrose, em pacientes com Estadio 1 da fibrose. Entretanto, em outros Estádios (F2, F3 e F4), a ingestão de álcool acima de 50 gramas por dia influenciou a progressão da fibrose e estas diferenças apareceram após 10 anos de infecção. Recentemente, BONACINI et al. (2001), analisando a progressão da fibrose na hepatite C, observaram que em afro-americanos e em hispânicos, a ingestão de álcool não interferiu na progressão da fibrose, não ocorrendo este fato em caucasianos americanos. Devemos considerar que a amostragem em nosso estudo é composta por indivíduos da região sudeste do Brasil, população esta caracterizada por uma mistura étnica muito peculiar. Talvez este fato pudesse também explicar a ausência de associação de ingestão alcoólica com a progressão da fibrose, em razão da resistência à injúria tecidual causada pelo álcool em determinadas raças.

Com respeito à associação da progressão da fibrose, alguns estudos revelam a associação desta com algumas rotas de contaminação, como GORDON et al. (1998), que na análise de regressão logística associaram o modo de transmissão pós-transfusional como preditor de falência hepática. KHAN et al. (2000) observaram que o modo de transmissão esporádico foi fator de risco independente no desenvolvimento de complicações hepáticas na infecção pelo VHC. POYNARD et al. (2001) observaram uma frequência maior de cirrose em 20 anos de infecção nos pacientes com história de contaminação pós-transfusão, quando comparados com os indivíduos com passado de uso de drogas injetáveis. Entretanto, após a estratificação baseada na idade à infecção, estes resultados não foram reproduzidos. Portanto, talvez a associação da progressão da fibrose com o modo de transmissão desta infecção tenha alguns vieses, tais como este exemplo da idade à infecção.

Ao compararmos a mediana da TPF de acordo com a idade à contaminação, observamos uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$). Ao aplicarmos o teste de comparações múltiplas (Dunn Test), notamos que não houve diferença entre os que se contaminaram antes dos 10 anos de idade e entre 11 e 20 anos, e também entre os com mais de 30 anos e os indivíduos entre 21 e 30 anos (Figura 14). Portanto, nesta amostra, deduzimos

que a idade limítrofe à contaminação para uma evolução mais rápida da fibrose é aos 20 anos de idade. São vários estudos que associam uma idade mais elevada à contaminação a uma evolução mais rápida da fibrose. POYNARD et al. (1997) reportam que nos homens que se infectam com idade acima de 40 anos, particularmente os que abusam de álcool, a fibrose progride mais rapidamente. Em outro estudo, em pacientes japoneses, a evolução para cirrose foi 1,8 vezes menor nos pacientes contaminados antes dos 50 anos de idade (KAGE et al., 1997). OSTAPOWICS et al. (1998) observaram cirrose hepática em pacientes contaminados com idade média de 25 ± 2 anos e hepatite crônica com $20 \pm 0,6$ anos à infecção ($p=0,001$). MATSUMURA et al. (2000) analisaram a TPF em 239 pacientes, cujo resultado foi um valor maior nos indivíduos transfundidos com idade acima de 30 anos ($0,19 \pm 0,22 \times 0,09 \pm 0,09$). Possivelmente a influência da idade na progressão da fibrose deve estar relacionada à maior vulnerabilidade que o indivíduo adquire aos fatores ambientais com o passar dos anos, especialmente ao estresse oxidativo (pela redução na capacidade mitocondrial), à redução no fluxo sanguíneo hepático, como também pela diminuição da capacidade imunológica (MAKINODAN & KAY, 1980; GOODSON et al., 1982; POYNARD et al., 2001).

Em nosso estudo, a mediana da expectativa de evolução para cirrose de acordo com a idade à contaminação (Figura 15) variou de 25,6 anos a 105 anos, o que tornaria praticamente impossível a evolução para a cirrose em certos casos.

Em nossa amostra, analisando os 12 pacientes infectados até os 10 anos de idade, 7 (58,4%) apresentaram um Estadio da fibrose de 0 e 1; 3 (25%) o Estadio 2 e apenas 2 pacientes (16,6%) o Estadio 3. Dos 2 últimos pacientes, um era portador de diabetes mellitus e o outro apresentava um índice de massa corpórea elevado. Recentemente, são várias as publicações associando a presença de diabetes mellitus, obesidade e esteatose hepática com a progressão da fibrose hepática na infecção pelo vírus C (ADINOLFI et al., 2001; MONTI et al., 2002; HU et al., 2004).

Observamos uma diferença significativa ($p=0,0001$) quando comparamos as medianas da TPF de acordo com as atividades das transaminases categorizadas (tabela 4). Os pacientes com aminotransferases normais à inclusão no estudo, apresentaram uma TPF de menor valor e possivelmente, uma expectativa mais longa para desenvolverem cirrose hepática. O nosso resultado da mediana da TPF em doadores com a ALT normal foi de 0,050 unidades de fibrose /ano (tabela 4). Esta taxa foi exatamente igual às encontradas por

MATHURIN et al. (1998), com mediana de TPF=0,05, por JAMAL et al. (1999), mediana de TPF= 0,05 e por HERVÉ et al. (2001), com a mediana de TPF=0,053. Associações da elevação das atividades séricas das aminotransferases com a progressão da fibrose são freqüentemente reportadas (PRADAT et al., 2002; HUI et al., 2003). Em nossos resultados também observamos esta mesma associação (tabela 10).

5.4.4 Estimativa da Progressão para a Cirrose

Estudando os pacientes distribuídos em 5 grupos, de acordo com o Estadio da fibrose (0 a 4), observamos que existem 3 velocidades de progressão da fibrose hepática (tabela 5; figura 16): fibrosadores lentos (F0 e F1), fibrosadores moderados (F2) e os fibrosadores rápidos (F3 e F4). Conclusão semelhante à reportada por POYNARD et al., (1997).

Quando analisamos a mediana da expectativa da progressão de F1 para F4 (Figura 16), nos pacientes com estadio 1, encontramos um valor mediano de 54,5 anos (36 a 60). Estes pacientes apresentam uma mediana de idade de 36 anos (33 a 39), portanto poderiam desenvolver cirrose hepática com uma mediana de idade de 90,5 anos. Entretanto, vale ressaltar que na faixa etária em que se encontram (36 ± 6 anos), podem incorporar ou manter fatores ambientais que favoreceriam a aceleração da progressão da fibrose, ou, com o avanço da idade do paciente, esta velocidade poderia aumentar. Na análise de comparações múltiplas (Dunns test), os fibrosadores rápidos e moderados não apresentaram diferença estatística quanto à expectativa da evolução para cirrose hepática (dados não mostrados), com uma mediana de 20, 26 e 40 anos para F4, F3 e F2, respectivamente.

Nossos resultados mostram que em uma mediana de 20 anos de infecção, 7,04% dos pacientes apresentaram cirrose hepática à biópsia. Entretanto, 17,6% destes pacientes encontravam-se no Estadio 3 de fibrose. Estes também apresentaram uma mediana de 20 anos de tempo de infecção e uma mediana da TPF de 0,15 unidade de fibrose/ano (tabela 5). Supondo-se que estes pacientes continuem progredindo a fibrose na mesma velocidade, conforme é ilustrado na figura 16, após uma mediana de 6,6 anos (5,6 a 8,3 anos) apresentariam Estadio 4 de fibrose. Ou seja, com uma mediana de tempo de infecção de 26,6 anos, 24,64% de todos os pacientes desenvolveriam cirrose hepática.

Os raciocínios acima, baseiam-se na hipótese que a velocidade da progressão da fibrose seja constante e linear. Entretanto, parece que a progressão da fibrose não é exatamente linear (POYNARD et al., 2001). Segundo estes autores, a progressão da fibrose é linear em cada uma de suas 4 fases, porém ela se acelera de fase para fase, aumentando exponencialmente com a idade. Portanto, a progressão da fibrose pode até ser mais veloz do que mostram nossos cálculos apresentados anteriormente.

Em nosso estudo, realizando a análise de regressão linear da TPF com a idade à contaminação tivemos uma impressão semelhante (tabela 6), pois o melhor ajuste encontrado da regressão linear, foi com a transformação logarítmica da TPF ($p < 0,001$; $R^2 = 0,224$), ou seja, a função exponencial. O motivo de realizar a análise de regressão linear da TPF com a idade à contaminação se deve a forte influência desta na progressão da fibrose. Além de que a TPF é a razão do Estadio da fibrose pelo tempo de infecção, e este é o valor encontrado quando subtraímos da idade à inclusão a idade à contaminação. Portanto, incluímos na equação a idade cronológica do paciente, que é um outro fator de impacto na progressão da fibrose. Devemos ressaltar que o coeficiente de determinação ajustado (R^2) não foi expressivo, revelando que a porcentagem da variância da idade à contaminação, que explica sua dependência linear com a TPF, não foi tão forte (tabela 6, figura 17), pois os dados apresentaram uma dispersão alta. Entretanto, quando aplicamos o teste de concordância de Kendall, para a validação da equação, o resultado observado foi uma concordância positiva ($p < 0,0001$; coeficiente = 0,3373). Em síntese, nossos dados são sugestivos de que a TPF aumenta exponencialmente com a idade à contaminação.

5.4.5 Análise de Regressão Logística Univariada e Multivariada

Os resultados da análise univariada (tabela 11) mostram que os pacientes com idade à infecção acima de 20 anos tem mais 2,38 vezes chances de ter fibrose 3 ou 4 que os indivíduos que se infectaram com idade menor que 20 anos. FREEMAN et al. (2003), em uma revisão de 57 artigos publicados sobre a história natural da infecção pelo VHC, observaram que a idade à contaminação foi fator de risco para progressão da fibrose hepática na análise univariada, mas não foi fator independente associado à cirrose hepática. POYNARD et al. (1997) mostraram que os pacientes que se infectam com idade acima de 40

anos progridem a fibrose mais rapidamente. KAGE et al. (1997) observaram que a evolução para cirrose foi maior nos contaminados após os 50 anos de idade. MATSUMURA et al. (2000) analisaram a TPF em 239 pacientes, cujo resultado foi um valor maior nos indivíduos transfundidos com idade acima de 30 anos ($0,19 \pm 0,22 \times 0,09 \pm 0,09$).

Os pacientes com resultados da atividade da TGO de 1,1 a 3 vezes o LSN e aqueles com atividade acima de 3 vezes o LSN apresentaram respectivamente 8,0 e 44,7 vezes mais chances de ter uma fibrose avançada do que os pacientes com TGO $<1 \times$ o LSN. Aqueles com atividade da TGP mais que 3 vezes o LSN, comparados com os com TGP $<1 \times$ LSN, apresentam 12 vezes mais chances de ter fibrose 3 ou 4. São vários os estudos mostrando a associação de ALT ou AST com a progressão da doença hepática na infecção pelo VHC (PRADAT et al. 2002 ; HUI et al. 2003).

Os pacientes com GGT acima de 3 vezes o LSN tem 6,4 vezes mais chances de apresentarem o estágio da fibrose mais avançado (3 ou 4) do que os pacientes com GGT $<1 \times$ LSN. Uma série de estudos tem evidenciado o papel da GGT na predição de fibrose mais avançada na infecção pelo VHC (FORNS et al., 2002; VADAN et al., 2003; MYERS et al., 2003; SILVA et al., 2004). Interessante foi a observação encontrada por TALIANI et al. (2002). Estes autores encontraram uma correlação dos níveis séricos de GGT com a expressão do RNA mensageiro do TNF-alfa. Quando os níveis de GGT estão baixos, predizem uma resposta virológica sustentada com o tratamento anti-viral.

Os pacientes com resultados de contagem de plaquetas abaixo do normal apresentam 20 vezes mais chances de terem Estadio mais avançado da fibrose do que aqueles com resultados de plaquetas dentro da normalidade. O nível sérico baixo de plaquetas tem sido preditor de fibrose avançada (FORNS et al., 2002; MYERS et al., 2003 ; WAI et al., 2003).

Os indivíduos com tempo de infecção acima de 20 anos apresentam uma tendência de 4,7 vezes mais chances de apresentarem uma fibrose avançada do que aqueles com um tempo de infecção menor que 10 anos, talvez pelo fato de a velocidade ser uma relação entre uma distância percorrida e o tempo de percurso.

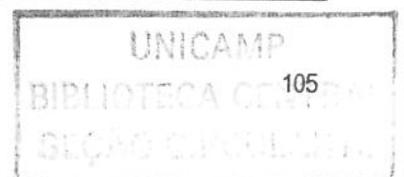
Através da análise multivariada (tabela 12), as únicas variáveis independentes para o desenvolvimento de fibrose avançada foram a ALT maior que $3 \times$ LSN (OR=7,2 –

CI95%= 1,32 ; 39,42), GGT maior que 3xLSN (OR=6,4 – 1,46 ; 27,98) e idade (OR=1,12 – 1,04 ; 1,20).

Portanto, o modelo indica que os pacientes com ALT >3xLSN têm 7,2 mais chances de apresentarem um Estadio da fibrose 3 ou 4 do que aqueles com ALT dentro da normalidade. O mesmo raciocínio pode ser aplicado para a GGT, ou seja, aqueles com GGT > 3xLSN tem 6,4 mais chances de apresentarem Estadio 3 ou 4; e para cada ano de idade, aumenta o risco para um Estadio mais avançado da fibrose em 1,12 vezes.

Este estudo sugere que a progressão da doença hepática causada pelo VHC é extremamente variável e parece ser influenciada, pelo menos em parte, pelas características do hospedeiro, principalmente pela idade à infecção. Cerca de 7% desta população desenvolveram cirrose com 20 anos de infecção, porém outros 17,6% apresentaram pontes de fibrose extensas, ou seja, podemos pressupor que dentro de um curto espaço de tempo poderiam estar com a arquitetura hepática desorganizada. Quanto aos indivíduos que não apresentaram fibrose (F0), ou que a apresentaram em Estádios discretos (F1 e F2), novos estudos poderão confirmar nossos achados quanto ao tempo de progressão para a cirrose hepática.

6. Conclusões



1. O presente estudo revelou que a taxa de progressão da fibrose na infecção crônica pelo vírus da hepatite C é extremamente variável nos diversos Estádios da fibrose, aumenta exponencialmente com a idade à contaminação e teve um valor mediano de 0,086 unidades de fibrose METAVIR/ano.
2. O estadiamento da fibrose hepática nos pacientes revelou que 52,8% não apresentaram fibrose ou apresentaram-na em um Estádio pouco avançado (F0=6,3%, F1=46,5%). Trinta e dois (22,5%) pacientes foram incluídos no Estádio 2. Enquanto que o estágio 3 foi encontrado em 25 pacientes (17,6%) e a cirrose (F4) em 10 (7,04%). Portanto, 24,64% desta amostra, de indivíduos potencialmente “hígidos”, apresentaram fibrose hepática avançada.
3. A mediana da TPF apresentou diferença significativa com os exames bioquímicos de ALT, AST categorizados, e uma tendência à diferença com a GGT categorizada. A mediana da TPF apresentou uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$) de acordo com a idade à contaminação. Variáveis como gênero, ingestão de álcool, genótipo do VHC e rota de contaminação não influenciaram a TPF.
4. Estudando os pacientes distribuídos em 5 grupos, de acordo com o Estádio da fibrose (0 a 4), observamos que existem 3 velocidades de progressão da fibrose hepática: fibrosadores lentos (F0 e F1), fibrosadores moderados (F2) e os fibrosadores rápidos (F3 e F4).
5. A mediana da expectativa para a progressão de F1 para F4, nos pacientes com estágio 1 à inclusão, foi de 54,5 anos (36 a 60anos). Enquanto que, a mediana estimada da evolução para a cirrose foi de 26 e 40 anos nos pacientes com F3 e F2, respectivamente.
6. Na análise multivariada, revelou que as únicas variáveis independentes para o desenvolvimento de fibrose avançada foram a ALT maior que $3 \times \text{LSN}$ ($\text{OR}=7,2 - \text{CI}95\% = 1,32 ; 39,42$), GGT maior que $3 \times \text{LSN}$ ($\text{OR}=6,4 - 1,46 ; 27,98$) e idade ($\text{OR}=1,12 - 1,04 ; 1,20$).

7. Referências Bibliográficas

- ADAM, R. & DEL GAUDIO, M. Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, 39: 888-895, 2003.
- ADINOLFI, L.E.; GAMBARDELLA, M.; ANDREANA, A.; TRIPODI, M.F.; UTILI, R.; RUGGIERO, G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. **Hepatology**; 33: 1358-1364, 2001.
- ALTER, H.J.; CONRY-CANTILENA, C.; MELPODER, J.; TAN, D.; VAN RADEN, M.; HERION, D.; LAU, D.; HOOFNAGLE, J.H. - Hepatitis C in asymptomatic blood donors. **Hepatology** , 26(suppl 1) : S29-S33, 1997a. (Abstract)
- ALTER, H.J. - Blood donors with hepatitis C. **NIH Consensus Development Conference. Management of Hepatitis C.**: 31-33, 1997b.
- ALTER, H.J. & SEEFF, L.B. - Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease**, 20(1): 17-35, 2000.
- ALTER, M.J. - Epidemiology of hepatitis C in the West. **Seminars in Liver Disease**, 15(1): 5-14, 1995.
- ALTER, M.J.; KRUSZON-MORAN, D.; NAINAN, O.V.; MC QUILLAN, G.; GAO, F.; MOYER, L.A.; KASLOW, R.A.; MARGOLIS, H.S. - The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **N Engl J Med**, 341(8): 556-562, 1999.
- BASSIT, L.; VANDERBORGHT, B.; DORLHIAC-LLACER, P.E.; CHAMONE, D.A.F.; ALQUEZAR, A.S. Anti-HCV PCR positivity, and HCV subtypes among screening positive blood donors from São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** (Suppl 1), 27: 100, 1994.
- BATALLER, R.; NORTH, K.E.; BRENNER, D.A. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: A critical appraisal. **Hepatology**, 37: 493-503, 2003.
- BELLENTANI, S.; POZZATO, G.; SACCOCCIO, G.; CROVATTO, M.; CROCE, L.S.; MAZZORAN, L.; MASUTTI, F.; CRISTIANINI, G.; TIRIBELLI, C. - Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. **Gut**, 44(6): 874-880, 1999.

- BERENGUER, M.; FERREL, L.; WATSON, J.; PIETRO, M.; KIM, M.; RAYON, M.; CORDOBA, J.; HEROLA, A.; ASHER, N.; MIR, J.; BERENGUER, J.; WRIGHT, T.L. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. **Journal of Hepatology**; 32 (4): 673-684, 2000.
- BISSEL, D.M. Sex and hepatic fibrosis. **Hepatology**, 29: 988-989, 1999.
- BONACINI, M.; GROSHEN, S.; YU, C.M.; GOVINDARAJAN, S.; LINDSAY, K.L. Chronic hepatitis C in ethnic minority patients evaluated in Los Angeles County. **AJG**, 96(8): 2438-2441, 2001.
- CONRY-CANTILENA, C.; VAN RADEN, M.; GIBBLE, J.; MELPODER, J.; SHAKIL, O.A.; VILADOMIU, L.; CHEUNG, L.; BISCEGLIE, A.D.; HOOFNAGLE, J.; SHIH, J.W.; KASLOW, R.; NESS, P.; ALTER, H.J. - Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, 334: 1691-1696, 1996.
- COSTA, L.B.; FERRAZ, M.L.; PEREZ, R.M.; FERREIRA, A.S.; MATOS, C.A.; LANZONI, V.; SILVA, A.E. Effect of host-related factors on the intensity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Braz J Infect Dis**, 6 (5): 219-24, 2002.
- DAVIS, G.L.; ALBRIGHT, J.E.; COOK, S.; ROSENBERG, M. - Projecting the future healthcare burden from Hepatitis C in the United States. **Hepatology**, 28 (Suppl 2): S909-S912, 1998. (Abstract)
- DEGROOTE, J.; DESMET, V.J.; GEDIGK, P.; KORB, G.; POPPER, H.; POULSEN, H.; SHEUER, P.J.; SCHMID, M.; THOLER, H.; VEBLINGER, E.; WEPLER, W. A classification of chronic hepatitis. **Lancet**, 2: 626-630, 1968.
- DESMET, V.J.; GERBER, M.; HOOFNAGLE, J.H.; MANNS, M.; SCHEUER, P.J. - Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology**, 19: 1513-1520, 1994.
- DI BISCEGLIE, A.M.; HOOFNAGLE, J.H. - Chronic viral hepatitis. In : ZAKIM, D. & BOYER, T.D. ed. **Hepatology : a textbook of liver disease**. Philadelphia, Pennsylvania W.B. Saunders Company. 3rd ed. 1996, Vol. II; Cap. 43: 1299-1329.
- DI BISCEGLIE, A.M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, 26 (Suppl 1): S34-S38, 1997. (Abstract)

- DI BISCEGLIE, A.M. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. **Hepatology**, 31 (4): 1014-1018, 2000.
- DIMARTINO, V.; LEBRAY, P.; MYERS, R.P.; PANNIER, E.; PARADIS, V.; CHARLOTTE, F.; MOUSSALLI, J.; THABUT, D.; BUFFET, C.; POYNARD, T. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. **Hepatology**, 40: 1426-1433, 2004.
- DIWAKARAN, H.H., BEFERER, A. S., BRITON, R.S., BRUNT, E.M., BACON, B.R. – Accelerated hepatic fibrosis in patients with cobined hereditary haemochromatosis and chronic hepatitis C infection. **Journal of Hepatology**, 36(5): 687-691,2002.
- EASL: INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS C. CONSENSUS STATEMENT. **Journal of Hepatology**, 30: 956-961, 1999.
- ESTEBAN, J.I.; LÓPEZ-TALAVERA, J.C.; GENESCA, J.; MADOZ, P.; VILADOMIU, L.; MUÑIZ, E.; MARTIN-VEJA, C.; ROSELL, M.; ALLENDE, H.; VIDAL, X.; GONZALEZ, A.; HENRNANDEZ, J.M.; ESTEBAN, R.; GUARDIA, J. - High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. **Annals of internal Medicine**, 115: 443-449, 1991.
- FARTOUX, L.; CHAZOILLERES, O.; WENDUM, D.; POUPON, R.; SERFATY, L. Impact of steatosis on progresión in pacientes with hepatitis C. **Hepatology** 41(1):82-7, 2005.
- FATTOVICH, G.; GIUSTINA, G.; DEGOS, F.; TREMOLADA, F.; DIODATI, G.; ALMASIO, P.; NEVENS, F.; SOLINAS, A.; MURA, D.; BROUWER, J.T.; THOMAS, H.; NJAPOUM, C.; CASARIN, C.; BONETTI, P.; FUSCHI, P.; BASHO, J.; TOCCO, A.; BHALLA, A.; GALASSINI, R.; NOVENTA, F.; SCHALM, S.W.; REALDI, G. – Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology**, 112: 463-472, 1997.
- FOCACCIA, R.; CONCEIÇÃO, O.G.; SETTE JR., H.; SABINO, E.; BASSIT, L.; NITRINI, D.R.; LOMAR, A.V.; LORENÇO, R.; SOUZA, F.V.; KIFFER, C.R.V.; SANTOS, E.B.; GONZALES, M.P.; SÁEZ-ALQUEZAR, A.; RISCAL, J.R.; FISHER, D. Estimated prevalence of viral hepatitis in general population of the municipality of Sao Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Braz J Infect Dis**, 2: 269-284, 1998.

- FORNS, X.; AMPURDANES, S.; LLOVET, J.M.; APONTE, J.; QUINTO, L.; MARTINEZ-BENT, E.; BRUGUERA, M.; SANCHEZ-TAPIAS, J.M.; RODES, J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. **Hepatology**, 36 : 986-992, 2002.
- FREEMAN, A.J.; DORE, M.G.; LAW, M.G.; THORPE, M.; OVERBECK, J.V.; LLOYD, A.R.; MARINOS, G.; KALDOR, J.M. – Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, 34(4):809-816,2001.
- FREEMAN, A.J.; LAW, M.G.; KALDOR, J.M.; DORE, G.J. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. **Journal of Viral Hepatitis**, 10: 285-293, 2003.
- GAYOTTO & COMITÊ SBH/SBH. - Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **GED**, 19(3): 137-140, 2000.
- GHANY, M.G.; KLEINER, D.E.; ALTER, H.; DOO, E.; KHOKAR, F.; PROMRAT, K.; HERION, D.; PARK, Y.; LIANG, T.J.; HOOFNAGLE, J.H. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, 124: 97-104, 2003.
- GOODSON, J.D.; TAYLOR, P.A.; CAMPION, E.W.; RICHITER, J.N.; WANDS, J. The clinical course of acute hepatitis in the elderly patient. **Arch Intern Med**, 142: 1485-1488, 1982.
- GORDON, S.C.; BAYATI, N.; SILVERMAN, A.L. - Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. **Hepatology**, 28(2): 562-567, 1998.
- GRUPO DE ESTUDO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA.- Epidemiologia da Infecção pelo Vírus da Hepatite C no Brasil. **GED (Suppl 1)**, 18: S3-S8, 1999.
- GUADAGNINO, V.; STROFFOLINI, T.; RAPICETTA, M.; CONSTANTINO, A.; KONDILI, L.A.; MENOTI-HIPOLITO, F.; CAROLEO, B.; COSTA, C.; GRIFFO, G.; LOIACONO, L.; PIZANI, V.; FOCA, A.; PIAZZA, M. - Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in the southern Italy. **Hepatology**, 26: 1006-1011, 1997.
- GUZ, B. - **Hepatite crônica pelo vírus C em pacientes sintomáticos e assintomáticos: características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas.**- São Paulo, 1998 (Tese – Doutorado – Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo).

- HERVÉ, S.; SAVOYE, G.; RIACHI, G.; HELLOT, M.F.; GORIA, O.; LEREBOURS, E.; COLIN, R.; DUCROTTE, P. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity ? **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 13: 495-500, 2001.
- HOOFNAGLE, J.H. - Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. **Hepatology**, 26 (Suppl 1): S15-S20, 1997. (Abstract)
- HOURIGAN, L.F.; MACDONALD, G.A.; PURDIE, D.; WHITEHALL, V.H.; SHORTHOUSE, C.; CLOUSTON, A.; POWELL, E.E. - Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. **Hepatology**, 23(4): 1215-1219, 1999.
- HU, K-Q. & TONG, M.J. - The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. **Hepatology**, 29(4): 1311-1316, 1999.
- HU, K-Q.; KYULO, N.L.; ESRAILIAN, E.; THOMPSON, K.; CHASE, R.; HILLEBRAND, D.J.; RUNYON, B.A. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. **Journal of Hepatology**, 40: 147-154, 2004.
- HUI, C-K.; BELAYE, T.; MONTEGRANDE, K.; WRIGHT, T.L. A comparasion in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. **Journal of Hepatology**, 38: 511-517, 2003.
- IRVING W.L., NEAL K.R., UNDERWOOD J.C.E., SIMMONDS P.N., JAMES V., TRENT REGIONAL HEPATITIS C VIRUS STUDY GROUP. Chronic hepatitis in United Kingdom blood donors infected with hepatitis C virus. **BMJ**, 308: 695-696, 1994.
- JAMAL, M.M.; SONI, A.; QUINN, P.G.; WHESLER, D.E.; AROVA, S.; JOHNSTON, D.E. Clinical features of hepatitis C infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the southwestern United States. **Hepatology**; 30: 1307-1311, 1999.
- KAGE, M.; SHIMAMATU, K.; NAKASHIMA, E.; KOJIRO, M.; INOUE, O.; YORO, M. Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C: Morphometric analysis of repeated biopsies. **Hepatology**; 25: 1028-1031, 1997.

- KAMAL, S.M.; BIANCHI, L.; AL TAWIL, A.; KOZIEL, M.; EL SAYED, K.K.; PETER, T.; RASENACK, J.W. Specific cellular immune response and cytokine patterns in patients with hepatitis C virus and schistosoma mansoni. **Journal of Infectious Diseases**, 184(8): 972-982, 2001.
- KENDALL, M.G. A new measure of rank correlation. **Biometrika**; 30: 81-93, 1938.
- KENNY-WALSH & IRISH HEPATOLOGY RESEARCH GROUP, clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. **N Engl J Med**, 340: 1228-1233, 1999.
- KHAN, M.H.; FARREL, G.C.; BYTH, K.; LIN, R.; WELTMAN, M.; GEORGE, J.; SAMARASINGHE, D.; KENCH, J.; KABA, S.; CREWE, E.; LIDDLE, C. - Which patients with hepatitis C develop liver complications? **Hepatology**, 31 (2): 513-520, 2000.
- KIM, N.R.; GROSS, J.B.; POCHE, J.J.; LOCKE, R.; DICKSON, R. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States. **Hepatology**; 33: 201-206, 2001.
- KIYOSAWA, K.; SODEYAMA, T.; TANAKA, E.; GIBO, Y.; YOSHIZAWA, K.; NAKANO, Y.; FURUTA, S.; AKAHANE, Y.; NISHIOKA, K.; PURCELL, R.H.; ALTER, H.J. - Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma; analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. **Hepatology**, 12: 671-675, 1990.
- LAGGING, L.M.; WESTIN, J.; SVESSON, E.; AIRES, N.; DHILLON, A.P.; LINDH, M.; WEJSTAL, R.; NORKRANS, G. Progression of fibrosis in untreated patients with hepatitis C virus infection. **Liver**, 22: 136-144, 2002.
- LIMA, J.P.; LIMA, J.C.P.; PETER, R. - Anticorpos séricos ao VHC : Análise dos fatores de risco da soropositividade , avaliação bioquímica e histológica do fígado numa população de doadores voluntários de sangue em Porto Alegre. **GED**, 14(5): 201-212, 1995 .

- MACHADO, M.C.S.; GONÇALEZ JUNIOR, F.L., ESCANHOELA, C.A.F.; MEIRELLES, L.; PAVAN, M.H.P.; GONÇALES, N.S.L.; FAIS, V.C.; LAZARINI, M.S.K. Evolução das lesões hepáticas em pacientes com hepatite C crônica que não obtiveram resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon-alfa ou interferon peguilado em monoterapia ou combinados a ribavirina. **Gastroenterologia y Hepatologia**, 27 (Suppl 2): 14, 2004 (abstract).
- MANSELL, J.C. & LOCARNINI, A.S. - Epidemiology of hepatitis C in the East. **Seminars in Liver Disease**, 15(1): 15-32, 1995.
- MAKINODAN, T. & KAY, M.M.B. Age influence on the immune system. **Adv Immunol**, 29: 287-291, 1980.
- MARTINOT-PEIGNOUX, M.; RODOUT-THORAVALE, F.; MENDEL, I.; COSTE, J.; IZOPET, J.; DUVERLIE, G.; PAYAN, C.; PAWLITSKY, J.M.; DEFER, C.; BOGARD, M.; GEROLAMI, V.; HALFON, P.; BUISSON, Y.; FOUQUERAY, B.; LOISEAU, P.; LAMORIL, J.; LEFRERE, J.J.; MARCELLIN, P.; THE GEMHEP. - Hepatitis C genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. **Journal of Viral Hepatitis**, 6(6): 435-443, 1999.
- MATHURIN, P.; MOUSSOLLI, J.; CADRAMEL, J.F.; THIBAUT, V.; CHARLOTTE, F.; DUMONCHEL, P.; CAZIER, A.; HURAU, J.M.; DEVERGIE, B.; VIDAUD, M.; OPOLON, P.; POYNARD, T. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. **Hepatology**, 27: 868-872, 1998.
- MATSUMURA, H.; MORIYAMA, M.; GOTO, I.; OKUBO, H.; ARAKAWA, Y. - Natural course of progression of liver fibrosis in a Japanese patients with chronic liver disease type C: a study of 527 patients at one establishment. **Journal of Viral Hepatitis**, 7(4): 268-275, 2000.
- MENDES, L.S.C. **Fatores associados à progressão histológica na infecção crônica pelo vírus da hepatite C em pacientes tratados e não tratados**. São Paulo, 2003 (Tese – Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo).
- MONTO, A.; ALONZO, J.; WATSON, J.J.; GRUNFELD, C.; WRIGHT, T.L. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. **Hepatology**; 36: 729-736, 2002.

- MURPHY, E.L.; BRYSMAN, S.M.; GLYNN, S.A.; AMETI, D.I.; THOMSON, R.A.; WILLIAMS, A.E.; NASS, C.C.; OWNBY, H.E.; SCHREIBER, G.B.; KONG, F.; NEAL, K.R.; NEMO, G.J. - Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. **Hepatology**, 31(3): 756-762, 2000.
- MYERS, R.P.; DE TORRES, M.; IMBERT-BISMUT, F.; RATZIU, V.; CHARLOTTE, F.; POYNARD, T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age platelet index. **Digestive Diseases and Science**, 48(1): 146-153, 2003.
- NIEDERAU, C.; LANGE, S.; HEITGES, T.; ERHARDT, A.; BUSCHKAMP, M.; HÜRTER, D.; NAWROCKI, M.; KRUSKA, L.; HENSEL, F.; PETRY, W.; HÄUSSINGER, D. - Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. **Hepatology**, 28(6): 1687-1695, 1998.
- NOGUCHI, S.; SATA, M.; SUZUKI, H.; MIZOKAMI, M.; TANIKAWA, K. - Routes of transmission of hepatitis C virus in a epidemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. **Scand J Infect Dis**, 29: 23-28, 1997.
- NOTAROBERTO, S. **Estudo epidemiológico coorte-transversal de portadores de infecção pelo vírus da hepatite C: análise de 700 casos**. São Paulo, 2004 (Dissertação – Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- OSTAPOWICZ, G.; WATSON, K.J.R.; LOCARNINI, S.A.; DESMOND, P.V. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. **Hepatology**, 27: 1730-1735, 1998.
- OSTAPOWICZ, G.; BELL, S.J.; DESMOND, P.V. - Severity of liver disease in hepatitis C infection contracted through injecting drug use. **Aust N Z J Med**, 29(6): 776-781, 1999.
- PERSICO, M.; PERSICO, E.; SUOZZO, R.; CONTE, S.; DE SETA, M.; COPPOLA, L.; PALMENTIERI, B.; SASSO, F.C.; TORELLA, R. - Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. **Gastroenterology**, 118(4): 760-764, 2000.

- PLANAS, R., BALLESTÉ, B., ÁLVAREZ MA., RIVERA, M., MONTOLIU, S., GALERAS JA, SANTOS J., COLL S., MORILLAS R.M., SOLÁ R. Natural history of descompensated hepatitis c vírus-related cirrhosis. A study of 200 patients. **Journal of Hepatology**; 40: 823-830, 2004.
- POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P.; for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC GROUPS. - Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, 349: 825-832, 1997.
- POYNARD, T.; RATZIU, V.; BENMANOV, Y.; DIMARTINO, V.; BEDOSSA, P. OPOLON, P. - Fibrosis in the patients with chronic hepatitis C: detection and significance. **Seminars in Liver Disease**, 20 (1): 47-55, 2000.
- POYNARD, T.; RATZIU, V.; CARLOTTE, F.; GOODMAN, Z.; MCHUTCHISON, J.; ALBRECHT, J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **J Hepatol**, 34: 730-739, 2001.
- POYNARD, T.; MCHUTCHISON, J.; MANNS, M.; TREPO, C.; LINDSAY, K.; GOODMAN, Z.; LING, M.H.; ALBRECHT, J. for the Peg-Fibrosis Project Group. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, 122(5) : 1303-1313, 2002.
- PRADAT, P.; ALBERTI, A.; POYNARD, T.; ESTEBAN, J-I.; WEILAND, O.; MARCELLIN, P.; BADALAMENTI, S.; TREPÓ, C. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. **Hepatology**, 36: 973-977, 2002.
- POWELL, E.E.; EDWARDS-SMITH, C.J.; HAY, J.L.; CLOUSTON, A.D.; CRAWFORD, D.H.; SHORTHOUSE, C.; PURDIE, D.M.; JONSON, J.R. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. **Hepatology**, 31: 828-833, 2000.
- PRIETO, M.; OLASO, V.; VERDÚ, C.; CÓRDOBA, J.; GISBERT, C.; RAYÓN, M.; CARRASCO, D.; BERENGUER, M.; HIGÓN, M.D.; BERENGUER, J. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. **Hepatology**, 22: 413-417, 1995.
- PURCELL, R. - The hepatitis C virus : Overview. **Hepatology**, 26(Suppl 1) S11-S14, 1997. (Abstract)

- RODGER, A.J.; ROBERTS, S.; LANIGAN, A.; BOWDEN, S.; BROWN, T.; CROFTS, N. - Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. **Hepatology**, 32(3): 582-587, 2000.
- ROMERO-GOMEZ, M.; MONTES-CANO, M.A.; OTERO-FERNANDEZ, M.A.; TORREZ, B.; SANCHEZ-MUNHOZ, D.; AGUILAR, F.; BARROSO, N.; GOMEZ-IZQUIERDO, L.; CASTELLANO-MEGIAS, V.M.; NUNEZ-ROLDAN, A.; AGUILLAR-REINA, J.; GONZALEZ-ESCRIBANO, M.F. SLC11A1 promoter gene polymorphisms and fibrosis progression in chronic hepatitis C. **Gut**, 53(3): 446-450, 2004.
- SALMERON F.J., PALACIOS A., PÉREZ-RUIZ M., TORRES C., OYONARTE S., FERNÁNDEZ-MONTOYA A., RUIZ-EXTREMERA A. Epidemiology, serological markers, and hepatic disease of anti-HCV ELISA-2- positive blood donors. **Digestive Diseases and Sciences**, 41 (10): 1933-1938, 1996.
- SEEFF, L.B. - Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, 26 (Suppl 1): S21-S28, 1997. (Abstract).
- SEEFF, L.B.; MILLER, R.N.; RABKIN, C.S.; BUSKELL-BOLER, Z.; STRALEY-EASON, K.D.; SMOOK, B.L.; JOHNSON, L.D. ET AL. 45-years follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. **Ann Intern Med**, 132: 105-111, 2000.
- SEEFF, L.B.; HOLLINGER, F.B.; ALTER, H.J.; WRIGHT, E.C.; CAIN, C.M.B.; BUSKELL, Z.J.; ISHAK, K.E.; IBER, F.L.; TORO, D.; SAMANTA, A.; KORETZ, R.L.; PERRILLO, R.P.; and others authors. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated Non-A, Non-B, and type C hepatitis : A National Heart, Lung, And Blood Institute Collaborative study. **Hepatology**, 33 (2): 455-463, 2001.
- SEEFF, L.B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, 36: S35-S46; 2002.
- SERFATY, L.; AUMAITRE, H.; CHAZOILLERES, O.; BONAND, A-M.; ROSMORDUC O.; POUPON, R.E.; POUPON, R. - Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: **Hepatology**, 27: 1435-1440, 1998.
- SERFATY, L.; COSTAGLIOL, D.; WENDUM, D.; PICARD, O.; MEYOHAS, M-C; GIRARD, P-M.; LEBAS, J.; DELAMARE, C.; POUPON, R.; HOUSSET, C.- Impact of early untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users: a case-control study. **AIDS**, 15(15): 2011-2016, 2001.

- SHAKIL A.O., CONRY-CANTILENA C., ALTER H.J., HAYASHI P., KLEINER D.E., TEDESCHI V., KRAWCZYNSKI K., CONJEEVARAM H.S., SALLIE R. , DI BISCEGLIE A.M. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. **Annals of Internal Medicine**, 123 (5): 330-337, 1995.
- SHIVAKUMAR, C. & JACOB, G. Predictors of liver-related complications in patients with chronic hepatitis C. **Annals of Medicine**, 32(9): 588-591, 2000.
- SILINI, E.; BONO, F.; CIVIDINI, A.; CERINO, A.; MACCABRUNI, A.; TINELLI, C.; BRUNO, A.; BELLOBUONO, A.; MONDELLI, M.U. - Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. **J Hepatol**, 22: 691-695, 1995.
- SILVA, G.F.; NISHIMURA, N.F.; CARAMORI, C.; SOARES, E.C. Influence of a regional habit on the hepatitis C virus infection: the role of Gluconergan®. **Hepatology**, 34(4) : 574A, 2001. (Abstract).
- SILVA, G.F.; COELHO, K.; NISHIMURA, N.; SOARES, E. Grading and staging of chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in Brazilian blood donors. **J Hepatol**, 36(S1): 246, 2002. (Abstract).
- SILVA, G.F.; NISHIMURA, N.; COELHO, K.I.; SOARES, E.C. Grading and staging of chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in Brazilian blood donors. **Braz J Infect Dis**, 2005 (in press).
- SILVA, I.S.; FERRAZ, M.L.; PEREZ, R.M.; LANZONI, V.P.; FIGUEIREDO, V.M.; SILVA, A. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Journal of Gastroenterology Hepatology**, 19(3): 314-318, 2004.
- SOBERKY, R.; MATHURIN, P.; CHARLOTTE, F.; MOUSSALLI, J.; OLIVI, M.; VIDAUD, M.; RATZIU, V.; OPOLON, P.; POYNARD, T. Modeling the impact of interferon alpha treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. **Gastroenterology**, 116: 378-386, 1999.
- SPIEGEL, R.M. in : **Estatística/ Murray Spiegel**; tradução, revisão e adaptação Carlos A Crusius. 2ª- ed.- São Paulo : Mc Graw-Hill do Brasil, 1985; Caps 12,14: 249-271 ; 298-334.

- STUYVER, L.; WYSENS, A.; HERNANDEZ, F.; GEERT, M. - Second generation Line Probe Assay for hepatitis C virus genotyping. **Journal of Clinical Microbiology**, 9: 2259-2266, 1996.
- TALIANI, G.; BADOLATO, M.C.; NIGRO, G.; BIASIN, M.; BODDI, V.; PASQUAZZI, C.; CONTE, M. Serum concentration of gammaGT is a surrogate marker of hepatic TNF-alpha mRNA expression in chronic hepatitis C. **Clinical Immunological**, 105(3): 279-285, 2002.
- TANAKA, E.; KIYOSAWA, K. - Natural history of acute hepatitis C. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 15: 97-104, 2000.
- THORBURN, D.; CURRY, G.; SPOONER, R.; SPENCE, E.; OIEN, K.; HALLS, D.; FOX, R.; McCRUDEN, E.A.B.; McSWEEN, R.N.M.; MILS, P.R. - The role of iron and haemochromatosis gene mutation in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. **GUT**, 50(2): 248-252, 2002.
- TONG, M.J.; EL-FARRA, N.; REIKES, A.R.; CO, R.L. - Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. - **N Engl J Med**, 332: 1463-1466, 1995.
- VADAN, R.; GHEORGHE, L.; BECHEANU, G.; IACOB, R.; IACOB, S.; GHEORGHE, C. Predictive factors for the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and moderate alcohol consumption. **Romanian Journal of Gastroenterology**, 12(3): 183-187, 2003.
- VANDERBORGHT, B.O.M.; REIS, A.M.M.; ROUZERE, C.D.; SALGADO DA SILVA, R.; YOSHIDA, C.F.T.; FRANCO, L.P.G.; MAESTENS, G.; VON HENVERSWIGN, H.; MOREIRA PEREIRA, J. - Prevalence of anti-hepatitis C virus in the Blood donor population of Rio de Janeiro. **Vox Sang.**, 65: 122-5, 1993.
- WAI, C.T.; GREESON, J.K.; FONTANA, R.J.; KALBFLEISCH, J.D.; MARRERO, J.A.; CONJEEVARAM, H.S.; LOK, A.S. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, 38(2): 518-526, 2003.
- WALL, M.; LEWIS, S.; HUBSCHER, S.; HARRISSON, R.; AHMED, M.; ELIAS, E.; MUTIMER, D. - Histological progression during short-term follow-up of patients with chronic hepatitis C virus infection. **Journal of Viral Hepatitis**, 6(6): 445-452, 1999.

- WALSH, K. & ALEXANDER, G.M.- Update on chronic viral hepatitis. **Postgraduate Medical Journal**, 77(910): 498-505, 2001.
- WASLEY, A.M. & ALTER, M.J. - Epidemiology of hepatitis C : geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Disease**, 20(1): 1-16, 2000.
- WIESNER, R.H. Patient selection in era of organ shortage. In: AASLD POSTGRADUATE COURSE, 55 ANNUAL MEETING, BOSTON, MA, 1: 191-201, 2004.
- WILLIAMS, I.T.; SABIN, K.; FLEENOR, M.; JUDSON, F.; MOTTRAM, K.; POUGADE, J.; RYDER, P.; WIRE, F.; ALTER, M.J. - Current patterns of hepatitis C virus transmission in the United States : The role of drugs and Sex. **Hepatology**, (Suppl 2) 28(4): S1337-S1340, 1998. (Abstract)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Hepatitis C – global prevalence. **Weekly Epidemiological Record**, 72: 341-344, 1997.
- YANO, M.; KUMADA, H.; KAGE, M.; ET AL. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. **Hepatology**, 23:1334-1340, 1996.
- YASUDA, M.; SHIMIZU, I.; SHIBA, M.; ITO, S. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. **Hepatology**; 29: 719-727, 1999.
- YUKI, N.; HAYASHI, N.; TAKEHARA, T.; HAGIWARA, H.; HIRAMATSU, N.; NAITO, M.; KAWANISHI, Y.; KATAYAMA, K.; KASAHARA, A.; FUSAMOTO, H.; KAMADA, T. Serum hepatitis C virus RNA levels and liver injury in volunteer blood donors. **The American Journal of Gastroenterology**, 89 (9): 1462-1466, 1994.
- ZYLBERBERG, H.; POL, S.; THIERS, V.; CHAIX, M.L.; LAGORCE, D.B.; BRÉCHOT, C.; NALPAS, B.; BERTHELOT, P. - Significance of repeatedly normal aminotransferase activities in HCV-infected patients. **Journal of Clinical Gastroenterology**, 29(1): 71-75, 1999.
- ZYLBERBERG, H.; NALPAS, B.; CARNOT, F.; HABIB, S.; FONTAINE, H.; LEGENDRE, C.; KREIS, H.; BRECHOT, C.; POL, S.- Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation : a case-control study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 17(1): 129-133, 2002.

8. Anexos

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Idade	Sexo	Côr	ADI anos	ADI anos	Tatuagem	Transf. /anos	Cir. Cardíaca	cir. GO	Cir. Abdomem	Cir. Trauma	Cir. Ortop.
1	23	1	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	37	1	1	0	11	10	0	0	0	0	0	0
6	36	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	21
10	41	1	1	0	0	0	30	0	0	30	0	0
12	48	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	28	1	1	12	12	15	0	0	0	0	0	0
16	38	1	1	6	12	0	0	0	0	0	0	0
17	32	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	38	1	2	0	0	0	25	0	0	0	0	15
21	41	1	1	0	0	0	0	0	0	12	0	0
22	41	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	22	2	1	0	0	0	11	0	-1	0	0	0
26	34	1	1	8	8	0	0	0	0	-1	0	0
27	44	1	1	9	9	0	0	0	0	0	0	0
32	29	1	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
33	36	1	1	15	10	0	0	0	0	0	0	0
34	51	1	1	10	0	0	-1	0	0	0	24	0
35	38	1	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0
37	39	2	1	10	0	7	0	0	20	0	0	0
39	32	1	1	0	0	0	0	0	0	6	0	0
40	38	1	1	0	0	20	0	0	0	0	0	0
41	39	1	1	18	0	0	0	0	0	0	0	0
42	34	1	1	0	13	0	0	0	0	0	0	0
43	34	1	1	5	0	0	0	0	0	0	0	17
45	37	2	1	0	0	0	16	0	16	0	0	0
46	36	1	1	0	0	20	0	0	0	0	0	0
47	36	1	1	0	0	0	30	0	0	0	0	0
48	36	1	1	20	20	0	0	0	0	0	0	0
49	47	1	1	33	33	0	0	0	0	0	0	0
52	35	1	1	20	0	0	0	0	0	0	0	0
56	36	2	1	0	0	0	35	0	5	0	0	0
57	34	1	1	15	15	0	0	0	0	0	0	0
58	41	1	1	10	0	0	0	0	0	2	0	0
59	37	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	41	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	38	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	34	1	1	15	15	15	-1	0	0	0	9	0
65	34	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	28	1	1	0	0	10	15	0	0	0	15	0
68	31	1	2	12	0	0	0	0	0	0	0	0
70	48	2	1	0	0	0	0	0	28	0	0	0
71	44	1	1	10	0	20	0	0	0	0	0	26
72	32	1	1	11	10	0	0	0	0	5	0	0
75	21	1	1	6	6	8	0	0	0	0	0	0

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Idade	Sexo	Côr	ADIn anos	ADI anos	Tatuagem	Transf./anos	Cir. Cardíaca	cir. GO	Cir. Abdomem	Cir. Trauma	Cir. Ortop.
77	46	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	48	1	1	24	24	0	0	0	0	0	0	0
81	38	2	1	18	18	0	7	0	7	0	0	0
82	41	1	1	0	0	0	0	0	0	0	23	0
84	32	1	1	10	10	0	0	0	0	0	0	0
87	39	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	47	1	1	2	0	20	0	0	0	0	0	0
91	56	2	1	0	0	0	25	0	35	0	0	0
92	45	1	2	0	0	20	0	0	0	0	0	0
93	28	1	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0
95	36	2	2	0	0	0	16	0	16	0	0	0
101	38	1	1	0	0	0	17	0	0	0	17	15
105	39	1	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0
107	40	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	36	1	1	22	22	20	0	0	0	0	0	0
111	31	1	1	15	15	10	0	0	0	2	0	0
150	56	2	1	0	0	0	25	0	20	0	0	0
153	47	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	46	2	2	0	0	0	0	0	24	0	0	0
155	29	1	1	10	10	0	0	0	0	0	0	0
158	51	2	1	0	0	0	20	0	0	2	0	0
161	39	1	3	0	20	0	0	0	0	6	0	0
162	44	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	20
165	44	1	1	22	0	0	0	0	0	0	20	0
169	43	1	1	0	0	0	0	0	0	8	0	8
29	20	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
173	42	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	8
171	49	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
174	44	2		0	0	0	0	0	15	0	0	0
175	22	1		7	7	0	0	0	0	0	0	0
176	25	1		9	9	0	0	0	0	0	0	0
177	29	2		12	12	12	0	0	0	0	0	0
178	37	1		5	5	5	0	0	0	0	0	0
179	25	2		0	0	0	25	0	0	0	0	0
181	37	1		14	14	17	0	0	0	0	0	0
182	36	1		20	20	0	0	0	0	0	0	0
183	51	2		0	0	0	42	42	0	0	0	0
184	33	1		20	0	5	0	0	0	0	0	0
185	33	1		0	0	23	0	0	0	0	0	0
186	22	1		6	6	0	0	0	0	0	0	0
187	60	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
188	30	1		0	0	0	24	24	0	0	0	0
189	43	1		8	0	0	0	0	0	0	0	0
195	40	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Idade	Sexo	Côr	ADIn anos	ADI anos	Tatuagem	Transf. /anos	Cir. Cardíaca	cir. GO	Cir. Abdomem	Cir. Trauma	Cir. Ortop.
196	38	1		20	0	0	0	0	0	0	0	0
198	33	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
199	30	1		10	13	6	0	0	0	0	0	0
202	34	1		12	12	0	0	0	0	0	0	0
203	42	1		0	0	15	0	0	0	0	0	0
204	38	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
206	38	1		16	0	0	0	0	0	0	0	0
209	50	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
210	31	1		0	0	16	0	0	0	0	0	0
211	40	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
214	32	1		0	0	0	32	0	0	0	0	0
215	57	1		0	0	0	30	0	0	0	0	0
216	53	2		0	0	0	20	0	0	0	0	0
217	46	2		0	0	0	10	0	0	0	0	0
218	38	1		0	0	20	0	0	0	0	0	0
219	37	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
221	35	1		18	0	0	0	0	0	0	0	0
JAS	41	1		20	20	0	0	0	0	0	0	0
Z	50	1		0	0	0	10	0	0	0	0	0
AAP	39	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
MG	38	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
PSA	47	1		20	20	0	0	0	0	0	0	0
CAR	37	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
RJ	28	1		0	0	0	28	0	0	0	0	0
GA	41	1		0	0	18	0	0	0	0	0	0
LAT	46	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
MSO	48	1		20	0	20	0	0	0	0	0	0
MEG	38	1		0	0	20	0	0	0	0	0	0
JCB	44	1		0	0	0	26	0	0	0	0	0
COB	36	2		0	18	0	0	0	0	0	0	0
MA	42	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
FJR	38	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
HJ	50	1		30	30	0	0	0	0	0	0	0
FR	31	1		0	0	0	13	0	0	0	0	0
JZ	35	1		20	20	0	0	0	0	0	0	0
MGL	52	2		0	0	0	16	0	0	0	0	0
MAF	39	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
AP	39	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
IRS	42	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALC	47	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
JEBO	35	1		0	0	0	27	0	0	0	0	27
JNVB	39	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAM	40	1		0	0	25	0	0	0	0	0	0
NZ	38	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Idade	Sexo	Côr	ADIn anos	ADI anos	Tatuagem	Transf./anos	Cir. Cardíaca	cir. GO	Cir. Abdomem	Cir. Trauma	Cir. Ortop.
RMSO	49	2		0	0	0	24	0	0	0	0	0
RSD	44	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
222	38	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
223	45	1		0	0	0	0	0	0	0	0	0
225	36	1		15	0	0	0	0	0	0	0	0
226	40	1		8	0	0	37	0	0	0	0	0
227	39	2		10	0	0	0	0	0	0	0	0
229	48	1		0	32	0	0	0	0	0	0	0
230	34	2		18	0	0	34	0	0	0	0	0
207	30	1		15	15	15	0	0	0	0	0	0

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Acupuntura	Gluc. anos	DST	Tabagismo	Alcool/ Dose	Anti HBs	TGO1 class	TGO2 class	TGP1 class	TGP2 class	FA Class	GGT class
1	0	0	0	1	3	2	2,5	1,6	8,1	5,4	0,46	1,5
5	0	0	-1	1	3	2	1	1,5	1,27	2,2	-1	2,85
6	0	14	1	0	3	2	3,6	1,4	4,39	2,13	0,7	3,78
10	0	0	0	0	3	2	1,34	-1	1,55	-1	-1	3,2
12	0	20	0	1	3	2	2,35	2,25	4,1	5,1	-1	0,96
15	0	0	1	0	3	2	0,55	0,75	1,16	1,16	-1	1,46
16	0	12	1	1	2	-1	0,8	0,85	0,9	1,38	-1	1,1
17	0	17	0	1	3	2	0,8	0,9	1,65	2,05	0,5	3,1
19	0	0	-1	1	-1	2	0,8	0,9	0,7	0,6	0,9	0,6
21	0	15	0	0	1	2	0,95	1,05	1,7	1,7	-1	0,7
22	0	20	-1	1	3	2	1,95	1,6	2,6	2,3	0,5	1,3
24	0	0	0	0	0	2	2,4	2,5	4	5	0,5	0,6
26	0	15	0	1	1	2	0,6	1,45	0,6	3,3	0,6	0,4
27	0	-1	-1	0	3	2	1,2	1,1	1,75	1,9	0,8	0,5
32	0	0	0	1	1	2	4,7	1,75	2,9	5,3	0,6	2,2
33	0	-1	-1	1	1	2	1,1	1	2,6	2,8	0,6	1,9
34	0	10	0	0	3	2	1,05	0,95	2,16	2	0,58	1,78
35	0	0	0	0	0	2	0,6	1,25	1,05	2,8	-1	0,46
37	0	-1	-1	1	3	2	1,2	1	2,1	1,7	-1	0,7
39	0	0	1	0	1	2	1,05	0,8	1,4	1,7	0,6	0,9
40	0	20	0	1	3	2	1,37	1,6	2,1	2,8	0,4	1,2
41	0	10	0	1	3	2	6,45	4,1	7,1	4,7	1,1	13,9
42	0	0	0	0	3	-1	1,85	0,95	4	2,2	0,6	1,14
43	0	15	1	0	0	2	0,6	-1	0,38	-1	-1	0,46
45	0	0	0	0	0	2	1	0,55	2,6	1,16	-1	0,6
46	0	20	0	0	1	2	0,5	-1	1,16	-1	0,5	0,75
47	0	0	0	0	1	2	1	0,8	2,7	2	0,5	0,8
48	0	10	1	1	3	1	0,45	0,5	0,7	1,2	0,3	1,01
49	0	0	0	1	1	2	3,15	1,5	6,6	2,7	0,4	1,2
52	0	20	-1	1	3	2	1,7	1,8	4,5	3,12	0,5	2,6
56	0	0	0	1	1	2	2	4,4	8,1	13	0,4	1,16
57	0	15	0	0	3	2	0,8	1,1	1,9	2,8	0,9	3,1
58	0	10	-1	1	1	2	1	-1	2,3	-1	0,5	0,5
59	0	15	-1	0	3	2	-1	-1	-1	-1	-1	-1
61	0	15	-1	0	1	2	3,75	-1	12,8	-1	0,6	1,8
62	0	20	-1	0	1	2	1,7	0,9	3,9	2,4	0,5	0,39
63	0	15	-1	1	3	2	0,7	1,25	1	2,3	0,6	0,4
65	0	15	0	0	2	2	0,9	5,2	2,25	12,9	0,6	4,4
66	0	0	0	1	1	2	0,8	-1	1,3	-1	0,7	0,75
68	0	0	0	1	3	-1	1,2	2,9	-1	-1	-1	2
70	0	0	0	0	0	2	0,5	-1	1,2	-1	-1	0,5
71	0	20	0	1	3	2	0,4	-1	2	-1	-1	0,7
72	0	10	0	1	3	-1	1,4	-1	3,7	-1	-1	-1
75	0	0	0	1	1	2	1,2	-1	2,5	-1	-1	0,75

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Acupuntura	Gluc. anos	DST	Tabagismo	Alcool/ Dose	Anti HBs	TGO1 class	TGO2 class	TGP1 class	TGP2 class	FA Class	GGT class
77	0	0	0	0	0	2	1,6	1,15	2,6	3,38	-1	0,6
79	0	0	1	1	2	2	0,5	-1	1,16	-1	-1	0,5
81	0	0	0	1	3	2	0,6	0,5	0,5	0,3	-1	0,15
82	0	18	0	0	1	-1	0,7	0,65	1,2	1,6	0,5	0,4
84	0	0	1	0	0	-1	0,65	0,6	1,8	1,15	0,5	0,3
87	0	17	0	0	1	2	1,95	1,45	5,4	3,8	0,6	1,1
89	0	0	0	1	3	2	1,85	2,95	0,8	3,3	-1	2,5
91	0	0	0	0	0	2	1	-1	1,3	-1	0,5	0,6
92	0	0	1	0	3	2	1,25	0,75	2	1,4	-1	2,5
93	0	0	0	1	3	2	7,2	4,7	5,2	17	1,08	2,6
95	0	0	0	1	0	2	0,5	0,5	0,44	0,8	0,7	0,5
101	4	15	1	1	2	2	1,35	0,95	3,38	1,72	-1	0,6
105	0	20	1	1	2	2	1,05	0,9	2,27	3,5	-1	0,6
107	0	20	0	1	3	2	0,8	-1	1,4	-1	-1	0,7
109	0	16	1	1	3	2	4,45	2,1	12,5	5,7	-1	1
111	0	0	1	1	3	2	1,75	-1	4	-1	-1	-1
150	0	0	0	0	0	2	2,05	1,2	5,1	3,1	0,7	1,8
153	0	23	0	0	3	1	3,2	3,2	3,5	2,1	-1	3,4
154	0	0	0	0	0	2	2,1	2,2	3,7	3,5	0,4	1,3
155	0	0	0	1	3	2	2,6	6,6	10,1	9,3	1,3	5,9
158	0	0	0	0	0	2	5,3	2,9	5,1	2,5	-1	1,2
161	0	0	0	1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
162	0	20	0	1	1	2	0,45	0,3	0,8	0,4	-1	0,28
165	0	20	1	1	3	2	4,75	-1	9,6	-1	1,7	3
169	0	23	0	0	3	1	3,7	3,5	8,6	6,5	-1	11,4
29	0	0	0	1	0	2	0,5	0,6	0,4	0,4	0,9	-1
173	0	18	0	0	2	2	0,6	0,6	1,05	0,55	0,38	0,3
171		10	0		1		2,15		6			2
174		0	0		0		3,2		2,7			0,37
175		0	0		1		1,35		5,7			1,5
176		0	1		3		0,75		1,5			0,58
177		0	1		3		1,4		4,3			0,62
178		20	0		2		0,65		1,6			0,53
179		0	0		0		0,4		1			0,26
181		20	1		3		3		4,5			2,42
182		20	0		3		0,82		0,91			-1
183		0	0		0		0,7		0,47			0,62
184		20	1		3		0,45		0,5			0,16
185		0	1		3		1,2		2			0,88
186		0	0		1		0,9		3			0,62
187		0	0		1		1,45		3,1			1,24
188		0	0		1		1,35		4,2			3,9
189		23	0		1		1,3		3,38			0,51
195		20	0		0		1		2,4			0,83

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Acupuntura	Gluc. anos	DST	Tabagismo	Alcool/ Dose	Anti HBs	TGO1 class	TGO2 class	TGP1 class	TGP2 class	FA Class	GGT class
196		0	0		3		0,5		1,44			0,88
198		15	0		3		0,63		0,85			-1
199		0	0		1		1		2,38			-1
202		0	0		3		2,35		7,1			0,43
203		20	0		2		1,58		2,22			1,17
204		10	1		3		0,75		1,77			3,9
206		22	0		2		1,42		2,45			1,42
209		20	1		3		3,7		4,66			-1
210		0	0		3		2,9		8,1			1,96
211		20	1		2		2,05		2,65			2,52
214		15	0		1		0,74		1,8			1,1
215		0	0		0		2,75		6,66			0,97
216		0	0		1		3		5,1			1,75
217		0	0		0		2,17		3,48			0,8
218		20	0		3		3,8		8,6			5,3
219		0	0		1		3,66		3,35			1,74
221		18	1		3		-1		-1			-1
JAS		20	0		3		2,94		3,69			9,98
Z		10	0		1		0,65		2,5			0,6
AAP		20	0		2		0,95		1,13			3,39
MG		20	0		2		0,67		1,2			0,92
PSA		20	0		3		1,67		2,04			0,79
CAR		0	0		2		1,92		1,98			1,22
RJ		0	0		2		1,56		1,87			0,43
GA		18	0		2		1,3		3,88			0,96
LAT		20	0		3		0,9		1,88			0,44
MSO		20	0		3		2		4,66			0,5
MEG		20	0		1		1,5		2,4			0,8
JCB		0	0		2		2,65		2,81			3,06
COB		0	0		1		0,6		0,82			0,96
MA		25	0		2		0,86		1,88			-1
FJR		20	0		2		0,47		0,65			0,34
HJ		30	0		1		0,78		0,94			2,44
FR		0	0		1		2		2,5			0,56
JZ		0	0		1		1,45		2,05			1,76
MGL		0	0		0		2,55		3,66			2
MAF		20	0		1		0,6		0,74			0,53
AP		15	0		3		1,65		0,44			1,4
IRS		20	0		3		2,05		6,33			1,39
ALC		25	0		3		1,17		2,32			1,92
JEBO		0	0		1		1,05		2,51			1,38
JNVB		20	0		1		1,08		1,48			0,44
LAM		0	0		0		1,07		1,64			0,72
NZ		20	0		3		0,63		1,55			1,01

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Acupuntura	Glucos. anos	DST	Tabagismo	Alcool/ Dose	Anti HBs	TGO1 class	TGO2 class	TGP1 class	TGP2 class	FA Class	GGT class
RMSO		0	0		1		0,49		0,35			0,38
RSD		27	0		1		1		1,5			-1
222		20	0		3		2,3		4,5			-1
223		20	0		2		0,73		0,79			0,36
225		15	0		3		0,45		0,52			-1
226		20	0		3		0,82		1,35			-1
227		20	1		3		2,08		2,42			-1
229		0	0		3		3,65		6,11			0,64
230		18	0		1		5,51		2,07			-1
207		0	1		1		0,97		2,08			0,5

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Plaquetas	Albumina	Gglobulina	AFP	TAP	Bx Est.	Bx CP	Bx CPP	Bx CL	T infec (anos)	Genotipo	TPF
1	201	4,12	1,48	3,13	100	1	2	2	1	4	1a	0,25
5	253	3,94	1,75	3,78	100	2	2	1	1	10	1a	0,2
6	237	3,64	1,54	-1	100	1	1	1	1	14	1b	0,07
10	-1	-1	-1	-1	-1	2	2	2	1	30	3a	0,07
12	123	3,76	1,75	6,23	85	4	3	3	3	20	3a	0,2
15	256	3,57	2,45	2,56	-1	1	1	0	0	15	1a	0,07
16	185	3,16	1,57	3,16	100	1	1	1	1	12	3a	0,08
17	327	3,38	2,01	2,65	100	1	3	2	1	17	1a	0,06
19	206	3,38	1,72	1,18	100	1	1	0	0	25	1b	0,04
21	178	3,1	1,77	4,75	100	3	2	2	2	15	1b	0,2
22	-1	4,39	1,11	2,02	-1	1	1	0	0	20	3a	0,05
24	260	5,2	1	-1	-1	1	1	1	2	11	1a	0,09
26	230	3,7	1,34	4,61	100	1	2	1	1	15	1a	0,07
27	-1	3,24	1,98	3,47	-1	3	3	3	2	9	3a	0,33
32	250	3,67	1,66	2,44	75	1	1	1	3	6	3a	0,16
33	231	3,58	1,82	-1	85	1	2	2	3	15	1b	0,07
34	133	3,5	1,72	6,82	100	2	2	2	1	10	1a / 3a	0,2
35	285	3,53	0,79	1,91	100	1	1	0	2	20	3a	0,05
37	220	3,71	1,92	4,53	100	1	1	1	1	10	1b	0,1
39	-1	3,75	1,65	3,71	100	1	1	1	2	6	3a	0,17
40	106	3,8	1,2	3	81	1	2	2	0	20	1a / 1b	0,05
41	96	3,19	2,65	19,1	-1	3	2	2	3	15	1b	0,2
42	209	-1	-1	-1	100	2	3	2	3	14	3a	0,14
43	218	-1	-1	-1	-1	1	2	1	2	15	3a	0,07
45	146	3,46	1,41	4,61	100	1	1	1	2	16	3a	0,06
46	150	3,66	1,57	4,48	100	1	1	0	1	20	1b	0,05
47	218	3,8	1,64	3,58	100	1	2	1	1	30	1a / 3a	0,03
48	208	3,75	0,96	1,79	100	1	0	0	0	20	3a	0,05
49	36	3,41	2,39	-1	75	4	2	2	2	34	3a	0,12
52	-1	3,4	1,19	5,9	-1	1	2	2	2	20	1a	0,05
56	198	4,5	2,02	3,61	100	1	2	1	2	35	1b	0,03
57	193	4	1,72	6,52	100	1	1	1	2	15	3a	0,07
58	-1	4,04	1,33	1,53	-1	1	1	1	1	10	1b	0,1
59	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	0	0	15	3a	0,07
61	-1	4,03	1,86	2,42	-1	3	3	3	2	15	1b	0,2
62	-1	4,1	2,05	7,47	-1	0	1	0	1	18	3a	0
63	-1	4,28	1,69	3,87	-1	0	1	0	0	15	1b	0
65	-1	3,98	1,66	3,06	-1	2	2	2	1	15	3a	0,13
66	-1	3,94	1,45	3,24	-1	2	1	1	1	15	1a	0,13
68	294	3,37	1,93	-1	80	1	2	2	0	12	1a	0,08
70	-1	3,47	1,52	3,73	-1	1	2	1	1	20	2a / 2c	0,05
71	-1	3,28	1,18	2,09	-1	2	2	1	0	20	3a	0,1
72	-1	-1	-1	-1	90	1	1	0	0	10	1a	0,1
75	-1	3,82	1,4	1,61	-1	1	1	0	0	8	1a / 3a	0,13

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Plaquetas	Albumina	Gglobulina	AFP	TAP	Bx Est.	Bx CP	Bx CPP	Bx CL	T infec (anos)	Genotipo	TPF
77	-1	3,81	1,58	2,53	-1	2	3	2	1	20	2a / 2c	0,1
79	-1	4,15	0,89	2,92	-1	2	3	2	1	24	2b	0,08
81	382	3,28	1,41	-1	85	0	1	1	0	18	3a	0
82	207	3,94	1,13	4,96	100	2	2	1	1	24	3a	0,08
84	198	4	1,43	5,57	-1	2	3	1	1	9	1a	0,22
87	146	-1	-1	-1	75	3	4	2	1	17	1a	0,18
89	-1	-1	-1	6,52	55	4	3	3	3	20	3a	0,2
91	557	-1	-1	4,04	65	3	3	3	2	25	3a	0,12
92	214	-1	-1	-1	100	1	2	2	1	20	1b	0,05
93	117	3,6	2,23	8,77	-1	2	2	2	2	6	3a	0,33
95	-1	-1	-1	2,26	-1	1	3	1	1	16	3a	0,06
101	264	-1	-1	3,4	100	1	1	0	0	18	1a / 2b	0,06
105	283	3,47	1,23	-1	85	1	2	1	1	8	1a	0,13
107	182	-1	-1	-1	100	1	2	1	0	20	1b	0,05
109	200	3,64	2,34	-1	85	1	1	1	1	22	3a	0,05
111	-1	-1	-1	-1	-1	1	1	1	1	15	1a	0,07
150	97	2,95	1,8	7,14	-1	2	2	1	1	25	1b	0,08
153	-1	2,79	2,44	14,3	68	4	4	3	3	22	1a	0,18
154	-1	-1	-1	-1	85	1	2	2	2	25	3a	0,04
155	57	3,44	1,44	-1	-1	4	2	3	3	10	1a	0,4
158	60	-1	-1	13,1	46	4	3	2	2	20	1a	0,2
161	-1	-1	-1	-1	-1	4	1	2	1	20	3a	0,2
162	311	0,3	1,21	9,34	65	1	1	0	0	20	3a	0,05
165	150	4	1,76	9,8	65	3	3	3	3	22	1a	0,14
169	136	3,7	1,61	11,9	85	3	3	3	3	23	3a	0,13
29	175	5,1	-1	6,9	100	0	0	0	0	-1	1a / 3a	0
173	-1	3,98	1,67	2,47	-1	1	2	1	1	18	2b	0,06
171	149					1	2	2	2	10	3a	0,1
174	92					4	4	2	2	15	-1	0,27
175	-1					1	0	0	1	7	-1	0,14
176	131					1	1	0	1	9	-1	0,11
177	402					1	2	2	1	12	-1	0,08
178	-1					1	1	1	1	20	-1	0,05
179	221					0	1	0	1	25	-1	0
181	-1					3	3	2	2	20	-1	0,15
182	-1					2	2	2	0	20	-1	0,1
183	178					1	1	0	2	42	-1	0,02
184	188					2	1	1	1	20	-1	0,1
185	-1					1	3	2	1	23	-1	0,04
186	153					1	2	2	0	6	-1	0,17
187	150					3	2	2	3	40	-1	0,08
188	182					3	2	3	2	24	1b	0,13
189	247					1	2	1	1	23	-1	0,04
195	216					2	2	2	1	20	-1	0,1

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Plaquetas	Albumina	Gglobulina	AFP	TAP	Bx Est.	Bx CP	Bx CPP	Bx CL	T infec (anos)	Genotipo	TPF
196	206					1	1	0	2	20	-1	0,05
198	-1					2	2	2	2	15	-1	0,13
199	234					1	2	2	1	13	-1	0,08
202	156					1	2	2	0	12	-1	0,08
203	244					1	2	1	1	20	-1	0,05
204	-1					1	2	0	0	10	-1	0,1
206	260					2	2	2	2	22	3a	0,09
209	71					3	3	3	2	20	3a	0,15
210	87					1	3	2	2	16	-1	0,06
211	103					2	2	1	2	20	-1	0,1
214	180					0	1	1	0	32	-1	0
215	179					3	1	2	2	30	-1	0,1
216	-1					2	2	2	2	20	-1	0,1
217	212					2	2	3	2	10	-1	0,2
218	-1					3	3	3	2	20	-1	0,15
219	98					3	2	3	3	20	-1	0,15
221	150					1	2	3	2	18	-1	0,06
JAS	90					4	3	2	2	20	3a	0,2
Z	211					2	2	2	1	10	-1	0,2
AAP	160					1	2	2	1	20	3a	0,05
MG	178					1	2	1	3	20	1a	0,05
PSA	125					2	2	2	2	20	3a	0,1
CAR	322					3	2	2	2	27	1a	0,11
RJ	151					2	2	2	1	28	1b	0,07
GA	209					3	3	2	1	18	3a	0,17
LAT	168					2	3	3	2	20	3a	0,1
MSO	170					3	3	3	3	20	3a	0,15
MEG	150					2	3	3	2	20	3a	0,1
JCB	95					3	3	2	1	26	1a	0,12
COB	260					1	2	0	1	18	-1	0,06
MA	174					3	2	2	2	25	3a	0,12
FJR	230					1	3	1	1	20	-1	0,05
HJ	306					1	1	0	0	30	-1	0,03
FR	-1					3	3	3	2	13	1a	0,23
JZ	224					1	2	2	2	20	-1	0,05
MGL	123					3	2	3	2	16	-1	0,19
MAF	233					1	2	0	0	20	-1	0,05
AP	105					4	2	1	1	15	-1	0,27
IRS	104					3	2	2	2	20	-1	0,15
ALC	153					2	3	2	2	25	-1	0,08
JEBO	100					0	3	2	2	27	3a	0
JNVB	260					2	3	2	1	20	-1	0,1
LAM	200					1	3	2	1	25	3a	0,04
NZ	218					1	3	2	1	20	-1	0,05

Anexo 1 – Banco de dados com as variáveis pesquisadas

Número	Plaquetas	Albumina	Gglobulina	AFP	TAP	Bx Est.	Bx CP	Bx CPP	Bx CL	T infec (anos)	Genótipo	TPF
RMSO	185					1	1	1	1	25	-1	0,04
RSD	-1					2	2	1	1	27	-1	0,07
222	194					3	2	2	1	20	-1	0,15
223	347					2	2	2	1	20	-1	0,1
225	203					0	0	0	0	15	-1	0
226	293					2	3	2	1	37	-1	0,05
227	-1					1	2	2	1	20	-1	0,05
229	90					3	2	2	2	32	-1	0,09
230	175					2	2	0	1	34	-1	0,06
207	275					0	0	0	0	15	-1	0

Legenda:

Nº: número do doador; sexo: (1) masculino; (2) feminino; UDIn meses: número de meses em que usou a droga inalatória; UDIn anos: número de anos se iniciou o uso da droga inalatória; UDI e Gluconergan fizemos a mesma legenda; Tatuagem: há quanto tempo em anos foi realizada a tatuagem; Transfusão: (0) sem história; (1) transfusão; Homossexualismo, Promiscuidade e Profissional Saúde: (0) negativo; (1) positivo; Antecedente de hepatite: (0) negativo; positivo com número em anos da história de hepatite; Álcool dose: (0) negativo; (1) menor 40 g/dia; (2) de 40 a 80 g/dia; (3) maior que 80 g/dia; Anti-HBc: (1) positivo; (2) negativo; TGO1 class e Gama-GT class: número de vezes em que o resultado se encontra do LSN; Biópsia E, CP, CPP e CL: estadiamento e atividade necro-inflamatória de acordo com GAYOTTO et al., 2000; -1: sem informação.