

Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C

Factors associated with severe evolutive forms of chronic infection with hepatitis C virus

Romes Rufino de Vasconcelos¹, Fátima Mitiko Tengan², Norma de Paula Cavalheiro³, Karim Ibrahim⁴, Hayde Pereira⁵ e Antonio Alci Barone²

RESUMO

Com o objetivo de descrever os fatores epidemiológicos e clínicos-laboratoriais e avaliar os fatores associados ao desenvolvimento de fibrose moderada e grave, realizou-se a revisão de 426 prontuários médicos de pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, atendidos na Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 01/01 a 31/12/2000. Dos pacientes incluídos no estudo, 56,3% eram do sexo masculino e 43,7% do sexo feminino. A idade deles variou de 18 a 69 anos. A hemotransfusão foi a forma mais freqüente de transmissão do vírus da hepatite C, encontrada em 128 (30%) dos casos e em 187 (43,9%) pacientes não foi encontrado nenhum fator de risco. A distribuição dos pacientes quanto à alteração arquitetural visto na biópsia hepática foi: grau 0 (14,1%), grau 1 (51,2%), grau 2 (20,6%), grau 3 (8%) e grau 4 (6,1%). Na análise multivariada, encontramos associação positiva entre intensidade da fibrose e idade maior que 40 anos na data da biópsia hepática, níveis séricos de albumina abaixo do limite inferior normal, gama-glutamyltransferase maior ou igual a duas vezes o limite superior da normalidade, plaquetas em número menor que 150.000/mm³ e alta atividade necro-inflamatória. Os dados foram inconclusivos para testar a associação entre gravidade da fibrose e alcoolismo.

Palavras-chaves: Hepatite C. Fibrose hepática. Prognóstico. Estudo transversal.

ABSTRACT

To assess the factors associated with the development of moderate and severe fibrosis, the medical records of 426 patients with chronic hepatitis C virus infection attended at the Infectious and Parasitic Diseases Clinic of the University of São Paulo Faculty of Medicine from January 1 to December 31, 2000 were reviewed. Of the patients included in the study, 56.3% were male and 43.7%, female. Patient age ranged from 18 to 69 years. Blood transfusion was the most frequent form of hepatitis C virus transmission, detected in 128 (30%) cases, and no risk factor was detected in 187 (43.9%) patients. Patient distribution regarding architectural changes observed in a liver biopsy was: grade 0 (14.1%); grade 1 (51.2%); grade 2 (20.6%); grade 3 (8%); grade 4 (6.1%). Multivariate analysis revealed a positive correlation between fibrosis severity and age greater than 40 years at the time of the liver biopsy, serum albumin levels below normal lower limits, gamma-glutamyltransferase levels equal to or higher than twice upper normal limits, platelet numbers less than 150,000/mm³ and high necroinflammatory activity. The data obtained were inconclusive regarding a possible correlation between severity of fibrosis and alcoholism.

Key-words: Hepatitis C. Fibrosis of the liver. Prognosis. Cross-sectional studies.

1. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Uberlândia, MG. 2. Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 3. Laboratório de Investigação Médica em Hepatologia do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 4. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. 5. Centro de Referência e Treinamento de HIV/AIDS, São Paulo, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Romes Rufino de Vasconcelos. Rua Péricles Vieira Mota 1324, 38408-220 Uberlândia, MG.

e-mail: romes33@hotmail.com

Recebido para publicação em 18/8/2005

Aceito em 26/7/2006

A hepatite C é um significativo problema mundial com um amplo impacto pessoal, social e econômico. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 3% da população mundial, em torno de 170 milhões de pessoas, podem estar infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), com 3 a 4 milhões de pessoas sendo contaminadas a cada ano¹⁹. A infecção pelo HCV tem sido responsável por aproximadamente 70% dos casos de hepatite crônica e 40% dos casos de cirrose nos países industrializados. A incidência de hepatocarcinoma aumentou aproximadamente duas vezes na última década e avaliações do impacto da hepatite C para o ano de 2008 estimam um aumento da cirrose de 61%, do hepatocarcinoma de 68% e da necessidade de transplante de 528%⁷.

Uma das notáveis características do vírus da hepatite C é a habilidade de evadir do sistema imune do hospedeiro infectado. A viremia persiste em 85%-90% dos indivíduos infectados, aproximadamente 70% dos quais desenvolvem algum grau de lesão hepática crônica e potencial para progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A história natural exata da hepatite C permanece desconhecida, em decorrência da dificuldade de definirem dados prospectivos, início de infecção e doença e a multiplicidade de co-fatores capazes de influenciar a progressão da doença. Diferenças no curso evolutivo da infecção crônica de cada paciente devem estar relacionadas a fatores virais, do hospedeiro e externo. Tais variáveis poderiam permitir evoluções clínicas bastante heterogêneas, como formas lentamente progressivas ou até mesmo não evolutivas¹⁷.

Em nosso meio, pouco são os estudos publicados nessa área; não temos dados suficientes para concluir que a evolução da infecção pelo vírus da hepatite C seja semelhante às evoluções já descritas. Nosso objetivo neste estudo é avaliar os fatores associados aos pacientes com diagnóstico de fibrose moderada e grave.

PACIENTES E MÉTODOS

Seleção dos pacientes. Foram incluídos pacientes virgens de tratamento e com biópsia hepática; foram excluídos aqueles com patologias que pudessem causar hepatopatias (como infecção pelo vírus da hepatite B e uso de drogas hepatotrópicas) e aqueles com doenças que pudessem causar imunodeficiências, sabidamente modificadoras da história natural da infecção pelo HCV (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e neoplasias). Pacientes com história de etilismo não foram excluídos. Infecção crônica pelo HCV foi definida como *persistência de RNA HCV* por período igual ou maior que seis meses. Com o auxílio de um impresso padronizado, foram coletadas informações referentes a dados demográficos, antecedentes de possível exposição ao HCV, etilismo, genótipo do HCV, hemograma, atividade de enzimas (ALT, AST, GGT) e estudo anátomopatológico de fragmento hepático.

Exames laboratoriais. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do HC-FMUSP e no Laboratório de Investigação Médica em Hepatite do

Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM 47).

Estudo anátomopatológico de fragmento hepático. As biópsias hepáticas foram realizadas por via per cutânea utilizando-se a agulha de Menghini. Os fragmentos foram avaliados conforme critérios estabelecidos pelo *Consenso Nacional sobre a Classificação das Hepatites Crônicas*¹¹. O tecido hepático foi avaliado, através da análise da arquitetura hepática (graduada de 0 a 4), do infiltrado inflamatório em área portal, da atividade inflamatória em área periportal e da atividade parenquimatosa (graduados de 0 a 4). O estadiamento foi conceituado como a avaliação dos distúrbios arquiteturais e foi considerado separadamente das alterações encontradas em área portal, periportal e parenquimatosa.

Atividade necro-inflamatória foi definida como a soma das pontuações obtidas na avaliação do infiltrado portal, atividade periportal e atividade parenquimatosa. Foi considerado discreta de 0-5 e moderada/importante 6-10. Além desses critérios para avaliação da arquitetura hepática e da atividade necro-inflamatória, foi pesquisada a presença de esteatose.

Análise estatística. De acordo com o diagnóstico da alteração arquitetural do fígado, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 (constituído de pacientes com diagnóstico de F0, 1 e 2); grupo 2 (constituído de paciente com diagnóstico de F3 e 4). Para avaliar a associação de fatores selecionados e o grau de fibrose, *odds ratios* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados como estimativas de riscos relativos⁴, considerando o grau de fibrose como variável dependente e as variáveis selecionadas como variáveis independentes. As variáveis contínuas foram agrupadas em duas categorias ou mais. A avaliação inicial incluiu a análise univariada e estratificada, usando pacotes de programas EPI INFO⁸ e SPSS²⁹. Utilizando-se o SPSS, variáveis com potencial de confusão com os fatores de interesse foram examinadas, utilizando-se a análise de regressão logística não condicional. Significância foi conseguida, usando-se a razão de verossimilhança⁴. Os testes utilizados foram bicaudados e a associação foi considerada significativa quando $P \leq 0,05$.

Aspectos éticos. A metodologia definida para este estudo baseia-se exclusivamente na coleta de dados secundários, não ocorrendo nenhuma intervenção direta junto a paciente e/ou familiares. Os dados foram coletados por profissionais de saúde, com experiência na assistência a paciente com infecção pelo HCV. A identificação dos pacientes foi utilizada somente para evitar duplicações. Como se trata de estudo retrospectivo baseado em revisão de prontuários, não existe consentimento informado assinado pelos pacientes. Entretanto, os autores se comprometem a manter absoluto sigilo sobre as informações obtidas nos prontuários. O protocolo de pesquisa foi submetido aos comitês de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP.

RESULTADOS

Dos pacientes incluídos no estudo, 56,3% eram do sexo masculino e 43,7% do sexo feminino. A idade variou de 18 a 69 anos. Entre os fatores de risco para aquisição da infecção pelo HCV, a hemotransfusão foi a forma mais freqüente de transmissão, encontrada em 128 (30%) pacientes e em 187 (43,9%) dos 426 pacientes incluídos no estudo, não foi encontrado nenhum fator de risco. A distribuição dos pacientes quanto à alteração arquitetural visto na biópsia hepática foi: grau 0 (14,1%), grau 1 (51,2%), grau 2 (20,6%), grau 3 (8%) e grau 4 (6,1%). Dos 426 pacientes em que a biópsia hepática foi analisada, 256 (60,1%) deles tinham algum marcador etiológico (agregados linfóides, lesão aos ductos biliares, etc.) sugestivo de infecção pelo HCV.

A avaliação inicial, testando associação das variáveis exploratórias com o grau de fibrose estão representadas nas Tabelas de 1 a 5.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes do Grupo 1 e Grupo 2 quanto ao sexo, idade e fatores de risco potenciais para aquisição do HCV.

	Grupo 1	Grupo 2	OR	95% CI
Sexo				
masculino	202	38	1,00	
feminino	164	22	0,71	0,40 – 1,25
Idade (anos)				
≤ 40	112	2	1,00	
> 40	96	13	7,58	1,67 – 34,45
Transfusão*				
não	248	38	1,00	
sim	109	19	1,14	0,67 – 2,06
Droga injetável				
não	329	48	1,00	
sim	28	8	1,96	0,84 – 4,55
Droga inalatória				
não	324	51	1,00	
sim	30	5	1,06	0,39 – 2,85
Tatuagem				
não	327	53	1,00	
sim	14	2	0,88	0,19 – 3,99
Acupuntura 				
não	324	53	1,00	
sim	12	2	1,02	0,22 – 4,68
Piercing**				
não	335	53	1,00	
sim	1	1	6,32	0,39 – 102,60
Profissional de saúde				
não	360	59	1,00	
sim	6	1	1,01	0,12 – 8,59
Parceiro com HCV				
não	317	53	1,00	
sim	13	3	1,38	0,38 – 5,00
Familiar com HCV				
não	323	52	1,00	
sim	5	1	1,24	0,14 – 10,85

* ignorado: 12, || ignorado: 30, ** ignorado: 36,

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes do Grupo 1 e Grupo 2 quanto ao alcoolismo.

Alcoolismo*	Grupo 1	Grupo 2	OR	95% CI
Não	302	50	1,00	
Social	31	2	0,39	0,09 – 1,68
Importante	26	5	1,16	0,43 – 3,17
$\chi^2 = 0,06$			P = 0,80	

* ignorado: 10. OR: odds ratios

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes do Grupo 1 e Grupo 2 em relação ao infiltrado portal, atividade periportal, atividade parenquimatosa e esteatose.

Anátomo-patológico	Grupo 1	Grupo 2	OR	95% CI
Infiltrado portal				
grau 0 e 1	143	4	1,00	
grau 2	156	27	6,19	2,11 – 18,12
grau 3 e 4	67	29	15,47	5,23 – 45,79
χ^2 tendência =	36,15			P=0,00
Atividade periportal				
grau 0 e 1	197	2	1,00	
grau 2	136	23	16,66	3,86 – 71,83
grau 3 e 4	33	35	104,4	23,97 – 455,22
χ^2 tendência =	96,25			P = 0,00
Atividade parenquimatosa				
grau 0 e 1	207	9	1,00	
grau 2	145	38	6,03	2,83 – 12,85
grau 3 e 4	14	13	21,36	7,80 – 58,50
χ^2 tendência =	48,57			P = 0,00
Esteatose				
ausente	260	39	1,00	
presente	106	21	1,32	0,74 – 2,35

OR: odds ratios

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes do Grupo 1 e Grupo 2 em relação ao número de leucócitos e plaquetas, nível sérico de bilirrubina total e albumina e AST, ALT e GGT.

	Grupo 1	Grupo 2	OR	95% CI
Leucócitos (nº)				
≥ 3.000	365	59	1,00	
< 3.000	1	1	6,19	0,38 – 100,26
Plaquetas (nº)				
≥ 150.000	347	37	1,00	
< 150.000	19	23	11,35	5,66 – 22,76
Bilirrubina total				
≤ 1,0	293	34	1,00	
> 1,0	48	24	4,31	2,35 – 7,89
Albumina				
≥ 3,5	289	35	1,00	
< 3,5	74	25	2,79	1,57 – 4,95
ALT				
< 2 LSN	277	21	1,00	
> 2 LSN	89	39	5,78	3,23 – 10,34
AST				
< 2 LSN	320	30	1,00	
> 2 LSN	46	30	5,79	1,52 – 8,70
GGT				
< 2 LSN	299	35	1,0	
> 2 LSN	67	25	2,66	1,31 – 5,43

OR: odds ratios . LSN: limite superior da normalidade.

Tabela 5 - Modelo final de regressão logística.

	OR*	(95% CI)
Idade (anos)		
≤ 40	1,00	
> 40	2,14	1,03 – 4,44
GGT		
Até 2 ISN	1,00	
> 2 ISN	2,66	1,31 – 5,43
Albumina‡		
≥ 3,5	1,00	
< 3,5	2,61	1,27 – 5,36
Plaquetas		
≥ 150.000	1,00	
< 150.000	6,30	2,67 – 14,89
Atividade necro-inflamatória		
0 – 5	1,00	
6 – 10	7,98	3,49 – 18,22

*Ajustado por todas as variáveis da tabela, ‡Atividade necro-inflamatória é soma das pontuações creditadas ao infiltrado portal, atividade periportal e atividade parenquimatosa. OR: odds ratios

Na análise multivariada, encontramos associação positiva entre intensidade da fibrose e idade maior que 40 anos na data da biópsia hepática, níveis séricos de albumina abaixo do limite inferior normal (<3,5), atividade da gama-glutamilttransferase (GGT) maior ou igual a duas vezes o limite superior da normalidade, plaquetas em número menor que 150.000/mm³ e alta atividade necro-inflamatória.

A Tabela 5 mostra os OR associados às variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística.

Para a análise final, foram selecionadas 8 variáveis (sexo, faixa etária, atividade de ALT, atividade de GGT, níveis séricos de albumina, níveis séricos de bilirrubina, número de plaquetas e atividade necro-inflamatória) para a construção do modelo de Regressão logística. Esta técnica foi utilizada para avaliar a associação entre o grau de fibrose (variável dependente) e as variáveis selecionadas (variáveis independentes).

Como 28 pacientes tinham variáveis com valor ignorado em pelo menos uma das variáveis selecionadas para serem testadas na construção do modelo de regressão logística, 398 pacientes permaneceram para essa etapa de análise.

DISCUSSÃO

Encontramos associação positiva entre idade maior que 40 anos na data da biópsia hepática, níveis séricos de albumina abaixo do limite inferior normal, número de plaquetas menor que 150.000mm³, atividade necro-inflamatória e grau de fibrose.

A maioria dos pesquisadores, em estudos transversais, considera que a data presumida de infecção é a data da primeira transfusão de sangue recebida pelo paciente ou, como mais recentemente, o primeiro ou segundo ano de uso de droga injetável. A idade do paciente na data da infecção, assim obtida, foi considerada como um fator de risco para a

progressão da fibrose nos paciente com hepatite C^{5 22}, embora outros autores com o mesmo desenho de estudo não tenham confirmado esses achados^{10 12}. Em estudos prospectivos mais recentes, a idade na data de infecção foi considerada como fator de risco para evolução da fibrose: quanto maior a idade, progressão mais rápida²⁶. Em estudos transversais, Danta cols⁶ e Costa cols⁵ concluíram que o tempo de infecção era fator de risco para a evolução da fibrose ao contrário de Ghany cols¹². Houve controvérsias também em estudos prospectivos: enquanto um trabalho³¹ de 1996, que incluía 170 pacientes encontrou-se associação positiva entre tempo de infecção e evolução da fibrose, outro, em 2004, com 214 pacientes, não confirmaram esses achados²⁶. Outros estudos salientam o papel do avançar da idade como fator de risco para a aceleração do processo de fibrose e essa associação foi positiva tanto em estudos transversais como os prospectivos^{20 22 25 27}.

No entanto, essas três variáveis (idade na data da infecção, tempo de infecção e idade avançada) se superpõem, dificultando a análise das mesmas. Em nosso estudo, utilizamos como referência a idade na data da biópsia, porque não dispúnhamos de elementos para estimar a data da infecção. Parece-nos mais plausível que as três variáveis interajam de uma forma ainda não conhecida, mas é provável que a interação delas forme uma única variável, mostrando a real contribuição do fator idade-tempo na evolução da fibrose.

Em três estudos de revisão, com o propósito de aumentar o número de casos e de informações a serem analisados^{10 18 22} encontrou-se associação entre sexo masculino e fibrose avançada, embora não haja, no momento, nenhuma explicação convincente, para esse fenômeno. Embora nossa casuística seja adequada para analisar essa variável (poder do teste aplicado de 95,5%) não encontramos essa associação, em concordância com outros estudos realizado no Brasil⁵ e na Austrália⁶. Nesse último, retrospectivo, 910 pacientes com fibrose e duração estimada da infecção foram divididos em dois grupos (540 pacientes com estágio 0-1 de fibrose e 370 pacientes com fibrose 2-3). Idade na data da infecção, sexo, etnia, fonte de infecção, tempo de infecção, uso de álcool e ALT foram analisados. O uso de álcool, nível de ALT, tempo de infecção e idade na data de infecção foram significativamente associados à fibrose moderada a intensa enquanto o sexo não mostrou associação. É possível que as características dos pacientes incluídos em nosso estudo sejam diferentes; outra possível explicação é a de que a associação encontrada nesses trabalhos tenha sido estabelecida, sem o controle de alguma variável.

Embora o poder do teste estatístico para avaliar a associação entre uso de álcool tenha sido menor (75,4%) que o desejado, acreditamos que a escolha dos pacientes para serem submetidos a estudo de fragmento hepático conduz a um viés de seleção, pois a nossa tendência é a de não biopsiar o fígado de etilistas pesados. Acreditamos que os pacientes incluídos no estudo sejam etilistas de leve a moderada intensidade. A maioria dos estudos que avaliam o papel do álcool na progressão da fibrose relata importante influência do etilismo na progressão da fibrose^{6 10 17 18 21 22}.

O nível sérico elevado de GGT pode ser encontrado em paciente com infecção crônica pelo HCV, embora o seu

significado permaneça incerto. Alguns estudos correlacionam o nível elevado com estágio mais avançado da doença hepática²⁸. Com o propósito de avaliar a relação entre nível de GGT e características clínicas, bioquímicas e histológicas realizou-se um estudo em São Paulo, incluindo 201 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica. Encontrou-se uma associação entre fibrose 3 e 4 e aumento de GGT ($p=0,01$), mostrando que o nível elevado de GGT parece ser um marcador indireto de doença hepática mais avançada²⁸. Hwang cols¹⁴ correlacionaram a elevação de GGT de 112 pacientes chineses com diagnóstico de hepatite C crônica com características bioquímicas, clínicas, virológicas e histológicas. Em 43 (38,4%) deles foram observadas elevações de GGT. Embora os pacientes com níveis elevados de GGT tivessem também maiores elevações de ALT/AST, maiores escores de fibrose e de atividade necro-inflamatória foi visto do que os paciente com GGT normal e após análise multivariada apenas o escore de fibrose igual ou maior a 2 foi significativamente associado com GGT elevada. A lesão dos ductos biliares na hepatite C crônica é uma lesão histológica característica. Além disso, a presença de anormalidade da GGT é também um achado comum em alguns estudos que associaram GGT com este achado histológico. Giannini cols¹³, na Itália, avaliaram a relação entre nível sérico de GGT, parâmetros bioquímicos de rotina, nível sérico de ácidos biliares e dano aos ductos biliares encontrados na biópsia hepática de 60 pacientes com hepatite C crônica. Observaram que o nível de GGT foi o único parâmetro relacionado com a presença de lesão dos ductos biliares, mostrando correlação direta entre esse achado histológico e a elevação dessa enzima. Como esses autores, observamos em nosso estudo uma associação positiva entre o grau de fibrose e atividade de GGT¹³.

Em pacientes com doença hepática crônica e hipertensão portal a plaquetopenia é, em parte, devido ao aumento do seqüestro esplênico. O baixo nível de trombopoetina produzida pelo fígado é outro fator responsável por tal achado⁹. A relação entre o nível de trombopoetina e o número de plaquetas foi avaliada em um estudo com 18 pacientes com hepatite crônica, 48 pacientes com cirrose e 27 voluntários sadios. Os achados revelaram que nível sérico de trombopoetina foi normal no grupo de hepatite crônica e diminuída no grupo com cirrose¹⁶. Com o objetivo de estabelecer a prevalência desta citopenia em pacientes com cirrose/fibrose avançada versus pacientes com fibrose moderada/discreta 235 pacientes foram estudados retrospectivamente. Dos pacientes cirróticos, 64% tinham plaquetas menores que 150.000mm^3 enquanto apenas 5,5 % dos não cirróticos, atribuída ao seqüestro esplênico².

Encontramos associação entre hipoalbuminemia e formas mais avançada de fibrose, como bem estabelecido na literatura médica³ e descrito recentemente por Khan cols¹⁵, em estudo prospectivo, e por Poynard e cols²³.

Yano cols³¹ acompanharam, prospectivamente, 70 pacientes com infecção crônica pelo HCV, por um período que variou de 5 a 26 anos. O número de biópsias para cada paciente variou de duas a dez (média 3,9) e o intervalo entre

a primeira e a última biópsia variou de 1 a 26 anos (média de 8,8 anos). Eles encontraram associação significativa entre atividade necro-inflamatória e evolução para cirrose. Alta atividade necro-inflamatória foi considerada como fator de risco para evolução mais rápida da fibrose. Outro estudo, prospectivo²⁶, constituído de 214 pacientes com infecção crônica pelo HCV, cuja média das idades foi de 36 anos (5-78 anos) e fibrose grau 0 e grau 1, predominantemente; os pacientes foram acompanhados por cerca de 30 meses, com intervalo médio entre as biópsias de 2,5 anos. Não encontraram associação positiva entre atividade necro-inflamatória e progressão da fibrose. Em estudos transversais, entretanto, vários pesquisadores encontraram associação positiva entre formas mais avançadas de fibrose e atividade necro-inflamatórias mais graves^{1 12 24 30}.

Observamos também uma forte associação entre o estágio de fibrose e o grau de atividade necro-inflamatória; no entanto, essa associação não foi sempre linear. Para 75 (17,61%) pacientes com alta atividade necro-inflamatória, encontramos F0 e 1; para 9 (2,11%) pacientes com F3 e 4 encontramos baixa atividade necro-inflamatória. Houve discordância em 19,72% deles, bem menor do que os 40% encontrados por Poynard cols²⁴. No entanto, como descrito pelo próprio Poynard cols²⁴, esses dois grupos de discordantes poderiam explicar os progressores lentos e os rápidos.

Estudos clínicos retrospectivos¹², prospectivos^{15 26 31} e transversais^{22 30} contribuíram para confirmar a hipótese de que o grau de fibrose hepática é um dos melhores marcadores para prever o risco de desenvolver cirrose.

Embora nosso estudo não tenha sido desenhado para avaliar os fatores de risco associados a fibrose hepática avançada, mas o de avaliar somente os fatores associados, como uma fotografia instantânea do dia da biópsia, fizemos a opção de ousar extrapolar do que é permitido analisar e discutir dos resultados de um estudo transversal. Não existem dúvidas de que para melhor estudar a história natural, o estudo prospectivo é o indicado. Entretanto, é consenso entre todos os pesquisadores que isso não mais possível, uma vez que já existe uma terapêutica razoavelmente boa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asselah T, Boyer N, Guimont MC, Cazals-Hatem D, Tubach F, Nahon K, Daika H, Vidaud D, Martinot M, Vidaud M, Degott C, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 52: 1638-1643, 2003.
2. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 95: 2936-2939, 2000.
3. Bennett JC, Goldman L. *Cecil textbook of medicine*. 21st edition WB Saunders Company, 2000.
4. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Tehanalysis of case-control studies*. International agency for research on cancer, Lyon, 1980.
5. Costa LB, Ferraz ML, Perez RM, Ferreira AS, Matos CA, Lanzoni VP, Silva AE. Effect of host-related factors on the intensity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 6: 219-224, 2002.

6. Danta M, Dore GJ, Hennessy L, Li Y, Vickers CR, Harley H, Ngu M, Reed W, Desmond PV, Sievert W, Farrell GC, Kaldor JM, Batey RG. Factors associated with severity of hepatic fibrosis in people with chronic hepatitis C infection. *The Medical Journal of Australia* 177: 240-245, 2002.
7. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States. *Hepatology* 28: 390A, 1998.
8. Dean AG, Dean JÁ, Burton AH, Dicker RC. EPI INFO, Versão 6.04. A word processing, database and statistics program for public health. Centers for Disease Control & Prevention, Atlanta, USA, 2001.
9. Español I, Gallego A, Enriquez J, Rabella N, Jerma E, Hernández A, Pujol-Moix N. Thrombocytopenia associated with liver cirrhosis and hepatitis C viral infection: role of thrombopoietin. *Hepatogastroenterology* 47: 1404-1406, 2000.
10. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 10: 285-293, 2003.
11. Gayotto LCC. Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. Projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela Sociedade Brasileira de Patologia. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva* 19: 137-141, 2000.
12. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, Herion D, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 124: 97-104, 2003.
13. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, Mastracci L, Ceppa P, Comino I, Pasini A, Rizzo D, Testa R. Increased levels of gamma GT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage. *Digestive Diseases and Sciences* 46: 524-529, 2001.
14. Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, Chu CW, Tsay SH, Lu CL, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase in patients with chronic hepatitis C. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 63: 527-535, 2000.
15. Khan KN, Yatsunami H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol* 35: 286-295, 2000.
16. Koruk M, Onuk MD, Akcay F, Savas MC. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. *Hepatogastroenterology* 49: 1645-1648, 2002.
17. Larson AM, Carithers RL. Hepatitis C in clinical practice. *Journal of Internal Medicine* 249: 111-120, 2001.
18. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 36: 47-56, 2002.
19. Mast EE, Alter MJ, Margolis SH. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 17: 1730-1733, 1999.
20. Ostapowicz G, Bell SJ, Desmond PV. Severity of liver disease in hepatitis C infection contracted through injecting drug use. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 29: 776-781, 1999.
21. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini AS, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 27: 1730-1735, 1998.
22. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349: 825-832, 1997.
23. Poynard T, Ratziu V, Benmaniv Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with hepatitis C: Detection and significance. *Seminars in Liver Disease* 20: 47-55, 2000.
24. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 34: 764-767, 2001.
25. Roudot-thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D and study group for the prevalence and the epidemiology of hepatitis c virus. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a french survey of 6,664 patients. *Hepatology* 26: 485-490, 1997.
26. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC. Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 53: 451-455, 2004.
27. Serra MA, Rodriguez F, Del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *Journal of viral hepatitis* 10: 183-188, 2003.
28. Silva IS, Ferraz ML, Perez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AE. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: 314-318, 2004.
29. Statistical Package for the Social Sciences. SPSS for Windows, version 10.0.1. SPSS Inc, Chicago, Illinois, 1999.
30. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Yasuhiro, Hoyashi K, Honda T, Kuzuya T. Influence of age, sex and degree of liver fibrosis on the association between serum liver inflammation in patients with chronic hepatitis C. *Digestive Disease and Sciences* 49: 295-299, 2004.
31. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitz JH, Ludwig J, Okuda K. The long term pathological evaluation of chronic hepatitis C. *Hepatology* 23: 1334-1340, 1996.