

HEPATITE C CRÔNICA: HISTÓRIA NATURAL

Fernando Guerra Alvariz

Livre Docente em Gastroenterologia (PUC, RJ)

Professor Adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ (aposentado)

Ex-Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral de Bonsucesso

Ex-Research-Fellow do Mount Sinai Hospital (NY)

Membro e ex-Presidente da Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro e da Federação Brasileira de Gastroenterologia

Membro Fundador da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Membro da Sociedade Latino-Americana de Hepatologia (ALEH), da International Association for the Study of the Liver (IASL) e da European Association for the Study of the Liver (EASL)

RESUMO

Neste trabalho são revistos os principais aspectos conhecidos da história natural da hepatite C crônica, à luz da literatura atual e dos dados da experiência do autor, oriundos do estudo de 1208 casos sucessivos, ao longo de mais de 30 anos, em sua maior parte no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. São abordados aspectos fundamentais, como a prevalência da evolução à cronicidade, e, dentro desta, da evolução da fibrose até a cirrose, dados que diferem em cada estudo, neste estando situado em 28%. Os fatores que nisso podem influir – dos quais a idade no contágio é da maior importância – são amplamente discutidos, assim como as manifestações clínicas, incluindo as extra-hepáticas, a contribuição da biópsia hepática, realizada em número de 1068 em 862 dos 1208 doentes, além de outros exames complementares. Evolução e prognóstico foram, igualmente, discutidos.

PALAVRAS-CHAVE- Hepatite C; Hepatite Crônica

INTRODUÇÃO

Convencionou-se considerar como crônica a hepatite aguda viral que não tenha curado num prazo de seis meses. Considera-se curado um caso de hepatite C crônica (HCC) quando as transaminases permanecem normais em vários exames, e o HCV RNA negativo, em

mais de um exame, por método sensível. A fase aguda da HCC é mais vezes assintomática e ignorada pelo paciente, sendo a afecção comumente detectada por detecção fortuita de elevação de transaminases e positividade do anti-HCV. Nessa eventualidade e na falta de claro antecedente epidemiológico, surge a dúvida de tratar-se de um caso agudo ou crônico, por vezes exigindo a espera de seis meses para esclarecimento. A cronificação da hepatite C ocorre em 75% a 85% dos casos, segundo a maioria dos autores (1,22,32,54), alguns estudos acusando taxas algo menores (55). Desse fato decorre a alta prevalência de infectados pelo vírus C na população mundial, avaliada em torno de 3% (3). Não estão bem esclarecidos as razões para tão elevada cronificação, tendo sido sugerida a influência de fatores, como idade, sexo, raça e deficiência imunológica, representada, principalmente, por mudanças na atividade das células CD4 e CD8 (32). Lembradas, também, uma maior carga viral, mutações na estrutura viral e formação de quasispécies (30)

Neste trabalho, além de resumir os principais conhecimentos atuais sobre a história natural da HCC, apresentaremos dados relativos a 1208 casos por nós estudados.

CASOS E MÉTODOS EMPREGADOS

Os 1208 pacientes foram consecutivamente acompanhados, ao longo de mais de 30 anos, num estudo que poderia ser classi-

ficado como retrospectivo-prospectivo (53). Em sua maioria procederam do Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE, UERJ), que esteve sob nossa coordenação desde 1982, ano de sua fundação, até final de 2004. Uma minoria foi inicialmente atendida no Hospital Geral de Bonsucesso, onde trabalhamos desde 1950 até 1990. Em ambos, contamos com a colaboração de equipes de dedicados colegas. Foram incluídos, ainda, 174 (14,4% do total) pacientes da clínica privada. Todos foram por pessoalmente por nós acompanhados.

O critério de inclusão foi a positividade do anti-HCV (ELISA-2 ou 3). Casos arrolados antes de 1992 tiveram estabelecida essa positividade em soros mantidos sob congelamento, ou durante a evolução posterior. Alguns haviam sido incluídos em estudos anteriores, com o rótulo de hepatite não-B ou não-A, não-B, (6,7,8). Foram excluídos os que apresentassem HBsAg ou anti-HIV positivos, co-morbidades capazes de influir decisivamente no quadro clínico ou na evolução, além de 118 pacientes com anti-HCV e/ou anti-HCV e HCV RNA positivos, porém com transaminases permanentemente normais, nos quais a biópsia hepática excluiu hepatite, ou não fora realizada. Diabetes, alcoolismo ou doença hemolítica não constituíram motivo de exclusão. Não foram computados dados obtidos durante ou após uso de interferon, monoterapia ou associado à ribavirina, em pacientes com resposta favorável.

O prazo médio de acompanhamento foi de $34,4 \pm 43,0$ meses. A média de idade à primeira consulta foi de $45,7 \pm 12,3$ anos; 828 (68,5%) eram do gênero masculino, e a composição racial foi a seguinte: 691 (57,2%) brancos, 341 (28,2%) mestiços, 174 (14,4%) negros e 2 (0,16%) amarelos. O número de doadores de sangue elevou-se a 615 (50,9%).

Muitos dados foram expostos separadamente em dois subgrupos: HCC sem

cirrose (HCC), em número de 865, e com cirrose (CIR), abrangendo 343 doentes. Para algumas conclusões foram selecionados os dados de 524 pacientes cuja época do contágio podia ser suposta por um antecedente epidemiológico limitado a curto período – hemotransfusão, uso de drogas injetáveis ou de cocaína aspirada – ou pelo início da infecção identificado e, geralmente, por nós assistido e acompanhado.

Exames de rotina – Provas funcionais hepáticas, hemograma, contagem de plaquetas, determinação de uréia, creatinina, glicose - foram realizados em cada caso, pelos métodos usuais. Foram feitas 16.533 determinações de transaminases, com média de $13,7 \pm 14,5$ por paciente. Tendo em vista a época em que muitos foram estudados, e ocasionais limitações técnicas, a pesquisa do HCV RNA, sempre positiva, ficou limitada a 354 (29,3%) casos, e a genotipagem a 185 (15,3%). O genótipo 1 foi encontrado em 165 (57 do subtipo 1 a, 88 do 1b e 20 não subtipados), o 2 em 2 casos, o 3 em 17, e o 4 somente em 1. Foi realizado blotting em 320 (InnoLia em 293, Riba em 27).

Todo paciente sem contra-indicações foi convidado a submeter-se à biópsia hepática, feita nos 862 (71,3%) que a aceitaram. Uma biópsia adicional foi feita em 118 doentes, duas em 40 e 5 em outros 2, elevando para 1.070 o total de biópsias. Em todas foi usada agulha do tipo Menghini, com aspiração, realizada sob visão laparoscópica em 890. Para tanto foi utilizado laparoscópio Storz fino (ótica de 7mm), introduzido, com prévia indução de pneumoperitônio, através de pequena incisão praticada sob anestesia tópica, observando-se a face anterior do fígado, decisiva no diagnóstico seguro da cirrose em muitos pacientes, assim como partes visíveis do baço, peritônio, ligamentos, permitindo também um controle seguro da hemostasia.. O estudo histológico baseou-se nas colorações habituais, com ênfase nas técnicas de hematoxilina-eosina e tricrômica. Todas as

lâminas foram analisadas por patologistas experientes na área, e também pelo autor. As realizadas nos últimos 7 anos foram classificadas pelo sistema Metavir (0 a 3 para lesão necro-inflamatória e 0 a 4 para a fibrose), e as demais reclassificadas segundo o mesmo sistema, com base no reexame das lâminas disponíveis, ou em detalhados laudos.

Outros exames, como ultra-sonografia, simples ou com doppler, e endoscopia digestiva alta, foram realizadas em muitos pacientes com suspeita ou diagnóstico de cirrose, nestes de forma periodicamente repetida.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A suspeita do diagnóstico de HCC surge, na maioria dos casos, fortuitamente, tendo em vista a acentuada tendência à evolução oligo ou assintomática da doença. A positividade do anti-HCV, em exame ocasional de indivíduos assintomáticos, levantou a suspeita em 754 (62,4%) dos 1208 casos, 606 dos quais eram doadores ou candidatos à doação de sangue. Em outros 303, a HCC foi denunciada por elevação de transaminases, em 189 dos quais em exames fortuitos ou

durante investigação de doença não hepática, e 114 no controle de cura de casos agudos, recentes ou não. Outros foram detectados fortuitamente em outros exames complementares ou em atos médicos ou cirúrgicos. Assim, em 39 casos a suspeita foi levantada por plaquetopenia, esplenomegalia em 14, hepatomegalia em 9, aspecto anormal do fígado durante laparotomia em 8. Noutros 63 doentes, a manifestação inicial já indicava a presença de cirrose, como ascite em 39, varizes esofagianas à endoscopia em 17 e, em menor número, achados ultra-sonográficos ou presença de icterícia ou de spiders.

Na tabela 1 estão relacionadas as principais manifestações clínicas no conjunto dos 1208 pacientes e, separadamente, nos grupos HCC e CIR. No grupo HCC, destacam-se somente a palpação de fígado moderadamente aumentado de volume (28,4%), além de astenia (14,4%), sendo assintomática a evolução na maioria dos doentes. No grupo CIR essas duas manifestações foram mais freqüentes, sendo a astenia incapacitante em 12 pacientes.

Sendo a astenia um sintoma altamente subjetivo, é muitas vezes difícil assegurar sua

Tabela 1 - Manifestações clínicas em 1208 casos de hepatite C crônica.

Manifestação	H.Crônica N: 865	Cirrose N: 343	Manifestação	H.Crônica N: 865	Cirrose N: 343
	N (%)			N (%)	
Fígado palpável*	246 (28,4)	191(55,7)	Pneumopatia ag.	5 (0,6)	15 (4,4)
Astenia total	133 (15,4)	124(36,1)	Erisipela	3 (0,3)	22 (6,4)
inapacitante	0	12	Outras infecções	2 (0,2)	19 (5,5)
Eritema palmar	80 (9,2)	136(39,6)	Ascite total	2 (0,2)	114(33,3)
“Spiders”	42 (4,8)	126(36,7)	resistente	0	5
Edemas	30 (3,5)	148(43,1)	Hemorr.digest.alta	0	43 (12,5)
Baço palpável	21 (2,4)	128(37,3)	Encefalopatia hepática	0	39 (11,4)
Já esplenectomizados	13	4	Peritonite bacteriana espontânea	0	13 (3,8)
Gengivorragias, epistaxes, púrpura	18 (2,1)	102(29,7)	Síndrome hepato-renal	0	10 (2,9)
Queda do estado geral total	14 (1,6)	63 (18,4)	Circulação colateral	0	11 (3,2)
acentuada	1	15	Derrame pleural	0	6 (1,7)
Ginecomastia (não iatrogênica)	8 (0,9)	11 (3,2)			
Icterícia	7 (0,8)	48 (14,0)			

* Fígado palpável a >1cm sob a reborda costal, na linha hemiclavicular direita

filiação à hepatopatia. Hoofnagle, em 108 casos de HCC compensada, comparados a 100 controles normais, assinalou presença de astenia em 62% daqueles e em 70% destes (31). Não há dúvida, no entanto, de que a astenia possa ser um sintoma real e incômodo da HCC, muitas vezes sem correlação com o grau da lesão. Poynard refere-se à fadiga como a mais freqüente das manifestações extra-hepáticas da HCC (50). Alguns estudos mencionam redução, em alguns casos, da qualidade de vida relacionada à saúde ou da função cognitiva (17).

No grupo CIR ocorreram manifestações ausentes ou escassas no HCC. Observamos, em ordem decrescente (tabela 1), as seguintes: edemas periféricos, eritema palmar, baço palpável, spiders, ascite – resistente em alguns casos mais avançados – icterícia, hemorragia digestiva alta, secundária à rotura de varizes esofágicas e, eventualmente, à gastropatia congestiva, infecções, como pneumopatias, erisipela, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, síndrome hepato-renal. Em sua maioria, essas manifestações traduzem grau avançado de insuficiência hepática e/ou hipertensão porta, sendo algumas mais próprias da fase terminal.

Enfatizamos que na fase, freqüentemente longa, de cirrose compensada, essas manifestações podem faltar, como ocorreu durante a evolução de cerca de 60% de nossos pacientes com cirrose (tabela 1). Mais adiante serão abordados aspectos evolutivos e prognósticos da doença.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Inúmeras manifestações extra-hepáticas ou sistêmicas têm sido atribuídas à HCC. Com poucas exceções, têm baixa prevalência e discutido vínculo patogênico com o HCV (2,57). Algumas, no entanto, como a crioglobulinemia mista e o diabetes, acumulam fortes evidências desse vínculo.

Alterações no sistema imunológico, de caráter auto-imune ou linfo-proliferativo, estão na base da maioria das manifestações extra-hepáticas. Não estão bem esclarecidos os mecanismos que as deflagram. Admite-se, por um lado, a importância da resistência do vírus à imuno-eliminação, com conseqüente acúmulo de anticorpos e de imuno-complexos circulantes, como fatores reumatóides monoclonais. Uma das conseqüências, é a formação de crioglobulinas mistas dos tipos II e III que, ao depositarem-se na parede de pequenos vasos - arteriais, capilares ou venosos - acarretam lesões em múltiplos órgãos, podendo ainda ter um grave caráter disseminado. Por outro lado, há estímulo às células B do sistema linfático, podendo até levar ao surgimento de linfomas do tipo não-Hodgkin (19,46).

É longa a série de manifestações extra-hepáticas cujo papel do HCV, seja como agente indutor ou desencadeador, foi admitido ou lembrado (2,29,46,57). Segue-se relação das mesmas, vendo-se, entre colchetes, o número de vezes em que foram observadas em nossos casos. Esse número certamente aumentaria, caso tivéssemos submetido todos os pacientes a testes específicos. Anemia hemolítica auto-imune [3], artrite [6], cardiomiopatia hipertrófica, crioglobulinemia mista, com vasculites dela decorrentes [10], deficiência de IgA, depressão [5], dermatomiosite, diabetes mellitus [162], distúrbios neuro-cognitivos, eritema multiforme, eritema nodoso [2], fibromialgia [2], fibrose pulmonar idiopática, glomerulonefrite membrano-proliferativa [1], hipoplasia medular [4], líquen plano [1], lupus eritematoso sistêmico [7], macroglobulinemia de Waldenstrom [1] mieloma múltiplo, neoplasias malignas (linfoma não Hodgkin em 3, carcinoma de tireóide em 2), panarterite nodosa, pancreatite, polimiosite [2], porfíria cutânea tarda [2], psoríase [5], púrpura trombocitopênica auto-imune, sialadenite linfocítica com síndrome Sicca [3], síndrome

anti-fosfolípido, síndrome de Behcet, síndrome CRST, síndrome de fadiga crônica, síndrome de Guillain-Barré, tireoidopatias benignas [tireoidite auto-imune com hipotireoidismo em 16, hipertireoidismo em 11], uveíte [1], vitiligo [2].

Crioglobulinemia mista - É talvez a mais legítima das manifestações extra-hepáticas da HCC (2,57), mais vezes representada pela tríade sintomática de púrpura palpável, astenia e artralgias. Presença de crioglobulinas do tipo II ou III no soro foi assinalada, segundo meta-análise, em 44% dos casos de HCC, sendo bem mais freqüente nos casos com cirrose ou mais longa evolução (36). Estudos sobre crioglobulinemia mista evidenciam ser ela associada, em mais de 90% dos casos, ao HCV (25-26,27,36,41), embora na maioria sem tradução clínica (27). Estudo de 231 casos, 92% portadores do HCV, mostrou quadro benigno em mais da metade, e moderado a grave em cerca de um terço, seja por lesão renal, vasculite difusa ou lesões malignas, especialmente linfomas (27). Outro estudo, do mesmo grupo (25), detalha as manifestações em 200 casos: púrpura (95%), astenia (94%), artralgias (85%), neuropatias periféricas (45%), síndrome sicca (35%), artrite (9%), linfoma de células B (8,5%), presença de anticorpo anti-músculo liso (22%).

Diabetes e insulino-resistência – Desde a década de 1960 estudos europeus apontavam para a prevalência de diabetes mellitus (DM) em hepatopatias, especialmente cirrose e hepatites virais (18). Seguiu-se a demonstração de hiperinsulinemia em cirróticos, discutindo-se se devida a maior produção ou menor metabolização hepática (34). Embora ambos possam ocorrer, ficou ressaltada a importância da hiperprodução, associada à insulino-resistência (IR) (51). Coube a Allison e colaboradores, em 1994, estudando casos de cirrose de variada etiologia, demonstrar acentuada prevalência de DM nos secundários ao HCV em relação

a outras causas, inclusive o HBV (4). Isso foi confirmado, mesmo em casos pouco avançadas de HCC (16,37,43,47). Idade mais avançada, história familiar de diabetes, obesidade e fibrose hepática mais acentuada revelaram-se fatores independentes de risco para DM na HCC. Presença de esteatose em 53,6% dos casos com DM, com grau correlacionado ao da fibrose, sugeriu sua co-responsabilidade (47). Avaliação da IR (HOMA IR) em 81 casos com HCC sem DM, evidenciou sua instalação precoce (47).

A patogenia dessa associação não ficou bem esclarecida. A IR teria papel fundamental, e igualmente na progressão da fibrose (45). Alguns autores sugerem que a ativação do fator de necrose tumoral- μ (TNF- μ), ativado na HCC, seja um passo inicial na determinação desses distúrbios (38).

Assinalamos DM em 13,4% dos 1208 casos, sendo 9% nos não cirróticos, e 24,5% nos cirróticos.

Manifestações tireoidianas – Tireoidite auto-imune, hipotireoidismo, muitas vezes dela decorrente, além de casos de hipertireoidismo e até de cancer da glândula vem sendo assinalados na HCC. Estudo recente avaliou 630 casos consecutivos de HCC, sem cirrose ou hepatocarcinoma, e sem uso de interferon, comparando-os com 80 doentes com hepatite crônica B, e outros controles. Detectou naqueles, níveis superiores aos controles de TSH ($p=0,001$), e inferiores de T3L e T4L ($p<0,0001$), assim como maior prevalência de hipotireoidismo (13%), e positividade dos anticorpos anti-tireoglobulina (17%) e anti-tireoperoxidase (21%) (12).

O interferon alfa, obrigatório no tratamento da HCC, pode desencadear casos de tireoidite (20,40). Em estudo de 120 pacientes virgens de tratamento e normotireoideos, 40 (33%) apresentaram, pelo uso de interferon alfa, as seguintes alterações: tireoidite auto-imune em 14 (11,7%), hipertireoidismo em 33 (27,5%), e hipotireoidismo em 7 (5,8%). Nos demais, somente

alterações temporárias na taxa de TSH. Em 4 casos o tratamento foi suspenso pela tireotoxicose, sendo necessária suplementação hormonal em 6 (40).

Em nossos casos, como já mencionado, observamos 16 casos de hipotireoidismo e 11 de hipertireoidismo, em sua maioria secundários a tireoidite auto-imune, e 2 de carcinoma da glândula. Quatro outros tiveram o tratamento com interferon interrompido por disfunção tireoidiana.

Artrite – Com o surgimento de marcadores sorológicos da hepatite C, foram apontados, mais consistentemente, casos de artrite em portadores de HCC. Inicialmente considerados como de artrite reumatoide (52), foram depois identificados como uma forma especial, muito semelhante, mas não idêntica a ela (13). Faltava o caráter simétrico, a localização preferencial por articulações médias ou grandes, erosões articulares e nódulos reumatoides, além da presença freqüente de crioglobulinemia (15). Mais recentemente, vem sendo admitidas duas formas de artrite associadas ao HCV (23). Uma enquadra-se nessas características, com presença freqüente de crioglobulinemia e fator reumatoide. Noutra, a crioglobulinemia está geralmente ausente, o fator reumatoide é menos freqüente, podendo haver comprometimento poliarticular e simétrico e erosões articulares, como na artrite reumatoide. O diagnóstico diferencial com esta pode ser difícil, podendo a maior freqüência do anticorpo anti-queratina orientar em favor da forma associada à HCC (23). Em 4 de nossos casos, ocorreu quadro similar ao da artrite reumatoide.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico sorológico baseia-se na positividade do anti-HCV, que atingiu alto grau de sensibilidade e especificidade, de forma a dispensar o uso do blotting. A pesquisa do RNA viral (HCV RNA) tem grande importância por afirmar a presença de infecção atual. Pode ser pesquisada por

método ramificante (branching), PCR, atualmente com alta sensibilidade, e pelo TMA (transcription-mediated amplification), o mais sensível, capaz de detectar até o mínimo de 6 UI. A genotipagem é importante para orientar o tratamento, podendo, ainda, ser avaliada a carga viral.

As transaminases, especialmente a ALT, são essenciais, desde o screening até o acompanhamento da evolução e da resposta ao tratamento. Seu nível guarda certa correlação com o risco de cirrose (tabelas 2 e 4), com muitas exceções. As transaminases podem conservar-se normais em toda a evolução de diversos casos, na maioria leves, mas somente aqueles com biópsia afirmativa para a hepatite foram incluídos neste estudo. A relação ALT/AST, geralmente superior a 1, pode atenuar-se ou inverter-se na evolução à cirrose.

Na tabela 2 encontram-se os resultados médios de vários exames de rotina efetuados em nossos pacientes, dispostos em colunas separadas: HCR e CIR. No grupo CIR, só computamos exames realizados após constatação da cirrose. Para obtenção das médias, foram considerados os resultados mais expressivos de cada caso. Na segunda coluna de cada grupo, está expressa a porcentagem com comprometimento mais acentuado.

Além das transaminases, a gama-GT esteve elevada nos dois grupos, com algum predomínio do CIR. Bilirrubina, fosfatase alcalina, atividade da protrombina (TAP), albumina, mantiveram-se normais na grande maioria dos casos do grupo HCR. TAP, e albumina e bilirrubina só apresentaram alteração importante na cirrose descompensada. Não incluímos outras provas funcionais hepáticas, ou indicativas da fibrose, por não as usarmos rotineiramente.

Leucopenia, anemia e plaquetopenia ocorrem na HCC, especialmente nos casos com cirrose. Hiperesplenismo, redução da hematopoietina e da trombopoietina (28), dividem a responsabilidade por cito-

Tabela 2 – Dados laboratoriais relativos aos 1208 casos de hepatite C crônica.

EXAME > média dos maiores valores < média dos menores valores	H. Crônica N=865		% casos com:	Cirrose N=343		% casos com:
	N	Média		N	Média	
Bilirrubina ^γ mg/mL	821	1,0 ± 0,8	>3: 1,5	334	2,3 ± 3,2	>3: 17,5
ALT ^γ xLSN	865	3,4 ± 3,2	>5: 7,7	341	4,5 ± 3,6	>5: 31,0
AST ^γ xLSN	857	2,5 ± 2,3	>5: 7,8	341	4,4 ± 3,4	>5: 31,3
Gama-GT ^γ xSN	803	3,0 ± 5,0	>5: 14,2	333	3,9 ± 4,7	>5: 21,9
Fosfatase alcalina ^γ xLSN	712	0,8 ± 0,7	>2: 2,9	290	1,2 ± 0,8	>2: 9,6
Albumina ^c mg/dL	831	4,4 ± 0,4	<3: 0,1	339	3,8 ± 0,7	<3: 13,0
TA ^c % normal	835	89 ± 9,8	<50: 0	336	69 ± 16,7	<50: 13,1
Plaquetas ^c mil/mL	824	218 ± 67	<100: 2,3	332	123 ± 67	<100: 43,0
Leucócitos ^c mil/mL	832	6,0 ± 1,9	<3: 2,4	335	4,6 ± 1,9	<3: 16,7

xLSN = Vezes sobre o limite superior do normal

Número médio de determinações de transaminases por caso: 13,7 ± 14,5

penias, podendo, ainda, ocorrer púrpura auto-imune, favorecida pela infecção pelo vírus C (5).

Alguns exames são da maior importância para caracterizar distúrbios metabólicos associados, como a glicemia e a insulinemia, seja em jejum, seja em determinações repetidas após aporte glicídico. A avaliação periódica da alfa-fetoproteína é essencial em todo caso com cirrose, visando à detecção precoce do hepatocarcinoma.

A ultra-sonografia simples, embora pouco ou nada se altere nos casos sem cirrose, pode ser muito útil nessa suspeita, ao mostrar alterações como irregularidades no contorno hepático, mas deixa, com freqüência, de evidenciá-la. Comprovada a presença de cirrose, sua realização periódica é mandatória na detecção precoce do hepatocarcinoma. A ultra-sonografia com doppler, que usamos regularmente, com a colaboração do Dr. Marcio Miguez, embora não possa apontar todos os casos com cirrose, é a que mais se aproxima desse ideal. Elementos como o diâmetro e o padrão circulatório das veias hepáticas e do sistema porta, com medidas de velocidade do fluxo e dos índices de resistência e pulsatilidade em ramos arteriais

intra-hepáticos, estão entre os dados extremamente úteis que fornece.

A endoscopia digestiva alta é, naturalmente, imprescindível frente à suspeita ou à evidência de cirrose, ao mostrar gastropatia congestiva e/ou varizes esôfago-gástricas, muitas vezes permitindo medidas profiláticas das hemorragias daí decorrentes.

A biópsia hepática é, a nosso ver e no de muitos, indispensável para avaliar adequadamente o comprometimento hepático e a evolução na HCC. Já mencionado o método utilizado e o número de biópsias em nossos casos.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Inúmeras observações mostram que a HCC, não evoluindo à cirrose, e não apresentando uma das manifestações extra-hepáticas potencialmente graves, mas raras, como certas vasculites, pode ser considerada uma forma de baixa morbidade e de mortalidade praticamente nula. Evoluindo à cirrose tudo pode mudar, pois embora os pacientes possam manter-se compensados e assintomáticos por tempo variável, não raramente longo, estão sujeitos a várias complicações, à descompensação e ao carcinoma hepato-

celular e, portanto, ao óbito. A atenção dos pesquisadores voltou-se para a tentativa de avaliar a prevalência e os fatores eventualmente envolvidos na instalação da cirrose.

Os estudos feitos ao tempo da hepatite pós-transfusional crônica da década de 70 sugeriam, de início, uma doença de curso prolongado e indolente, clinicamente inaparente e benigna. Estudo de 1991 (21), porém, mostrou, por meio de biópsias hepáticas realizadas em 39 casos, ao longo de um prazo médio de 9,7 anos de evolução, a presença de cirrose em 8 (20,5%), em prazos extremos de 1,5 a 16 anos após o contágio, tendo sido, inclusive, registrados dois óbitos.

Seguiram-se estudos retrospectivos provenientes de vários centros especializados terciários, alguns com cifras ainda mais alarmantes. Seef (55) sintetizou esses estudos, mostrando que, em prazos de 9 a 29 anos, ocorreria cirrose entre 17% e 55%, segundo o estudo, com 42% de média. O mesmo levantamento, no entanto, mostrou prevalência bem menor, entre 7% e 16%, com média de 11%, em estudos prospectivos. Menor prevalência, ainda, entre 0,3% e 5,9%, com média de 2,1%, entre 6 estudos de coorte, especialmente nas formadas por crianças ou mulheres jovens (55).

A dificuldade em conhecer a verdadeira prevalência de cirrose e, portanto, o prognóstico da HCC, torna-se ainda maior se levarmos em conta que cerca de 25% (10% a 40%) dos casos costuma evoluir com transaminases normais (42), podendo-se imaginar o número de doentes que passam pela vida sem tomar conhecimento da doença. Um estudo (42) incluiu 135 pacientes com anti-HCV positivo e o mínimo de três transaminases normais, num período de seis meses, e follow-up médio de $3,6 \pm 8,5$ anos. Diga-se que, ao longo da evolução, 21% deles acusaram elevação dessas enzimas, o que mostra certa dificuldade em definir o que sejam “transaminases persistentemente

normais”. O RNA viral foi negativo em 38, devendo tratar-se de casos curados. Biópsias hepáticas de 55 pacientes com HCV RNA positivo mostraram aspecto normal em 7% e lesões moderadas em 48%. A benignidade da grande maioria dos doentes que evoluem com transaminases normais foi demonstrada em diversos outros estudos, mas existem exceções, o que, a nosso ver, aconselha a realização da biópsia, inclusive nesses casos.

Outro importante aspecto a considerar é a possibilidade de evolução por surtos isolados de agudização, com picos de elevação das transaminases separados por períodos, até longos, de normalidade ou pequenas elevações. Observamos esse padrão em alguns casos, cujas conseqüências, após cada surto, não foram sempre tão inócuas como visto por alguns autores (56).

Muitos estudos foram realizados, no intuito de identificar variáveis correlacionadas com a progressão da doença, traduzida, basicamente, pelo grau de fibrose, e a evolução à cirrose. Muitas foram avaliadas, como o genótipo e a carga viral, duração da doença, idade avançada, alcoolismo, atividade necro-inflamatória, imuno-deficiência, gênero, composição racial, forma de contágio, co-infecções com HIV ou HBV, outras comorbidades, como a diabetes (5,14,35,55).

O grupo liderado por Poynard trouxe esclarecedoras contribuições em dois estudos, um de 1997 (48), outros de 2002 (49). Neles foram revistas as biópsias hepáticas, respectivamente, de 2.235 e 2.313 pacientes com HCC, recrutados em estudos multicêntricos franceses, a maioria com data do contágio presumida por transfusões ou uso de drogas injetáveis. Dividindo o grau de fibrose pelo tempo de infecção, em anos, obtiveram uma taxa de progressão anual da fibrose, cujo valor médio foi de 0,252, com mediana de 0,133. Daí avaliaram em 30 anos o prazo médio para a evolução à cirrose, classificando os casos segundo essa taxa em fibrosadores rápidos, intermediários e lentos. Concluíram que,

em 33%, bastariam 20 anos para chegar à cirrose, enquanto 31% nunca o fariam ou, se o fizessem, demandariam pelo menos 50 anos para isso. Construíram curvas de evolução estimada à cirrose, notando uma fibrose rápida somente nos infectados após os 50 anos. Nos demais, identificaram 4 fases na progressão da fibrose: escassa ou nula nos primeiros 10 anos, lenta e regular nos 15 seguintes, intermediária nos cerca de 10 anos subseqüentes, e acelerada nos últimos 5 anos. Por análise multivariada, identificaram os seguintes fatores favorecedores dessa progressão: idade no contágio ($p < 0,001$), duração da infecção ($p < 0,001$), consumo de mais de 50g ao dia de álcool ($p < 0,001$). O gênero masculino. O gênero masculino guardou correlação com a fibrose somente após os primeiros 20 anos da infecção, enquanto o mesmo ocorreu com a forma de contágio ($p < 0,001$) somente nesses primeiros 20 anos, quando havia 11% de cirrose entre os transfundidos e 5% entre os contagiados pelo uso de drogas injetáveis. Atividade necro-inflamatória, genótipo ou carga viral não se correlacionaram com a evolução da fibrose.

Embora algumas restrições possam ser feitas a esses trabalhos, como a não avaliação de outros eventuais fatores de risco, a indisponibilidade de novas biópsias em prazos variados da evolução, a falta de dados laboratoriais e o número limitado de casos observados por mais de 20 anos, foi grande sua importância para o conhecimento, com aspectos ainda obscuros, da história natural da HCC, inclusive confirmando a supremacia da fibrose sobre a atividade necro-inflamatória na determinação do prognóstico.

Nossa atenção sempre foi voltada para a boa evolução dos doentes contagiados precocemente, e a gravidade dos que o foram em idade avançada. Presumindo a época do contágio por antecedentes de hemotransfusão ou pelo uso compartilhado de drogas injetáveis ou de cocaína aspirada, limitados a um curto período no passado, somados aos que foram

acompanhados desde a fase inicial, pudemos anteriormente estudar a enorme influência da idade no contágio sobre a evolução à cirrose, determinada por critérios clínicos e/ou histológicos (9,49). Num dos estudos (49), essa evolução ascendeu progressivamente nas seis faixas etárias do contágio, inde de 12,4% na de 0 a 20 anos, até o extremo de 59,2%, após os 60 anos. O prazo médio entre o contágio e a cirrose diminuiu progressivamente, de 24,5 anos na primeira faixa, até 8,7 anos na última. Noutros estudos (10,11), avaliamos 406 biópsias, em correlação com a idade no contágio, classificada em 4 faixas etárias (0-30, 31-40, 41-50, >50), e com a duração da doença (até 10 anos, ou maior). Ocorreu cirrose (F4 Metavir), nessas faixas, em 5,2%, 19,5%, 18,2% e 31,6%, nas biópsias feitas nos primeiros 10 anos, elevando-se a 20,3%, 44,3%, 52,9% e 64,7%, nas feitas após mais de 10 anos de doença. Esses dados comprovavam a importância, não somente da idade no contágio [(OR 7,28 (3,38-15,68))], mas também da duração da doença [OR 3,97 (2,23-7,06)].

Na tabela 3 encontram-se dados atuais de 524 portadores de HCC, distribuídos por 6 faixas etárias no contágio. Entre as extremas – 0 a 20 anos e mais de 60 anos – houve progressivo aumento da prevalência de cirrose, e encurtamento do prazo contágio-diagnóstico de cirrose, repetindo resultados anteriores.

Outros fatores coincidiram, em nossos doentes, com maior prevalência de cirrose (tabela 4) a qual, tomada em bloco, foi de 28,4%. Nos 615 doadores de sangue, acompanhados pelo prazo médio de $28,9 \pm 32,5$ meses, a prevalência foi de 12,2%, enquanto nos outros 593, elevou-se a 45%. Essa diferença deve-se, tudo indica, à diferente forma de encaminhamento entre os dois grupos: doadores assintomáticos enviados pelos bancos de sangue versus casos muitas vezes mais avançados ou sintomáticos, encaminhados por outros hospitais ou postos de saúde.

Outros fatores coincidiram com prevalência maior de cirrose (tabela 4), como abuso de bebidas alcoólicas, contágio por transfusões, maior elevação das transaminases, raça branca em relação a negros e/ou mestiços, dado pouco comentado na literatura (55), tendo havido ligeira prevalência de cirrose no gênero feminino, contrariamente ao observado em outros grupos.

Descompensação hepática - Caracterizada pelo aparecimento de ascite, icterícia, encefalopatia e/ou hemorragia digestiva por varizes

esôfago-gástricas, é um evento omniuso, que praticamente só ocorre na vigência da cirrose. Estudo europeu, com 384 casos de cirrose compensada, com média de observação de 61 (6 a 153 meses), mostrou que somente em 65 (18%) dos 355 que não apresentavam carcinoma, apresentaram descompensação, tendo isso ocorrido num prazo de 37 (3 a 137 meses). Outro relato, com 112 cirróticos e follow-up de 4,5 (2-7,7 anos), registrou descompensação, aos 5 anos, em 22,2%, tendo os níveis iniciais de albumina, protrombina e

Tabela 3 – Prevalência de cirrose por faixa etária no contágio e prazo médio entre o contágio e o diagnóstico de cirrose em cada faixa, em 524 pacientes com época de contágio presumida.*

Faixa etária no contágio (anos)	N	N (%) dos casos com cirrose	Prazo médio entre contágio e diagnóstico de cirrose (anos)
0 – 20	81	13 (16,0)	24,2±11,0
21 – 30	135	32 (23,7)	23,3±7,9
31 – 40	138	54 (39,1)	17,6±7,5
41 – 50	86	47 (54,6)	14,2±5,9
51 – 60	59	33 (55,9)	11,9±5,3
> 60	25	16 (64,0)	8,7±4,8

* Transfusão, uso grupal de droga ilícita injetável ou cocaína aspirada, em prazo curto e sabido no passado

Tabela 4 – Prevalência da evolução da hepatite C crônica à cirrose, segundo algumas variáveis.

Variável	N	Cirrose (N)		OR	Erro padrão	IC 95%
		Sim	Não			
<u>Doadores?</u>						
Sim	615	75	540	5,90	0,15	4,41-7,89
Não	593	267	326			
<u>Alcoolismo</u>						
Acentuado*	265	30	235	1,72	0,23	1,09-2,71
Não/Ocasional	939	65	874			
<u>Transfusão**</u>						
Sim	584	206	378	1,96	0,13	1,51-2,53
Não	602	131	471			
<u>ALT (x LSN)</u>						
Até 3 vezes	530	102	428	0,34	0,15	0,25-0,45
> 3 vezes	454	188	266			
<u>Gênero</u>						
Masculino	828	208	620	0,62	0,13	0,47-0,80
Feminino	380	134	246			
<u>Raça</u>						
Branca	691	161	530	4,59	0,20	3,08-6,83
Não branca	515	32	483			

50g/dia/>5 anos

**Prazo curto e determinado no passado, ou droga injetável ou cocaína aspirada, ambos com uso grupal

plaquetas, assim como a idade à entrada no estudo, sido preditivos da mesma (33).

Dos nossos 343 casos de HCC com cirrose, 133 (38,8%) apresentaram descompensação num prazo médio de observação de 3,8±4,3 anos após o diagnóstico de cirrose. As manifestações, em ordem de frequência (tabela 1) foram ascite, em 114 casos, icterícia em 48, hemorragia digestiva por ruptura de varizes em 43 e encefalopatia em 39. A figura 1 mostra a frequência cumulativa de surgimento de ascite em 292 doentes compensados que acompanhamos.

Carcinoma hepatocelular – Ocorre em proporções variadas na HCC, conforme o estudo, mas quase exclusivamente na fase de cirrose. Seef (55), revendo a literatura, encontrou prevalência entre 1% e 23% em estudos retrospectivos e entre 0,7% a 1,3% em estudos prospectivos, e até menos em alguns estudos de coorte. Em nossos casos o carcinoma foi identificado em 14 doentes (1,15%), tendo incidido somente entre os cirróticos.

Mortalidade – A taxa de mortalidade pela hepatopatia é, igualmente, muito variável segundo o estudo. Na revisão de Seef (55) foi de 4% a 15% em estudos retrospectivos,

de 1,3% a 3,7% nos prospectivos, e nula ou quase nos estudos de coorte já mencionados. Tivemos 53 (4,4%) óbitos pela hepatopatia entre os 1208 doentes com HCC. Todos estavam entre os 343 cirróticos, representando 15,4% desse grupo. A causa dominante ficou assim distribuída: carcinoma hepatocelular [14], Insuficiência hepática [12], infecções [10, incluindo 4 com peritonite bacteriana espontânea], insuficiência renal [3], e no transplante hepático [2]. A figura 2 mostra a curva de sobrevida em 201 de nossos pacientes compensados, a partir do diagnóstico de cirrose, indicando sobrevida superior a 50% após mais de 20 anos de evolução.

OBSERVAÇÕES FINAIS

Não cabe menosprezar a importância e o risco representado pela HCC, doença que atinge cerca de 3% da população mundial, podendo ser fatal. Para ela não estão disponíveis vacinas e o tratamento, à base de interferon alfa, convencional ou peguilado, e ribavirina, cuja abordagem não está incluída nos objetivos desta revisão, ainda dista do ideal. Embora tenha logrado bons resultados em algo mais do que a metade dos casos,

Figura 1 – Hepatite C crônica: Curva de ocorrência cumulativa de ascite em 292 casos de cirrose compensada, a contar do diagnóstico de cirrose

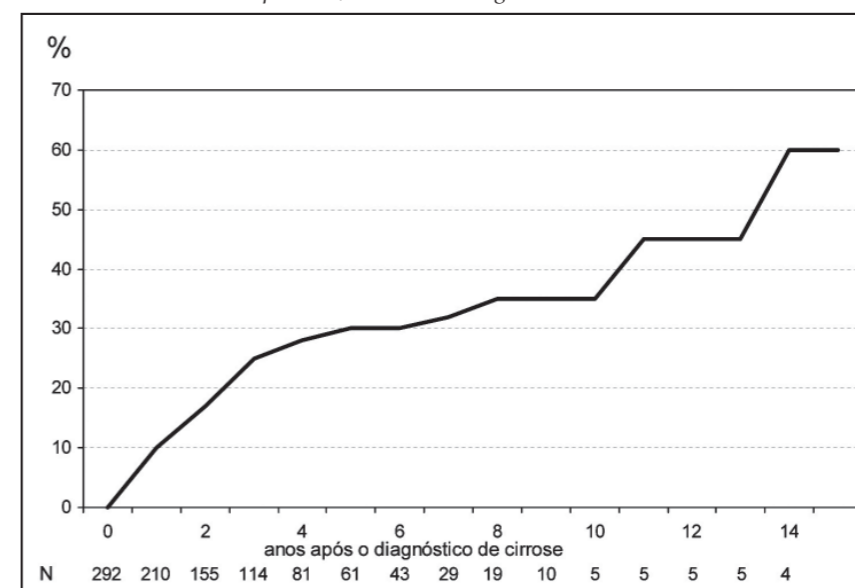
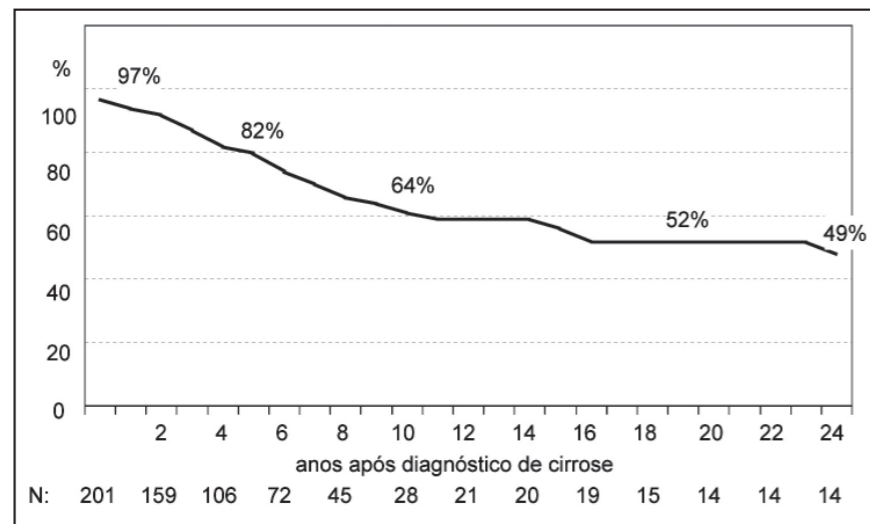


Figura. 2 - Hepatite C Crônica: Sobrevida cumulativa em 201 casos após o diagnóstico de cirrose



apresenta alguns óbices, como seus efeitos colaterais, alto custo e, naturalmente, o número de casos ainda resistentes. Por outro lado, a benignidade observada na maioria dos casos da doença não justifica o pânico que tem se apossado de tantos afectados, mal ou erradamente informados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFDHAL, N.H. The natural history of hepatitis C. *Sem Liver Dis*, v. 24(supl 2), p. 3-8, 2004.
- AGNELLO, V., DE ROSA, F.G. Extra-hepatic disease manifestation of HCV. *J Hepatol*, v. 40, p. 341-352, 2004.
- ALBERTI, A., CHEMELLO, L., BENVEGNÚ, L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*, v. 31(supl 1), p. 17-24, 1999.
- ALLISON, M.E.D., WREGHITT, T., PALMER, C.R. et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*, v. 21, p. 1135-1139, 1994.
- ALTER, H.J., SEEF, L.B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. *Sem Liver Dis*, v. 20, p. 17-35, 2000
- ALVARIZ, F.G., PEREIRA, J.L. Hepatite crônica. In Figueiredo Mendes T (ed) Publicação do Serviço de Hepatologia da Santa Casa, Rio de Janeiro, p. 117-162, 1978.
- ALVARIZ, F.G., PEREIRA, J.L. HBsAg positive and negative acute viral hepatitis. In: VYAS, G.N., COHEN, S.N., SCHIMID, R. (eds), *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978, p. 729-730.

- ALVARIZ, F.G., RIBEIRO, J.F.S., GURFINKEL, S. et al. Posttransfusion hepatitis: A prospective study (abstract). *Dig Dis Sci*, 1986.
- ALVARIZ, F.G., ALVARIZ, R., RIBEIRO, J.F. et al. Importance of age at transmission on evolution of chronic viral C hepatitis (CHC) to cirrhosis. *J Hepatol*, v. 36(supl 1), p. 227-228, 2002.
- ALVARIZ, F.G. Hepatite C crônica: Aspectos clínicos e evolutivos. *Moderna Hepatologia*, v. 30, p. 20-32, 2004.
- ALVARIZ, F.G., ALVARIZ, R., RIBEIRO, J.F. et al. Prevalence of cirrhosis in chronic C viral hepatitis: Study of 406 liver biopsies in correlation to age at contagion and duration of infection. *Liver Intern*, v. 24(Supl 4), p. 21, 2004.
- ANTONELLI, A., FERRI, C., PAMPANA, A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med*, v. 117, p. 10-13, 2004.
- BAFFONI, L., FRISONI, M., MINIERO, R. et al. True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, v. 32, p. 349-350, 1992.
- BOYER, N., MARCELLIN, P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatology*, v. 32(supl 1), p. 98-112, 2000.
- BUSKILA, D. Hepatitis C-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, v.12, p. 295-299, 2000.
- CARONIA, S., TAYLOR, K., PAGLIARO, L. et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, v. 30, p. 1059-1063, 1999.
- CÓRDOBA, J., FLAVIÀ, M., JACAS, C. et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol*, v. 39, p. 231-238, 2003.

- CREUTZFELDT, W., FRERICHS, H., SICKINGER, K. Liver diseases and diabetes mellitus. In: POPPER, H., SCHAFFNER, F. (eds): *Progress in Liver Diseases*, vol 3. N York: Grune & Stratton, 1970. p 371-407.
- DAMMACCO, F., SANSONNO, D., PICCOLI, C. et al. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: Autoimmunity, mixed crioglobulinemia, and overt B-cell malignancy. *Sem Liver Dis*, v. 20, p. 143-157, 2000.
- DEUTSCH, M., DOURAKIS, S., MANESIS, E.K. et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology*, v. 26, p. 206-210, 1997.
- DI BISCEGLIE, A.M., GOODMAN, Z.D., ISHAK, K.G. et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology*, v. 14, p. 969-974, 1991.
- DIBISCEGLIE, A.M. Natural history of hepatitis C: Its impact on clinical management. *Hepatology*, v. 31, p. 1014-1018, 2000.
- FADDA, P., LA CIVITA, L., ZIGNEGO, A.L. et al. Epatite C e artrite. Studio clinico-serologico dell'artrite in pazienti com e senza síndrome crioglobulinemica. *Rheumatismo*, v. 54, p. 316-323, 2002.
- FATTOVICH, G., GIUSTINA, G., DEGOS, F. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, v. 112, p. 463-472, 1977.
- FERRI, C. Cryoglobulinemia. *Orphanet Encyclopedia*. October, 2002.

[http:// www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cryoglobul.html](http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cryoglobul.html)

- FERRI, C., ZIGNEGO, A.L., PILERI, S.A. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*, v. 55, p. 4-13, 2002.
- FERRI, C., SEBASTIANI, M., GIUGGIOLI, D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*, v. 33, p. 355-374, 2004.
- GIANNINI, E., BORRO, P., BOTTA, F. et al. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol*, v. 37, p. 572-577, 2002.
- HADZIYANNIS, S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis*, v. 4, p. 9-28, 1997.
- HIROISHI, K., KITA, H., KOJIMA, M. et al. Cytotoxic T lymphocyte response and viral load in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, v. 25, p. 705-712, 1977
- HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: The clinical spectrum of a disease. *Hepatology*, v. 26(supl 1),

p. 15S-20S, 1997

- HOOFNAGLE, J.H. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, v. 36 (supl 1), p. S21-S29, 2002.
- HJU, 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*, v. 29, p. 1311-1316, 1999.
- JOHNSTON, D.G., ALBERTI, K.G.M.M., FABER, O.K. et al. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: Diminished degradation or hypersecretion. *Lancet*, v. 1(8001), p. 10-13, 1977.
- KAHN, M.H., FARRELL, G.C., BYTH, K. et al. Which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology*, v. 31, p. 513-520, 2000.
- KAYALI, Z., BUCKWOLD, V.E., ZIMMERMAN, B. et al. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: A meta-analysis *Hepatology*, v. 36, p. 978-985, 2002.
- KNOBLER, H., SCHIHMANTER, R., ZIFRONI, A. et al. Increased risk of type 2 diabetes in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc*, v. 75, p. 355-359, 2000.
- KNOBLER, H., SCHATTNER, A. TNF-alpha, chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJM*, v.98, p.1-6, 2005.
- KOFF, R.S., DIENSTAG, J.L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis*, v. 15, p. 101-109, 1995.
- KRYCZKA, W., BROJER, E., KOWALSKA, A. et al. Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit*, v. 7(supl 1), p. 221-225, 2001.
- MANNIS, M.P., RAMBUSCH, E.G. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, v. 31(supl 1), p. 39-42, 1999.
- MARTINOT-PEIGNOUZ, M., BOYER, N., CAZALS-HATEM, D. et al. Prospective study of anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*, v. 34, p. 1000-1005, 2001.
- MASON, A.L., LAU J.Y.N., HOANG, N. et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, v. 29, p. 328-333, 1999.
- MONCOUCY, X., LEYMARIE, F., DELUMER, H. et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*, v. 4, p. 339-345, 2005.
- MUZZI, A., LEANDRO, G., RUBBIA-BRANDT,

L. et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*, v. 42, p. 41-46, 2005.

46. PAWLOTSKY, J-M., YAHIA, M.B., ANGRE, C. et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology*, v. 19, p. 841-848, 1994.

47. PETIT, J-M., BOUR, J-B., GALLAND-JOS, C. et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, v. 35, p. 279-283, 2002.

48. POYNARD, T., BEDOSSA, P., OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, v. 349, p. 825-832, 1997.

49. POYNARD, T., RATZIU, V., CHARLOTTE, F. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, v. 34, p. 730-739, 2001.

50. POYNARD, T., CACOUB, P., RATZIU, Y. et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hep*, v. 9, p. 295-303, 2002.

51. PROIETTO, J., DUDLEY, F.J., AITKEN, P. et al. Hyperinsulinaemia and insulin resistance of cirrhosis: The importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol*, v. 21, p. 657-665, 1984.

52. SAWADA, T., HIROATA, S., INOUE, T. et al. Development of arthritis after C virus infection. *Arthritis Rheum*, v. 31, p. 1620-1621, 1991.

53. SEEF, L.B. Natural history of chronic hepatitis C. *Sem Gastroenterol Dis*, v. 6, p. 20-27, 1995.

54. SEEF, L.B. Natural history of hepatitis C. *Hepatology*, v. 26(supl I), p. S21-S 28, 1997.

55. SEEF, L.B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, v. 36(supl 1), p. S35-S46, 2002

56. SHEEN, I-S., LIAW, Y-F., LIN D-Y. et al. Acute exacerbations in chronic hepatitis C: A clinicopathological and prognostic study. *J Hepatol*, v. 24, p. 525-531, 1996.

57. ZIGNEGO, A., BRÉCHOT, C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol*, v. 31, p. 369-376, 1999.

Pivotal subjects are discussed, like evolution to cirrhosis prevalence – extremely variable among several trials, and present in 28% in this study – and possible risk factors for that, emphasizing importance of age at contagion. Clinical and complementary data has been detailed, including extra-hepatic manifestations. Importance. of liver biopsy - 1068 done in 862 of the 1208 patients – has been emphasized. Evolution and prognosis were also discussed.

KEY-WORDS – Chronic viral Hepatitis, C Hepatitis

ABSTRACT

Main aspects of natural history of chronic viral C hepatitis were revisited in this article, based on many actual contributions from the literature, and also on the study of 1208 consecutive cases personally followed by the author, along more than 30 years, mainly at Hepatology Outpatient section of Pedro Ernesto University Hospital (UERJ).