

PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA CRÓNICA EM PORTUGAL

A Propósito de uma Revisão efectuada numa unidade de Hepatologia

A. I. VALENTE, A. ALMEIDA, A. GOUVEIA, F. SEREJO, F. RAMALHO, A. BAPTISTA, A. SARAGOÇA, M. C. MOURA

Unidade de Hepatologia – Serviço de Medicina II, Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

A elevação crónica das transaminases constitui uma causa cada vez mais frequente de realização de Biópsias Hepáticas (BH). Pela análise das BH percutâneas efectuadas na Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria entre 1989 e 1993, correlacionaram-se as alterações histológicas, a etiologia da doença hepática, o sexo, a idade e os parâmetros laboratoriais – índices Aspartato Aminotransferase / Alanina Aminotransferase (AST/ALT) e Gama Glutamyltranspeptidase (γ GT do doente/ γ GT normal) em doentes com alteração crónica das Provas Hepáticas (PH). Foram revistas retrospectivamente 790 BH de doentes com idades compreendidas entre os 11 e os 78 anos, sendo 68% do sexo masculino e 32% do sexo feminino. A etiologia mais frequente da doença hepática foi a Hepatite C (34,6%), seguida da Hepatite B (20,1%) e do álcool (15,8%). As doenças autoimunes (Cirrose Biliar Primária e Hepatite Autoimune) estavam presentes em 3% dos casos, e as doenças metabólicas em 1,4%. A distribuição por sexo revelou um predomínio da hepatite C em ambos, sendo a etiologia alcoólica mais frequente no masculino (21,5% vs 3,9%). Os principais diagnósticos histológicos foram a Hepatite Crónica Activa (27,2%), a Cirrose Hepática (CH) (19,5%), a Esteatohepatite (9,5%) e as alterações ligeiras (24,6%). Na doença hepática alcoólica, a CH estava presente em 47,2% dos casos e a Esteatohepatite em 16%; na Hepatite B existia CH em 12,6% e na Hepatite C em 11,4%. A CH apresentou uma maior prevalência entre a 4ª e a 6ª década de vida (82%), com um pico na 5ª, sendo este mais precoce na hepatite B e mais tardio na hepatite C. A sua prevalência foi semelhante em ambos os sexos e a sua principal etiologia foi a alcoólica (38,3%). O Índice da γ GT foi francamente superior na doença hepática alcoólica (média 4,1), sendo cerca de duas vezes superior na Hepatite C comparativamente à B (1,7 vs 0,8). Conclusões: 1) A Hepatite C foi a principal indicação para a realização de BH; 2) A prevalência da doença alcoólica é superior no sexo masculino, sendo esta a principal etiologia da CH; 3) A progressão para CH da Hepatite Crónica B e C parecem ser semelhantes; 4) A evolução para CH é semelhante em ambos os sexos, predominando na 5ª década de vida; 5) A evolução para CH é mais precoce na hepatite B do que na C; 6) Um índice elevado da γ GT, na ausência de etiologia alcoólica, é sugestivo de Hepatite C; 7) As doenças do metabolismo e autoimunes parecem ser raras entre nós.

SUMMARY

Prevalence of Chronic Liver Disease in Portugal Regarding a review performed in a liver Unit

The chronic elevation of Aminotransferases is one of the most frequent indications for percutaneous Liver Biopsy (LB). From a retrospective study of LB performed in the Hepatology liver Unit of Santa Maria Hospital, between 1989 and 1993, we correlated the histologic diagnosis with the etiology of liver disease, sex, age and the Aspartate aminotransferase/Alanine aminotransferase

se (AST/ALT) and Gama-Glutamyl transpeptidase (γ GT) index in patients with chronic liver test abnormalities. 790 LB were reviewed retrospectively, of patients aged between 11 and 78 years, 68% males and 32% females. The most common etiology was Hepatitis C (34,6%), followed by Hepatitis B (20,1%) and alcohol (15,8%). Autoimmune diseases (Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis) were present in 3% of cases, and metabolic liver diseases in 1,4%. The distribution by sex revealed a predominance of Hepatitis C in both, alcoholic liver disease being more frequent in males (21,5 % vs 3,9 %). The main histological diagnoses were Chronic Active Hepatitis (27,2 %), Liver Cirrhosis (19,5%), Steatohepatitis (9,5%) and minor lesions (24,6%). In alcoholic liver disease, 47,2% had Liver Cirrhosis and 16 % Steatohepatitis; in Hepatitis B, Liver Cirrhosis was found in 12,6 % and in Hepatitis C in 11,4 %. Liver Cirrhosis had a prevalence between the 4th and 6th decade of life (82 %) with a peak incidence in the 5th, and appeared earlier in Hepatitis B and later in Hepatitis C. The prevalence between sexes was similar. The main etiology of Liver Cirrhosis was alcohol (38,3 %). The γ GT index was greater in alcoholic liver disease (average 4,1) and was nearly twice in Hepatitis C than in Hepatitis B (1,7 vs 0,8). Conclusions: 1) Hepatitis C in our Hepatology Unit was the main indication for Liver biopsy. 2) The prevalence of alcoholic liver disease is greater in males, being the main etiology of Liver Cirrhosis. 3) The progression to Liver Cirrhosis seems to be similar in Hepatitis B and C. 4) The progression to Liver Cirrhosis is similar in both sexes, being dominant in the 5th decade of life. 5) The progression to Liver Cirrhosis is earlier in Hepatitis B than in Hepatitis C. 6) A γ GT index elevation, without alcohol abuse, is suggestive of Hepatitis C. 7) Autoimmune and metabolic liver diseases seem to be rare in Portugal.

INTRODUÇÃO

A elevação crónica das transaminases (superior a 6 meses) é uma causa frequente de realização de biópsias hepáticas, em doentes sintomáticos ou não, com o objectivo de avaliar o grau de lesão hepática (essencial para a programação de um eventual esquema terapêutico) e, em muitos casos, contribuir para o diagnóstico etiológico da doença¹⁻³.

Portugal, país com um consumo de álcool *per capita* dos maiores da Europa, tem uma elevada prevalência de doenças hepáticas, nomeadamente de cirrose alcoólica, constituindo esta um importante factor de morbidade e mortalidade⁴⁻⁵.

Mais recentemente no entanto, com o avanço de novas metodologias diagnósticas, têm sido encontradas cada vez com maior frequência outras etiologias para as doenças hepáticas, nomeadamente as etiologias virais (B e C) e ainda, embora mais raramente, as doenças autoimunes e do metabolismo, deixando praticamente de se falar em cirrose hepática criptogénica⁶⁻⁸. Tem ainda importância crescente a definição de uma entidade descrita recentemente, a Esteatohepatite não alcoólica, cujo diagnóstico é de grande importância dada a reversibilidade das lesões na maioria dos casos⁹.

Através da análise retrospectiva das biópsias hepáticas percutâneas efectuadas na Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria (HSM) entre 1989 e 1993, procurámos correlacionar as alterações histológicas encontradas em doentes com alteração crónica das provas hepáticas, com a etiologia da doença, o sexo, a idade e ainda com alguns parâmetros laboratoriais conhecidos, como os índices AST / ALT e γ GT.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistas retrospectivamente 790 biópsias hepáticas percutâneas consecutivas efectuadas na Unidade de Hepatologia do Hospital de Santa Maria entre 1/1/1989

e 31/12/1993, de doentes internados no Serviço de Medicina II ou seguidos na consulta de Gastrenterologia ou de Hepatologia, que apresentavam alteração das provas hepáticas durante um período de pelo menos 6 meses, tendo sido excluídos os doentes com nódulos hepáticos.

Foi utilizada a técnica de punção intercostal, com a agulha de Menghini, sob anestesia local.

A leitura das biópsias hepáticas foi efectuada no serviço de Anatomia Patológica do HSM e supervisionada pela Prof.^a Amélia Baptista, e os critérios utilizados para o diagnóstico histológico foram os adoptados por um grupo internacional¹⁰.

Do total de biópsias revistas, 67,8% correspondiam a doentes do sexo masculino e 32,2 % a doentes do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 11 e os 78 anos (média de 42,7 anos).

RESULTADOS

Relativamente à etiologia da doença hepática encontrada na nossa população, a mais frequente foi a Hepatite C (NA NB), presente em 34,6% dos doentes. A 2.^a causa de doença hepática encontrada foi a Hepatite B (20,1% dos casos) seguida da etiologia alcoólica em 15,8% (Figura 1). Em 20% das biópsias não nos foi possível, com os dados disponíveis, definir a etiologia. Outras causas menos frequentes encontradas na nossa amostra (6,3%) incluíam a Cirrose Biliar Primária (CBP), Colangite Esclerosante, Hepatite Autoimune, Hepatite medicamentosa e Doenças do metabolismo (Hemocromatose, Doença de Wilson e Défice de 1 anti-tripsina). Deste grupo, a CBP foi a etiologia predominante (21 casos), correspondendo a 2,7% do total da amostra. As hepatites autoimunes estavam presentes em 3 casos (0,4%) e as doenças do metabolismo em 11 (1,4%). Outras etiologias virais foram ainda consideradas, nomeadamente a hepatite Delta (1,6 %) e a associação de vírus da Hepatite B e C (0,9%) e B,C e Delta (0,8%).

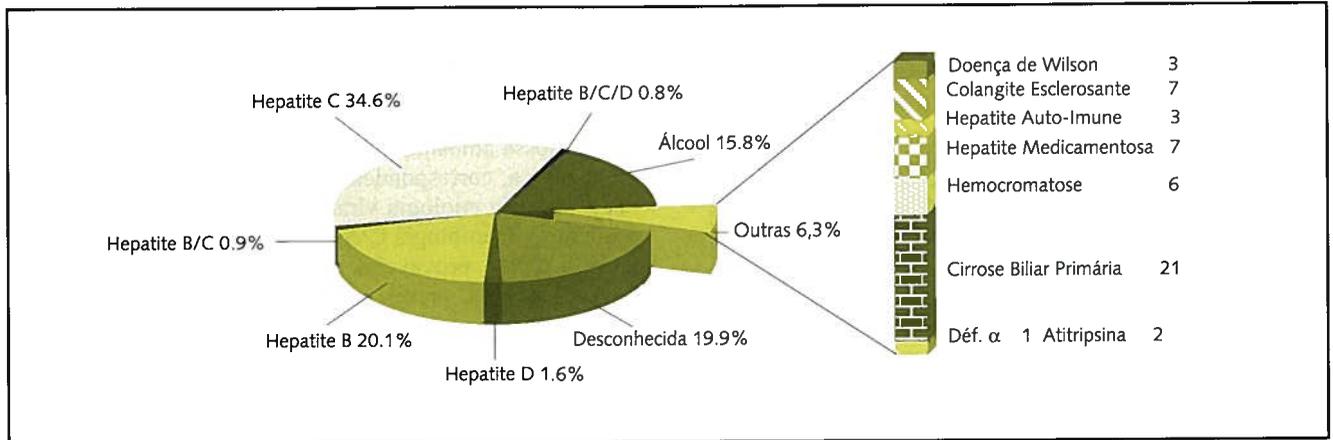


Fig. 1 – Etiologia da doença hepática

Procurando relacionar estas etiologias com o sexo, verificámos que existia uma distribuição semelhante, sendo a Hepatite C a prevalente em ambos os sexos, seguida da Hepatite B (Figura 2). Verificou-se no entanto um predomínio da etiologia alcoólica no sexo masculino em relação ao feminino (21,5% vs 3,9%), sendo as causas mais raras, (incluindo a CBP), mais frequentes no sexo feminino (13,4% vs 3,0 %).

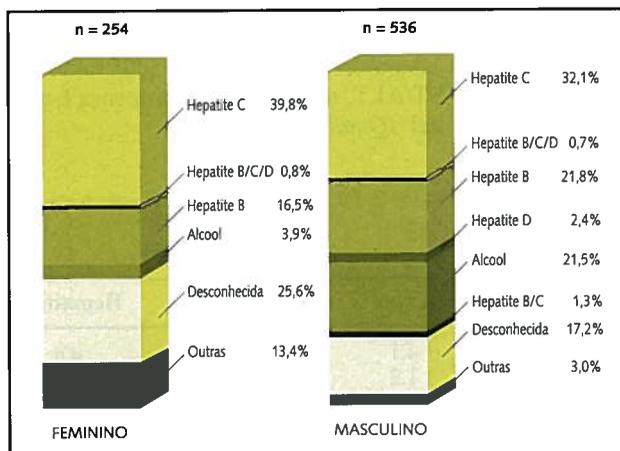


Fig. 2 – Relação entre a etiologia da doença hepática e o sexo

Relativamente aos anos em que foram realizadas as biópsias, verificámos que em 1989 a etiologia alcoólica foi a mais frequente, mas nos anos seguintes foi progressivamente maior o número de BH efectuadas em doentes com Hepatite C, sendo esta a etiologia predominante em 1992 / 93. O número de casos de Hepatite B manteve-se estável ao longo dos anos na nossa amostra.

Em relação ao diagnóstico histológico, o mais frequentemente encontrado foi o de Hepatite Crónica Activa (HCA), em 27,2% dos casos, seguido do de normal / alterações ligeiras em 24,6% (considerando como alterações ligeiras os casos apenas com esteatose, fibrose ou infiltrado inflamatório ligeiros). A Cirrose Hepática estava presente em 19,5% das biópsias, a Esteatohepatite

(EH) em 9,5%, a Hepatite Crónica Persistente HCP em 8,2% e a Hepatite Crónica Lobular (HCL) em 3%. Em 4,7% dos casos foram feitos outros diagnósticos que não nos permitiram incluir os doentes em nenhum destes grupos, e em 3,3% dos casos a amostra colhida de tecido hepático foi insuficiente para o diagnóstico (Figura 3).

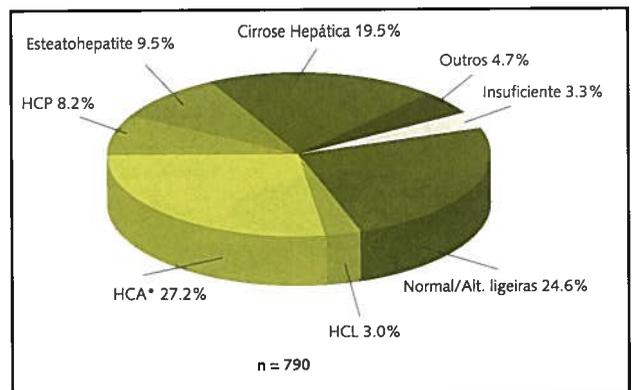


Fig. 3 – Diagnóstico histológico

Correlacionando o diagnóstico histológico com a etiologia, verificámos que no caso da etiologia alcoólica o diagnóstico mais frequente foi a CH, presente em quase metade destas biópsias (Figura 4). Outros aspectos histológicos encontrados na doença alcoólica foram a Esteatohepatite em 16% e alterações ligeiras em 32,8% dos casos.

Relativamente à etiologia viral B e C, encontramos na nossa amostra uma proporção semelhante de CH (respectivamente 12,6 e 11,4 %), sendo a distribuição semelhante pelos diversos tipos histológicos em ambos os grupos, com predomínio da HCA (respectivamente 42,8 e 47,3%), seguida do diagnóstico de alterações ligeiras (Figura 5).

Relativamente ao grupo das CH (154 doentes), o pico etário de maior prevalência situou-se entre os 40 - 50 anos. No entanto, analisando a distribuição da CH de acordo com a etiologia verificámos que na Hepatite C a cirrose predominou na 6ª década, enquanto que na Hepa-

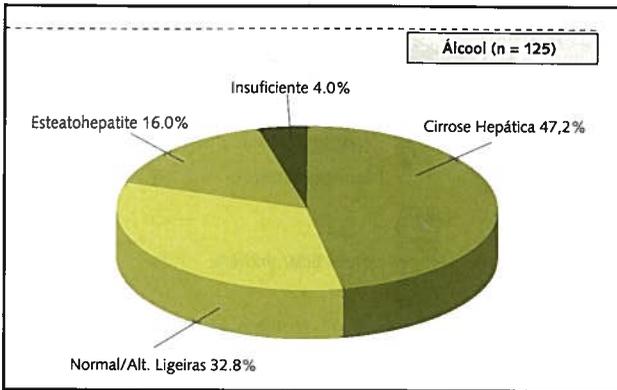


Fig. 4 - Diagnóstico histológico na doença hepática alcoólica

Relativamente ao sexo verificámos uma distribuição semelhante da CH, estando esta presente em 17,3 % dos doentes do sexo feminino e em 20,5% dos doentes do sexo masculino.

Na nossa amostra, a etiologia predominante da CH foi a alcoólica, correspondendo a 38,3% destes casos, sendo seguida pela etiologia viral C e B (Figura 7). A predominância da etiologia C em relação à B na CH (20,1% vs 13%), reflete provavelmente o maior número de doentes com Hepatite C presentes na nossa amostra.

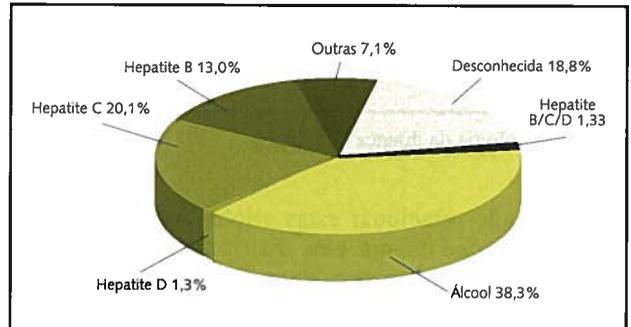


Fig. 7 - Etiologia da cirrose hepática

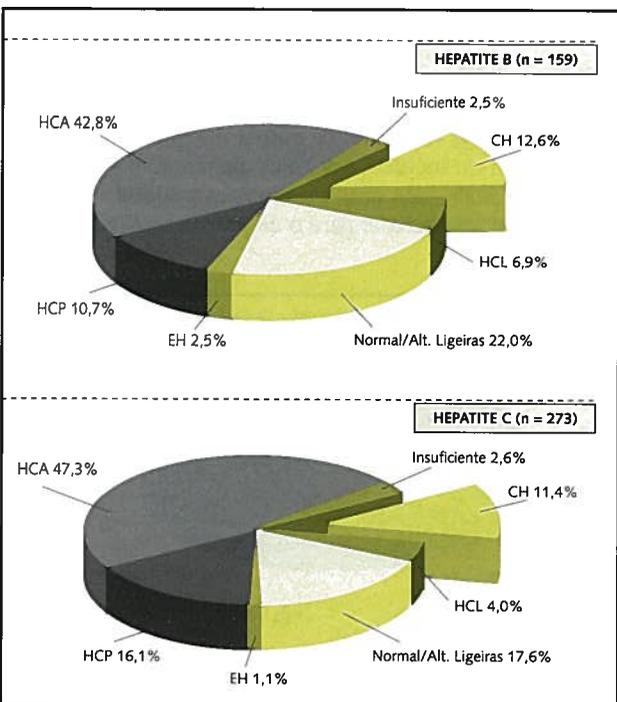


Fig. 5 - Diagnóstico histológico na doença hepática viral B e C

Analisando separadamente o grupo da Esteatohepatite (75 casos), foi possível encontrar associação com o álcool em 20 (27%), sendo os restantes classificados como Esteatohepatites não alcoólicas (73%).

Os parâmetros laboratoriais por nós avaliados foram os índices γ GT e AST/ALT, nos doentes com doença hepática alcoólica e viral (Quadro 1).

Quadro 1 - Relação dos índices AST/ALT e GT com a etiologia da doença hepática

	Álcool	Hepatite C	Hepatite B
Índice γ GT*	4.1	1.7	0.8
AST/ALT**	1.2	0.6	0.7

* γ GT - Gama Glutamil Transpeptidase

índice γ GT = γ GT normal/ γ GT do doente

** AST - Aspartato Aminotransferase; ALT - Alanina Aminotransferase

Relativamente ao índice γ GT encontrámos um valor francamente superior no caso da etiologia alcoólica (4,1), sendo no entanto este índice cerca de 2 vezes mais elevado na Hepatite C relativamente à B (1,7 vs 0,8). Quando analisado de acordo com a lesão histológica, no grupo de alcoólicos, verificámos não haver diferenças importantes nos valores de γ GT de acordo com o tipo histológico.

Em relação ao índice AST / ALT verificámos que este apenas foi superior a 1 na doença alcoólica^{1,2}, não havendo diferença nas etiologias virais (C-0,6; B-0,7).

DISCUSSÃO

A Hepatite viral foi na nossa amostra a principal indicação para a realização de BH, o que se compreende

tite B predominou na 4ª. O pico de prevalência da Cirrose alcoólica coincidiu com o global, localizando-se na 5ª década (Figura 6).

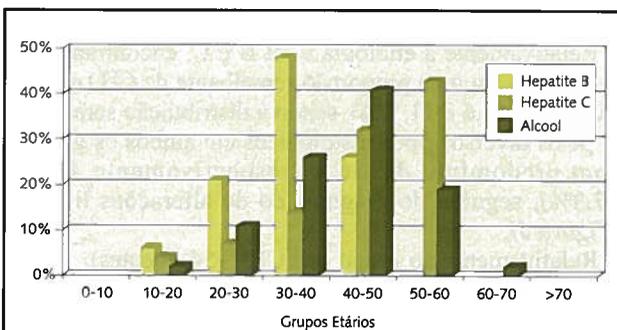


Fig. 6 - Distribuição da cirrose hepática por grupos etários, de acordo com a etiologia

facilmente dada a necessidade de confirmação do diagnóstico para a programação de qualquer esquema terapêutico, bem como da definição da actividade da doença e detecção da presença eventual de cirrose.

A Hepatite C foi na globalidade a principal etiologia encontrada, com um aumento significativo de casos nos anos de 1992 / 93; este facto deve-se não só a um aumento real do número de casos de Hepatite C nos últimos anos mas essencialmente ao desenvolvimento recente de testes específicos para detectar este vírus¹¹⁻¹⁴, o que permite classificar neste grupo algumas das doenças hepáticas anteriormente designadas como criptogénicas.

No caso da doença alcoólica, não é provável que a sua incidência esteja a diminuir uma vez que o consumo de álcool entre nós se mantém elevado; no entanto, muitas vezes a realização de BH nestes doentes é protelada por vários motivos, tais como a presença de alterações da coagulação ou por não aderência do doente. A etiologia alcoólica é classicamente associada com maior frequência ao sexo masculino do que ao feminino¹⁵⁻¹⁶, o que também se verificou na nossa amostra.

A etiologia principal da CH na nossa amostra foi o álcool, à semelhança do que está descrito na literatura¹⁷. Em Portugal, a CH é pelo menos 5 vezes mais frequente nos alcoólicos do que na restante população, constituindo uma causa importante de mortalidade entre nós⁴. Em 2º lugar encontramos a etiologia viral B e C como causa de cirrose hepática.

A prevalência global da CH foi, na nossa amostra, semelhante em ambos os sexos, embora esteja descrita uma evolução para cirrose mais frequente e mais precoce no sexo feminino, no caso da doença hepática associada ao álcool^{4,15, 16}.

O pico de prevalência da cirrose no nosso grupo de doentes localizou-se entre os 40-50 anos, parecendo este pico coincidir com o da etiologia alcoólica, que no entanto apresenta já uma prevalência marcada desde os 30 anos. Esta prevalência relativamente precoce da cirrose alcoólica pode ser explicada pelo facto de em Portugal a maioria dos alcoólicos iniciar a ingestão de álcool muito cedo, na infância e adolescência (mais de 80% tem o primeiro contacto com o álcool na infância)⁴. Na Hepatite C parece haver um pico de prevalência mais tardio (50 - 60 anos), sendo este mais precoce na Hepatite B (30 - 40 anos). Estes dados estão em concordância com os descritos na literatura segundo os quais a evolução para CH se faz de uma forma mais rápida na Hepatite B, sendo a evolução mais lenta na Hepatite C¹⁸⁻²⁰.

Relativamente à progressão das hepatites víricas para CH, tem sido descrita para a Hepatite C uma evolução superior a 20%²⁰⁻²². Relativamente à Hepatite B, alguns trabalhos referem uma evolução para cirrose em 15 a 20% dos casos²²⁻²⁴, não havendo estudos comparativos entre os dois tipos de hepatites. No nosso estudo obtivemos um número semelhante de casos de CH em ambas, embora com valores inferiores aos descritos na literatura, o que parece apontar para uma progressão idêntica nos 2 tipos de hepatites.

Relativamente aos índices laboratoriais estudados, os nossos dados parecem estar em acordo com aqueles que

apontam para um valor mais elevado da γ GT na doença alcoólica²⁵. Este valor elevado de γ GT tem sido associado à doença alcoólica independentemente do grau de lesão hepática, não sendo discriminativo dos doentes com maior ou menor grau de lesão histológica²⁵⁻²⁶. No nosso grupo de doentes também não encontramos diferenças significativas destes valores nos alcoólicos de acordo com a histologia. Apesar deste índice ser superior na doença alcoólica, parece no entanto verificar-se ainda um valor comparativamente maior na Hepatite C em relação à B, o que confirma observações anteriores^{18, 27}. A γ GT é uma enzima que se apresenta elevada em situações que comprometem os ductos biliares intra hepáticos. Vários trabalhos anteriores têm verificado a presença de lesões a nível do epitélio ductal na Hepatite C, ausentes nos outros tipos de hepatites^{6,28}. Os nossos dados vêm assim apoiar a ideia já existente da presença de um tropismo marcado do VHC para o epitélio dos ductos biliares, responsável por esta elevação¹⁸.

Relativamente ao índice AST / ALT, este foi de 1,2 na nossa população de alcoólicos, sendo de 0,6 e 0,7 respectivamente na Hepatite B e C. Esta relação superior a 1 tem sido classicamente associada ao álcool, sendo descritos valores semelhantes por outros autores quando comparados com outros grupos de hepatopatias não alcoólicas^{3,25,29}.

Relativamente às doenças hepáticas autoimunes e do metabolismo, o número por nós encontrado foi baixo, sendo a CBP a mais frequente dentro deste grupo, correspondendo a 2,7 % do total da amostra. Estes dados contrastam com os observados no Norte da Europa, onde prevalecem aquelas associadas à autoimunidade, com uma menor prevalência da doença vírica³⁰. Os nossos dados situam Portugal, em termos de etiologia da Hepatite Crónica, na Europa mediterrânica em conjunto com a Itália e a Grécia, onde prevalecem as doenças hepáticas víricas.

Em relação ao grupo da Esteatohepatite não alcoólica, verificamos que este é um diagnóstico que tem vindo a ganhar importância nos últimos anos⁸, sendo mais frequentemente associado à obesidade³, mas também à diabetes e à dislipidémia. Na nossa amostra encontramos um total de 55 casos englobados neste diagnóstico (7 % do total); no entanto por não dispormos dos dados relativos a todos estes doentes não nos foi possível estabelecer a sua etiologia.

Em conclusão, os nossos dados sugerem que :

- A Hepatite C é hoje em dia uma das principais causas de doença hepática, tendo constituído a principal indicação para a realização de BH no nosso grupo de doentes.
- O álcool é ainda a principal causa de cirrose hepática, sendo mais frequente a sua associação com o sexo masculino.
- O pico de prevalência global da CH situa-se na 5ª década de vida, parecendo no entanto ser mais tardio no caso da Hepatite C e mais precoce na Hepatite B.
- A progressão para CH parece ser semelhante na Hepatite B e na Hepatite C.
- A evolução para CH é semelhante em ambos os sexos.

- Na doença hepática vírica, um maior índice de γ GT é fortemente sugestivo de Hepatite C.
- As doenças do metabolismo e autoimunes parecem ser raras em Portugal.

BIBLIOGRAFIA

1. MENGHINI G: One second needle biopsy of the liver, *Gastroenterology*, 1958;35:190
2. SCHEUER P J: Liver biopsy interpretation. 3rd edition, Ballière - Tindall, London, 1980
3. VAN NESS M M, DIEHL A M: Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes ?. *Ann Int Medicine* 1989, 111 : 473-478
4. ALVES P S, PINTO CORREIA J, ÁGUA C B et al: Alcoholic liver disease in Portugal. *Alcohol Clin Exp Res* 1982; 6 : 216-224
5. ALVES P, FIDALGO P, PINTO CORREIA J: Doença Hepática alcoólica - epidemiologia. *Jornal de Ciências Médicas* 1992, suplemento : 185
6. DESMET V J, GERBER M, HOOFNAGLE J H, MANNS M, SCHEUER P J: Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19 : 1513-1520
7. International working party. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 : S117
8. SCHEUER P J: The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change. *J Hepatology* 1995 ; 22 :112-114
9. BACON B R, FARAHVASH M J, JANNEY C G, NEUSCHWANDER-TETRI B A: Nonalcoholic steatohepatitis : an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107 : 1103-1109
10. BIANCHI L, DE GROOTE M, DESMET V J et al: Review by an international group - Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977; 2 : 914 - 919
11. RAMALHO F, MARINHO R, VELOSA J, SEREJO F, MOURA MC: Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista do Interno* 1993; 4 (supl.A) : A29
12. KUO G, CHOO Q L, ALTER H J et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science* 1989; 244 : 362 - 364
13. SKIDMORE S: Recombinant immunoblot assay for hepatitis C antibody. *Lancet* 1990; 335 : 1346
14. WEILAND O, SCHVARCZ R: Hepatitis C: virology, epidemiology, clinical course and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1992 ; 27 :337 - 342
15. MORGAN M Y, SHERLOCK S: Sex - related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977; 1 : 939 - 941
16. KRASNER N, DAVIS M, PORTMANN B, WILLIAMS R: Changing pattern of alcoholic liver disease in Great Britain : relation to sex and signs of autoimmunity. *Br Med J* 1977; 1 : 1497 - 1500
17. MARUGINI, IN TYGSTRUP N, ORLANDI F et al: Cirrhosis of the liver. Amsterdam : Elsevier 1987;275
18. Ramalho F, Raimundo M, Glória H et al. História natural da hepatite crónica C. *Revista do Interno* 1993, 4 (supl A) : A 47
19. MATTSSON L, WEILAND O, GLAUMANN H: Long-term follow-up of chronic post-transfusion non-A,non-B hepatitis : clinical and histological outcome. *Liver* 1988; 8 : 184 - 188
20. DI BISCEGLIE A M, GOODMAN Z D, ISHAK KG et al: Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991 ; 14 : 969-974
21. MERICAN I, SHERLOCK S, MCINTYRE N, DUSHEIKO G M: Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Quarterly J Med* 1993, 86 : 119 - 125
22. SCHIFF L, SCHIFF E R: Diseases of the Liver. 7th edition. Philadelphia: J B Lippincott Company, 1993 : 534, 544,610, 892
23. LIAW Y F, TAI D I, CHU C M, CHEN T J: The development of Cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis : a prospective study. *Hepatology* 1988, 8 : 493 - 496
24. FATTOVICH G, BROLLO L, GIUSTINA G et al: Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991, 32 : 294 - 298
25. SHERLOCK S: Alcohol related liver disease. *British Medical Bulletin* 1982; 38 : 67-70
26. ANDRADE P, ROCHA M L, SOFIA C et al: Gama-GT e doença hepática alcoólica. *Acta Médica Portuguesa* 1992; 5 : 119 - 123
27. RAIMUNDO M, SEREJO F, GOUVEIA A ET al: Predictive factors of response to Interferon treatment in chronic hepatitis C : a therapeutic decision rule. *J Hepatology* 1992; 16 (suppl 1) : S 52
28. COSTA M A, BAPTISTA A, CRUJO C et al. Hepatites víricas e histologia - análise comparativa. *Revista do Interno* 1993, 4 (supl A) : A33
29. COHEN J A, KAPLAN M M: The SGOT / SGTP ratio, an indicator of alcoholic liver disease. *Am J Dig Dis* 1979; 24 : 835
30. JOHNSON P J, MC FARLANE I G, EDDLESTON A L W F: The natural course and heterogeneity of autoimmune-type chronic active hepatitis. *Seminars in Liver Disease* 1991; 11 : 187 - 196