Alexandre Sérvulo Ribeiro Hudson

ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Universidade Federal de Minas Gerais

2011

Alexandre Sérvulo Ribeiro Hudson

ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Educação Física da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientadora: Profª. Drª. Kátia Euclydes de Lima e Borges
Co-orientadora: Profª. Drª. Luciana Diniz Silva

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Universidade Federal de Minas Gerais

2011

ñNinguém é suficientemente perfeito que não possa aprender com o outro e, ninguém é totalmente destituído de valores que não possa ensinar algo ao seu irmãoò(*São Francisco de Assis).*

RESUMO

Atualmente, a hepatite viral crônica causada pelo vírus C (HCV) ou pelo vírus B (HBV) constitui problema grave de saúde pública no globo. Estima-se em 350 e 180 milhões o número de portadores crônicos do HBV e HCV, respectivamente, em todo o mundo. A infecção associada a esses vírus é considerada causa relevante de cirrose e respectivas complicações como a descompensação hepática, a hipertensão portal e o carcinoma hepatocelular. A atividade física é amplamente incentivada no tratamento de diversas doenças. Entretanto pouco tem sido pesquisado sobre o efeito da atividade física no tratamento de doenças virais, destacando-se neste estudo as hepatites virais crônicas. Vale ressaltar que sujeitos acometidos pelo HBV e HCV podem desenvolver outras afecções devido à inatividade física, o que pode prejudicar o curso da doença viral. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre as hepatites virais crônicas e a sua relação com a atividade física, no que tange aos benefícios, cuidados e possíveis malefícios. Além disso, esta revisão abrangeu conceitos sobre o fígado, doenças hepáticas e tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Hepatites Virais. Atividade Física. Fígado.

LISTA DE ABREVIAÇÕES

ALP - Fosfatase alcalina

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotrasferase

CK - Creatina cinase

DM2 - *Diabetes Mellitus* tipo II

FCMÁX - Freqüência Cardíaca Máxima HCV

GT - Glutamil transferase

HBV - Hepatite viral crônica causada pelo vírus B

HCV - Hepatite viral crônica causada pelo vírus C

VO2MÁX - Consumo de oxigênio máximo

NAFLD - Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....8

2. DESENVOLVIMENTO.....11

2.1. O Fígado.....11

2.1.1. Noções anatômicas, bioquímicas e fisiológicas.....11

2.1.2. O fígado na doença.....13

2.2. Doenças hepáticas.....13

2.2.1. Hepatites Virais.....14

2.2.2. Formas de hepatite.....14

2.2.2.1. Hepatite A.....14

2.2.2.2. Hepatite E.....15

2.2.2.3. Hepatite B, C e Delta: hepatites associadas às formas crônicas.....15

2.2.2.3.1. Hepatite B.....15

2.2.2.3.2. Hepatite C.....17

2.2.2.3.3. Hepatite D.....19

2.2.3. Hepatites Crônicas Não-Virais.....19

2.2.3.1. Hepatite Auto-imune.....19

2.2.3.2. Hepatite Crônica e Álcool.....20

2.2.3.3. Hepatite Crônica e Drogas.....20

2.2.3.4. Doença de Wilson.....20

2.2.3.5. Hemocromatose Genética.....21

2.2.3.6. Fibrose Hepática Congênita.....21

2.2.3.7. Deficiência de Alfa-1-Antitripsina.....21

2.2.3.8. Doença Vascular do Fígado.....22

2.2.3.9. Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica.....22

2.2.3.10. Doença Cística Hepatobiliar.....23
2.2.3.11. Erros inatos do metabolismo.....23
2.3. Doenças Colestáticas.....23
2.3.1. Colangite Esclerosante Primária (CEP).....23
2.3.2. Cirrose Biliar Primária.....24
2.3.3. Atresia de Vias Biliares.....24
2.3.4. Sarcoidose.....24
2.3.5. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (Doença de Byler).....25

3. ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS.....26
3.1. Atividade física, Hepatites Virais Crônicas e tratamento medicamentoso.....29
3.2. Atividade física, Hepatites Virais e Comorbidades.....30

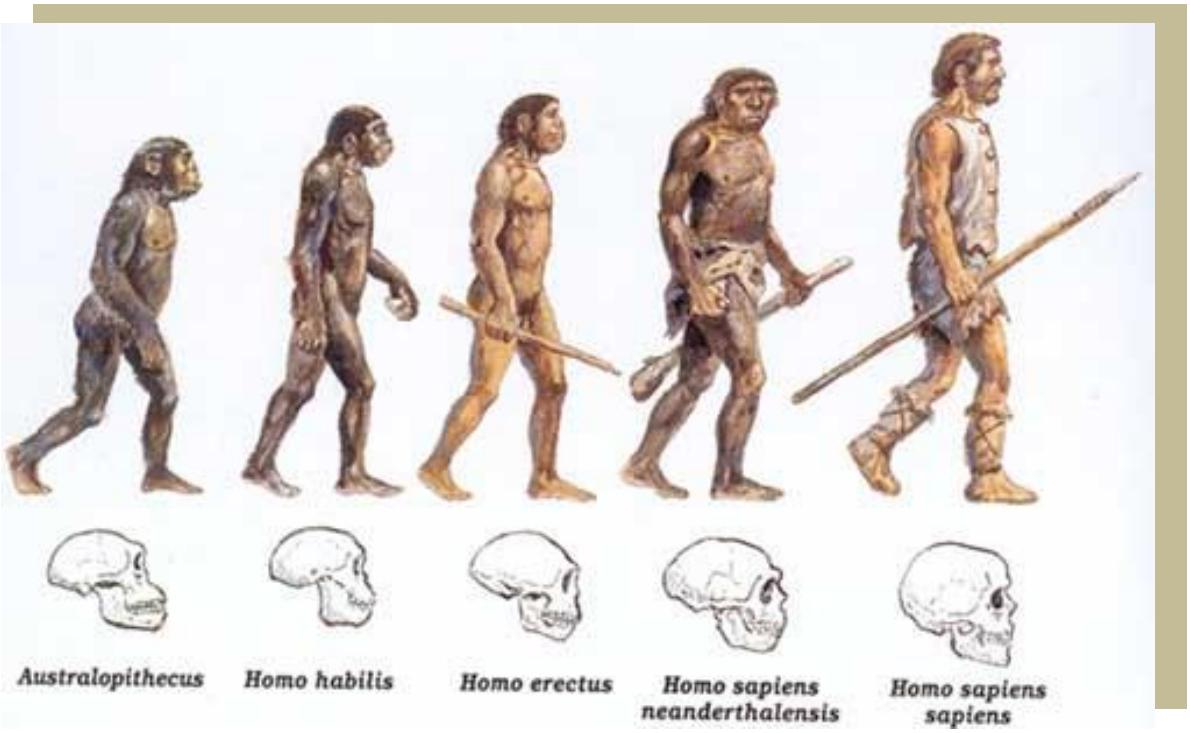
4. CONCLUSÃO.....34

REFERÊNCIAS.....35

1. INTRODUÇÃO

A espécie humana, ou o *homo sapiens sapiens*, tem como característica cérebro grande e adequado ao comportamento social complexo (RODRIGUES, FONSECA, SOARES, 2010). Ainda, apresenta características antropométricas que sugerem que atividades físicas intensas e frequentes devem ter sido parte inseparável da obtenção de alimentos e da reprodução sexual (BRAMBLE, LIEBERMAN, 2004). Vale ressaltar que várias evidências sugerem que essas atividades aconteceram anteriormente à organização em sociedade, ou seja, há aproximadamente 11 mil anos atrás.

FIGURA 1 ï Evolução humana



Fonte: http://www.arquivom.wordpress.com

Devido a estas exigências de sobrevivência, considerando o dimorfismo sexual (diferença de fenótipo entre os sexos) que ainda

apresentamos (LEWIN, 1999), a capacidade aeróbica e a tolerância ao esforço em nossa espécie evoluíram para atividades de caçadas em longas distâncias e também para capacitar os homens a enfrentarem as disputas hierárquicas com outros homens (DAWKINS, 1976). Duas evidências genéticas sugerem que cerca de 11 mil anos de civilização não foram suficientes para alterar algumas características humanas primitivas (RODRIGUES, FONSECA, SOARES, 2010): as crianças já apresentam grande capacidade aeróbica (FONSECA, 2007) e o dimorfismo sexual - homens são cerca de 30,0% maiores que as mulheres (RODRIGUES, FONSECA, SOARES, 2010). Além destes aspectos, pode-se citar a grande adaptação dos humanos a diversos tipos de atividade físico-esportivas. Portanto, a atividade física (ou mesmo a sua forma sistematizada, denominada exercício) parece ser inata ao ser humano e por isso a sua inexistência gera inúmeros malefícios.

Diversas doenças podem ser causadas pela inatividade física: doença aterosclerótica coronariana, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica, obesidade, *diabetes mellitus* tipo II (DM2), osteoporose, osteoartrose, câncer (cólon, mama, próstata e pulmão), ansiedade e depressão. Vale ressaltar que as afecções descritas acima podem ser controladas ou até mesmo evitadas pela atividade física (SBME, 1996).

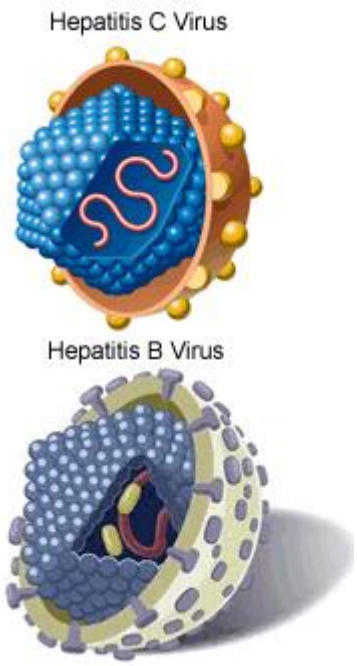
Devido a esta importância do movimento na prevenção e recuperação de doenças crônico-degenerativas, surgiu o questionamento se a atividade física poderia ser também utilizada no tratamento de doenças causadas por agentes exógenos como fungos, bactérias e vírus.

Atualmente, a hepatite viral crônica causada pelo vírus C (HCV) ou pelo vírus B (HBV) constitui problema grave de saúde pública em todo o mundo. Estima-se em 350 e 180 milhões o número de portadores crônicos do HBV e HCV, respectivamente, em todo o mundo. No Brasil, a prevalência do HCV e do HBV giram em torno de 1,0% a 3,0% (MARTINS *et al*., 2006), e 1,0% a 8,0% na população, respectivamente, na dependência da região do país (BERTOLINI *et al*., 2006).

A infecção associada a esses vírus é considerada causa relevante de cirrose e respectivas complicações como a descompensação hepática, a hipertensão portal e o carcinoma hepatocelular. A lesão dos hepatócitos pode levar o indivíduo ao estado de hipoglicemia e à alteração do metabolismo de lipídeos alterado comprometendo a energia disponível durante o exercício (HARRINGTON; 2000) e em formas graves pode até mesmo tornar-se ameaça à sobrevivência do indivíduo.

Além dos malefícios causados diretamente pelos vírus, outras doenças como a obesidade (PURI & SANYAL, 2006), DM2 (VANDYCK *et al*., 2007), diminuição da qualidade de vida (SCOGNAMIGLIO *et al*., 2007) e problemas cardiovasculares (LOPES, 2004) são problemas que podem afetar e prejudicar o curso da hepatite viral crônica. Entretanto, sabe-se, como citado anteriormente, que a atividade física é amplamente recomendada nestes casos.

FIGURA 2 ï Vírus da hepatite C e B



Fonte: http://www.hivandhepatitis.com/hep_c/news/2011/0705_2011_b.html

Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre as hepatites virais crônicas e a sua relação com a atividade física, no que tange aos benefícios, cuidados e possíveis malefícios.

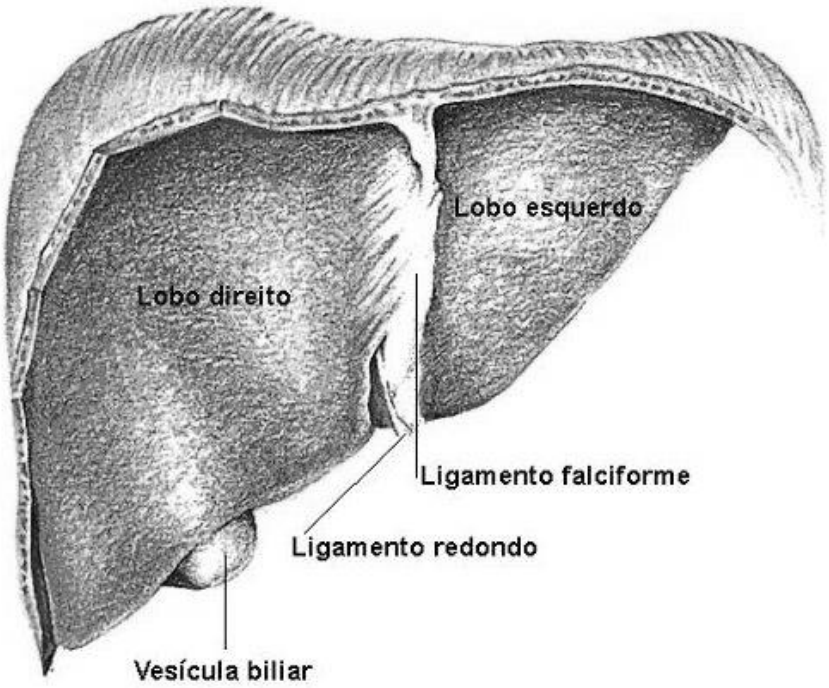
2. DESENVOLVIMENTO

2.1. O fígado

2.1.1. Noções anatômicas, bioquímicas e fisiológicas

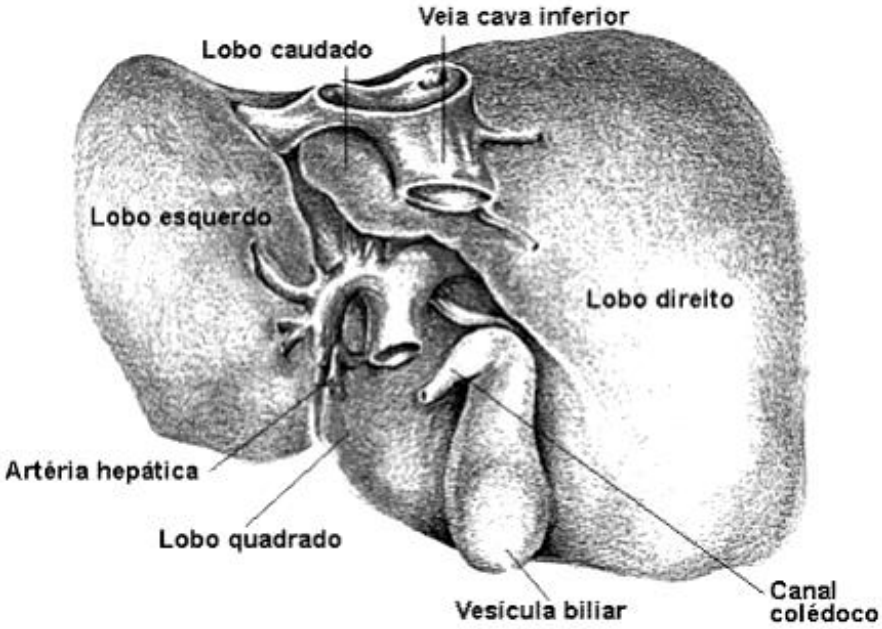
O fígado localiza-se imediatamente abaixo do diafragma e a direita, embora uma pequena porção ocupe também a metade esquerda do abdome (DANGELO, FATTINI, 2004). Este órgão, que possui rica inervação parassimpática e simpática, ocupa posição anatômica estratégica entre a circulação portal e a sistêmica. Pesa de 1200-1500g e representa, em geral, cerca de **1/50** do peso corporal. Caracteristicamente é perfundido por sangue proveniente da veia porta, cujos ramos se prolongam até as veias hepáticas. Recebe ainda suprimento a partir da artéria hepática (SILVA *et al.*, 2006).

FIGURA 1 ï Fígado visão anterior



Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Figado2.jpg

FIGURA 2 ï Fígado visão posterior



Fonte: http://www.infoescola.com/anatomia-humana/figado/

Embora, o fígado seja o maior órgão interno, apresenta unidades com espessuras de apenas uma ou duas células. Essas células chamadas de hepatócitos e formam lâminas hepáticas que têm a espessura de uma ou duas células e estão separadas de outras lâminas por grandes espaços, contendo capilares chamados de sinusóides hepáticos. Os sinusóides são revestidos pelas células fagocíticas denominadas células de Kuppfer. Vale ressaltar que grandes espaços existentes entre essas células tornam esses sinusóides muito mais permeáveis do que outros capilares. Essa estrutura laminar do fígado e a elevada permeabilidade dos sinusóides permitem que cada hepatócito entre em contato direto com o sangue (GRAAFF, 2003).

Além disso, o fígado tem papel central no metabolismo intermediário de macronutrientes, micronutrientes e sais biliares (McCULLOGH *et al*., 1998). Trata-se de uma glândula que desempenha papel importante nas atividades vitais do organismo, seja interferindo no metabolismo dos carboidratos, gordura e proteínas, seja secretando a bile e participando de mecanismos de defesa (DANGELO, FATTINI, 2004).

2.1.2. O fígado na doença

Doenças crônicas e agudas do fígado podem causar uma grande variedade de danos nas funções desse órgão. A lesão dos hepatócitos pode levar o indivíduo ao estado de hipoglicemia e à alteração do metabolismo de lipídeos alterado comprometendo a energia disponível durante o exercício (HARRINGTON, 2000) e em formas graves pode até mesmo tornar-se ameaça à sobrevivência do indivíduo. Ainda, os danos à célula hepática podem também alterar a síntese protéica e a concentração sérica de hormônios (HARRINGTON, 2000), além de decréscimo tanto no número de hepatócitos funcionantes, como na distribuição de nutrientes às células remanescentes do fígado (MERLI *et al.*, 1996).

Não há um único teste para verificar a lesão hepática. Dessa forma, vários testes têm sido propostos para investigação da agressão ao fígado. Dentre os testes existentes, destacam-se a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotrasferase (ALT) (HARRINGTON, 2000). A AST está presente em vários tecidos sendo, portanto, menos específica como indicador de dano hepático. A ALT por sua vez, é quase exclusivamente encontrada nos hepatócitos sendo, portanto muito mais sensível para indicar o comprometimento hepático (HARRINGTON, 2000).

2.2. Doenças Hepáticas

As lesões que se estabelecem sobre as estruturas do fígado constituem a base das doenças hepáticas. Estas doenças têm ocorrência frequente na população geral e têm-se tornado preocupação aos órgãos mundiais de saúde.

2.2.1. Hepatites Virais

O termo hepatite viral é amplo e se refere à inflamação/lesão do fígado causada pelos vírus hepatotrópicos (A, B, C, D e E) que são transmitidos por via parenteral ou entérica. As hepatites B, C e D são transmitidas por via parenteral e possuem potencial evolutivo para hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Já os vírus A e E são transmitidos por via fecal-oral e são doenças agudas e auto-limitadas (DEGERTEKIN, LOK, 2009). Existem outros agentes virais menos frequentes como o vírus da hepatite G e o vírus da hepatite TT que não serão abordados neste estudo.

2.2.2. Formas de hepatite

2.2.2.1. Hepatite A

A principal via de contágio do vírus da hepatite A é a fecal-oral, por contato inter-humano ou por meio de água e alimentos contaminados. Dentre os fatores que contribuem do vírus da hepatite A (HAV) para a transmissão destacam-se a estabilidade desse vírus no meio ambiente e a grande quantidade de HAV presente nas fezes de indivíduos infectados. A transmissão parenteral é rara, mas pode ocorrer se o doador estiver na fase de viremia que ocorre no período de incubação. A disseminação está relacionada com a infra-estrutura de saneamento básico e a aspectos ligados às condições de higiene praticadas. Na maioria dos casos, a doença é auto-limitada e de caráter benigno, sendo que a insuficiência hepática aguda grave ocorre em menos de 1,0% dos casos. Este percentual é maior em indivíduos acima dos 65 anos. Pessoas que já tiveram hepatite A apresentam imunidade para tal doença, mas permanecem susceptíveis as outras hepatites virais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

2.2.2.2. Hepatite E

O vírus da hepatite E (HEV) é de transmissão fecal-oral. Esta via de transmissão favorece a disseminação da infecção nos países em desenvolvimento, onde a contaminação dos reservatórios de água mantém a cadeia de transmissão da doença. A transmissão interpessoal não é comum. Em alguns casos, os fatores de risco não podem ser identificados. A doença é auto-limitada e pode apresentar formas clínicas graves, principalmente em gestantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

2.2.2.3. Hepatite B, C e Delta: hepatites associadas às formas crônicas

A persistência da doença hepática com evidência de necrose e\ou inflamação continuada por mais de 6 meses é designada como crônica. Além da nomenclatura derivar do agente etiológico, neste caso dos vírus, a hepatite crônica também pode ser classificada segundo a manifestação da doença. Se o indivíduo apresentar nenhum ou poucos sintomas, a hepatite é denominada forma inativa, todavia se ele apresentar vários sintomas e marcadores de dano hepático elevados, a hepatite é considerada ativa.

2.2.2.3.1. Hepatite B

O agente etiológico da hepatite B foi identificado a partir das descobertas de Blumberg e colaboradores em 1965. Trata-se de um vírus DNA, pertencente à família dos hepadnavírus, que consiste de partículas com 42nm de diâmetro, compostas por envelope e core viral, dentro do qual se encontra o genoma viral,que é caracterizado pela dupla-hélice parcial, disposta em forma circular com cerca de 3.200 pares de bases (LIANG, 2009).

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV, do inglês *Hepatitis B Virus*) é problema de saúde global. Apesar de ser considerada uma doença passível de prevenção pela vacinação, estima-se que dois bilhões de pessoas estejam infectadas no mundo (WEINBAUM, MAST, WARD, 2009). O carcinoma hepatocelular (CHC) e a cirrose em seus estágios finais de evolução são desfechos letais do HBV, sendo previstas mais de um milhão de mortes a cada ano (DIENSTAG, 2008). Aproximadamente 90,0% a 95,0% das infecções agudas pelo HBV evoluem para a cura espontânea e completa. Cerca de 5,0% a 10,0% dos casos podem se tornar portadores crônicos com potencial evolutivo para hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular e menos de 1,5% dos casos evoluem para insuficiência hepática fulminante. A aquisição vertical do vírus associa-se à cronicidade em cerca de 90,0% dos casos (DIENSTAG, 2008).

Os principais mecanismos envolvidos na transmissão do HBV estão relacionados à exposição percutânea ao sangue e seus derivados, transmissão

perinatal (vertical) e transmissão sexual (DEINSTAG, 2008). Em áreas onde a hepatite B é altamente endêmica, o vírus é frequentemente transmitido durante a infância. Geralmente, o HBV pode ser transmitido de mães portadoras do HBV para o recém-nascido, durante a gravidez ou no parto. A infecção pelo vírus da hepatite B pode ser prevenida por meio da vacinação. A vacina é segura, eficaz, e alcança níveis de resposta sorológica em torno de 90,0% a 95,0% nos adultos imunocompetentes vacinados (MAST *et al.*, 2006).

A infecção crônica pelo HBV pode ser progressiva, principalmente nos indivíduos com replicação HBV ativa. Ainda, o risco de desenvolvimento de CHC é maior nos indivíduos com cargas virais elevadas (CHEN, YANG, LLOEJE, 2009). Dessa forma, o objetivo principal do tratamento da hepatite B crônica é suprimir a replicação viral. Na atualidade, cinco medicamentos foram aprovados para o tratamento da infecção pelo HBV: interferon alfa (IFN alfa), interferon peguilado alfa [IFN de ação prolongada ligado ao polietilenoglicol (PEG) (PEG-IFN alfa)], lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina (ROTMAN, BROWN, HOOFNAGLE, 2009). Os quatro últimos medicamentos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos administrados pela via oral e inibem a transcrição reversa que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito. Vários agentes antivirais novos e terapias imunomoduladoras estão sob investigação e, ainda, não estão disponíveis comercialmente (DEGERTEKIN, LOK, 2009). Entretanto, nenhuma dessas drogas consegue erradicar de maneira eficaz o HBV nos hepatócitos. Sabe-se que esse vírus ao infectar a célula hepática, desloca seu genoma (DNA) para o núcleo e nesse local se organiza em pequenos minicírculos de DNA covalentemente fechados (ccc DNA). Essa forma do vírus mantém a infecção intracelular e serve de molde para transcrição do RNA pré-genômico. Cabe aqui ressaltar que ccc DNA somente desaparecerá com a morte dos hepatócitos. No momento, antivirais disponíveis não conseguem, em curto prazo e de forma eficaz, diminuir os níveis de ccc DNA dos hepatócitos.

2.2.2.3.2. Hepatite C

A classificação precisa do vírus da Hepatite C (HCV, do inglês *Hepatitis C Virus*) ainda não é definitiva, mas ele está atualmente inserido na família *Flaviviridae*, como um gênero separado dos Flavivirus (febre amarela, dengue) e Pestivirus (diarréia bovina, cólera suína). O HCV foi o primeiro vírus a ser descoberto por técnicas exclusivamente moleculares (CHOO *et al.*, 1989). Ainda, não foi diretamente visualizado, mas sabe-se que é um vírus RNA, medindo cerca de 60nm e, que provavelmente contém um nucleocapsídeo interno com um genoma linear de aproximadamente 9600 nucleotídeos circundado por um envelope lipídico (KAITO *et al.,* 1994).

O HCV não é uma partícula homogênea, podendo apresentar diversidade genética, que se traduz em diferentes tipos e subtipos. Cepas do vírus isoladas em diferentes regiões do mundo mostraram diferenças em 30,0% a 35,0% do seu genoma, o que permitiu classificá-las em 6 genótipos maiores e mais de 100 subtipos (SIMMONDS, ALBERTI, ALTER, 1994). O genótipo 1 é o mais prevalente mundialmente, com freqüência que varia de 40,0% a 80,0% dependendo da região (TAKADA *et al.*, 1992).

A hepatite pelo vírus C constitui, atualmente, um dos mais graves problemas de saúde pública. No mundo, estima-se que a prevalência da infecção pelo HCV esteja em torno de 3,0% (aproximadamente 180 milhões de pessoas), o que a torna a causa mais comum de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (ALTER, SEEFF, 2000).

A aquisição da infecção ocorre, predominantemente, por transmissão parenteral, que representa cerca de 30,0 a 70,0% dos meios de aquisição dessa infecção (CLARKE, KULASEGARAM, 2006). A principal forma de transmissão do HCV conhecida é através do contato com o sangue contaminado (STRADER *et al.*, 2004). Entre os fatores de risco para transmissão do vírus da hepatite C pela via sanguínea destacam-se o uso de drogas endovenosas, as transfusões de sangue e os acidentes no ambiente de trabalho com materiais contaminados pelo sangue de indivíduos infectados (ALTER *et al.*, 1992).

A história natural da hepatite C é variável e, dependente do grau de inflamação e fibrose hepáticas associadas ao HCV (ALTER *et al.*, 1992). O curso natural da hepatite C é lento e progressivo na maioria dos casos, e cerca de 80,0% dos infectados tornam-se portadores crônicos do HCV. Desses, aproximadamente 20,0%, após 10 a 20 anos de infecção, desenvolvem formas avançadas de doença hepática: cirrose e suas complicações (ALTER *et al.*, 1992). A infecção pelo HCV influencia, principalmente, as funções de interação social, atividade física e vitalidade (SPIEGEL *et al*., 2005).

O tratamento da hepatite C crônica vem alcançando, progressivamente, resultados melhores com o passar do tempo. Enquanto até há poucos anos alcançava-se sucesso em apenas 10% a 30% dos casos tratados, atualmente, em casos selecionados, pode-se alcançar até 90% de eliminação do vírus (Resposta Viral Sustentada). A combinação de interferon peguilado mais ribavirina, por 24 a 48 semanas, é o tratamento de escolha na atualidade. A resposta terapêutica depende do genótipo do HCV, da carga viral e do estágio da doença, determinado pela biópsia hepática.

Os efeitos colaterais dos medicamentos empregados são, em geral, toleráveis, porém, raramente, podem levar à descontinuidade do tratamento. A decisão de tratar, quando tratar, a duração e qual o melhor esquema terapêutico tem sido um desafio na prática clínica e exige uma avaliação criteriosa e individualizada.

2.2.2.3.3. Hepatite D

A hepatite D é causada pelo vírus da hepatite delta (HDV), podendo apresentar-se como infecção assintomática, sintomática ou como formas graves. A infecção pelo HDV é a principal causa de cirrose hepática em crianças e adultos jovens em áreas endêmicas da Itália, Inglaterra e na região amazônica do Brasil. Devido a sua dependência funcional em relação ao vírus da hepatite B, o vírus delta tem mecanismos de transmissão idênticos aos do

HBV. Os portadores crônicos inativos do vírus B são reservatórios importantes para a disseminação do vírus da hepatite delta em áreas de alta endemicidade de infecção pelo HBV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

2.2.3. Hepatites Crônicas Não-Virais

Outras doenças de caráter não-viral que podem acometer o fígado e suas funções estão descritas abaixo.

2.2.3.1. Hepatite Auto-imune

Tipicamente exibe predisposição genética. A resposta imune anormal predispõe os indivíduos a apresentarem a evolução que define a doença. Caracteristicamente, acomete os jovens, predominantemente do sexo feminino, cursando com níveis séricos elevados de aminotransferase e gamaglobulina (SILVA *et al*., 2006). Possui etiologia desconhecida, exprimindo-se por processo inflamatório intenso no fígado, que, sem tratamento, evolui rapidamente para cirrose (SILVA *et al.*, 2006).

2.2.3.2. Hepatite Crônica e Álcool

O alcoolismo constitui uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. Nos indivíduos que apresentam esta doença, o etanol ingerido de forma excessiva pode causar quadros clínicos agudos e crônicos que variam desde esteatose hepática até cirrose e

carcinoma hepatocelular. Fatores genéticos, dietéticos e associação com outras doenças podem influenciar esta evolução (SILVA *et al.*, 2006).

2.2.3.3. Hepatite Crônica e Drogas

Diversas drogas podem ocasionar lesões ao fígado e interferir na função metabólica. Essa tendência relaciona-se ao fato de que as drogas são lipofílicas, absorvidas no trato gastrointestinal e são transformadas no fígado. Depois desse processo os medicamentos são transformados em compostos solúveis e são eliminados na urina e na bile. Em conjunto, todo esse processo pode determinar em lesões nos hepatócitos.

2.2.3.4. Doença de Wilson

Erro inato do metabolismo, que se traduz por redução na incorporação de cobre e ceruloplasmina, diminuição da excreção biliar do cobre, metal que passa a se acumular no fígado, gânglios da base e em outros tecidos. Os doentes não adequadamente tratados com quelantes evoluem com várias formas de acometimento hepático e extra-hepático: hepatite aguda fulminante, hemólise, cirrose, síndrome extrapiramidal, anormalidades de musculatura esquelética, doença tubular renal e amenorréia. (SILVA *et al.*, 2006).

2.2.3.5. Hemocromatose Genética

Representa, talvez, a mais comum das doenças genéticas autossômicas recessivas em brancos. Estima-se que a frequência do gene seja de 1 para 200 indivíduos. Esse defeito situa-se no cromossomo 6, adjacente ao

lócus para antígeno HLA, sobretudo A3, B7 e B14, associando-se intensamente com esse gene. Cerca de 90,0% dos sujeitos relatam astenia e letargia, enquanto 60,0% cursam com dor abdominal, *diabetes mellitus*, artralgias, perda da libido, impotência sexual, amenorréia e dispnéia aos esforços. Apresentam-se com pigmentação cutânea bronzeada, miocardiopatia, cirrose e até carcinoma hepatocelular (SILVA *et al*., 2006).

2.2.3.6. Fibrose Hepática Congênita

Traduz-se histologicamente por cicatrizes fibróticas portais. Progressivamente, os doentes desenvolvem sinais de hipertensão portal e hiperesplenismo, com preservação da reserva parequimatosa do fígado. Apresentam também sangramento digestivo alto e ausência de resposta a escleroterapia e a drogas redutoras da pressão portal, bem como falência do controle hemorrágico por meio de cirurgias descompressivas (SILVA *et al.*, 2006).

2.2.3.7. Deficiência de Alfa-1-Antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina é a doença genética letal mais freqüente entre os caucasianos e resulta em níveis séricos diminuídos desta molécula, que é a maior inibidora de elastase dos neutrófilos. A alfa-1-antitripsina é uma glicoproteína sintetizada no hepatócito, fração da alfa-1-globulina, cuja função é inibir competitivamente algumas proteases leucocitárias. Sua deficiência decorre de mutação no gene que a codifica, bloqueando sua produção (SILVA *et al.*, 2006).

2.2.3.8. Doença Vascular do Fígado

O fígado é ricamente vascularizado, o que o torna pouco vulnerável aos distúrbios circulatórios. No entanto, quando o sistema cardiocirculatório é

responsável pela doença hepática, ela pode apresentar-se de maneira variável, dependendo dos vasos sanguíneos envolvidos, da extensão da lesão e da deficiência da perfusão hepática. As principais etiologias das doenças hepáticas causadas pelas alterações circulatórias do fígado são: Síndrome de Budd-Chiari; Doença Venoclusiva; Insuficiência cardíaca congestiva; Hepatite isquêmica; Trombose da veia porta; Peliose hepática; Aneurisma da artéria hepática; Fístulas arterioportais intra-hepáticas; Infarto hepático (SOUZA *et al.*, 2006).

2.2.3.9. Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica

Há controvérsia no que tange a sua nomenclatura, pode ser chamada também de esteato-hepatite não-alcoólica. Entretanto, a literatura tem preferido o termo doença hepática gordurosa não-alcoólica (MENDES, 2006). De patogênese indefinida, tem sido observada predominantemente em mulheres, entre obesos e pacientes com DM2. A esteatose presente nesta doença ocorre devido ao acúmulo de gordura no fígado, essencialmente triglicerídeos, em uma quantidade que exceda 5,0% do peso do órgão. Alguns autores afirmam que se associa a variações do metabolismo do citocromo P450, da resposta dos hepatócitos à leptina, da função de peroxissomos e das mitocôndrias, ou da ação lesiva exercida sobre o fígado por certos antígenos de produção intestinal. Os doentes exibem inicialmente um quadro histológico que se traduz por esteatose com infiltrado inflamatório lobular, evoluindo para hepatite crônica e, posteriormente, cirrose. Costumam evoluir com elevação discreta dos níveis séricos de aminotransferases e gamaglutamiltransferase. Em longo prazo, desenvolvem sinais de hipertensão portal e insuficiência hepatocelular (SILVA *et al.,* 2006).

2.2.3.10. Doença Cística Hepatobiliar

As lesões císticas do fígado são achados cada vez mais freqüentes na prática clínica, principalmente após o uso rotineiro da ultra-sonografia. Os cistos hepáticos podem ser divididos em quatro grupos: congênitos, parasitários, neoplásicos e traumáticos (HERMAN *et al.*, 2006).

2.2.3.11. Erros inatos do metabolismo

Além da doenças genéticas supracitadas, existem por volta de 60 tipos de erros inatos do metabolismo menos frequentes que podem ser considerados doenças do fígado. Em alguns casos o tratamento é o transplante de fígado (SILVA *et al.*, 2006).

2.3. Doenças Colestáticas

São doenças não-virais que acometem as vias biliares (ductos que levam a bile produzida no fígado até o intestino).

2.3.1. Colangite Esclerosante Primária (CEP)

Doença colestática crônica, caracterizada histologicamente por fibrose tanto de ductos biliares intra quanto extra-hepáticos. Revela-se, à colangiografia endoscópica ou percutânea, pela presença de estenoses e saculações distribuídas de forma localizada, ou incidindo universalmente nos ductos biliares. Cursa com dor abdominal, febre, calafrios, icterícia e prurido. O curso da doença é variável, mas sempre progressivo, com a sobrevida média após o diagnóstico atingindo 10-12 anos (SILVA *et al.*, 2006).

2.3.2. Cirrose Biliar Primária

Doença colestática crônica caracterizada por destruição de ductos biliares de pequeno e médio calibre, acompanhada de fibrose, regeneração nodular e cirrose. Predomina em indivíduos do sexo feminino, entre 30 e 65 anos, sendo, entretanto, identificada em jovens de até 22 anos e idosos com 93 de idade. Tipicamente, os sujeitos acometidos evoluem com astenia e prurido cutâneo, hepatomegalia e níveis séricos elevados de fosfatase alcalina. A sobrevida média nos assintomáticos é de 10-16 anos e, nos sintomáticos, de 7 anos (SILVA *et al.*, 2006).

2.3.3. Atresia de Vias Biliares

Trata-se de doença das mais graves do aparelho digestivo, ocorrendo em crianças. Definida como resultante de infecção viral oculta, exposição a toxinas ambientais, defeito na morfogênese em nível celular ou tecidual, ou na circulação fetal ou das vias biliares no período perinatal, ou dependente de lesões imunológicas ou inflamatórias dos ductos biliares extra-hepáticos (SILVA *et al.*, 2006).

2.3.4. Sarcoidose

Doença de causa desconhecida. Caracteriza-se pela presença de granuloma não-caseoso, constituído por células epitelóides e linfócitos CD4 ativados, identificados no pulmão, linfonodos, pele e glândulas lacrimais. Quando a doença acomete o fígado, leva ao aparecimento de hepatoesplenomegalia, hipertensão portal intra-sinusoidal, além de doença biliar intra-hepática difusa, que se assemelha à observada na colangite esclerosante primária (SILVA *et al*., 2006).

2.3.5. Colestase Intra-hepática Familiar Progressiva (Doença de Byler)

Forma familiar herdada, os acometidos evoluindo com icterícia, colúria, acolia fecal e intenso prurido. Tal evolução inicia-se em consequência de rarefação dos ductos interlobulares, levando a que cursem com cirrose biliar, com progressiva instalação de hipertensão portal e redução funcional do parênquima hepático (SILVA *et al*., 2006).

3. ATIVIDADE FÍSICA E HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS

Por convenção, é denominada crônica a persistência de doença hepática com evidência de inflamação celular contínua e/ou necrose com duração maior que 6 meses. Neste tipo de doença, relacionada ao HCV e HBV, verifica-se uma escassez de estudos que visaram verificar os efeitos do exercício e de suas diferentes modalidades e intensidades nos parâmetros bioquímicos, fisiológicos, psicológicos e até mesmo o nível de atividade física de indivíduos acometidos por estes vírus. É escasso o número de estudos com estas características na população com HBV.

Os primeiros estudos que relacionaram atividade física e hepatites virais datam de meados do século XX e investigaram manifestação aguda da doença. Swift *et al*. (1950) em um estudo com 98 membros das Forças de Ocupação Americana na Alemanha, verificaram que indivíduos que realizaram exercício não tinham o tempo de convalescência maior do que aqueles que seguiram as recomendação de repouso. Resultado similar foi encontrado por Repsher e Freebern (1969), onde foram avaliados 398 militares estadunidenses durante a Guerra do Vietnã e os achados indicaram que a atividade física extenuante pareceu não ter tido nenhum efeito adverso no curso agudo das hepatites infecciosas. Nestes estudos só foram avaliadas as formas agudas da doença, apesar de os autores não determinarem claramente a etiologia das enfermidades estudadas, é provável que fossem causadas pelos vírus A, B e E. É importante ressaltar que os vírus B e C, foram descobertos em 1965 e 1989 respectivamente, sendo considerados relativamente recentes.

O primeiro trabalho que abrangeu as manifestações crônicas das hepatites virais e sua relação com a atividade física foi o de Ritland, Foss e Skrede (1982). Dezessete indivíduos acometidos por hepatites virais crônicas em tratamento com terapia antiviral e cinco indivíduos com desvios portais realizaram teste ergométrico de exercício submáximo. Foi encontrado baixo consumo de oxigênio (VO_2) na maioria dos sujeitos além disso, não foram

observadas mudança nos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina (ALP), creatina cinase (CK),gama-glutamil transferase (GT) e pré-albumina. Dessa forma, os autores concluíram que a condição clínica não foi influenciada pelo teste de exercício e que atividade física moderada com o mínimo de duração é bem tolerada por pacientes com hepatite crônica ativa.

Sabe-se que outros fatores podem agravar o curso da doença hepática, tais como estilo de vida, estado nutricional e qualidade de vida. Hickman *et al*. (2003), investigaram o efeito da perda de peso, por meio da dieta e exercício físico, na bioquímica hepática, nos níveis séricos de insulina e qualidade de vida em 31 sujeitos acometidos por HCV e doença hepática gordurosa não-alcoólica. Todos os sujeitos apresentaram sobrepeso e completaram 15 meses de dieta e exercício físico. Foi encontrado que: 68,0% dos indivíduos perderam peso e mantiveram a perda; o aumento da ALT sérica esteve correlacionado com a quantidade da perda de peso (r=0,35, p=0,04); naqueles que mantiveram a perda de peso, a ALT sérica foi menor que os valores antes da intervenção (p=0,004); aumentos na insulina sérica estiveram correlacionados com a perda de peso (r=0,46, p=0,04); a qualidade de vida aumentou após a perda de peso. Os achados deste estudo demonstraram que a manutenção da perda de peso e o exercício físico resultaram em aumento de enzimas hepáticas e dos níveis séricos de insulina e melhora da qualidade de vida em pacientes com doença hepática crônica. O aumento de ALT circulante é preocupante, uma vez que o aumento dessa enzima indica lesão nos hepatócitos (HARRINGTON, 2000), portanto, os achados de Hickman *et al*. (2003) devem ser analisados com cautela. De acordo com os dados, é provável que a perda de peso tenha exercido efeito maléfico sobre a bioquímica hepática, todavia esse efeito pode ter se dado devido à carga de treinamento (não esclarecida adequadamente no manuscrito) não adequada aos indivíduos com doença hepática.

Em contrapartida, Vandyck *et al*. (2007), não encontraram aumentos na ALT sérica. Em um estudo com 17 indivíduos mexicanos com HCV que não estavam em tratamento, os autores investigaram padrões antropométricos, estado metabólico e humoral, e avaliaram o efeito de um protocolo de

caminhada nestes indivíduos durante 6 meses. Os achados mostraram que 70,0% dos indivíduos estavam obesos ou com sobrepeso e 77,0% apresentavam síndrome de resistência à insulina. Ocorreram mudanças estatísticas nas variáveis principalmente a partir do 6º mês de intervenção, desta forma, foi observado que os níveis plasmáticos de ALT diminuíram (106 ± 93 U/L vs. 59 ± 32 U/L, P<0,01), a taxa ALT/AST diminuiu (1,04 vs. 0,70, P<0,01), os triglicerídeos diminuíram (165 ± 86mg/dL vs. 124 ± 49mg/dL) e que o a resistência insulínica também diminuiu (4,0 vs. 2,7). Ainda, 88,0% dos sujeitos indicaram se sentir melhor ao final do protocolo de seis meses. Outro achado importante deste estudo foi a redução na carga viral de quatro indivíduos (apenas em 7 indivíduos foi mensurado a carga viral).

A atividade física parece ser benéfica mesmo em estado avançado da doença, ou seja, cirrose hepática (PAINTER, KRASNOFF, 2003; HARRINGTON, 2000). Foi realizado um estudo de 12 semanas (30min, 3-4 vezes por semana) que recrutou indivíduos com hepatite crônica, e verificou-se um aumento de 30,o% no pico de VO_2 sem alterações nos testes funcionais do fígado (PAINTER, KRASNOFF, 2003).

Além de marcadores bioquímicos, indicadores humorais e de qualidade de vida, o conhecimento acerca do nível, isto é, a quantidade de atividade física em sujeitos com hepatite viral crônica torna-se necessário. White *et al*. (2011), com o objetivo de avaliar a associação entre atividade física e doença hepática avançada relacionada ao HCV, conduziram um estudo com 91 veteranos masculinos das forças armadas que possuíam níveis de PCR elevados devido à infecção pelo HCV e doença hepática determinada por biópsia. Os sujeitos completaram os questionários BFF (Block Food Frequency) e IPAQ (International Physical Activity Questionaire) e foram distribuídos em grupos de acordo com o grau do acometimento hepático: fibrose (avançada=F3-F4 *vs.* moderada=F1-F2), inflamação (avançada=A2-A3 *vs* moderada=A1) e esteatose (avançada=S2-S3 *vs.* moderada=S1). Compararam-se as avaliações de dieta e atividade física entre os veteranos com o mesmo estágio da doença hepática, isto é entre os grupos com lesões hepáticas classificadas em moderada e avançada. Os resultados mostraram

que os MET-min por caminhada foram duas vezes maiores nos veteranos com grau moderado comparado à esteatose avançada. Desta forma, os resultados deste estudo mostraram que o grau da doença hepática pode influenciar nos hábitos de atividade física, entretanto devem ser analisado com cuidado devido ao fato de que a população recrutada neste estudo ser específica (veteranos das forças armadas).

3.1. Atividade física, Hepatites Virais Crônicas e tratamento medicamentoso

Verifica-se que o exercício físico é recomendado no tratamento de diversas doenças crônicas, como *diabetes* (STEWART, 2002), esclerose múltipla (RIETBERG *et al.,* 2005) e após infarto do miocárdio (SILVA *et al.,* 2002). Partindo destes achados e daqueles relacionados às hepatites virais supracitados, aventa-se a possibilidade de que indivíduos que estejam em tratamento de hepatites virais crônicas possam continuar ou iniciar o envolvimento em atividades físicas, considerando os efeitos colaterais resultantes do tratamento medicamentoso.

Até a presente data, foram realizados somente três estudos com indivíduos em tratamento medicamentoso incluindo o já supracitado de Hickman *et al*. (2003). Em um estudo com franceses, Payen *et al.* (2009) avaliaram a efetividade de um programa de atividade física, de 5 dias semanais desenvolvido para 11 indivíduos com HCV que estavam recebendo tratamento com interferon mais ribavirina por 12 semanas, sobre a qualidade de vida. Foram mensurados o $VO_{2MÁX}$, o limiar ventilatório, e a frequencia cardíaca (FC) e para a mensuração da qualidade de vida, foi utilizado o questionário SF36. O programa de exercícios foi dividido em 4 categorias: atividade física individual (caminhada, corrida, natação) 1h30min; atividade física em equipe (*frisbee*, esporte de raquete, *badminton*, voleibol) 1h30min; atividade recreacional (danças, tiro com arco) 1h30min; palestras. Os autores observaram tendência de aumento da qualidade de vida um mês após o início do programa. Por outro lado, os autores não analisaram as mudanças após o período de um mês

tampouco analisaram as adaptações fisiológicas e respostas bioquímicas durante e após o programa de exercícios. Concluiu-se que a atividade física deveria ser mais que apenas sugerida, deveria ser favorecida e sustentada como prioridade nos tratamentos, entretanto mais estudos são necessários.

Outros achados animadores tangentes à possibilidade desta população se exercitar estão no estudo de Zucker (2004) que também abrangeu indivíduos sob tratamento e objetivou avaliar a percepção de fadiga naqueles que se submeteram a um protocolo de exercício. Foi encontrada uma diminução na percepção de fadiga nestes indivíduos.

Apesar destes estudos apresentarem resultados favoráveis à prática de atividade física em indivíduos submetidos a tratamento medicamentoso, são necessários mais estudos que objetivem analisar e avaliar os efeitos fisiológicos e bioquímicos do exercício nesta população.

3.2. Atividade física, Hepatites Virais Crônicas e Comorbidades

Verifica-se que comorbidades como obesidade (PURI & SANYAL, 2006), DM2 (VANDYCK *et al*., 2007), diminuição da qualidade de vida (SCOGNAMIGLIO *et al*., 2007), e problemas cardiovasculares (LOPES, 2004) são problemas que podem afetar e prejudicar o curso da hepatite viral crônica, principalmente aqueles com HCV.

É consenso científico o benefício da atividade física na prevenção e recuperação dessas doenças paralelas à hepatite viral crônica. Portanto, além do papel direto da atividade física no tratamento das hepatites virais crônicas, deve-se avaliar sua prescrição. O ponto de partida é a influência positiva da atividade física nas comorbidades e espera-se que essas atividades contribuam para melhor curso da doença hepática no indivíduo.

TABELA 1
Artigos sobre atividade física e hepatites virais crônicas

Autor/País	**N**	**Grupos**	**Objetivo**	**Principais Variáveis Mensuradas**	**Resultados**
Ritland, Foss & Skrede (1982) (Noruega)	23	Grupo 1: 17 indivíduos com hepatite crônica ativa em tratamento; Grupo 2: 5 indivíduos com derivações poro-cava.	Avaliar o efeito do exercício ergométrico submáximo em indivíduos com hepatite crônica aguda nas variáveis mensuradas.	VO2; ALT; AST; ALP; CK; GT e pré-albumina	Baixo consumo de oxigênio (VO2) na maioria dos sujeitos; ALT, AST, ALP, CK, GT e pré-albumina não alteraram após o exercício.
Hickman *et al*. (2003) (Austrália)	31	Grupo único (HCV e NAFLD): 15 meses de dieta e exercício físico. Após a intervenção foram divididos em 2 subgrupos: aqueles que mantiveram a perda de peso e aqueles que ganharam peso.	Investigar o efeito duradouro da perda de peso na bioquímica hepática, níveis séricos de insulina e qualidade de vida em pacientes com sobrepeso (HCV e NAFLD) e o efeito de subsequente da perda ou ganho de peso.	ALT; Insulina sérica; Qualidade de Vida; Peso.	68% perderam peso e mantiveram a perda; Aumentos na ALT foram correlacionados à quantidade da perda de peso (r=0,35, p=0,04). Aqueles que mantiveram a perda de peso a ALT foi menor que os valores antes da intervenção (p=0,004). Aumentos na insulina sérica esteve correlacionada à perda de peso (r=0,46, p=0,04). Qualidade de vida aumentou após perda de peso.

Autor/País	N	Grupos	Objetivo	Principais Variáveis Mensuradas	Resultados
Vandyck *et al*. (2007) (México)	17	Grupo único: 17 indivíduos com HCV sem tratamento farmacológico realizaram caminhada 3x/1h/semana/6meses.	Identificar os padrões antropométricos, metabólicos e de estado de humor em indivíduos mexicanos com HCV; Avaliar o efeito da caminhada nestes indivíduos.	Gordura corporal; ALT; Bilirrubina total; taxa ALT/AST; Triglicerídeos; Resistência insulínica; Estado de humor;	77,0% dos indivíduos: sobrepeso ou obesos; Diferenças estatísticas a partir do 6° mês: Diminuição da ALT (106 ± 93 U/L *vs* 59 ± 32 U/L, P<0,01), taxa ALT/AST (1,04 *vs* 0,70, P<0,01), diminuição de triglicerídeos (165±86mg/dL *vs* 124±49mg/dL), diminuição do risco de resistência insulínica (4,0 *vs* 2,7). 88,0% relatavam se sentirem mais dispostos..
Payen *et al.* (2009) (França)	11	Grupo único: 11 indivíduos (45,6±12 anos) com HCV (7 homes e 4 mulheres) que eram sedentários ou se tornaram sedentários devido à terapia farmacológica realizaram atividade física 5x/12 semanas (atividade física individual 1h30min; atividade física em equipe 1h30min; atividade recreacional 1h30min)	Determinar se os indivíduos com HCV em tratamento com interferon peguilado e ribavirina estão aptos a desenvolver alguma forma de exercício físico; Determinar se o exercício pode aumentar a qualidade de vida destes indivíduos.	VO2MÁX; Limiar ventilatório; FCMÁX; Qualidade de Vida.	Todos realizaram as atividades físicas sem problemas. Houve uma tendência em aumentar (63 *vs* 71) a qualidade de vida no item "percepção geral" do SF-36 um mês após o início do programa.

Autor/País	**N**	**Grupos**	**Objetivo**	**Principais Variáveis Mensuradas**	**Resultados**
White *et al.* (2011) (EUA)	91	Grupo fibrose (avançada=F3-F4 *vs* moderada=F1-F2); Grupo inflamação (avançada=A2-A3 *vs* Moderada=A1); Grupo Esteatose (Avançada=S2-S3 *vs* Moderada=S1). Compararam-se as avaliações de dieta e atividade física entre os veteranos com o mesmo estágio de doença hepática, isto é, lesão moderada e avançada.	Avaliar a associação entre atividade física e doença hepática avançada no contexto da HCV.	Estágio da doença hepática; MET; Dieta.	MET-min por caminhada foram duas vezes maiores nos veteranos com esteatose hepática de grau moderado comparado à esteatose avançada (p=0,02).

ALT, (alanina aminotransferase); VO2MÁX (consumo de oxigênio máximo); FCMÁX (Frequência Cardíaca Máxima); HCV (Hepatite Viral C); AST (aspartato aminotrasferase); CK (creatina cinase); GT (glutamil transferase); ALP (fosfatase alcalina); NAFLD (Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica).

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que a atividade física com o mínimo de duração é bem tolerada pelos pacientes com hepatite crônica ativa, e parece exercer efeito positivo em marcadores bioquímicos de dano hepático, entretanto se a carga não for adequada podem ocorrer efeitos negativos. Além disso, fatores como Qualidade de Vida e Fadiga (presente principalmente em indivíduos submetidos ao tratamento da hepatite viral crônica), podem ser melhorados no envolvimento com a atividade física.

Ainda, deve-se considerar que o grau da doença hepática pode influenciar nos hábitos de atividade física. Dessa forma, a prescrição da atividade física deve estar baseada no papel positivo de sua ação em comorbidades como DM2, obesidade e doenças cardiovasculares. Assim, as evidências apontam para o seu benefício em pacientes com doença hepática, particularmente no contexto das hepatites virais crônicas. Entretanto, os estudos ainda são escassos e são necessárias pesquisas que avaliem a carga de treinamento (tipo de atividade, intensidade, volume, freqüência, densidade) e o seu efeito no curso da doença hepática: fatores fisiológicos, bioquímicos e psicossociais.

Finalmente, é necessário o desenvolvimento de protocolo de exercícios físicos voltados para a orientação da prática de atividade física em indivíduos com hepatites virais crônicas. Esse protocolo deve ser específico para o estágio da doença hepática e relacionado à presença de tratamento medicamentoso ou não.

REFERÊNCIAS

ALTER, H. J.; SEEFF, L. B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease**, v.20, p.17-35, 2000.

ALTER, M. J.; MARGOLIS, H. S.; KRAWCZYNSKI, K.; JUDSON, F. N.; ALEXANDER, W. J. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Countries Chronic Non-A, Non-B Hepatitis Study Team. **The New England Journal of Medicine**, v.327, p.1899-1905, 1992.

BERTOLINI, D. A.; PINHO, J. R.; SARACENI, C. P.; MOREIRA, R. C.; GRANATO, C. F.; CARRILHO, F. J. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Paraná State, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, p.1083-1090, 2006.

BRAMBLE, D. M.; LIEBERMAN, D. E. Endurance running and the evolution of Homo. **Nature**, v.432, n.18, p.345-352, 2004.

CARVALHO, T.; NÓBREGA, A. C. L.; LAZZOLI, J. K.; MAGNI, J. R. T.; RESENDE, L. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: atividade física e saúde. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.2, p.79-81, 1996.

CHEN, C. J.; YANG, H. I.; ILOEJE, U. H.; REVEAL-HBV STUDY GROUP. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. **Hepatology**, v.49, p.72-84, 2009.

CHOO, Q. L.; KUO, G.; WEINER, A. J.; OVERBY, L. R.; BRADLEY, D. W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.277, p.359-362, 1989.

CLARKE, A.; KULASEGARAM, R. Hepatitis C transmission - where are we now? **International Journal of STD & AIDS**, v.17, p.74-80, 2006.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

DAWKINS, R. **The selfish gene**. Oxford: Oxford University Press. 1976.

DEGERTEKIN, B.; LOK, A. S. Indications for therapy in hepatitis B. **Hepatology**, v.49, p.129-137, 2009.

DEGERTEKIN, B.; LOK, A. S. Update on viral hepatitis: 2008. **Current Opinion in Gastroenterology, v.25**, p.180-185, 2009.

DIENSTAG, J. L. Hepatitis B virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v.359, p.1486-1500, 2008.

FONSECA, I. A. **Medida do conforto térmico durante aulas de Educação Física em climas tropicais**. 2007. Mestrado (Ciências do Esporte) - UFMG, Belo Horizonte, 2007.

GRAAFF, K. M. V. D. **Anatomia Humana**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003.

HARRINGTON, D. W. Hepatitis and exercise. **Medicine & Science in Sports exercise**, v.7, p.442-430, 2000.

HERMAN, P. Doença Cística Hepatobiliar. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.725-731.

HICKMAN, I. J.; HONSSON, J. R.; PRINS, J. B.; ASH, S.; PURDIE, D. M.; CLOUSTON, A. D.; POWELL, E. E. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotrasferase, fasting insulin, and quality of life. **International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.53, p.413-419, 2004.

KAITO, M.; WATANABE, S.; TSUKIYAMA-KOHARA, K.; YAMAGUCHI, K.; KOBAYASHI, Y.; KONISHI, M.; YOKOI, M.; ISHIDA, S.; SUZUKI, S.; KOHARA, M. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. **Journal of General Virology**, v.75, p.1755-1760, 1994.

LEWIN, R. **Evolução humana**. São Paulo: Atheneu, 1999.

LIANG, T. J. Hepatitis B: the virus and disease. **Hepatology**, v.49, p.13-21, 2009.

LOPES, H. F. Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.4, p.134, 2004.

MARTINS, R. M.; TELES, S. A.; FREITAS, N. R.; MOTTA-CASTRO, A. R.; SOUTO, F. J.; MUSSI, A.; AMORIM, R. M.; MARTINS, C. R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.48, p.53-55, 2006.

MAST, E. E.; MARGOLIS, H. S.; FIORE, A. E.; BRINK, E. W.; GOLDSTEIN, S. T.; WANG, S. A. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. **The MMWR Recommendations and Reports**, v.54, p.1-31, 2005.

MCCULLOGH, A. J.; TERRAN, J. C.; BUGIANESI, E. Guidelines for nutritional therapy in liver disease. **American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v.12, p.1-12, 1998.

MENDES, G. S. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.687-691.

MERLI, M.; RIGGIO, O.; DALLY, L.; PINC. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? **Hepatology**, v.23, p.1041-1046, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites Virais:** o Brasil está atento. 3. ed. Brasília: Editora MS, 2008. p.60.

PAINTER, P. L.; KRASNOFF, J. B. End-stage Metabolic Disease: Renal Failure and Liver Failure. In: DURSTINE, J. L.; MOORE, G. E. **ACSMôs Exercise Management for persons with Chronic Disease and Disabilities**. 2. ed. Champaign: Human Kinects, 2003. p.126-132.

PAYEN, J. L.; PILLARD, F.; MARCARELL, V.; RIVIÈRE, D.; COUZIGOU, P.; KHARLOV, N. Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin therapy? **Gastroentérolgie Clinique et Biologique**, v.33, p.8-14, 2009.

PURI P.; SANYAL, A. J. Role of obesity, insulin resistance, and steatosis in hepatitis C virus infection. **Clinics In Liver Disease**, v.10, p.793-819, 2006.

REPSHER, L. H.; FREEBERN, R. K. Effects of Early and Vigorous Exercise on Recovery from Infectious Hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v.281, p.1393-1396, 1969.

RIETBERG, M. B.; BROOKS, D.; UITDEHAAG, B. M.; KWAKKEL, G. Exercise therapy for multiple sclerosis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, CD003331, 2004.

RITLAND, S.; FOSS, F. E.; SKREDE, S. The effect of a standardized work load on ñliver testsò in patients with chronic active hepatitis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.17, n.8, p.1013-1016, 1982.

ROTMAN, Y.; BROWN, T. A.; HOOFNAGLE, J. H. Evaluation of the patient with hepatitis B. **Hepatology**, v.49, p.22-27, 2009.

SCOGNAMIGLIO, P.; GALATI, V.; NAVARRA, A.; LONGO, M. A.; ALOISI, M. S.; ANTONINI, M. G.; ALMASIO, P. L.; IPPOLITO, G.; GIRARDI, E. Impact of hepatitis C virus infection on lifestyle. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, p.2722-2726, 2007.

SILVA, A. O.; CARDOZO, V. D. S.; ROCHA, B. S.; AIELLO, D. V. B.; NÉSPOLI, P. R.; AIELLO, D. V. B.; RACY, D. J.; PEDROSO, M. H. N. I.; DôALBUQUERQUE, L. A. C. Conduta Diagnóstica em Pacientes com Doença Hepatobiliar. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.554-563.

SILVA, A. O.; CARDOZO, V. D. S.; ROCHA, B. S.; AIELLO, D. V. B.; NÉSPOLI, P. R.; WAHLE, R. C.; MATTAR, R. M.; RIBEIRO, C. M. F. Hepatite Crônica Não-viral. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.554-563.

SILVA, A. O.; CARDOZO, V. D. S.;JUNIOR, C. Q.; MANCERO, J. M. P.; LARREA, F. I. S.; COPSTEIN, J. L. M.; JUNIOR, G. P.; GONZALEZ, A. M.; JÚNIOR, M. A. F. R.; RIBEIRO, C. M. F.; GOULART, F. S.; DõALBUQUERQUE, L. A. C. Transplante de Fígado. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.795-808.

SILVA, M. S.; BOCCHI, E. A.; GUIMARAES, G. V.; PADOVANI, C. R.; SILVA, M. H.; PEREIRA, S. F. Benefits of exercise training in the treatment of heart failure: study with a control group. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.79, p.351-362, 2002.

SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H. J. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. **Hepatology**, v.19, p.1321-1324, 1994.

SOUZA, A. F. M.; FERREIRA, L. E. V. V. C.; MEIRELLES, G. S. P.; BARBOSA, K. V. B. D.; ORNELLAS, A. T.; GABURRI, P. D.; CHEBLI, J. M. F. Doença Vascular do Fígado. In: DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.675-686.

SPIEGEL, B. M.; YOUNOSSI, Z. M.; HAYS, R. D.; REVICKI, D.; ROBBINS, S.; KANWAL, F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. **Hepatology**, v.41, p.790-800, 2005.

STEWART, K. J. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. **Journal of the American Medical Association**, v.288, p.1622-1631, 2002.

STRADER, D. B.; WRIGHT, T.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v.39, p.1147-71, 2005.

SWIFT, W. E. J.; GARDNER, H. T.; MOORE, D. J., STREITFELD, F. H.; HAVENS, W. P. J. Clinical course of viral hepatitis and the effect of exercise during convalescence. **The American Journal of Medicine**, v.8, n.5, p.614-622, 1995.

TAKADA, N.; TAKASE, S.; TAKADA, A.; DATE, T. HCV genotypes in different countries. **Lancet**, v.339, p.808, 1992.

VANDYCK, M. V.; ROMAN, S.; VÁZQUEZ, J. L.; HUACUJA, L.; KHALSA, G.; SANROMÁN, R. T.; PANDURO, A. Effect of Breathwalk on body composition, metabolic and mood state in chronic hepatitis C patients with insulin resistance syndrome. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.46, p.6213-6218, 2007.

WEINBAUM, C. M.; MAST, E. E.; WARD, J. W. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. **Hepatology**, v.49, p.35-44, 2009.

WHITE, D. L.; RICHARDSON, P. A.; AL-SAADI, M.; FITZGERALD, S. J.; GREEN, L.; AMARATUNGE, C., ANAND, M.; EL-SERAG, H. B. Dietary History and Physical Activity in Veterans with Chronic Hepatitis C Infection. **Digestive Diseases and** Sciences, v.56, p.1835-1847, 2011.

ZUCKER, D. M. An Exercise intervention to prevent hepatitis related fatigue. **Hepatology**, v.40, p.511A, 2004.