



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Esclerose hepatoportal: série de casos em Salvador (Bahia,
Brasil)**

Rômulo Silva Freire Junior

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Freire Júnior, Rômulo Silva

F866 Esclerose hepatoportal: série de casos em Salvador (Bahia, Brasil) / Rômulo Silva Freire Júnior. Salvador: RS, Freire Júnior, 2014.

VIII; 25 fls.: il.

Orientador: Prof. Dr. Raymundo Paraná Ferreira Filho.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Esclerose hepatoportal 2. Hipertensão portal. 3. Manifestações clínicas.
4. Aspectos histopatológicos. I. Ferreira Filho, Raymundo Paraná. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616-004



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Esclerose hepatoportal: série de casos em Salvador (Bahia, Brasil)

Rômulo Silva Freire Junior

Professor orientador: **Raymundo Paraná Ferreira Filho**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Esclerose hepatoportal: série de casos em Salvador (Bahia, Brasil)* de **Rômulo Silva Freire Junior**

Professor orientador: **Raymundo Paraná Ferreira Filho**

COMISSÃO REVISORA:

- **Raymundo Paraná Ferreira Filho** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria Isabel Schinoni**, Professora do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Ana Isabel Reis Nascimento**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Não é o diploma médico, mas a qualidade humana, o decisivo.”
(Carl Gustav Jung)

Aos meus queridos pais, **Jurema
Amorim e Rômulo Freire**

EQUIPE

- Rômulo Silva Freire Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: rsfreire@outlook.com
- Raymundo Paraná Ferreira Filho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; Correio-e: unif@svn.com.br

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Serviço de arquivo médico (SAME)

HOSPITAL ALIANÇA

- Centro Médico

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Raymundo Paraná** pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ À professora **Maria Isabel Schinoni**, e à Doutoranda **Ana Isabel Reis Nascimento**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, meus especiais agradecimentos pela disponibilidade.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. A Esclerose hepatoportal	5
III.2. Hipóteses etiológicas	5
III.3. Aspectos clínicos e histopatológicos	7
IV. METODOLOGIA	9
IV.1. Desenho do estudo	9
IV.2. Amostra e fonte de dados	9
IV.3. Critérios de inclusão	9
IV.4. Variáveis estudadas	9
IV.5. Análise de dados	9
IV.6. Aspectos éticos	9
V. RESULTADOS	10
V.1. Características sócio-demográficas	10
V.2. Características histopatológicas	11
V.3. Características clínicas	11
V.4. Dados bioquímicos	12
V.5. Dados de avaliação por imagem	14
VI. DISCUSSÃO	15
VII. CONCLUSÕES	16
VIII. SUMMARY	17
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
X. ANEXOS	20
X.1. ANEXO I: Modelo da ficha de coleta de dados	20
X.2. ANEXO II: Parecer do comitê de ética em pesquisa	23

ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICO E TABELAS

QUADRO

QUADRO I. Valores de referência dos exames bioquímicos	12
---	----

TABELAS

TABELA I. Características gerais da população	10
TABELA II. Exame histopatológico	11
TABELA III. Manifestações clínicas que motivaram ida ao médico	11
TABELA IV. Comorbidades encontradas na população	12
TABELA V. Exames bioquímicos	13
TABELA VI. Distribuição conforme os achados em exames de imagem	14

I.RESUMO. ESCLEROSE HEPATOPORTAL: SÉRIE DE CASOS EM SALVADOR (BAHIA, BRASIL).

Introdução: Estima-se que a esclerose hepatoportal seja responsável por 3% a 5% dos casos de hipertensão portal no Ocidente. Por tratar-se de uma condição ainda subdiagnosticada, a tendência é que a incidência aumente. Essa doença é caracterizada por um caráter espectral, tanto clinicamente quanto histopatologicamente, variando de pequenas alterações à insuficiência hepática e ao transplante de fígado.

Objetivo: Estudar as alterações demográficas, clínicas e histopatológicas de pacientes com esclerose hepatoportal em Salvador (Bahia, Brasil). Metodologia: Estudo transversal, descritivo, do tipo avaliação de série de casos. População: pacientes do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) e do Hospital Aliança com diagnóstico de esclerose hepatoportal. Resultados: Dezesesseis pacientes foram incluídos no estudo. Nove indivíduos eram do sexo masculino e a média de idade foi de 39,4 anos. Doze pacientes foram submetidos à biópsia e fibrose portal foi o achado mais comum. Clinicamente apresentaram elevação de alanino-transaminase, com valor médio de 67,2 UI/dL, gamaglutamil transpeptidase, com valor médio de 183,8 UI/dL e fosfatase alcalina, com valor médio de 247,7 UI/dL. A função hepática estava preservada na maior parte dos pacientes e não foram encontradas alterações significativas ao exame físico. Os exames de imagem foram compatíveis com hipertensão portal e oito pacientes apresentaram varizes de esôfago. Conclusão: Os achados clínicos e histopatológicos foram compatíveis com a literatura e com o espectro de manifestações descritos para a esclerose hepatoportal.

Palavras-chave: hipertensão portal, manifestações clínicas, biópsia hepática.

II.OBJETIVOS DA PESQUISA

II.1. Objetivo principal

Descrever aspectos clínicos e histopatológicos de uma série de casos de esclerose hepatoportal de dois serviços de hepatologia em Salvador (Bahia, Brasil).

II.2. Objetivo secundário

Analisar características demográficas da população estudada.

III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. A ESCLEROSE HEPATOPORTAL

A hipertensão portal (HP) é definida como um aumento patológico da pressão no sistema portal venoso, mais precisamente, um gradiente de pressão maior que 5 mmHg entre a circulação porta e a circulação sistêmica medida na veia cava inferior. As principais manifestações clínicas costumam surgir quando esse gradiente é maior que 10 mmHg e são relevantes devido à sua severidade. Estas incluem principalmente complicações, como o sangramento de varizes esofágicas, ascite e peritonite bacteriana espontânea (Berzigotti et al. 2013).

No mundo ocidental, a cirrose hepática é considerada a principal causa de hipertensão portal. É sabido que outras condições, como a esquistossomose e a trombose da veia porta, podem cursar com o aumento da pressão no sistema portal que, nesses casos, é denominada hipertensão portal não-cirrótica (HPNC) (Schouten et al. 2011). Todavia, há circunstâncias em que a HPNC apresenta-se sem que haja uma causa conhecida que leve a este quadro. Casos assim são mais comuns no Oriente, principalmente na Índia e no Japão, onde são chamados respectivamente de fibrose portal não-cirrótica (FPNC) e hipertensão portal idiopática (HPI) (Dhiman et al. 2002). Outro sinônimo encontrado na literatura para essa condição é esclerose hepatoportal, termo utilizado nos Estados Unidos e que será utilizado no presente estudo.

Esta condição foi primeiramente descrita no fim do século XIX, quando Banti relatou uma síndrome caracterizada por esplenomegalia e anemia em pacientes sem doença hematológica conhecida (Banti, 1889). Tornou-se claro, posteriormente, que Banti havia incluído no seu estudo pacientes cirróticos, com esclerose hepatoportal e síndrome de esplenomegalia tropical causada pela malária crônica (Basu AK, et al., 1967). A incidência de esclerose hepatoportal na Índia é estimada em mais do que 23% e no Japão a incidência tem diminuído nas últimas décadas. (Sarin et al. 2007). Apesar de poucos estudos representarem a realidade do Ocidente, estima-se que a esclerose hepatoportal é responsável por cerca de 3% a 5% dos casos de hipertensão portal nessa região do planeta (Schouten et al. 2011).

III.2. HIPÓTESES ETIOLÓGICAS

A etiologia da esclerose hepatoportal ainda é incerta. O mecanismo fisiopatológico ainda não está bem

estabelecido na literatura, porém algumas hipóteses são consideradas. Infecções crônicas, trombofilia, distúrbios imunológicos, exposição a medicamentos e toxinas e desordens genéticas são as condições mais estudadas que podem estar implicados na gênese da esclerose hepatoportal (Schouten et al. 2011) (Sarin and Kapoor 2002).

Infecções intestinais recorrentes, principalmente na infância, com embolização séptica para o sistema portal têm sido propostas como um possível mecanismo fisiopatológico da esclerose hepatoportal. Essa associação ganha força com o fato de que a hipertensão portal idiopática é mais comum em áreas com baixo desenvolvimento socioeconômico e com estudos experimentais que conseguiram reproduzir a patologia através da embolização de cepas de *E.Coli* nos vasos portais de coelhos (Kono.K, et AL., 1988). Estados trombofílicos têm sido associados com a esclerose hepatoportal através da observação de que existe uma prevalência e incidência significativas de trombose de veia porta nesses pacientes, principalmente no Ocidente (Schouten et al. 2011). Sawamura et al. em 2011 descreveram um caso de uma criança de 2 anos com esclerose hepatoportal associado com síndrome do anticorpo antifosfolípideo (Sawamura et al. 2011).

Anormalidades imunológicas têm sido encontradas em pacientes com hipertensão portal idiopática, principalmente no que diz respeito à gênese da fibrose encontrada em vasos do sistema portal. Esclerose sistêmica, elevação da atividade de TNF induzindo e mantendo a reação fibrótica, além hipogamaglobulinemia são observados em muitos pacientes com esclerose hepatoportal (Sarin et al. 2007). Relatos de hipertensão portal idiopática entre membros da mesma família e em pacientes com anomalias congênitas como a Síndrome de Turner (Roulot et al. 2004) sugerem que existe uma base genética para o desenvolvimento da patologia. Adicionalmente, a alta prevalência do HLA-DR 3 nestes pacientes reforça essa teoria imunogenética (Sarin,SK.,1987).

O uso de determinados medicamentos e a exposição à algumas toxinas também são implicados na gênese da esclerose hepatoportal. Drogas imunossupressoras como a azatioprina e a 6-mercaptopurina foram associadas ao desenvolvimento de hipertensão portal idiopática, entretanto como a minoria dos pacientes que utiliza estas drogas desenvolve a patologia, supõe-se que é necessário haver uma susceptibilidade prévia destes indivíduos (Schouten et al. 2011). Relatos de pacientes infectados pelo HIV e tratados com didanosina que desenvolvem esclerose hepatoportal têm sido descritos. Possivelmente, a droga induz lesões

microvasculares que levam à hipertensão portal (Schiano et al. 2011). Além disso, a exposição ao arsênio inorgânico, através de água contaminada por exemplo, tem sido apontada como um importante fator no desenvolvimento de esclerose hepatoportal (Abernathy et al. 2000).

III.3. ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Clinicamente, a esclerose hepatoportal apresenta-se geralmente com complicações da hipertensão portal, principalmente sangramento de varizes no trato gastrintestinal, esplenomegalia e anemia, e sem sinais de disfunção hepática (Schouten et al. 2011). Ascite não é um achado incomum e normalmente os pacientes apresentam função hepática preservada. (Sarin et al. 2007) Outras manifestações clínicas que ocorrem frequentemente em pacientes com esclerose hepatoportal incluem hepatomegalia, leucopenia e plaquetopenia (Dhiman et al. 2002). Icterícia, encefalopatia hepática e sinais de hepatopatia crônica, como eritema palmar e ginecomastia, são achados incomuns (Dhiman et al. 2002). Em uma coorte que acompanhou 151 pacientes por 15 anos na Índia, Dhiman et al. descreveu uma massa abdominal referida pelos pacientes como a manifestação clínica inicial mais comum (68,9% dos casos), seguido de sangramento gastrintestinal (64,9%) dos casos (Dhiman et al. 2002). Apesar de apresentar uma evolução normalmente benigna e a maioria dos pacientes não apresentar alterações da função hepática, há casos que progrediram para insuficiência hepática e necessitaram de transplante (Isabel Fiel et al. 2007).

O diagnóstico é clínico, não havendo um método que seja considerado padrão-ouro. Muitos pacientes são diagnosticados como cirróticos, pois nos achados de imagem as duas patologias são indistinguíveis, tornando a biópsia essencial para excluir a possibilidade de cirrose (Schouten et al. 2011) . Não é incomum que pacientes com esclerose hepatoportal sejam submetidos ao transplante de fígado sem a doença hepática de base bem estabelecida. Freitas, JR. em sua tese de mestrado analisou 95 explantes de fígado de pacientes transplantados no estado da Bahia entre 2001 e 2008, encontrando três pacientes com esclerose hepatoportal que foram transplantados nessa situação (Freitas, JR., 2009).

Diversos padrões histopatológicos da esclerose hepatoportal são relatados na literatura. Na análise macroscópica, frequentemente é observado aspecto nodular do fígado, atrofia e organização de antigos trombos nos grandes ramos da veia porta. (Schouten et al. 2011) Além disso é comum encontrar dilatação da veia porta, com espessamento e fibrose das suas paredes. (Sarin 2002) Microscopicamente, é

relatado um padrão compatível com hiperplasia nodular regenerativa, apresentando hiperplasia central com margens atróficas. Alguns casos apresentam também fibrose septal incompleta. (Schouten et al. 2011) Geralmente, obliteração de pequenos e médios ramos da veia porta é observada e pode estar associada com aberrações vasculares. (Dhiman et al. 2002) Finalmente, em análise ultraestrutural dilatação do espaço de Disse, com fibrose perisinusoidal e capilarização dos sinusóides pode ser observada (Sarin 2002).

A esclerose hepatoportal, portanto, apresenta um amplo espectro clínico e histopatológico. Apesar de algumas manifestações clínicas e padrões histopatológicos serem frequentes nos casos estudados, nenhuma alteração é patognomônica da doença. Desse modo, torna-se fundamental o desenvolvimento de novos estudos de séries de casos a fim de acrescentar descrições à literatura e permitir um maior conhecimento a respeito dos aspectos clínicos e histopatológicos de pacientes com esclerose hepatoportal.

A compreensão das características apresentadas por casos estudados pode, então, ser importante para a elucidação de aspectos ainda obscuros da esclerose hepatoportal. O mecanismo patológico da doença ainda é desconhecido e as hipóteses levantadas a seu respeito necessitam de confirmação, como a possível associação entre esclerose sistêmica e hepatoportal, ou entre a mesma e a trombofilia. (Nakanuma et al. 2009) (Hillaire et al. 2002)

IV.METODOLOGIA

IV.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo qualitativo, descritivo, com componente retrospectivo da revisão de prontuários, do tipo avaliação de série de casos.

IV.2. AMOSTRA E FONTE DE DADOS

Amostra de conveniência e fonte de dados secundários. A partir da revisão de laudos de biópsia, e de prontuários, foram coletados e descritos os aspectos clínicos e histopatológicos de todos os pacientes, com diagnóstico de esclerose hepatoportal, do Complexo do Hospital Universitário Professor Edgar Santos e alguns do serviço de hepatologia do Hospital Aliança.

IV.3. CRITERIOS DE INCLUSÃO

Foram admitidos no estudo pacientes com diagnóstico histopatológico de esclerose hepatoportal , e pacientes com evidência de hipertensão portal, na ausência de doenças crônicas do fígado que causem hipertensão portal cirrótica ou não cirrótica de outras causas, como esquistossomose, sarcoidose e fibrose hepática congênita.

IV.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram coletadas informações à respeito da presença, ou não, de alterações histopatológicas e clínicas. Para isto, um instrumento de coleta foi desenvolvido levando em consideração anomalias portais e estruturais do fígado no exame histopatológico (vide anexo I), e do ponto de vista clínico características da história clínica, do exame físico, perfil bioquímico do fígado e avaliação por imagem foram coletadas (vide anexo I). Além disso, as características gerais da população foram descritas.

IV.5. ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados no Excel e analisados através do Software SPSS versão 19.0 para Windows.

IV.6. ASPÉCTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia (vide anexo II).

V. RESULTADOS

Foram incluídos, até o presente momento, 16 pacientes, 12 acompanhados no serviço de hepatologia do Hospital Aliança e 4 no Complexo do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (C-HUPES).

V.1. CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Os dados sócio-demográficos, obtidos através da revisão de prontuários estão sumarizados na Tabela 1. Em relação à distribuição por sexo, 9 (56,3%) pacientes são do sexo masculino, enquanto 7 (43,7%) são do sexo feminino. A idade média da amostra, calculada em relação ao dia da revisão do prontuário, foi de 39,4 anos, variando entre 8 e 74 anos.

Em relação ao local de residência, metade dos pacientes reside em Salvador–BA (50%) e a outra metade distribuída pelo interior do estado da Bahia. Em relação à cor/raça, 10 dos 16 prontuários não apresentavam esse dado. Os pacientes que possuíam o dado registrado foram distribuídos da seguinte maneira: 3 brancos (18,75%) e 3 (18,75%) pardos. Cinco pacientes (31,25%) afirmaram uso de álcool, todos com consumo menor que 40 g/dia.

Tabela 1 - Características gerais da população

Características	Média ± DP*	Frequência absoluta n = 16	Frequência relativa (%)
Sexo			
Masculino		09	56,3
Feminino		07	43,7
Idade (anos)	39,4 ± 18,1		
Residência			
Salvador		08	50
Outras localidades		08	50
Cor/raça			
Branco		03	18,75
Pardo		03	18,75
Não registrado		10	62,5
Etilismo		05	31,25

*DP = Desvio padrão

V.2. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

No que se refere ao exame histopatológico, 12 pacientes (75 %) foram submetidos à biópsia hepática. Destes, 10 (83,3 %) apresentaram anomalias portais, principalmente fibrose portal, presente em todos os 10 casos (83,3 %). Alargamento de espaço porta e fibrose septal estiveram presentes em 5 casos (41,6 %), e proliferação de vasos em 2 (16,6 %). Em relação à anomalias estruturais, hiperplasia nodular regenerativa e esteatose hepática destacaram-se, ambas com 3 pacientes (25 %) e um paciente (8,3 %) apresentou fibrose centrolobular. As características histopatológicas dos pacientes estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Exame histopatológico

	Frequência absoluta n = 16	Frequência relativa %
Realização de Biópsia	12	75,0
Anomalias portais	10	83,3
Fibrose portal	10	83,3
Alargamento de espaço porta	5	41,6
Fibrose septal	5	41,6
Proliferação de vasos	2	16,6
Anomalias estruturais	6	50,0
Hiperplasia nodular regenerativa	3	25,0
Esteatose	3	25,0
Fibrose centrolobular	1	8,3

V.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram avaliados parâmetros da história clínica, como manifestações clínicas que motivaram ida ao médicos e trombofilias, e do exame físico, como estigma de doença crônica e esplenomegalia. A elevação de enzimas hepáticas (transaminases) predominou entre os motivos que levaram o paciente ao médico, estando presente em 6 casos (37,5 %), como demonstra a tabela 3.

Tabela 2 – Manifestações clínicas que motivaram ida ao médico.

Manifestação	Frequência absoluta n = 16	Frequência relativa (%)
Elevação de transaminases	06	37,5
Hemorragia digestiva alta	02	12,5
Edema de membros inferiores	02	12,5
Elevação de Gama-GT	01	6,25
Equimoses	01	6,25
Plaquetopenia	01	6,25
Aumento do volume abdominal	01	6,25
Dor epigástrica	01	6,25
Hepatomegalia	01	6,25

Seis pacientes (37,5 %) tinham histórico de hemorragia digestiva alta e 2 (12,5 %) de ascite. Trombofilias estiveram presentes em 3 pacientes (18,8%), sendo o fator V de Leiden a condição encontrada em dois destes casos. A frequência de comorbidades encontradas está descrita na tabela 4. Com relação ao uso de medicamentos nos 12 meses que precederam a ida ao médico, 12 pacientes (75%) possuem relato de uso. Dentre as drogas utilizadas, o propranolol e o ursacol foram os medicamentos mais frequentes, com 3 pacientes (25%) usando cada. Um paciente (6,3 %) referiu uso de chá não especificado.

Tabela 4 – Comorbidades encontradas na população.

Comorbidade	Frequência absoluta n = 16	Frequência relativa (%)
Tireoidite	01	37,5
Distrofia torácica de Jeune	01	12,5
Diabetes mellitus	01	12,5
Hipertensão arterial sistêmica	01	6,25
Colecistite Crônica	01	6,25
Glaucoma	01	6,25
DRGE*	01	6,25
Nódulo pancreático	01	6,25
Acne	01	6,25

*DRGE = Doença do refluxo gastroesofágico

Com relação ao exame físico, não foi encontrado estigma de doença hepática crônica em 15 dos 16 pacientes. O único achado relatado foi de ginecomastia em um paciente. O exame abdominal constatou abdome flácido, indolor a palpação e sem visceromegalias em 10 casos (62,5 %). Em cinco pacientes (31,3 %) esplenomegalia foi detectada ao exame físico.

V.4. DADOS BIOQUÍMICOS

No que se refere aos exames bioquímicos, foram avaliados os valores de alanino transaminase (ALT), gamaglutamil transpeptidase (Gama-GT), fosfatase alcalina (LA), bilirrubina total (BT), albumina e tempo de protrombina (TP) . Para cada variável analisada foi padronizado um valor de referência. O quadro 1 detalha esses valores.

Quadro 1 – Valores de referência dos exames bioquímicos

Variável analisada	Valor de referência
ALT	≤ 41 UI/dL
Gama-GT	Homens: 12-73 UI/dL Mulheres: 8-41 UI/dL

Continua

Quadro 1 – Valores de referência dos exames bioquímicos (continuação)

<i>Variável analisada</i>	<i>Valor de referência</i>
Fosfatase alcalina	Homens: 40-129 UI/dL Mulheres: 35-104 UI/dL
Bilirrubina total	0,3 – 1,3 mg/dL
Albumina	3,5 – 5,0 g/dL
Tempo de protrombina	≥ 70 %

Os valores de ALT situaram-se acima do valor de referência em 11 dos 16 pacientes (68,75%), com valor médio cerca de uma vez e meia acima do valor normal (tabela 5). As enzimas canaliculares também encontraram-se elevadas na maioria dos casos, com 15 pacientes (93,75%) apresentando Gama-GT elevada e 9 (56,25%) apresentando fosfatase alcalina elevada. A bilirrubina total esteve dentro do valor de referência em 11 dos 12 indivíduos com esse exame disponível (91,7%).

Com relação às provas de função hepática, a albumina encontrou-se dentro da normalidade em 13 dos 14 pacientes (92,8%) com esse dado disponível. Seu valor médio foi de 4,0 g/dL. Já o tempo de protrombina apresentou-se com valor maior que 70% em 12 casos (92,3%). O valor médio do RNI foi 1,1.

Tabela 5 – Exames bioquímicos

Marcadores bioquímicos	Média ± DP*	Frequência absoluta n = 16	Frequência relativa (%)
ALT	67,2 ± 43,8	16	
Normal			05 (31,25)
Elevada			11 (68,75)
Gama-GT	183,8 ± 183,1	16	
Normal			01 (6,25)
Elevada			15 (93,75)
Fosfatase alcalina	247,7 ± 228,4	16	
Normal			07 (43,75)
Elevada			09 (56,25)
Bilirrubina total	0,9 ± 0,27	12	
Normal			11 (91,7)
Elevada			01 (8,3)
Albumina	4,0 ± 0,47	14	
Normal			13 (92,8)
Reduzida			01 (7,2)
TP**		13	
Normal			12 (92,3)
Reduzido			01 (7,7)

* DP = Desvio padrão

** TP = Tempo de protrombina

V.5. DADOS DE AVALIAÇÃO POR IMAGEM

Os exames de imagem avaliados incluíram ultrassonografia de abdome, tomografia computadorizada, ressonância magnética e endoscopia digestiva alta. Com relação à ultrassonografia, 15 pacientes (93,75%) foram submetidos ao método, sendo esplenomegalia o achado mais comum, estando presente em 33,3% dos casos. A tomografia computadorizada do abdome foi realizada em quatro pacientes, sendo que o padrão compatível com doença crônica, evidência de hipertensão portal e distúrbio de perfusão foram os achados mais comuns, presentes em dois casos cada. Um paciente foi submetido à ressonância magnética com o único achado de evidência de hipertensão portal. No que se refere à endoscopia digestiva alta, 11 pacientes (68,75%) foram avaliados pelo método, sendo que 8 (72,7%) casos apresentaram varizes esofágicas. Nestes, predominaram as varizes de fino e médio calibre com 3 casos (37,5 %). As informações relacionadas aos exames de imagem estão descritas na tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição conforme os achados em exames de imagem.

	N = 16	% válida
Método de imagem		
Ultrassonografia	15	93,75
Esplenomegalia	05	33,3
Padrão compatível com doença crônica do fígado	04	26,7
Fibrose periportal	04	26,7
Trombose de veia porta	02	13,3
Ascite	01	6,6
Tomografia computadorizada	04	25
Padrão compatível com doença crônica do fígado	02	50
Evidência de hipertensão portal	02	
Distúrbio de perfusão	02	50
Esplenomegalia	01	50
		25
Ressonância magnética	01	6,25
Evidência de hipertensão portal	01	100
Padrão compatível com doença crônica do fígado	0	0
Esplenomegalia	0	0
Distúrbio de perfusão	0	0
Endoscopia digestiva alta	11	68,75
Varizes esofágicas	08	72,7
Ausentes	01	12,5
Fino calibre	03	37,5
Médio calibre	03	37,5
Grosso calibre	01	12,5

VI. DISCUSSÃO

A maioria dos indivíduos estudados foi do sexo masculino, com uma pequena diferença em relação ao sexo feminino. Esta diferença é apontada pela maioria dos estudos, predominando o sexo masculino em uma proporção que normalmente não é maior que 2:1 (M:F) (Sarin et al.1989) (Sama et al. 1970). Entretanto, estudos realizados no Japão relatam maior acometimento de mulheres – F:M de 3:1. Com relação à distribuição etária, algumas diferenças regionais também são sugeridas, porém a maior prevalência encontrada é na população de adultos jovens (Sarin and Kapoor 2002). A média de idade encontrada no estudo foi de 39, 4 anos, o que é compatível com a literatura, sendo que dois pacientes estavam incluídos na faixa etária pediátrica. A esclerose hepatoportal é rara na infância e geralmente os dados pediátricos são extrapolados de estudos conduzidos em adultos (Cantez et al. 2013).

Dados relativos à etnia não foram registrados nos prontuários da maior parte dos pacientes incluídos no estudo. Apesar de ser mais comum na Índia e no Japão, a esclerose hepatoportal tem sido relatada em populações com características étnicas diversas ao redor do mundo (Leather,1961). A sua ocorrência é descrita na literatura como mais prevalente em populações com condições socioeconômicas desfavoráveis, o que fala a favor da hipótese etiológica infecciosa (Okuda 2002) (Vakili,1992). Desse modo, alguns autores atribuem a diminuição da incidência no Japão à melhora das condições sanitárias (Okudaira et al. 2002). O presente estudo não avaliou as condições socioeconômicas da amostra, apesar de 13 dos indivíduos estudados serem assistidos pelo sistema público de saúde brasileiro.

A biópsia hepática compatível com esclerose hepatoportal foi o principal critério utilizado para inclusão dos pacientes no estudo. Três pacientes, todavia, apresentaram quadros de hipertensão portal não-cirrótica sem causa esclarecida e foram, portanto, incluídos no estudo mesmo sem a realização de biópsia hepática. As anomalias portais foram as alterações mais encontradas na amostra em questão. Fibrose portal, alargamento de espaços porta, fibrose septal e proliferação de vasos foram relatados, com destaque para fibrose portal, o achado mais comum nesses pacientes. Além disso, alterações estruturais estiveram presentes, principalmente hiperplasia nodular regenerativa. Em menor frequência, esteatose hepática e fibrose centrolobular foram achados relatados.

Historicamente, a esclerose hepatoportal é classificada, do ponto de vista histopatológico, em quatro categorias: hipertensão portal idiopática, hiperplasia nodular regenerativa, transformação nodular parcial e cirrose septal incompleta (Sarin and Kapoor 2002). Na primeira delas, o fígado apresenta alargamento fibroso

de tratos portais e eventualmente alguns septos fibrosos. A hiperplasia nodular regenerativa é caracterizada por transformação micronodular do parênquima hepático, não delimitados por septos fibrosos, enquanto a transformação nodular parcial apresenta nódulos não-cirróticos e mais grosseiros. Já na cirrose septal incompleta, encontra-se fibrose septal incompleta delimitando o parênquima em nódulos (Ibarrola and Colina 2003) (Sherlock et al. 1966) . Apesar das diferenças encontradas nessa divisão clássica, algumas características são compartilhadas pelas quatro categorias e os pacientes apresentam achados de mais de uma classificação. A fibrose portal, achado com maior frequência nos indivíduos investigados no presente estudo, é alteração comum em qualquer um dos quatro grupos (Ibarrola and Colina 2003). Desse modo, entende-se nos dias atuais que a patologia da esclerose hepatoportal é composta por um quadro espectral, como o apresentado pelos pacientes em questão, e não por quatro entidades distintas.

Os resultados dos exames bioquímicos do fígado revelam elevação de ALT e Gama-GT, além de preservação da função hepática. De um modo geral, a avaliação laboratorial de um paciente com esclerose hepatoportal não costuma apresentar anormalidades nos testes hepáticos, principalmente nos valores de albumina e tempo de protrombina. Insuficiência hepática e a necessidade de transplante nesses casos têm sido relatados, apesar de habitualmente os casos apresentarem função hepática preservada, como os indivíduos estudados (Isabel Fiel et al. 2007). As alterações vasculares que ocorrem no sistema portal desses pacientes poderiam levar à um aporte sanguíneo deficiente e conseqüente dano hepatocelular, elevando as transaminases e, cronicamente causando doença hepática avançada. A elevação nos valores de Gama-GT juntamente com elevação de fosfatase alcalina, na maioria dos pacientes, poderia sugerir um padrão colestático, entretanto outros comemorativos clínicos e histopatológicos de colestase não foram encontrados.

Os exames de imagem revelam sinais esperados para um paciente com hipertensão portal. Varizes de esôfago na endoscopia digestiva alta foram encontradas na maior parte dos indivíduos submetidos ao exame e são relatadas em até 95% dos casos de esclerose hepatoportal (Dhiman et al. 2002). Esplenomegalia à ultrassonografia, achado mais comum nesse método de imagem, constitui mais um elemento dentro do conjunto de alterações características da hipertensão portal. Uma série de casos que avaliou 151 pacientes na Índia também encontrou fibrose periportal como um achado comum (Dhiman et al. 2002). A distinção radiológica entre cirrose e esclerose hepatoportal é tarefa árdua, de modo que a biópsia assume papel fundamental para a exclusão da primeira (Schouten et al. 2011). Sendo assim, padrão compatível com doença crônica do fígado pode ser o padrão dos exames de imagem dos pacientes com esclerose hepatoportal.

VII. CONCLUSÕES

1. A maioria dos pacientes em estudo é do sexo masculino, com média de idade de 39,4 anos, grupo racial não registrado e negou etilismo. Metade é residente em Salvador.
2. Doze pacientes foram submetidos à biópsia, destacando-se entre os achados mais comuns a fibrose portal (83%), alargamento de espaço porta e fibrose septal (41,6%), além de hiperplasia nodular regenerativa (25%).
3. Clinicamente, os pacientes apresentaram-se ao médico com a queixa de elevação nos níveis de transaminases e sem alterações no exame físico na maior parte dos casos. Três pacientes apresentaram trombofilia.
4. A maioria dos pacientes em estudo apresenta, aos exames laboratoriais, elevação de ALT e enzimas canaliculares com função hepática preservada.
5. Os achados compatíveis com hipertensão portal foram os mais encontrados nos exames de imagem e a maior parte dos pacientes apresentou varizes de esôfago.
6. Os achados clínicos e histopatológicos foram compatíveis com a natureza espectral da esclerose hepatoportal e com os relatos da literatura.

VIII. SUMMARY. HEPATOPORTAL SCLEROSIS: SERIES OF CASES IN SALVADOR (BAHIA, BRASIL).

Introduction: It is estimated that hepatoportal sclerosis accounts for 3% to 5% of cases of portal hypertension in the West. Because it is a still underdiagnosed condition, the tendency is that the incidence increases. This disease is characterized by a spectral character, both clinically and pathologically, ranging from small changes to liver failure and liver transplantation. Objective: To study the demographic, clinical and histopathological alterations in patients with hepatoportal sclerosis in Salvador (Bahia, Brazil). Methods: Cross-sectional, descriptive study evaluating a series of cases. Population: patients of the Professor Edgar Santos University Hospital (HUPES) and the Hospital Aliança diagnosed with hepatoportal sclerosis. Results: Sixteen patients were included in the study. Nine subjects were male and the mean age was 39.4 years. Twelve patients underwent biopsy and portal fibrosis was the most common finding. Showed clinically elevated alanine transaminase, with a mean value of 67.2 IU / dL, gamma glutamyl transpeptidase, with an average of 183.8 IU / dL and alkaline phosphatase, with an average of 247.7 IU / dL. Liver function was preserved in most patients and no significant changes were found on physical examination. The imaging studies were consistent with portal hypertension and eight patients had esophageal varices. Conclusion: The clinical and histopathologic findings were consistent with the literature and with the spectrum of manifestations described for hepatoportal sclerosis.

Keywords : portal hypertension , clinical manifestations , liver biopsy .

IX.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Banti G. Beitrage Zur pathologischen Anat. Allgemeinea Pathol 1889;24:21-33.
2. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Feb;7(2):141–55.
3. Cantez MS, Gerenli N, Ertekin V, Güllüo M. Hepatoportal Sclerosis in Childhood: Descriptive Analysis of 12 Patients. *J Korean Med Sci* 2013;28:1507–11.
4. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Jan;17(1):6–16.
5. Freitas JR de. Estudo anátomo-patológico de noventa e cinco fígados de pacientes transplantados no estado da Bahia entre 2001 e 2008. Salvador. Tese [Mestrado em Patologia] - Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
6. Hillaire S, Bonte E, Denninger M-H, Casadevall N, Cadranet J-F, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002 Aug;51(2):275–80.
7. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003 Mar;42(3):251–64.
8. Sarin SK. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut* 1989;30:406–15.
9. Isabel Fiel M, Thung SN, Hytioglou P, Emre S, Schiano TD. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis. *Am J Surg Pathol* . 2007 Apr;31(4):607–14.
10. Leather M. Portal hypertension and gross splenomegaly in Uganda. *Br Med J* 1961 Jan;15–18.
11. Nakanuma Y, Sato Y, Kiktao A. Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: Hints from systemic sclerosis. *Hepatol Res.* 2009 Oct;39(10):1023–31.
12. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Sep;17:204-213.
13. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis.* 2002 Feb;22(1):59–72.
14. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology.* 2004 Jan;39(1):239–47.
15. Sama SK, Bhargava S, Nath NG, Talwar JR, Nayak NC, Tandon BN, et al. Noncirrhotic Portal Fibrosis. *Am J Med* 1970;160–9.
16. Sarin SK. Non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Sep;17:214-223.

17. Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol* . 2002 May;17(5):526–34.
18. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Baijal SS, Dhiman RK, Jafri W, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int*. 2007 Sep ;1(3):398–413.
19. Sawamura R, Louzada-Junior P, Ferriani VPL, Ramalho LNZ, Fernandes MIM. Hepatoportal sclerosis and extrahepatic portal venous obstruction associated with anti-phospholipid antibody syndrome in child. *J Trop Pediatr*. 2011 Jun;57(3):222–4.
20. Schiano TD, Uriel A, Dieterich DT, Fiel MI. The development of hepatoportal sclerosis and portal hypertension due to didanosine use in HIV. *Virchows Arch*. 2011 Feb;458(2):231–5.
21. Schouten JNL, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL a. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1071–81.
22. Sherlock S, Feldman C a, Moran B, Scheuer PJ. Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. *Am J Med*. 1966 Feb;40(2):195–203.

X. ANEXOS

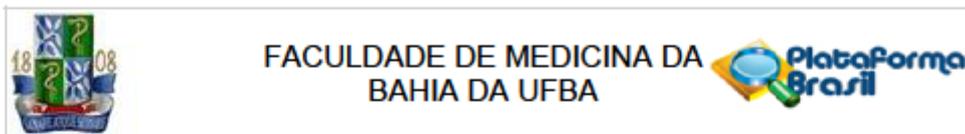
X.1. ANEXO I: MODELO DA FICHA DE COLETA DE DADOS

ANEXO I	
PROJETO DE ESCLEROSE HEPATOPORTAL	
Número de identificação:	
Iniciais do nome	
Sexo (0- feminino; 1- masculino)	
Grupo racial (0-branco; 1-mulato; 2-negro; 3-não-registrado)	
Data de nascimento (dd/mm/aaaa):	
Idade (em anos):	
Cidade de Residência:	
EXAME HISTOPATOLÓGICO: (0-não; 1-sim; 9- não foi possível avaliar [NFPA])	
1. Anomalias portais:	
▪ Proliferação de vasos	
▪ Alargamento do espaço portal	
▪ Fibrose portal	
▪ Fibrose septal	
2. Anomalias estruturais:	
▪ Hiperplasia nodular regenerativa	
▪ Esteatose	
▪ Fibrose centrolobular	
AValiação Clínica: (0-não; 1-sim; 9- não foi possível avaliar [NFPA])	
3. História clínica	
▪ Sintomas que motivaram ida ao médico:	
▪ Diagnóstico incidental	
▪ Hemorragia digestiva	
▪ Ascite	
▪ Consumo alcoólico: 1- < 40 g/dia; 2- ≥ 40 g/dia;; 9- não se aplica	
▪ Uso de medicamentos nos últimos 12 meses:	

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de chás ou fitoterápicos: 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comorbidades: 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trombofilia: Qual? 	
4. EXAME FÍSICO	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estigma de doença crônica 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esplenomegalia 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Características da palpação: 	
5. PERFIL BIOQUÍMICO DO FÍGADO (1- normal; 2 elevada até 2x; 3- entre 2x e 4x; 4- maior do que 4x)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gama-GT 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fosfatase alcalina 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Albumina (1- < 3,0; 2- entre 3,0 e 3,5; 3- > 3,5) 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tempo de protrombina (1- < 50%; 2- entre 50% e 70%; 3- > 70 %) 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RNI 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirrubina total 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina 	
6. AVALIAÇÃO POR IMAGEM (1- sim; 2- não; 9-não foi possível avaliar)	
6.1 Ultrassonografia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ascite 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Padrão compatível com doença crônica do fígado 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esplenomegalia 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrose periportal 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trombose de veia porta 	
6.2 Tomografia computadorizada ou ressonância magnética	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Padrão compatível com doença crônica do fígado 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidência de hipertensão portal 	

▪ Esplenomegalia	
▪ Distúrbio de perfusão	
6.3 Endoscopia digestiva alta	
▪ Varizes esofágicas (1- ausentes; 2- fino calibre; 3- médio calibre; 4- grosso calibre)	

X.2. ANEXO II: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Esclerose Hepatoportal: Uma entidade negligenciada

Pesquisador: Raymundo Paraná Ferreira Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17786813.4.0000.5577

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 416.639

Data da Relatoria: 07/10/2013

Apresentação do Projeto:

Estima-se que a esclerose hepatoportal seja responsável por 3% a 5% dos casos de hipertensão portal no Ocidente. Por tratar-se de uma condição ainda subdiagnosticada, a tendência é que a incidência aumente. Essa doença é caracterizada por um caráter espectral, tanto clinicamente quanto histopatologicamente, variando de pequenas alterações à insuficiência hepática e ao transplante de fígado. Além disso, a esclerose hepatoportal não apresenta um mecanismo fisiopatológico esclarecido, apenas hipóteses. Um estudo descritivo, do tipo avaliação de série de casos será conduzido para descrever as alterações histopatológicas e clínicas mais frequentes de pacientes com diagnóstico de esclerose hepatoportal em um centro de referência em hepatologia de Salvador. A partir de uma amostra de conveniência, prontuários e laudos de biópsia servirão como fonte de dados e as variáveis que serão utilizadas encontram-se em instrumento de coleta, devidamente desenvolvido para o estudo. O presente projeto será submetido ao comitê de ética em pesquisa local e uma declaração de confidencialidade será utilizada. Desenho do estudo: estudo qualitativo, descritivo, do tipo avaliação de série de casos. Amostra e fonte de dados: A partir da revisão de lâminas e laudos de biópsia, e de prontuários, coletaremos e descreveremos os aspectos clínicos e histopatológicos de todos os pacientes, com diagnóstico de esclerose hepatoportal, do Complexo do Hospital Universitário Professor Edgar Santos e alguns de um serviço privado.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 415.639

As lâminas e laudos de biópsia dos pacientes serão analisados no Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fiocruz Bahia. Medidas: serão coletadas informações a respeito da presença, ou não, de alterações histopatológicas e clínicas. No exame histopatológico, anomalias portais e estruturais do fígado serão buscadas. Do ponto de vista clínico, características da história clínica, do exame físico, perfil bioquímico do fígado e avaliação por imagem serão coletadas.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever aspectos clínicos e histopatológicos de uma série de casos de esclerose hepatoportal de um centro de referência em hepatologia de Salvador e de um serviço privado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de pesquisa com dados secundários. Os Pesquisadores garantem compromisso com a confidencialidade da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um estudo de série de casos onde haverá revisão de prontuário e revisão de lâminas de biópsias hepáticas. Os pesquisadores garantem o sigilo e confidencialidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta de anuência do serviço privado e assinatura da Direção do HUPES foram devidamente inseridos na Plataforma. Revisão de prontuário com dispensa de TCLE.

Recomendações:

Recomenda-se modificar no projeto o item risco. Incluir como risco quebra de sigilo e confidencialidade, mas que os pesquisadores se comprometem em garantir os mesmos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

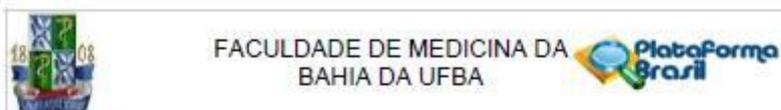
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

É de responsabilidade dos Pesquisadores o envio de relatórios ao CEP.

Após um ano deve-se enviar um relatório parcial. Ao fim da pesquisa o relatório final.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cep/fmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 416.639

SALVADOR, 07 de Outubro de 2013

Assinado por:
Liliane Elze Falcão Lins Kusterer
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: oepfmb@ufba.br