

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Izabella Pessoa Santos

HEPATITE C: principais manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas em pacientes
crônicos

Orientador: Marcos Antonio P. Marques

Dezembro
2007

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Izabella Pessoa Santos

HEPATITE C: principais manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas em pacientes
crônicos

Monografia apresentada à Escola Politécnica
de Saúde Joaquim Venâncio como requisito
para a conclusão do curso Técnico de nível
médio em Laboratório de Bodiagnóstico em
Saúde.

Orientador: Marcos Antonio P. Marques

Dezembro
2007

AGRADECIMENTOS

Sei que sozinha não chegarei a lugar algum, por isso agradeço a Deus por ter colocado pessoas especiais em meu caminho, para que eu pudesse realizar alguns sonhos como este de concluir meu curso técnico de biodiagnóstico em saúde nesta Instituição tão conceituada.

Agradeço em particular ao professor e orientador Marcos Antonio Marques por ter me apoiado.

Enfim agradeço a todos que mesmo de forma indireta torceram e me incentivaram a não desistir. Muito obrigada.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 VÍRUS DA HEPATITE C.....	6
1.2 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO	7
1.3 GRUPOS DE RISCO.....	9
1.4 SINTOMATOLOGIA.....	11
1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	12
1.6 PREVENÇÃO.....	12
2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	14
2.1 DIAGNÓSTICO.....	14
2.2 TRATAMENTO.....	16
2.2.1 Tratamento conforme o genótipo, carga viral ou estágio da doença.....	17
2.2.2 Condições onde o tratamento da hepatite c deve ser interrompido.....	18
2.2.3 Contra-indicações e efeitos colaterais do interferon (IFN) e da ribavirina.....	19
2.2.4 O tratamento da hepatite C na insuficiência renal.....	21
2.3 HEPATITE C E O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	22
3 CRONIFICAÇÃO	24
3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS HEPÁTICAS.....	25
3.1.1 Cirrose.....	25
3.1.2 Hepatocarcinoma.....	26
3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EXTRA-HEPÁTICAS.....	27
3.2.1 Crioglobulinemia mista.....	28
3.2.2 Líquen plano.....	30
3.2.3 Síndrome de Sjogren.....	31
3.2.4 Sialoadenites.....	33
3.2.5 Porfiria cutânea tarda.....	34
4 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

O mundo enfrenta uma verdadeira epidemia de hepatite C, o que representa um dos maiores desafios para a saúde pública mundial no atual milênio. Até 1998, registravam-se aproximadamente 170 milhões de pessoas portadoras do vírus da hepatite C (VHC) no mundo mas atualmente as cifras já superam este número. Assim, estimam-se em 200 milhões os portadores do VHC, ou cerca de 3% da população mundial infectada por esse vírus (Wasley & Alter.,2000; Terrez Speziale.,2003).

Os conhecimentos sobre a hepatite C vêm se desenvolvendo num fluxo contínuo de informações mais objetivas a partir de 1989, época em que o vírus foi clonado de uma cópia de DNA complementar, extraído do plasma de um chimpanzé infectado experimentalmente com o sangue de um portador de hepatite não-A, não-B (Choo et al., 1989). Após a clonagem foram desenvolvidos testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos anti-HCV. Esses testes permitiram constatar que o VHC era responsável por cerca de 90% dos casos de hepatite pós-transfusional e 50-70% dos casos esporádicos de hepatite não-A, não-B (hepatites sorologicamente negativas)

O vírus da hepatite C em geral não apresenta fase aguda com sintomatologia clássica, podendo passar de forma que o paciente não faça o diagnóstico neste momento e só descubra a doença vários anos depois, quando o quadro já está instalado de forma crônica.

Duas características de sua história natural conferem a hepatite C uma enorme importância médico-sanitária: o longo período em que a infecção permanece completamente assintomática, fazendo com que o indivíduo não tome conhecimento dela, e portanto, não procure atenção especializada, e a sua capacidade de tornar-se crônica em até 85% dos infectados, elevando o risco de complicações, destacando-se a cirrose e o hepatocarcinoma (Martins et al.,2005).

A despeito de toda essa importância , persiste ainda um considerável grau de desconhecimento acerca desta moléstia, tanto da população geral, como, até mesmo entre os profissionais de saúde.

Assim, este estudo está sendo desenvolvido a fim de esclarecer sobre a doença e contribuir pra disseminação de conhecimentos úteis, assim como alertar sobre a importância do rápido diagnóstico, que contribui de forma que o paciente não venha se tornar crônico e a desenvolver as possíveis manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas, que serão tratadas ao longo deste estudo.

1.1 VÍRUS DA HEPATITE C

O agente viral, o vírus da hepatite C contém uma molécula RNA de cadeia simples no seu núcleo e um envelope lipídico. O vírus pertence a família *Flaviviridae*, sendo que sua estrutura e organização guardam relação com os flavivírus e pestivírus. Entretanto o VHC tem sido classificado como um gênero a parte dentro dos *Flaviviridae* (Chairman .,1995), os hepacivírus.

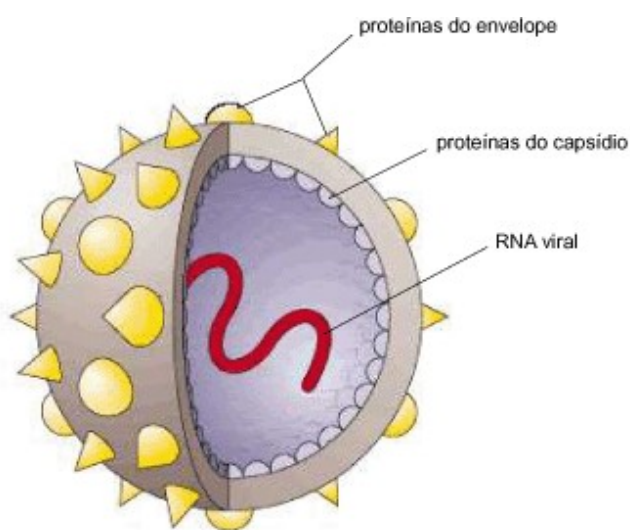


Figura 1 - O vírus da hepatite C é um vírus RNA da família flaviviridae de 50nm de diâmetro.

O genoma do VHC possui larga região de 9.300 a 9.500 nucleosídeos que codifica as informações genéticas para a replicação viral (open-reading-frame). O genoma codifica uma poliproteína que sofre posteriormente clivagem.

O produto da clivagem de poliproteínas estruturais constitui o core e o envelope, enquanto que a clivagem de poliproteína não estrutural produz as enzimas protease, helicase e RNase.

As partículas virais esféricas têm 50nm de diâmetro. O core viral é esférico e tem aproximadamente 30nm, mas ainda não foram determinados os detalhes desses virions. O virion consiste de pelo menos três proteínas: a proteína C (p19) do nucleocápside (core) e duas glicoproteínas de envelope E1 (gp31) e E2 (gp70), codificadas pela porção aminoterminal do genoma viral. O genoma codifica ainda, na terminação 3' seis proteínas estruturais (NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B).

O genoma possui regiões mutáveis (NS2/E1/E2) e outras relativamente estáveis (C/NS3/NS4/NS5). Portanto, o agente etiológico do VHC não é uma partícula homogênea, podendo apresentar uma diversidade de genótipos, os quais diferem substancialmente dos nucleosídeos.

Até nossos dias, já foram descritos nove genótipos e 76 subtipos, baseados em análise seqüencial do core. O genótipo 1b é o que representa maior virulência e pior resposta ao tratamento com interferon (Chairman., 1995).

Estudos realizados em 10 centros americanos encontraram a incidência de genótipos na população infectada assim distribuída: tipo 1-72% ; tipo 2-14%; tipo 3- 6%; tipo 4-1%; outros tipo-4%.

Não existe um sistema eficiente para o cultivo do VHC, assim não foi possível um estudo antigênico muito detalhado do vírus e não se sabe se existem diferentes sorotipos do vírus.

A grande dificuldade de estudo da hepatite C reside no fato de ser o VHC um patógeno humano, não havendo animal de experimentação ou meios de cultura que se adaptem a pesquisa, exceto o chimpanzé de custos proibitivos(Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical).

O VHC é inativado pela exposição ao calor, a 60° C, por dez horas ou a 100° C por dois minutos e é relativamente instável a temperatura ambiente.

1.2 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

A transmissão da hepatite C faz-se essencialmente por via parenteral, através do contato com sangue e hemoderivados contaminados com o vírus, colocando sob máximo risco os usuários de drogas ilícitas injetáveis, os politransfundidos, os pacientes submetidos à hemodiálise e os indivíduos que sofrem acidente perfurocortante com material contaminado (Alter .,1997; Guadagnino et al.,1995). Além do sangue, o vírus pode estar teoricamente presente em qualquer secreção orgânica, sem que tenha conhecido o potencial do risco de contágio em cada material orgânico. Recentemente, o VHC foi detectado no lúmen e na parede intestinal (Riezu-Boj et al., 1995). Estima-se que 6-8% dos casos de VHC tenham sido transmitidos por contato inter-humano não sexual e nem congênito.

A transmissão sexual do VHC é ainda questão aberta - aproximadamente 10% são pacientes com história prévia de exposição sexual com múltiplos parceiros (Alter.,1995) embora constantemente aceita muito menos provável do que a transmissão do VHB (Ordura et al.,1992; Osella et al., 1998), tem sido apontada como uma possibilidade concreta, em publicações recentes (Mesquita et al.,1992; Peneda et al., 1995).Parece que a transmissão sexual depende do genótipo envolvido, do tempo decorrido de parceria sexual, do tipo de prática e promiscuidade sexual, e da carga viral. A transmissão sexual está comprovada, principalmente no intercuro anal ou no intercuro com trauma. (Brestes et al., 1993; Daikos et al., 1994; Gordon et al., 1992; Healey et al., 1995).

A infecção pelo VHC na população com diferentes comportamentos sexuais mostrou que a prevalência em homossexuais foi de 3% (1% a 18%), e no grupo das prostitutas,a prevalência foi de 6% (1% a 19%), sendo fatores de risco o número de parceiros, o tempo de prostituição, a não utilização de preservativos, sexo com trauma e doenças sexualmente transmissíveis associadas. No grupo dos heterossexuais portadores de alguma doença sexualmente transmissíveis, a prevalência foi de 4% (1% a 10%), sendo fatores de risco o número de parceiros e a não utilização de preservativos (Maddrey et al., 1995).

As parceiras sexuais fixas de homens portadores de VHC têm cerca de 3,7 vezes mais chances de adquirir o vírus em comparação com as situações de risco (Maddrey et al., 1995).

A transmissão mãe-filho pode ocorrer com muita dificuldade. Aqui, também o genótipo viral e o grau de viremia são fatores importantes. O aleitamento materno também pode transmitir o VHC.

Estima-se que a transmissão vertical seja da ordem de 5%, podendo variar de 0% a 20% (Gibb et al.,2000; Tajiri et al., 2001). Mães co-infectadas com o HIV apresentam chances quatro vezes maiores de transmitir a hepatite C aos recém-nascidos. A viremia materna constitui o principal fator para a transmissão vertical (Okamoto et al., 2000), e o aleitamento materno não parece constituir importante fonte de transmissão da hepatite para os lactentes de mães positivas. Alguns autores sugerem que o parto oferece menores chances de contaminação (Okamoto et al., 2000), o que não tem sido confirmado por outros (Tajiri et al., 2001).

Portanto, o risco de infecção pelo VHC tende a ser mais elevado em grupos populacionais específicos, que serão tratados a seguir.

1.3 GRUPOS DE RISCO

Usuários de drogas injetáveis, a maior prevalência da hepatite C entre os usuários de drogas é atribuída ao compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, com índices altíssimos, variáveis entre 50% a 100% em alguns grupos (Heintges & Wands, 1997). A taxa de prevalência de infecção pelo VHC seis meses após o início do uso de drogas injetáveis excede a 75% (Yen et al., 2003).

Não é ainda conhecido o impacto das medidas educativas e o uso de seringas e agulhas descartáveis na redução da infecção pelo VHC entre usuários de drogas injetáveis. A prevalência de anti-HCV positivo na população que consome drogas orais e/ou por via nasal é substancialmente baixa, da ordem de 5%, embora maior que a relatada para pré-doadores de sangue. Esse fato sugere que outras vias de transmissão não parenteral deve ocorrer entre os usuários de drogas (Heintges & Wands., 1997).

Pacientes em hemodiálise, a infecção pelo VHC é freqüente entre os pacientes portadores de insuficiência renal crônica e submetidos a procedimentos dialíticos. De fato, essa população constitui, na atualidade, um dos principais grupos de risco para aquisição do vírus C, a despeito da redução do número de transfusões de sangue com o advento da eritropoietina.

Hemofílicos a mistura de doadores de plasma para a preparação dos fatores de coagulação, bem como a inexistência prévia de procedimentos potenciais descontaminantes virais, como a inativação pelo calor ou a pasteurização, levaram aos altos índices de transmissão da hepatite C em pacientes hemofílicos, relatada, até recentemente, entre 84% a 100% (Morfini et al., 1994; Mauser- Bunschoten et al., 1995).

Na atualidade a população de hemofílicos é exposta a riscos mínimos de infecção pelo VHC, em razão da utilização de procedimentos de inativação viral nas preparações de fatores de coagulação, o que certamente irá contribuir para menores índices de infecção em futuro próximo.

População encarcerada, a população encarcerada nos sistemas correcionais apresenta um risco desproporcionalmente aumentado de adquirir doenças infecciosas, incluindo as hepatites virais e outras infecções de importância em saúde pública, como o vírus do HIV, as doenças sexualmente transmissíveis e a tuberculose. A importância da inclusão dessa população específica nas medidas preventivas das doenças de base comunitária e nas estratégias de controle tem sido reconhecida pelo sistema de saúde pública e por profissionais dos sistemas correcionais de alguns países, como os Estados Unidos.

O principal fator de risco para aquisição do vírus C na população encarcerada é o uso de drogas ilícitas injetáveis, com o aumento da transmissão pela transferência de sangue contaminado no compartilhamento de agulhas, seringas e outros equipamentos utilizados por estes usuários .

Transfusionados (sangue e hemoderivados) antes de 1990, a incidência de hepatite C pós-transfusional variava entre 5% a 13%, com queda significativa para 1,5% a 9% de 1990 a 1996. Após 1990, com a introdução do teste sorológico de triagem em alguns países como os Estados Unidos, a incidência de hepatite C pós-transfusional caiu para menos de 1% mas não foi completamente eliminada em razão de o teste sorológico empregado inicialmente, o anti-HCV ELISA de primeira geração, demorar meses para detectar a viragem sorológica (Memon & Memon,2002). Hoje, o risco de contrair a hepatite C após uma transfusão são bem menores devido a utilização de marcadores sorológicos confiáveis para hepatites virais nos hemocentros, além da exclusão de pré-doadores anti-HIV positivos.

Os hemocentros brasileiros utilizam, atualmente, na triagem de pré-doadores, uma combinação de testes que incluem a alaninoaminotransferases (ALT), o VDRL, o HIV 1 e 2, o anti-HCV de terceira geração, de maior sensibilidade e especificidade, além dos testes sorológicos de detecção de hepatite B (HBsAg e anti-HBc). São excluídos da doação os indivíduos que apresentam alteração em pelo menos um desses exames.

Teoricamente, o risco de transmissão parenteral de infecções é maior no período de janela imunológica das doenças infecciosas transmissíveis,ou seja, quando um indivíduo recentemente infectado é virêmico, mas não apresenta soroconversão detectável pela pesquisa de anticorpos nos testes de triagem.

Etilistas, os dados da literatura sobre a prevalência do VHC em grupos de etilistas mostram que a doença hepática severa (esteatose hepática, hepatite crônica e cirrose) é mais prevalente do que as formas brandas em pacientes com VHC. Histologicamente observam-se lesões superpostas.

É de interesse e de significativa importância clínica o fato de a carga viral, detectada pela quantificação do HCVRNA no soro, ser substancialmente mais alta em indivíduos etilistas graves. Essa observação sugere que o álcool pode interferir na resposta imune contra o vírus C. Portanto, é importante identificar precocemente a infecção pelo vírus C nesse grupo de pacientes, em razão de efeitos aditivos que poderão resultar no agravamento mais precoce da lesão hepática (Martins et al., 2005).

Profissionais da saúde, a prevalência do VHC em profissionais da área da saúde por exposição ocupacional é variada, indo desde 2% a 20%, associando-se o risco de contágio com o tempo de serviço, procedimentos invasivos e acidentes percutâneos . Essa variação dos índices de contágio pode ser relacionada ao método empregado pra diagnóstico. Estudos de acompanhamento de acidentes percutâneos pelo método ELISA II, identificaram 6-7%, e atingindo 10% quando utilizada a reação em cadeia de polimerase PCR (Choo et al., 1989; Kiyosama et al., 1991; Mitsui et al., 1992; Zuckerman et al., 1994).

Outros grupos de risco cnstituem outras prováveis formas alternativas de contágio parenteral alguns procedimentos, como tatuagens, aplicação de *piercing*, uso de lâminas de barbear e navalhas não descartáveis, aparelho elétrico de depilação, alicates e aparatos de unhas que são utilizados em salões e não são corretamente esterilizados, uso de instrumentos contaminados para exames médicos e por dentistas.

1.4 SINTOMATOLOGIA

A hepatite C aguda apresenta sintomatologia em somente 5-10% dos casos. O período de incubação é de seis a oito semanas (variando entre 2 a 26 semanas), dependendo da carga viral adquirida (Poel, C., 1994).

No quadro clínico agudo o paciente apresenta icterícia, colúria, acolia fecal, hiporexia, astenia e febre. Contudo, há algumas características que podem ser observadas neste tipo de hepatite como: índices de aminotransferases e bilirrubinas são menos proeminentes em comparação às hepatites A e B (Focaccia, R et al., 1994).

No quadro clínico da infecção crônica o cansaço fácil e a adinamia são sintomas mais encontrados. As aminotransferases mostram-se oscilantes ou pouco elevadas, intercaladas com períodos de normalidade.

Alguns sinais e sintomas específicos a função hepática aparecem somente em fases avançadas da doença, são eles: icterícia evidente, ascite, varizes no esôfago e sangramento digestivo alto (Hiramatsu et al., 1992). Medidas de albumina sérica e atividade de protrombina são melhores que as aminotransferases como parâmetros evolutivos da doença, indicando alterações de síntese hepática. A biópsia é , até agora, o melhor exame para avaliar o estágio evolutivo e atividade da injeção no paciente portador crônico do VHC.

1.5 EPIDEMIOLOGIA

O VHC apresenta distribuição universal. O índice de prevalência varia de acordo com o genótipo viral mais freqüente e entre diferentes extratos e grupos sociais.

A distribuição do vírus da hepatite C difere consideravelmente. Alguns genótipos do VHC (tipos 1a, 1b, 2a e 2b) têm distribuição em todo mundo, outros tipos, como 5a e 6a, são somente encontrados em regiões geográficas específicas como África do Sul e Hong Kong respectivamente (Burk et al., 1993; Ohno et al., 1994; Zeuzem et al., 1995).

Através de estudos observou-se baixas prevalências de hepatite C no Reino Unido e Escandinávia (0,01-0,1%), prevalências ligeiramente mais altas ocorrem nas Américas, Europa Ocidental, Austrália, Nova Zelândia e África do Sul (0,2% a 0,5%) Prevalências intermediárias (1% a 5%) são reportadas no Leste Europeu, no Mediterrâneo e na Índia, enquanto as maiores prevalências têm sido observadas no Egito (51%) e no Gabão (22%) (Memom & Memom, 2002).

No Brasil, segundo informações do relatório da Sociedade Brasileira de Hepatologia (1999), os estudos de prevalência em candidatos a doação de sangue, através do teste de triagem anti-HCV, demonstraram variações entre as regiões brasileiras. A menor prevalência foi observada na região Sul (0,65%), enquanto prevalências moderadas foram encontradas nas regiões Centro-Oeste (1,04%), Nordeste (1,19) e Sudeste (1,43%). Alta prevalência (1,6% a 3,5%) foi reportada na região norte. Portanto, estima-se uma prevalência moderada para as principais regiões brasileiras, observando-se alta prevalência somente em alguns Estados, como o Pará (2,0%) e o Rio de Janeiro (2,6%). Contudo, uma prevalência muito alta foi relatada no Acre (5,9%), a maior entre todos os estados brasileiros.

1.6 PREVENÇÃO

A prevenção da hepatite C faz-se a partir das seguintes iniciativas:

- Uso de preservativos nas relações sexuais
- Uso de normas adequadas de biossegurança para procedimentos cirúrgicos e odontológicos
- O não compartilhamento de objetos de uso pessoal (escovas de dente, lâminas de barbear, alicate de unha, aparelho de depilação, etc) e dos materiais utilizados para uso de drogas injetáveis e inaláveis

- Controle e seleção de doações de sangue
- Aplicação de *piercing* e/ou tatuagens com materiais descartáveis ou propriamente esterilizados.

2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

2.1 DIAGNÓSTICO

O teste sorológico de hepatite C, rotineiramente utilizado desde o início dos anos 90, é um teste imunoenzimático (ELISA) para detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-VHC), que adquiriu maior sensibilidade e especificidade ao passar de testes de primeira para segunda e terceiras gerações (ELISA I ou ELISA II). Embora extremamente útil para o diagnóstico das hepatites crônicas, especialmente nos pacientes com alterações de transaminases e epidemiologia sugestiva de VHC, o ELISA costuma apresentar resultado negativo nos primeiros meses após a contaminação, dificultando o diagnóstico etiológico nas fases iniciais da hepatite aguda pelo VHC ou mesmo falseando um resultado negativo em doadores de sangue contaminados. Por outro lado, persiste a possibilidade de resultado falsamente positivo em doadores de sangue ou qualquer grupo de indivíduos com baixo valor preditivo de contaminação pelo VHC.

Assim sendo, nos casos ou grupos com valor preditivo alto para infecção pelo VHC, a reatividade dos teste pelo ELISA possui valor diagnóstico definitivo. Na dúvida, porém, é possível requisitar testes confirmatórios do ELISA, como Imunoblot (RIBA e INNOLIA). A realização desses testes revela-se particularmente útil no descarte de falsos-positivos em populações de baixo risco (Gretch., 1997).

As técnicas de biologia molecular, para detecção direta do RNA do VHC, embora menos acessíveis, mais complexas e onerosas, ganharam espaço e se firmaram como necessárias para confirmação diagnóstica. Elas são particularmente úteis para comprovar a presença de viremia nas exposições recentes, fases iniciais da hepatite aguda, nos imunossuprimidos assim como em pacientes de risco com reatividade para anti-VHC e ALT normal.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma das técnicas de biologia molecular mais utilizadas, que amplifica parte do genoma do vírus, sendo extremamente sensível. No entanto, devido a problemas de especificidade e precisão, apresentaram porcentagens significativas de erros em estudos duplo-cegos (Zaaijer et al., 1993). Outra variante técnica é aquela que, em vez de parte do genoma viral amplifica-se o sinal de sua presença, conhecida como *branched DNA* (BDNA), muito mais reprodutíveis, porém menos sensíveis do que a PCR. Assim, nas cargas virais altas as quantificações pelo BDNA mostram-se mais reprodutíveis do que pela PCR, embora essas últimas sejam mais sensíveis, podendo

diagnosticar pequeno número de cópias (acima de 500 ou 2000 cópias), sendo por isso preferidas pela maioria dos investigadores.

Para confirmação diagnóstica da hepatite C aconselha-se a determinação qualitativa do RNA-VHC, de preferência pelo método da PCR. As determinações quantitativas (carga viral), por outro lado, mostram-se muito interessantes antes do início do tratamento, juntamente com a determinação do genótipo, para definir-se a duração do tratamento. Elas também são utilizadas para monitorar a resposta terapêutica ou para acompanhamento de casos não tratados.

O desenvolvimento de testes imunoenzimáticos para detecção do antígeno *core* do VHC apresenta como principal vantagem sua realização em laboratórios não-especializados, com diminuição de custos e a possibilidade de substituir a complexa determinação do RNA-VHC. Os testes de primeira geração foram aperfeiçoados, aumentando a sensibilidade e simplificando as etapas de pré-testes da amostra, podendo vir a ser utilizados em breve. Estudos recentes mostram detecção precoce do antígeno *core* na hepatite C aguda, correlação significativa entre seus níveis e aqueles do RNA-VHC nas hepatites crônicas e durante o seu tratamento (Tanaka., 2000).

A biópsia hepática é um procedimento de diagnóstico de grande valor no paciente com VHC. Sua importância está no fato de confirmar o diagnóstico de hepatite crônica, avaliar o grau e o estadiamento da doença, além de excluir ou detectar a presença de outras doenças. No entanto, não deve ser desconsiderado que a mesma apresenta morbi-mortalidade, a despeito dos riscos serem mínimos. Para tanto deve ser realizada sempre em ambiente hospitalar, com período mínimo de observação de 6 horas. Outros fatores limitantes são erros de amostragem e a variação inter e intra-observador. Assim, é fundamental que seja avaliada a qualidade do material a ser examinada. É desejável um fragmento de 1,5 cm e com 6 ou mais espaços porta. A biópsia hepática, quando por via laparoscópica, deve ser preferencialmente por agulha.

A biópsia hepática, nos pacientes com doença crônica, é o padrão ouro para o estadiamento. Entende-se que a mesma possa ser realizada independentemente dos níveis de aminotransferases. Nos pacientes jovens com aminotransferases persistentemente normais pode ser necessária, uma vez que, em regra, este prescindem de tratamento. Da mesma forma, é desnecessária em pacientes com quadro clínico, laboratorial e ecográfico de cirrose.

Em pacientes com genótipo 2 ou 3 com aminotransferases alteradas não houve consenso de dispensar a biópsia hepática para indicação de tratamento, quando IFN (interferon) for convencional (aceitação 46%) ou peguilado (aceitação 44%). Também não

houve consenso para indicar biópsia hepática em pacientes jovens com aminotransferases persistentemente normais (aceitação 48%) (Sociedade Brasileira de Hepatologia- Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C., 2005).

2.2 TRATAMENTO

Os interferons foram os primeiros agentes empregados para o tratamento da hepatite C. Com ação antiviral, mas também imunoestimuladora, amplificando a resposta imune T específica (linfócitos T citotóxicos) e não específica (células natural Killer), os interferons são glicoproteínas produzidas pelos leucócitos em resposta à infecção viral. São comercialmente manufaturados por cultura celular ou tecnologia recombinante e se tornaram a base do tratamento da hepatite C a partir do início da década de 1990. Apesar dos baixos índices de resposta terapêutica inicial, próximos de 10%, com o interferon utilizado inicialmente em monoterapia e em curta duração no tratamento da hepatite C crônica (Hoofnagle et al., 1986, Davis et al., 1989), seu emprego tornou-se notório por representar a primeira cura de uma hepatite viral crônica (Davis, 2003). Em seguida, o interferon utilizado por 12 meses levou a uma discreta melhora terapêutica (Poynard et al., 1996).

Recentemente o maior avanço no tratamento da hepatite C foi a adição da ribavirina, um análogo guanosídeo sintético, ao interferon (Patterson & Fernandez- Larsson, 1990), o que aumentou os índices de resposta virológica para cerca 40% (McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998). Outro grande recurso no tratamento da hepatite C crônica foi a introdução dos interferons peguilados, com modificações na farmacocinética que resultaram em ação mais prolongada, aumentando o tempo de atuação da droga, com melhora expressiva nas chances de cura da infecção. Além disso, sua administração, comparada ao interferon convencional, foi facilitada, com o uso de apenas uma injeção semanal (Manns et al., 2001; Fried et al., 2002).

A definição de quais pacientes portadores de hepatite C crônica devem ser tratados permanece em discussão.

A decisão terapêutica deve ser individualizada e baseada na clara compreensão e no conhecimento dos seguintes aspectos:

- A epidemiologia e a história natural da hepatite C crônica;
- Os fatores que influenciam a resposta terapêutica;
- O comprometimento do paciente e do médico na monitorização da tolerância e resposta ao tratamento;

- Os benefícios individualizados do tratamento;
- O risco potencial dos efeitos colaterais e eventos adversos comparados às vantagens do tratamento.

Além disso, devem-se identificar os fatores reconhecidos como promotores de fibrose hepática, incluindo a etnia, o tempo de infecção, a obesidade, o consumo de álcool, o hábito de fumar, a coinfeção com o vírus da hepatite B ou o HIV (Freeman et al., 2003), e atuar naqueles passíveis de modificação, com o objetivo de prevenir o agravamento da doença e melhorar as chances de resposta terapêutica.

De acordo com o Consenso Sobre Conduitas nas Hepatites Virais B e C realizado em agosto de 2005, a princípio, os pacientes que devem ser tratados são todos aqueles que apresentarem na histologia atividade necro-inflamatória moderada ou severa e expansão fibrosa portal, bem como aqueles que apresentarem estadiamento igual ou superior a F2 (pelas classificações SBH/SBP ou METAVIR), independentemente do grau de atividade. Aqueles com manifestações extra-hepáticas, comprovadamente relacionadas ao VHC podem ser tratados independentemente do resultado da biópsia.

Nos pacientes em que não foi recomendado o tratamento, o seguimento deve ser realizado com biópsia hepática a cada 3-5 anos, para avaliar a progressão da doença. Paralelamente, estes pacientes devem ser avaliados clinicamente, no mínimo três vezes ao ano.

Os atuais consensos nacional e internacional reiteram que o principal objetivo do tratamento é prevenir a cirrose e suas complicações. Assim, deverão ser elegíveis para o tratamento os pacientes com HCV RNA detectável no soro que apresentam pelo menos inflamação moderada ou fibrose periportal na biópsia hepática. Outros fatores, como a idade, as condições comórbidas, as coinfeções, o uso de drogas ilícitas, os distúrbios neuropsiquiátricos e a doença hepática avançada, devem ser cuidadosamente considerados na decisão terapêutica, em razão do seu potencial para afetar a segurança e a eficácia do tratamento.

Contudo, esses fatores não devem ser considerados, em princípio, contra-indicações rígidas ao tratamento, devendo a avaliação ser individualizada e crítica.

2.2.1 Tratamento conforme o genótipo, carga viral ou estágio da doença

Nos pacientes com genótipo 1, o tratamento idealmente estabelecido é aquele realizado com PEG-IFN (interferon peguilado) e ribavirina, por um período de 48 semanas.

Nestes casos, é de importância que seja avaliada a resposta virológica precoce (RVP) na décima segunda semana. Nos pacientes em que não houver negatificação do RNA VHC ou queda de 2 log na carga viral, o mesmo deve ser interrompido. É imprescindível para a avaliação da queda da carga viral que a técnica da quantificação do RNA VHC seja padronizada, incluindo emprego do mesmo tipo de ensaio em ambas avaliações, expressas em valores absolutos. Naqueles em que só houve queda da carga viral neste período e não houve negatificação do RNA VHC, deverá ser realizada determinação quantitativa do RNA VHC na 24^o semana, e se positiva o tratamento deve ser interrompido.

Nos pacientes com genótipo 2 e 3 o tratamento pode também ser realizado com IFN convencional e ribavirina. O tempo de tratamento deverá ser de 24 semanas. Naqueles em que for utilizado PEG-IFN e ribavirina, não houve consenso que a negatificação do RNA VHC na quarta semana, possibilite a conclusão do tratamento em 12 semanas. Para os paciente genótipo 2 e 3 com cirrose hepática, em que o RNA VHC for positivo na 24^o semana também não houve consenso em estender o tratamento para 48 semanas.

A dose dos medicamentos independe da carga viral, no entanto, nos pacientes com genótipo 2 e 3 a dose de ribavirina pode ser de 800 mg/dia, naqueles pacientes que utilizam IFN-PEG.

É fundamental a adesão do paciente ao tratamento, devendo o mesmo utilizar no mínimo 80% do tempo previsto para o término do tratamento.

É importante que o paciente seja conscientizado de fatores que influenciam na resposta terapêutica, citados acima.

Nos pacientes com aminotransferases normais, os critérios de tratamento devem considerar estadiamento histológico igual ou maior do que F2 nas classificações SBH/SBP ou METAVIR.

Nos pacientes com aminotranferases normais em que houver indicação de tratamento, devem ser seguidos os mesmos preceitos anteriores. (Consenso sobre Conduitas nas hepatites B e C.Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2005)

2.2.2 Condições onde o tratamento da hepatite c deve ser interrompido

A decisão de interromper o tratamento decorre de duas circunstâncias: 1) ausência de resposta virológica precoce (RVP) na 12^o semana de tratamento de PEG-IFN e ribavirina em pacientes com genótipo 1 e persistência do RNA do VHC na 24^o semana naqueles indivíduos

nos quais só houve queda da carga viral na 12ª semana; 2) Surgimento de efeitos colaterais intoleráveis ou que coloquem em risco a vida do paciente.

A maioria dos pacientes com genótipos 2 e 3 obtém RVP. Tem sido considerada desnecessária, portanto, a verificação de carga viral na semana 12 nestes pacientes.

Os efeitos adversos que mais frequentemente obrigam a redução ou suspensão das doses dos antivirais são: leucopenia acentuada (contagem de neutrófilos < 750 células/mm³); anemia com hemoglobina abaixo de 10 g/dl, plaquetopenia (menor que 50.000/mm³) e depressão grave. (Consenso sobre Condutas nas hepatites B e C. Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2005)

2.2.3 Contra-indicações e efeitos colaterais do interferon (IFN) e da ribavirina

As contra-indicações ao uso do IFN podem ser absolutas ou relativas, não havendo consenso entre os autores. Estados depressivos, por exemplo, são considerados por muitos como contra-indicação absoluta, pela tendência suicida embutida nesses quadros. Para outros, ela seria uma contra-indicação relativa, desde que monitorada adequadamente por psicoterapeutas. Já as psicoses graves ou convulsões incontroláveis constituem contra-indicações absolutas. Neutropenia e/ou plaquetopenia também representam contra-indicações, já que a medicação irá acentuar essas alterações. Nos casos leves, entretanto, é possível iniciar o IFN com avaliações seriadas e redução de doses, sempre que necessário. Durante o tratamento, deve-se procurar manter a contagem de neutrófilos acima de 1000/mm³ e de plaquetas acima de 40.000/mm³. A cirrose descompensada também constitui contra-indicação ao uso de IFN, assim como o transplante de órgãos, particularmente de rins. Mesmo no transplante hepático, quando há recidiva da hepatite C, o uso de IFN tem sido questionado pelas possibilidades relatadas de rejeição.

Outras contra-indicações revelam-se relativas como etilismo atual ou continuidade do uso de drogas ilícitas. Quando da concomitância de doenças auto-imunes o uso de IFN costuma ser deletério, devendo portanto ser indicado com muito critério. O *diabetes mellitus*, doença freqüente e muitas vezes associada a hepatite C, pode piorar durante o uso de IFN ou ser desencadeado pelo mesmo. Portanto a conduta mais adequada é não iniciar o IFN antes de conseguir um bom controle do diabetes, que deve ser monitorado durante todo o tempo de tratamento de hepatite C.

A idade do paciente, ou seja acima de 65-70 anos pode ser um fator de dúvida e a conduta deve ser tomada caso a caso. Para a população infantil, abaixo de 15 anos, também não existe consenso.

Diferentes estudos controlados mostram eficácia do IFN semelhante àquela dos adultos, porém com efeitos colaterais peculiares à faixa etária, não sendo conhecidos seus efeitos sobre o crescimento. Pelo curso benigno e prolongado da doença, o acompanhamento clínico constitui a conduta mais aceita. Nos casos mais avançados o tratamento deve ser realizado em centros especializados, de preferência como parte de ensaios clínicos controlados (Schiff et al., 1999).

Com o uso da medicação os sintomas neuro-psicológicos podem se acentuar: irritabilidade, desânimo emocional, depressão, etc. Deve-se ainda cuidar de eventuais alterações auto-imunes, tanto para o lado do diabetes, como da função tireoidiana, podendo ocorrer tanto hipo como hipertireoidismo. A queda de cabelos é dose dependente, não sendo muito intensa nas doses habituais de 3 milhões de unidades, 3 vezes por semana.

Outros sistemas orgânicos podem ser alterados com o uso contínuo de IFN produzindo, mais raramente, alterações dermatológicas, cardio-vasculares, pulmonares, renais, auditivas ou oftálmicas (Chutaputti et al., 2000).

A ribavirina, atualmente usada em concomitância com o IFN para maior eficácia terapêutica, também apresenta contra-indicações específicas. Quando administrada por via oral, os estudos farmacocinéticos recentes demonstram que ela é transportada para o interior de todos os tipos de células do corpo, inclusive óvulos e espermatozoides. Seu metabolismo intracelular inclui etapas de fosforilação para posterior eliminação, com meia-vida aproximada de 300 horas, após múltiplas doses. Dessa forma, os conhecidos efeitos teratogênicos da droga só cessam 6 meses após sua descontinuidade. As pessoas em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais seguros, tanto no sexo masculino como feminino durante todo o tratamento e 6 meses após o mesmo (Glue., 1999). É de responsabilidade do médico averiguar se o paciente tem condições de seguir essa importante orientação.

O uso de ribavirina leva, freqüentemente, à anemia de padrão hemolítico. Sabemos hoje que isto deve-se à maior permanência da droga nos eritrócitos que por serem desprovidos de núcleo tornam-se muito lentos em realizar o processo de fosforilação necessário para sua eliminação, provocando assim hemólise extravascular (Jarvis SM et al., 1998). Desta forma, casos com anemia de base ou com hemoglobinopatias constituem contra-indicação ao uso de ribavirina. Também as doenças cardíacas impedem o uso da droga, assim como a hipertensão arterial grave. Como a eliminação da ribavirina se faz por via renal os casos de insuficiência

renal ou rebaixamento do *clearance* de creatinina <50ml/minuto sofrem sérias restrições. O medicamento pode ser ingerido com alimentos, inclusive ricos em lipídios, mas ocorre redução de sua biodisponibilidade em casos de uso associado a anti-ácidos (Glue., 1999).

O principal efeito colateral da ribavirina é a anemia de padrão hemolítico, que se desenvolve nas primeiras 4 semanas de sua administração, sendo dose-dependente. Sempre que os níveis de hemoglobina caírem abaixo de 10g% faz-se necessária a diminuição de doses ou sua suspensão, conforme o caso clínico. Outros efeitos colaterais, pouco específicos, costumam ser leves e raros: cansaço, cefaléia, insônia, náuseas, congestão nasal, faringite, tosse e prurido.

2.2.4 O tratamento da hepatite C na insuficiência renal

O diagnóstico da infecção aguda pelo VHC é muito importante, pois o tratamento reduz o risco de cronificação. Geralmente assintomáticos, com elevações modestas de aminotransferases e anti-HCV nem sempre positivo, torna-se necessário confirmar precocemente a presença de viremia em pacientes hemodialisados, através da pesquisa do RNA do VHC. Estes pacientes com hepatite aguda por VHC não necessitam de biópsia hepática para indicação de tratamento.

Na infecção crônica, a maioria dos pacientes apresenta níveis normais ou pouco elevados de ALT e o anti-HCV por teste de terceira geração é positivo na grande maioria dos casos. A viremia intermitente dos renais crônicos torna necessária a repetição da pesquisa do RNA VHC, quando negativa inicialmente. A biópsia hepática é importante para definição da conduta terapêutica, além de identificar outras possíveis causas de elevação de aminotransferases.

É fundamental que o tratamento seja realizado antes do transplante renal, já que o IFN é contra-indicado após o mesmo, por induzir rejeição em 15% a 40% dos casos.

Nos pacientes não respondedores ao tratamento pré-transplante e naqueles que recidivaram, a liberação para o transplante vai depender da gravidade da doença hepática.

Em renais crônicos, com doença descompensada, está indicado o transplante combinado fígado e rim.

A gravidade da hepatite C é avaliada por biópsia hepática sempre que ocorre elevação da ALT. Havendo gravidade histológica e HCV-RNA positivo, o tratamento com ribavirina tem sido realizado, a despeito da falta de estudos conclusivos. Nos casos de hepatite colestática grave (fibrosante ou não) pode ser indicado o uso de IFN associado à ribavirina,

mesmo com risco de rejeição do enxerto (Sociedade Brasileira de Hepatologia- Consenso 2005).

2.3 HEPATITE C E O TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante de fígado é o tratamento de escolha para hepatite C aguda fulminante (embora rara), crônica em fase de cirrose avançada (com encefalopatia hepática, ascite refratária, hemorragia digestiva de difícil controle por varizes e/ou por episódio de peritonite bacteriana espontânea) ou na presença de hepatocarcinoma.

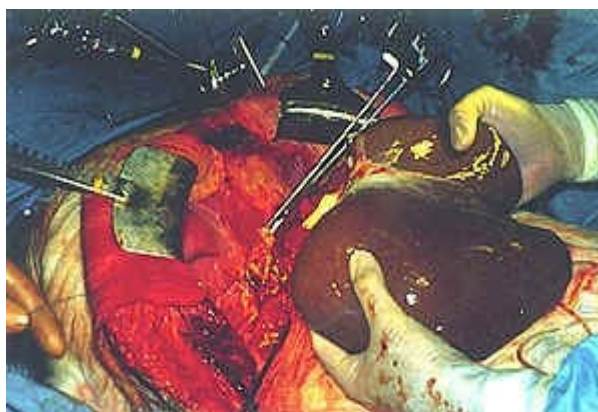


Figura 2: transplante hepático

A recorrência da infecção pelo vírus C no pós-operatório do transplante hepático (TH) ocorre em 95% a 100% dos pacientes. O curso clínico da infecção por VHC no pós-operatório é variável. Hepatite aguda com necrose hepatocelular lobular pode ocorrer, habitualmente, um a três meses pós-TH, associada a elevações discretas a moderadas de aminotransferases e bilirrubina inferior a 6mg/dl. Progressão para hepatite crônica é observada em 35% a 80% dos pacientes, com evolução para cirrose hepática em 30% dos casos após 5 anos do TH. É importante ressaltar que 42% a 62% desses indivíduos apresentam descompensação da doença, respectivamente, um a três anos após o diagnóstico de cirrose e que 10% a 25% deles falecem de insuficiência hepática ou requerem retransplante. Os principais fatores de risco associados a maior progressão da hepatite C crônica pós-TH foram: idade do doador e do receptor, sexo feminino, gravidade da doença no pré-operatório, raça não caucasiana, carga viral elevada no pré-transplante e precocemente no pós-transplante do TH, co-infectado com HIV, transplante realizado em data recente entre outros fatores.

O diagnóstico de recorrência da hepatite C pós-transplante, deve ser baseado nas alterações histológicas obtidas por biópsia hepática. Biópsias protocolares anuais por um período mínimo de cinco anos devem ser recomendadas para avaliação de progressão da hepatite C no pós-operatório de transplante hepático.

As principais estratégias para prevenção e tratamento de recorrência de hepatite C pós-TH incluem tratamento pré-transplante, tratamento preemptivo, tratamento na hepatite aguda e na recorrência de hepatite crônica

3 CRONIFICAÇÃO

Cronificação da Hepatite C, manifestações de agressão hepatocelular, traduzidas, sobretudo, por elevação de níveis séricos de aminotransferases persistindo por 6 ou mais meses ou quando não há cura espontânea nos primeiros meses, conduzem ao diagnóstico de hepatite crônica.

Sabemos hoje que a hepatite C compete com a doença hepática alcoólica como a maior causa de doença crônica do fígado, podendo ser a vencedora em várias áreas geográficas.

As altas porcentagens de cronicidade da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma, assim como o fato de ser mais frequentemente etiologia diagnosticada em casos de transplante hepático, fazem com que constitua grave problema de saúde pública.

A infecção aguda pelo VHC na maioria da vezes cursa assintomaticamente e sem icterícia. No momento, 50-80% desses pacientes evoluem para hepatite crônica, metade dos quais não manifesta sintomas. A outra metade apresenta sintomas inespecíficos como astenia, mal-estar geral e náuseas (Dani., 2001).

A história natural da Hepatite C tem sido relatada de formas variáveis, como doença que progride para a cirrose e suas complicações, após cerca de 20 anos de infecção, ou apenas como infecção de evolução benigna e não progressiva, em sua maioria. Essas discrepâncias são atribuídas a fatores como grande heterogeneidade na gravidade e na evolução da infecção crônica e aos possíveis co-fatores que influenciam no curso e progressão (Martins, R.T et al., 2005).

Estudos clínicos da década de 70 documentaram formas crônicas persistentes e formas mais agressivas de hepatite crônica ativa em muitos pacientes com hepatite pós-transfusional, embora a impressão inicial tenha sido de que a hepatite viral crônica fosse relativamente benigna.

Em estudos de vários autores, o sexo feminino tem mostrado menor probabilidade de evoluir para formas crônicas de hepatite em comparação com o sexo masculino (Brester et al., 1993; Main., 1995). Nos pacientes com hepatite crônica persistente seguidos por 11 anos, a progressão para a forma histológica mais severa ocorreu em 50% dos casos (Maddrey et al., 1995; Tremolada et al., 1992). Nos pacientes com forma leve de hepatite crônica seguidos por nove anos, a progressão histológica para formas mais severas ocorreu em 63%; dos pacientes que iniciaram a doença com formas severas, cerca de 71% desenvolveram cirrose durante os primeiros sete anos de seguimento (Maddrey et al., 1995) . O percentual de progressão da

doença em casos de hepatite crônica ativa leve é de 41% a 42% ao ano, de 7% ao ano para as formas em estágio moderado e um pouco mais de 10% para as formas severas de hepatite crônica ativa (Maddrey et al., 1995). Alguns pacientes podem desenvolver rapidamente hepatite crônica de grau severo e cirrose logo nos primeiros anos (um a dois anos) após quadro clínico de infecção aguda. Alguns fatores que influenciam na evolução para cronicidade e a severidade da doença são:

- Idade em que ocorre a infecção: pacientes idosos manifestam doença hepática severa mais rapidamente do que pacientes jovens
- Duração de tempo da infecção: longa duração está associada com doença hepática severa e avançada
- Presença de doenças associadas : hepatite B, HIV, hepatotoxicidade induzida pelo álcool, deficiência de alfa-1-antitripsina e provavelmente hemocromatose
- Estado imunológico : a doença progride mais rapidamente em pacientes imunodeficientes
- Genótipo do VHC : o genótipo 1b está associado com doença severa e hepatocarcinoma (Mazzaferro et al., 1996; Sherlock et al. 1995). A associação do genótipo com a severidade da VHC revela que menos de 30% dos casos de VHC por genótipo 1b têm lesão de grau leve, 50% hepatite crônica ativa, 60% apresentam cirrose e 75% dos casos, incluindo os três grupos, apresentam hepatocarcinoma (Maddrey et al., 1995) .

3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS HEPÁTICAS

3.1.1 Cirrose

A característica mais notável da infecção pelo VHC é a sua tendência à cronificação. Dos infectados, aproximadamente 20% evoluem para cirrose .Raros pacientes evoluem rapidamente para a doença hepática progressiva em menos de cinco anos.

A evolução para cirrose, quando ocorre, tende a ser lenta. Ela leva de 25 a 30 anos, embora tal período possa ser bem mais curto, de 5 a 10 anos, em pacientes imunodeprimidos, alcoolistas, coinfectados pelo HBV ou pelo HIV e no pós-transplante hepático (Lauer & Wlaker., 2001).

No início, a cirrose pode ser silenciosa (cerca de 40% dos casos). Os sintomas mais comuns são fraqueza, fadiga, perda do apetite, emagrecimento, hematomas e sangramentos espontâneos, irregularidade menstrual, icterícia (pele e olhos amarelados, pelo acúmulo de bile no sangue) e dificuldade de manter a concentração. Também podem ser mais graves, como o coma, vômitos com sangue e acúmulo de líquido no abdômen.

A cirrose é o estágio mais avançado da fibrose hepática. Uma vez instalada, os pacientes estão sujeitos às complicações de insuficiência hepática e da hipertensão portal, sendo principais a ascite, o sangramento por varizes de esôfago, as infecções, o carcinoma hepatocelular e as conseqüências da disfunção da síntese hepática. A progressão para a insuficiência hepática ocorre em cerca de 30 % dos pacientes após 10 anos de evolução.



Figura 3: Cirrose- face anterior do fígado com hepatite C

3.1.2 Hepatocarcinoma

Pacientes portadores de cirrose hepática parecem ter um risco anual para hepatocarcinoma (HCC) de aproximadamente 3% (Jeng et al., 1995; Okuda., 1992; Satio et al., 1991; Shimotohno., 1993; Simonetti et al., 1992).

O HCC é uma complicação devastadora da infecção crônica pelo VHC. Ocorre invariavelmente após a cirrose instalada.

O hepatocarcinoma surge do mesmo processo de destruição e multiplicação de células que leva à cirrose, através de mecanismos não bem esclarecidos.

O HCC é um tumor altamente maligno, que dobra seu volume a cada 180 dias em média. Mesmo em seu estágio inicial, ou seja, um tumor pequeno, localizado em um fígado com bom funcionamento, dá ao seu portador apenas cerca de oito meses de vida após ser

encontrado, se não realizado nenhum tratamento. No estágio mais avançado, a previsão média é de menos de três semanas de vida após o diagnóstico. Daí a necessidade do diagnóstico precoce do hepatocarcinoma quando este ainda tem boas opções de tratamento e chance de cura.

Como ocorre na grande maioria das vezes em uma população definida, os portadores de cirrose, é de fundamental importância que as pessoas sejam acompanhadas rotineiramente por um especialista habituado ao diagnóstico deste tipo de câncer ainda em suas fases iniciais. O método mais recomendado para isso é a ultrassonografia abdominal periódica e exames de sangue, onde são procurados substâncias que costumam ser produzidas pelas células cancerosas. As mais utilizadas são a alfa-fetoproteína e o PIVKA II.

Há evidências experimentais sugestivas de que o VHC seja potencialmente carcinogênico. Tem-se sugerido, também, que o desenvolvimento do tumor se inicia com a transformação displásicas de alguns hepatócitos, resultando no aparecimento de um nódulo displásico e, em seguida, no HCC. Alguns autores sugerem que certos fatores, como o uso de álcool e a co-infecção com o vírus da hepatite B (Tagger et al., 1999) e a sobrecarga de ferro (Turlin et al., 1995) aumentam o risco de desenvolvimento do HCC.

3.2 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EXTRA-HEPÁTICAS

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C tem sido associada a pelo menos 36 manifestações extra-hepáticas já descritas (Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos, Anemia aplástica, Anemia hemolítica autoimune, tireoidite autoimune, Síndrome da fadiga crônica, Síndrome de Behçet, aterosclerose carotídica, Síndrome de CREST, dermatomiosite, diabetes mellitus, fibromialgia, Síndrome de Guillain Barre, cardiomiopatia hipertrófica, hipercolesterolemia, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática, deficiência de IgA, líquen plano, MALToma, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite membranosa, crioglobulinemia mista, úlcera de córnea de Mooren, mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin, deficiência neurocognitiva, pancreatite, poliarterite nodosa, porfiria cutânea tarda, artrite reumatóide, sialoadenite, Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, uveíte, macroglobulinemia de Waldenstrom) a maioria doenças autoimunes (Agnello & De Rosa., 2004). Tem-se descrito a ocorrência de manifestações extra-hepáticas em 31% a 69% dos pacientes infectados pelo VHC, sendo a maioria em relatos isolados de casos. Os principais fatores de risco para o aparecimento dessas manifestações são:

idade avançada, o sexo feminino e a presença de fibrose hepática acentuada (Galli, 1995; Cacoub et al., 1999; Agnello, 2004; Sene et al., 2004; Ward et al., 2004).

Acredita-se que as infecções virais possam servir de “gatilhos” para desencadear doenças auto-imunes. Essa é a base científica para indicar a pesquisa do vírus C em pacientes com crioglobulinemia positiva, vasculites leucocitoclásticas, miopatias inflamatórias, entre outras doenças auto-imunes (Nocent et al., 2003; Killenberg, 2000; Buskilla, 2000).

O escape do VHC do sistema imune do hospedeiro, em razão das mutações que ocorrem no envelope protéico viral, tornando-o mais resistente à destruição pelo sistema imune e facilitando a infecção crônica, tem sido a explicação mais aceita para o aparecimento de manifestações extra-hepáticas (Agnello & De Rosa, 2004; Sène et al., 2004).

Essas manifestações são mais frequentemente encontradas nos portadores de fibrose hepática avançada ou cirrose (Kayali et al., 2002).

3.2.1 Crioglobulinemia mista

A crioglobulinemia mista (CM) é a manifestação extra-hepática mais bem documentada relacionada a hepatite C. As crioglobulinas são imunoglobulinas circulantes que se precipitam reversivelmente em baixas temperaturas.

A prevalência da crioglobulinemia nos portadores de infecção pelo vírus C é variável, entre 5% a 90%, sendo usualmente maior que 40%. Essa variabilidade pode ser explicada pelas variações nas populações estudadas, diferenças genéticas, peculiaridades de cada genótipo viral e também por fatores ambientais.

As crioglobulinas são classificadas em três grupos: O tipo I tem IgM monoclonal. O tipo II tem IgM monoclonal com atividade do fator reumatóide e IgG policlonal. O tipo III tem IgM policlonal com atividade de fator reumatóide e IgG policlonal. Os tipos II e III são as crioglobulinemias mistas. Estes dois tipos podem ser observados em pacientes portadores de VHC (Maddrey et al., 1995).

A presença de crioglobulinemia mista pode estar ligada à ocorrência de neoplasias hematológicas malignas, infecções e doenças auto-imunes. A ocorrência de crioglobulinas circulantes não é, por vezes, acompanhada de manifestações clínicas. Estas, quando presentes, se caracterizam pela tríade que inclui artralgia, mialgia e púrpura palpável. Outras condições, com maior gravidade como fenômeno de Raynaud, glomerulonefrite membranoproliferativa, neuropatia periférica e síndrome *sicca* podem estar presentes. Contudo sabe-se hoje que essa

tríade clássica ocorre apenas na minoria de pacientes, sendo mais comum a ocorrência de manifestações heterogêneas de vasculite sistêmica (Mayo, 2002; Agnello & De Rosa, 2004).

A vasculite cutânea manifesta-se mais frequentemente pela púrpura cutânea palpável, a mais prevalente das manifestações vasculíticas (30% a 100%), que pode ser precedida pela sensação de queimação cutânea. Em geral o quadro inicia-se nos membros inferiores, podendo se estender ao abdome e menos frequentemente, pelo tronco e membros superiores, sendo a face sempre preservada. As lesões mais comuns são petéquias ou pápulas que se apresentam com aspecto necrótico, ou ainda máculas e nódulos dérmicos. Persistem por 3 a 10 dias, deixando uma pigmentação escura residual. A biópsia cutânea confirma o diagnóstico de vasculite, em geral leucocitoclásticas não específica, envolvendo vasos de pequeno calibre, com infiltrado misto composto predominantemente de células mononucleares nas paredes dos vasos.

A artralgia é uma queixa freqüente em cerca de 23% a 83% dos pacientes infectados pelo VHC. Em geral é intermitente, bilateral, simétrica e não deformante e acomete mais frequentemente os joelhos e mãos, podendo, às vezes, acometer cotovelos e tornozelos.

A astenia é uma das principais manifestações extra-hepáticas que ocorrem nos pacientes com hepatite C, com freqüência que varia entre 35% a 67%.

A fadiga severa, que causa prejuízos às atividades sociais e ao exercício do trabalho, é encontrada em 17% a 20% dos pacientes. Uma síndrome fibromiálgica típica, que inclui fadiga, artralgia e mialgia, pode estar presente em 16% a 19% dos pacientes (Lee, 1998; Pellicano et al., 1999; Buskila, 2000; Silva, 2003). A fisiopatologia não está bem esclarecida sendo os fatores que podem influenciar no seu aparecimento: sexo feminino, a idade acima de 50 anos, a presença de cirrose, depressão, púrpura, artralgia ou mialgia (Cacoub et al., 2000; Silva, 2003; Agnello & De Rosa, 2004; Sène, 2004).

As manifestações neurológicas são polifórmicas e se referem principalmente ao sistema nervoso periférico. A polineuropatia tem sido relatada em 9% a 80% dos pacientes infectados pelo vírus HCV com crioglobulinemia (Cacoub et al., 1999; Buskila, 2000; Silva, 2003). Em geral é assimétrica, do tipo polineuropatia, em 45% a 70% dos pacientes, e mononeuropatia múltipla em 30% a 55% dos pacientes e manifesta-se com sintomas sensoriais dos membros inferiores, com alteração termoálgica, hipoestesia e parestesia frequentemente dolorosa (Silva, 2003; Agnello & De Rosa, 2004).

O sistema nervoso central é raramente envolvido, e as principais manifestações são encefalopatia, convulsões, vasculite cerebral com acidente vascular cerebral e neuropatia craneana (Silva, 2003).

A infecção pelo HCV está associada com manifestações renais, tais como a glomerulonefrite membrano-proliferativa, glomerulonefrite membranosa e glomeruloesclerose segmentar focal.

Excepcionalmente, pode ocorrer envolvimento de outros órgãos pela crioglobulinemia, levando a manifestações clínicas menos comuns, como febre crônica, vasculite mesentérica que se manifesta com dor abdominal e sangramento digestivo, envolvimento pulmonar, em geral sem manifestações clínicas, mas pode ocorrer dispnéia, tosse seca, fibrose intersticial, derrame pleural e hemoptise como conseqüência de hemorragia alveolar. O envolvimento cardiovascular pode acometer a válvula mitral, causar pericardite, insuficiência cardíaca congestiva e vasculite coronariana que pode se complicar com infarto do miocárdio (Silva, 2003; Agnello & De Rosa, 2004).



Figura 4: Púrpuras de membros inferiores e ulceração infectada, associadas à crioglobulinemia mista em paciente infectado pelo vírus da hepatite C.

3.2.2 Líquen Plano

O líquen plano é uma dermatose inflamatória crônica, com clínica e histopatologia características. No entanto, sua etiologia e a patogenia permanecem obscuras.

A infecção por VHC só começou a ser considerada possível agente etiológico do líquen plano quando as sorologias para VHC se tornaram disponíveis, em 1990. O primeiro caso de hepatite confirmado por biópsia e hepatite ativa por VHC foi descrito na França, em 1991.

Estudos mostram que os fatores apontados para o desenvolvimento da patogênese são: mecanismos imunológicos, características genéticas, uso de drogas e infecção por microorganismos, particularmente os vírus. A associação entre o líquen plano e o VHC tem sido frequentemente relatada. No entanto, a relação causal entre as duas enfermidades ainda não foi claramente estabelecida. Alguns autores sugerem que as lesões do líquen plano possam ser causadas pela replicação viral na pele e em mucosas ou produto de uma reação imune mediada, induzida pelo VHC (Issa et al., 1999; Arranz., 1995).

A maioria dos trabalhos avaliou pacientes com líquen plano oral (LPO) e esta forma pode estar mais relacionada a hepatite C que o líquen plano cutâneo (LPC).

Histologicamente, o líquen plano apresenta um quadro que embora não seja específico, é bastante característico: camada superficial de paraqueratina de espessura variável, uma camada espinhosa, com presença ou não de acantose e degeneração das células da camada basal. Hiperplasia das cristas epiteliais, num aspecto descrito como “dentes de serra”, pode ou não encontrada. Observa-se ainda um intenso infiltrado inflamatório de mononucleares, predominantemente linfocitário, tipicamente subepitelial e em banda. Podem-se visualizar, ainda, corpos colóides na interface epitélio-conjuntivo, denominados corpos de Civette, e migração de células inflamatórias para o interior do epitélio, a exocitose (Neville et al., 2004).

O líquen plano acomete principalmente pacientes do sexo feminino, de qualquer raça, na meia idade, entre a terceira e a quinta década de vida. Sua prevalência na cavidade bucal pode variar de 0,1% a 2,2%. Lesões assintomáticas podem passar despercebidas e não diagnosticadas, sendo assim, subestimadas nos estudos de prevalência (Grossmann & Carmo., 2001)

Se há associação entre o líquen plano e a hepatite C, ela não está bem estabelecida, em virtude dos achados controversos e discrepantes nos diferentes países. Por essa razão, até que se conheça a verdadeira associação entre essas duas entidades, preconiza-se que portadores do VHC sejam submetidos, rotineira e frequentemente, a exames intrabucais, e pacientes com líquen plano bucal façam o teste sorológico anti-HCV.

3.2.3 Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma desordem auto-imune sistêmica crônica que acomete, primariamente, as glândulas salivares e lacrimais, resultando em xerostomia e xeroftalmia, respectivamente (Fox & King., 1992).

Manifesta-se com ou sem outra desordem auto-imune concomitante. Quando se observam somente os sintomas de xerofthalmia e xerostomia, denomina-se Síndrome de Sjögren primária; quando, além desses sintomas, manifesta-se outra doença auto-imune associada, denomina-se síndrome de Sjögren secundária.

Clinicamente, a síndrome acomete predominantemente pacientes do sexo feminino e de meia-idade. O principal sintoma, a xerostomia, desperta a sensação de secura na boca, aspecto espumoso da saliva, o que acarreta dificuldade na deglutição, alteração do paladar, mucosa bucal vermelha e sensível, língua com fissuras e atrofia das papilas com sintomatologia dolorosa. A diminuição do fluxo salivar reduz a ação detergente da saliva, o que predispõe os pacientes à carie dentária.

A xerostomia, associada ou não à Síndrome de Sjögren, vem sendo relatada como sintoma comum nos pacientes infectados com o vírus da hepatite C.

A xerofthalmia também é um achado freqüente nesses pacientes; causa uma sensação arenosa áspera nos olhos, visão borrada e até contínua, que aumenta com o decorrer do dia.

Além dos sintomas característicos da síndrome, os pacientes podem apresentar pele ou mucosa nasal e vaginal secas. Fadiga e depressão também são comuns, associadas a sintomas de linfadenopatia, cirrose biliar primária, fenômeno de Raynaud, nefrite intersticial, fibrose pulmonar intersticial, vasculites e neuropatias periféricas.

A Síndrome de Sjögren secundária associa-se a outras doenças auto-imunes do sistema conjuntivo, como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico.

Uma relação causal entre a síndrome de Sjögren e o VHC tem sido sugerida e, embora se considere o VHC um vírus sialotrópico (Ferri et al., 1991), seu papel na SS ainda é desconhecido. Explicariam essa associação viral nas glândulas ou mecanismos imunes induzidos pelo vírus (Ramos-Casais et al., 2002)

A associação entre a síndrome e a infecção pelo vírus C mostra prevalências que vão de 0 a 40% em diferentes regiões do mundo (Rodriguez0 et al., 1994; Porter et al., 1996). Esses índices variam, nos diversos estudos, de acordo com os critérios para o estabelecimento da SS e com a distribuição regional dos pacientes VHC positivos (Nagao et al., 2003). Assim, perfis imunogenéticos diferentes poderiam, também, influir nas taxas de prevalências encontradas na associação entre a hepatite C e a SS. No entanto esses estudos demonstram que cerca de 77% dos pacientes com VHC manifestam algum tipo de anormalidade no fluxo salivar ou lacrimal.



Figura 5: Língua com papilas atróficas, seca e com epitélio fissurado que substituiu o epitélio glandular funcional. Uma possível causa destas manifestações pode ser a xerostomia

3.2.4 Sialoadenites

As sialodenites, ou inflamações nas glândulas salivares, podem apresentar diferentes agentes etiológicos, entre eles os infecciosos. A infecção viral das glândulas salivares é comum.

A sialodenite pode ser aguda ou crônica e envolve, em geral, a glândula parótida uni e bilateralmente. O envolvimento, menos freqüente das glândulas salivares menores também podem ocorrer.

A glândula afetada mostra-se edemaciada e dolorosa, com freqüente eritema local da pele suprajacente. Dor periódica ocorre, geralmente, no momento de estimulação da glândula salivar, como durante a alimentação. Pode-se observar, ainda, a drenagem de uma secreção purulenta do orifício do ducto, quando a glândula é massageada. Outros sintomas, como febre baixa e trismo, podem também ocorrer.

Pode-se detectar o VHC na saliva e nas glândulas salivares, principalmente labiais, submandibular e parótida, de pacientes com hepatite C (Arrieta et al., 2001). Esse achado associa-se, em aproximadamente 83% dos casos, a um quadro de sialodenite nesse pacientes. Entretanto, o envolvimento do VHC na fisiopatologia primária, que levaria ao quadro de sialodenite, ainda não foi comprovado.

Não se sabe se o VHC causa a sialodenite pela destruição direta do tecido glandular, como resultado da replicação dentro dos tecidos, ou se ele atua por meio de alterações imunológicas induzidas (Roy & Bagg., 1999).

3.2.5 Porfíria cutânea tarda

A Porfíria Cutânea Tarda (PCT) é uma das formas de porfíria e se caracteriza pela ocorrência de lesões cutâneas que se desenvolvem de forma crônica . Essas lesões incluem bolhas subepidérmicas localizadas em áreas fotoexpostas, especialmente em áreas sujeitas a traumatismos repetidos, como dorso das mãos e dos antebraços (Bickers et al., 2003). As bolhas se rompem formando crostas e, posteriormente, cicatrizes e milia. Outras alterações características são hipopigmentação e a hiperpigmentação, a hipertricose facial e alterações esclerodermiformes.

Essa doença ocorre devido a uma disfunção causada pela redução de uroporfirinogênio descarboxilase hepático ativado, que induz a conversão de uroporfirinogênio para coproporfirinogênio. A consequência é um acúmulo de uroporfirinas no fígado e na pele.

No Brasil, a avaliação de 23 pacientes portadores de porfíria mostrou que 65,2% eram portadores do VHC (Martinelli et al., 2000).

Os mecanismos através dos quais a infecção pelo VHC pode induzir ao aparecimento da PCT não estão claros. Uma das hipóteses sugeridas para explicar a patogênese da PCT nos portadores de hepatite C crônica seria a ocorrência de fenômenos auto-imunes, com formação de auto-anticorpos que poderiam inibir a atividade da enzima uroporfirinogênio descarboxilase . Essa hipótese, entretanto, não foi confirmada até o momento.



Figura 6: Porfíria cutânea tarda- bolhas e lesões ulceradas encimadas por crostas no dorso das mãos.

4 CONCLUSÃO

O objetivo principal deste trabalho foi mostrar todo o processo de cronificação da hepatite C, assim como as principais manifestações clínicas decorrentes da evolução da doença como : cirrose que acomete aproximadamente 20% dos infectados, o hepatocarcinoma que atinge entre 5 a 10% dos pacientes (Alberti., 2003) e as outras manifestações extra-hepáticas que juntas ocorrem entre 31% a 69% dos pacientes (Cacoub et al., 1999).

É fundamental que no diagnóstico sejam aplicados métodos que venham descobrir precocemente a doença e o seu grau de desenvolvimento. Através deste resultado passa-se aplicar um plano de ação adequado para o tratamento da enfermidade, evitando com isso outras complicações.

As potenciais complicações graves da hepatite C crônica, o alto custo do tratamento, a limitada eficácia terapêutica dos medicamentos atuais e a marginalização dessa doença nas políticas públicas na maioria dos países subdesenvolvidos podem indicar um panorama sombrio da hepatite C nos próximos decênios.

Percebemos que existe um sério problema de saúde pública em razão da prevalência universal da infecção pelo vírus C e das potenciais conseqüências deletérias decorrentes das complicações da hepatite C crônica para populações acometidas. Somente com políticas de saúde governamentais que priorizem a identificação, a educação, a prevenção rigorosa em grupos de risco e o tratamento precoce dos pacientes infectados é que poderão ocorrer mudanças atuais e futuras sobre a situação da hepatite C crônica (Martins., 2005).

Espero que com este trabalho, as informações aqui contidas possam auxiliar na disseminação sobre a hepatite C de modo que todos conheçam sobre esta doença silenciosa que acomete tantas pessoas pelo mundo e que causa tantas outras complicações (doenças) associadas.

REFERÊNCIAS

- AGNELLO V, De Rosa FG. **Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues.** *Journal of Hepatology*, 40, 2004
- ALTER MJ et al. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. **Clinic of liver Disease**, 1997
- ARRANZ FR. et.al. Líquen plano e infeccion por el vírus de la hepatitis C. **Estúdio de seis casos. Ver Clin Esp** 195, 1995
- ARRIETA JJ. et.al. **Situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands.** *American Journal of Pathology*, 158, 2001
- BICKERS. DR & FRANK. J. The porphyries. In: FREEDBERG IM. et al. **Fitzpatrick's dermatology in general medicine** 6.ed. New York: MC Graw-Hill, 2003
- BRESTES. D. et al. **Hepatitis C virus infection in sexually active inner city population.** The potencial for heterosexual transmtion, 1994.
- BURK. J et al. **At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected Worldwide Proc Natl. Acad Sci U.S.A**, 1993
- BUSKILLA, D. Hepatitis C-associated arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, 12, 2000
- CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. **Arthritis & Reumatism**, 40, 1999.
- CHAIRMAN, LG. **Genetic diversity of hepatitis C virus: implications for pathogenesis, treatment and prevention**, 1995.
- CHOO, QL et al. **Isolation of cDNA clone devided form a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome**, 1989.
- CHUTAPATI, A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antiviraes. **Journal of gastroenterology and hepatology** 25, 1997.
- Consenso sobre Conduatas nas hepatites B e C. **Sociedade Brasileira de Hepatologia**, SP, Hotel Pestana, 2005.
- DAIKOS, LG. et al. Hepatitis C virus infection in sexually active inner city population. **The potencial for heterossexual transmtion**, 1994.

- DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**, 2.ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001
- DAVIS. G. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized controlled study. **New England Journal of Medicine**, 1989.
- DAVIS. G. et al. Treatment of hepatitis C: the state of the art. **Hepatitis Annual Update**, 2003
- FERRI. C, GRECO. F, LONGOMBARDO. G I. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. **Arthritis Rheumatics**, 34, 1991.
- FOCACCIA. R. et al. **Tratado de Infectologia**. Hepatites Virais. Atheneu SP, 1997.
- FOCACCIA. R. et al. Hepatite C: Análise Clínica, epidemiológica e laboratorial comparativa de 144 casos de hepatite C com 168 casos de hepatite B. **Rev Soc Bras Trop** 27, 1994.
- ZEUZEM, S. et al. Evaluation of a reverse hybridization assay for genotyping of hepatitis C virus. **J hepatol**, 1995.
- FOX RI & KING HI. Pathogenesis of sjogren syndrome. **Rheumatic Disease Clinic North American**, 18, 1992.
- FREEMAN, AJ. et.al. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. **Journal of Viral Hepatitis**,10, 2003.
- FRIED, MW, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, 347, 2002.
- GALLI, M. Viruses and cryoglobulinemia. **Clinical Experimental Rheumatology**, 13,1995.
- GIBB, DM. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable paripartum transmission. **The lancet**, 2000.
- GLUE , P. The clinical pharmacology of Ribavirin. **Seminars in liver disease** 19, 1999
- GORDON, SC. et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. **Am J Gastroenterol**, 1992.
- GRETCH, DR. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology**, n.26, 1997.
- GROSSMANN, SMC & CARMO, MAV. Estudo epidemiológico de lesões bucais de líquen plano de laboratório de patologia bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. **Arquivos em Odontologia**, 37, 2001.
- HEALEY, CJ. et al. **Acute hepatitis C infection after sexual exposure**, 1995.
- HEINTGES, T & WNADS, JR. **Hepatitis C virus: epidemiology and transmission**. Hepatology,1997.

HIRAMATZU .et al. Immunohistochemical detection of hepatitis C virus infected hepatocytes in chronic liver disease with monoclonal antibodies to core, envelope and NS3 regions of hepatitis C virus genome, **Jo Hepatol**, 1992.

HOOFNAGLE. JH. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. **New England Journal of Medicine**, 2001.

ISSA, MCA, GASPAR, AP, GASPAR, NK. Líquen Plano e hepatite C. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 75, 1999.

JENG, JE, TSAI, JF. Hepatitis C vírus antibody in hepatocellular carcinoma in Taiwan. **J Med Virol**, 34, 1991.

Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schimdt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta-analysis. **Hepatology**, 36, 2000

Keyosama K et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. **Ann Intern Med**, 1991.

KillenberG PG. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C. **Seminars in Gastrointestinal Disease**, 11,2000.

LAUER, GM & WALKER, BD. Hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, 345.2001.

LEE ,YH, JI JD, YEON, JE. et al. Cryoglobulinemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. **Annaes of Rheumatic Disease**, 57, 1988.

MADDREY, WC. et al. HCV infection, epidemiology, diagnosis and treatment. **The university of Texas SouthWestern Medical center of Dallas**, 1995.

MAIN, J. Hepatitis C: clinical aspects. **J infect** 30, 1995.

MANNS, MP. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. **Lancet**, 358, 2001.

MARTINELLI, ALC. et al. Porphyria cutanea tarda in brazilian patients: association with hemochromatosis C282Y mutation and hepatitis C virus infection. **The American Journal of Gastroenterology**, 95, 2000.

MARTINS .RT. et al. **Hepatite C**: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa. Rio de Janeiro:Fiocruz, 2005.

MAUSER, B. et al. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. **Journal of Medical Virology**, 1995.

MAYO, MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. **American Journal of the Medical Science**, 335, 2002.

MAZAFERRO, V and col. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. **N Engl J Med** 334, 1996.

MCHUTCHISON, JG. et al. Interferon alfa-2b monotherapy versus interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: result of a U.S multicenter randomized controlled study. **New England Journal of Medicine**, 339,1998.

MEMON. MJ & MEMON, MA. Hepatitis C: an epidemiological review. **Journal of viral hepatitis**, 2002.

MESQUITA, PE, GRANATO, CF & Castelo A. Risk factors associated with hepatitis C vírus (HCV) infection among prostitutes and their clients in the city of Santos, São Paulo. **Stade, Brazil J Med Virol** 51, 1997.

MITSUI.T. et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. **J hepatol**, 1992.

MORFINI, M. et al. **Prevalence of infection with hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates**: retrospective evaluation, 1994.

NAGAO, Y. et al. Incidence of sjogren syndrome in japanese patients with hepatitis C virus infection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 18,2003.

NEVILLE, BW. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

NOCENT, R. et al. HCV infection and extrahepatic manifestation. **Hepatogastroenterology**, 50, 2003.

OKAMOTO, M.; NAGATA I, Murakami J. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C: Hight viral, lood vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. **Journal of Infectious Diseases**, 182, 2000.

OKUDA K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. **Hepatology**. 15, 1992.

ONTO, H. et al. Evaluation of a reverse hybridization assay for genotyping of hepatitis virus. **J Hepatol**, 1995.

ORDUNA, A. et al. Infection by hepatitis B and C vírus in non-intravenous drug using female prostitutes in Spain. **Eur J Epidemiol** 8, 1992.

OSELLA, AR. et al. Hepatites B and C vírus sexual transmission among homosexual men. **Am J Gastroenterol** 93, 1998.

PELLICANO, R. et al. Epatopatia crônica da HCV e crioglobulinemia: lo espectro clinico associato. **Minerva Medica**, 90,1999

PINEDA, JA. et al. Association between hepatitis C vírus seroreactivity and HIV infection in non-intravenous drug abusing prostitutes. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 14, 1995.

POEL, C. et al. Hepatitis C virus six years on, 1994.

PORTER, SR. et al. Lack of association between hepatitis C virus and sjogrens syndrome. **Oral Diseases**, 2, 1996

POYNARD T et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. **Hepatology**, 24, 1996.

POYNARD, T. et al. Randomized trial of interferon alpha 2b and ribavirin on liver fibrosis with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, 122, 2002.

RAMOS-CASAIS M, Garcia Carrasco M, Cervera R et al. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *American Journal of Pathology*, 159, 2002.

RIEZU-BOJ, JI. et al. Presence of hepatitis C virus (HCV) in bile and intestinal mucosa. **J Hepatol** 23, 1995.

RODRIGUEZ-CUERTERO, A., GARCIA-VERA, E & GÓMEZ-CERRO A. Hepatitis C virus and sjogrens syndrome infection, 22, 1994.

ROY &BAGG, J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. **Oral Diseases**, 5, 1995.

SATIO I, MIYAMURA T, OHBAYASHI A. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. **Proc Natl Aca Sci U.S.A**, 87, 1991.

SHERLOCK, SD. et al. **Hepatitis C**: Major public health concern, Austria, 1995.

SCHIFF, ER. et al. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. **Seminars in Liver disease** 19, 1999.

SENE, D, LIMA, LN, CACOUB, P. Hepatitis C virus-associated extra hepatic manifestations: a review. **Metabolic Brain Disease**, 19, 2004.

SHIMOTOHNO, K. Hepatocellular carcinoma in Japan and its linkage to infection with hepatitis C virus. **Semin Virol**, n. 4, 1993.

SILVA, LC. Manifestações extra-hepáticas das hepatitis por vírus. **Current Opinion in Rheumatology**, 12, 2000.

SIMONETTI, RE, CAMMA, C, FIORELLO F. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. **Ann Intern Med** 116, 1992.

TAGGER, A. et al. Case-control study on hepatitis C virus as a risk factor for hepatocellular and carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. **Internal Journal of Cancer**, 81, 1999.

TAJIRI, H. et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. **Pediatric Infectious Diseases Journal**, 20, 2001.

TANAKA, E. et al. Evaluation of a new enzyme immuno assay for hepatitis C virus core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. **Hepatology**, 32, 2000.

TREMOLADA, F. et al. Long-term Follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. **J hepatol**, 16, 1992.

TURLIN, B. et al. Increased liver stores in patients with hepatocellular carcinoma developed on a noncirrhotic hepatitis. **Journal of Hepatology**, 24, 1995.

WARD, RP.; KUGELMAS, M.; LIBSCH, KD. Management of hepatitis C: evaluating suitability of drug therapy. **American Family Physician**, 69, 2004.

WASLEY, A & ALTER, MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Diseases**, 2000.

YEN, T. et al. The epidemiology of hepatitis C virus infection. **Journal of Clinical Gastroenterology**, 2003.

ZAAIJER, HL. et al. **Reability of polymerase chain reaction detection of hepatitis C virus**, 1993.

ZEUZEM, S. et al. Evaluation of a reverse hybridization assay for genotyping of hepatitis C virus. **J hepatol**, 1995.

ZUCKERMAN, et al. **Prevalence of hepatitis C antibodies in health-care workers**, 1994.