

# HEPATITE C

FÁTIMA AUGUSTO  
CRISTINA LOBATO

---

## INTRODUÇÃO

A identificação do vírus da hepatite C (VHC) em 1989, por técnicas de biologia molecular, constituiu um marco na história da Virologia<sup>(1)</sup>. O posterior desenvolvimento de testes serológicos baseados na pesquisa de anticorpos contra antígenos do VHC<sup>(2)</sup>, veio demonstrar que o VHC era responsável pela maioria das hepatites não-A não-B e por alguns casos de cirrose criptogénica e que estava associado frequentemente ao carcinoma hepatocelular<sup>(3, 4, 5, 6, 7)</sup>.

A década seguinte pautou-se por grandes avanços na caracterização da sua estrutura molecular, pelo desenvolvimento de testes de diagnóstico de grande sensibilidade e especificidade, pelo maior conhecimento dos seus mecanismos patogénicos, por melhor caracterização da história natural da hepatite C e pela melhoria das opções de tratamento. Ao mesmo tempo, o rastreio alargado desta infecção permitiu ter uma noção das suas características epidemiológicas e das suas principais vias de transmissão.

O facto de a maioria das infecções agudas serem assintomáticas, tornando o diagnóstico difícil e tardio, da elevada probabilidade desta evoluir para a cronicidade, com o consequente desenvolvimento de cirrose hepática, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular, da resposta à terapêutica antivírica nem sempre ser eficaz e a não existência de uma vacina, inviabilizada pela extrema heterogeneidade do genoma vírico, tornam-na muito importante em termos de saúde pública.

Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 3% da população mundial, ou seja, mais de 170 milhões de indivíduos estão infectados pelo VHC, o que constitui uma verdadeira pandemia viral<sup>(8)</sup>. Dados estatísticos mais recentes implicam o VHC em 20% dos casos de hepatite aguda, 70% dos casos de hepatite crónica, 40% dos casos de cirrose hepática, 60% dos casos de carcinoma hepatocelular e 30% dos transplantes hepáticos realizados em países desenvolvidos<sup>(9)</sup>. Estes dados dão ideia da verdadeira dimensão do problema e do impacto desta infecção nas estruturas de saúde.

## VIROLOGIA

O VHC é um vírus ARN da família dos Flaviviridae, género Hepacivirus<sup>(10)</sup>. O virião do VHC é uma partícula esférica de 30-60 nm de diâmetro constituída por um envólucro no interior do qual está o genoma viral.

O seu genoma, formado por uma cadeia simples de ARN de polaridade positiva, contém cerca de 9.500 nucleótidos que codificam um grande polipeptídeo precursor com cerca de 3.000 aminoácidos que, pela acção das proteases virais e celulares é clivado em proteínas estruturais (core, envelope 1 e envelope 2) e proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B). Na extremidade aminoterminal do genoma (extremidade 5') existe uma região não codificada de 324 nucleotídeos precedendo a sequência codificada. Esta região é, aparentemente, a região mais conservada do genoma

viral e pensa-se que tem um papel muito importante na replicação do vírus. Na extremidade carboxi-terminal (extremidade 3') existe, igualmente, uma região não transcrita<sup>(11)</sup>.

Os genes estruturais estão situados na extremidade 5' e codificam as proteínas que integram a partícula vírica. O gene C codifica a proteína da cápside (C). Entre as regiões estrutural e não estrutural existe uma região hipervariável E1, E2/NS1 que codifica as proteínas do envólucro, zona particularmente importante em mutações. Os genes não estruturais codificam proteínas cuja designação segue a ordem de translação de NS2 a NS5<sup>(12)</sup>. Algumas destas proteínas constituem o sistema enzimático necessário ao crescimento e à replicação virais, e outras têm funções de ligação às células do hospedeiro, desempenhando um papel importante na persistência da infecção.

A proteína utilizada no primeiro teste imunoenzimático proposto para a pesquisa de anticorpos dirigidos para o VHC é uma proteína não estrutural (C100-3) codificada por uma parte do genoma correspondente às regiões NS3-NS4<sup>(2)</sup>.

A análise da sequência nucleotídica do VHC mostrou que a variação na sequência do ARN pode ser de até 35%<sup>(13, 14)</sup>. Com base nestas variações, as estirpes do VHC podem ser divididas em grupos genéticos *major* desig-

nados *genótipos*. Foram identificados, em várias partes do mundo, 6 genótipos diferentes, numerados de 1 a 6. Cada tipo pode ser dividido em subtipos (cerca de 80), que se designam por uma letra a seguir ao número a que correspondem e que diferem, em média, 20% na sequenciação nucleotídica. Os genótipos têm uma distribuição geográfica variável nas diferentes regiões do globo, reflectindo, provavelmente, a história epidemiológica do vírus<sup>(15,16)</sup> e o modo de transmissão da doença entre os hospedeiros<sup>(17,18)</sup>.

Alguns genótipos têm distribuição universal, como o 1a, 1b, 2a e 2b, mas outros, como o 5 e 6, parecem confinados a determinadas regiões do globo. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos os genótipos mais frequentes são 1b, 1a, o 2 e o 3. No Japão são comuns os genótipos 1b, 2a e 2b. O tipo 4 é encontrado frequentemente no Médio Oriente e o tipo 5c predomina na África do Sul. O genótipo 3 é o mais frequente na Ásia e é também encontrado com frequência nos consumidores de drogas intravenosas (CDI)<sup>(17,19)</sup>. O genótipo 1a tem sido encontrado com maior frequência entre hemofílicos<sup>(18)</sup>. Pensa-se que o genótipo 3 foi introduzido nos Estados Unidos e no Reino Unido na década de sessenta, com a generalização do consumo de heroína. Alguns resultados mostram um aumento da prevalência do genótipo 3a e declínio do 1b<sup>(20)</sup>.

FIGURA 1 - ORGANIZAÇÃO GENÓMICA DO VHC (RNC - REGIÃO NÃO CODIFICADA).

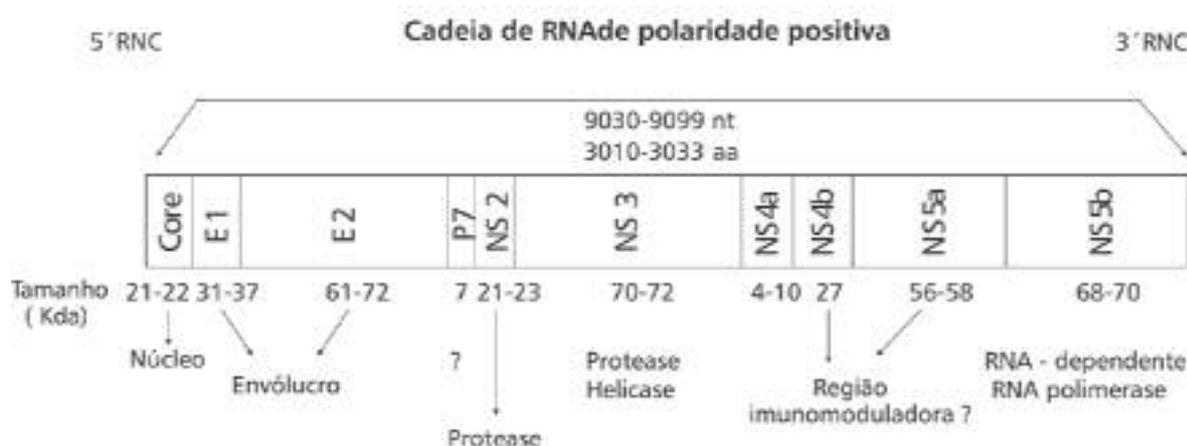




FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS GENÓTIPOS DO VHC.

Em Portugal predomina o genótipo 1b, seguido pelos genótipos 1a e 2<sup>(19, 21, 22)</sup>. Os estudos publicados mostram que, apesar de existirem variações dentro do país, o genótipo 1b é o mais constante, exceptuando-se as populações abrangidas pelos Hospitais de Santa Cruz<sup>(21)</sup> e de Setúbal<sup>(23)</sup>. Na nossa série de 192 doentes com hepatite C observámos prevalência semelhante dos genótipos 1a, 1b e 3a (respectivamente 35, 34 e 30%).

Embora exista considerável controvérsia acerca da influência dos genótipos do VHC na história natural da hepatite C, com estudos que sugerem que a infecção pelo genótipo 1b se associa a doença hepática mais grave<sup>(20,24,25)</sup>, e outros que não confirmam estes dados<sup>(19,21,26,27)</sup>, os genótipos emergiram como um dos factores preditivos mais fortes da resposta à terapêutica antivírica. Assim, a determinação dos genótipos é útil, não só em estudos epidemiológicos, mas também na prática clínica, ao estabelecer-se as doses e o tempo de terapêutica antivírica.

Uma vez instalada a infecção C (geral-

mente por um único genótipo), o vírus sofre mutações ulteriores, sob a pressão imunitária do hospedeiro, desenvolvendo uma população heterogénea de partículas virais individuais. Esta população de viriões, com pequenas diferenças na sua sequência genómica, mas estritamente relacionados, designa-se por *quasi-espécies* e pode surgir em simultâneo, em maior ou menor grau, no mesmo indivíduo infectado<sup>(14)</sup>.

As quasi-espécies têm diferenças de 1 a 2% na sua composição genómica, podem estar presentes no início da infecção ou surgir no decurso desta, como mecanismo de adaptação e fuga às defesas do organismo. Esta capacidade do VHC parece facilitar a passagem da infecção aguda a infecção crónica, condicionar a evolução da doença hepática, explicar a resistência às terapêuticas antivirais e torna muito difícil o desenvolvimento de uma vacina<sup>(28,29)</sup>. No entanto, o interesse patogénico e clínico, bem como a importância das quasi-espécies na resistência à terapêutica antivírica não estão ainda bem esclarecidos.

QUADRO I - DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS DO VHC EM PORTUGAL<sup>(19,21,23)</sup>.

AUTOR	GENOTIPOS	(%)
Calinas	1b, 3a	45, 27
Macedo	1b, 3a	56, 12
Areias	1b, 3a	52, 26
Peixe	1b, 1a	47, 24
Lebre	2, 1a	38, 28
Rodrigues	1b, 1a	50, 38
Ramalho	1b, 2c	59, 34
Sarmento	1b, 3a	54, 20
Augusto	1a, 1b, 3a	35, 34, 30

## EPIDEMIOLOGIA

A hepatite C emergiu nas últimas décadas como uma das mais importantes causas de doença hepática crónica constituindo, actualmente, a principal indicação para transplante hepático na Europa e nos Estados Unidos<sup>(30)</sup>.

A sua verdadeira prevalência é difícil de obter dada a escassez de estudos que envolvam amostras verdadeiramente representativas da população em geral; por outro lado, o facto de se tratar de uma infecção geralmente assintomática torna ainda mais difícil a obtenção destes valores. A prevalência da infecção pelo VHC tem sido estimada em estudos realizados fundamentalmente em dadores de sangue.

Esta infecção está amplamente distribuída pelo mundo inteiro, registando-se, no entanto, grandes assimetrias geográficas, quer no mesmo continente, entre diferentes países, quer no mesmo país, entre diferentes áreas geográficas. A maior prevalência de anticorpos anti-VHC é registada no Egipto, em média 22% (variando de 6 a 28%), muito provavelmente consequência da disseminação do VHC através da administração em massa de terapêutica parentérica para o tratamento da schistosomíase, com agulhas recu-peráveis. Outros países africanos apresentam também elevadas taxas de prevalência, como o Ruanda (17%), os Camarões (12,5%) e o Congo (6,4%).

Em muitos países desenvolvidos as taxas de prevalência são inferiores a 1%. Na Europa Ocidental, a taxa de prevalência média é de 1%, variando de 0,5% nos países nórdicos a mais de 2% nos países da orla mediterrânica<sup>(31)</sup>. Em França estima-se que a prevalência do anticorpo anti-VHC na população em geral seja de 1,1% a 1,2%<sup>(32)</sup>; em Itália a prevalência encontrada em dadores de sangue foi de 1,2%<sup>(33)</sup> e em Espanha de 0,93%<sup>(34)</sup>. A prevalência mais elevada na Europa é observada na Roménia (4,5%). Estas taxas reflectem, muito provavelmente, o grau de desenvolvimento socioeconómico de cada país<sup>(31)</sup>.

Além de existir um gradiente Norte-Sul entre os vários países europeus, em algumas regiões de certos países encontram-se prevalências mais elevadas, como na província de Bari, Itália, onde a prevalência do anticorpo anti-VHC foi de 26%<sup>(35)</sup>.

Nos Estados Unidos 1,8% da população, ou seja, cerca de 4 milhões de americanos têm anticorpos para o VHC. Destes, cerca de 2,7 milhões têm infecção activa. A hepatite C é, ainda, responsável por 10.000 a 12.000 mortes por ano<sup>(36)</sup>. O facto da prevalência do VHC nos Estados Unidos ser superior à de muitos países europeus, semelhantes do ponto de vista socioeconómico, poderá ser o resultado da associação de dois factores: por um lado, a difusão mais rápida da toxicodependência endovenosa observada nesse país e, por outro, o facto de se terem utilizado durante muito tempo dadores de sangue remunerados.

Em Portugal a verdadeira prevalência do VHC não é conhecida. No entanto, os dados epidemiológicos existentes apontam para uma prevalência na população em geral de 1,5%, ou seja, para a existência de 100.000 a 150.000 portugueses infectados pelo VHC<sup>(37-39)</sup>.

A prevalência do anticorpo anti-VHC encontrada em dadores de sangue entre 1991 e 1992 foi de 0,9% (131.124 dadores), oscilando entre 0,47% no Hospital de Portimão e 2,87% no Instituto Português de Oncologia em Lisboa<sup>(38)</sup>. Observou-se um gradiente Norte-Sul com prevalência de 0,68% no Norte, 1,0% em Lisboa e 1,59% nos Centros do Algarve<sup>(38)</sup>. No universo de 22.105 hemodadores observados no Serviço de Imunohemoterapia do Hospital de São Bernardo em Setúbal, entre Janeiro de 1994 e Março de 2003, encontrou-se uma prevalência de 1,1%<sup>(40)</sup>.

Observa-se, também, que no nosso país esta infecção tem vindo a ganhar importância. Ao contrário do ocorrido com as hepatites A e B, o número de casos notificados de hepatite C tem vindo a aumentar, tendo ultrapassado em 1998 e 1999 o número de

casos notificados de hepatite B (Direcção Geral de Saúde, Divisão de Epidemiologia). Quanto à distribuição por regiões geográficas, à semelhança do observado em hemodadores, observa-se um gradiente Norte-Sul com taxas de 3,2% no Norte, 4,1% no Centro e 6,5% no Sul<sup>(41)</sup>. Na sua distribuição geográfica registam-se grandes assimetrias distritais, localizando-se a maior incidência em Setúbal, seguida de Faro. O Distrito de Setúbal tem o maior número de casos notificados a nível nacional: dos 954 casos notificados no Sul do país desde 1993, 548 (57,4%) dizem respeito ao Distrito de Setúbal. Relativamente à mortalidade por hepatite C, esta tem vindo a aumentar, ultrapassando em 1997 o número de óbitos por hepatite B<sup>(42)</sup>.

A confirmar a tendência para a crescente importância da hepatite C no nosso país, está o facto de se observar que a mortalidade por carcinoma hepatocelular, uma das afecções fortemente associada à infecção crónica pelo VHC, tem vindo a aumentar<sup>(38)</sup>, tendo duplicado num período de oito anos, de 149 casos em 1990 para 336 em 1997 (Direcção geral de Saúde, Divisão de Epidemiologia).

Com base em vários estudos, identificaram-se 3 padrões epidemiológicos distintos de transmissão do VHC<sup>(43)</sup>. Um padrão caracteriza-se por baixa prevalência nos indivíduos de idade inferior a 20 anos, com nítido aumento entre os 30 e 49 anos, seguido de acentuado declínio após os 50 anos. Este perfil sugere que a infecção ocorreu num passado recente (10- 30 anos antes) sobretudo entre adultos jovens. É o perfil encontrado nos Estados Unidos e Austrália e em alguns países europeus. Um segundo padrão, observado em Itália e no Japão, mostra uma prevalência baixa em crianças e adultos jovens e elevada na população mais idosa. Este perfil aponta para um risco significativo de infecção num passado distante, há 30-50 anos atrás. Um terceiro padrão mostra aumento progressivo de prevalência da infecção com a idade, com altas taxas de incidência em todas as idades, como se observa no Egipto em que o risco do passado persiste na actualidade.

Na grande maioria dos países europeus, a infecção pelo VHC atinge todos os grupos etários, sendo maior a prevalência em adultos jovens<sup>(44)</sup>. Em Portugal verifica-se que a incidência da hepatite C é superior no sexo masculino (relação H/M de 4/1) e nos grupos etários dos 15 aos 24 e 25 aos 34 anos<sup>(41)</sup>.

## TRANSMISSÃO

A hepatite C é primariamente uma doença transmitida pelo contacto com o sangue e seus derivados, conquanto a transmissão sexual e vertical possam desempenhar algum papel na disseminação da infecção.

Os doentes submetidos à exposição percutânea directa e repetida são as principais vítimas. Desde o início dos anos 70 e até 1992, altura da implementação do rastreio sistemático do anti-VHC em todas as dádivas de sangue, mais de 90% das hepatites pós-transfusionais foram causadas pelo VHC. Estavam particularmente em risco os receptores de múltiplos derivados de sangue, como os hemofílicos e os hemodialisados.

Nos últimos anos, com a adopção de medidas de rastreio sistemático de todas as dádivas de sangue, o risco de hepatite pós-transfusional tornou-se praticamente desprezível (nos Estados Unidos, 1 em cada 103.000 unidades transfundidas), mas podendo ocorrer se a dádiva acontecer no intervalo entre a aquisição da infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis<sup>(45, 46)</sup>. Desde 1994, o "Center for Diseases Control" (CDC), dos Estados Unidos, não detectou nenhum caso de infecção aguda pelo VHC associada a transfusão sanguínea<sup>(47)</sup>.

A administração de concentrados de factores sanguíneos constituiu outro importante factor de risco para aquisição da infecção, mas a sua inactivação pelo calor e solventes, bem como o uso de produtos obtidos por recombinação genética e a pesquisa sistemática do anti-VHC veio reduzir significativamente o risco. As elevadas prevalências observadas em hemofílicos e hemodialisados reportam-se a infecções contraídas antes da adopção destas medidas preventivas.

Assim, com o quase desaparecimento da transmissão pela administração de sangue e derivados, a toxicodependência de drogas endovenosas é hoje o principal factor de risco de infecção pelo VHC. A prevalência do VHC neste grupo é muito elevada, da ordem dos 70-85%<sup>(38,44,48-50)</sup> e, entre estes, mais de 90% são infectados no primeiro ano de consumo<sup>(50)</sup>. Esta elevada prevalência explica-se pela partilha não só de seringas e agulhas, como do restante material utilizado no consumo endovenoso das drogas<sup>(51)</sup>. De acordo com relatório do Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência (OEDT) de 2002<sup>(48)</sup>, a prevalência da hepatite C, nos países da União Europeia, é superior e mais homogénea que a prevalência do vírus da imunodeficiência adquirida (VIH). Entre 40 e mais de 90% dos CDI estão contaminados pelo VHC, mesmo em países que apresentam taxas de contaminação do VIH baixas. Os dados relativos a Portugal dão conta da tendência crescente da prevalência deste vírus entre os CDI, com valores que se situam entre os 70 e 92%, atingindo o valor mais elevado no concelho de Setúbal<sup>(52)</sup>.

Para além da exposição directa ao sangue, identificam-se muitas outras circunstâncias favorecedoras da transmissão do VHC, como sejam, práticas de medicina popular, terapêutica injectável e vacinação com seringas não descartáveis ou práticas culturais como tatuagens, acupunctura e circuncisões. Estas situações parecem ter constituído uma das principais causas de transmissão do VHC em muitas partes do mundo, incluindo o Egipto, o Japão, a Itália e os países da Europa de Leste<sup>(50)</sup>.

Em Portugal, à semelhança do observado no Brasil<sup>(53)</sup>, a administração de polivitamínicos parentéricos ou antiinflamatórios intramusculares com agulhas contaminadas a atletas de competição em clubes amadores, poderá ter contribuído para a transmissão do VHC<sup>(54)</sup>. Além disso, no nosso país, foram ainda identificadas outras circunstâncias possivelmente implicadas na transmissão do VHC: o uso de agulhas recuperáveis para vacinação

em massa de militares; a estada em África aquando da guerra colonial, nos anos 60-70; as tatuagens em período de guerra; o uso de agulhas recuperáveis para administração de cálcio intravenoso em mulheres, gamaglobulina parentérica em crianças e de "indutores de memória" em estudantes; e, ainda, a administração de injectáveis por pessoal não qualificado, utilizando agulhas e outro material inadequadamente desinfectado<sup>(54)</sup>.

Em alguns dos doentes infectados sem factores de risco identificáveis é relativamente frequente a história anterior de cirurgia ginecológica ou ortopédica<sup>(50,55)</sup>. Mais recentemente, requerem atenção determinadas práticas que poderão ser veículo de transmissão do VHC, como sejam as tatuagens e os "percings" corporais, realizadas com instrumentos indevidamente desinfectados. No entanto, nenhum estudo epidemiológico estabeleceu uma ligação clara entre estas práticas e a transmissão do VHC.

Em alguns casos, cerca de 5%, não são identificáveis factores de risco<sup>(43,44)</sup>. A pobreza, comportamentos sexuais de risco, escolaridade inferior a 12 anos, o divórcio ou a separação e o consumo de cocaína intranasal têm sido associados a um aumento do risco de infecção, mas a razão para esta associação está por esclarecer<sup>(44)</sup>. Todas estas circunstâncias favorecedoras da exposição percutânea inaparente reduziram drasticamente o grupo de indivíduos infectados sem factores de risco conhecidos, de cerca de 50% nos primeiros estudos para cerca de 5%.

A transmissão sexual do VHC é pouco eficiente. Na Europa e nos Estados Unidos a prevalência de infecção C nos parceiros sexuais de doentes cronicamente infectados é muito baixa (inferior a 6%)<sup>(57-59)</sup>. A actividade sexual precoce e promíscua, sem barreiras protectoras, com traumatismo na relação sexual e com co-infecção pelo VIH, associa-se a um risco aumentado de infecção pelo VHC<sup>(59)</sup>. No entanto, a probabilidade de transmissão do VHC por via sexual é bastante inferior à da hepatite B e à do VIH. O uso do preservativo é apenas aconselhado

quando o portador tem múltiplos parceiros sexuais ou, numa relação monogâmica, se o casal tem actividades sexuais durante o período menstrual (no caso de ser a mulher a infectada), se existem lacerações dos genitais com potencial contágio sanguíneo, se da actividade sexual pode resultar trauma, ou se existe serologia positiva para a sífilis e toxicofilia. Por outro lado, não há qualquer evidência que contactos físicos casuais (como beijos e carícias) possam ser veículo de transmissão da doença.

Por sua vez, o risco de transmissão vertical é de 4 a 7 % e ocorrerá, muito provavelmente, na altura do parto. Este risco é também inferior ao da hepatite B, aumentando com a viremia da mãe e com a presença de co-infecção pelo VIH<sup>(31,3,60-63)</sup>. Numa das maiores séries em que se avaliou o risco de transmissão vertical do VHC, Conte e col. verificaram que a taxa de transmissão (5,4%) não foi influenciada pelo tipo de parto (vaginal vs cesariana), nem pela amamentação<sup>(64)</sup>. Com base neste e noutros estudos<sup>(63)</sup>, não se recomenda a cesariana electiva para diminuir o risco de transmissão vertical do VHC. Por outro lado, como não está provada a transmissão do VHC pelo leite materno, a amamentação não está contra-indicada.

Apesar do vírus ter sido identificado na saliva de pessoas infectadas e de se terem infectado chimpanzés por inoculação de saliva infectada<sup>(65)</sup>, os contactos íntimos e o contacto com saliva de pessoas infectadas é um modo pouco eficaz de transmissão da infecção<sup>(65,66)</sup>. Há também casos descritos na literatura de transmissão nosocomial, de doente para doente através de colonoscopia, cirurgia ou diálise, e de médico para doente. Embora a prevalência desta infecção em pessoal de saúde não seja superior ao da população em geral, a transmissão do vírus pode ocorrer por picada acidental. Esta taxa situa-se entre os 0 e 10%<sup>(67,68)</sup>, significativamente mais baixa que para o vírus da hepatite B (VHB). O risco estimado para a transmissão por picada acidental é de 30% para o VHB, 3% para o VHC e 0,3% para o VIH, e é influ-

enciado pelos tamanhos do inóculo e agulha e pela profundidade da inoculação.

## DIAGNÓSTICO

Na última década, o diagnóstico e a monitorização laboratorial da infecção pelo VHC conheceu grandes avanços, fruto da criação de um teste serológico baseado na pesquisa de anticorpos dirigidos contra antígenos do vírus e posteriormente pela generalização das técnicas de detecção e quantificação do ARN viral.

### 1. DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO C

O diagnóstico da hepatite C pode ser feito na sequência de manifestações clínicas, mas, na maioria das vezes, é feito de forma fortuita, no decurso da investigação de alterações das transaminases ou de um programa de rastreio. O diagnóstico da hepatite C assenta na identificação do vírus ou dos seus anticorpos.

No diagnóstico e seguimento clínico dos doentes com infecção C utilizam-se dois tipos de testes virológicos: testes serológicos e testes de biologia molecular.

Os testes serológicos baseiam-se na detecção de anticorpos dirigidos contra antígenos virais, estruturais e não-estruturais, no plasma do indivíduo infectado. Os anticorpos são revelados por vários métodos, o mais utilizado é a reacção imunoenzimática (ELISA). Os testes ELISA de terceira geração (Elisa III) incluem antígenos do core, da região NS3-NS4 e da região NS5. Estes testes são a base dos testes diagnósticos da hepatite C por serem sensíveis, rápidos, automatizados, relativamente baratos e facilmente adaptáveis a grandes grupos populacionais. O ELISA detecta anticorpos em mais de 97% das pessoas infectadas, mas não distingue infecções agudas, crónicas ou resolvidas<sup>(69)</sup>. A sua especificidade é excelente. No entanto, na sua utilização deve atender-se às suas limitações. O seu valor predictivo de positividade é maior nas populações de doentes com uma elevada prevalência da doença (grupos de

risco). Os testes falsamente positivos tendem a ocorrer em doentes com baixo risco de infecção, tais como dadores voluntários de sangue e trabalhadores de saúde<sup>(70-72)</sup>. Os testes falsamente negativos apesar de raros, são mais comuns em doentes severamente imunossuprimidos (transplantados ou coinfectados pelo VIH em fase adiantada da doença), em hemodialisados, em doentes com criglobulinemia mista associada à infecção C ou em indivíduos que estejam no período de janela serológica. Estas situações podem justificar a pesquisa do ARN-VHC na presença de uma serologia negativa.

No sentido de se evitarem resultados falsos positivos foram desenvolvidos vários testes suplementares de confirmação. O mais usado é o teste RIBA ("Recombinant Immunoblotting Assays"), que serve para determinar em populações de baixo risco quais os testes ELISA anti-VHC que são falsos positivos<sup>(69,72)</sup>. Estes testes suplementares são muito menos úteis nos doentes clinicamente suspeitos de terem hepatite crónica C. A especificidade dos testes ELISA de 3ª geração em dadores de sangue é de 99,4 a 99,9%, pelo que um teste ELISA é suficiente, não sendo necessária a confirmação por RIBA. Recomenda-se, em termos clínicos, que um teste positivo por ELISA seja repetido pelo mesmo método numa segunda amostra, não sendo necessário o recurso a testes "confirmatórios" RIBA<sup>(73)</sup>.

O significado da presença do anticorpo IgM anti-VHC em doentes infectados não está totalmente esclarecido, não se recomendando o seu uso na prática clínica, visto que a informação que possa acrescentar é sobreponível à de outros testes<sup>(74)</sup>.

A confirmação do diagnóstico de hepatite C faz-se pela demonstração do ARN do vírus no plasma do doente infectado<sup>(73,74)</sup>. A pesquisa do ARN viral faz-se através de vários métodos laboratoriais, qualitativos e quantitativos (carga viral). Os métodos qualitativos que existem são: RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction), TMA (Transcription Mediated Amplifica-

tion), NASBA (Nucleic Acid Sequence - Based Amplification) e outros<sup>(73,74)</sup>. Os testes quantitativos têm a vantagem de confirmarem a presença de ARN do VHC e ao mesmo tempo determinarem a quantidade de vírus em circulação. No entanto, é formalmente recomendada a pesquisa qualitativa e não quantitativa do RNA do VHC, porque os testes quantitativos actualmente disponíveis são 10 a 200 vezes menos sensíveis que os testes qualitativos: os primeiros detectam 1.000 a 12.000 cópias/mL enquanto os segundos qualitativos detectam 50 a 100 cópias/mL. Além disso, são mais caros e a informação obtida (quantificação da virémia) é desnecessária para estabelecer um diagnóstico.

Dado que os testes qualitativos são os testes mais sensíveis para a detecção do vírus, tornaram-se os testes "gold standart" para diagnóstico e avaliação da resposta à terapêutica. Utilizados no soro e no tecido hepático podem ser positivos em doentes seronegativos ou com resultados duvidosos quando testados pelo ELISA e RIBA. A sua utilização em doentes seronegativos está indicada nas seguintes situações: diagnóstico etiológico da hepatite aguda seronegativa; diagnóstico etiológico da hepatite crónica de causa desconhecida (sobretudo em situações de imunodepressão); nos casos de testes ELISA indeterminados; na hepatite crónica com transaminases persistentemente normais; no diagnóstico da infecção C em crianças nascidas de mães infectadas pelo VHC; nas hepatopatias de causas múltiplas e na monitorização da terapêutica antivírica.

Se a pesquisa do ARN do VHC for negativa, na presença de anticorpos anti-VHC, a explicação pode ser a seguinte: um resultado falso positivo, uma infecção passada ou uma infecção com baixos níveis de replicação viral, abaixo dos limites de detecção do teste utilizado. Nestes casos a utilização de um teste RIBA é útil: um resultado negativo aponta para um teste imunoenzimático falsamente positivo; um resultado positivo para uma infecção passada ou infecção activa, situações

que só podem ser distinguidas pela monitorização clínica e laboratorial (transaminases e ARN-VHC), ao longo do tempo.

A decisão para tratamento é feita com base em critérios clínicos, laboratoriais e histológicos. De todos os resultados laboratoriais, apenas a presença do RNA viral no plasma tem influência na decisão de tratar, não tendo qualquer valor a determinação do genótipo e da carga vírica.

## 2. AVALIAÇÃO DO ESTADO DA INFECÇÃO C

Na avaliação pré-terapêutica assumem particular importância a determinação da carga viral e o genótipo.

Os testes quantitativos ao fornecerem informações sobre a carga viral, são muito importantes na monitorização da resposta ao tratamento. Quanto maior a replicação vírica menor será a probabilidade de resposta. A determinação da carga viral plasmática pode ser obtida por vários métodos. Os mais utilizados são o RT-PCR e bDNA (Branched-DNA, técnica de amplificação de sinal). Ambas têm vantagens e desvantagens: a RT-PCR tem maior sensibilidade (1.000 cópias/mL vs 200.000 genomas em equivalente/mL) mas menor reprodutibilidade, ao contrário do bDNA<sup>(74)</sup>. O teste bDNA é menos vulnerável à contaminação cruzada das amostras, já

que os testes PCR não são totalmente hermeticos e automatizados. Mais importante, os resultados obtidos por cada método não são comparáveis, pelo que a avaliação da resposta à terapêutica antivírica em cada doente deve ser sempre feita pelo mesmo método. A determinação da carga viral fora do contexto terapêutico, não tem qualquer utilidade, visto que o seu valor, em doentes não tratados, permanece estável ao longo do tempo e não tem relação com o grau de lesão hepática<sup>(74,75,76,77)</sup>.

A determinação dos genótipos do VHC pode ser obtida por métodos serológicos ou de sequenciação genómica. Por vários motivos, um teste de sequenciação genómica, o LiPA (Line Probe Assay) tem vindo a ser adoptado internacionalmente como teste de referência, facilitando a comparação de resultados<sup>(74)</sup>. O genótipo tem um importante valor, influenciando o regime terapêutico e a resposta ao tratamento: os genótipos 2 e 3 têm melhor prognóstico, pelo que a duração do tratamento não necessita de ser prolongada para além das 24 semanas; os genótipos 1 e 4 têm pior prognóstico e, por isso, o tratamento deve ser de 48 semanas. A determinação do genótipo só interessa nos doentes a tratar, já que por si só o genótipo não parece influenciar a actividade da doença, nem o grau de progressão da fibrose.

QUADRO II - TESTES DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO C.

TESTE	CARACTERÍSTICAS
<b>Anticorpo anti-VHC</b>	
ELISA Teste suplementar (RIBA)	Detecta exposição ao VHC (presente ou passada); Sensibilidade >97% em doentes com factores de risco; baixo valor preditivo em populações com baixa prevalência (confirmar com RIBA).
<b>ARN-VHC</b>	
Qualitativo	São os testes mais sensíveis para determinar a presença do VHC e a melhor medida de avaliação da terapêutica. Determina a presença do VHC; aparece precocemente na infecção aguda (1-2 semanas).
Quantitativo (carga viral)	Determina a concentração do VHC; são menos sensíveis que os testes qualitativos.
<b>Genótipo</b>	Determina a duração e dose da terapêutica e é útil para prever a resposta à mesma.

### 3. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA

O diagnóstico e a avaliação do doente baseia-se nas provas de função hepática (principalmente nas transaminases) e na biopsia hepática. Um dos mais importantes testes laboratoriais inespecífico em pessoas infectadas pelo VHC, é a determinação da aminotransferase da alanina (ALT). É um dos métodos mais baratos, cómodos e acessíveis para avaliar a actividade da doença, além de ser eficaz para monitorizar a resposta ao tratamento no intervalo dos testes PCR. Tem, no entanto, algumas desvantagens, como a escassa correlação entre os níveis da ALT e a gravidade da hepatopatia e o facto de se poder observar um padrão flutuante das transaminases, ou mesmo transaminases normais, não traduzindo a verdadeira progressão da doença ou o aparecimento de cirrose<sup>(36)</sup>. Do mesmo modo, a normalização da ALT durante a terapêutica antivírica não é o melhor factor preditivo de resposta, podendo, além disso, manter-se elevada após clarificação do vírus, devido a outras causas.

A realização de uma biopsia hepática é recomendada e está protocolado realizar-se antes do início do tratamento. A avaliação histológica é o método "gold standart" para determinar a actividade da doença e o prognóstico e é, ainda, um dos critérios de decisão terapêutica<sup>(32,36)</sup>. Permite, também, detectar ou excluir outras lesões. No entanto, não é mandatária a sua realização antes do início do tratamento, e alguns autores recomendam a biopsia apenas nos casos em que não há resposta sustentada à terapêutica<sup>(78)</sup>.

Do mesmo modo, não é aconselhada a sua realização sistemática após a conclusão do tratamento. Verifica-se que em muitos casos, após tratamento com interferão e ribavirina, existe resposta histológica favorável, mesmo na ausência de resposta bioquímica.

A biopsia hepática é, também, o melhor método para avaliar a progressão da fibrose<sup>(79)</sup>. O grau de fibrose e a extensão das

lesões inflamatórias na biopsia hepática inicial podem prever a evolução para cirrose<sup>(80)</sup>.



FIGURA 3 - ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA HEPATITE C.

Na avaliação do doente com hepatite crónica C são úteis outros dados, tais como, o hemograma, o estudo da coagulação, a presença de autoanticorpos não específicos de órgão (incluindo os antitiroideos), o proteínograma e a ferritina. É também, importante pesquisar-se a presença de contraindicações absolutas ou temporárias à terapêutica antivírica: gravidez, presença de cardiopatia (realização de um electrocardiograma em doentes com mais de 50 anos ou com cardiopatia conhecida), patologia oftalmológica (exame oftalmológico em caso de factores de risco) e manifestações psiquiátricas antigas ou recentes (avaliação psiquiátrica).

### CLÍNICA

A hepatite C raramente é diagnosticada na fase aguda, isto porque a grande maioria das infecções agudas são assintomáticas (60-70%) ou acompanham-se de sintomas ligeiros (10 a 20%), muitas vezes, inespecíficos (astenia, anorexia, mau estar ou dor abdominal) podendo confundir-se com um síndrome gripal. Em 20 a 30% dos casos pode haver icterícia, mau estar e náusea<sup>(36)</sup>. É muito raro a infecção aguda evoluir para hepatite fulminante<sup>(81)</sup>.

Na nossa experiência (dados não publicados) o diagnóstico de hepatite aguda C foi feito em 6 de 221 doentes com infecção pelo VHC (2,7%): cinco doentes eram toxicodependentes e num outro doente a transmissão ocorreu por picada acidental.

O quadro clínico dos doentes com hepatite aguda C é semelhante ao dos outros tipos de hepatite vírica, sendo necessário realizarem-se testes serológicos para determinar a etiologia da hepatite. A ocorrência de uma fase pré-clínica longa e assintomática faz com que o diagnóstico seja geralmente tardio. O curso clínico da hepatite aguda C pode ser separado em quatro períodos: período de incubação; fase pré-ictérica; fase ictérica e convalescença .

#### PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação é a fase que medeia entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas. É em média de sete semanas, podendo variar entre duas a doze semanas. Neste período a pesquisa de anticorpos anti-VHC é negativa, mas o ARN-VHC é já positivo. O ARN-VHC é detectado precocemente, uma a duas semanas após a exposição<sup>(82)</sup>.

#### FASE PRÉ-ICTÉRICA OU PRODRÓMICA

Corresponde ao período de tempo desde o início de sintomas até ao aparecimento de icterícia. Estes sintomas são raros, inespecíficos e incluem astenia, fadiga, sensação de mal-estar geral, anorexia, náuseas, por vezes vômitos, e desconforto no hipocôndrio direito. Ocasionalmente, os doentes desenvolvem manifestações correspondentes a doença de deposição de imunocomplexos com febre, rash e artralgias, de curta duração e desaparecimento com o início da icterícia.

#### FASE ICTÉRICA

Esta fase começa com o aparecimento da icterícia e colúria. Os sintomas da fase pro-

drômica persistem. Neste período a pesquisa do ARN-VHC é positiva em quase todos os casos e em muitos a pesquisa de anticorpos anti-VHC é positiva. Em cerca de 80% dos doentes o anti-VHC é detectado 2 meses após o contágio, em cerca de 90% nos cinco meses seguintes e em cerca de 97% nos seis meses após exposição. É raro a seroconversão demorar mais de nove meses. Esta fase tem duração variável, mas geralmente observam-se melhorias ao fim de duas semanas. As transaminases aumentam pouco antes dos sintomas aparecerem . O seu aumento é ligeiro a moderado, e inferior ao das hepatites agudas A e B.

#### FASE DE CONVALESCENÇA

O período de convalescença começa com a clarificação ou desaparecimento da icterícia e a cessação de sintomas. Sintomas ligeiros podem persistir por vários meses.

A história natural da infecção pelo VHC é difícil de estabelecer, dado o início silencioso da infecção, na maioria dos casos, e a ausência de sintomas durante muitos anos, na infecção crónica. No entanto, a análise de vários estudos prospectivos e retrospectivos permite tirar algumas conclusões<sup>(83-85)</sup>. Numa minoria de casos (15 a 25%) a doença aguda é autolimitada e, após a elevação inicial das transaminases, a infecção cura, definida pela ausência mantida do ARN-VHC no sangue e normalização das transaminases. Os anticorpos anti-VHC permanecem detectáveis por muitos anos, como se de uma vacinação natural se tratasse. Nos indivíduos em que ocorre perda do anticorpo para o VHC, mantém-se a resposta citotóxica dos linfócitos T ao vírus.

No entanto, a regra (74 a 86%) é a evolução para a cronicidade<sup>(32,36,58,84-87)</sup>, com persistência de anticorpos anti-VHC e ARN-VHC, desenvolvimento de algum grau de lesão hepática crónica (70%) e risco potencial de progressão para cirrose<sup>(1/3)</sup> e carcinoma hepatocelular<sup>(86,89,90)</sup>.

Nas primeiras décadas de infecção crónica os doentes não apresentam sintomas e a doença evolui de forma lenta e insidiosa. Neste contexto, a hepatite crónica C é muitas vezes diagnosticada quando em análises de rotina se detectam transaminases elevadas, em programas de rastreio ou quando de uma doação de sangue. Em alguns doentes (cerca de 35%) a infecção crónica acompanha-se de sintomas inespecíficos como fadiga, letargia e dor no hipocôndrio direito, sintomas que não se correlacionam com a gravidade da doença hepática. Em outros, são os sintomas relacionados com a descompensação da cirrose hepática, nomeadamente a ascite, a icterícia e a hemorragia digestiva alta por hipertensão portal ou com o carcinoma hepatocelular a apresentação inicial.

Cerca de 60 a 70% dos doentes cronicamente infectados têm transaminases elevadas, indicando doença hepática activa. Os restantes 30 a 40% têm transaminases normais. Muitas vezes assiste-se a um padrão flutuante das transaminases, que raramente ultrapassam as 200 UI/L, com períodos prolongados de valores normais. Daí que uma simples determinação de transaminases não permite excluir doença hepática progressiva, sendo necessário o seguimento prolongado destes doentes para determinar a sua evolução. Verifica-se, ainda, que apesar de uma percentagem significativa de novos casos de infecção C terem transaminases normais, cerca de 70% apresenta lesão histológica<sup>(31)</sup>.

O prognóstico dos doentes com infecção crónica pelo VHC é altamente variável. Com base em vários estudos<sup>(58,85,86,88)</sup> estabeleceram-se três tipos de hepatite crónica, caracterizados por diferentes espectros de evolução da fibrose:

### **1. Hepatite crónica com transaminases normais**

Em 25% dos casos de infecção crónica C os doentes apresentam transaminases persistentemente normais (determinadas pelo menos três vezes em seis meses), são geral-

mente assintomáticos e as lesões histológicas são geralmente ligeiras. Não parecem existir diferenças no genótipo e na carga vírica entre este grupo e os outros<sup>(91,92)</sup>. O prognóstico parece ser bom, com progressão lenta ou nula para fibrose<sup>(92)</sup>. Está recomendada a vigilância. Não está indicada a realização da biopsia hepática.

### **2. Hepatite crónica ligeira**

Cerca de 50% dos doentes têm doença hepática ligeira, caracterizada por aumento discreto das transaminases, às vezes com padrão flutuante. Geralmente não têm queixas ou os sintomas são leves e inespecíficos. A biopsia hepática mostra lesões necroinflamatórias ligeiras e fibrose ligeira ou ausente. Neste grupo a fibrose progride lentamente e é baixo o risco de evolução para cirrose. No entanto, uma minoria destes doentes pode desenvolver uma doença de evolução mais rápida.

### **3. Hepatite crónica moderada a severa**

Aproximadamente 25% dos doentes têm uma hepatite crónica moderada a severa. Do ponto de vista clínica não se distinguem do grupo anterior, visto serem, na maioria das vezes, assintomáticos e não apresentarem alterações ao exame objectivo. Embora apresentem alteração das transaminases, o seu valor não se correlaciona com a severidade da doença hepática. Quando a gamaglutamiltranspeptidase, a ferritina e a gamaglobulina estão aumentadas ou ocorre trombocitopenia, a doença hepática é geralmente avançada, mas estas alterações analíticas não estão presentes em todos os casos. As alterações ecográficas, quando presentes, podem dar uma noção da gravidade da doença, mas a biopsia hepática é a melhor forma de estabelecer a gravidade histológica e o prognóstico<sup>(86,92)</sup>. A biopsia hepática mostra marcada actividade necroinflamatória e extensa fibrose, podendo já existir cirrose. Este modelo de progressão é mais frequente em idosos,

em consumidores de álcool ou em imunodeficientes. Estes casos são designados como progressores "rápidos", desenvolvendo-se a cirrose em 5 a 10 anos após a aquisição da infecção.

Foram identificados vários factores que aceleram a progressão da fibrose, tais como a ingestão crónica de álcool, a coinfeção VIH ou VHB, o sexo masculino, a idade no momento da infecção<sup>(86,90,94)</sup>, os depósitos hepáticos de ferro<sup>(95,96)</sup>, a esteatose hepática, a obesidade e a diabetes mellitus<sup>(97,98)</sup>. Os doentes que contraíram hepatite C após os 40 anos têm doença mais agressiva, com progressão mais rápida da fibrose<sup>(86,90,94)</sup>. Os homens têm habitualmente doença mais grave do que as mulheres e de progressão mais rápida<sup>(86,90,94)</sup>.

A evolução da fibrose hepática é mais rápida em doentes com esteatose<sup>(97,98)</sup>. Num estudo recente, Westin e col. observaram que a progressão da fibrose é mais frequente em doentes com esteatose e que esta está particularmente associada ao genótipo 3<sup>(99)</sup>.

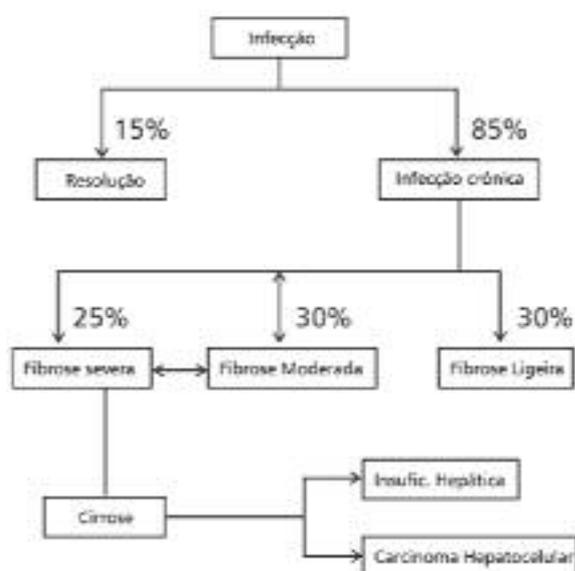


FIGURA 4 - CURSO CLÍNICO DA HEPATITE C.

O curso da infecção C é acelerada pela coinfeção VIH<sup>(36,94,100,101)</sup>. Este facto assume particular relevância na actualidade, visto que, com a melhoria do tratamento da infecção VIH, no grupo de coinfectados, o

prognóstico é determinado, em parte, pela rapidez com que evolui a doença hepática. Sanchez - Quijano e col. observaram que o risco de cirrose hepática 15 anos após a aquisição da infecção é de 25% nos coinfectados e de 6,5% no grupo dos infectados apenas pelo VHC<sup>(101)</sup>.

Os doentes que têm coinfeção B e C parecem ter, também, uma evolução mais rápida da doença<sup>(102,103)</sup>. Alguns estudos sugerem que doentes com hepatite crónica C quando infectados pelo vírus da hepatite A (VHA) têm um risco aumentado de hepatite grave ou mesmo fulminante<sup>(104)</sup>. Todos os doentes com hepatite C devem ser vacinados para a hepatite A e B, porque a superinfecção pode acarretar morbilidade e mortalidade.

No entanto, de todos os factores citados, o abuso de álcool parece ser aquele que mais influencia a progressão da hepatite crónica. Nos doentes com infecção C, o consumo de álcool, mesmo em pequenas doses, aumenta a virémia e a fibrose hepática<sup>(105)</sup>. Nos doentes com hepatite C que consomem álcool a doença progride mais rapidamente, é mais alta a frequência de cirrose e carcinoma hepatocelular e menor a taxa de resposta ao tratamento<sup>(106)</sup>. A probabilidade de desenvolver cirrose é 15 vezes mais elevada nos doentes que abusam de álcool do que nos que não abusam<sup>(107)</sup>. Recomenda-se, por isso, que os indivíduos infectados pelo VHC evitem o consumo regular de álcool.

Considerando globalmente os doentes com hepatite crónica C, 20 a 30% desenvolvem cirrose, em média 20 a 30 anos após o contágio<sup>(93,109)</sup>. Os doentes com hepatite C e cirrose hepática compensada, têm uma taxa de sobrevivência aos 10 anos superior a 80%<sup>(110)</sup>. No entanto, uma vez que se desenvolvam complicações da cirrose, a taxa de sobrevivência aos 5 anos cai para 50%. Neste grupo a mortalidade devida a hipertensão portal, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular é 2 a 5% ao ano<sup>(111)</sup>. Nos doentes com cirrose hepática o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é de 3 a 4% ao ano<sup>(109-111)</sup>. Aliás, o carcino-

ma hepatocelular ocorre quase exclusivamente em doentes com cirrose hepática. Os doentes com cirrose hepática C devem ser monitorizados para o despiste precoce do carcinoma hepatocelular, com a determinação regular de alfafetoproteína e vigilância por ecografia abdominal.

A infecção pelo VHC pode acompanhar-se de manifestações extrahepáticas. São várias as manifestações extrahepáticas que têm sido descritas. Algumas delas estão bem documentadas e a associação é inequívoca, como a crioglobulinemia mista, a glomerulonefrite membranoproliferativa e a porfiria cutânea tarda<sup>(112,113)</sup>. Têm ainda sido descritas outras associações, nomeadamente, artrite seronegativa, síndrome Sicca, líquen planus, tiroidite autoimune, úlceras corneanas de Mooren, fibrose pulmonar idiopática, poliartrite nodosa, linfoma de células B, diabetes mellitus e anemia aplástica<sup>(112-114)</sup>.

É indiscutível a associação do VHC com a crioglobulinemia mista do tipo II e III, bem como com a glomerulonefrite membranoproliferativa, outra doença mediada por imunocomplexos. Pensa-se que o VHC induza estas doenças extrahepáticas pelo facto de ser um vírus linfotrópico, surgindo as manifestações por estimulação persistente do sistema imunitário. O papel etiológico do VHC na crioglobulinemia mista ficou estabelecido quando se verificou ser elevada a prevalência do ARN-VHC no soro dos doentes com crioglobulinemia (90%) e que a concentração de anticorpos anti-VHC e de ARN-VHC nos crioprecipitados era 10 a 1.000 vezes superior à do soro. Por outro lado, mais de 50% dos doentes com hepatite crónica C apresentam crioglobulinas, mas as manifestações clínicas da crioglobulinemia são raras<sup>(36)</sup>. Do mesmo modo, em doentes com glomerulonefrite membranoproliferativa é elevada a prevalência do VHC no sangue e nos crioprecipitados, observando-se diminuição da replicação vírica e melhoria das funções hepáticas e renais nos doentes tratados com interferão.

A associação etiológica do VHC a estas entidades veio permitir que a terapêutica

imunossupressora habitualmente utilizada fosse substituída pelo tratamento antivírico com interferão.

Observou-se também, sobretudo em estudos realizados na bacia do Mediterrâneo, uma forte associação da infecção C com a porfiria cutânea tarda, sugerindo que o VHC possa ser o mais importante factor patogénico da doença hepática nestes doentes. A síndrome sicca, um distúrbio caracterizado por infiltração linfocitária progressiva das glândulas lacrimal e salivar, conduzindo à sua fibrose e conseqüente insuficiência glandular, é mais frequente em doentes com infecção C, mesmo na ausência de sintomas. Num estudo realizado por Lobato et al<sup>(115)</sup>, observou-se que 13 de 127 doentes com hepatite crónica C (10,4%) apresentavam disfunção lacrimal, na ausência de sintomas de xerostomia e/ou xeroftalmia e que os doentes que apresentavam disfunção lacrimal tinham lesões histológicas mais graves e maior prevalência de marcadores imunológicos (factor reumatóide e/ou anticorpos antinucleares e/ou crioglobulinas) do que os doentes com hepatite C sem disfunção lacrimal.

Em 20-30% dos doentes com infecção pelo VHC identificam-se alterações psicológicas, incluindo depressão, que têm sido associadas à infecção pelo VHC<sup>(36)</sup>.

## TERAPÊUTICA

Desde o reconhecimento do vírus, em 1989, que se têm desenvolvido esforços - já iniciados em 1986 com o uso de interferão (IFN) na então denominada hepatite não A-não B - na procura de uma terapêutica que permita reduzir a morbidade e mortalidade associadas à infecção crónica pelo VHC<sup>(115)</sup>.

O IFN é uma proteína obtida por técnicas de recombinação genética, análoga à existente no corpo humano, e que surge em reacção a infecções víricas. Durante os anos 80 foi utilizado em monoterapia como terapêutica de eleição na hepatite crónica a VHC. No entanto, com este esquema, apenas 10 a 15% dos doentes apresentavam uma

resposta virológica sustentada (ARN-VHC negativo 6 meses após terminar o tratamento) (116-118). Posteriormente, foram ensaiados vários esquemas terapêuticos em que se modificou a dose, a forma de administração e a duração do tratamento. Dos vários esquemas testados, o uso de IFN 3 MU 3 vezes por semana, durante 12 meses, foi o que se acompanhou de melhor resposta sustentada (20% dos doentes tratados)<sup>(115-117)</sup>.

A baixa eficácia da monoterapia com IFN levou à realização de ensaios clínicos que tinham como objectivo avaliar o benefício da associação de IFN com outros fármacos. Em 1998 foram publicados os primeiros resultados que mostravam uma melhoria significativa da taxa de resposta sustentada quando se associava ao IFN um análogo nucleosídico com grande acção antiviral, a ribavirina, nas doses de 1000 a 1200 mg por dia. Este esquema terapêutico acompanhava-se de uma resposta vírica sustentada que atingia os 40%. O uso desta associação mostrou também ser eficaz em 50% dos doentes que tinham recidivado sob monoterapia<sup>(116-120)</sup>.

Mais recentemente, as formas standard (std) de IFN foram substituídas pelos interferões peguilados (IFN PEG) (121,122). O PEGinterferão é um alfa interferão, quimicamente modificado pela adição de uma grande molécula de polietilenoglicol, o que permitiu ultrapassar uma limitação do IFN std, que é a sua semivida de apenas 8 horas. O PEG interferão pode ser administrado apenas 1 vez por semana. Encontra-se disponível em 2 formas no mercado - PEGinterferon alfa 2a (Pegasys®) e PEGinterferon alfa 2b (Pegintron®).

O uso de IFN peguilado em monoterapia acompanhou-se de uma resposta sustentada em 25% dos doentes, quando se usou IFN PEG alfa 2b (1,0 ug/Kg/semana), e em 30% quando se usou IFN PEG alfa 2a (180 ug/semana). Estes resultados, embora fossem melhores que os obtidos com o IFN std em monoterapia, não atingiam a resposta conseguida com a terapêutica combinada (IFN std e ribavirina)<sup>(121)</sup>.

A associação dos interferões peguilados à ribavirina foi outro grande avanço terapêutico que permitiu aumentar a taxa de resposta vírica sustentada, global, de 40 para 50 a 55%<sup>(116,121-124)</sup>. Esta associação é considerada, actualmente, a terapêutica de eleição para os doentes com hepatite crónica a VHC que não apresentem contra-indicações ao uso destes fármacos<sup>(32,36)</sup>.

A resposta à terapêutica com IFN PEG e ribavirina não é uniforme, existindo características do doente e do vírus que condicionam a eficácia do tratamento. Foram identificados como factores predictivos de boa resposta, o facto de se tratar de doentes do sexo feminino, não obesos, jovens, com alterações de gravidade ligeira a moderada na biopsia hepática. Uma carga viral baixa e a existência de infecção pelos genótipos 2 ou 3 são outros factores predictivos de boa resposta<sup>(32,36,121,122)</sup>.

Este conhecimento levou a que se procurasse otimizar a terapêutica de forma a obter-se a melhor resposta possível com o mínimo de efeitos secundários. Nesse sentido foram efectuados vários estudos em que se avaliou a resposta à terapêutica em função do grau de viremia, do genótipo e da gravidade da lesão histológica<sup>(32,36,121,122,124)</sup>. De todos os factores avaliados, o genótipo foi o único que surgiu como condicionante da duração do tratamento e da dose de ribavirina a administrar. Não é necessário ajustar a dose de IFN PEG ao genótipo viral. A eficácia dos dois tipos de PEG IFN é sobreponível quando usados nas diferentes doses recomendadas (Pegintron® - 1,5 ug/Kg/semana ou Pegasys® - 180 ug/Kg/semana).

#### TERAPÊUTICA RECOMENDADA

Os doentes infectados com os genótipos 1, 4 ou 5 devem ser tratados durante 48 semanas com IFN PEG alfa 2a ou 2b e ribavirina ajustada ao peso do doente. Se o peso for superior a 75 Kg, a dose a administrar de ribavirina é de 1200mg; se for inferior, a dose recomendada é de 1000mg. Este esquema acompanha-

se de uma taxa de resposta viral sustentada de 40 a 45%. No grupo de doentes com genótipo 1 está recomendada a avaliação da resposta viral precoce com pesquisa do ARN-VHC às 12 semanas de tratamento. Nos doentes em que não se verifique uma negatificação ou uma descida dos valores de ARN-VHC superior a  $2\log_{10}$  deve-se suspender a terapêutica.

Na infecção por vírus dos genótipos 2 ou 3 não existe vantagem em prolongar o tratamento para além das 24 semanas. A dose de ribavirina a administrar é, neste grupo de doentes, independente do peso. Recomenda-se a toma de 800mg/dia. A resposta ao tratamento nestes doentes atinge os 70 a 80%.

#### QUAIS OS DOENTES QUE DEVEM SER TRATADOS

Todos os doentes com infecção crónica pelo VHC comprovada pela presença de RNA-VHC, acompanhada da elevação das transaminases e evidência de doença progressiva na biopsia hepática (fibrose grau 2-3, independentemente da actividade necroinflamatória), devem ser tratados com IFN e ribavirina<sup>(32,35,121,123,126)</sup>.

Nos doentes em que existe contraindicação à terapêutica com ribavirina recomenda-se o uso de IFN PEG em monoterapia, durante 48 semanas. A dose e a duração são independentes do genótipo viral<sup>(122)</sup>.

Existem, no entanto, alguns grupos de doentes em que o benefício da terapêutica é controverso<sup>(32,36,121,122)</sup>, nomeadamente, os que têm lesões histológicas mínimas (fibrose 0-1) e os que têm transaminases normais. Na ausência de factores agravantes, como por exemplo a obesidade, a ingestão de álcool ou a coinfeção HCV-HIV, a evolução da doença é muito indolente e o benefício da terapêutica não está comprovado. A decisão de vigiar ou tratar depende de critérios individuais. Recomenda-se o tratamento das infecções pelos genótipos 2 e 3 dada a elevada taxa de resposta viral sustentada. Também está recomendado tratar quando existem manifestações extrahepáticas da infecção a VHC ou

quando o doente mostra vontade de ser tratado.

A presença de cirrose hepática não contraindica o tratamento. Nos doentes com lesão hepática avançada, o objectivo do tratamento visa simultaneamente a erradicação do vírus, a estabilização da doença e a prevenção das complicações associadas. Quando em presença de cirrose hepática compensada, deve efectuar-se terapêutica combinada com IFN PEG e ribavirina. Embora 60% dos doentes não apresentem uma resposta viral sustentada, beneficiam, mesmo assim, da terapêutica. Verifica-se neste grupo um atraso da evolução da doença, e uma redução da incidência do carcinoma hepatocelular<sup>(32,126)</sup>.

Actualmente estão em curso ensaios clínicos sobre o tratamento de manutenção com IFN PEG em doentes com cirrose que apresentaram resposta bioquímica ao tratamento de combinação<sup>(32,122,127,128)</sup>.

O papel da terapêutica nas crianças ainda não está completamente definido. As crianças e adolescentes infectados são habitualmente assintomáticos. Estudos com IFN std mostram respostas sustentadas de 33 a 45%<sup>(32,36)</sup>. Estão em curso ensaios com IFN PEG e terapêutica de associação.

A coinfeção HCV-HIV está associada a um aumento da gravidade das lesões histológicas com uma rápida evolução para cirrose. Todos os doentes devem ser tratados, excepto em caso de imunossupressão grave. É necessária uma monitorização cuidadosa do tratamento, pois a associação da ribavirina com análogos nucleosídicos anti-HIV pode desencadear pancreatite e/ou acidose láctica<sup>(32,3,128)</sup>.

A existência de manifestações extrahepáticas do VHC como a crioglobulinemia e a glomerulonefrite são também indicações para terapêutica.

Os casos de hepatite aguda a VHC são um desafio<sup>(32,36,122,126,130)</sup>. Sabemos que cerca de 70 a 80% irão evoluir para a cronicidade. Os resultados dos estudos publicados, embora com um pequeno número de doentes, mostram que as taxas de sucesso da monote-

rapia com IFN durante 24 semanas atingem os 83 a 100%. Na nossa série obtivemos uma taxa de resposta sustentada de 80% - 4 dos 5 doentes tratados<sup>(130)</sup>.

De acordo com a Conferência de Consenso de Paris<sup>(32)</sup>, a primoinfecção por VHC assintomática (ARN VHC positivo em duas ocasiões) deve ser tratada. Não está definido se se deve iniciar logo o tratamento ou esperar pela elevação das transaminases. Nos casos de hepatite aguda icterícia não se recomenda o tratamento imediato, pela elevada probabilidade de cura espontânea (50% dos casos). Deve ser pesquisado o ARN-VHC às 12 semanas e iniciado o tratamento, se positivo.

Alguns dos esquemas propostos são:

- IFN 5MU/dia durante 4 semanas, seguido de 5MU 3 vezes por semana, durante 20 semanas;
- PEGIFN alfa 2 a ou 2 b 1 vez por semana, durante 24 semanas.

#### SITUAÇÕES PARTICULARES

O consumo crónico de álcool associa-se a um aumento da replicação vírica e da lesão hepatocitária, causando também diminuição da tolerância à terapêutica e baixa da sua eficácia. Recomenda-se abstinência alcoólica durante pelo menos 6 meses antes do início do tratamento<sup>(32,36,122)</sup>.

O uso de drogas ilícitas não é uma contraindicação à terapêutica. Recomenda-se o encaminhamento para programas de reabilitação e tratamento, logo que haja uma situação clínica e social adequada. O uso de metadona não afecta a resposta à terapêutica. Habitualmente, estes doentes apresentam infecções pelo genótipo 3 e lesões histológicas mínimas, pelo que a resposta à terapêutica é boa<sup>(32,36)</sup>.

Não está indicado o tratamento nos casos de patologia psiquiátrica, excepto quando existe hepatopatia grave, e só após estabilização da doença mental. Existe o risco de desencadear ou agravar uma manifestação psiquiátrica grave<sup>(32,36)</sup>.

Nas grávidas está contra indicado o uso de ribavirina pelos seus efeitos teratogénicos e o IFN pela sua actividade antiproliferativa e inibitória do crescimento<sup>(32,36,122,126)</sup>. Recomenda-se que ambos os parceiros tomem medidas eficazes de contracepção durante o tratamento, e até 6 meses depois.

A existência de patologias associadas pode também condicionar o tratamento. Anemia, com valores de hemoglobina inferiores a 11 gr/dl ou de hematócrito inferior a 33%, contraindica o uso de ribavirina, bem como a história de doenças coronária ou vascular prévias. Existe, nestes casos, um risco de agravamento da isquémia, com possibilidade de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio ou de acidente vascular cerebral<sup>(122)</sup>.

Nos insuficientes renais não dialisados, o IFN e a ribavirina estão contra-indicados. Nos dialisados a avaliação histológica é indispensável, visto que a presença de cirrose hepática contra-indica o transplante renal isolado. A ribavirina está também contra-indicada neste grupo. Em doentes em diálise a aguardar transplante hepático pode propor-se tratamento com IFN, antes do doente ser submetido a transplante renal, uma vez que após o transplante está contra-indicada a terapêutica com IFN<sup>(32)</sup>.

#### EFEITOS SECUNDÁRIOS E VIGILÂNCIA

São múltiplos e frequentes os efeitos secundários associados à terapêutica com IFN e ribavirina, o que obriga a uma adequada vigilância clínica e laboratorial. Os efeitos secundários associados ao IFN são mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento. A maioria, embora diminua significativamente a qualidade de vida, não impede a continuação do tratamento. Os mais frequentes são a síndrome gripal, a fadiga, a anorexia, a diarreia, a alopecia e o "rash" cutâneo. Mais grave é a possibilidade de induzir ou agravar uma patologia psiquiátrica latente. Podem também ocorrer complicações tiroideias, pelo que é necessário vigiar trimestralmente os valores de TSH. Pela possibilidade de efeitos

secundários hematológicos deve-se controlar os valores do hemograma.

A ribavirina tem como principal complicação o aparecimento de anemia hemolítica, pelo que é necessário um controlo regular do hemograma. Outros efeitos secundários associados à ribavirina são a fadiga, a irritabilidade, o prurido, o rash cutâneo e a tosse.

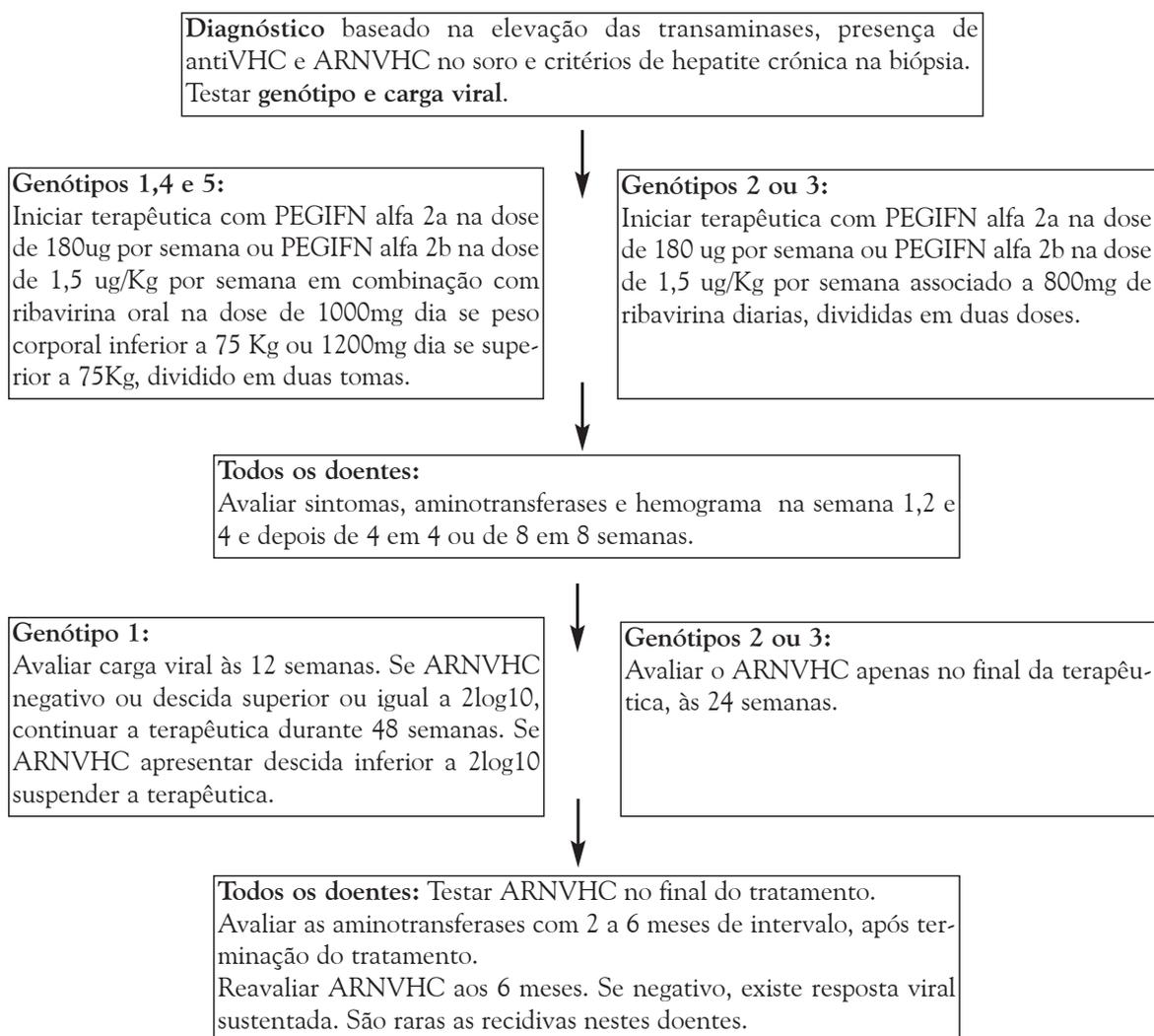
A avaliação dos valores das aminotransferases e do hemograma deve ser efectuada nas semanas 1, 2 e 4 e depois de 4 em 4 ou de 8 em 8 semanas. Se ocorrer uma anemia significativa ( $Hb < 10g/dL$  ou  $Htc < 30\%$ ) está indicada a redução da dose de ribavirina em

200mg. Se os valores de Hb forem inferiores a  $8,5 \text{ gr/dL}$  ou o hematócrito menor que 26% este fármaco deve ser suspenso<sup>(122)</sup>.

A dose de IFN PEG deve ser reduzida se ocorrerem efeitos secundários intoleráveis ou se houver evidência de depressão medular (neutrófilos  $< 500 \text{ cel/mm}^3$  ou plaquetas  $< 50000/\text{mm}^3$ ). No caso de estar a ser utilizado o IFN PEG alfa 2a, a dose pode ser reduzida de 180 para 135 ou 90 ug/semana. Se o IFN PEG for o alfa 2b, a redução é de 1,5 para 1,0 e posteriormente para 0,5 ug/Kg por semana<sup>(122)</sup>.

#### ALGORITMO PARA TRATAMENTO

ADAPTADO DE " CHRONIC HEPATITIS C: CURRENT DISEASE MANAGEMENT" (122)



### DOENTES NÃO RESPONDEDORES

A atitude a ter perante os doentes que não respondem ao tratamento ou que recidivaram após a terapêutica depende de qual o tratamento utilizado, do tipo de resposta obtida, da gravidade da doença hepática e da aderência e tolerância do doente aos fármacos usados<sup>(32,36,122,126,127)</sup>.

Os doentes que efectuaram monoterapia com IFN beneficiam de retratamento, idealmente com terapêutica combinada. A probabilidade de se obter uma resposta sustentada é maior nos que negativaram o ARN-VHC durante o tratamento. De acordo com alguns estudos, a taxa de resposta viral sustentada varia entre 13 e 30%, conforme o esquema terapêutico utilizado. Têm-se obtido melhores resultados precedendo a terapêutica combinada de um período de indução com doses mais elevadas de IFN PEG. As taxas de resposta no final do tratamento são de 34%, quando se utiliza a indução e de 30%, quando não se efectua a indução<sup>(127)</sup>.

No caso de ter sido efectuada terapêutica de combinação prévia com IFN std e ribavirina, também parece ser útil recorrer à associação do IFN PEG e ribavirina pois, de acordo com alguns estudos, obtêm-se taxas de cerca de 10 a 15% de respostas virais sustentadas<sup>(127)</sup>. Estão em curso estudos utilizando doses mais elevadas de IFN PEG (3,0 ug/Kg/semana), de que se aguardam os resultados. Não é útil retratar doentes com o mesmo esquema anteriormente utilizado.

Novas drogas têm sido ensaiadas, algumas com resultados que parecem promissores como a amantidina<sup>(127)</sup>. Inicialmente usada em monoterapia em não respondedores à terapêutica com IFN, acompanhou-se de resposta viral sustentada em 18% dos doentes. Quando usada em regime de terapêutica tripla (IFN PEG, ribavirina e amantidina) assiste-se a uma negatificação do ARN-VHC no final do tratamento em 40% dos doentes não respondedores à terapêutica prévia com IFN e ribavirina. A pesquisa do ARN-VHC no final do tratamento é negativa em 70% nos

doentes que recidivaram após a terapêutica de combinação. Aguardam-se os resultados das respostas sustentadas.

Recentemente está a emergir um novo conceito, o da terapêutica de manutenção, em que o objectivo não é a erradicação do vírus, mas sim evitar a progressão da lesão histológica hepática<sup>(127,128)</sup>. Estudos multicêntricos estão a decorrer nos EUA, utilizando IFN PEG semanal por períodos longos. Alguns estudos Japoneses mostram já uma diminuição do risco de CHC nos doentes tratados, independentemente da resposta ao IFN<sup>(132,133)</sup>. Este efeito parece advir das propriedades antifibróticas do IFN. Está indicado o tratamento de manutenção nos doentes com fibrose avançada ou cirrose hepática, que toleraram bem a administração deste fármaco e que mostraram melhoria histológica.

### TRANSPLANTAÇÃO HEPÁTICA

A doença hepática terminal a VHC tornou-se a principal indicação para transplante hepático na Europa e Estados Unidos. Em França as hepatopatias secundárias ao VHC constituem 20% das indicações para transplante hepático<sup>(32)</sup>.

A transplantação hepática está indicada na presença de cirrose hepática "descompensada" ou na presença de carcinoma hepatocelular confinado ao fígado: lesão única inferior a 5 cm ou até 3 nódulos inferiores a 3 cm<sup>(32,137,138)</sup>. Vários estudos sugerem que os doentes com carcinoma hepatocelular a VHC têm melhor sobrevida livre do tumor, após a transplantação, do que os submetidos a ressecção cirúrgica<sup>(137,138)</sup>.

O problema reside no facto de após a transplantação hepática se observar reinfeccção do enxerto em praticamente todos os casos<sup>(134)</sup>. Verifica-se com frequência que os níveis de virémia aumentam dez a vinte vezes após a transplantação e, em aproximadamente 50% dos doentes, aparece lesão hepática durante o primeiro ano<sup>(135)</sup>. A evolução da infecção é muito variável: as lesões histológicas variam desde inflamação ligeira e ele-

vação modesta das provas de função hepática (mais de 50%) até fibrose rapidamente progressiva, cirrose e mesmo morte. Muitos doentes com doença progressiva desenvolvem colestase importante com elevação marcada da fosfatase alcalina e da bilirrubina<sup>(135,136)</sup>.

Os resultados da transplantação hepática são influenciados por factores relacionados com o dador e com o receptor. Um pior prognóstico relaciona-se com a idade (superior a 60 anos) e com a presença de outros factores, nomeadamente, esteatose hepática superior a 30%, insuficiência renal, hipotensão severa, tempo de isquémia e o período de ventilação mecânica do dador. Os factores de risco associados ao receptor são o estadio da cirrose hepática (classe C de Child), o valor da bilirrubina, a presença de insuficiência renal, a desnutrição, alterações graves da coagulação, a existência de peritonite bacteriana espontânea, o genótipo do VHC e a presença de carcinoma hepatocelular. Entre os vários factores que parecem influenciar a história natural da hepatite C após o transplante, o estado imunológico do doente, sobretudo a intensidade da imunossupressão, (nomeadamente a necessidade de doses elevadas de esteróides), parece ser o que mais contribui para a gravidade da doença.

Sendo praticamente universal a recorrência da infecção no enxerto, coloca-se a necessidade da terapêutica antiviral nos transplantados. Encontrando-se em fase de avaliação, mantêm-se questões por resolver: quando iniciar a terapêutica? Qual o melhor esquema terapêutico? Que doses e durante quanto tempo? Que doentes tratar? A evidência actual parece apontar para a terapêutica combinada, IFN e ribavirina. Enquanto se aguardam os resultados de ensaios prospectivos em curso, esta terapêutica deve ser considerada experimental e apenas no âmbito de ensaios clínicos.

Apesar disso, o prognóstico dos doentes transplantados por hepatite C parece ser o mesmo dos doentes transplantados por outras causas<sup>(135,136)</sup>. O desafio que se coloca à transplantação hepática é a obtenção de

quantidade suficiente de órgãos dadores em tempo útil.

## PROFILAXIA

O facto de não existir uma vacina disponível para o vírus da hepatite C, e de os tratamentos existentes serem eficazes em apenas 50 a 70% dos casos realça o importante papel da profilaxia. As medidas preventivas têm como objectivo a redução da incidência da infecção e a diminuição dos casos de hepatite aguda e crónica, com consequente redução da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular<sup>(139-141)</sup>.

A prevenção assenta em medidas que reduzem o risco de contrair a infecção (prevenção primária), e medidas que permitam reduzir o risco de desenvolvimento de doença crónica associada à infecção pelo VHC, (prevenção secundária)<sup>(141,142)</sup>.

### PREVENÇÃO PRIMÁRIA <sup>(36,139-145)</sup>

O risco de transmissão por via transfusional é, actualmente, praticamente inexistente (risco inferior a 1:1000000 unidades transfundidas). Os grandes grupos de risco são os CDI, responsáveis por 60% dos casos de hepatite C, e os indivíduos com comportamentos sexuais de risco como, por exemplo, os homossexuais masculinos, responsáveis por 15 a 18% dos casos de infecção a VHC.

#### **Recomenda-se:**

- Recusa de sangue e derivados, sémen ou órgãos de indivíduos com elevado risco de infecção pelo VHC ou que apresentem serologias positivas.
- Inactivação do vírus no plasma e derivados, e pesquisa do ARN-VHC em todos os produtos em que não seja possível inactivar o vírus.
- Aconselhamento nos grupos de alto risco, como os CDI, consumidores de cocaína inalada e os indivíduos com comportamentos sexuais de risco (múltiplos parceiros, homossexuais mas-

culinos e portadores de outras doenças sexualmente transmissíveis) chamando a atenção para a necessidade de:

1. Parar o uso de drogas. Se mantiverem o uso, não partilhar agulhas, seringas ou outro material utilizado na preparação da droga ou da injeção, como a água ou o algodão. Trocar sempre de seringa após uma utilização.
  2. Usar sempre preservativo quando se tenham múltiplos parceiros ou relações de risco.
  3. Vacinação contra o vírus da hepatite A, pelo risco de hepatite fulminante da coinfeção A e contra o vírus da hepatite B pelo risco de acelerar a doença hepática, se houver coinfeção B.
- Actuar ao nível dos profissionais de saúde, alertando-os para a importância da prevenção, fornecendo-lhes protocolos de orientação para o diagnóstico, profilaxia e tratamento da infecção a VHC e colocando à sua disposição folhetos informativos para serem distribuídos aos doentes e afixados em locais públicos. Não existem, no momento, restrições à prática da actividade médica ou de outros profissionais de saúde infectados pelo VHC. Recomenda-se o cumprimento das regras de segurança universalmente estabelecidas.
  - Em relação ao grupo de doentes em hemodiálise (HD) é importante adoptar medidas reforçadas de controlo da infecção e não isolar os doentes infectados. Preconiza-se o uso de luvas sempre que se toque no equipamento de HD, a desinfecção de todo o material após cada utilização, não partilhar nenhum material ou medicação e separar as áreas de limpos das de material contaminado.
  - Actualmente não se recomenda a cesariana em detrimento do parto por via

vaginal. A amamentação não está contraindicada. Não existe indicação para a administração de imunoglobulina após o parto. No entanto é de evitar a rotura precoce da bolsa, o traumatismo do escalpe para monitorização fetal e a execução de amniocentese.

- Os familiares dos doentes infectados devem cumprir as regras de segurança recomendadas para a população em geral, tendo particular atenção em não partilhar objectos potencialmente contaminados, como escovas de dentes, corta unhas, etc. Os parceiros sexuais devem usar preservativo apenas durante o período menstrual (no caso de ser a mulher a infectada), se existirem feridas ou na presença de outras doenças sexualmente transmissíveis.
- Por fim, é extremamente importante efectuar uma educação continuada da população em geral, clarificando os modos de transmissão e prevenção da doença. É necessário salientar que esta infecção não se transmite através de um beijo, de um abraço, da partilha de copo ou talheres, ou de um espirro, e que uma mulher infectada pode engravidar e amamentar.

#### PREVENÇÃO SECUNDÁRIA<sup>(36,137-146)</sup>

Para se poderem desenvolver adequadamente as medidas de prevenção secundária é necessário identificar os indivíduos em risco e efectuar a pesquisa da infecção pelo VHC.

#### **Recomenda-se o rastreio deste vírus em** <sup>(142,143)</sup>:

- Todas as pessoas que tenham alguma vez injectado drogas ilícitas, mesmo que apenas uma vez, ou há vários anos.
- Todas as pessoas que tenham história de transfusão de sangue e /ou derivados, ou de transplante de órgãos, antes de 1992.
- Hemodialisados crónicos.
- Todos os que apresentem alterações persistentes das transaminases.

- Filhos de mães VHC positivas - o rastreio pode ser efectuado pela pesquisa do ARN-VHC aos 1-2 meses ou do anti-VHC aos 12 meses.
- Profissionais de saúde após exposição accidental a produtos contaminados com sangue VHC positivo.
- Todas as pessoas que queiram efectuar o rastreio.

*Existem outros grupos em que ainda não está definido qual o risco de infecção pelo VHC, podendo no entanto ser efectuada a sua pesquisa em:*

- Utilizadores de drogas ilícitas como a cocaína inalada.
- Indivíduos com história de tatuagens, "piercings" e tratamentos dentários em países de risco ou em locais de higiene duvidosa.
- Indivíduos com múltiplos parceiros sexuais ou com outras doenças sexualmente transmissíveis.
- Parceiro sexual de doente infectado.

*Não é necessário o rastreio em:*

- Profissionais de saúde.
- Familiares (exceptuando o parceiro sexual) de pessoas infectadas.
- População em geral.

Todos os doentes em que se identifique o VHC devem ser referenciados a Consultas de Gastreenterologia, Hepatologia ou Infeciologia, de forma a ser pesquisada a existência de doença crónica associada a esta infecção.

É importante reforçar que todos os doentes infectados se devem abster do consumo de álcool. Uma ingestão superior a 10 gr por dia na mulher e a 20 gr por dia no homem associa-se a uma rápida progressão da doença hepática, aumentando o risco de CHC.

Nos casos de exposição accidental, deve ser efectuado o despiste da infecção a VHC na fonte. Se a pesquisa for positiva, o indivíduo exposto deve efectuar um doseamento basal da ALT e pesquisar o anti-VHC. O seguimento pode ser efectuado pela reavaliação do

anti-VHC aos 4 a 6 meses ou, para um diagnóstico mais precoce, ser pesquisado o RNA-VHC às 4 a 6 semanas. Todos os casos de hepatite aguda devem ser notificados.

A eficácia de todas estas medidas deve ser aferida através de programas de vigilância. Só assim é possível validar a sua importância na redução da incidência da hepatite C e estudar novas medidas que permitam melhorar a eficácia da prevenção.

## PROGNÓSTICO

A mortalidade relacionada com a infecção pelo VHC está, na maioria dos casos, associada ao desenvolvimento de cirrose hepática, das suas complicações e do carcinoma hepatocelular.

Vários são os factores que têm sido implicados na rápida progressão da doença, traduzida a nível histológico pela rápida evolução da fibrose e o aparecimento de cirrose hepática:

- Os indivíduos do sexo masculino, provavelmente por não existir um efeito protector dos estrogéneos sobre as células estreladas desenvolvem mais rapidamente fibrose<sup>(36,78,105)</sup>.
- A idade superior a 40 anos na altura da infecção é outro factor importante. De acordo com estudo efectuado por Poynard, a progressão da fibrose é lenta até aos 50 anos de idade, altura em que se torna rápida, independentemente do estadio histológico de base. Este estudo demonstrou que isto tanto ocorria em doentes infectados aos 20 anos (com 30 anos de doença), como em doentes infectados aos 40 anos (com apenas 10 anos de doença)<sup>(147)</sup>.
- O consumo significativo de álcool por períodos prolongados (>5 anos), quer actuais, quer passados, está também implicado na rápida

progressão da fibrose. No entanto, mesmo a ingestão de pequenas quantidades (10 a 20 gr por dia) pode afectar a actividade hepática<sup>(36,105)</sup>. Vários mecanismos têm sido propostos. Estudos experimentais mostram que o álcool e o VHC têm efeitos inibitórios aditivos sobre a resposta imune antiviral e que ambos interagem na activação dos hepatócitos, com aumento da apoptose celular e indução da resposta inflamatória. Todos estes mecanismos, além de induzirem o aparecimento mais precoce de cirrose hepática, parecem estar também implicados no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular<sup>(36,148)</sup>.

- A co-infecção VHC-VIH, pelo aumento da hepatotoxicidade e pela elevação da viremia secundária à infecção VIH, cursa com uma progressão mais rápida da doença<sup>(36,100)</sup>.

Por outro lado, como já vimos, uma terapêutica antiviral que induza uma resposta viral sustentada acompanha-se de melhoria clínica, bioquímica e histológica, melhorando francamente o prognóstico. A terapêutica de manutenção com IFN PEG embora possa não ser acompanhada de resposta bioquímica nem viral, associa-se a uma melhoria da sobrevivência e a uma diminuição da incidência do carcinoma hepatocelular<sup>(36,132,133,149)</sup>.

Para terminar, uma palavra em relação ao rastreio do carcinoma hepatocelular nos doentes com cirrose hepática a VHC e à vigilância a efectuar.

De acordo com a Conferência de Consenso de Paris<sup>(32)</sup> recomenda-se :

- Realização de endoscopia digestiva alta a cada 1 a 4 anos, para pesquisa de varizes esofágicas ou gástricas.
- Doseamento de alfa fetoproteína e ecografia abdominal todos os 6 meses em indivíduos com risco

acrescido de carcinoma hepatocelular (mais de 50 anos de idade, do sexo masculino, com consumo de álcool ou com sinais de falência hepática). Um estudo mais recente<sup>(150)</sup> mostra que o recurso à pesquisa de alfa fetoproteína alternando com a realização de tomografia computadorizada (TC) abdominal trifásica de 6 em 6 meses (mês 0: alfa fetoproteína; mês 6: TC; ...) permite uma detecção mais precoce das lesões e apresenta uma boa relação custo/benefício. Esta alternativa pode ser uma boa opção em doentes candidatos a transplante hepático.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de nos últimos 14 anos se terem realizado importantes progressos na caracterização genómica do VHC, na criação de métodos de diagnóstico e de monitorização laboratorial do vírus, na identificação do padrão epidemiológico e da história natural da infecção C e do aumento de eficácia da terapêutica, a hepatite C continua a ser motivo de grande preocupação para os clínicos.

No futuro são necessários novos avanços, nomeadamente, na criação de um meio de cultura onde o VHC possa crescer e replicar-se. Tal aspecto é fundamental para a criação de uma vacina e desenvolvimento de novos antivíricos. São necessários mais estudos para a identificação dos factores implicados no tropismo hepático do vírus, na replicação e persistência da infecção e na patogenia da lesão hepática. Há que caracterizar melhor o papel dos factores genéticos na persistência ou eliminação da infecção viral, nas variações da história natural e na resposta à terapêutica.

Mais investigação é necessária sobre as manifestações extrahepáticas do VHC: sua prevalência e significado clínico.

Torna-se mandatória a continuação dos estudos prospectivos que definam com maior acuidade a história natural da hepatite C e os factores implicados na progressão da fibrose,

nomeadamente, a interacção entre o VHC e os depósitos de ferro, a esteatose, a diabetes mellitus e o álcool. É também necessário caracterizar melhor a evolução da doença em determinados grupos como as crianças, os coinfectados, os idosos, os CDI, determinados grupos étnicos e doentes com infecção C e transaminases normais.

É fundamental o desenvolvimento de técnicas de detecção e quantificação do ARN-VHC mais sensíveis e baratas, bem como, a continuação de estudos que definam qual o papel que os testes de detecção do antigénio do core do VHC têm no diagnóstico e monitorização laboratorial da infecção C no sangue e tecido hepático - estudos ainda em fase inicial - e a eventual criação de outros testes para detecção de outros antigénios do VHC. Clinicamente, é necessária a criação de testes não invasivos capazes de avaliarem com segurança o grau de fibrose hepática.

Do ponto de vista epidemiológico são necessários mais estudos para esclarecer a evolução da epidemia a nível comunitário. Em Portugal são prioritários estudos epidemiológicos alargados, fundamentais para uma melhor estimativa da importância social e económica da doença no nosso país.

De importância primordial no futuro é a criação de novos agentes antivíricos. Torna-se necessária a criação de fármacos dirigidos especificamente ao vírus e com menos efeitos secundários. Perspectiva-se a criação de novos agentes capazes de bloquearem enzimas cruciais para a replicação viral, como as proteases, helicase e polimerase ou capazes de bloquearem as extremidades 5' e 3' do genoma vírico. Em adição, agentes citoprotectores inespecíficos podem ser úteis na hepatite C ao inibirem a lesão celular provocada pelo vírus, suplementando os efeitos de antivíricos específicos. Encontra-se em fase de ensaio um agente antifibrótico, a interleucina 10, e poderão ser úteis no futuro os inibidores da inosina monofosfato desidrogenase pela sua acção anti-inflamatória e antivírica. Estão actualmente a ser exploradas uma grande variedade de abordagens antissenso, ainda no

domínio experimental, incluindo "ARN's antissenso", ribozimas, "ARN decoys" e oligonucleotídeos de ADN, dirigidos para a inibição da replicação do VHC. É necessária a realização de ensaios controlados e randomizados capazes de definir a dose e tempo de tratamento óptimos em grupos especiais de infectados, como crianças, doentes com hepatite aguda C e doentes em programas de tratamento da toxicoddependência. São necessárias mais pesquisas que definam a melhor abordagem de tratamento em infectados alcoólicos, nos insuficientes renais, nos coinfectados com o VIH, nos presos e nos doentes psiquiátricos graves. São ainda fundamentais novas abordagens em doentes não-respondedores ou recidivantes, nos doentes com cirrose hepática compensada ou descompensada e nos transplantados. Há que avaliar a eficácia do tratamento de manutenção com IF PEG em doentes não-respondedores ou recidivantes, com o objectivo de diminuir a progressão da fibrose.

O facto de não ser previsível a curto prazo a criação de uma vacina e de imunoglobulinas específicas para o VHC, torna necessário continuar a promover uma série de medidas específicas para reduzir o risco de transmissão desta infecção, incluindo as práticas de "sexo seguro", a ampliação dos programas de troca de seringas com o objectivo de diminuir a transmissão da infecção C entre CDI, a generalização das normas de precaução universal e medidas de controlo da infecção. A continuação dos programas de prevenção da toxicoddependência são da máxima prioridade nos países ocidentais, onde os CDI são o principal grupo de risco, alguns dos quais, como Portugal, onde a prevalência da infecção neste grupo, não mostra sinais de abrandamento.

## CONCLUSÕES

A infecção pelo VHC é frequente e constitui na actualidade um dos principais problemas de saúde pública. Considerada uma doença emergente, tem uma prevalência

mundial estimada em 3% e na Europa Ocidental de 1%. Em Portugal calcula-se que existam 100.000 a 150.000 infectados.

Após contacto com o VHC, a maioria dos indivíduos fica cronicamente infectada. A infecção crónica tem geralmente um curso lento e insidioso, sem sintomas, fazendo-se o diagnóstico de forma fortuita. Uma minoria significativa de doentes desenvolve formas graves, designadamente cirrose (15 a 20%) ou carcinoma hepatocelular (1 a 4% ao ano em cirróticos). Têm sido identificados vários factores que se associam a uma evolução mais rápida da doença, mas o abuso de álcool e as co-infecções víricas (VIH) parecem ter um impacto major na sua história natural.

É uma doença transmitida primariamente pelo sangue. A toxifilia de droga endovenosa é hoje o principal risco. A exposição percutânea inaparente, em práticas de medicina popular ou na administração de terapêutica injectável com material infectado, parece estar implicada na transmissão percutânea inaparente.

O diagnóstico da hepatite C é feito pela pesquisa de anticorpos anti-VHC por ELISA de terceira geração e é recomendado por rotina em certos grupos de riscos. Em indivíduos ELISA positivos, a infecção crónica deve ser confirmada com a determinação sérica do ARN-VHC por PCR. A biopsia hepática deve ser realizada nos doentes que apresentem infecção crónica com transaminases elevadas para estadiar a doença e colocar a indicação terapêutica. Nos indivíduos a tratar deve-se determinar o genótipo e a carga vírica, o

primeiro para definir a duração da terapêutica, e o segundo para avaliar a resposta ao tratamento.

O tratamento está indicado em doentes com hepatite crónica C com transaminases elevadas, ARN-VHC positivo e biopsia hepática com evidência de doença progressiva (fibrose grau 2-3), qualquer que seja a actividade necroinflamatória. A terapêutica recomendada é a associação de IFN PEG e ribavirina, durante 24 semanas nos genótipos 2 e 3, e 48 semanas nos genótipos 1 e 4. Devem, também, ser tratados os doentes com infecção aguda C; os doentes com cirrose hepática compensada e os que, tendo lesões histológicas mínimas, estejam infectados com os genótipos 2 e 3; os doentes que têm manifestações extrahepáticas da infecção a VHC e, ainda, os doentes que mostram vontade de ser tratados. Com a terapêutica recomendada consegue-se uma taxa de resposta sustentada, global, de 50 a 55%, atingindo os 70 a 80% nos genótipos 2 e 3.

Os doentes que por doença hepática terminal são submetidos a transplante hepático têm geralmente excelente prognóstico; é também promissora a transplantação nos doentes que desenvolvem carcinoma hepatocelular em resultado duma infecção C de longa duração.

A prevenção da transmissão da hepatite C passa pela implementação de medidas de prevenção da toxicodpendência, generalização das normas de precaução universal e das medidas de controlo da infecção e promoção das práticas de "sexo seguro".

## BIBLIOGRAFIA

1. Choo Q, Kuo G, Weiner W et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
2. Kuo G, Choo Q, Alter H et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-a non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-64 et al.
3. Alter M, Hadler S, Judson F et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 264: 2231-35, 1990.
4. Alter M, Margolis H, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired HCV in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
5. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1991; 12: 671-5.
6. Velosa J, Marinho R, Gouveia A. Factores de risco para o carcinoma hepatocelular em doentes com cirrose hepática. *J Port Gastroenterol* 1994; 1: 1-10.
7. Velosa J, Carneiro de Moura M, Marinho R. Prevalência de anticorpos anti-VHC na hepatite crónica e no carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol VII*: 1990; 179-86.
8. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 1997; 72: 341-48.
9. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
10. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHLEAL (eds) (International Union of Microbiological Societies). *Viral Taxonomy*. New York: Springer-Verlag, 1995; 424-27.
11. Choo QI, Richamn KH, Han JH et al. Organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci Usa* 88: 2451-55, 1991
12. Lohmann V, Koch Jo, Bartenschlager R. Processing pathways of the hepatitis C virus proteins. *J Hepatol* 1996; 24: 11-19.
13. Simmonds P, Alberti A, Alter H et al. Proposed system for the nomenclature os hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
14. Farci P, Purcell Rh. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 103-26.
15. Mc Omish F, Yap PI, Dow Bc et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors : an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 884-92.
16. Simmonds P, Mallor J, Craxi A et al. Epidemiological, clinical and therapeutic association of hepatitis C types in western europeans patients. *J Hepatol* 1996; 24: 517-24.
17. Silini EM, Bono F, Cividini A et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. *J Hepatol* 1995; 22: 691-5.
18. Simmonds P, Zang LQ; Watson HG et al. Hepatitis C quantification and sequencing in blood products haemophiliacs and drugs users. *Lancet* 1990; 336: 1462-72.
19. Sarmento J, Vasques T, Carneiro F et al. Relação entre os genotipos do vírus da hepatite C (VHC) e as características clínicas e epidemiológicas de um grupo de doentes do noroeste de Portugal. *Hepatite C. Biblioteca das hepatites víricas. Permanayer Portugal* 2001:7-21
20. Noursbaum J-B, Pol S, Nalpas B, Landais P et al. Hepatitis C vírus type 1b (III) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161-8.
21. Ramalho F, Serejo F, Raimundo M et al. Genotipos do vírus da hepatite C-Sua importância na forma de transmissão e na gravidade da doença hepática. *J Port Gastroenterol* 1997; 4: 70-6.
22. Ramalho F, Costa Adília, Pires A e tal. Correlation of genotypes and route of transmission with histologic activity and disease stage in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2000; 1: 182-187.

23. Augusto F. Comunicação oral: Epidemiologia da doença hepática viral. Panorama das doenças hepáticas em Portugal. 6ª Reunião Anual da APEF, Abril 2003.
24. Pozzato G, Kaneko S, Moretti M e tal. Different genotypes of HCV are associated with different severity of chronic liver disease. *J Med Virol* 1994; 43: 291-6.
25. Pozzato G, Moretti M, Franzi F et al. Severity of liver disease with different hepatitis C clones. *Lancet* 1991; 338: 509.
26. Prati D, Capelli C, Zanella A et al. Influence of different hepatitis C genotypes are on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*; 110: 178-83
27. Yamada M, Kakumu S, Yoshiokak et al. Hepatitis C vírus genotypes are not responsible for the development of serious liver diseases. *Dig Dis Csi* 1994; 39: 234-9.
28. Honda M, Kaneko S, Sakai A et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression in liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1144-5.
29. Naito M, Hayashi N, Moribe T et al. Hepatitis C viral quasispecies in hepatitis C vírus carriers with normal liver enzymes and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 22: 407-12.
30. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a Who Consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepatol* 1999; 6: 35-47.
31. Hencore, Guidelines for control and management of hepatitis C. Report to the European Commission DGV: March 1998.
32. Conférence de Consensus. Traitement de l'hépatite C, Paris, Février 2002
33. Sirchia G, Almini D, Bellobuono A et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in Italian blood donors. The Italian Cooperative Group. *Vox Sang* 1990; 59: 26-9.
34. Munoz-Gomez R, Garcia-Monzon C, Garcia-Buey L et al. Hepatitis C vírus infection in Spanish volunteer blood donors: HCV RNA analysis and liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 273-7.
35. Osella A, Misciagra G, Leone A et al. Hepatitis C virus infection in an area southern Italy. *J Hepatol* 1997; 27: 30-5.
36. National Institutes of Health. Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: June 2002
37. Grupo de Estudo das Hepatites. Conferência de Consenso sobre Hepatite C 1999, Março.
38. Marinho R, Gíria J, Ferreirinho P et al. Aspectos epidemiológicos da Hepatite C em Portugal. *J Port Gastreterol* 2000; 7: 72-9.
39. Conferência de Consenso sobre Hepatite C. Diagnóstico e Tratamento. 2003, Abril.
40. Varela T, Leão C, Quintas I. Prevalência de resultados positivos em screening de dadores de sangue (dados não publicados). Serviço de Imunohemoterapia, Hospital S. Bernardo-Setúbal, 2003 Março.
41. Lima G. As hepatites B e C. *Saúde em Números*, 1999; 2/3: 12-5.
42. Catarino J. As mortes por hepatite B e C. *Saúde em Números*, 1999; 2/3: 17-20.
43. Macedo G. Epidemiologia. Hepatite C. Biblioteca das Hepatites Víricas. Permanayer Portugal 2001:3-6.
44. Alter M. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62-65.
45. Schreiber GB, Busch Mp, Kleinmann Sh et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J med* 1996; 334: 1685-90.
46. Legler TJ, Riggert J, Simson G et al. Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. *Transfusion* 2000; 40: 1192-7.

47. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1-39.
48. Relatório Anual sobre a evolução do fenómeno da droga na União Europeia e na Noruega- 2002. Observatório Europeu da Droga e Toxicodpendência, <http://annualreport.emcdda.eu.int/pt/page 32-pt.html>
49. Glória H, Ramalho F, Marinho R, e tal. Infecções víricas em toxicodpendentes de drogas endovenosas. Significado clínico e prognóstico. *Acta Med Port* 1991, 5 263-7.
50. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1-16.
51. Hughes RA. Drug injectors and cleaning of needles and syringes. *Eur Addict Res* 2000; 6: 20-30.
52. Godinho J, Costa H, Padre-Santo D; Rato C. Infecção pelo HIV, Hepatite C e Hepatite B. Dados epidemiológicos, características sócio-demográficas e factores de risco. *Toxicodpendências* 1999, 5: 241-6.
53. Paraná R, Lyra L, Trepó C. Intravenous vitamin complexes used in sporting activities and transmission of HCV in Brazil. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 857-8.
54. Macedo G, Ribeiro T. Transmission of HCV: The portuguese case. *Am J Gastroenterol* 2000; 5: 1380-1.
55. Di Bisceglie A. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-5.
56. Alter H, Purcell R, Smith J et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in Prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-500.
57. Gordon Sc, Patel Ah, Kuleska GW et l. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1849-51.
58. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-6.
59. Wild R, Robertson JR, Brettle RP et al. Absence of hepatitis C transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect* 1997; 35: 163-6.
60. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355-9.
61. Zanetti AR, Tanzi E, Newell Ml. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31: 96-100.
62. Mast E, Hwang L, Seto D et al. Perinatal hepatitis C virus transmission: maternal risk factors and optimal timing of diagnosis. *Hepatology* 1999; 30: 499.
63. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C infection. *Hepatology* 2002; 36: S101-S113.
64. Conte D, Fraquelli M, Prati D et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751-5.
65. Couzigou P, Richard L, Dumas F et al. Detection of HCV-RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C. *Gut* 1993; 34: S59-S60.
66. Sagnelli E, Gaeta GB, Felaco Fm et al. Hepatitis C virus infection in households of anti-VHC chronic carriers in Italy: a multicentre case-control study. *Infection* 1997; 25: 346-9
67. Mitsui T, Iwano K, Makuso K et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
68. Hernandez ME, Bruguera M, Puyulo T et al. Risk of needle-stick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatology* 1992; 16: 56-8.

69. Cretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 43-47S.
70. Herrera JI. Abnormal liver enzymes levels. Clinical evaluation in asymptomatic patients. *Postgrad Med* 1993; 93: 119-32.
71. Hsu HH, Gonzalez M, Fong SK et al. Antibodies to hepatitis C virus in low-risk blood donors: 36 Implications for counseling positive donors. *Gastroenterol* 1991; 101: 1724-7.
72. Carithers RI Jr, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 159-71.
73. Paulotsky J, Lonjon I, Hézode C et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27: 1700-2.
74. Camacho R. Diagnóstico e monitorização laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite C. *J Port Gastroenterol* 2000; 7: 101-4.
75. Gordon Sc, Dailey PJ, Silverman AL et al. Sequential serum hepatitis C viral levels longitudinally assessed by branched DNA signal amplification. *Hepatology* 1998; 28: 1702-6.
76. Sedghi-Varizi A, Wilkes LB, Mondala T et al. Fluctuations in viral load (HCV RNA) are relatively insignificant in untreated patients with chronic HCV infections. *J Viral Hepatol* 1996; 3: 75-8.
77. Puoti C, Stati T, Magrini A. Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in carriers with normal aminotransferase levels. *Liver* 1999; 19: 104-9.
78. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
79. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2001; 34: 809-816.
80. Marcellin et al. Fibrous and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 847-56.
81. Farci P, Alter HJ, Shimoda A et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 631-4.
82. Hino K, Sainokatni S, Shimoda K et al. Clinical course of acute hepatitis C and changes in HCV markers. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 19-27.
83. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-33.
84. Niederau C, Lange S, Heintges T et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.
85. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS et al. 45-Year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-11.
86. Poynard T, Ratziu V, Opolon P et al. Natural history of HCV infection. *Baillière Clinical Gastroenterol* 2000; 14: 211-28.
87. Steedman A, Younossis Z. Hepatitis C - An update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 125-43.
88. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG et al. Long-term clinical and histopathological followup of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969-74.
89. Velasquez RF, Rodriguez M, Navascues CA et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 507-9.
90. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
91. Silini E, Bono F, Cividini A et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995; 21: 285-90.
92. Hui CK, Belaye T, Montegrande K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatology* 2003; 38: 511-7.
93. Yano M, Kumada H, Kage M et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.

94. Poynard T, Mathurin P, Lai CI et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatology* 2003; 38: 257-65.
95. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH et al. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterol* 1992; 102: 2108-2113.
96. Pipeno A, D'Alba R, Fargion S et al. Liver iron concentration in chronic viral hepatitis: a study of 98 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1203-1208.
97. Hwang SJ et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence e clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 21: 190-195.
98. Ortiz V et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrous progression. *Am J Gastroenterol* 2000; 118: 760-764.
99. Westin J, Nordlinder H, Lagging M et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37: 837-42.
100. Sarmento e Castro M. Hepatite C em doentes com HIV. Conferência de Consenso sobre Hepatite B e C. Diagnóstico e tratamento. Abril 2003: 97-100.
101. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F e tal. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 949-53.
102. Zarski JP, Bohn B, Bastie A et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatology* 1998; 28: 27-33.
103. Pontisso P et al. Co-infection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antivir Ther* 1998; 3: 137-142.
104. Vento S, garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus super infection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 27: 881-6.
105. Lavanchy D. Natural history of HCV infection. *Viral hepatitis* 2002; 11(1): 6-7
106. Pessione F, Degos F, Marcellin P e al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C vírus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1717-22.
108. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 242-52.
109. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 914-9.
110. Datz C, Cramp M, Haas T et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis plasmapheresis center. *Gut* 1999; 44: 563-7.
111. Fattovich G, Glustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
112. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 34-38S.
113. El-Serag Hb, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36: 1439-45.
114. Koff Rs, Dienstag JI. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the associatin with alcoholic liver disease. *Semin liver Dis* 1995; Is: 101-9.
115. De Vita S, Sacco C, Sansonno D et al. Characterization of over B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus. *Blood* 1997; 902: 776-82.
116. Sarmento J. Tratamento da doença hepática por vírus da hepatite C (VHC). *Hepatite C. Biblioteca das Hepatites Víricas. Permanayer Portugal* 2001:33-38
117. Manns M. Hepatitis C: therapeutic options. *Viral hepatitis* 2002; 11(1): 15-17
118. Davis G. Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118:S104-114
119. Davis GL, Esteban-Mur, Rustgi V et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirina for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Eng J Med* 1998; 339:1493-1499.

120. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352: 1426.
121. Serejo F. Que doentes tratar? Qual o melhor tratamento? Conferência de Consenso sobre Hepatite B e C. *Diagnóstico e tratamento 2003* Abril: 81-87.
122. Chronic Hepatitis C: Current Disease Management. <http://www.niddk.nih.gov/health/digest/pubs/chrnhepc/chrnhepc.htm>.
123. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C et al. Adose range study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:647-653.
124. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002;347: 975-982
125. Manns M, McHutchison, Gordon SC 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* 2001;358: 958-965
126. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis virus infection. *N Eng J Med* 2001; 345: 41-52.
127. Dantzer TE, Lawitz EJ. Treatment of chronic hepatitis C in nonresponders to previous therapy. *Current Gastroenterology Reports* 2003;5: 78-85
128. Buti M. Treatment of cirrhosis: maintenance? Conferência de Consenso sobre Hepatite B e C. *Diagnóstico e tratamento 2003* Abril: 93-96
129. Sarmento e Castro M. Hepatite C em doentes com HIV. Conferência de Consenso sobre Hepatite B e C. *Diagnóstico e tratamento 2003*: 97-100.
130. Hofer H, Watkins-riedel T, Janata O et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60-64.
131. Lobato C, Augusto F, Fernandes V et al. Hepatite aguda C: eficácia da terapêutica com Interferão. Livro de Resumos da XVI Reunião Anual do NGHD. Novembro 2001.
132. Tanaka H, Tsukuma h, Kasahara A e tal. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J cancer* 2000; 87: 741-9.
133. Omata M, Shiratori Y. Long-term effects of interferon therapy on histology and development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; IS: E 134-40.
134. Gretch Dr, Bacchi Ce, Corey L et al. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation : clinical and virological features. *Hepatology* 1995; 22: 1-9.
135. Shuahart MC, Bronner Mp, Gretch DR et al. Histological and clinical outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 1646-52.
136. Boker KH, Dalley G, Bahr MJ et al. Log-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 203-10.
137. Mor E, Kasper RT, Sheiner P et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the ree of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 643-53.
138. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-99.
139. Marinho R. Prevenção da hepatite C. Conferência de Consenso sobre Hepatite B e C. *Diagnóstico e tratamento 2003* Abril 10-11: 101-106
140. Zanetti A. Controlling HCV infection: public health challenges. *Viral hepatitis* 2002; 11(1): 9-11
141. Hepatitis C Prevention and Control Recommendations. Rationale. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c-training/edu/6/prevention-rational.htm>

142. National hepatitis C prevention strategy. Prevention and control.  
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/plan/Prev-Control.htm>
143. Hepatitis C Prevention and Control Recommendations. Primary Prevention Recommendation.  
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c-training/edu/6/prevention-primary.htm>
144. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:RR1  
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5201.pdf>
145. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:RR-5
146. Hepatitis C Prevention and Control Recommendations. Secondary Prevention Recommendation  
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c-training/edu/6/prevention-secondary.htm>
147. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2001; 34:730-739.
148. Szabo G. Pathogenic interactions between alcohol and hepatitis C. Current Gastroenterology Reports 2003;5: 86-92
149. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O et al. Determinants of outcome of compensated Hepatitis C virus related cirrhosis. Hepatology 1998;27: 1435-1440.
150. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol 2003; 98:679-690.