

HEPATITE C

Ana Rodrigues António

Licenciada em Análises Clínicas
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
10656@ufp.pt

Ana Mota

Mestre Assistente
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
amota@ufp.pt

Resumo

A infecção pelo Vírus Hepatite C (VHC) afecta aproximadamente 123 milhões de indivíduos em todo o mundo, e é conhecida como a “epidemia silenciosa”. O teste imunoenzimático de terceira geração para a pesquisa de anticorpos do VHC é sensível e específico, embora a presença do vírus possa ser confirmado utilizando técnicas de detecção do genoma (ARN) do vírus por amplificação genómica em algumas circunstâncias. A combinação terapêutica do interferão peguilado e ribavirina, elimina o vírus em aproximadamente 45%-80% dos doentes, dependendo do genótipo.

Palavras-chave

Vírus hepatite C; Epidemiologia; Transmissão; Diagnóstico; Tratamento

Abstract

Hepatitis C infects 123 million people worldwide, and has been labeled the “silent epidemic”. The third-generation enzyme immunoassay for HCV antibodies is a sensitive and specific test, although the presence of the virus can be confirmed by polymerase chain reaction testing for HCV RNA in some circumstances. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy clears the virus in about 45%–80% of patients, depending on viral genotype.

Key-words

Hepatitis C virus; Epidemiology; Transmission; Diagnostic; Treatment

Trabalho baseado na monografia “Hepatite C”, elaborada por Ana Rodrigues António e defendida em 23-05-2007 para obtenção da Licenciatura em Análises Clínicas.

1. AGENTE INFECCIOSO

O vírus da hepatite C (VHC) pertence à família dos *Flaviviridae*, género *Hepacivirus* (Szabó, 2003, Bartenschlager, 2000). O virião do VHC é uma partícula esférica com cerca de 50 nm de diâmetro constituída por um invólucro no interior do qual está o genoma viral (Figura 1) (Fields, 2001).



Figura 1 - Vírus da Hepatite C

O VHC tem sido classificado num grande número de genótipos, de acordo com as homologias existentes entre as sequências de nucleótidos, quer do genoma completo, quer de fragmentos do genoma. Todos estes variantes de genótipos – até ao momento identificados – podem ser classificados num total de seis genótipos *major* (tipos 1 a 6), os quais contêm vários subtipos (a, b, c, ...). (Fields, 2001).

2. EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo VHC representa actualmente uma situação pandémica, tendo sido estimado recentemente pela OMS (Organização Mundial de Saúde) que 2% da população mundial (aproximadamente 123 milhões de indivíduos) se encontravam infectados pelo VHC (Shepard, 2005).

A verdadeira prevalência é difícil de obter dada a escassez de estudos que envolvam amostras verdadeiramente representativas da população em geral. 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 doadores de sangue (Sy, 2006).

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 (Figura 2) (WHO, 2002).

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 (Marinho, 2001).

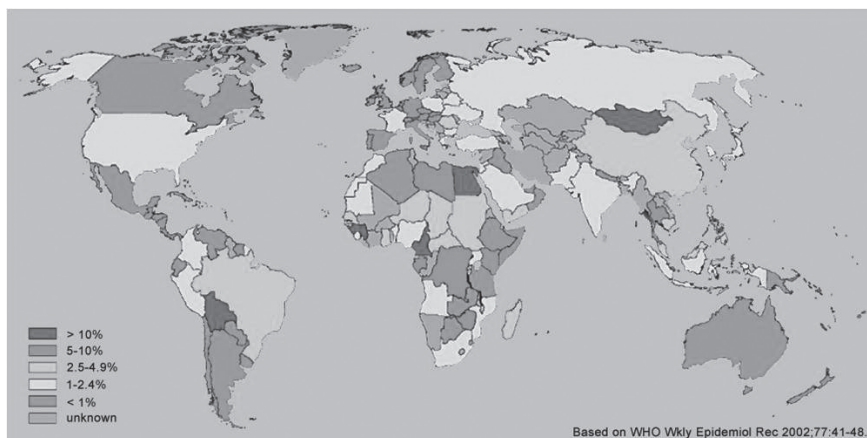


Figura 2 - Prevalência global da hepatite C

3. TRANSMISSÃO

A infecção pelo VHC é transmitida predominantemente pelo sangue ou material contaminado (Alter, 2002). A hepatite C pós-transfusional era a causa mais frequente das hepatites. 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, mas podendo ocorrer se a dádiva acontecer no intervalo entre a aquisição da infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis (Legler, 2000).

A hepatite C é muito frequente nos toxicómanos intravenosos (agulhas hipodérmicas e seringas). As formas esporádicas (sem fonte de contaminação conhecida) são igualmente frequentes. O modo de contaminação parece ser sobretudo transcutâneo (material contaminado) (Alter, 1997, Hughes, 2000). Nos profissionais de saúde, o risco de hepatite C após exposição acidental é inferior a 4 % (Alter, 2002).

A transmissão sexual e a transmissão vertical do VHC são possíveis, mas relativamente raras. Com efeito, há evidência de que a infecção pelo VHC pode transmitir-se por via sexual. A actividade sexual precoce e promíscua, sem barreiras protectoras, com traumatismo na relação sexual e com co-infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH), associa-se a um risco aumentado de infecção pelo VHC (Wyld, 1997). No entanto, a probabilidade de transmissão do VHC por via sexual é bastante inferior à da hepatite B e à do VIH. Por outro lado, não há qualquer evidência que contactos físicos casuais (como beijos e carícias) possam ser, veículo de transmissão da doença (Terrault, 2002).

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. O aleitamento materno não aumenta o risco de infecção por VHC entre uma mãe infectada e o seu filho (Roberts, 2002).

Para além da exposição directa ao sangue, identificam-se muitas outras circunstâncias que favorecem a transmissão do VHC, como sejam, 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 (Wasley, 2000).

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

4.1. HEPATITE AGUDA C

A infecção pelo VHC raramente é diagnosticada na fase aguda, isto porque a maioria dos indivíduos com infecções agudas permanece assintomática (70-80%), ou com sintomatologia clínica ligeira (20-30%), nomeadamente astenia, anorexia, mal-estar ou dor abdominal (Chen, 2006). Em 20-40% dos casos pode ocorrer icterícia (Fagan, 2000). A hepatite fulminante associada ao VHC é muito rara (Farci, 1996).

A **história natural** da infecção pelo VHC é difícil de estabelecer (Shehab, 2004), dado as características silenciosas 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 (Niederau, 1998, Kenny-Walsh, 1999).

No entanto, a regra (74 a 86%) é a evolução para a cronicidade (Niederau, 1998, Seeff, 2000, Poynard, 2000), com persistência de anti-VHC e ARN-VHC, o desenvolvimento de algum grau de lesão hepática crónica (70%) e o risco potencial de progressão para cirrose (1/3) e o carcinoma hepatocelular (Poynard, 2000, Velasquez, 2003).

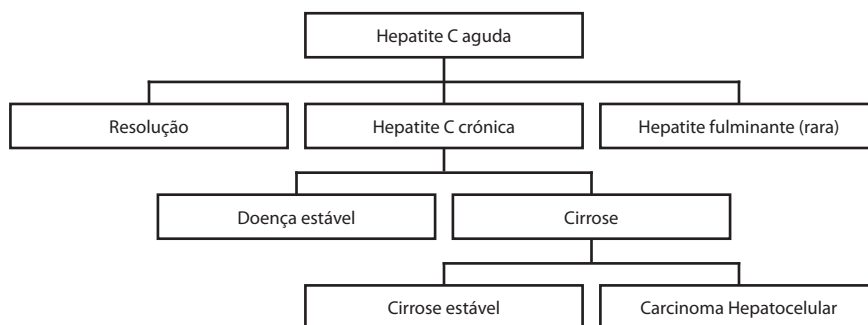


Figura 3 - Curso clínico da Hepatite C

Os doentes podem ser divididos em 3 grupos: (a) com hepatite aguda que evoluem no sentido da cura (resolução); (b) portadores assintomáticos, e (c) com hepatite crónica (Figura 3). A resolução da doença é geralmente indicada pela normalização dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), uma enzima essencialmente presente no fígado, e pela negativação da viremia (ARN do VHC negativo). Os doentes anti-VHC positivos com níveis normais de ALT são muitas vezes chamados de portadores, enquanto os com níveis séricos elevados de ALT e positividade do ARN do VHC apresentam hepatite crónica C (Areias, 2001).

4.2. HEPATITE CRÓNICA C

A hepatite crónica C varia nos seus aspectos clínicos e na sua evolução. Alguns doentes podem não ter qualquer sintoma nem sinais de doença no fígado e ter níveis de ALT, inteiramente normais. Existem doentes que não apresentam sintomas, uma ligeira ou moderada subida da ALT e que têm um prognóstico que se desconhece. Os casos mais graves são os doentes com hepatite grave e sintomas de doença hepática, grande elevação da ALT que desenvolvem cirrose e falência hepática (Fields, 2001).

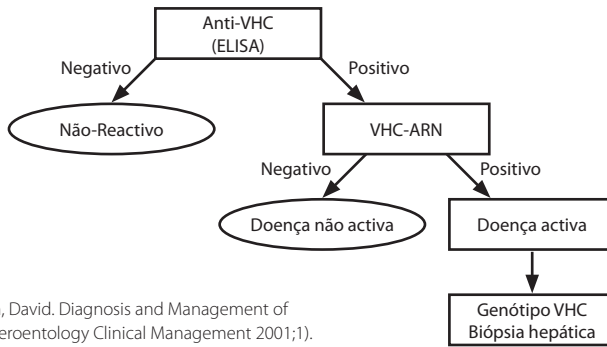
Em alguns doentes a hepatite crónica C é acompanhada de sintomas inespecíficos como fadiga crónica e desconforto referido ao hipocôndrio direito, sendo estas as queixas mais frequentes, mas muitos doentes mantêm-se assintomáticos até desenvolverem formas avançadas de doença hepática (Ferreira, 2002). Noutros, são os sintomas relacionados com a descompensação da cirrose hepática, nomeadamente a ascite, a icterícia e a hemorragia digestiva alta por hipertensão portal (Fields, 2001).

Os factores que promovem a progressão para hepatite crónica incluem o consumo de álcool, sexo masculino, idade no momento da infecção, a co-infecção com VIH e/ou Hepatite B (Poynard, 2000, Poynard, 2003), os depósitos de ferro (Piperno, 1995), a esteatose hepática, a obesidade e a diabetes *mellitus* (Hwang, 2001, Ortiz, 2002).

Considerando globalmente os doentes com hepatite crónica C, 20 a 30% desenvolvem cirrose, em média 20 a 30 anos após o contágio (Corrao, 1998). Os doentes com hepatite C e cirrose hepática compensada, têm uma taxa de sobrevivência aos 10 anos superior a 80% (Datz, 1999, Kasper, 2006). 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 (Fattovich, 1997). Nos doentes com cirrose hepática o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular é de 3 a 4% ao ano aliás, o carcinoma 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 (Fattovich, 1997, Corrao, 1998, Datz, 1999).

5. DIAGNÓSTICO

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 da ALT ou de um programa de rastreio. O diagnóstico da hepatite C assenta na identificação do vírus ou dos seus anticorpos (Figura 4) (Fields, 2001).



Fonte: (Bemstein, David. Diagnosis and Management of Hepatitis C. Gastroenterology Clinical Management 2001;1).

Figura 4 - Algoritmo para diagnóstico da Hepatite C

5.1. TESTES IMUNOENZIMÁTICOS

Na caracterização do VHC, utilizam-se testes imunoenzimáticos, quer sob a forma ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) ou quimioluminescência, quer sob a forma de *immunoblot* (RIBA – *Recombinant Immunoblot Assay*), para pesquisa de anticorpos específicos dos vários antígenos virais. Estes testes permitem, apenas, saber se um indivíduo teve ou não contacto com o vírus e são utilizados numa primeira fase do diagnóstico (Ferreira, 2002).

No sentido de se evitarem resultados falsos positivos foram desenvolvidos vários testes suplementares de confirmação. O mais usado é o teste RIBA, que serve para determinar em populações de baixo risco quais os testes ELISA anti-VHC que são falsos positivos (Cretch, 1997, Carithers, 2000). Estes testes suplementares são muito menos úteis nos doentes clinicamente suspeitos de terem hepatite crónica C (Paulotsky, 1998).

5.2. DETERMINAÇÃO DO ARN DO VHC

O diagnóstico definitivo da infecção pelo VHC só é possível pela detecção do vírus, por pesquisa de antígenos ou de ARN viral. A detecção de antígenos é possível realizar actualmente em biópsias hepáticas, utilizando técnicas de imunofluorescência (Ferreira, 2002).

A pesquisa do ARN viral pode ser feita em tecido hepático, utilizando técnicas de hibridação *in situ*, mas, normalmente, é realizada a partir de sangue periférico, após amplificação de sequências génicas, por intermédio da reacção de polimerização em cadeia (PCR – *Polymerase Chain Reaction*) depois de ter sido sintetizada uma cadeia complementar de ADN (cADN) por transcrição reversa (RT – *Reverse transcriptase*). A pesquisa de ARN do VHC, por RT-PCR, permite detectar a existência de infecção 1 a 2 semanas após o contágio e cerca de 4 a 6 semanas antes da seroconversão do VHC (Ferreira, 2002).

A confirmação do diagnóstico de hepatite C faz-se pela detecção do ARN do vírus no plasma do doente infectado (Paulotsky, 1998). A pesquisa do ARN viral faz-se através de vários métodos laboratoriais, qualitativos e quantitativos. Os testes quantitativos têm a vantagem de confirmar a presença de ARN do VHC e ao mesmo tempo determinar a quantidade de

vírus em circulação. É formalmente recomendada a pesquisa qualitativa e não quantitativa do ARN do VHC (Schiff, 1999).

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 bADN (técnica de amplificação de sinal) (Schiff, 1999). 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 (Nguyen, 1996, Gordon, 1998, Puoti, 1999).

5.3. DETERMINAÇÃO DO GENÓTIPO DO VHC

A determinação dos genótipos do VHC pode ser obtida por métodos serológicos ou de sequenciação genómica (Schiff, 1999). 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 (Wong, 2000). 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 (Wong, 2000, Shehab, 2004).

5.4. 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 biópsia hepática. Um dos mais importantes testes laboratoriais inespecífico em pessoas infectadas pelo VHC, é a determinação da ALT. Este doseamento das transaminases, 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 (NIH, 2002).

A realização de uma biópsia 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. É, ainda, um dos critérios de decisão terapêutica. Permite, detectar ou excluir outras lesões. No entanto, não é obrigatória a sua realização antes do início do tratamento, e alguns autores recomendam a biópsia apenas nos casos em que não há resposta sustentada à terapêutica (Lauer, 2001).

6. TERAPÊUTICA

Até ao momento, não existe tratamento específico para a hepatite C. No entanto, o interferão tem-se mostrado um medicamento muito útil no tratamento desta infecção. Aproximadamente 50% dos doentes com hepatite crónica C melhoram durante o tratamento, apresentando normalização dos níveis de ALT e diminuição do grau de lesão

hepática. Entre os parâmetros que se julga ter influência na resposta ao tratamento inclui-se a virémia, o genótipo do VHC, a existência ou ausência de cirrose e o tempo de evolução da doença (Shehab, 2004).

A monoterapia com interferão e o tratamento padrão combinado com interferão-alfa e ribavirina já não são relevantes. Mais recentemente, as formas de interferão padrão foram substituídas pelos interferões peguillados. O interferão peguillado é um alfa interferão, quimicamente modificado pela adição de uma grande molécula de polietileno glicol (PEG), o que permitiu ultrapassar a grande limitação do interferão padrão, a sua semi-vida de apenas oito horas. O interferão peguillado pode ser administrado apenas uma vez por semana (NIH, 2006).

A associação dos interferões peguillados à ribavirina foi outro grande avanço terapêutico que permitiu aumentar a taxa de resposta virológica sustentada, global, de 40 para 50 a 55% (Glue, 2000, Fried, 2002). Esta associação é considerada, actualmente, a terapêutica de eleição para os doentes com hepatite crónica C que não apresentem contra indicações ao uso destes fármacos (NIH, 2002).

As contra-indicações ao uso do interferão e ribavirina podem ser absolutas ou relativas, não havendo consenso entre os autores (Chutaputti, 2000). Na tabela 1 apresenta-se as contra-indicações absolutas e relativas ao uso do interferão e ribavirina no tratamento do VHC:

Tabela 1 - Contra-indicações absolutas e relativas ao uso do interferão e ribavirina no tratamento

Contra-indicação	Interferão	Ribavirina
Absoluta	- Patologia psiquiátrica severa - Neutropenia e/ou trombocitopenia - Transplante de órgãos (excepto o fígado) - Doenças cardíacas sintomáticas - Cirrose hepática descompensada - Gravidez	- Hemodialisados - Hemoglobinopatia - Anemia não susceptível de correcção - Doença cardíaca severa - Grávidas
Relativa	- Diabetes difícil de controlar - Hipertensão - Retinopatia - Doença auto-imune	- Hipertensão arterial descontrolada - Idade avançada

Fonte: (Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15:E156-E63).

São múltiplos e frequentes os efeitos secundários associados à terapêutica com interferão e ribavirina, o que obriga a uma adequada vigilância clínica e laboratorial (Tabela 2). Os efeitos secundários associados ao interferão são mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento. A maioria, embora diminua significativamente a qualidade de vida, não impede a continuação do tratamento (Chutaputti, 2000). Na tabela seguinte são referenciados os efeitos secundários ao uso do interferão e ribavirina:

Tabela 2 - Efeitos secundários do interferão e ribavirina

I - Interferão
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas gripais: febre, mal-estar, mialgias, artralgias, cefaleia • Mielossupressão dose-dependente: neutropenia, plaquetopenia, anemia (leve) • Alterações gastrointestinais: náuseas, diarreia • Sintomas neuro-psiquiátricos: cansaço, irritabilidade, alterações de comportamento, depressão, tendência suicida. • Alterações endócrinas e imunológicas: diabetes mellitus, hiper ou hipotireoidismo. • Alterações dermatológicas: queda de cabelos e rash cutâneo. • Efeitos eventuais sobre outros órgãos/sistemas: Cardiovasculares: arritmias, isquemia, cardiomiopatias Renais: nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda Pulmonares: pneumonite, dispneias, febre, hipoxemia Oftalmológicos: alterações na retina: hemorragias ou isquemia Auditivos: diminuição temporária de audição
II - Ribavirina
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica dose dependente. • Efeitos não específicos de leve intensidade: fadiga, cefaleia, insônia, vertigem, depressão, congestão nasal, faringite, tosse e prurido. • Exacerbação de alterações cardiovasculares pela anemia • Abortos ou mal formação congênita em caso de gravidez

Fonte: (Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15:E156-E63).

7. PREVENÇÃO

Não há vacina contra o VHC. A investigação nesta área continua em curso, mas a elevada taxa de mutagenicidade do vírus tem atrasado o processo. Na ausência duma vacina e de uma profilaxia pós-exposição eficaz, devem ser tomadas todas as precauções para prevenir, por outros meios, a transmissão da infecção. 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 (Marinho, 2004).

A principal medida para impedir o contágio da hepatite C foi a introdução do rastreio dos doadores de sangue. A partir de então, praticamente desapareceu a hepatite C pós-transfusional. Presentemente, as fontes de infecção mais importantes são a troca de seringas entre toxicómanos intravenosos (cerca de 68% dos casos) (Alter, 2002) e, com muito menor significado, a transmissão sexual, a picada acidental e a transmissão materno-infantil. Certas práticas, como a tatuagem, o *piercing*, a acupunctura e tratamentos dentários, são potenciais fontes de contágio se não forem usados materiais descartáveis ou se os instrumentos não forem devidamente desinfectados (Alter, 2002, Marinho, 2004).

A identificação de indivíduos infectados é o principal objectivo dos programas de prevenção. Assim é aconselhável a realização do teste para a hepatite C aos indivíduos que usam ou usaram drogas injetáveis, que receberam transfusões de sangue ou transplante de órgãos, que tenham evidência de doença hepática ou estejam em programas de hemodiálise, e às crianças nascidas de mães positivas. Embora seja recomendável a pesquisa de vírus nos cônjuges dos doentes, muito raramente se encontra evidência de infecção, o que aponta para a raridade da transmissão por via sexual e questiona a necessidade do uso do preservativo nas relações monogâmicas (Alter, 2002, Marinho, 2004).

8. CONCLUSÃO/FUTURO

A permanência da infecção pelo VHC continua a ser um grave problema de saúde pública. E este facto pode estender-se aos próximos 20 anos. A cirrose aparece, em média, 20 a 30 anos depois da infecção; são precisos mais 10 anos para se desenvolver um carcinoma hepatocelular. Visto a maioria das pessoas ter sido contaminada entre 1970 e 1990, os casos de cirrose e de carcinoma hepatocelular devem, por isso, aumentar até 2010 ou 2020.

Globalmente, uma acção eficaz contra a hepatite C supõe uma intervenção a todos os níveis:

- É necessário conhecer e dar a conhecer as formas de transmissão do vírus;
- Intensificar a política de rastreio e prevenção (nomeadamente através do programa de troca de seringas);
- Aumentar a eficácia dos tratamentos;
- Conseguir desenvolver uma vacina.

Os hábitos adquiridos para a prevenção da SIDA talvez possam contribuir para travar a epidemia, mas enquanto não diminuir a própria toxicodependência, o problema manter-se-á. Só uma verdadeira educação para a saúde pode resolver em definitivo problemas de saúde pública tão graves quanto a infecção pelo VHC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTER, M. J. (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*, 26, pp. 625-655.
- ALTER, M. J. (2002). Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, 36(5), pp. S93-S98.
- AREIAS, J. (2001). *Hepatites Víricas*, Porto, Medicina: Temas actuais.
- BARTENSCHLAGER, R. e Lohmann, V. (2000). Replication on hepatitis C virus. *J Gen Virol*, 81, pp. 1631-1648.
- CARITHERS, R. J., Marquardt, A. e Gretch D.R. (2000). Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 20(2), pp. 159-171.
- CHEN, S. L. e Morgan, T.R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med sci*, 3(2), pp. 47-52.
- CHUTAPUTTI, A. (2000). Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *J Gastroenterol Hepatol*, 15, pp. E156-E163.
- CORRAO, G. e Aricó, S. (1998). Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*, 27(4), pp. 914-919.
- CRETCH, D. R. (1997). Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology*, 26(3), pp. 435-475.
- DATZ, C., Cramp, M., Haas, T.L. e et al. (1999). The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis plasmaferesis center. *Gut*, 44, pp. 563-567.
- FAGAN, E. A. e Harrison, T.J. (2000). *Viral hepatitis: A handbook for clinicians and scientists*, New York, Springer.
- FARCI, P., Alter, H.J., Shimoda, A. e et al. (1996). Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*, 335(9), pp. 631-634.
- FATTOVICH, G., Giustina, G., Degos, F e et al. (1997). Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112(2), pp. 463-472.

- FERREIRA, W. e Sousa, J.C.F. (2002). *Microbiologia: Volume 3*, Lisboa, Lidel.
- FIELDS, B. N., Howley, P.M., Griffin, De e et al. (2001). Fields-Virology. In Major, M. E., Rehermann, B., Feinstone, S.M. (Ed.) *Hepatitis C Viruses*. 4.^a ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- FRIED, M. W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R. e et al. (2002). Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 347(13), pp. 975-982.
- GLUE, P., Rouzier-Panis, R., Raffanel, C. e et al. (2000). A dose range study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 32(3), pp. 647-653.
- GORDON, S. C., Dailey, P.J., Silverman, A.L. e et al. (1998). Sequential serum hepatitis C viral RNA levels longitudinally assessed by branched DNA signal amplification. *Hepatology*, 28(6), pp. 1702-1706.
- HUGHES, R. A. (2000). Drug injectors and cleaning of needles and syringes. *Eur Addict Res*, 6, pp. 20-30.
- HWANG, S. J., Luo, J.C., Chu, C.W. e et al. (2001). Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence e clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 16, pp. 190-195.
- KASPER, D. L., Fauci, A.S., Longo, D.L. e et al. (2006). *Harrison Medicina Interna*, Rio de Janeiro, MacGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda.
- KENNY-WALSH, E. (1999). Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 340, pp. 1228-1233.
- LAUER, G. M. e Walker B.D. (2001). Hepatitis C virus infection. *N Engl Med*, 341, pp. 41-52.
- LEGLER, T. J., Riggert, J., Simson, G. e et al. (2000). Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. *Transfusion* 40, pp. 1192-1197.
- MARINHO, R. (2004). Prevenção da hepatite C. *Conferência de Consenso sobre Hepatites B e C*, 11, pp. 74-76.
- MARINHO, R., Giria, J., Ferrinho P e Carneiro de Moura, M. (2001). Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal. *J Gastroenterol Hepatol* 16, pp. 1076-1077.
- NGUYEN, T. T., Sedghi-Varizi, A., Wilkes, L.B. e et al. (1996). Fluctuations in viral load (HCV RNA) are relatively insignificant in untreated patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepatol*, 3(2), pp. 75-78.
- NIEDERAU, C., Lange, S., Heintges, T., et al. (1998). Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28, pp. 1687-1695.
- NIH (2002). Consensus development conference statement: Management of hepatitis C. *National Institutes of Health*.
- NIH (2006). Chronic hepatitis C: Current Disease management. *Nacional Institutes of Health*.
- ORTIZ, V., Berenguer, M., Rayón, J.M, Carrasco, D. e Berenguer, J. (2002). Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrous progression. *Am J Gastroenterol* 97(9), pp. 2408-2414.
- PAULOTSKY, J., Lonjon, I., Hezode, C. e et al. (1998). What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 27(6), pp. 1700-1702.
- PIPERNO, A., D'alba, R., Fargion, S. e et al. (1995). Liver iron concentration in chronic viral hepatitis: a study of 98 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7(12), pp. 1203-1208.
- POYNARD, T., Mathurin, P., Lai, C.L. e et al. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatology*, 38, pp. 257-265.
- POYNARD, T., Ratziu, V., Opolon, P. e et al. (2000). Natural history of HCV infection. *Baillière Clinical Gastroenterol* 14(2), pp. 211-228.
- PUOTI, C., Stati, T. e Magrini, A. (1999). Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in carriers with normal aminotransferase levels. *Liver* 19, pp. 104-109.
- ROBERTS, E. A. e Yeung, L. (2002). Maternal-infant transmission of hepatitis C infection. *Hepatology*, 36(5), pp. S101-S113.

- SCHIFF, E. R., De Medina, M. e Kahn, R.S. (1999). New Perspectives in the diagnosis of hepatitis C. *Semin Liver Dis*, 19(1), pp. 3-15.
- SEEFF, L. B., Miller, R.N., Rabkin, C.S. e et al. (2000). 45-Year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 132, pp. 105-111.
- SHEHAB, T. M. (2004). Hepatitis C: an emerging epidemic. *Clinics in family practise*, 6(3), pp. 589-605.
- SHEPARD, C. W., Finelli, L. e Alter, M.J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 5, pp. 558-567.
- SY, T. e Jamal, M.M. (2006). Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, 3(2), pp. 41-46.
- SZABÓ, E., Lotz, G., Páska, C., Kiss, A. e Schaff, Z. (2003). Viral Hepatitis: New Data on Hepatitis C Infection. *Pathology oncology research*, 9(4), pp. 215-221.
- TERRAULT, N. A. (2002). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*, 36(5), pp. S99-S105.
- VELASQUEZ, R. F., Rodriguez, M., Navascués, C.A. e et al (2003). Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 37, pp. 520-527.
- WASLEY, A. e Alter, M.J. (2000). Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*, 20(1), pp. 1-16.
- WHO (2002). Weekly Epidemiological Record. *World Health Organization*, 77, pp. 41-48.
- WONG, J. B., Poynard, T., Ling, M.H., et al. (2000). Cost-Effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon -2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 95(6), pp. 1524-1530.
- WYLD, R., Robertson, J.R., Brettle, R.P., Mellor, J., Prescott, L. e Simmonds, P. (1997). Absence of hepatitis C transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect*, 35, pp. 163-166.