

Hepatite C: uma revisão

Hepatitis C: a review

Kátia Luz TORRES*, Lívia Gorgel Rocha de PAIVA**, Luciano Nunes dos SANTOS**, Márcia Poinho Encarnação de MORAIS***, Cláudia Maria de Moura ABRAHIM***, Lasmar Roberto Pereira ALVES*** e Uildeia Galvão SILVA***

Resumo - O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado em 1989. É um vírus RNA fita simples, contendo uma região estrutural e uma não-estrutural e, devido a sua composição, é classificado como pertencente à família *Flaviviridae*. Atualmente, já foram identificados seis genótipos virais e 52 subtipos. O vírus C apresenta uma característica importante de variabilidade genética decorrente de mutações no genoma, causadas por erros na etapa de replicação viral por ação da sua RNA polimerase. O vírus da hepatite C distribui-se universalmente. A prevalência da infecção varia de 0,3% a 14,5%, sendo estimada a existência de 180 milhões de pessoas infectadas pelo HCV, no mundo, pela Organização Mundial de Saúde. A maioria das infecções ocorre por via parenteral, por transfusões de sangue e hemoderivados, transplante de órgãos, uso de drogas intravenosas, realização de tatuagens, exposições percutâneas e por transmissão nosocomial, como em pacientes submetidos à hemodiálise. O período de incubação varia de duas a 26 semanas. A hepatite C pode apresentar-se de forma aguda, sendo usualmente assintomática, contudo cerca de 90% dos casos evoluem para a cronicidade, por um período de 15 a 25 anos. O diagnóstico é realizado por meio das técnicas de ensaio imunoenzimático, Western Blot e Reação em Cadeia de Polimerase. O tratamento é feito com alfa-interferon (α -IFN), em alguns casos alfa-interferon peguado, associado à ribavirina.

Descritores: Hepatite C/epidemiologia, clínica, diagnóstico, tratamento.

Introdução

Por quase 20 anos, sabia-se que a hepatite não-A, não-B (NANB) causava de 90 a 95% dos casos de hepatite associada à transfusão. O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado por CHOO et al¹ somente em 1989 e, desde então, numerosos estudos contribuíram para o melhor conhecimento do HCV e seu processo patológico.

Características do vírus da hepatite C (HCV)

O HCV é um vírus com cerca de 30 a 60nm de diâmetro, que apresenta um genoma RNA linear de hélice única e positiva, cuja organização se assemelha ao de outras flavivirídeos. Seu genoma contém 9400 nucleotídeos, possuindo uma única fase de leitura aberta (^oopen reading frame - ORF^o), que codifica uma proteína de pouco mais de 3000 aminoácidos, contendo uma região estrutural e uma não-estrutural. A região

* Mestre, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro/Fiocruz

** Acadêmico de Medicina, Universidade Federal do Amazonas/UFAM

*** Especialista, Universidade Federal do Amazonas/Unicla Paulista de Medicina/Fiemac

estrutural localiza-se na porção aminoterminal, codificando a proteína C (proteína Core do nucleocapsídeo viral) e as glicoproteínas E1 (gp35) e E2 (gp72), constituintes do envelope viral. Essa região do genoma representa a sequência mais altamente conservada^{1,4}. As proteínas não-estruturais NS2, NS3, NS4 e NS5 representam a extremidade carboxiterminal do genoma viral¹.

O vírus C apresenta uma característica importante de variabilidade genética decorrente de mutações no genoma, causadas por erros na etapa de replicação viral por ação da sua RNA polimerase⁵.

Pode-se classificar o HCV em tipos ou genótipos e subtipos^{6,7}. Atualmente, já foram identificados seis genótipos virais.

Os subtipos virais configuram uma homologia mais restrita, sendo descritos atualmente 52 subtipos. Possivelmente, após a análise de outras regiões do genoma, surgirão novos grupos e subgrupos⁸. A classificação do vírus C como sendo da família Flaviviridae está, inclusive, sendo revista e, recentemente, um novo gênero está sendo proposto com o nome Hepacivírus⁹.

Epidemiologia

O vírus da hepatite C distribui-se universalmente. A prevalência da infecção no contexto populacional varia de 0,3% a 14,5%^{10,11}. A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula a existência de 180 milhões de pessoas infectadas pelo HCV no mundo¹². Refere ainda a existência de, no mínimo, seis vezes mais brasileiros com hepatite C do que com AIDS.

A maioria dos infectados tem entre 25 e 40 anos e só descobre o vírus no momento em que doa sangue ou quando a doença já está em um estágio mais avançado, o que pode demorar mais de 20 anos¹³.

No Brasil, um estudo feito por

Focaccia et al (2003), na cidade de São Paulo, demonstra que a prevalência estimada é de 1,42% (0,7 a 2,12% IC), com ocorrência frequente em adultos com 30 anos ou mais, com prevalência atingindo seu pico de 3,80% no grupo etário de 50 a 59 anos. Na população em geral, os dados ainda são muito precários, mas as estimativas atuais atingem 1,5% em média¹⁴.

No Estado do Amazonas, dados de triagem sorológica da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam) revelam que 0,67% dos doadores apresentam soropositividade para anti-HCV¹⁵.

Os genótipos 1, 2 e 3 predominam no Brasil, China, Estados Unidos, alguns países da Europa, Japão, Taiwan e Tailândia. Os genótipos 5 e 6 são mais frequentes na África do Sul e sudeste asiático, respectivamente, e o genótipo 4 predomina em países da África Central e Egito¹. No Brasil, o genótipo 1b ocorre com maior frequência na população de doadores de sangue, sendo também encontrados em outros grupos os subtipos 1a, 2a, 2b e 3^{16,17}. Recentemente, foram detectados o subtipo 4 e subtipo 5 no Brasil^{11,12}.

Formas de transmissão

A maioria das infecções ocorre por via parenteral, fundamentalmente por exposição a transfusões de sangue e hemoderivados, uso de drogas intravenosas, realização de tatuagens, exposições percutâneas e por transmissão nosocomial, como em pacientes submetidos à hemodiálise, sendo o vírus C considerado o principal agente etiológico das hepatites pós-transfusionais no mundo^{6,23,24,25}.

É demonstrada a presença de anti-HCV em 60 a 80% dos hemofílicos, em 50 a 70% dos usuários de drogas endovenosas, em 21% dos pacientes talassêmicos politransfundidos e em 11 a 48 % dos pacientes em tratamento

prolongado de hemodiálise, o que demonstra o potencial do sangue de transmitir a hepatite C^{14,19,21,23,27,28,29}.

O risco de transmissão transfusional diminuiu com a introdução de testes sorológicos de triagem em bancos de sangue. No entanto, outros fatores contribuem para a transmissão do HCV transfusional, tais como portadores crônicos sem resposta imunológica, variantes genéticas virais, erro na realização do teste e testes de má qualidade. Esses fatores, somados com a janela imunológica do vírus (de 20 a 80 dias), levaram à introdução de testes de ácidos nucleicos - NAT, nos bancos de sangue e unidades produtoras de hemoderivados. Recentemente, no Brasil, foi instituída portaria, determinando que, a partir de fevereiro de 2004, os bancos de sangue estejam realizando testes NAT não só para HCV, mas também para HIV³⁰.

A transmissão sexual é pouco importante na transmissão do HCV³¹. A transmissão vertical pode ocorrer tanto de forma intra-uterina como por via perinatal e ainda pelo transplante de órgãos e tecidos³². Além disso, existem casos em que a transmissão é esporádica e não se define qual foi a forma de transmissão. Contudo, sabe-se que o vírus C está presente em baixos títulos na maioria das pessoas infectadas, o que dificulta o diagnóstico e a triagem sorológica de doadores de sangue³³.

Características clínicas

O período de incubação varia de duas a 26 semanas, com a média entre seis e doze semanas³⁴. A hepatite C pode apresentar-se de forma aguda sendo usualmente assintomática, portanto raramente reconhecida. Entretanto um pequeno número de pacientes que apresenta sintomas de hepatite aguda parece

eliminar o vírus e evitar a doença crônica com maior frequência do que os que possuem doença com clínica silenciosa³⁵.

A evolução para cronicidade ocorre em quase 90% dos casos, progredindo de forma também silenciosa, por um período de 15 a 25 anos. Após esse período, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem doença hepática mais grave, geralmente apresentando sintomas de insuficiência hepatocelular ou hipertensão portal. Uma minoria, 5 a 10% dos pacientes com evolução crônica, desenvolve cirrose hepática em período inferior a 10 anos. Esse número chega a 30% quando o período de evolução é superior a 25 anos. O carcinoma hepatocelular é uma complicação tardia, com incidência de 3 a 5% ao ano, em indivíduos cirróticos³⁵.

A infecção crônica costuma apresentar-se de forma oligossintomática, com manifestações clínicas inespecíficas como fadiga muscular, artralgia, perda de peso, letargia, mialgias, febre baixa, náuseas, vômitos, dor ou desconforto no quadrante superior do abdome.

Tem-se observado ainda uma associação entre diversas doenças auto-imunes e a infecção pelo HCV (Hepatite auto-imune, Síndrome de Sjögren, Síndrome Sicca, Lliquem Planus, Porfíria Cutânea Tard etc.), porém o mecanismo etiopatogênico ainda não foi elucidado^{36,37}.

Um aspecto clínico bastante característico de HCV é representado pelas elevações episódicas nas transaminases séricas, com períodos interpostos de normalidade³⁸.

A persistência do vírus e as manifestações clínicas distintas estão correlacionadas com as características imunológicas do hospedeiro e com a evolução genética do vírus, isto é, com o tipo de variante viral responsável pela infecção^{38,39}.

Resposta imune ao vírus C

A resposta imune celular através de célula T cumpre papel central na patogênese da infecção pelo vírus C. A resposta por célula T às proteínas do HCV na fase aguda da evolução da hepatite C é um determinante crítico no final da evolução da doença. Fatores imunológicos têm sido implicados na patogênese da doença hepática crônica e já foi detectado um auto-anticorpo contra células hepáticas em pacientes com hepatite C crônica¹⁹. Além disso, as características fenotípicas dos linfócitos presentes no tecido hepático dos pacientes com hepatite crônica têm demonstrado que as subpopulações de células são específicas para a etiologia da doença hepática e que o fenótipo da população de linfócitos do sangue periférico pode ser indicativo da patogênese da infecção²¹.

Estudos sugerem que a resposta Th0/Th1 por linfócitos T CD4 contra a fração NS3 do vírus e possivelmente a outras proteínas não estruturais do HCV (NS4 e NS5) contribui para o sucesso do "clearance" viral. No entanto a resposta de células mononucleares contra o Core do vírus é mais comum em pacientes que evoluem para a forma crônica da hepatite C^{22,23}.

Quando a infecção pelo vírus da hepatite C ocorre em indivíduos imunocomprometidos, a formação de anticorpos contra antígenos do Core, fração NS3 ou NS4 pode ser fraca na presença de viremia de HCV e podem não ser detectados pelos testes de rotina para diagnóstico da presença de anti-HCV²⁴.

O papel do envolvimento de linfócitos T CD8 + é também de grande importância no entendimento da patogênese do HCV. Foi demonstrado que uma resposta positiva e multiespecífica por células T CD8 + durante os seis primeiros meses após a infecção é

associada à erradicação da infecção e este tipo de resposta é importante para o controle da doença. Sabe-se também que uma resposta T CD4 + coordenada é um pré-requisito para a resposta T CD8 +²⁵. No entanto, os diferentes fenótipos de células T CD8 + influenciam na capacidade de boa resposta do indivíduo infectado e os defeitos funcionais destas células devem contribuir para a persistência viral em pacientes cronicamente infectados²⁶.

Os pacientes com infecção crônica apresentam diminuição do número de células NK (natural killer cells) (CD3-CD8 dim+), quando comparados com grupos controles. Entre outros mecanismos de ação do interferon no tratamento da infecção pelo HCV, é demonstrada a eficiência daquele medicamento em aumentar a capacidade citotóxica das células NK e o número de células que contenham perforina²⁷.

O entendimento dos processos imunes envolvidos na resposta contra o HCV é parte importante na análise do diagnóstico clínico e laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite C.

Diagnóstico laboratorial

Logo que o vírus da hepatite C foi descrito e a caracterização molecular foi compreendida, os métodos de diagnósticos foram buscados, utilizando-se polipeptídeos virais derivados de recombinações e expressos em leveduras para realização de ensaios imunoenzimáticos²⁸. Quando purificados, os peptídeos recombinantes podem ser usados para produzir ensaios sensíveis de captura de anticorpos reativos, indicando exposição ao vírus. As técnicas utilizadas para este fim são o ensaio imunoenzimático (ELISA) e o Western Blot. O uso de proteínas virais que são bem conservadas entre os diferentes tipos de vírus C, como as proteínas C, NS3, e NS4,

por exemplo, podem assegurar um teste diagnóstico específico e sensível.

A detecção de anticorpos anti-HCV é uma ferramenta importante no diagnóstico da infecção (aguda ou crônica) pelo HCV. No entanto, uma proporção pequena de indivíduos com infecção pode manter-se soronegativa frente aos testes imunoenzimáticos ou Western Blot. Isso pode ocorrer frente a várias circunstâncias. Um hospedeiro imuno incompetente pode não ser capaz de produzir anticorpos anti-HCV em níveis detectáveis, ou sua produção pode ser retardada. Além disso, o "clearance" viral pode ocorrer na ausência da produção de anticorpos ou estar associada à rápida perda destes. Outro fator pode estar associado ao subtipo viral, pois os antígenos utilizados na confecção dos conjuntos diagnósticos disponíveis podem não contemplar o subtipo implicado na infecção⁹. A confirmação da viremia por transcrição reversa e PCR (RT-PCR) é, então, necessária para o diagnóstico da infecção⁹.

Paralelamente, não só o diagnóstico e a triagem de doadores são importantes, mas também o desenvolvimento de diagnóstico grupo e subgrupo específico, principalmente quando se sabe que diferentes vírus exibem diferentes manifestações clínicas, prognósticos ou sensibilidade ao tratamento e quando se sabe que a co-infecção de diferentes subtipos virais influencia diretamente no prognóstico e tratamento da infecção^{9,10}.

Tratamento

O HCV caracteriza-se por apresentar múltiplas mutações, burlando o sistema imunológico e dificultando a elaboração de vacinas e protocolos terapêuticos eficientes para o controle da infecção.

Apresentam indicação de tratamento pacientes entre 15 e 65 anos; com ALT elevado

acima de duas vezes o valor normal; presença de RNA-HCV no soro e biópsia hepática, demonstrando hepatite crônica de atividade moderada à intensa¹¹.

Não devem ser incluídos no tratamento pacientes com hepatopatia descompensada; pacientes com história de depressão ou distúrbios psiquiátricos; apresentando neutropenias (abaixo de 1000) e plaquetopenia (abaixo de 60.000) e pacientes com fenômenos de auto-imunidade ou doença tireoidiana sob uso de medicamentos¹².

A terapêutica de escolha é feita com alfa-interferon (α -IFN) na dosagem de 3.000.000 UI, 3 a 4 vezes por semana, ou em alguns casos o alfa-interferon formulação peguilada (2a=180 mcg/sem, 2b=1,5 mcg/kg/sem), por um período de 6 a 12 meses. Este esquema obtém uma boa resposta em 10 a 20% dos pacientes. A terapia combinada com ribavirina, na dose de 1 a 1,2g, dividida em duas doses diárias, apresenta índice de sucesso duas vezes maior que a observada na monoterapia^{13,14}.

Os fatores preditivos de boa resposta incluem: curto período da doença; pouca atividade necroinflamatória; ausência de cirrose, baixa carga viral; genótipo 2 e 3; sexo feminino e idade inferior a 40 anos. Com tudo isso, a boa resposta pode variar de 35 a 70%. 18 Diversos estudos apontam o genótipo 1b como sendo fator preditivo de não-resposta ao tratamento^{15,16}.

O tratamento com drogas anti-retrovirais não é simples. A ocorrência de um grande número de efeitos adversos não raramente provoca a desistência do paciente durante o tratamento. O interferon pode apresentar efeitos agudos, que ocorrem na maioria das pacientes como febre, calafrios, mal-estar, mialgias, cefaléias, náuseas, anorexia, cólicas abdominais e diarreia, e efeitos subagudos ou crônicos, que aparecem semanas

após o uso do IFN como fadiga, perda de peso, alopecia, manifestações oculares e da pele, diminuição da libido, quadros neuropsiquiátricos e até despertar doenças auto-imunes e mielossupressão.

A ribavirina possui um amplo espectro de atividade contra diferentes vírus, inibindo a DNA e RNA Polimerase, bloqueando assim a replicação do vírus RNA

e DNA. Sua grande vantagem em relação ao IFN é a escassez de efeitos adversos. Poucos pacientes podem apresentar mialgia, náusea, fadiga, prurido, cólica abdominal, diarreia e, em raros casos, anemia hemolítica. Tem sido usada também em transplantes por pacientes com hepatite C crônica, devido à impossibilidade do uso do IFN²⁶.

Abstract Since 1989 was reported the identification of the hepatitis C virus (HCV). The HCV is a RNA virus classified as Flaviviridae family. The HCV has a universal distribution and about 180 million infected individuals in all world had been considered by World Health Organization. The transmission occurs by parenteral vial, tissues transplantation, intravenous drugs manipulation, tattoos practices, percutaneous expositions and nosocomial transmission. The incubation period varies about 2 to 26 weeks. The clinical outcome of acute hepatitis C virus is unusual. 90% evolves to chronic HCV infection for about 15 to 25 years. The diagnostic can be done by immune assay techniques, western blot and polymerase chain reaction. Alfa interferon is the therapy for chronic hepatitis C, and some cases is associated with ribavirina.

Descriptors: Hepatitis/epidemiology, clinic, diagnostic, treatment.

Referências

1. CHOO Q.L, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LR, BRADLEY DW, HOUGHTON M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, 241:259-62, 1989.
2. HOUGHTON M, WEINER A, HAN J, KUO G, CHOO QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, 14: (2): 381-388, 1991.
3. CHOO QL, PINHO JRR. Virologia Molecular. Variabilidade Viral. In: POCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. 195-204.
4. SÁEZ-ALQUEZAR A, BASSIT L, SABINO EC. Hepatites virais. In: FERREIRA A, ÁVILA SLM. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001. p. 74-91.
5. VAN DOORN L, J. Molecular biology of the hepatitis C virus. **J Med Virol**, 43: 545-56, 1994.
6. CHAN SW, MOCOMISH F, HOLMES EC, DOW B, PEUTHERLI JF, FOLLETT E, YAP PL, SIMMONDS P. Analysis of a new hepatitis C virus and its phylogenetic relationship to existing variants. **J Gen Virol**, 73: 1131-1141, 1992.
7. SIMMONDS P, MELLOR J, SAKVLAMRONGPANICH T, NUCHAPRAYON C, TRANPASERTS, HOLMES EC. Evolutionary analysis of variants of hepatitis C virus found in South-East Asia: Comparison with classifications based upon sequence similarity. **J Gen Virol**, 77: 3013-24, 1996.

8. ORLAND JR, WRIGHT TL, COOPER S. Acute Hepatitis C. **Hepatology**, 33:321-6, 2001.
9. SHUKLA DD, HOYNE PA, HOYNE PA, WARD CW. Evaluation of complete genome sequences and sequences of individual gene products for the classification of Hepatitis C viruses. **Arch Virol**, 140: 1747-61, 1995.
10. GONÇALVES NSL. Hepatite C em doadores de sangue: Diagnóstico por transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase e sua correlação com os testes imunoenzimático e "immunoblot" recombinante. **Tese (Doutorado) UNICAMP**, 1997.
11. ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAIMAN OV, McQUILLAN GM, GAO F, MOYER LA, KASLOW RA, MARGOLIS HS. Prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **N Engl J Med**, 341: 556-62, 1999.
12. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Blood Safety and Clinical Technology. Strategy 2000-2003. **WHO/BST/01.01**, 2001.
13. XAVIER C, NORONHA AB, MACHADO K. Os números da hepatite C. **RADIS**, 84-4, 2001.
14. FOCACCIA R, BARALDO, DCOM, SOUZA FV. Epidemiologia. In: FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**, São Paulo: Atheneu, 2003, p. 221-9.
15. TORRES, K.; MORAIS, M. P. E., ABRAHIM, C. M., ALVES, L.R.P., PAIVA, L.G., SANTOS, L.N. Acompanhamento sorológico de doadores de sangue positivos para anti-HCV na cidade de Manaus-AM, Brasil. **Série de monografias da Escola Brasileira de Hematologia**, 2001, v. 8(Supl).
16. BASSIT L, VANDERBORGH T, DORLHAC-LIACER PE, CHAMONE AAF, SAÉZ-ALQUEZAR A. Anti-HCV positive blood donors from São Paulo, Brazil. **Transfusion**, 34: 5151, 1994. (Suppl).
17. BASSIT L, KLETER B, RIBEIRO-DOS-SANTOS G, MAERTENS G, SABINO E, CHAMONA D, QUINT W, SAÉZ-ALQUEZAR A. Hepatitis G virus prevalence and sequence analysis in blood donors of São Paulo, Brazil. **Vox Sanguinis**, 74: 83-7, 1998.
18. BASSIT L, SILVA LC, RIBEIRO-DOS-SANTOS G, MAERTENS G, CARRILLO FJ, FONSEGA LE, ALVES VA, GAYOTTO LC, PEREIRA AN, TAKER K, CHAMONE D, SAÉZ-ALQUEZAR A. Chronic hepatitis c virus infections in Brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Rev Inst Med Trop**, S. Paulo, 41(3): 185-189, 1999.
19. OLIVEIRA MLÁ, BASTOS FI, SABINO RR, PAETZOLD U, SCHREIER E, PAULI G, YOSHIDA CFT. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.32: 279-82, 2001.
20. OLIVEIRA MLÁ, BASTOS FI TELLES, FI, SABINO RR, PAETZOLD U, SCHREIER E, PAULI G, YOSHIDA CFT. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. **Bras J Med Biol Res**, v.32:1107-14, 1999.
21. CARMO RA, OLIVEIRA GC, GUIMARAES MD, BUSEK S, LIMA AA, CORRÊA-OLIVEIRA R. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. **Braz J Med Biol Res**, 35:589-98, 2002.
22. LEVI JE, TAKAOKA DT, GARRINI RH, FACHINI RM, FOCACAIA R, DE BORTHOLI SANTOS MITRE IIP, DE MENDONÇA JS, DE PAULA CAVALLERA N, BARONE AA, WINDEI S. Three cases of infection with hepatitis virus genotype 5 among Brazilian hepatitis patients. **J Clin Microbiol**, 40:2645-7, 2002.
23. BUSEK SU, BABA FH, TAVARES FILHO HA, PIMENTA L, SALOMÃO A, CORREA-OLIVEIRA R, OLIVEIRA GC. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 97:775-8, 2002.

24. ALTER HJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, MARAS A, JUDSON FN, HU PY, ALEXANDER WJ, SAMPLINER RE, GERBER MA, KUO G, HOUGHTON M, BRADLEY DW. Clinical outcome and risk factors associated with hepatitis C in the United States. **Hepatology**, v. 10: 581, 1989.
25. ESTEBAN JI, GONZALEZ A, HERANDEZ JM, ALEXANDER WJ, SAMPLINER RE, GERBER MA, KUO G, HOUGHTON M, BRADLEY DW. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a contemporary study of transfusion-associated hepatitis. **N Engl J Med**, 323: 1107-12, 1990.
26. JAISWAL SPB, CHHITNIS DS, JAIN K, INAMDAR S, POIRWALA, JAIN SC. Prevalence of hepatitis viruses among multi-transfused homogenous thalassaemia patients. **Hepatology Res**, 19: 247-53, 2001.
27. HAHN JA, PAGE-SHAFFER K, LUM PJ, BOURGOIS P, STEIN E, EVANS JL, BUSCH MP, TOBLER LH, PHELPS B, MOSS AR. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. **Hepatology**, 34:180-7, 2001.
28. ZURCKERMAN AJ. The elusive hepatitis C virus. **Br Med J**, 229: 871-3, 1989.
29. YOSHIDA CPT, TAKAHASHI C, GASPAR AMC, SCHATMAYR HG, RUZANY F. Hepatitis C virus in chronic hemodialysis patients with non-A non-B hepatitis. **Nephron**, 60:150-3, 1992.
30. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 79, de 30 de janeiro de 2003. Determina a implantação dos testes de amplificação e de detecção de ácidos nucleicos (NAT) para HIV e HCV nas amostras de sangue de doadores e revoga a Portaria 1.407, de 10 de agosto de 2002. **Diário Oficial da União**. Brasília, 3 de fevereiro de 2003.
31. ARAUJO ESA. Hepatite C em idosos. In: FOGACCIA R. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 19-204.
32. PEREIRA BJC, MILFORD E, KIRMAN RL. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. **N Engl J Med**, 325: 454-60, 1991.
33. BRADLEY DW, MAYNARD JL. Etiology and natural history of post-transfusional enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Semin Liver Dis**, 6:56-66, 1986.
34. CRAWFORD JM. O fígado e o trato biliar. In: COTRAN RS et al., **Robbins - Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara, 6:772-3, 2000.
35. STRAUSS E. História Natural. Fatores de Progressão. Avaliação Prognosticada HCV Crônica. In: FOGACCIA R. **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. 19-204.
36. PETTIT JM, BOUR, JB, GALLAND-JOS, C, MINELLO A, VERGES B, GUGUET M, BRUN JM, HILLON P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, 35: 279-83, 2001.
37. LOPES LMV, LOPES EPA, SILVA AE, ABREU PE, KIRSZTAJN GM, PEREIRA AB, FERRAZ M L. Glomerulonefrite associada à infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev Soc Bras Med Trop**, 32:1-6, 1999.
38. ROSSINI A, GAZZOLA GB, RAVAGGI A, AGOSTINELLI E, BIASI L, ALBERTINI A, RADAELLI E, CARIANI E. Long-term follow-up of and infectivity in blood donors with hepatitis C antibodies and persistently normal alanine aminotransferase levels. **Transfusion**, 35:108-11, 1995.
39. BARRET S, KIERAN N, RYAN E, KEANE JCO, CROWE J. Intrahepatic hepatitis C viral RNA status of serum polymerase chain reaction-negative individuals with histological changes on liver biopsy. **Hepatology**, 33:496-502, 2001.
40. SAITO H, TADA S, EBINUMA H, ATSUKAWA K, MASUDA T, INAGAKI Y, TSUCHIMOTO K, MORIZANE T, ISHII H. Cloning of variable regions of na antibody that reacts with the soluble fractions of human liver cells and its possible value in chronic liver disease. **Hepatology**, 23: 1498-506, 1996.

41. SAITO H, EBINUMA EH, SATOH J, MIYAGUEHI S, TADA S, IWABUCHI N, KUMAGAI N, TSUCHIMOTO K, MORIZENI T, ISHI H. Immunological and virological predictors of outcome during interferon- α therapy of chronic hepatitis C. *Journal Viral Hepatitis*, 7: 69-74, 2000.
42. DIEPOLDER HM, ZACHOVAL R, HOFFMANN RM, WIERENGA EA, SANTANTONIO T, JUNG MC, EICHENLAUB D, PAPE GR. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet*, 346:1006-7, 1995.
43. SUGIMOTO K, STADANLICK J, IKEDA F, BRENSINGER C, FURTH EE, ALTER HJ, CHANG KM. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis c virus infection and cellular immune response. *Hepatology*, 37:900-9, 2003.
44. LEE DS, LESNIEWSKI RR, SUNG YC, MIN WK, PARK SG, LEE KH, KIM HS. Significance of anti-E2 in the diagnosis of CV infection in patients on maintenance hemodialysis: anti-E2 is frequently detected among anti-HCV antibody-negative patients. *J Am Soc Nephrol*, 7: 2409-13, 1996.
45. GRUNER NH, GERLACH TJ, JUNG MC, DIEPOLDER HM, SCHIRREN CA, SCHRAUT WW, HOFFMANN R, ZACHOVAL R, SANTANTONIO T, CUCCHIARINI M, CERNY A, PAPE GR. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis*, 18:129-36, 2000.
46. WEDEMEUER H, HE XS, NASCIMBENI M, DAVIS AR, GREENBERG HB, HOOFNAGLE JH, LIANG TJ, ALTER H, REHERMANN B. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol*, 169: 3447-58, 2002.
47. PAR G, RUKAVINA D, PODAK E, HORANYI M, SZEKERES-BARTHO J, HEGHDUS G, PAAL M, SZEREDAY L, MOZSIK G, PAR A. Decrease in CD3-negative CD8dim(+) Vdelta2/Vgamma9 TcR+peripheral blood lymphocyte counts, low perforin expression and the impairment of natural killer cell activity is associated with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 37: 514, 2002.
48. KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, GITNIK GL, REDFCKER AG, PURCELL RH, MIYAMURA T, DIENSTAG JL. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis. *Science*, 244:362-4, 1989.
49. KANISTANON D, WONGPROMPITAK P, DHARAKUL T, SONGSIVILAI S. Hepatitis C virus nonstructural 3 protein recombinant NS3 protein (o) The isolates as an antigen in a diagnostic assay. *Asian Pac J Allergy*, 20:161-6, 2002.
50. GERVAIS A, MARTONOT M, BOYER N, AUPERIN A, Le BRETON W, DEGOTT C, VALLA D, MARCELLIN P. Quantitation of hepatic hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C: Relationship with severity of disease, viral genotype and response to treatment. *J Hepatology*, 35: 399-405, 2001.
51. FOCACCIA R, BARBOSA UA, GALANTE VC. Tratamento da Hepatite C. Abordagem Atual. In: FOCACCIA R. *Tratado das Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 573-8.
52. McHUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFFER, SHIFMAN ML, LEE WM, RUSTGI VK, GOODMAN ZD. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for Chronic Hepatitis C. *N Eng J Med*, 339:1485-92, 1998.
53. HOPF U, BERG T, KONG V, KUTHER S, HERIET HG, LOBECK H. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: long-term follow-up and prognostic relevance of HCV genotypes. *J Hepat*, 24: 67-73, 1996. (suppl 2).
54. PAWLOTSKY JM, ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, DARTHUY F, REMIRE J, METREAU JM, ZAFRANI ES. Factors affecting treatment

response to interferon α in chronic hepatitis C. **J Infect Dis**, 174:1-7, 1996.

55. ZEIN NN, RAKELA J, KRAWITT EL, POTERUCHA JJ, STEERS JL, WIESNER RH, PERSING DH. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. **Ann Intern Med**. 125: 634-9, 1996.

Correspondência para:

Fundação de Hematologia e Hemoterapia do
Amazonas. Laboratório de Sorologia
Av. Constantino Nery, 4 397, Chapada
69050-002 Manaus-Am
meggalvaskis@igvnet.com.br