



COMPLICAÇÕES DA HEPATITE CRÔNICA CAUSADA PELO VÍRUS C

Nathalie Kulyk Gaspar¹, Elenice Stroparo²

Resumo

A hepatite, inflamação hepática, é considerada um grave problema de saúde pública no mundo. Podendo ser ocasionada por vírus, uso de medicações, álcool e drogas e também por doenças autoimunes e genéticas. No Brasil, milhões de pessoas são portadoras do vírus da hepatite C e não sabem, quando descobrem a doença já está na fase crônica e nesse estágio pode causar complicações. O objetivo deste trabalho foi levantar vários aspectos relacionados às complicações causadas pela hepatite C devido a falta de diagnóstico precoce. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura com base em artigos das plataformas *Google Acadêmico*, *Scielo*, *Science direct*, *Pub med* e *AASLD*, além de dados do Ministério da Saúde e da *World Health Organization*. Por ser uma doença silenciosa o paciente só a descobre na fase crônica na qual possivelmente já terá desenvolvido fibrose ou cirrose, impossibilitando um tratamento eficaz que previna o hepatocarcinoma, que é a última e mais grave consequência. A hepatite C é uma doença de notificação compulsória, portanto, todos os casos suspeitos devem ser informados aos órgãos competentes. Apesar de toda a literatura existente e dos estudos sobre o assunto, ainda não foi possível o desenvolvimento de um sistema para a compreensão da biologia da doença e o desenvolvimento de uma vacina para preveni-la. Enquanto isso não é possível a melhor maneira de evitar que ocorram as complicações e óbitos relacionados ao vírus C seriam políticas públicas que incentivem a população a realizar exames de rotina incluindo a pesquisa do anticorpo anti-HCV, para que o diagnóstico precoce possibilite o tratamento e a cura viral.

Palavras-chave: Fibrose. Hepatocarcinoma. HCV. Cirrose.

Abstract

Hepatitis, liver inflammation, is considered a serious public health problem worldwide. May be caused by viruses, use of medications, alcohol and drugs and also by autoimmune and genetic diseases. In Brazil, millions of people are carriers of the hepatitis C virus and do not know, when they discover the disease is already in the chronic phase and at this stage can cause complications. The objective of this study was to raise several aspects related to complications caused by hepatitis C due to lack of early diagnosis. For this, we conducted a literature review based on articles from Google Scholar, Scielo, Science direct, Pub med and AASLD platforms, as well as data from the Ministry of Health and the World Health Organization. Because it is a silent disease, the patient only discovers it in the chronic phase in which it may already have developed fibrosis or cirrhosis, making it impossible to effectively treat hepatocarcinoma, which is the last and most serious consequence. Hepatitis C is a notifiable disease, so all suspected cases should be reported to the appropriate agencies. Despite all the existing literature and studies on the subject, it has not yet been possible to develop a system for understanding disease biology and developing a vaccine to prevent it. While this is not possible, the best way to prevent complications and deaths related to the C virus would be public policies that encourage the population to perform routine examinations including anti-HCV antibody research, so that early diagnosis allows treatment and the viral cure.

Keywords: Fibrosis. Hepatocarcinoma. HCV. Cirrhosis.

Introdução

Até meados de 1980, as hepatites virais eram classificadas em 3 grupos: hepatite A, hepatite B e hepatite não A e não B. Através de estudo, foi observado uma prevalência de uma hepatite

¹ Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. nathygaspar31@gmail.com

² Farmacêutica-Bioquímica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br

classificada como não A e não B em pacientes que faziam uso de drogas injetáveis ou tinham um histórico recente de transfusão sanguínea. Assim sendo, e juntamente com o avanço da Biologia molecular foi descoberto em 1989, o Vírus da hepatite C (HCV). Neste primeiro momento não foi dada tanta importância a esse Vírus e a doença ocasionada por ele, mas hoje já se sabe que é uma doença que está presente no mundo todo e pode evoluir para cronicidade (LAVANCHY, 2011).

A hepatite C atinge milhares de pessoas anualmente, e infelizmente sua taxa de mortalidade ainda é muito elevada. Por isso é evidente a necessidade de programas e políticas públicas, afim de combater-la e preveni-la, para reduzir sua prevalência na população, para que futuramente possa ser erradicada. É uma doença de difícil diagnóstico na fase aguda, devido à ausência de sintomas representativos e característicos, sendo na maioria dos casos identificada na fase crônica, na qual começam a aparecer as complicações que podem levar o paciente a óbito. Fato este que indica a importância de um diagnóstico precoce a fim de evitar o agravamento do quadro do paciente.

Esta revisão de literatura tem por objetivo elucidar os pontos mais relevantes e as complicações hepáticas e extra-hepáticas desencadeadas pela cronificação da Hepatite causada pelo vírus C, que é um problema de ordem mundial, evidenciando a necessidade de maneiras mais efetivas de evitar essas complicações, uma vez que não há vacina para a prevenção.

Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre as complicações desencadeadas pela hepatite C crônica, no qual as bases de dados consultados foram: *Google Acadêmico*, *Scielo*, *Science direct*, *Pub med*, *AASLD* e para selecionar os textos foram utilizados os seguintes descritores: hepatite; complicações extra-hepáticas e hepáticas; crônica, entre outros. O período de pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2019 a dezembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos 9 anos.

Discussão

3.1. Aspectos gerais da doença

O Ministério da Saúde classifica a hepatite como sendo uma inflamação no fígado que pode ser ocasionada por diversos fatores, como: medicamentos, drogas, doenças genéticas e autoimunes e também por vírus, podendo ou não apresentar sintomas. Segundo este órgão público, as hepatites virais ocorrem principalmente por conta de 5 tipos de vírus, classificados pelas cinco primeiras letras do alfabeto (A, B, C, D, E), sendo as decorrentes do vírus A, B e C as mais frequentes no país. A hepatite A é mais comumente encontrada em crianças, de forma autolimitada, sem a possibilidade de cronificar e ocasionar danos maiores ao paciente. A hepatite B e C são as mais graves devido ao seu potencial de cronificação, podendo ocasionar no paciente complicações sérias no fígado,

como fibrose, cirrose e câncer. Além disso o vírus da hepatite C é capaz de, eventualmente, atingir outros locais do organismo, como o sangue, os rins, entre outros (CACOUB *et al.*, 2014). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2019^a), no Brasil, a hepatite decorrente do vírus C (HCV) é responsável por cerca de 70% dos óbitos nos pacientes com hepatites virais.

A *World Health Organization* (2019), estima que aproximadamente 71 milhões de pessoas estejam infectadas pela forma crônica da hepatite C e que apenas em 2016, 399 mil pessoas morreram devido as complicações decorrentes da cronificação dessa doença.

O HCV é considerado um vírus que possui um genoma de RNA fita simples, pertencente à família *Flaviviridae*, clonado pela primeira vez em 1989. Seu RNA viral é capaz de codificar uma poliproteína, com aproximadamente 3000 aminoácidos, que é processada em 4 proteínas estruturais e 6 não-estruturais (PETROVIC *et al.*, 2011; ROSEN, 2011; ZAMPINO *et al.*, 2013). Ao entrar em contato com a célula, as partículas virais entram, através de um receptor, pelo mecanismo de endocitose (processo de transporte ativo, onde partículas extracelulares entram no citoplasma celular) (ROSEN, 2011).

Sabe-se que existem ao menos 6 genótipos causadores de Hepatite C disseminados no mundo, e a maioria dos casos existentes no ocidente é ocasionado pelo genótipo 1 (ROSEN, 2011).

3.2. Transmissão

O vírus da Hepatite C está presente na corrente sanguínea, por isso o contágio se dá pelo contato com sangue contaminado, tendo como principais vias: a transfusão de sangue, transplante de órgãos de pacientes infectados, compartilhamento de seringas no uso de drogas injetáveis, exposição ocupacional (risco de contaminação no trabalho), transmissão vertical (de mãe para filho na gestação), sexual e outras possibilidades onde ocorra o contato com o sangue contaminado. Até 1993, a transfusão de sangue era uma das principais vias de transmissão do HCV, mas com as melhorias na análise do sangue do doador, houve uma redução significativa nos casos de Hepatite C em pacientes que receberam transfusão sanguínea, caracterizada como uma via rara de transmissão. O contágio vertical depende de alguns fatores como a carga viral da mãe e o trabalho de parto prolongado, também condição rara de transmissão (MARTINS, NARCISO-SCHIAVON, SCHIAVO, 2011).

3.3. Aspectos clínicos e laboratoriais

Manifestações clínicas

Como na maioria das doenças, os aspectos clínicos do paciente não podem ser usados para confirmar o diagnóstico por HCV, sendo necessário exames laboratoriais específicos e inespecíficos

para um resultado mais confiável (BRASIL, 2019^a).

Fase aguda

É muito difícil o diagnóstico nessa fase da doença, pois na maioria dos infectados ela é assintomática, podendo apresentar alguns sintomas inespecíficos. Na fase aguda da hepatite C, a infecção pode seguir dois caminhos, ou ela será autolimitada, ou seja, o organismo do paciente vai ser capaz de eliminar o vírus, passando por cura espontânea sem a necessidade de medicamentos ou evoluirá para uma infecção crônica, que é o que ocorre na maioria dos casos (ANJO *et al.*, 2014).

Fase crônica

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2019^a), considera-se infecção crônica pelo HCV quando persiste por mais de seis meses. Nessa fase, dificilmente acontece a eliminação espontânea do HCV, e sem o tratamento adequado a doença pode evoluir para as lesões hepáticas de maior gravidade. Essa evolução pode levar anos para acontecer, mas também pode ser acelerado pelo uso de álcool, diabetes entre outros (ANJO *et al.*, 2014).

Nessa fase, o paciente pode apresentar dor e inchaço abdominal, fadiga, perda de apetite, náuseas e vômitos, esclera e pele amareladas, urina escura, acolia, entre outros (BRASIL, 2019^a).

A grande variabilidade genética do HCV pode estar relacionada à persistência da infecção o que possibilitaria ao vírus evadir-se à resposta imune do hospedeiro. A via de contaminação também é um fator importante para definir a história natural da doença; visto que pacientes infectados por transfusão sanguínea evoluiriam mais frequentemente para as formas crônicas da doença do que aqueles infectados por outras vias. A infecção crônica evolui durante anos ou décadas. Admite-se que o avanço para cirrose e carcinoma hepatocelular apresente relação com a carga viral e genótipo do vírus. O dano celular causado pelo HCV é pequeno; por isso, supõe-se que o dano hepático ocorra, primariamente, por ação de mecanismos imunológicos (STRAUSS, 2013).

No hepatócito infectado o genoma viral é traduzido em uma única proteína que será processada produzindo proteínas estruturais (C, E1, E2, p7) e não estruturais (NS2-NS5B), que se tornam fundamentais na replicação e na transcrição de moléculas de RNA positivas em RNA de cadeia negativa. A resposta imune inata é a primeira linha de defesa contra qualquer infecção. Os interferons são citocinas produzidas pelas células infectadas, por macrófagos e células dendríticas, sendo responsáveis pela indução, ativação e regulação das células *Natural Killer* (NK), que são as células responsáveis pela imunidade inata. Essa resposta ocorre horas ou dias após a infecção (PARK, REHERMANN, 2014; HEIM, THIMME, 2014).

A resposta imune adaptativa é específica para a infecção e demora de 6 a 8 semanas para ser detectada. As principais células responsáveis por essa imunidade são as células T (CD4 e CD8). As TCD4 além de serem importantes no controle a longo prazo do vírus, são responsáveis pela ativação

das células apresentadoras de antígenos (APCs), ativação e sustentação das respostas das células CD8 e ainda emitem sinais que estimulam as células B. As TCD8 mediam a imunidade através de dois mecanismos: a eliminação citolítica das células infectadas e a secreção não citolítica de citocinas, através desse mecanismo estas células atacam e lesionam os hepatócitos (PRETROVIC *et al.*, 2011).

3.2. Complicações hepáticas

Quando o organismo do paciente ou o tratamento não é eficaz para deter o avanço da infecção, ocorre a ativação de uma resposta inflamatória que auxilia na ocorrência dos danos hepáticos. Este processo pode levar a um acúmulo de tecido ocasionando uma fibrose (ZAMPINO *et al.*, 2013).

Quando o fígado é lesionado pela resposta viral ou pelas células TCD8, ocorre a ativação das células estreladas hepáticas (CEH), que armazenam vitamina A e produzem fatores de crescimento, citocinas, prostaglandinas e outras substâncias bioativas. Durante a progressão da lesão, essas células perdem gotículas de gordura, que contém retinóides, transformando-se em células semelhantes aos miofibroblastos, produzindo colágeno e componentes da matriz extracelular, sendo considerada a fase inicial da fibrose hepática, o organismo tenta reparar estas diversas lesões no fígado, cicatrizando-as e acumulando matriz extracelular no órgão, que ocasiona o comprometimento do fluxo sanguíneo para o fígado, ocasionando uma esteatose hepática e hipertensão portal. O desenvolvimento de uma fibrose descompensada pode desencadear a cirrose hepática (JEONG, JANG, CHUNG, 2012; ZAMPINO *et al.*, 2013; HOSHIDA *et al.*, 2014).

A cirrose acomete os infectados após 20 anos de infecção, é considerada oncogênica e o estágio final de todas as doenças crônicas do fígado, sendo dividida em duas fases, a compensada que é assintomática e a descompensada na qual os sintomas se manifestam, trazendo uma péssima qualidade de vida, devido a internações frequentes. A melhor opção na fase descompensada é o transplante hepático, que ainda assim não é garantia de remissão da doença, devido à grande probabilidade de reinfecção. A cirrose, ainda, fornece um ambiente favorável ao aparecimento e desenvolvimento de células neoplásicas (ORTEGA, KAWAJI, 2006; HOSHIDA *et al.*, 2014).

À medida que a fibrose progride as chances de desenvolver o carcinoma hepatocelular (CHC) aumentam, mesmo após cura viral. Além disso, as mutações estruturais nas células hepáticas, como alterações oncogênicas somáticas e deleções nos genes supressores de tumores (ex.: p53), são direcionadores do CHC (HOSHIDA *et al.*, 2014).

Segundo Ferreira *et al.*, (2012) estima-se que dos pacientes infectados pelo HCV, 70% evoluam para a forma crônica, desses, em torno de 20% desenvolvam cirrose, apresentando a possibilidade de evoluir para um hepatocarcinoma, que é o que ocorre com, aproximadamente, 20% dos casos em que houve uma evolução para cirrose.

O segundo câncer que mais mata no mundo, o carcinoma hepatocelular (CHC) pode

ser considerado como a complicação mais frequente da cirrose na hepatite C crônica, pois seu desenvolvimento, costuma, ocorrer após aproximadamente 10 anos de estabelecido a cirrose hepática (JEONG, JANG, CHUNG, 2012)

3.3. Complicações extra-hepáticas

Além dos danos hepáticos, ocasionado pelas células inflamatórias ativadas, pode ocorrer uma inflamação sistêmica, o que é sugerido pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, bem como a ativação de monócitos na corrente sanguínea, presente nos indivíduos com infecção crônica (ZAMPINO *et al.*, 2013)

A hepatite C é a única hepatite viral que causa alterações fora do fígado, promovendo complicações hematológicas, glandulares, renais e dermatológicas. Isso se deve ao fato do HCV infectar, além dos hepatócitos, monócitos e linfócitos, presentes na corrente sanguínea, e também células secretoras (ORTEGA, KAWAJI, 2006; HOSHIDA *et al.*, 2014).

Entre as manifestações extra-hepáticas mais fortemente correlacionadas ao HCV estão: a crioglobulinemia mista, o linfoma de células B, as neuropatias e glomerulopatias entre outras, sendo mais comum a crioglobulinemia mista, que é a inflamação de pequenos vasos sanguíneos da pele, articulações, sistema nervoso periférico e rins (CACOUB, COMARMOND, ZIGNEGO, 2014; FERRAZ, 2019; BRASIL, 2019^b).

3.4. Diagnóstico laboratorial

Devido ao caráter assintomático, o diagnóstico na fase aguda costuma ser acidental, ocorrendo na triagem sorológica das doações de sangue, na qual o teste realizado é capaz de detectar o vírus/anticorpo após 12 dias de infecção ou através de exames de rotina, nos quais percebe-se um aumento das transaminases e na investigação, descobre-se que o paciente possui o vírus C. Quando o sangue do doador for reagente para hepatite C, ou qualquer outra doença transmitida pelo sangue, é descartado e o doador é comunicado pelo banco de sangue, para que possa buscar ajuda médica e iniciar o tratamento. Nos exames de rotina em que há alterações, o teste solicitado é a pesquisa da carga viral do paciente por Biologia molecular, uma vez que o RNA do HCV é um marcador precoce da infecção, manifestando-se em até 2 semanas após o contato com o patógeno. Já o anticorpo contra esse vírus leva de 30 a 60 dias para ser possível dosá-lo no sangue periférico do paciente. O médico irá pedir entre outros o exame específico para hepatite C, a pesquisa do anticorpo anti-HCV que possui menor custo comparando com a pesquisa do RNA do HCV por biologia molecular mesmo sendo o mais apropriado a ser realizado devido ao RNA do vírus ser detectado no sangue antes dos anticorpos (BRASIL, 2015; FERRAZ, 2019; BRASIL, 2019^b).

Contudo, a maioria dos casos de hepatite C é diagnosticada na sua fase crônica. Os testes utilizados são os mesmos que na fase aguda, o teste imunoenzimático (ELISA) para detectar o

anticorpo anti-HCV e a biologia molecular para pesquisa da carga viral. Todavia um resultado de Anti-HCV reagente não possibilita a diferenciação entre as fases crônica e aguda, sendo assim é necessário a pesquisa quantitativa do RNA-HCV para confirmação de uma infecção ativa e auxiliar o médico a iniciar o tratamento adequado (BRASIL, 2019^b).

É importante, também, o teste molecular para determinar o genótipo do HCV que está ocasionando aquela infecção, pois genótipos diferentes têm uma abordagem terapêutica diferente. Para esse fim é necessária uma carga viral mínima de 500 UI/mL, valor validado pela pesquisa de carga viral. O método utilizado é o da *Polymerase Chain Reaction (PCR) que amplifica o RNA viral, permitindo a identificação de todos os genótipos e subtipos conhecidos do vírus* (BRASIL, 2015).

A biópsia hepática, apesar de ser um exame invasivo, é considerada padrão ouro para avaliação da fibrose, cirrose e de outras doenças hepáticas, sendo mais indicada para pacientes na fase crônica. Através dela é possível confirmar o diagnóstico, determinar o estadiamento da doença, definir o prognóstico desse paciente e também verificar a eficácia do esquema terapêutico, propondo um novo caso necessário (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019^b; FERRAZ, 2019).

3.5. Tratamento

É de extrema importância que o diagnóstico seja feito precocemente, para que ocorra introdução imediata da terapia e o paciente evolua de forma promissora. Pois quanto mais avançada estiver a infecção, maiores serão os custos para realizar o tratamento, havendo maior demanda de medicamentos, médicos, exames de rotina para o acompanhamento deste paciente, além do que, a possibilidade de um tratamento efetivo é menor (ANJO *et al.*, 2014).

Com o tratamento adequado e iniciado na fase aguda, a estimativa de sucesso é de 95%, contudo o acesso a esse medicamento ainda é um problema em boa parte do mundo e principalmente em países subdesenvolvidos (HANAFIAH *et al.*, 2013; WHO, 2019).

A terapia é realizada por meio de antivirais, que tem por objetivo eliminar o vírus do organismo e por consequência a cura do paciente, evitando assim, que o quadro dele evolua para cronicidade e as complicações que acompanham. Porém em alguns casos, devido aos efeitos colaterais desencadeados pelo medicamento, o tratamento deve ser interrompido e a avaliação da mesma redirecionada para eliminar o patógeno (ANJO *et al.*, 2014). Além disso a suspensão da ingestão de bebidas alcoólicas é fundamental para prevenir o avanço da doença e suas complicações. Para os pacientes com Hepatite C crônica não existem restrições alimentares ou físicas, mas o consumo de álcool e o uso de drogas deve ser estritamente proibido, a fim de evitar o agravamento da doença (HANAFIAH *et al.*, 2013).

O tratamento da hepatite C crônica é indicado para pacientes coinfectados pelo HIV, com manifestações extra-hepáticas, presença de cirrose hepática, insuficiência hepática com ausência de hepatocarcinoma, insuficiência renal crônica, púrpura trombocitopênica idiopática, doenças hematológicas malignas. Sendo contraindicado, principalmente, para gestantes, devido ao

desconhecimento dos possíveis efeitos colaterais de algumas drogas e o efeito carcinogênico de outras, e em pacientes que utilizam álcool e outras drogas. Como forma de tratamento da hepatite C crônica pode ser utilizado o Sofosbuvir, Daclatasvir e o Fimeprevir que atuam no HCV, inibindo sua replicação (BRASIL, 2015; FERRAZ, 2019).

O ministério da saúde (BRASIL, 2015) recomenda que a escolha do tratamento seja realizado com base no genótipo do HCV (Quadro 1). Nos casos em que a carga viral é inferior à necessária não é possível determinar o genótipo, sendo assim indicado seguir a mesma abordagem terapêutica do genótipo 3.

GENÓTIPO		REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
1		Sofosbuvir+ Simeprevir ou	12 Semanas
		Sofosbuvir + Daclatasvir	
2		Sofosbuvir + Ribavirina	12 Semanas
3	Prescrição autorizada	Sofosbuvir + PR	12 Semanas
	Prescrição Contraindicada	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 Semanas
4	Prescrição Autorizada	Daclatasvir+interferon peguilado +Ribavirina	24 Semanas (Terapia guiada pela resposta)
	Prescrição contraindicada	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 Semanas

Quadro1: Terapêutica para Hepatite C segundo o Genótipo
Fonte: adaptada de Brasil, 2015.

Com os avanços na medicina esse tratamento tende a ser aperfeiçoado, visto que novos medicamentos são introduzidos no mercado, possibilitando menor duração da administração, com mínimo de efeitos colaterais e resposta satisfatória, promovendo a reabilitação de praticamente todos os pacientes (GOWER, 2014).

Notificação

É doença incluída na lista de notificação compulsória e, portanto, todos os casos suspeitos de hepatites virais devem ser notificados e encaminhados ao nível hierarquicamente superior ou ao órgão responsável pela vigilância epidemiológica municipal, regional, estadual ou federal.

Conclusão

Mesmo com todos os avanços científicos desenvolvidos na área da saúde, a melhor forma de evitar as complicações ocasionadas pelo vírus C seria através da vacinação e por meio de campanhas e políticas públicas que incentivem o cidadão a procurar auxílio médico para realização do exame capaz de diagnosticar a Hepatite C, para que a doença seja descoberta no início, pois, ela é assintomática na sua fase aguda e seu diagnóstico é realizado, na maioria dos casos, somente na fase crônica, quando a doença está mais avançada, o que dificulta um tratamento eficiente em razão de que nessa fase é grande a chance do desenvolvimento da fibrose hepática que ocasiona

o CHC (carcinoma hepatocelular), e mesmo quando há a cura viral o paciente continua suscetível ao desenvolvimento do carcinoma.

O profissional biomédico, além de ser responsável pelo diagnóstico, pode ajudar no desenvolvimento de sistemas de modelos eficientes e convenientes para o estudo da biologia da doença, já que é um dos grandes obstáculos para compreensão dos mecanismos e o desenvolvimento da vacina contra o vírus da Hepatite C, muitos estudos estão em andamento para a produção desta vacina, pois, o Ministério da Saúde do Brasil tem por objetivo erradicar essa doença até o ano de 2030.

Referências

ANJO, J.; CAFÉ, A.; CARVALHO, A.; DOROANA, M.; FRAGA, J.; GÍRIA, J.; MARINHO, R.; SANTOS, S.; VELOSA, J. O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastreenterologia*. V. 21. P 44-54. Mar/abr. 2014.

BRASIL, 2015, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfeccoes.pdf. Brasília, 2015. ACESSO EM: 19/08/2019.

BRASIL, 2019^a. Ministério da saúde. Portal do Governo brasileiro. Hepatite: causas, sintomas, diagnóstico, prevenção e tratamento. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/hepatite>. Acesso em: 29/07/2019^a.

BRASIL, 2019^b. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Disponível em: http://www2.ebserh.gov.br/documents/222346/3961627/protocolo_de_hepatite_c_2019.pdf/c241ef0a-d882-43b4-9a3d-61a06bc60bea. Acesso em:19/08/2019^b.

CACOUB, P.; COMARMOND, C. ; ZIGNEGO A. L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Doença Digestiva e Hepática*. V. 46, n. 5, P. S165-S173, dez. 2014.

FERRAZ, M.L.G. hepatite C. disponível em: <http://sbhepatologia.org.br/pdf/18.pdf>. Acesso em: 19/08/2019.

FERREIRA, R.; SILVA, J.A; HAMIDAH, A.M, PINTO JUNIOR, V.L. Hepatite C Crônica, uma doença metabólica. *Rev Med Saude Brasilia*. v.1, n. 2, p. 80-92, 2012.

GOWER, E.; ESTES C.; BLACH S.; RAZAVI-SHEARER K.; RAZAVI H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. V. 61, P. 45-57, Nov.2014.

HANAFIAH, Khayriyyah Mohd; GROEGER, Justina; FLAXMAN, Abraham D.; WIERSMA, Steven T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. V. 57, ed. 4, P. 1333 – 1342, abr. 2013.

HEIM, M. H.; THIMME, R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *Journal of Hepatology*. V. 61, N. 1, p. 14-25, Nov. 2014.

HOSHIDA, Y.; FUCHS, B.C.; BARDEESY, N.; BAUMERT, T.F.; CHUNG, R.T. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. V.61, N.1, P. 79-90, nov. 2014.

JEONG, S.W; JANG, J.Y; CHUNG, R.T. Hepatitis C vírus and hepatocarcinogenesis. *Clin. Mol. Hepatol*. V.18, n. 4, p. 347-356, dez, 2012.

LAVANCHY D. Evolving epidemiology of hepatitis C. virus. *MCI Clinical Microbiology Infect*. V.17, p.107–115, fev.2011



MARTINS, Tatiana; NARCISO-SCHIAVON, Janaína Luz; SCHIAVON Leonardo de Lucca. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*. V. 57, P. 107-112, Jan./Feb. 2011.

ORTEGA, K.L; KAWAJI, N.S. Hepatite C suas manifestações extra-hepáticas. Disponível em:<http://www.fo.usp.br/wp-content/uploads/HCV.pdf>. Acesso em: 11/08/2019.

PARK, S.H.; Rehermann, B. Immune Responses to HCV and Other Hepatitis Viruses. *Immunity*. V. 40, n. 1, P. 13-24, jan. 2014.

PETROVIC, D.; DEMPSEY, E.; DOHERTY, D. G.; KELLEHER, D.; LONG, A. Hepatitis C virus – T-cell responses and viral escape mutations. *European Journal of immunology*. V. 42, P. 17-26, Jan. 2012.

ROSEN Hugo R., M.D. Chronic Hepatitis C Infection. *The new England Journal of medicine*. V. 364, P. 2429-2438, Jun. 2011

STRAUSS, E. História Natural da Hepatite C - Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da Hepatite C Crônica. In: FOCCACIA, R. (Ed.). *Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas*. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 453-470

ZAMPINO, R.; MARRONE, A.; RESTIVO, L.; GUERRERA, B.; SELLITTO, A.; RINALDI, L.; ROMANO, C.; ADINOLFI, L.E. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol*. V. 5, n. 10, p. 528-540, out. 2013.

WHO. Hepatitis C. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. 26/07/2019.