

# Artigos Originais

## ASPECTOS CLÍNICOS DA HEPATITE C CRÔNICA: EXPERIÊNCIA DO AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS/INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA/HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

CLINICAL ASPECTS OF CHRONIC HEPATITIS C: EXPERIENCE OF THE AMBULATÓRIO DE HEPATITES VIRAIS/INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA/HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG/MG/BRAZIL

FRANCISCO CARLOS DE SOUZA\*, DIEGO CORREIA DE ANDRADE\*, VANDERLAN FERREIRA CAMPOS\*, RICARDO MOREIRA ARAÚJO\*, ERIC BASSETTI SOARES\*, ÉRICA DE OLIVEIRA GODINHO\*, OSVALDO FLÁVIO MELO COUTO\*, LÚCIA PORTO FONSECA CASTRO\*\*, VIRGÍNIA HORA RIOS LEITE\*\*, NIVALDO ARTUNG TOPPA\*\*, LUÍS OTÁVIO GANGUSSÚ\*, MANOEL OTÁVIO DE ALMEIDA PAZ\*, GUILHERME CORREIA OLIVEIRA\*\*\*, JOÃO GALIZZI FILHO\*, ROSÂNGELA TEIXEIRA\*

### RESUMO

Este estudo retrospectivo investigou os aspectos clínicos de 295 pacientes com hepatite C crônica. A idade variou entre 13 e 81 anos (mediana=49 anos) sendo 55% entre 40 a 60 anos. O fator de risco principal foi hemotransfusão, seguido pelo uso de drogas injetáveis. A maioria dos casos era assintomática. Cinquenta por cento dos pacientes apresentavam complicações da cirrose hepática ao diagnóstico. Não houve associação entre o genótipo e a gravidade da fibrose hepática. Os fenômenos auto-ímmunes foram diagnosticados em 10% dos pacientes. A ALT estava aumentada em 69% dos casos. Trinta e dois por cento tinham ALT normal e 8% destes eram cirróticos. Somente 26% dos pacientes tratados com interferon mais ribavirina por 48 semanas apresentaram resposta virológica sustentada. Os resultados deste estudo alertam para a alta morbidade da hepatite C no nosso meio.

**Palavras-chave:** Hepatite C / Epidemiologia; Fatores de risco; Morbidade / Hepatite C / Diagnóstico; Transfusão de sangue

### INTRODUÇÃO

As hepatites virais representam, na atualidade, um dos maiores problemas mundiais de saúde pública. Estima-se que sua prevalência global média seja próxima de 3%<sup>1,2</sup>. São, aproximadamente, 150 a 200 milhões de portadores do vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo<sup>2</sup>, e dois a três milhões no Brasil. São escassos na literatura os relatos a respeito dos aspectos clínicos da hepatite C crônica no Brasil e em Minas Gerais, em razão da sub-notificação dos casos e das dificuldades de diagnóstico e tratamento no nosso meio.

As formas reconhecidas de transmissão são as transfusões de sangue; plasma ou outros derivados antes de 1992, ou seja, anteriormente à introdução dos testes sorológicos da hepatite C nos hemocentros para a triagem de pré-doadores; o uso de drogas injetáveis; os acidentes de trabalho entre os profissionais de saúde e, menos importantes, a transmissão sexual e a perinatal<sup>2,3</sup>.

É notável sua tendência a cronificação. Estima-se que 70% a 80% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda evoluem para a forma crônica<sup>4</sup>. A infecção crônica tem curso assintomático em sua maioria e 20% evoluem para cirrose cerca de 20 anos após adquirem o HCV<sup>3,4</sup>.

Uma vez estabelecida a cirrose, os pacientes estão sujeitos às complicações da insuficiência hepática e da hipertensão portal, ao carcinoma hepatocelular e às conseqüências da disfunção da síntese hepática<sup>3-6</sup>.

A despeito da queda significativa de novas infecções nos últimos anos<sup>3</sup>, os modelos matemáticos predizem que o número de casos de cirrose descompensada e de hepatocarcinoma associado ao HCV irá duplicar nos próximos vinte anos em razão do envelhecimento da população infectada, aumentando o tempo de infecção e favorecendo o aparecimento de complicações<sup>7</sup>.

Os fatores envolvidos na progressão da hepatite C crônica para a cirrose hepática têm sido amplamente investigados<sup>8-13</sup>. Alguns fatores do hospedeiro são a idade por ocasião da infecção, o sexo masculino e o consumo de álcool. Há controvérsias em relação aos fatores virais, como o genótipo e a carga viral, admitindo-se maior influência destes na resposta terapêutica do que na evolução para as formas graves.

Os avanços no tratamento da hepatite C crônica têm sido notórios. Em 1998, dois ensaios clínicos comprovaram o maior benefício do tratamento combinado de interferon alfa mais ribavirina por 48 semanas em pacientes com genótipo 1, e 24 semanas em pacientes com genótipos 2 ou 3, quando comparado à monoterapia com o interferon alfa<sup>14,15</sup>. A partir de 2001, os ensaios clínicos<sup>16-19</sup> demonstraram que o esquema de interferon peguilado e ribavirina é mais eficaz do que o interferon alfa e ribavirina ou o interferon peguilado isoladamente. Estes estudos forneceram as bases e as diretrizes para o estabelecimento do consenso internacional de tratamento da hepatite C, atualmente em vigor em diversos países<sup>20</sup>.

\* Ambulatório de Hepatites Virais – Instituto Alfa de Gastroenterologia – Hospital das Clínicas da UFMG.

\*\* Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.

\*\*\* Centro de Pesquisas René Rachou – FIOCRUZ – Belo Horizonte

Apoio: FAPEMIG, CNPq.

Endereço para correspondência:  
Prof.ª. Dra. Rosângela Teixeira  
Faculdade de Medicina da UFMG  
Departamento de Clínica Médica  
Avenida Alfredo Balena, 190 – sala 4070.  
CEP: 30.130-100  
Belo Horizonte – MG  
E-mail: teixeira@medicina.ufmg.br

Data de Submissão:  
26/02/04  
Data de Aprovação:  
15/07/04

Em 2002, o Ministério da Saúde<sup>21</sup> estabeleceu os critérios de diagnóstico e tratamento da hepatite C crônica. Este protocolo foi implantado no HC/UFMG a partir do primeiro semestre de 2003.

Neste estudo são revistos os diversos aspectos clínicos da hepatite C crônica em pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

## PACIENTES E MÉTODO

Foram revisados prontuários de 295 pacientes atendidos entre 1997 a 2002. Os critérios de inclusão foram: a) pacientes adultos com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica (anti-HCV positivo, exames de função hepática, biópsia hepática ou métodos de diagnóstico por imagem), e b) disponibilidade de dados demográficos, clínicos e laboratoriais para consulta nos prontuários médicos do Hospital das Clínicas com fins de pesquisa. O estudo foi aprovado pelo COEP/UFMG.

Investigaram-se as distribuições da frequência das diversas variáveis demográficas, clínicas e dos possíveis fatores de risco e de agravamento da doença. Os testes do qui-quadrado e Fisher foram empregados, quando indicados. Considerou-se o nível de significância de 5%. Os dados foram analisados no programa SPSS, versão 8.0.

## RESULTADOS

### Aspectos demográficos e epidemiológicos

A faixa etária variou entre 13 e 81 anos (mediana de idade de 49 anos, DP=15), sendo 162 (55%) com idade entre 40 e 60 anos. Cento e sessenta e três (55%) eram homens e 132 (45%) mulheres. A distribuição de raça/cor foi 46,4% (n=137) brancos, 38,6% (n=114) pardos e 9,2% (n=27) negros. Em 5,8% dos casos incluídos, não foi possível recuperar a informação. Oitenta e três por cento dos pacientes procederam de Belo Horizonte e região metropolitana. Em 47,5% determinou-se o grau de escolaridade: 14,9% completaram o curso médio/técnico; 12,9%, o curso fundamental completo/médio/técnico incompleto; 9,5%, o curso superior; 7,8%, o fundamental incompleto e 2,4% eram analfabetos.

Em 289 pacientes foram revistos os possíveis fatores de risco para aquisição do HCV, identificados em 226 (78,2%). A transfusão de sangue e derivados representou 48,3% das formas de aquisição da infecção, seguida pelo uso de drogas endovenosas (26%). Em 63 casos (22%), os fatores de risco não foram identificados (Tabela 1). Oitenta e um pacientes (27,5%) relataram mais de um possível fator de risco para aquisição do vírus C.

A informação a respeito da duração provável da infecção foi obtida em 172 casos. Sessenta e três (36,7%) informaram 3 a 15 anos, 32 (18,7%) entre 15 e 29 anos,

58 (33,7%) entre 20 e 30 anos e 19 (11%) informaram mais de 30 anos. Em 84 casos, não foi possível recuperar esta informação. Quarenta e nove por cento relataram atividade homossexual exclusiva.

**Tabela 1** - Fatores de risco prováveis para a aquisição do HCV em pacientes\* do Ambulatório de Hepatites Virais/IAG/HC/UFMG, entre 1997 a 2002

Fatores de risco identificados	Freqüência	%
Transfusão de sangue ou hemoderivados	70	48,3
Uso de drogas ilícitas endovenosas	26	18,0
Procedimentos cirúrgicos	16	11,0
Hemodiálise	11	7,6
Injeções em farmácia (material não descartável)	12	8,3
Tatuagem/piercing/acupuntura	4	2,8
Acidentes perfuro-cortantes em profissionais de saúde	3	2,0
Promiscuidade sexual	3	2,0
Total	145	100,0

\*Inclusão somente de pacientes com fator de risco único.

### Aspectos clínicos e laboratoriais

A triagem em hemocentros (n=57, 19,4%) e a hemorragia digestiva alta como primeira manifestação da doença crônica (n=33, 11,2%) foram as principais formas de diagnóstico (Tabela 2). Duzentos e setenta e oito pacientes (94,2%) tiveram a forma aguda assintomática.

**Tabela 2** - Formas de diagnóstico da hepatite C crônica em pacientes do Ambulatório de Hepatites Virais/IAG/HC/UFMG, entre 1997 a 2002

Diagnóstico	Freqüência	Percentual
Triagem em hemocentros	57	19,4
Hemorragia digestiva alta como primeira manifestação clínica	33	11,2
Consulta clínica em razão de risco pregresso	27	9,2
Triagem em unidades de hemodiálise	26	8,8
Consulta clínica por sintomas inespecíficos	25	8,2
Internação hospitalar por cirrose	11	3,7
Consulta clínica em razão de sintomas de hepatite aguda	11	3,7
Consulta clínica em razão de cirrose estabelecida	6	2,0
Diagnóstico casual de cirrose durante cirurgias	5	1,7
Outras	45	15,3

Informações a respeito de alcoolismo (ingestão de mais de 30 gramas de álcool por dia), investigadas em 249 (84%) pacientes, identificaram 166 (67%) não-alcoolistas e 83 (33%) alcoolistas ativos ou pregressos. No período do estudo, ocorreram 11 óbitos entre os alcoolistas ativos (15,8%) e 10 óbitos entre os não-alcoolistas (6,4%). Houve associação significativa entre o número de óbitos atribuídos ao alcoolismo entre os pacientes com hepatite C crônica (p=0,03) e entre a quantidade de bebida alcoólica ingerida e número de óbitos (mais de 100 g/dia: 22% dos óbitos, menos de 100 g/dia: 6,5% dos óbitos, p=0,005).

A esquistossomose mansoni, diagnosticada por ovos viáveis de *Schistosoma mansoni* nas fezes ou de granulomas

esquistossomóticos no fígado, investigada em 273 pacientes, foi positiva em 44 (16%).

Outras comorbidades relevantes foram o diabetes melito (n=36, 12,3%) e a insuficiência renal crônica (n=24, 8,1%). Vinte por cento dos pacientes com insuficiência renal eram também diabéticos. A associação com a hepatite auto-imune foi confirmada em três pacientes (1%).

Os resultados de exames laboratoriais mais relevantes estão apresentados nas Tabelas 3 e 4. A ALT estava aumentada em 69% dos casos. Trinta e dois por cento tinham ALT normal e 8% destes eram cirróticos. Houve associação entre plaquetopenia e cirrose hepática (p=0,001). O HBsAg foi positivo em 8/233 (3,4%) dos pacientes e 51/148 (34%) eram anti-HBc IgG positivos. A pesquisa de auto-anticorpos obteve o seguinte resultado: anti-núcleo positivo 20/153 (13%) pacientes, anti-músculo liso positivo 16/85 (19%), anti-mitocondrial positivo 1/71 (1,4%) e anti-tireoglobulina positiva 10/107 (9%). O fator reumatóide foi positivo em 11/29 (38%) dos pacientes.

A endoscopia digestiva alta foi realizada em 125 pacientes. Em 53 (42%) notaram-se varizes esofágicas (n=36), varizes gástricas (n=4), varizes gástricas mais esofágicas (n=26) e gastropatia da hipertensão portal (n=13). A ultra-sonografia abdominal foi realizada em 238 pacientes (80,7%). Alterações sugestivas de hepatopatia crônica foram notadas em 168/238 (70,5%) dos pacientes por meio da ultra-sonografia abdominal, que também revelou ascite em 4 (17%) pacientes e esplenomegalia em 83 (35%).

**Tabela 3** - Aspectos hematológicos principais observados ao diagnóstico e durante o seguimento clínico de pacientes com hepatite C crônica no Ambulatório de Hepatites Virais/IAG/HC/UFMG, entre 1997 a 2002

Exames laboratoriais	Pacientes avaliados	Frequência	Percentual
Anemia (Hb<12.0 g/dl)	265	48	18
Leucopenia (WBC<4000)	264	30	11
Contagem normal de plaquetas	252	152	60
Plaquetopenia			
>100.000 e < 150.000	252	48	19
>50.000 e < 100.000	252	52	21
Atividade de Protrombina			
> 50%	275	230	83
Entre 30% - 50%	275	30	11
<30%	275	15	6

#### Exames de biologia molecular

O HCV RNA foi positivo em 112/120 (93%) pacientes. O genótipo do vírus C, pesquisado em 68 pacientes, teve o seguinte resultado: 1b: 39 (57%), 1a: 10 (15%), 3: 17 (25%) e 2: 2 (3%). A carga viral foi quantificada em 74 pacientes por cinco métodos diferentes e não foi incluída na análise. Todos os exames foram realizados na rede privada de laboratórios em razão da indisponibilidade destes testes na rede pública até 2003.

**Tabela 4** - Principais resultados de exames laboratoriais observados no seguimento clínico de pacientes com hepatite C crônica no Ambulatório de Hepatites Virais/IAG/HC/UFMG, entre 1997 a 2002

Exames laboratoriais	Pacientes avaliados	Frequência	Percentual
Albumina sérica			
<2.8	276	33	12
>2.8 e < 3.5	276	43	16
Alfa-fetoproteína aumentada	167	44	26
ALT			
normal	268	86	32
até 3 vezes o LSR	268	140	52
acima de 3 vezes o LSR	268	46	17
Bilirrubina total >2.0 g	279	50	18
Colesterol >200 mg/dl	158	23	15
Creatinina >1.2g/dl	290	32	11
Crioglobulina positiva	94	5	5
Ferritina aumentada	130	56	43
Ferro sérico aumentado	138	36	26
Fosfatase alcalina aumentada	264	77	29
GGT aumentada	251	137	55
Índice de saturação de transferrina aumentado	65	16	25
T4 livre			
aumentado	160	1	0,6
diminuído	160	9	6
Triglicérides >200 mg/dl	149	11	7
TSH			
aumentado	165	6	4
diminuído	165	13	8

#### Estudo histopatológico

Noventa e nove biópsias hepáticas foram revistas (histopatologista LPFC) e classificadas de acordo com o grau de inflamação e o estágio de fibrose (Tabela 5) pelo critério METAVIR<sup>22</sup>. Para a finalidade da análise, os pacientes com biópsia foram classificados como portadores de fibrose leve (F1 e F2) (n=38, 48,4%) ou grave (F3 e F4) (n=51, 51,6%). Não houve associação estatisticamente significativa entre fibrose grave e a duração da infecção maior que 20 anos, os diferentes genótipos, o alcoolismo atual ou progressivo, o diabetes melito e a co-infecção esquistossomótica.

**Tabela 5** - Classificação METAVIR<sup>22</sup> das biópsias hepáticas de 99 pacientes com hepatite C crônica do Ambulatório de Hepatites Virais/IAG/HC/UFMG, entre 1997 a 2002

Variáveis	Frequência	Percentual
Grau de inflamação		
A 0 - nenhuma	15	15,1
A 1 - leve	37	37,4
A 2 - moderada	44	44,5
A 3 - grave	3	3,0
Estágio de fibrose		
F 0 - nenhuma	10	10,1
F 1 - periportal somente	16	16,2
F 2 - periportal mais raros septos	22	22,2
F 3 - periportal mais numerosos septos	20	20,2
F 4 - cirrose	31	31,3

## TRATAMENTO

O tratamento da hepatite C foi instituído em 108 (34,9%) pacientes. Quarenta e seis pacientes (15,6%) receberam diferentes formas de tratamento e não foram incluídos na análise. Cinquenta e sete (52,8%) pacientes foram tratados com os seguintes esquemas terapêuticos: monoterapia com interferon convencional (n=12, 21%), interferon convencional mais ribavirina por 6 meses (n=6, 10,5%) e interferon convencional mais ribavirina por 12 meses (n=39, 68,5%).

O estudo da resposta terapêutica foi prejudicado pela indisponibilidade dos testes de biologia molecular para avaliar a resposta virológica. Vinte pacientes (51%) responderam ao final do tratamento combinado com interferon e ribavirina por 12 meses enquanto 10 (26%) apresentaram resposta virológica sustentada. Vinte pacientes (51%) apresentaram resposta bioquímica sustentada. Não foi avaliada a resposta terapêutica em relação aos diferentes genótipos em virtude do pequeno número de pacientes que fizeram este exame. O tratamento foi suspenso por efeitos colaterais atribuídos ao interferon em 19 (17,5%) e à ribavirina em 18 (16,7%) pacientes.

Vinte e três pacientes evoluíram para o óbito no período analisado, sendo cinco em lista de espera de transplante hepático. Dez pacientes foram transplantados e dois evoluíram para o óbito no pós-transplante.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, a despeito de suas limitações, contribuem para o maior conhecimento da importância da hepatite C como doença crônica, silenciosa e de alta morbidade no nosso meio.

A maioria dos pacientes que buscaram atenção médica era assintomática e o diagnóstico em triagem de hemocentros foi a principal forma de diagnóstico da hepatite C crônica. Cerca de 50% apresentavam complicações da cirrose hepática à admissão e em 11% a hepatite C crônica foi diagnosticada por ocasião de um episódio de hemorragia digestiva alta. A ultra-sonografia abdominal revelou hepatopatia crônica em 70% dos pacientes e 50% dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva tinham varizes de esôfago.

Estes dados alertam para a alta frequência de diagnóstico tardio no nosso meio, após a cirrose hepática e suas complicações já instaladas, com menores chances de resposta terapêutica aos tratamentos atualmente disponíveis e aumento da demanda de transplante hepático.

Neste estudo, 48,3% dos indivíduos relataram ter recebido hemotransfusões no passado, tendo sido este o principal fator de risco para adquirir o vírus C, seguido pelo uso de drogas endovenosas identificado em 18% dos

casos. Observações clínicas posteriores deverão avaliar se há tendência de o uso de drogas injetáveis se tornar o principal fator de risco no nosso meio, conforme relatado em outros países<sup>3,23,24</sup>. Em 63 pacientes analisados (22%) o fator de risco não foi identificado. Resultados semelhantes são descritos na literatura<sup>24</sup>, sugerindo a necessidade de maiores investigações a respeito dos fatores de risco para a aquisição do vírus C.

A idade à aquisição do vírus, o sexo masculino, o estado imunológico, o HLA e a raça negra parecem ter significativo impacto na probabilidade de evolução da doença crônica<sup>9,20,28</sup>. Neste estudo, 55% dos pacientes tinham idade entre 40 e 59 anos e a maioria relatou mais de 20 anos de infecção, o que contribuiu para tornar o grupo homogêneo. Notou-se, também, semelhança na distribuição de pacientes por sexo (55% x 45% masculinos e femininos) e baixa prevalência de pacientes negros (9,2%). Estes fatos dificultaram a análise da influência desses fatores na evolução da doença.

Há relatos de maiores índices de cura espontânea da hepatite C aguda sintomática<sup>10</sup>. Neste estudo não controlado, a hepatite C aguda foi assintomática em 92% dos pacientes, podendo sugerir pior prognóstico para pacientes com hepatite C aguda assintomática.

Os fatores virais, incluindo o genótipo do HCV, têm pouca influência na evolução da doença crônica<sup>4,20,28</sup>. De fato, não se observou associação entre fibrose grave e os genótipos identificados no estudo.

Diversos estudos demonstram que o alcoolismo<sup>4,8,13,20,25-29</sup> e a co-infecção esquistossomótica<sup>30-34</sup> são fatores que contribuem para o agravamento da hepatite C. Nesta investigação, 33% dos pacientes relataram alcoolismo presente ou pregresso, e 16% tinham esquistossomose associada. Contudo, não se comprovou associação entre fibrose grave e estes dois fatores, a despeito do alcoolismo e da quantidade de bebida alcoólica ingerida terem sido significativamente associados com maior mortalidade. Estas investigações deverão prosseguir com a inclusão de maior número de pacientes.

Têm-se descrito que o vírus C é o principal vírus hepatotrópico capaz de desencadear fenômenos auto-imunes e manifestações extrahepáticas<sup>35-40</sup>. Neste estudo, cerca de 10% dos pacientes apresentaram fenômenos auto-imunes, sugerindo a possibilidade da associação ou do desencadeamento de doenças auto-imunes em portadores de hepatite C crônica.

A ausência de correlação entre valores aumentados de ALT e lesão hepática e a presença de fibrose grave em pacientes com ALT normal são fatos que vêm sendo observados com frequência em portadores de hepatite C crônica<sup>41-44</sup>. Portanto, a biópsia hepática constitui, neste

momento, o método mais confiável para avaliar o grau e o estágio da hepatite pelo vírus C<sup>20,45</sup>.

A genotipagem do vírus C, realizada em 68 pacientes, demonstrou que o genótipos 1 e 3 são os mais frequentes no nosso meio, semelhante ao observado na região Sudeste do Brasil<sup>46</sup>.

A avaliação da resposta terapêutica foi limitada nesta investigação. Não obstante, os baixos índices de resposta terapêutica sustentada em pacientes tratados com interferon mais ribavirina por 12 meses alertam para a possibilidade da menor eficácia do interferon convencional similar distribuído no Brasil, conforme recentemente descrito<sup>47,48</sup>. Esta observação vem sendo amplamente discutida entre os pesquisadores brasileiros e os estudos multicêntricos em andamento deverão contribuir para esclarecer estas dúvidas.

Concluindo, podemos afirmar que a hepatite C constitui um desafio para pacientes, médicos e pesquisadores. Este estudo alerta para a preocupante morbidade da hepatite C no nosso meio. Investigações dos fatores preditivos de morbidade e de resposta terapêutica serão favorecidas com os testes de biologia molecular e a padronização de medicamentos na rede pública a partir de 2003. Estes estudos poderão contribuir para o maior conhecimento da hepatite C no nosso meio.

## ABSTRACT

Clinical aspects of chronic hepatitis C in a retrospective study including 295 patients were studied. The age ranged from 13 to 81 years (mean = 49 years); 55% were 40 to 60 years old. The mainly risk factor to infection was blood transfusion, followed by drug injection. Most patients were asymptomatic but 50% had cirrhosis by the time of diagnosis. Genotype was not related to worse status of fibrosis. Auto-immune events appeared in 10% of patients. High and normal levels of alanine-aminotransferase (ALT) were found in 69% and 32% of the patients, respectively. Eight per cent of the patients with normal levels of ALT were cirrhotic. Only 26% of treated patients had sustained response to virus after treatment with interferon and ribavirin for 48 weeks. The results show a high morbidity.

**Key words:** Hepatitis C / Epidemiology; Risk factors; Morbidity; Hepatitis C / Diagnosis; Blood Transfusion

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA et al. The prevalence of hepatitis C virus

- infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341(8):556-62.
- 2- World Health Organization. Global Surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1999; 6:35-47.
- 3- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S93-8.
- 4- Bisceglie AM. Natural History of Hepatitis C. *Hepatitis Annual Update*, 2003.
- 5- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-72.
- 6- El Serag. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36, S74-83.
- 7- Davis GL, Albright JE, Cook SE, Rosenberg D. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9:331-8.
- 8- Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Zachary Goodman, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C *J Hepatol* 2001; 34:730-9.
- 9- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Anania FA et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000; 284:450-6.
- 10- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S21-S9.
- 11- Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy R, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38:307-14.
- 11- Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy R, Hodaj E. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa 2a. *J Hepatol* 2002; 37:500-6.
- 12- Lauer GM, Walker BD. Medical Progress: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
- 13- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998; 339(21):1485-92.
- 14- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised controlled trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. Lancet* 1998; 352 (9138):1426-32.
- 15- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343:1666-72.
- 16- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C – a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
- 17- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for

- chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
- 18- Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T. Peginterferon alfa-2a (40Kd) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and ribavirin dose. *J Hepatol* 2002; 36 (suppl.1):3.
- 19- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10-12. *Hepatology* 2002; 36:S3-S20.
- 20- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hepatite Viral Crônica C. Portaria SAS/MS n.863, de 04 de novembro de 2002. In: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. MS, SAS. Brasília: Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais; 2002. p.431-40.
- 21- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and FODVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-32.
- 22- Cheney CP, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. *Infect Dis Clin North Am* 2000 Sept; 14 (3):633-67.
- 23- Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002 Mar; 9(2):84-100.
- 24- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S47-S56.
- 25- Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38:307-14.
- 26- Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa 2a. *J Hepatol* 2002; 37:500-6.
- 27- Sheef LB. Natural History of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S35-S46.
- 28- Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S220-5.
- 29- Hassan MI, Kassim SK, Ali HS, Sayed el-DA, Khalifa A. Evaluation of nitric oxide levels in hepatitis C virus infection: relationship to schistosomiasis and liver cirrhosis among Egyptian patients. *Dis Markers* 2002; 18:137-42.
- 30- Blanton RE, Salam EA, Kariuki HC, Magak P, Silva LK, Muchiri EM, et al. Population-based differences in *Schistosoma mansoni*-and hepatitis C-induced disease. *J Infect Dis* 2002; 185(11):1644-9.
- 31- Shiha G, Zalata KR. Does schistosomiasis interfere with application of the Knodell score for assesment of chronic hepatitis C? *Med Sci Monit* 2002; 8:CR72-77.
- 32- Gad A, Tanaka E, Orii K, Rokuhara A, Nooman Z, Serwah AH, Shoir M, Yoshizawa K, Kiyosawa K. Relationship between hepatitis C virus infection and schistosomal liver disease: not simply an additive effect. *J Gastroenterol* 2001; 36:753-8.
- 33- Kamal SM, Bianchi L, Al Tawil A, Loziel M, El Sayed Khalifa K, Peter T, Rasenack JW. Specific cellular immune response and cytokine patterns in patients coinfectd with hepatitis C virus and *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis* 2001; 184:972-82.
- 34- Agnello V. Extrahepatic manifestações of HCV infection. In: Arroyo V, Forns X, Garcia-Pagan JC, Rodés J. Progress in the treatment of liver diseases. p.159-161. Madri: Ars Medica; 2003. p.159-61.
- 35- Pysopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:71-8.
- 36- Nocente R, Cecdanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1149-54.
- 37- Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2003; 42:818-28.
- 38- Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003; 325:135-48.
- 39- El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic, manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36:1439-45.
- 40- National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Guidelines for screening, diagnosis and monitoring of hepatic injury. New York; 2000. p.12, section IV.
- 41- Russo MW, Brown RS. Should patients with chronic hepatitis C who have normal ALT levels be treated? *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:49-53.
- 42- Puot C, Guido M, Mangia A, Pésico M, Prati D, Committee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Dig Liver Dis* 2003; 35(5):362-9.
- 43- Kyrilagkitsis I, Portmann B, Smith H, O'Grady J, Cramp ME. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1588-93.
- 44- Friedmann SL. Immunopathogenesis of fibrosis and relevance to therapeutic targets, *Hepatitis Annual Update*, 2003.
- 45- Clemente CM, Carrilho, FJ. Epidemiologia. In: Silva LC. *Hepatitis agudas e crônicas* São Paulo: Sarvier; 2003. p.109-34.
- 46- Parisi E, Meirelles A, Martinelli Al. Avaliação prospectiva da resposta virológica à terapêutica com interferon peguilado alfa 2a e ribavirina em portadores de hepatite crônica C recidivantes e não respondedores ao tratamento com interferon alfa e ribavirina. *Gastroenterol Endosc Dig* 2003; 22 (supl.3):S12.
- 47- Parisi E, Meirelles A, Lacet Cl. Prospective evaluation of peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in CHC, IFN/ribavirin nonresponders/relapsers. *J Hepatol* 2003; 38 (suppl.2):161.