

Relatório de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina

HEPATITE CRÓNICA C: UM PONTO DE VISTA DIFERENTE

Mariana Rio de Sousa Ramos

Orientador:

Prof. Doutor Jorge Areias

Trabalho realizado no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Porto 2010

Resumo

Este estágio consistiu na avaliação de doentes com Hepatite Crónica C, observados em regime de ambulatório, no serviço de Gastreenterologia do Hospital Geral de Santo António, Centro Hospital do Porto, EPE.

O trabalho prático constou da observação de doentes na consulta externa de Hepatologia do Serviço de Gastreenterologia, orientada pelo Prof. Doutor Jorge Areias.

A parte prática do estágio foi antecedida por uma fase de revisão bibliográfica sobre o tema, um estudo pormenorizado da Hepatite Crónica C em Portugal e no Mundo. Teve como objectivo permitir o conhecimento do Vírus da Hepatite C na sua vertente clínica, diagnóstica e terapêutica, uma abordagem mais completa do doente, assim como formar um sentido crítico perante sinais e sintomas, dados laboratoriais e terapêutica a instituir ou já instituída. Além disto, foi possível melhorar capacidades de estabelecimento de uma relação médico-doente de boa qualidade e perceber a dinâmica do funcionamento das consultas de Hepatologia de um Serviço de Gastreenterologia.

Foram estudadas várias características da Hepatite C (marcadores víricos, enzimas hepáticas) assim como factores sociais dos doentes (toxicomania, alcoolismo), relacionados com factores de risco e factores de prognóstico desta patologia.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Jorge Areias, pela disponibilidade, preocupação e exigência.

Índice Geral

Resumo	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral.....	iv
Lista de Abreviaturas	v
Introdução.....	1
Organização do Estágio	1
Desenvolvimento.....	2
I. Introdução Teórica	2
Perspectiva Histórica	2
Epidemiologia	2
O Vírus e os seus Genótipos	4
Transmissão e Prevenção	6
Co-infecção com VHB ou VIH, Toxicodependência e Alcoolismo	6
Complicações	8
Diagnóstico	10
Manifestações Extra-hepáticas	11
Tratamento	12
O futuro.....	16
II. Material e Métodos.....	17
III. Resultados	18
IV. Discussão	20
CASO CLÍNICO 1	21
CASO CLÍNICO 2	22
Conclusão	23
Bibliografia.....	24

Lista de Abreviaturas

- ALT – Alanina Transaminase
- ARN – Ácido Ribonucleico
- AST – Aspartato transaminase
- CHC – Carcinoma Hepatocelular
- γ -GT – gama Glutamil Transferase
- I.V. - intravenosas
- HAART – Highly Active Anti Retroviral Therapy
- PCR – Protein Chain Reaction
- PNALT - Persistently Normal Alanine Aminotransferase
- RVP – Resposta Vírica Precoce
- RVR – Resposta Vírica Rápida
- RVS – Resposta Vírica Sustentada
- VHB – Vírus da Hepatite B
- VHC – Vírus da Hepatite C
- VIH – Vírus de Imunodeficiência Humana

Introdução

Organização do Estágio

O estágio, realizado de 31 de Agosto de 2009 a 29 de Outubro de 2009, foi composto por uma componente teórica e de pesquisa bibliográfica no Serviço de Gastreenterologia e por uma componente prática de consulta de Processos Clínicos e presença na Consulta Externa de Hepatologia do Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António.

LOCAL	DATA	Nº de horas
Serviço de Gastreenterologia	31 de Agosto a 4 de Setembro de 2009 (8:00 – 14:00)	30 horas
	7 de Setembro a 11 de Setembro de 2009 (8:00 – 14:00)	30 horas
Consulta Externa	Segundas e Quintas-feiras de Outubro de 2009 (8:00 – 13:00)	45 horas
TOTAL		105 horas

Desenvolvimento

I. Introdução Teórica

Perspectiva Histórica

A Hepatite C é uma doença, descoberta recentemente, provocada pela infecção do fígado pelo Vírus da Hepatite C. Em 1989, o vírus responsável pela maioria das infecções hepáticas não-A-não-B foi identificado, clonado e classificado como Vírus da Hepatite C. Tal permitiu a comercialização de testes de diagnóstico serológico no início dos anos 90, o que possibilitou a redução da incidência da hepatite pós-transfusional para quase 0% (Marinho *et al.*, 2001).

Inicialmente acreditava-se que a história natural da doença teria uma evolução indolente, com fibrose e morbidade hepática a ocorrer muito lentamente e apenas numa pequena porção dos doentes. Actualmente, sabe-se que as taxas de progressão para complicações com potencial letal são significativamente maiores do que as anteriormente estimadas (El-Serag *et al.*, 2008).

São susceptíveis a esta enfermidade os Humanos e os chimpanzés, apresentando manifestações clínicas semelhantes (WHO, 2002). Em 1993, a Hepatite C passou a ser uma doença de declaração obrigatória. A elevada probabilidade de evolução para a cronicidade é responsável pelo aumento de casos de cirrose, carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática (Vieira *et al.*, 2007).

Define-se Hepatite Crónica C pela presença do anticorpo anti-VHC no sangue periférico e existência do aumento das transaminases por mais de 6 meses (Nash *et al.* 2009).

Epidemiologia

Esta é uma patologia com distribuição pandémica. Por todo o mundo, afecta cerca de 130-170 milhões de pessoas e destas, cerca de 4 a 12 milhões também estão infectadas pelo VIH (Lu *et al.*, 2009) (Figura I).

Acredita-se que tenha ocorrido uma distribuição temporal durante o século XX, particularmente na década de 20 no Japão, na década de 40 da Europa e na década de 60 nos Estados Unidos da América (El-Serag *et al.*, 2008).

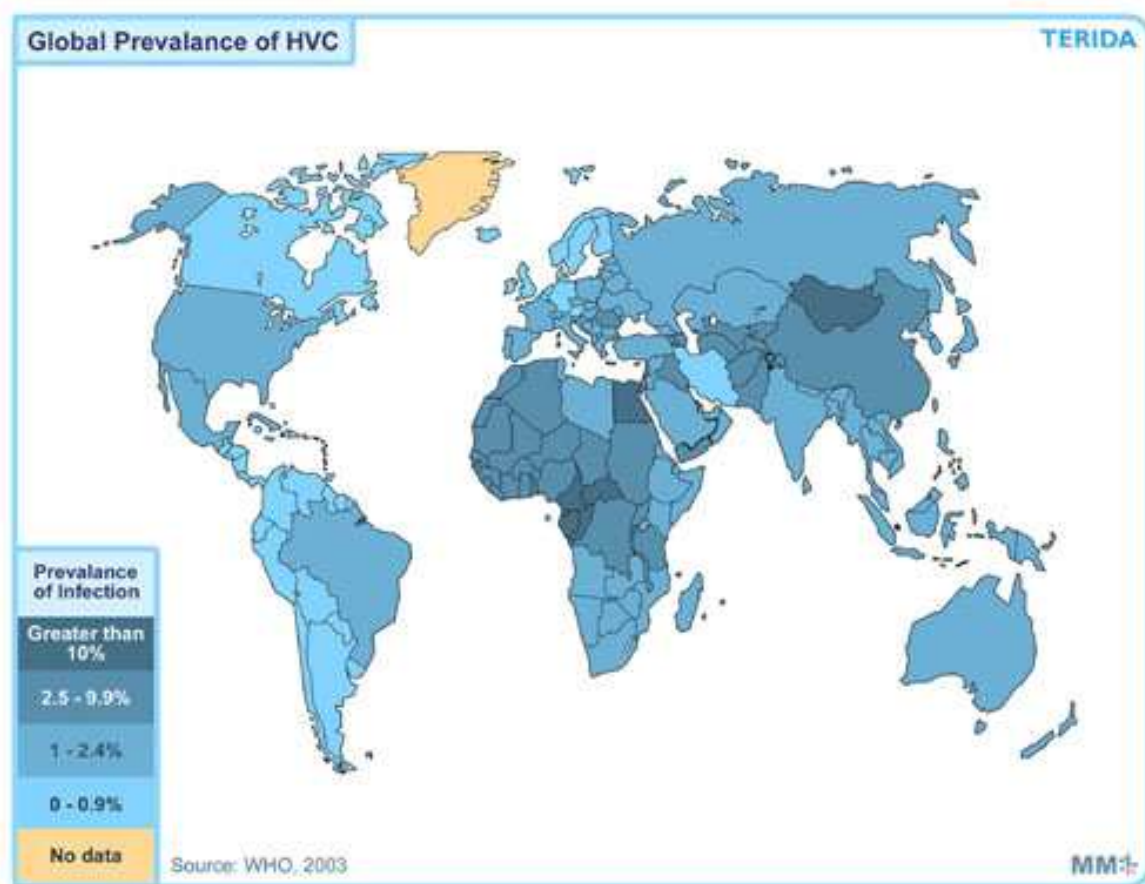


Figura I - Prevalência do VHC no Mundo (WHO, 2003).

Em África e na Ásia encontram-se os países com maior prevalência, destacando-se o Egipto, com uma prevalência que ronda os 20%. Em Taiwan, cerca de 1-5% da população está infectada pelo VHC (Chuan-Mo *et al.*, 2008), na Índia 12-13 milhões são portadores do VHC (Narahari *et al.*, 2009) e no Brasil, os valores variam entre 5,8% e 36,2% (Lopes *et al.*, 2009).

Estima-se um valor de 2-5 milhões de pessoas afectadas na Europa (Ghany *et al.*, 2009). No Reino Unido, a infecção crónica encontra-se em 200 000 pessoas com variação da prevalência em diferentes grupos: 0,04% em dadores de sangue e 50% em consumidores de drogas injectáveis (Nash *et al.*, 2009). Em Itália, a incidência estudada encontra-se entre valores de 2,4 a 14 novos casos por 100 000 habitantes/ano (Luchi *et al.*, 2007). Em França, cerca de 3500 óbitos anuais estão relacionados com o VHC (Marcellin, 2009), 0,84% dos adultos tem anticorpos anti-VHC positivos e a idade média na altura do óbito é de 65 anos (Marcellin *et al.*, 2008).

Nas prisões de Luxemburgo, existe uma prevalência de 23,7% de infecção pelo VHC nos seus reclusos, valor relacionado com o elevado consumo de drogas I.V. e comportamentos sexuais de risco dos indivíduos encarcerados (Roman *et al.*, 2008).

Em Portugal, estimam-se que cerca de 150 000 portugueses estejam infectados com VHC (1,5% da população), mas, sendo a maioritariamente assintomática, a verdadeira prevalência é desconhecida. Sabe-se que 84,3% dos indivíduos infectados entre 2001 e 2005 encontravam-se na faixa etária entre os 15 e os 44 anos (Vieira *et al.*, 2007).

A prevalência encontrada em dadores de sangue foi de 0,9% com uma variação entre 0,47 e 2,87% e observa-se um gradiente Norte-Sul com menor prevalência na região do Norte (0,68%) quando comparada com a região Centro (1,0%) e a região Sul (1,59%). Este gradiente pode ser explicado pelo facto do consumo de droga I.V. ser mais frequente na região Sul e por questões demográficas. Por exemplo, a maioria é composta homens entre os 15 e os 34 anos de idade, que são características semelhantes às dos doentes que frequentam instituições de apoio à toxicodependência (Marinho *et al.*, 2001).

Em 1998, o número de casos de Hepatite C notificado foi, pela primeira, vez superior ao número de casos de Hepatite B, justificado pelo aumento de casos de infecção por VHC e tendência para diminuição de casos de infecção por VHB. É sabido que o número de casos notificados é menor do que o número verdadeiro de casos existentes (Marinho *et al.*, 2001). Em 2006, ocorreram em Portugal 67 óbitos cuja etiologia foram as hepatites víricas. (BME, 2009).

As taxas de infecção por VHC são subestimadas pela ausência de avaliação serológica em alguns doentes infectados e também, no que toca aos casos de óbito associados ou relacionados com o VHC porque as regras da Classificação Internacional de Óbitos estipulam que as causas de morte sejam incluídas para as estatísticas de “Cirrose” ou “Carcinoma Hepatocelular”, mesmo sendo resultado de infecção crónica por VHC (Marellin *et al.*, 2008).

O Vírus e os seus Genótipos

O Vírus da Hepatite C contém uma cadeia única de ARN com cerca de 10 kb de comprimento (Chuan-Mo *et al.*, 2008), que inclui duas regiões não traduzidas nas extremidades 5' e 3' e uma área de codificação de uma proteína com cerca de 3010-3030 aminoácidos. Após translação desta proteína há formação de proteínas estruturais (proteína *core* e 2 proteínas glicosiladas da cápsula, E1 e E2) e proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Stankovic-Djordjevic *et al.*, 2007).

A grande variabilidade de sequências de nucleótidos permite identificar 6 genótipos e múltiplos subtipos que apresentam variação geográfica (Figura II) e está relacionada com o modo de transmissão (Roman *et al.*, 2008). Os genótipos 1, 2 e 3 estão presentes por todo o mundo. O genótipo 4 é mais prevalente no Norte de África e no Médio Oriente. Por outro

lado, no Sul de África é mais frequente o genótipo 5, mais particularmente o subtipo 5a, e na Ásia o 6 (Lopes *et al.*, 2009).

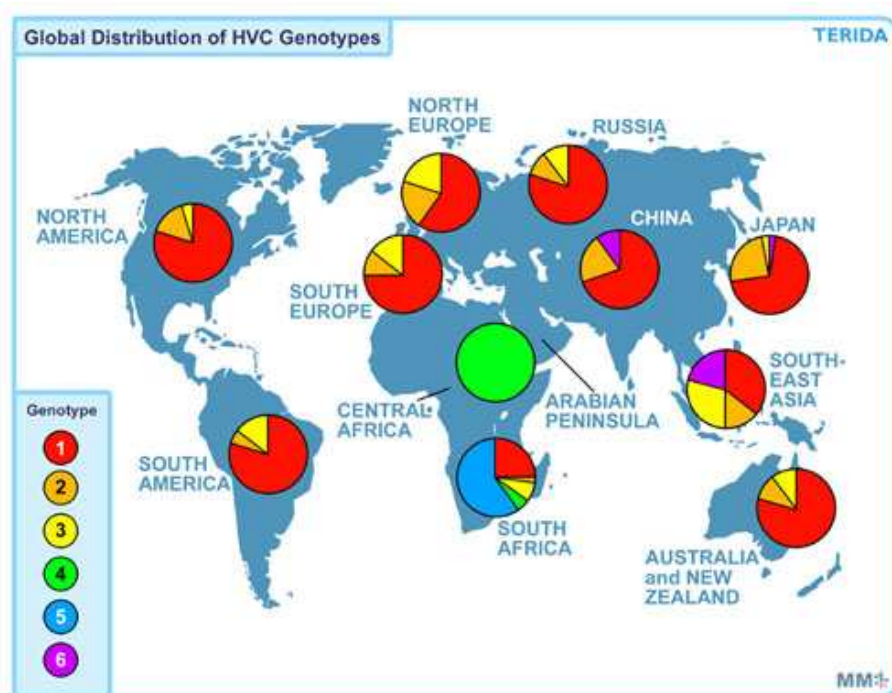


Figura II - Distribuição mundial dos genótipos de VHC.

O estudo de Roman *et al.* permitiu associar alguns grupos de risco a determinados genótipos. A transmissão pela realização de procedimentos médicos está associada ao genótipo 1, enquanto os utilizadores de drogas I.V terão maior probabilidade de estar infectados pelo genótipo 3. Vieira *et al.* obtiveram prevalência de 60,8% dos genótipos 1a/1b, 30,6% do genótipo 3a, 7,6% do genótipo 4 e 1% do genótipo 2, sendo a via parentérica responsável pela maioria dos casos de infecção, independentemente do genótipo, mas com percentagens maiores para o genótipo 3a (72%) em comparação com os genótipos 1a/1b (52,8%) (Vieira *et al.*, 2007).

No que toca às características de certos genótipos, o genótipo 1b parece provocar doença hepática mais grave (Chuan-Mo *et al.*, 2008). O genótipo 3 está associados a valores mais baixos de ARN-VHC em comparação com os outros genótipos (Roman *et al.*, 2008). Sabe-se que o genótipo 3a, tem sofrido forte disseminação entre os consumidores de drogas I.V. (Vieira *et al.* 2007).

A determinação do genótipo permite prever a RVS, ou seja, ARN-VHC indetectável 24 semanas após o fim do tratamento (Roman *et al.*, 2008).

Todos os genótipos podem induzir infecção crónica (Chuan-Mo *et al.*, 2008).

Transmissão e Prevenção

A transmissão ocorre na sua maioria dos casos por via parentérica (Lopes *et al.*, 2009). O factor de risco mais demarcado é o consumo de drogas I.V., explicado pelas práticas de injeção sem higiene, partilha de seringas e utilização conjunta de material de preparação das drogas (Roman *et al.*, 2008). A este seguem-se os procedimentos médicos como transfusões sanguíneas, apesar da diminuição significativa dos casos de hepatite C pós-transfusionais no início dos anos 90 devido ao rastreio do sangue conseguida com a determinação do anti-VHC. Outros factores de risco são a hemodiálise, o contacto sexual desprotegido, o consumo de drogas não injectáveis (a utilização de cocaína intranasal permite o contágio), a exposição ocupacional (ocorre seroconversão em lesões acidentais com agulhas em 3-4% dos casos) (Nash *et al.*, 2009), os tratamentos estéticos como tatuagens e colocação de “piercings”, a acupuntura e a transmissão vertical (cerca de 7%) (Roman *et al.*, 2008; APASL 2007).

No entanto, muitos casos permanecem sem uma via de transmissão identificada (Luchi *et al.*, 2007).

A taxa de transmissão entre os toxicómanos utilizadores de drogas I.V. tem diminuído em alguns países pelo reconhecimento do risco da partilha de agulhas e implementação de programas de troca de seringas (Marcellin, 2009).

Co-infecção com VHB ou VIH, Toxicodependência e Alcoolismo

Os doentes infectados com mais do que um vírus da hepatite, principalmente o VHB, sofrem de progressão da doença mais rápida e existe maior risco de desenvolvimento de CHC. Entre os doentes com anti-VHC positivo, pelo menos 2% são também positivos para o antigénio de superfície da Hepatite B. A infecção por VHC suprime a replicação vírica do VHB *in vitro* e *in vivo* (APASL, 2007).

A pesquisa do AgHBs de rotina é recomendada, assim como a ecografia e α -fetoproteína. A prevenção primária da Hepatite B deve ser realizada através da vacinação de doentes com hepatite C e sem AgHBs (APASL, 2007).

Por todo o mundo, um valor estimado de 40 milhões de pessoas está infectado pelo VIH, e destas, 10 a 30% está também afectada pelo VHC. Esta co-infecção acelera a progressão da doença crónica por Hepatite C com um risco aumentado de evolução para cirrose, carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática. Além disto, a co-infecção aumenta o risco de transmissão de ambos os vírus (Lu *et al.*, 2009). Em França, 25% dos doentes VIH positivos apresentam anti-VHC positivo (Marcellin, 2009) e a idade média na altura do

óbito é inferior naqueles co-infectados quando comparados com os monoinfectados (Marcellin *et al.*, 2008).

Apesar de o VHC ter uma influência muito limitada na progressão da infecção por VIH, o VIH interfere na história natural da Hepatite C porque causa aumento da progressão para hepatite crónica e cirrose, aumento da carga vírica, aparecimento de CHC em idade inferior e aumento da hepatotoxicidade dos anti-retrovíricos (APASL, 2007).

Pelo facto de afectar preferencialmente os linfócitos CD4⁺, a infecção por VIH diminui a resposta imune durante a infecção aguda por VHC, contribuindo para a persistência do vírus no organismo. Quantidades mais baixas de CD4⁺ estão associadas a valores mais elevados de ARN-VHC. No entanto, a relação entre os valores de ARN-VHC e a evolução da hepatite crónica C em doentes co-infectados ainda não está esclarecida (Lu *et al.*, 2009).

O VIH exerce efeitos não só pela imunossupressão mas também por lesão directa dos hepatócitos. Estas células possuem proteínas de superfícies que permitem a entrada do VIH nas células (CD4, CCR5, CXCR4). Além disso, a proteína gp120 da cápsula do VIH induz apoptose dos hepatócitos e produção da citocina pró-inflamatória interleucina-8 sem ser necessária a entrada do vírus na célula. Outro efeito é a estimulação da produção de citocinas pró-fibrogénicas em detrimento de citocinas anti-fibrogénicas (Lu *et al.*, 2009).

A questão da influência do VHC sobre a progressão da infecção por VIH ainda está envolta em controvérsia. Estudos consideram que a infecção por VHC é um factor de risco significativo para o desenvolvimento de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, enquanto outros estudos revelam pouca ou nenhuma influência (Lu *et al.*, 2009).

Como referido, o consumo de drogas I.V., nomeadamente por estar associado à partilha de seringas ou agulhas e dos materiais de preparação da droga (Roman *et al.*, 2008), é o principal modo de transmissão da hepatite C. Dados franceses revelam uma prevalência de anti-VHC positivo em 60% dos toxicómanos (Marcellin, 2009).

No estudo de Lopes *et al.*, verificou-se a associação da infecção a factores como a idade, estado civil, rendimento familiar, via de administração da droga e tempo de consumo, parceiro na utilização de drogas I.V., transfusões sanguíneas passadas e cirurgia, e história de infecções sexualmente transmitidas. O marcador anti-VHC foi detectado em 7,1% dos consumidores de drogas I.V., e destes, 85,4% tinham presente o ARN do VHC.

O Quadro I ilustra a prevalência de anti-VHC em utilizadores de drogas I.V. em Portugal (Marinho *et al.*, 2001).

Quadro I - Prevalência de anti-VHC em utilizadores de drogas I.V.

Autor	Ano	<i>n</i>	Anti-VHC (%)
Serra	1991	65	75
Glória	1991	135	83
Silva Graça	1993	68	70
EMCDDA	1999	-	74
Silva	1999	194	82
Godinho	1999	238	92
Areias	1999	448	76

Uma medida do risco de ser infectado é a *force of infection*, definida como a taxa *per capita* de infecção em indivíduos susceptíveis, reflectindo o nível de contacto para a transmissão entre os indivíduos susceptíveis e aqueles infectados pelo VHC. Em comparação com a infecção pelo VHB ou VIH a *force of infection* é superior para o VHC. Esta medida está relacionada com a incidência quando é atribuído um espaço temporal (Sutton *et al.*, 2008). Sutton *et al.* também concluíram que indivíduos com início recente de utilização de drogas I.V. (menos de 1 ano) tinham um risco aumentado de contrair infecção quando comparados com utilizadores “experientes”.

A prevalência do anticorpo anti-VHC em doentes alcoólicos é superior à da população geral. O consumo abusivo de álcool acelera a progressão da fibrose (a ingestão diária superior a 50g aumenta-a em 34%) e afecta a sobrevida dos doentes com Hepatite Crónica C. Tal poderá acontecer pela estimulação da replicação vírica (esta teoria ainda não foi comprovada), do aumento do stress oxidativo, citotoxicidade, diminuição da resposta imune e pela promoção da apoptose dos hepatócitos infectados (Gitto *et al.*, 2009). Para além da sua influência na história natural da Hepatite, também diminui a resposta ao tratamento com interferão, quer pela diminuição da sensibilidade ao interferão quer pela fraca adesão ao tratamento (Gitto *et al.*, 2009). Em França, a idade média aquando do óbito em doentes com consumo de álcool excessivo era de 58 anos, em comparação com os 65 anos de doentes sem hábitos alcoólicos (Marcellin *et al.*, 2008).

Complicações

As principais complicações da infecção crónica são a cirrose, o carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática. Estas complicações surgem da evolução para cronicidade da infecção em 55-85% dos casos (Vieira *et al.*, 2007) e desenvolvem-se em 1 de cada 5 doentes durante um período de 20 a 30 anos. Estão associadas a outros factores

que predizem a agressividade da doença como o consumo de álcool, co-infecção com o VIH ou VHB, obesidade, esteatose hepática, diabetes, sexo masculino (Nash *et al.*, 2009), tabagismo, sobrecarga de ferro, factores víricos (carga vírica e o genótipo) e factores do hospedeiro (estado imunitário, características genéticas e idade avançada aquando da infecção) (Luchi *et al.*, 2007).

Um estudo realizado em Taiwan revelou a existência de um aumento de casos de CHC associados à infecção por VHC (Chuan-Mo *et al.*, 2008). Em Portugal, há uma incidência de CHC de 1-4% na população de doentes com Hepatite Crónica C (Vieira *et al.*, 2007). Pensa-se que o VHC poderá ser oncogénico. O seu genoma não se integra no DNA celular, mas produtos de libertação vírica induzem a proliferação celular (Stankovic-Djordjevic *et al.*, 2007).

Stankovic-Djordjevic *et al.* distinguiram o genótipo 1b como predominante nos doentes com CHC relacionado com o VHC e atribuíram algumas teorias para justificação deste achado, baseando-se no efeito citopático aumentado deste genótipo:

- 1º. O genótipo 1b raramente é encontrado em doentes com lesão hepática mínima, PNALT e progressão baixa da doença;
- 2º. A recorrência da infecção em transplantados hepáticos é superior nos doentes com VHC 1b em comparação com os outros genótipos;
- 3º. Resposta pobre ao tratamento com interferão (fraca resposta primária ou frequência elevada de recorrência);
- 4º. Títulos de carga vírica circulante elevados.

Segundo Mindikoglu *et al.*, a prevalência do anti-VHC na população americana seria de 0,9% na faixa etária 60-69 anos e 1% nas pessoas com idade igual ou superior a 70 anos. Em vários estudos, concluiu-se que o tempo de evolução para cirrose era mais curto nos doentes que teriam adquirido a infecção com idade avançada, atribuindo um tempo médio de 33 anos aos infectados entre os 21 e os 30 anos e um tempo médio de 16 anos aos infectados depois dos 40 anos.

Nos países desenvolvidos, o VHC é responsável por 70% dos casos de hepatite crónica, 40% dos casos de cirrose terminal, 60% de CHC e 30% dos transplantes hepáticos (Marcellin, 2009).

Diagnóstico

Sendo uma doença maioritariamente assintomática, a infecção crónica, definida pela positividade do anticorpo anti-VHC e existência do aumento das transaminases por mais de 6 meses, pode ser suspeitada através do aumento dos valores de enzimas hepáticas (AST, ALT, γ -GT, fosfatase alcalina e bilirrubina total), de trombocitopenia, assim como através da avaliação ecográfica do fígado ou presença de insuficiência hepática (Nash *et al* 2009). Doentes com sintomas aquando de uma hepatite aguda e mulheres têm menor tendência para evoluir para doença crónica (Chuan-Mo *et al*, 2008).

A pesquisa do ARN vírico deve ser realizada nos doentes que satisfaçam um dos seguintes pontos:

- Presença de valores alterados das enzimas hepáticas;
- Utilização presente ou passada de drogas I.V.;
- Realização de transfusões sanguíneas anteriores a 1991;
- Realização de tratamento médico ou de estomatologia em local com pobres condições de esterilização;
- Filhos de mães infectadas;
- Parceiros sexuais de pessoas infectadas;
- Exposição a sangue infectado quando existe risco de transmissão;
- Realização de tatuagens, piercings ou acupuntura em local com pobres condições higiénicas.

A serologia positiva do ARN do VHC confirma a existência de infecção. Naqueles em que se obtém um resultado negativo do ARN mas um teste positivo para o anticorpo anti-VHC, devem ser realizados novos testes ao fim de 6 meses. Falsos negativos podem ocorrer na infecção aguda, em doentes com imunossupressão ou com insuficiência renal terminal (Nash *et al* 2009).

Valores elevados de ALT estão associados a um risco aumentado de evolução da fibrose hepática (Marcellin, 2009) mas o estudo bioquímico de lesão e função hepática é pouco sensível na previsão da gravidade da doença e resultados normais não excluem doença progressiva ou cirrose (Nash *et al* 2009) pois 10-40% dos doentes mono-infectados com VHC têm PNALT (valores de ALT menores que o limite superior do normal em pelo menos 3 medições realizadas nos últimos 12 meses). Daqueles co-infectados pelo VIH, 10-30% têm PNALT, justificado pela diminuição da resposta inflamatória (responsável pela

elevação das enzimas hepáticas) que ocorre nos doentes que apresentam um estado de imunossupressão, e um terço deles terá fibrose hepática suficiente para justificar tratamento. Mesmo sob tratamento HAART o efeito do VIH sobre a infecção por VHC não consegue ser completamente eliminado (Martin-Carbonero *et al*, 2009).

A ecografia abdominal poderá encontrar lesões focais, esplenomegalia (sinal de hipertensão portal), ou características de cirrose, mas resultados normais também não excluem a presença de cirrose (Nash *et al*, 2009).

A biópsia hepática é o exame *gold standard* para a avaliação da fibrose (Marcellin, 2009). É utilizada para decisão do tratamento ou se outros factores que contribuam para o aparecimento de cirrose estiverem presentes (esteatose, sobrecarga de ferro ou consumo de álcool) (Nash *et al*, 2009). Idade avançada aquando da infecção, sexo masculino e consumo excessivo de álcool são factores de elevada importância na progressão da fibrose, sendo que a carga vírica e o genótipo não parecem ter um papel significativo (Marcellin, 2009). A co-infecção pelo VIH acelera a fibrose hepática em comparação com os doentes VIH negativos, tal ocorre naqueles com CD4 baixo e valores de enzimas hepáticas elevados (Martin-Carbonero *et al*, 2009). No entanto, o estudo feito por Martin-Carbonero *et al* concluiu que a idade elevada e a presença de valores de CD4 inferior a 500 células/ μ L (este último dado não tem significado estatístico) seriam os únicos factores associados a fibrose hepática avançada, enquanto o sexo masculino, ARN-VHC, genótipo e valores elevados de ALT não teriam influência. Estes estudos contradizem aqueles realizados por Stankovic-Djordjevic *et al*. em 2007 que consideraram a carga vírica como importante facto prognóstico na evolução da infecção pelo genótipo 1. Obesidade e diabetes poderão também ter alguma influência. Para análise da progressão da fibrose deverá ser realizada a biópsia 3-5 anos após a biópsia inicial (Marcellin, 2009).

Testes não invasivos para avaliar a fibrose estão a ser estudados. O FibroTest permite obter valores da α 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, γ -glutamyl transpeptidase e bilirrubina total, ajustados à idade e sexo. Como alternativa, a elastografia hepática transitória permite avaliar o grau de rigidez hepática. A razão entre a AST e o número de plaquetas superior a 1,5% tem um valor preditivo de 88% para a presença de fibrose (Nash *et al* 2009).

Manifestações Extra-hepáticas

A infecção pelo VHC está associada ao risco aumentado de desenvolvimento de resistência à insulina e Diabetes Mellitus Tipo 2, Vasculite Crioglobulinémica e Linfoma de Células B (Nash *et al*, 2009).

As manifestações extra-hepáticas poderão ocorrer por formação de imunocomplexos (crioglobulinemia, glomerulonefrite, vasculite cutânea e neuropatia) ou por estimulação imune (distúrbios linfoproliferativos e linfoma não-Hodgkin). Também pode ocorrer depressão, fadiga, porfiria cutânea tardia e artrite das pequenas articulações (APASL, 2007).

Tratamento

O principal objectivo do tratamento da Hepatite Crónica C é a *clearance* vírica, ou seja, ARN-VHC não detectável no sangue através do teste de diagnóstico mais sensível existente. A resposta ao tratamento é avaliada pelos seguintes parâmetros:

- **resposta vírica rápida** – ARN-VHC não detectável no sangue (< 50 UI/mL) após 4 semanas de tratamento.

- **resposta vírica precoce** – ARN-VHC não detectável no sangue ou diminuição de 2 log do ARN-VHC no início do tratamento após 12 semanas de tratamento.

- **resposta vírica no fim do tratamento** – ARN-VHC não detectável no sangue no fim do tratamento.

- **resposta vírica sustentada** – ARN-VHC não detectável no sangue 24 semanas após o tratamento. Esta é a que melhor se associa a regressão da fibrose hepática, redução de CHC, diminuição da insuficiência hepática e melhoria da qualidade de vida.

- **carga vírica baixa** – ARN-VHC no sangue $< 400\,000$ UI/mL.

- **carga vírica elevada** – ARN-VHC no sangue $> 400\,000$ UI/mL (APASL, 2007).

- **casos de recidiva** – reaparecimento de carga vírica detectável após o tratamento.

- **ausência de resposta** – virémia constante ou diminuição inferior a 2 log (Vieira et al., 2007).

Desde a descoberta do VHC, em 1989, a abordagem da terapêutica da hepatite crónica C tem sofrido importantes avanços. A implementação do Interferão- α em monoterapia foi a primeira atitude, no entanto, apenas 15-20% dos doentes obtinham RVS. Com a associação da Ribavirina foi possível duplicar a taxa de RVS. O desenvolvimento de em 2001 de novas formas modificadas de interferão, nomeadamente o Interferão Peguilado, e sua associação à ribavirina (efeito anti-vírico apenas quando em associação) permitiram obter RVS superiores a 50% (Vieira et al., 2007).

O Interferão Peguilado é produzido através da ligação de moléculas de polietileno glicol às moléculas de interferão permitindo uma absorção subcutânea mais lenta e depuração renal diminuída, com aumento do tempo de semi-vida (APASL, 2007).

Actualmente, as *guidelines* para tratamento da Hepatite Crónica C defendem a aplicação da terapia independentemente dos valores de enzimas hepáticas, devendo ser baseada no grau de fibrose hepática, no genótipo do vírus, na carga vírica e idade do doente (Martin-Carbonero *et al.*, 2009). A resposta ao tratamento com interferão peguilado e ribavirina é semelhante em doentes com PNALT assim como com valores elevados de ALT (Martin-Carbonero *et al.*, 2009).

Diferentes genótipos do VHC estão relacionados com diferentes respostas terapêuticas e também com factores imunes e genéticos do hospedeiro (Chuan-Mo *et al.* 2008).

Os factores preditivos da RVS são:

- Idade inferior a 40 anos;
- Sexo feminino;
- Baixo índice de massa corporal;
- Ausência de fibrose em ponte ou cirrose;
- Genótipos 2 e 3;
- Baixa carga vírica;
- Resposta vírica precoce (Vieira *et al.*, 2007).

Antes do início do tratamento, os doentes devem ser informados sobre:

1. a história natural da doença e possíveis complicações;
2. a eficácia dos tratamentos;
3. o custo dos tratamentos;
4. os efeitos laterais e a necessidade de contracepção durante o tratamento e 6 meses após o tratamento (APASL, 2007).

O tratamento recomendado é o seguinte (APASL, 2007):

- **Interferão- α 2a Peguilado**, 180 μ g, ou **Interferão- α 2b Peguilado**, 1,5 μ g/kg de peso, injeção subcutânea, 1vez/semana.

- **Ribavirina**, 1000 mg (pessoas com $\leq$ 75kg) ou 1200 mg (pessoas com $>$ 75 kg), por dia.

Deverá ser efectuado durante 48 semanas para o genótipo 1, 4, 5 e 6, e durante 24 semanas para o genótipos 2 e 3. A RVR permite prever melhor a RVS do que a RVP, no entanto, a ausência de uma RVP permite prever uma não resposta ao tratamento e este deve ser descontinuado (Nash *et al*, 2009).

O tratamento de crianças deverá ser adiado até estas completarem os 18 anos (Nash *et al*, 2009).

As contra-indicações para o tratamento estão listadas no Quadro II.

Quadro II - contra-indicações da terapia da Hepatite C (APASL, 2007).

Absolutas:	Relativas:
- história actual de psicose ou depressão <i>major</i>; - crises convulsivas frequentes; - descompensação hepática; - gravidez (RBV); - insuficiência renal (RBV); - insuficiência cardíaca grave (RBV).	- história de depressão; - diabetes mellitus não controlada; - hipertensão arterial não controlada; - retinopatia; - psoríase; - doenças auto-imunes activas; - insuficiência cardíaca sintomática ou doenças vasculares graves (RBV); - anemia ou doença coronária isquémica (RBV).

Um cuidado especial é necessário nas seguintes situações: neutropenia ($<$ 1500 neutrófilos/ μ L), trombocitopenia ($<$ 85000 plaquetas/ μ L), transplante de órgãos, história de doenças auto-imunes, presença de anticorpos anti-tiroideios e idade superior a 70 anos (APASL, 2007).

Os efeitos laterais (Quadro III) são mais graves nas primeiras semanas de tratamento e poderão ser controláveis com analgésicos/anti-piréticos e anti-depressivos (APASL, 2007). A anemia ocorre em 10-30% dos doentes pela supressão da medula óssea (acção do interferão) e por hemólise (efeito da ribavirina). A dose de ribavirina pode ser

reduzida até 80% da dose original, podendo haver redução da eficácia do tratamento (Nash *et al*, 2009).

Quadro III - Efeitos laterais da terapia da Hepatite C (APASL, 2007).

INTERFERÃO	RIBAVIRINA
▪ Pancitopenia ▪ Alteração da função tiroideia ▪ Depressão ▪ Irritabilidade ▪ Distúrbios de memória e concentração ▪ Perturbações visuais ▪ Fadiga ▪ Mialgia ▪ Cefaleias ▪ Náuseas e vômitos ▪ Anorexia e perda de peso ▪ Febre ▪ Dermatite ▪ Insónia ▪ Hipoacusia ▪ Acufenos ▪ Fibrose intersticial ▪ Cabelo fino	▪ Anemia hemolítica ▪ Fadiga ▪ Prurido e eritema ▪ Tosse ▪ Distúrbios gastrointestinais ▪ Gota ▪ Faringite ▪ Defeitos congénitos

Os doentes com anti-VHC e AgHBs positivo e ARN positivo na PCR deverão ser tratados com **Interferão- α Peguilado e Ribavirina**. Aqueles com ARN negativo com a PCR mas ADN do VHB positivo deverão ser tratados com **Interferão- α Peguilado e Lamivudina** (APASL, 2007).

Durante o 1º mês de tratamento, deverá ser realizado um hemograma com fórmula leucocitária e contagem de plaquetas semanalmente, se os resultados obtidos forem normais, a frequência deste exame poderá passar a ser mensal. A função tiroideia deverá ser avaliada antes do início do tratamento e de 3 em 3 meses (ou se aparecerem sintomas) (Nash *et al*, 2009).

Doentes com hepatite crónica C podem desenvolver CHC mesmo após obterem uma RVS num tratamento com sucesso. Os indivíduos em que tal acontece tendem a ter idade mais avançada (Mindikoglu *et al.*, 2009)

Nos doentes não tratados em que se realizam 2 biópsias hepáticas, com um intervalo mínimo entre elas de um ano, 40% demonstravam progressão histológica 3,2 anos após a primeira biópsia (El-Serag *et al.*, 2008).

Co-infecção com VIH (APASL, 2007):

O tratamento do doente co-infectado pelo VIH deverá ser realizado de acordo com a contagem de linfócitos CD4:

CD4 < 100/mm³	Iniciar HAART e só começar terapia para VHC quando CD4 > 200/mm ³ .
CD4 entre 100 e 350/mm³	Iniciar HAART antes da terapia do VHC.
CD4 > 350/mm³	Iniciar terapia para a infecção pelo VHC e não necessita de HAART.

É recomendada a terapia com **Interferão-α Peguilado** e **Ribavirina**. Deverá ser tido em conta o peso do doente para a dosagem da Ribavirina quando se trata do genótipo 1.

Didanosina, um inibidor da transcriptase reversa, deverá ser evitado durante o tratamento da infecção por VHC devido ao risco aumentado de hiperlactemia e descompensação hepática.

O futuro

Cerca de 50% dos doentes não respondem ao tratamento ou têm recidivas. Novos fármacos estão em estudo: inibidores das proteases, interferão-albumina, doses elevadas de interferão peguilado e ribavirina (Chaun-Mo *et al.*, 2008). São objecto de estudo os inibidores das proteases, telaprevir e boceprevir, que em terapia tripla poderão permitir uma RVS com duração mais curta de tratamento em doentes com o genótipo 1 (Marcellin, 2009).

II. Material e Métodos

Foram estudados doentes (n=37) que frequentaram a consulta externa (n=19) de Hepatologia no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, durante o período de estágio (de 31 de Agosto de 2009 a 29 de Outubro de 2009) e consultados os processos clínicos de uma amostra aleatória (n=18) de doentes do HSA com Hepatite Crónica C.

Os dados teóricos para a revisão bibliográfica foram obtidos através da pesquisa na internet, no site da PubMed, New England Journal of Medicine, British Medical Journal e The Lancet.

Os dados laboratoriais obtidos foram comparados com os valores considerados normais no momento da colheita dos mesmos.

III. Resultados

Foram estudados 37 doentes, 28 homens e 9 mulheres.

Os doentes tinham idades compreendidas entre os 18 e 79 anos, com uma média de 53 anos. A distribuição etária dos doentes foi a seguinte: 8 tinham 70 ou mais anos, 4 tinham entre 60 e 69 anos, 9 encontravam-se na faixa etária dos 50-59, 8 tinham idades compreendidas entre os 40 e os 49 anos, 6 tinham entre 30 e 39 anos e tanto na faixa etária dos 20-29 como na dos 10 aos 19 havia um doente.

Anti-VHC estava positivo em todos os doentes e o ARN-VHC estava presente em 30 (Quadro IV).

Quadro IV - Dados demográficos e víricos da amostra.

Idade	53±15 anos
Sexo	9 ♀ 28 ♂
Anti-VHC +	30 doentes
ARN-VHC +	37 doentes

Foram identificados factores de risco em 10 doentes, dos quais 5 contraíram a infecção pela utilização de drogas I.V., 4 por transfusão de sangue e 1 por transmissão intrafamiliar (Quadro V).

Quadro V - Factores de risco identificados.

Factores de Risco	Nº de doentes
Drogas I.V.	5
Transfusão	4
Transmissão intrafamiliar	1
Não identificado	27

No que respeita ao genótipos, 18 doentes estavam infectados pelo genótipo 1, 8 pelo genótipo 3 e 4 pelo genótipo 4 (Quadro VI).

Apenas um indivíduo estava co-infectado pelo VIH e nenhum estava infectado pelo VHB.

Tanto a AST como a ALT encontravam-se dentro de valores normais (menos 34 U/L para a AST e menos de 44 U/L para a ALT) em 18 doentes e elevada (aumento superior a 1,5 vezes o limite superior do normal) em 19 doentes.

Os valores de fosfatase alcalina estavam normais em 35 doentes (menos de 122 U/L). Os doentes com esta enzima elevada tinham valores aumentados duas vezes o normal.

A γ -GT estava elevada em 12 doentes (valores superiores a 66 U/L) e a bilirrubina total estava aumentada (mais do que 1mg/dL) em 9 doentes (Quadro VII).

Quadro VI - Genótipo.

Genótipo	Nº de doentes
1	18
2	0
3	8
4	4
5 ou 6	0
Não identificado	7

Quadro VII - Alterações bioquímicas da amostra.

	Aumentada (nº de doentes)	Normal (nº de doentes)
AST (N < 34 U/L)	19	18
ALT (N < 44 U/L)	19	18
Fosfatase Alcalina (N < 122 U/L)	11	26
Bilirrubina Total (N < 1 mg/dL)	9	28
γ - GT (N < 66 U/L)	12	25

IV. Discussão

É possível verificar que, nesta amostra, o número de homens infectados pelo VHC e com evolução crónica é muito maior do que o número de mulheres. Tal poderá ocorrer pelo tipo de transmissão que epidemiologicamente é mais frequente, a utilização de drogas I.V., que é mais comum entre pessoas do sexo masculino.

Todos os elementos desta amostra são positivos para o anticorpo anti-VHC, no entanto, 7 deles não têm valores detectáveis de carga vírica (ARN-VHC). Estes são elementos que já realizaram tratamento. Além disso, como a detecção do ARN-VHC pelo método utilizado no Hospital de Santo António têm um cut-off de 615 U/mL, um resultado negativo não implica a ausência de vírus no sangue periférico. A serologia positiva do ARN-VHC confirma a presença de infecção em 30 doentes.

Relativamente a factores de risco, poucos os doentes tinham algum factor de risco bem identificado. Tal não foi possível obter por não haver acontecimentos na história médica e pessoal de cada doente que estivessem directamente relacionados com os factores de risco conhecidos. A utilização de drogas I.V. foi, conforme a literatura, o factor de risco mais frequente. A transmissão da infecção nos doentes infectados com transfusões poderá ter ocorrido antes da implementação de testes de diagnóstico serológico no início dos anos 90. A transmissão interfamiliar pode ter ocorrido por partilha de algum tipo de material, nomeadamente, lâmina de barbear.

Conforme a bibliografia, o genótipo mais frequentemente encontrado na amostra é o genótipo 1. A infecção pelo genótipo 4 é mais prevalente em África, e a presença deste genótipo em Portugal, relaciona-se com a história de viagem para África, mais frequente aquando da presença portuguesa em diferentes países africanos como Angola, Moçambique e Guiné.

18 doentes da amostra são portadores inactivos pois têm valores normais de transaminases.

Dos doentes com bilirrubina total aumentada, apenas 2 não tinha valores de transaminases aumentados, ou seja, estes doentes tinham algum grau de lesão hepática.

A γ -GT estava aumentada em 12 doentes, e destes, apenas um tinha só esta enzima aumentada. Nos restantes, existiam alterações noutras enzimas hepáticas.

CASO CLÍNICO 1

V.M.G.A., homem, 54 anos, contabilista, natural de um meio rural. Factores de risco para infecção com VHC desconhecidos. Infecção diagnosticada em 2004.

ARN-VHC	Anti-VHC	Genótipo	Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc
Positivo	Positivo	4	Negativo	Positivo	Positivo
VIH 1/2	AST	ALT	Fosfatase Alcalina	γ - GT	Bilirrubina total
Negativo	3x N	2x N	2x N	17x N	17x N
Ecografia Hipertrofia do lobo caudado, sem elementos nodulares identificáveis					

Este é o caso de um senhor cuja infecção pelo VHC foi diagnosticada, tardiamente, aos 48 anos. O genótipo do vírus pelo qual está infectado é o 4, muito frequente nos países africanos, nomeadamente nas antigas colónias portuguesas. Tal permite deduzir diferentes tipos de exposição, perante uma possível história passada de viagem para África, como por exemplo: utilização de drogas injectáveis, contacto sexual desprotegido ou realização de tatuagem com fracas condições de higiene.

A presença de anti-corpos anti-HBs e anti-HBc, com antígeno HBs negativo, leva à conclusão de uma história passada de infecção pelo VHB.

A ecografia apenas demonstra hipertrofia do lobo caudado, sugestiva de cirrose. A presença de γ-GT elevada 17 vezes o normal faz suspeitar de um consumo de álcool concomitante.

Seria útil realizar biópsia hepática para estudar a evolução da fibrose. É recomendada a realização de biópsia 3-5 anos após a biópsia inicial.

Portanto, idade superior a 40 anos, sexo masculino, alterações ecográficas sugestivas de fibrose hepática e genótipo 4, são factores preditivos de uma baixa probabilidade de RVS.

CASO CLÍNICO 2

V.C.R.M., homem, 18 anos, empregado de loja comercial, natural e residente em Vila Nova de Gaia.

História familiar: pai com Hepatite Crónica C.

ARN-VHC	Anti-VHC	Genótipo	Ag HBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc
Positivo	Positivo	3a	Negativo	Negativo	Negativo
VIH 1/2	AST	ALT	Fosfatase Alcalina	γ - GT	Bilirrubina total
Negativo	N	N	N	N	N
Ecografia		Sem alterações			

Este é um caso de um jovem de 18 anos, já diagnosticado há vários anos mas que aguardava atingir a maioridade para iniciar tratamento, conforme a literatura.

Supõe-se que a transmissão tenha ocorrido pela partilha de material higiénico com o pai, porém, também se deverá por em questão a possível transmissão vertical ou transmissão sexual.

A presença de valores normais das enzimas aponta para a ausência de lesão hepato-biliar, mas não a exclui.

Neste caso, não se justificaria a realização de uma biópsia pois é um doente com prognóstico favorável para uma RVS visto que tem idade inferior a 40 anos, índice normal de massa corporal e genótipo 3. No entanto, poderia ser realizada uma elastografia.

Conclusão

A Hepatite Crónica C está presente em 1,5% da população portuguesa, sendo esta uma prevalência subestimada pela ausência de sintomas na maioria das infecções agudas. Tendo em conta esta questão, considero que seria útil a implementação de protocolos de rastreio, entre o sistema de saúde primário (Centros de Saúde e Unidades de Saúde Familiar) e os hospitais de referência, através da pesquisa periódica dos valores das enzimas hepáticas.

O maior factor de risco para a infecção pelo VHC é a utilização de drogas I.V., flagelo que assola a população mundial, porém, a implementação de programas para combater a partilha de material injectável tem vindo a permitir o combate a este tipo de transmissão.

Actualmente, é possível o tratamento, estando este bem protocolado e consistindo na terapia com 2 vertentes, a utilização de dois fármacos, a Ribavirina e o Interferão Peguilado, e os cuidados gerais, nomeadamente a abstinência alcoólica.

A evolução para cirrose e, posteriormente, para CHC constitui a principal preocupação na história natural desta doença. Todos os factores de risco para esta progressão que sejam modificáveis devem ser tidos em conta.

Durante o estágio em Gastreenterologia tomei contacto com a patologia vírica hepática relacionada com o Vírus da Hepatite C, tendo obtido experiência através da pesquisa bibliográfica, consulta de processos clínicos e pela presença nas consultas de Hepatologia. Desta forma pude perceber os métodos de investigação e diagnóstico da infecção e também o seu tratamento, adaptado a diferentes contextos. Apesar disso, só o contacto directo com doentes e a análise da sua história e exames auxiliares permite a verdadeira compreensão desta patologia.

Foi-me permitido participar em várias consultas, podendo aprender sobre métodos de prescrição da terapêutica. Pude ainda executar/ajudar em algumas questões burocráticas das consultas.

Considero que este estágio foi uma oportunidade de aumentar os meus conhecimentos, melhorar as minhas técnicas de comunicação e iniciar a minha adaptação à vida profissional, contribuindo para o meu desenvolvimento como médica. Sinto ser capaz de abordar a Hepática Crónica C de uma forma mais correcta e completa.

O estágio no Serviço de Gastreenterologia no Hospital Geral de Santo António, Centro Hospital do Porto, EPE, representou uma mais-valia na minha formação, tendo satisfeito as minhas expectativas e tendo permitido atingir os meus objectivos.

Bibliografia

- APASL Consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 615-633.
- Boletim Mensal de Estatística 2009, Instituto Nacional de Estatística, pág. 30.
- Chuan-Mo L, Chao-Hung H, Sheng-Nan L, Chin-Sin C Hepatitis C Virus Genotypes: Clinical Relevance and Therapeutic Implications. *Chang Gung Medical Journal* 2008; 31: 16-25.
- El-Serag H, Kramer JR Hepatitis C infection: Dying with or from the infection? *Journal of Hepatology* 2008; 48: 183-184.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *AASLD Practice Guidelines* 2009
- Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M Alcohol and Viral hepatitis: a mini-review. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: 67-70.
- World Health Organization, Hepatitis C, 2002.
- Lopes CLR, Teles SA, Espírito-Santo MP, et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus among drug users, Central-Western Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2009; 43 (Supl. 1).
- Lu Y, Robinson M, Zhang F, Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: epidemiology, natural history and the situation in China. *Chinese Medical Journal* 2009; 122: 93-97.
- Luchi S., Ricciardi L., Meini M., et al. Epatite acuta C: aspetti epidemiologici, clinici e impatto della terapia interferonica. *Le Infezioni in Medicina* 2007; 2: 93-98.
- Marcellin P Hepatitis B and Hepatitis C in 2009; *Liver International*; 2009; 29: 1-8.
- Marcellin, P, Pequignot, F, Delarocque-Astagneau E, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 200-207.
- Marinho R, Gíria J, Ferrinho P, Carneiro de Moura M, Epidemiological aspects of Hepatitis C in Portugal. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 16: 1076-7.

- Martin-Carbonero L, de Ledinghen V, Moreno A, et al. Liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2009.
- Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C., Wedemeyer H *Hepatology* 2009 Flying Publisher, Dusseldorf, 2009, pág. 37-45, 179-180, 245-251.
- Mindikoglu A, Miller RR Hepatitis C in the Elderly; *Epidemiology, Natural History, and Treatment, Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 128-134
- Narahari S, Juwle A, Basak S, Saranath, D Prevalence and geographic distribution of Hepatitis C virus genotypes in indian patient cohort. *Infection, Genetics and Evolution* 2009; 9: 643-645.
- Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM Managing Hepatitis C Virus Infection. *British Medical Journal* 2009; 338: 37-48.
- Relatório de Consenso e recomendações para diagnóstico e tratamento das hepatites B e C. *Jornal Português de Gastreenterologia* 2004.
- Roman F, Hawotte K, Struck D, et al. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 1237-1243.
- Stankovic-Djordjevic D, Djordjevic N, Tasic G, et al. Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma. *Journal of Digestive Diseases* 2007; 8: 42-47.
- Sutton AJ, Hope VD, Mathei C, et al. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study. *Journal of Viral Hepatitis* 2008; 15: 809-816.
- Vieira AM, Freire R, Mangualde J, et al. Hepatite C – casuística da consulta de hepatologia de um hospital distrital. *Jornal Português de Gastreenterologia* 2007; 14: 134-140.