

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO “LATO SENSU” EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

ELISA REZENDE CASSIMIRO

HEPATITE C: INFORMAÇÕES ATUALIZADAS

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS- GRADUAÇÃO “LATO SENSU” EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

ELISA REZENDE CASSIMIRO

HEPATITE C: INFORMAÇÕES ATUALIZADAS

Artigo científico apresentado a Academia de
Ciência e Tecnologia, sob orientação Dr^a
Margarete Gottardo

RESUMO

O vírus da hepatite C (HCV) representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública nos dias atuais, identificado por Choo e colaboradores em 1989. O HCV é o principal agente etiológico da anteriormente denominada hepatite não-A não-B(NANB). A partir de técnicas laboratoriais que permitem seu diagnóstico foi possível, desde 1992, estimar cerca de 170 a 200 milhões de infectados em todo mundo. Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral. São consideradas populações de risco para a infecção pelo HCV indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, usuários de drogas intravenosas ou inaladas, que compartilham equipamentos de uso, com tatuagens, piercings ou apresentem exposição percutânea (ex.: consultórios odontológicos, podólogos, manicures, etc.). A transmissão sexual é pouco freqüente. A transmissão vertical é rara. A transmissão por equipamentos de hemodiálise é hoje objeto de vários estudos. A infecção se cronifica em 85% dos indivíduos, com evolução assintomática. Para o diagnóstico o principal método continua sendo a sorologia para anti-HCV pelo método imunoenzimático (ELISA III), a confirmação se faz pelo RNA-HCV e o estadiamento da doença e a avaliação da atividade inflamatória pela biópsia hepática. Sendo que o tratamento tem por objetivo deter a inibição da replicação viral. Devido à baixa eficácia terapêutica e importantes efeitos colaterais do interferon (IFN) e da ribavirina, a avaliação de fatores preditivos de resposta ao tratamento, como a carga viral e o genótipo do HCV, mostram-se úteis na avaliação dos pacientes. Ainda não existem vacinas anti-HCV, pois a falta de um sistema de cultivo do vírus torna impraticável a sua produção, além da diversidade genética do vírus. Portanto, para se prevenir recomenda-se uma triagem cuidadosa na doação de sangue e hemoderivados, o uso de medidas preventivas para profissionais da saúde, exigência de materiais esterilizados e práticas sexuais seguras.

Palavras-chave: Hepatite C; Diagnóstico; Tratamento

INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças infecciosas, de transmissibilidade interhumana, evolução aguda ou crônica, que, pela alta morbidade universal, constituem importante problema de saúde pública (VERONESI; FOCCACIA, 2004).

Hepatite C é a inflamação do fígado causada pelo vírus da hepatite C (HCV), transmitido principalmente por sangue contaminado (Caderno de Saúde Pública, 2006).

É uma doença de progressão lenta, e geralmente assintomática, produzindo cirrose em 20% dos pacientes que albergam o vírus por períodos variáveis (2 a 40 anos) e um certo percentual destes desenvolvem hepatocarcinoma (FOCCACIA, 2003).

Sabe-se hoje, que a hepatite C compete com a doença hepática alcoólica como maior causa de doença do fígado, podendo ser a vencedora em várias áreas geográficas. Estima-se que 3% da população mundial foi infectada com o HCV, resultando em 170 milhões de indivíduos infectados cronicamente infectados (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

A hepatite C é atualmente a principal causa de transplante hepático em países desenvolvidos e responsável por 60% das hepatopatias crônicas. Apesar do altíssimo número de contaminados, alguns fatores de risco são considerados importantes e todas as pessoas com eles devem ser testadas, pelo alto risco da doença, como os usuários de drogas, receptores de transfusão sanguínea ou transplante de órgãos antes de 1993, pacientes de hemodiálise, filhos de mães positivas para o HCV, parceiros portadores do HIV e profissionais da área de saúde vítimas de acidentes com materiais perfuro cortantes e sangue contaminado (BRASIL, 2005).

Apesar dos esforços em conter a epidemia atual, especialmente com a realização de exames específicos em sangue doado, a hepatite C é uma epidemia crescente. Estima-se que a proporção de novos pacientes não tratados com cirrose dobre até 2020. Assim, antes disso, ou nas próximas décadas a epidemia de hepatite C atingirá níveis insustentáveis para a saúde pública (JORGE, 2006).

A hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse século 21, sendo responsável já pela maioria dos casos de transplantes de fígado em inúmeros países (PASSOS, 2006).

O vírus e a transmissão

O VHC é um vírus RNA da família flaviridae, com genoma em fita simples de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases de comprimento. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1 e E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5), essas últimas responsáveis pela replicação viral. A análise filogenética das seqüências genômicas permitiu a caracterização de 6 genótipos (1 a 6) que são subdivididos em grupos a, b, c, etc. Dentro do mesmo genótipo e quasispécies. Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações (STRAUSS, 2001).

Em cerca de 10 a 20% dos casos de infecção por HCV, não é possível definir qual o mecanismo de transmissão envolvido.

A transmissão por transfusão sangüínea e uso de drogas ilícitas é o meio mais eficiente de transmissão desse vírus. Estão nesse grupo, pessoas que utilizaram sangue e/ou hemoderivados antes do ano de 1993, época em que foram instituídos os testes de triagem obrigatórios para o vírus C nos bancos de sangue. E também, os que compartilham agulhas e seringas contaminadas entre usuários de drogas. Em pacientes em uso de hemodiálise é aumentado devido a utilização de heparina de uso coletivo e ausência de limpeza e desinfecção de todos os equipamentos e superfícies ambientais (BRASIL, 2005).

O compartilhamento de máquina de hemodiálise tem sido relacionado à alta incidência de infecção como também o compartilhamento da equipe de enfermagem. A contaminação neste caso pode estar relacionada à própria sistemática do procedimento dialítico, por erros técnicos em biossegurança e também à possibilidade do paciente estar em janela imunológica e compartilhando sala, máquina e enfermagem com pacientes negativos (CONTE, 2000).

A transmissão sexual é freqüente. O risco de transmissão sexual é menor que 3% em casais monogâmicos, sem doenças sexualmente transmitidas (DST). Pessoas que tenham muitos parceiros sexuais ou que tenham DST (como a infecção pelo HIV) tem um risco maior de adquirir e transmitir o HCV.

A transmissão do HCV durante a gestação ocorre em menos de 5% dos recém nascidos. O risco aumenta quando a mãe é infectada pelo HIV.

A transmissão pelo aleitamento não está comprovada.

Em acidentes ocupacionais só está comprovada a transmissão após exposição percutânea com sangue sabidamente infectado pelo HCV e envolvendo agulhas com lúmen.

Outra forma de transmissão é através de transplante de órgãos e tecidos contaminados (BRASIL, 2005).

Patogênese

A infecção pelo HCV tende a ser persistente na maioria dos infectados, refletindo a inabilidade do sistema imunológico produzir uma resposta antiviral efetiva. A patogenicidade do HCV é principalmente por dano à célula hepática e persistência viral.

O período de incubação da hepatite C mostra-se variável, de 15 a 150 dias (BRASIL, 2005).

Logo após a contaminação, o melhor marcador e único disponível até o presente momento é a determinação do RNA-VHC, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 20 semanas após o contágio. As formas anictéricas hepatite C correspondem 70% dos casos, os indivíduos contaminados evoluem para a cronicidade totalmente assintomáticos, sem terem conhecimento da presença do anti-HCV ou mesmo o aumento de enzimas hepáticas como a ALT. A detecção precoce da presença do vírus, sem hepatite aguda clinicamente manifesta, não indica necessariamente o início do tratamento, mas seguimento contínuo para melhor definição do diagnóstico.

A existência de quasiespecies e a grande capacidade mutagênica do vírus propiciam o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro. Assim, cerca de 85% dos infectados evoluem para a cronicidade. A infecção crônica pelo HCV, além de evoluir lentamente, em anos ou décadas, costuma apresentar um amplo espectro clínico, desde formas assintomáticas com enzimas normais até a hepatite crônica intensamente ativa, cirrose e hepatocarcinoma.

A longa evolução da doença, a concomitância de carga viral elevada, a ausência de alterações enzimáticas e alterações histológicas mínimas ou ausentes, constituem dados clínicos contrários ao efeito citopático direto pelo HCV. Diferentes pesquisas têm evidenciado que as lesões hepáticas se relacionam a mecanismos imunomediados.

A qualidade da resposta imunológica célula mediada parece ser crucial para a eliminação ou persistência do HCV. Os linfócitos TCD4, como se sabe, apresentam respostas distintas Th1 e Th2. Enquanto as células Th1 secretam interleucina 2 e interferon gama estimulando a resposta que estimulam a formação de anticorpos e inibem a resposta Th1. O desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 seria responsável tanto pela incapacidade de eliminação do HCV como pela maior ou menor gravidade da lesão hepática.

A lesão hepatocelular se faz pelo reconhecimento imunológico da célula infectada e sua destruição. A progressão da lesão hepática, da hepatite crônica para cirrose, pode ainda

relacionar-se a fatores do hospedeiro, ou mais importante dos fatores do hospedeiro, entretanto, parece ser o seu estado imunológico. Assim, uma resposta imunológica vigorosa pode eliminar o HCV em 15% dos indivíduos que entram em contato com ele, enquanto em pacientes crônicos ou imunossuprimidos a doença evolui mais rapidamente para cirrose e hepatocarcinoma (STRAUSS, 2001).

As manifestações extra hepáticas incluem crioglobulinemia associada a glomerulonefrite e possivelmente porfiria cutânea tardia, síndrome semelhante à de Sjögren e outras condições autoimunes (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

Diagnóstico

O principal método de diagnóstico para hepatite C continua sendo a sorologia para anti-HCV pelo método imunoenzimático (ELISA), que adquiriu maior sensibilidade e especificidade (superior a 95%) ao passar de testes de primeira para segunda e terceira gerações (ELISA II e ELISA III). Após a infecção, o exame torna-se positivo entre 20 a 150 dias (média 50 dias). Pela alta confiabilidade do exame, o uso de sorologia por outro método (RIBA) só deve ser utilizado em suspeitas de ELISA falso positivo. O resultado falso positivo é mais comum em portadores de doenças autoimunes ou com sistema imunológico comprometido, além de indivíduos que tiveram hepatite C aguda, que curaram espontaneamente mas que mantêm a sorologia positiva por várias semanas.

Outro método de escolha é a detecção do RNA do vírus, que é encontrado em 7 a 21 dias após a infecção (JORGE, 2006).

Os testes diagnósticos que detectam anticorpos foram desenvolvidos para triagem de amostras em bancos de sangue desde o início dos anos 90, na forma crônica, em que os anticorpos contra os diversos antígenos estão sempre presentes. Esses testes não são adequados para o diagnóstico de infecções agudas pelo HCV, pois não detectam pacientes infectados durante a chamada janela imunológica, onde ainda não houve soroconversão. Para o diagnóstico da hepatite C aguda, a detecção do genoma viral é recomendada (STRAUSS, 2001).

Nos pacientes com anti-HCV positivo e RNA do HCV negativo, com fatores de risco para infecção por HCV, é recomendada a realização de RNA do HCV no intervalo de 6 meses para validar a ausência de viremia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2005).

O RNA viral pode ser identificado por RT-PCR (Polimerase Chain Reaction), de forma qualitativa ou quantitativa. A determinação da carga viral é feita por PCR quantitativo (Q-PCR) ou técnica de branched (dDNA) e é utilizado para avaliar a eficiência da terapia antiviral.

A amplificação por PCR e análise da seqüência de nucleotídeos é a melhor técnica para a determinação dos genótipos do vírus da hepatite C, que também é utilizada na avaliação da terapia antiviral (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

Como a severidade da doença não pode ser determinada com precisão por métodos menos agressivos, a biópsia continua sendo necessária para avaliar o grau de inflamação e fibrose. O consenso mundial é de que a biópsia é necessária em todos os pacientes antes do início do tratamento (JORGE, 2006).

Tratamento

As terapias em uso atualmente consistem em agentes antivirais e imunomoduladores que alteram a replicação viral e modificam a resposta imune do hospedeiro. Os estudos não comprovaram benefício profilático com o uso de imunoglobulinas (BRASIL, 2004)

Existem duas drogas aprovadas para o tratamento da hepatite C: o interferon 2b(INF) e a ribavirina. Formas de interferon ligadas a polietilenoglicol (interferon peguilado) têm sido utilizadas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

O INF conjugado ao polietilenoglicol (INF peguilado-alfa-2^a e INF peguilado-alfa-2B) resulta em modificações importantes no seu metabolismo e excreção, mantendo os níveis séricos da droga elevados por 5 a 8 dias, permitindo, assim aplicações semanais e, além disso, mostrando resultados terapêuticos mais favoráveis e uma discreta menor incidência de efeitos colaterais (SILICIANO; BOULOS, 2004).

A genotipagem do vírus pode auxiliar na determinação do tratamento, tem sido demonstrado que pacientes infectados com o genótipo 1 são mais resistentes à terapia com interferon. Na terapia combinada interferon-ribavirina, pacientes infectados com os genótipos 2 ou 3 de HCV podem necessitar de apenas seis meses de terapia, enquanto os infectados com o genótipo 1 devem ser tratados pelo menos um ano (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

O resultado de um estudo preliminar sobre uma nova droga, o R1626, aponta melhor resposta no tratamento e traz esperança de maiores índices de cura em pacientes com o tipo de

vírus mais difícil de tratar. O R1626, medicamento de uma nova classe terapêutica para o tratamento da hepatite C – conhecida como inibidores de polimerase – demonstrou possuir forte efeito antiviral em portadores da doença. A droga possibilita uma redução importante na quantidade de vírus na circulação de pacientes infectados com genótipos subtipo viral mais difícil de tratar (BRANDÃO, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à estimativa de que nos próximos anos a hepatite C possa se tornar um problema de saúde pública em níveis insustentáveis, a não perspectiva a médio prazo de uma vacina eficiente e aos tratamentos pouco eficazes, a melhor forma de combater a hepatite C continua sendo o investimento em prevenção.

Assim como se reduziu, nas últimas décadas, a transmissão através do rastreamento adequado de doadores de sangue e hemoderivados, deve-se também investir em conscientização dos indivíduos do grupo de risco, como os usuários de drogas, pacientes de hemodiálise, portadores do HIV e, também melhor preparo dos profissionais da área de saúde.

O investimento em novas pesquisas de medicamentos e de uma vacina eficaz contra o vírus da hepatite C é necessário, para se obter resultados positivos num futuro próximo contra essa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRANDÃO, Antonio Celso da Costa. **Ciência avança na cura da Hepatite C**. 2006. in:<www.comvisa.anvisa.gov.br>, acesso em 10/12/07.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de exposição ocupacional: recomendações e acompanhamento de exposição a material biológico: HIV e hepatites B e C**, Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

_____. Ministério da Saúde. **A,B,C,D,E de Hepatites para Comunicadores**. Brasília, Ministério da Saúde, 2005.

_____. Ministério da Saúde. **Hepatites Virais: o Brasil está atento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

CONTE, Vinício Paride. **Hepatite crônica por vírus C**. Arquivo de Gastroenterologia. Vol.37. nº3, São Paulo, July/Sept, 2000, in:<www.scielo.br>, acesso em 24/01/08.

FOCCACIA, R.- **Tratado de Hepatites Virais**. São Paulo:Atheneu, 1ª Edição, 2003.

JORGE, Stéfano Gonçalves. **Hepatite C**. São Paulo, 2006. In <www.hepcentro.com.br>, acesso em 13/10/08.

PASSOS, Afonso Dinis Costa. **Hepatite C: crítica de uma epidemia silenciosa**. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, vol. 22 nº. 8., 2006. in:<www.scielo.br>, acesso em 28/02/08.

SILICIANO, Rinaldo Focaccia; BOULOS, Marcos. **Hepatite C: tratamento revisitado**. Arquivo de Gastroenterologia vol.41 nº. 1, São Paulo, Jan/Mar., 2004, in:<www.scielo.br>, acesso em 28/02/08.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Hepatite C**. São Paulo, 2005. Disponível no site<www.sbhepatologia.org.br>, acesso em 10/10/08.

STRAUSS, Edna. **Hepatite C**. Uberaba: Revista da Soc. Bras. Med. Trop. vol.34 nº1, Jan/Fev, 2001, in:<www.scielo.br>, acesso em 28/02/08.

VERONESI, R.; FOCCACIA, R.- **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu 2004.

TRABULSI, L.R.;ALTERTHUM, F.- **Microbiologia**. São Paulo:Atheneu, 2005.