

HEPATITE C E FATORES PREDITORES DE SUCESSO TERAPÊUTICO

BEZERRA, Daniela Cristina Alves; ROCHA, Márcia Santos

daniela.biomed@gmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: O vírus da Hepatite C (VHC) afeta 170 milhões de indivíduos em todo o mundo, tornando-se um importante problema de saúde pública. O VHC é um vírus pequeno, envelopado, constituído por uma molécula de RNA de fita simples apresentando seis genótipos virais com diversos subtipos. A determinação do genótipo do vírus tem importância na prática clínica, orientando o esquema terapêutico a ser escolhido. Pacientes com os genótipos 2 e 3 apresentam maior probabilidade de responder ao tratamento do que os que possuem o genótipo 1. Além do genótipo viral, fatores ligados ao indivíduo, como idade, sexo, obesidade, uso de álcool, tabagismo, comorbidades associadas e variações no genoma, influenciam na eficácia da resposta ao tratamento. Estudos recentes vêm demonstrando novos fatores que podem estar ligados a uma maior susceptibilidade ao vírus e a um maior sucesso terapêutico. Esses fatores são relacionados a Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (SNPs) dos genes de proteínas envolvidas na resposta imune, como a Interleucina-28, a Interleucina-10 e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α). As alterações causadas pelos SNPs levam à produção de níveis inadequados dessas citocinas, que pode explicar a persistência do vírus. Os estudos sobre os polimorfismos são extremamente recentes e mostram-se muito promissores no entendimento da evolução da doença e na busca de terapias mais eficientes, que causem menos efeitos colaterais e que apresentem uma maior taxa de resposta virológica sustentada.

Palavras-chave: Genótipo, Hepatite C, IL28B, Polimorfismo, Tratamento.

Abstract: The Hepatitis C virus (HCV) affects 170 million people worldwide, becoming an important public health problem. HCV is a small virus enveloped, consisting of single-stranded RNA presenting six genotypes with different viral subtypes. The genotyping of the virus is important in clinical practice guiding the therapeutic regimen to be chosen. Patients with genotypes 2 and 3 show most likely to respond to treatment than those with genotype 1. In addition to the viral genotype, factors related to the individual, such as age, sex, obesity, alcohol use, smoking, comorbidities and variations in the genome influence the efficacy of response to treatment. Recent studies have shown that new factors may be linked to increased susceptibility to the virus and greater therapeutic success. These factors are related to Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of genes of proteins involved in immune response, such Interleukin-28, Interleukin-1 and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF α). The changes caused by SNP leading to the production of inappropriate levels of these cytokines which may explain the persistence of the virus. Studies on the polymorphisms are extremely recent and show great promise in understanding the evolution of the disease and the search for more efficient therapies that cause fewer side effects and have a higher rate sustained virologic response.

Keywords: Genotype, Hepatitis C, IL28B, Polymorphism, Treatment.

1 INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C infecta aproximadamente 3% da população mundial, percentual semelhante ao encontrado na população brasileira. Esse número representa 170 milhões de indivíduos com infecção crônica e sob o risco de desenvolver cirrose e hepatocarcinoma (BRASIL, 2011). A hepatite C é uma doença silenciosa que evolui de forma assintomática, o que dificulta o diagnóstico e o tratamento em sua fase inicial. As altas porcentagens de cronicidade da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma, assim como o fato de ser a mais frequente etiologia diagnosticada em casos de transplante hepático, fazem com que constitua um grave problema de saúde pública.

Em 1989, o vírus da hepatite C (VHC) foi identificado como o agente etiológico das hepatites anteriormente denominadas de Não-A-Não-B (CHOO et al, 1989). O VHC é um vírus da família Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*, cujo genoma é constituído de uma molécula de RNA de fita simples. Devido a uma elevada taxa de mutação, a análise filogenética permitiu que o VHC fosse classificado em pelo menos seis genótipos (1 a 6) que, por sua vez, são subdivididos em uma série de subtipos (a,b,c,etc.) (STRAUSS, 2001).

De acordo com o genótipo do VHC, os pacientes são enquadrados em esquemas terapêuticos diferenciados (BRASIL, 2008), sendo, portanto, necessária a realização do teste de genotipagem para o início do tratamento. Estudos clínicos têm demonstrado variadas respostas virológicas ao tratamento da hepatite C nos diferentes genótipos (PENAFORT; RODRIGUES, 2012).

Diante disto, o trabalho proposto visa determinar a relação entre os diferentes genótipos do VHC e a progressão da doença, estabelecendo uma ligação entre os esquemas terapêuticos disponíveis, os fatores relacionados a uma melhor resposta ao tratamento e os principais genótipos encontrados no Brasil. Desta forma, busca contribuir para um melhor entendimento dos diversos preditores do sucesso terapêutico no tratamento da hepatite C.

Os procedimentos metodológicos deste trabalho baseiam-se na revisão bibliográfica, através do levantamento de dados na literatura já existente. Foram realizadas pesquisas utilizando banco de dados virtuais. Os artigos selecionados foram encontrados principalmente nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo*. Foram escolhidos após a leitura do resumo, identificando assim, aqueles que se encaixavam ao tema proposto. Além dos artigos encontrados nos bancos de dados, foram utilizados manuais disponibilizados pelo Ministério da Saúde e um consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia.

2 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA HEPATITE C

A hepatite C tem se tornado um importante problema de saúde pública, sendo a maior responsável pelos casos de cirrose e transplante hepático no Ocidente (BRASIL, 2008). O impacto do VHC na saúde pública está relacionado a uma alta prevalência na população geral e a um alto custo do tratamento das comorbidades durante o curso clínico. Além disso, a doença apresenta uma alta mortalidade em sua fase terminal (ARAÚJO et al., 2011). Entre 1999 e 2007, a taxa de mortalidade por hepatite C passou de menos que 3 óbitos para quase 5 a cada 100 mil, chegando a cerca de 366.000 mortes por ano, com 58% devido à cirrose e 42% devido ao carcinoma hepatocelular. No Brasil, entre 2000 e 2011, foram declarados 30.931 óbitos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), sendo a maioria nas regiões sudeste (57,5%) e sul (25,5%) (BRASIL, 2012). A prevalência do VHC no Brasil varia de 2,5 a 4,9%, sendo a maioria composta por portadores assintomáticos (PENAFORT; RODRIGUES, 2012). Um estudo sobre a distribuição dos genótipos no território brasileiro demonstrou que 64,9% dos pacientes eram do genótipo 1, 4,6% do genótipo 2, 30,2% do

genótipo 3, 0,2% do genótipo 4 e 0,1% do genótipo 5, sendo os dois últimos encontrados somente em São Paulo (CAMPIOTTO et al., 2005). O desenvolvimento de doença crônica ocorre em 70% a 85% dos casos, podendo evoluir para cirrose e hepatocarcinoma, caso não haja tratamento (BRASIL, 2008).

A infecção pelo VHC ocorre, principalmente, através de administração de sangue e/ou hemoderivados, uso de drogas injetáveis, confecção de tatuagens, colocação de *piercings*, lesões ocupacionais causadas por picadas de agulha e compartilhamento de objetos de uso pessoal como lâmina para barbear, escova de dente e instrumentos para manicure. A transmissão sexual é pouco frequente em parceiros estáveis e ocorre, geralmente, em indivíduos com múltiplos parceiros. A transmissão vertical é rara, quando comparada à hepatite B, tendo como fatores de risco o nível de viremia e a coinfeção com HIV e/ou vírus da hepatite B (VHB) (BRASIL, 2011). Demonstrou-se que o VHC é o principal agente causador das hepatites pós-transfusionais. No Brasil, os testes sorológicos anti-VHC tornaram-se obrigatórios, a partir de 1993, em candidatos a doadores de sangue (STRAUSS, 2001).

O VHC é um vírus pequeno, envelopado, cujo genoma é constituído por uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva, medindo 9,5 Kb de comprimento. É o único representante do gênero *Hepacivirus* incluído na família Flaviviridae (ARAÚJO et al., 2011). O genoma do vírus da hepatite C caracteriza-se por uma grande variabilidade genética e diversidade geográfica, sendo classificado em pelo menos seis genótipos e diversos subtipos (BRASIL, 2011).

O vírus da hepatite C possui tropismo pelas células do parênquima hepático, porém, podem infectar sítios extra-hepáticos, favorecendo o aparecimento de variantes do VHC e diminuindo o reconhecimento pelo sistema imune (VISO, 2008). A célula infectada é reconhecida pelo sistema imunológico que tenta destruí-la, causando uma reação necro-inflamatória que leva ao aparecimento de lesões hepatocelulares. Esse processo inflamatório contínuo, que não consegue eliminar totalmente os vírus, é o fator preponderante responsável pela fibrogênese (STRAUSS, 2001). A fibrose é a principal complicação da hepatite C, podendo o paciente evoluir para cirrose em um período que pode variar de 10 a 30 anos (VISO, 2008).

A infecção crônica pelo VHC é uma causa importante de carcinoma hepatocelular. Como não há integração viral ao genoma do hospedeiro, a relação do VHC com o carcinoma hepatocelular é provavelmente o resultado da necro-inflamação hepática causada pelo vírus. Supõe-se que a proteína do core do VHC atue reprimindo a atividade do gene p53, promovendo o crescimento tumoral (PAPAIORDANOU; RIBEIRO-JÚNIOR; SAAD, 2009). Genomas do VHC podem ser detectados no tumor e no tecido do fígado circundante, evidenciando o papel desempenhado pelo vírus no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (GERBER et al., 1992).

3 DIAGNÓSTICO

O período de incubação do VHC varia de 1 a 13 meses, sendo o VHC-RNA, o melhor marcador para o diagnóstico logo após a infecção. Os anticorpos anti-VHC surgem somente 4 a 20 semanas após o contágio (STRAUSS, 2001). A maioria dos casos evolui de forma assintomática para hepatite crônica e o diagnóstico é feito de forma incidental. A sintomatologia aparece em fases mais avançadas do comprometimento hepático e o diagnóstico é feito a partir de alterações esporádicas de exames de rotina ou durante a triagem em bancos de sangue (BRASIL, 2008).

O diagnóstico da hepatite C é feito, rotineiramente, por testes sorológicos. Um teste muito utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA) empregado para detecção de anticorpos

contra o vírus da hepatite C (anti-VHC). Esse teste costuma ter resultados negativos no início da infecção devido à janela imunológica, que pode variar de 33 a 129 dias para os testes de ELISA 2ª geração e de 49 a 70 dias para ELISA 3ª geração (BRASIL, 2008). Para a confirmação de testes em que haja suspeita de serem falsamente positivos, devem-se utilizar testes confirmatórios como o Imunoblot (RIBA e INNOLIA) (STRAUSS, 2001). As técnicas de biologia molecular apresentam uma janela imunológica de 22 dias (BRASIL, 2008), sendo, portanto, úteis no diagnóstico de exposições recentes. Porém, tais técnicas são menos acessíveis, mais complexas e onerosas. Os testes moleculares podem ser divididos em testes para detecção de ácidos nucleicos (quantitativos ou qualitativos) e teste de genotipagem. Os testes qualitativos de detecção de RNA são recomendados para confirmação de diagnóstico. Os testes quantitativos (carga viral) são indicados para o monitoramento clínico da avaliação da resposta virológica (BRASIL, 2011).

Para determinação dos tipos virais, encontramos duas categorias de ensaios: sorotipagem e genotipagem. O método de sorotipagem, ou método indireto, discrimina somente seis tipos do VHC e não os subtipos e é comercializado somente para pesquisa. Não necessita da presença da partícula viral e possui uma baixa especificidade e sensibilidade quando comparado à genotipagem. Esta, por sua vez, depende de amostras que apresentem partículas virais. É um método direto que analisa sequências de diversas regiões do genoma e diferencia o VHC em tipos e subtipos. Abrangem as técnicas de sequenciamento, hibridação com probes tipo-específicas e PCR em tempo real (CAVALHEIRO, 2008).

4 TRATAMENTO

O tratamento da hepatite C tem como objetivo inibir a replicação viral, impedindo a progressão da doença hepática. A redução do processo inflamatório evita a evolução para cirrose e hepatocarcinoma. Antes do início do tratamento, deve-se realizar a genotipagem e a dosagem quantitativa do RNA viral (VHC-RNA), para a definição da duração do tratamento e monitorização da resposta terapêutica.

A determinação do genótipo do vírus tem importância na prática clínica para orientar o tratamento dos pacientes portadores de hepatite C crônica. Além disso, para ser submetido ao tratamento, o paciente deve ter entre 3 e 70 anos, contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e neutrófilos acima de 1.500/mm³ e ter realizado biópsia hepática nos últimos 24 meses, onde tenha sido evidenciado atividade necro-inflamatória de moderada a intensa.

Existem diferenciados esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da hepatite C crônica, baseados na utilização de ribavirina associada a interferon alfa (INF) ou interferon peguilado (INF-P). O interferon possui atividade antiviral e potente ação imunomoduladora, enquanto a ribavirina, inibe a ação da polimerase viral e, conseqüentemente, a replicação do genoma do VHC. A escolha do esquema terapêutico e duração do tratamento são dependentes do genótipo viral. Paciente com genótipo tipo 1 fazem uso de interferon peguilado associado à ribavirina por 48 semanas. Já pacientes portadores dos genótipos 2 e 3, fazem uso de interferon alfa associado à ribavirina por 24 semanas (BRASIL, 2008).

O tratamento é considerado efetivo quando há resposta virológica sustentada (RVS), definida como VHC-RNA indetectável após 24 semanas do término do tratamento. Além de apresentar efeitos colaterais que dificultam a adesão ao tratamento, existe um percentual considerado de falha terapêutica. Apenas 40% a 60% dos pacientes portadores do genótipo 1 apresentam uma resposta virológica sustentada (BRASIL, 2011). Outro fator que favorece a eliminação do vírus é uma forte resposta do sistema imune do hospedeiro.

4.1 Fatores preditivos da resposta terapêutica

Um estudo demonstrou que fatores independentes estão relacionados a uma melhor resposta ao tratamento. Pacientes do sexo feminino, com idade inferior a 40 anos, fibrose leve ou ausência de fibrose, genótipos 2 ou 3 e carga viral inferior a 3,5 milhões de cópias/ML estão relacionados a uma melhor resposta terapêutica. Os autores desse estudo observaram uma maior taxa de resposta viral sustentada nos indivíduos portadores dos genótipos 2 e 3 em comparação ao genótipo 1 (POYNARD et al., 2000).

Outro estudo, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, analisou 87 pacientes com hepatite C crônica que receberam tratamento com interferon convencional e ribavirina, fornecidos através do Ministério da Saúde. O estudo demonstrou uma taxa de resposta virológica sustentada próxima de 30%, semelhante à encontrada na literatura internacional. Além disso, identificou-se também, uma correlação significativa (70%) entre os genótipos 2 e 3 com a resposta virológica sustentada. Não foi observada uma correlação entre sexo e idade, provavelmente devido ao predomínio de pacientes do sexo masculino com idade superior a 40 anos na população estudada (ACRAS et al., 2004).

Existem outros fatores de risco associados à progressão da doença, como grau de fibrose, diabetes, abuso de álcool, tabagismo, obesidade, coinfeção com os vírus da hepatite B e HIV (FATTOVICH et al., 2004). Paciente com hepatite C crônica coinfectados pelo vírus da hepatite B apresentam um pior prognóstico. E aqueles com hepatite A associada possuem um aumento do risco de ocorrência de hepatite fulminante (BRASIL, 2011).

O genótipo 1b foi associado aos casos mais graves da doença (IKEDA et al., 2002). Estudos recentes demonstraram uma maior incidência de carcinoma hepatocelular nos pacientes com o genótipo 1b do que em pacientes com genótipo 2 (BRUNO et al., 2007). Sugere-se que o genótipo 1 pode causar maiores efeitos citopáticos. As mitocôndrias encontram-se irregulares, espessadas e com as cristas fragmentadas. Isto explicaria a presença de esteatose que é frequente, principalmente em portadores do genótipo 1b. Esta disfunção mitocondrial provoca apoptose, que leva à liberação de citocromo C e fatores indutores de apoptose (AIFC) promovendo a ativação de caspases. Estas produzem cisão proteolítica de células mortas, culminando com a citotoxicidade (CONTE, 2000).

Fatores virais e do hospedeiro têm sido correlacionados à falta de resposta à terapia entre pacientes infectados com genótipo 1. O VHC tem envolvimento em pelo menos dois mecanismos de supressão do efeito antiviral induzido pelo interferon (KOEV; DUNCAN; LAI, 2002). A variabilidade na região da proteína não estrutural NS5A, designada região determinante da suscetibilidade ao IFN (ISDR), foi associada à sensibilidade ou resistência à terapia com interferon (SCHIAPPA et al., 2002). Estudos *in vitro* mostraram que a proteína NS5A, proveniente do VHC de genótipo 1 resistente ao interferon, liga-se diretamente à proteína quinase dependente-RNA dupla fita (PKR), uma proteína celular induzida pelo interferon com importantes propriedades antivirais, inibindo sua atividade (KOEV; DUNCAN; LAI, 2002).

Em muitos casos, pacientes apresentando o mesmo genótipo e carga viral semelhante possuem diferentes respostas ao tratamento. Por isso, novos preditores da resposta estão sendo pesquisados para tomada de decisão do tratamento. Estudos recentes têm identificado polimorfismos em genes que influenciam nas variações entre os indivíduos e na eficácia ou toxicidade de agentes terapêuticos.

Interleucina 28B

Alguns desses estudos descrevem a associação do Polimorfismo dos Nucleotídeos Únicos (SNPs) localizados próximo ao gene IL28B, que codifica e regula a ação da interleucina-28, relacionada a importantes funções do sistema imunológico, principalmente contra agentes

virais. A presença desses polimorfismos provavelmente está associada à produção de interferon $\lambda 3$, que pode contribuir para a eliminação do VHC, atuando sinergicamente com o interferon tipo 1, embora o mecanismo de ação ainda precise ser elucidado (THIO; THOMAS, 2010).

O polimorfismo da IL28B está localizado no cromossomo 19 e apresenta três diferentes genótipos: CC, CT e TT. O genótipo CC está relacionado a uma alta probabilidade de alcançar resposta virológica sustentada, apresentando duas vezes mais chances de cura com a utilização de interferon peguilado e ribavirina (THOMAS et al., 2009). Já o genótipo TT apresenta uma menor redução na carga viral, não respondendo à terapia convencional e, em muitos casos, terão uma resposta pouco satisfatória à terapêutica tripla (Interferon Peguilado, Ribavirina e inibidores das proteases) (RAMALHO, 2012).

A pesquisa do polimorfismo da IL28B tem utilidade como prognóstico da resposta terapêutica e é indicada para pacientes com o genótipo 1. Para os genótipos 2 e 3, já é esperada uma elevada taxa de sucesso terapêutico, portanto, o estudo do polimorfismo da IL28B, nestas circunstâncias, apresenta valor limitado.

Interleucina 10

Outra importante citocina imunossupressora é a interleucina-10 (IL10), produzida por linfócitos T ativados, monócitos, linfócitos B e tímócitos. Apresenta uma forte atividade anti-inflamatória e atua na regulação da resposta imune, inibindo mediadores pró-inflamatórios, incluindo fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) e interleucina-12 (IL12). Polimorfismos localizados próximos ao gene IL10 estão envolvidos com a taxa de transcrição e, consequentemente, com o nível de produção da citocina (SARAIVA e O’GARRA, 2010). A infecção por VHC induz a ativação da secreção de IL10. Um aumento na produção desta citocina está sendo relacionado à infecção persistente pelo VHC, além de inflamação em grau avançado e aumento do risco de câncer de fígado (HOFER et al., 2005).

Fator de necrose tumoral

O fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) é uma citocina presente na resposta imunológica mediada por células produzida, principalmente, por macrófagos ativados e, em menores quantidades, por linfócitos T e B. A produção de $TNF\alpha$ é um dos eventos que iniciam muitos tipos de lesão hepática. O $TNF\alpha$ liga-se ao receptor de membrana TNFR-I induzindo a apoptose hepatocelular, que desencadeia a produção de outras citocinas que recrutarão células inflamatórias e iniciarão a resposta de cicatrização hepática (GHAVAMI et al., 2005). Estudos recentes demonstram que o $TNF\alpha$ pode ter um papel na patogênese da hepatite C crônica, influenciando a taxa de progressão para fibrose. Polimorfismos de base única na região promotora do gene $TNF\alpha$ foram associados com a persistência do vírus, além de influenciar a resposta à terapia com interferon alfa (YEE et al., 2000).

5 CONCLUSÃO

A Hepatite C é uma infecção que apresenta diferentes desfechos, podendo evoluir para hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. No entanto, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares e celulares responsáveis pelas diferentes respostas ao tratamento disponível. Uma melhor compreensão destes mecanismos pode auxiliar no desenvolvimento de melhores estratégias de tratamento. Vários estudos buscam elucidar a heterogeneidade entre os indivíduos na resposta virológica. Neste trabalho, citamos importantes descobertas no campo da biologia molecular que estão relacionadas ao indivíduo e que interferem direta-

te na resposta terapêutica. A partir destas informações, novos testes podem ser empregados antes e durante o tratamento, para o monitoramento da resposta virológica.

Dentre os fatores preditores do sucesso terapêutico apresentados no presente trabalho, o polimorfismo IL28B tem sido largamente estudado e foi considerado um bom preditor da resposta virológica sustentada. Atualmente, muitos médicos já estão solicitando o teste da IL28B antes do início do tratamento, a fim de avaliar antecipadamente a possibilidade de cura e realizar alterações no esquema terapêutico. Além desse fator, que vem sendo utilizado recentemente, outros pontos devem ser observado para o sucesso terapêutico, como o genótipo viral, grau de fibrose, sexo, idade, abuso de álcool, tabagismo, obesidade e comorbidades associadas, como HIV e VHB.

Vários estudos ainda devem ser realizados para avaliar os polimorfismos presentes em diversos genes e sua relação com a evolução da doença. Os resultados obtidos em novos estudos favorecerão o desenvolvimento de fármacos que apresentam uma melhor eficácia terapêutica, contribuindo para a diminuição dos efeitos colaterais e aumento da sobrevida dos pacientes.

6 REFERÊNCIAS

ACRAS, R.N.; PEDROSO, M.L.A.; CAUM, L.C.; PISANI, J.C.; AMARANTE, H.M.B.S.; CARMES, E.R. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 41, n. 1, p. 3-9, 2004.

ARAÚJO, A.R.; ALMEIDA, C.M.; FRAPORTI, L.; GARCIA, N.; LIMA, T.A.; MAIA, L.P.V.; TORRES, K.L.; TARRAGÓ, A.M.; VICTÓRIA, F.; VICTÓRIA, M.; TATENO, A.; LEVI, J.E.; TALHARI, S.; MALHEIRO, A. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: genótipos no Estado do Amazonas, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44(5), p. 638-640, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília, DF, 2011, 144p. Disponível em: <portal.saude.gov.br/portal/.../prot_clinico_diretrizes_tera_hepatite_c.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília, DF, Ano III, nº 01, 2012, 172 p. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2012>> Acesso em: 18 nov. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**, 3. ed., Brasília, DF, 2008, 60 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRUNO, S.; CROSIGNANI, A.; MAISONNEUVE, P.; ROSSI, S.; SILINI, E.; MONDELLI, M.U. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A seventeen-year prospective cohort study. **Hepatology**, vol. 46, n. 5, p. 1350-1356, 2007.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J.R.R.; CARRILHO, F.J.; SILVA, L.C.; SOUTO, F.J.D.; SPINELLI, V.; PEREIRA, L.M.M.B.; COELHO, H.S.M.; SILVA, A.O.; FONSECA, J.C.; ROSA, H.; LACET, C.M.C.; BERNARDINI, A.P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, p. 41-49, 2005.

CAVALHEIRO, N.P. Hepatite C: Genotipagem. In: **SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda., p. 40-43, 2008. Disponível em: <http://www.infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C_em%20portugu%C3%AAs.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2013.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, p. 359-362, 1989.

CONTE, V.P. Hepatite Crônica por Vírus C Parte 1. Considerações gerais. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 37, n. 3, p. 187-194, 2000.

FATTOVICH, G.; STROFFOLINI, T.; ZAGNI, I.; DONATO, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology**, v. 127, n. 5, p. S35-S50, 2004.

GERBER, M.A.; SHIEH, Y.S.; SHIM, K.S.; THUNG, S.N.; DEMETRIS, A.J.; SCHWARTZ, M.; GULEN, A.; SRIKANTA, D. Detection of replicative hepatitis C virus sequences in hepatocellular carcinoma. **American Journal of Pathology**, v. 141, n. 6, p. 1271-1277, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886767/pdf/amjpathol00084-0018.pdf>>. Acesso em: 24 mai. 2013.

GHAVAMI, S.; HASHEMI, M.; KADKHODA, K.; ALAVIAN, S.M.; BAY, G.H.; LOS, M. Apoptosis in liver diseases – detection and therapeutic applications. **Medical Science Monitor**, 11(11), p. 337-345, 2005.

HOFER, H.; NEUFELD, J.B.; OESTERREICHER, C.; GRUNDTNER, P.; WRBA, F.; GANGL, A.; FERENCI, P.; GASCHÉ, C. Bi-allelic presence of the interleukin-10 receptor 1 G330R allele is associated with cirrhosis in chronic HCV-1 infection. **Genes and Immunity**, v. 6, p. 242-247, 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/gene/journal/v6/n3/full/6364168a.html>>. Acesso em: 25 set. 2013.

IKEDA, K.; KOBAYASHI, M.; SOMEYA, T.; SAITOH, S.; TSUBOTA, A.; AKUTA, N.; SUZUKI, F.; SUZUKI, Y.; ARASE, Y.; KUMADA, H. Influence of hepatitis C virus subtype on hepatocellular carcinogenesis: A multivariate analysis of a retrospective cohort of 593 patients with cirrhosis. **Intervirolgy**, v. 45, p. 71-78, 2002.

KOEV, G.; DUNCAN, R.F.; LAI, M.M.C. Hepatitis C virus IRES-dependent translation is insensitive to an eIF2 α -independent mechanism of inhibition by interferon in hepatocyte cell lines. **Virology**, 297, p. 195-202, 2002.

PAPAIORDANOU, F.; RIBEIRO-JUNIOR, M.A.F.; SAAD, W.A. Prevenção do carcinoma hepatocelular. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 22(2), p. 115-119, 2009.

PENAFORT, K.S.; RODRIGUES, A.S.N. Genotipagem do vírus hepatite C em pessoas atendidas no Centro de Referência de Doenças Tropicais-CRDT Amapá, Amazônia Brasileira. **Ciência Equatorial**, v. 2, n. 2, p. 13-16, 2012.

POYNARD, T.; MCHUTCHISON, J.; GOODMAN, Z.; LING, M.H.; ALBRECHT, J. Is an “À la Carte” Combination Interferon Alfa-2b Plus Ribavirin Regimen Possible for the First Line Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C?. **Hepatology**, v. 31, n. 1, p. 211-218, 2000.

RAMALHO, F. Polimorfismos genéticos da IL28B e a terapêutica da hepatite C. **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**, v. 08 (2), p. 94-99, 2012.

SARAIVA, M.; O’GARRA, A. The regulation of IL-10 production by immune cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p. 170-181, 2010.

SCHIAPPA, D.A.; MITTAL, C.; BROWN, J.A.; MIKA, B.P. Relationship of hepatitis C genotype 1 NS5A sequence mutations to early phase viral kinetics and interferon effectiveness. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 185, p. 868-877, 2002. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/185/7/868.long>>. Acesso em: 25 mai. 2013.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34(1), p. 69-82, 2001.

THIO, C.L.; THOMAS, D. L. Interleukin-28b: a key piece of the hepatitis C virus recovery puzzle. **Gastroenterology**, v. 138, p. 1240-1243, 2010. Disponível em: <<http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2810%2900261-1/fulltext?refissn=1525-1578&refuid=S1525-1578%2811%2900115-2>>. Acesso em: 16 out. 2013.

THOMAS, D.L.; THIO, C.L.; MARTIN, M.P.; QI, Y.; GE, D.; O’HUGIN, C.; KIDD, J.; KIDD, K.; KHAKOO, S.I.; ALEXANDER, G.; GOEDERT, J.J.; KIRK, G.D.; DONFIELD, S.M.; ROSEN, H.R.; TOBLER, L.H.; BUSCH, M.P.; MCHUTCHISON, J.G.; GOLDSTEIN, D.B.; CARRINGTON, M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. **Nature**, v. 461, p. 798-801, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3172006/>>. Acesso em: 20 mai. 2013.

VISO, A.T.R. Patogenia da Hepatite C – Consenso VHC 2007. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C**. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda., p. 24-31, 2008. Disponível em: <http://www.infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C_em%20portugu%C3%AAs.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2013.

YEE, L.J.; TANG, J.; HERRERA, J.; KASLOW, R.A.; VAN LEEUWEN, D.J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. **Genes and Immunity**, v. 1, p. 386-390, 2000.