

CIRROSE HEPÁTICA CAUSADA POR HEPATITE C

- Bruno Eduardo Krepischi (apresentador, acadêmico do 4º ano do curso de medicina da Universidade de Araraquara)
- Caio de Lima Montefusco (acadêmico do 4º ano do curso de medicina da Universidade de Araraquara)
- Henrique Viana Carvalho Botelho (acadêmico do 4º ano do curso de medicina da Universidade de Araraquara)
- Leonardo Grossi da Cunha Bueno (acadêmico do 4º ano do curso de medicina da Universidade de Araraquara)
- Lucas Andrade Borges (acadêmico do 4º ano do curso de medicina da Universidade de Araraquara)
- Prof. Dr. Walter Manso Figueiredo (orientador, docente do curso de medicina da Universidade de Araraquara)

RESUMO

Introdução: a cirrose hepática é o estágio final de doenças crônicas no fígado, caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos circundados por fibrose, podendo se desenvolver em 20% dos pacientes infectados por hepatite C. **Objetivo:** o objetivo desse trabalho é analisar publicações científicas recentes a respeito da cirrose hepática causada por hepatite C e evidenciar as complicações e os transtornos que o vírus da hepatite C (VHC) causa no fígado, alterando seus aspectos fisiológicos, anatômicos e moleculares. **Metodologia:** as informações utilizadas na realização do trabalho foram a partir de revisões bibliográficas de publicações científicas recentes nos sites de busca Pubmed, Scielo e livros acadêmicos. **Discussão:** a cirrose hepática pode ser classificada em 3 classes pelo escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP), sendo a classe A a compensada e a B e C a descompensada, sendo o tratamento desta última o transplante de fígado. Existem descritos atualmente 7 genótipos para o vírus da hepatite C, sendo que dependendo do genótipo e o grau de fibrose referido pela biópsia, o tratamento tem melhor ou pior eficácia. **Conclusão:** constata-se que, entre as medidas preventivas existentes, o combate ao uso de drogas endovenosas é a maior forma de prevenção de hepatite C. Já após a infecção, o uso dos medicamentos ribavirina e interferon peguilado eram os mais adotados, até a descoberta de novos tratamentos, estes já implantados em vários países desenvolvidos e recentemente no Brasil com a introdução da terapia tripla, apresentando resultados bastantes promissores em relação a cura e consequente sobrevida do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: cirrose hepática, hepatite C, fibrose hepática, liver disease, hepatic fibrosis, hepatitis C

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é uma grave complicação que pode ser causada pela hepatite C. O vírus da hepatite C foi inicialmente isolado em 1989 quando houve o primeiro caso de uma pessoa diagnosticada com hepatite não-A e não-B. Desde então, estudos caracterizaram o vírus como um membro da família *Flaviviridae*, com gênero específico e *Hepaciviru*, capaz de causar tanto hepatite aguda quanto crônica (WESTBROOK e DUSHEIKO, 2014).

“A hepatite C é um grave problema de saúde pública tanto no Brasil quanto no mundo. Estima-se que 3% da população estejam infectadas, totalizando 170 milhões de casos. No Brasil, de acordo com os dados do boletim epidemiológico de hepatites virais do Ministério da Saúde, 2010, o resultado global da prevalência referente ao conjunto das 26 capitais do Brasil e do DF foi de 1,38%” (DELGADO, 2013).

“Segundo o Ministério da Saúde, em 2011, em relação a provável via de transmissão dos casos notificados observou-se que 18% estão relacionados ao uso de drogas, 16% à transfusão de sangue e/ou hemoderivados, 9% à transmissão sexual e 43% não sabem como contraíram o vírus. Outras possíveis vias de contaminação seriam: transplantes de órgãos de doadores infectados, terapias injetáveis com equipamento contaminado (ou não seguro), exposição ocupacional ao sangue, transmissão perinatal e procedimentos estéticos (como, por exemplo, tatuagem e piercing) ” (DELGADO, 2013).

Acredita-se que o vírus da hepatite C (VHC) crônico seja responsável por milhares de mortes por ano, principalmente relacionada por cirrose descompensada, doenças hepáticas em estágio final e carcinoma hepatocelular (KUMAR, *et al.*, 2010).

A fibrose hepática é o estágio inicial da hepatite C, onde há inflamação do tecido como uma característica importante, e cuja consequência é a ativação de células estreladas hepáticas que conduzem à deposição de matriz extracelular no local onde o hepatócito foi destruído. Dessa maneira o fígado passa a contar com vários focos de deposição de tecido fibroso, adquirindo uma característica mais rígida em comparação com o fígado saudável. Quando a fibrose inicial não for controlada, pode ainda progredir para uma cirrose hepática ou até mesmo um hepatocarcinoma (DUVAL *et al.*, 2015).

A fibrose também pode regredir, caso seja tratada de forma eficaz a causa que levou a fibrose no fígado. Com o tratamento irá ocorrer a remodelação da matriz extracelular. (GIELING, 2008)

A cirrose hepática é o estágio final de doenças hepáticas crônicas de progressão lenta e é considerada como um fator associado à diminuição da resposta virológica sustentada em relação a hepatite C (ASSELAH *et al.*, 2010). Pode ser caracterizado em dois tipos: a compensada e a descompensada, sendo que a primeira é caracterizada pela ausência de sintomas (SILVA 2003). Já a outra é caracterizada pela presença de sintomas, tendo como única medida terapêutica o transplante do fígado (BATALLER *et al.*, 2008).

Justificativa

O tema objeto dessa revisão mostra-se relevante pelo pouco conhecimento ainda existente em relação à doença na população em geral e sua grande incidência em esfera global, estando entre as 10 principais causas de morte no ocidente. Cabe salientar a gravidade das suas complicações, afetando decisivamente a qualidade de vida das pessoas, demandando importantes recursos assistenciais e financeiros dos serviços de saúde. Para efeito de comparação em relação à divulgação na mídia, a tuberculose e o câncer de próstata e mama apresentam um enfoque muito maior, contrastando com as taxas menores de mortalidade. Infere-se que esse conhecimento transmitido pela mídia e profissionais da saúde, colabora na prevenção e diminuição dessas doenças na população como demonstra a tendência atual de diminuição dos indicadores de morbimortalidade.

Objetivo

O objetivo desse trabalho é analisar publicações científicas recentes referentes à cirrose hepática causada por hepatite C, as variáveis relacionadas a seu manejo, diagnóstico e tratamento, e descrever os transtornos que o vírus da hepatite C (VHC) causa no fígado, alterando seus aspectos fisiológicos, anatômicos e moleculares. Além disso, coube-se relatar as terapias atuais em relação a referida patologia, sua eficácia em relação à cura e prognóstico da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Na realização desta revisão a respeito da cirrose hepática causada por hepatite C foram feitas pesquisas nos sites <http://www.scielo.com.br/> e <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> além de consultas a livros acadêmicos. Os artigos pesquisados encontravam-se nos idiomas Inglês e Português e foram publicados nos últimos 10 anos. As palavras utilizadas para as buscas foram: *cirrose hepática, hepatite C, fibrose hepática, ribavirina, interferon peguado, cirrose compensada e descompensada, liver cirrhosis, hepatitis C, hepatic fibrosis, ribavirin, pegylated interferon, compensated cirrhosis, and decompensated*.

DISCUSSÃO

Anatomia do Fígado

O fígado é a maior glândula do corpo. Sua secreção exócrina (bile) é conduzida ao duodeno pelas vias biliares, mas a maior parte dos produtos das células hepáticas é lançada diretamente no sangue (secreções endócrinas). Apresenta duas faces: diafragmática e visceral. As duas faces se encontram em uma margem inferior, interrompida pela incisura do ligamento redondo (DANGELO e FATTINI, 2011).

A fixação do fígado é feita através de reflexões do peritônio: o ligamento falciforme (liga-o à parede anterior do abdome), o ligamento redondo (na borda inferior do ligamento falciforme), o ligamento coronário (porção do peritônio que liga a parte superior do fígado ao diafragma) e os ligamentos triangulares direito e esquerdo. Entre as lâminas anterior e posterior do ligamento coronário, a face diafragmática fica sem peritônio, já que ele se reflete para o diafragma. Essa área é chamada área nua do fígado (DANGELO e FATTINI, 2011).

Tradicionalmente, o fígado é dividido em lobos direito (maior), esquerdo (menor), quadrado (ao lado da vesícula biliar) e caudado (relação com a v. cava inferior). Entretanto, a divisão funcional do fígado é a que o divide em 8 segmentos, cada um tendo irrigação, drenagem e ducto biliar próprios. Essa divisão toma como ponto de partida a fissura portal principal, que divide o fígado em direito e esquerdo, e começa na veia cava inferior e seu sulco, passa pela face anterior, pela fissura anteroposterior direita e termina na vesícula biliar. Os segmentos são separados por regiões com poucos vasos e ductos biliares (DANGELO e FATTINI, 2011).

A vascularização é feita por duas vias: drenagem pela veia porta e irrigação pela artéria hepática própria. Esta última é ramo da hepática comum, ramo do tronco celíaco e nas proximidades da veia porta hepática se divide em seus ramos direito e esquerdo. A artéria hepática comum direita cruza anteriormente a veia porta e posteriormente o ducto colédoco, emite a artéria cística (para a vesícula biliar) e penetra no fígado, onde emite ramos para irrigar alguns lobos. A artéria hepática comum esquerda penetra no fígado pela veia porta e também emite ramos (DANGELO e FATTINI, 2011).

Fisiologia e Biologia Molecular do Fígado

O fígado é um grande reservatório de células onde ocorrem reações químicas que processam e sintetizam múltiplas substancias que são transportadas para outras áreas do organismo (GUYTON E HALL, 2011).

No metabolismo de carboidratos o fígado armazena grande quantidade de glicogênio, é responsável pela conversão da galactose e frutose em glicose, gliconeogênese e formação de muitos compostos químicos a partir de produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos. O fígado é importante na manutenção da glicemia normal. O excesso de glicose no sangue é armazenado no fígado sobre a forma de glicogênio, e quando a taxa sanguínea está baixa é responsável por devolver a glicose ao sangue, elevando assim a glicemia. Essa função do fígado é denominada, função de tamponamento da glicose (GUYTON E HALL, 2011).

No indivíduo com função hepática deficiente o nível da glicemia após refeição rica em carboidratos pode aumentar de duas a três vezes mais do que um indivíduo com função hepática normal. A gliconeogênese no fígado também está relacionada com a manutenção dos níveis normais da glicemia, sendo importante quando a concentração de glicose cai abaixo da faixa normal. Nesse caso, grandes quantidades de aminoácidos e de glicerol dos triglicerídeos são convertidas em glicose, ajudando a manter os níveis de glicose no sangue (GUYTON E HALL, 2011).

Outro papel no fígado é o metabolismo das gorduras, como a oxidação dos ácidos graxos para obtenção de energia necessária para outras funções orgânicas, síntese de grandes quantidades de colesterol, fosfolípidios e da maioria das lipoproteínas, síntese de gordura a partir das proteínas e carboidratos (GUYTON E HALL, 2011).

O fígado também apresenta função no metabolismo das proteínas. Como desaminação dos aminoácidos, formação de uréia para a remoção da amônia dos líquidos corporais e formação das proteínas plasmáticas, como albumina (GUYTON E HALL, 2011).

O processo de hemocaterese (destruição de hemácias) e formação de bile, também são funções do fígado. Por fim, este possui outras funções nas quais é possível citar: o armazenamento de vitaminas, o estoque de ferro sobre a forma de ferritina, participação da formação de substâncias utilizadas no processo de coagulação sanguínea, e também a remoção de fármacos, hormônios e outras substâncias (GUYTON E HALL, 2011).

No músculo há reserva de glicogênio e este é convertido em glicose através da glicogenólise para que esta, por sua vez, forme o piruvato através da glicólise. Este conjunto de reações é fundamental para a formação de ATP como fonte de energia para o músculo. Porém, durante um curto período de intenso esforço físico, a distribuição de oxigênio ao tecido muscular pode não ser suficiente. Com isso, entra o ciclo de cori, no qual o piruvato formado pela glicólise se transforma em lactato através da fermentação láctica (DEVLIN, 2011).

O lactato produzido pelo músculo esquelético durante um exercício é liberado no sangue. Do sangue este lactato vai para o fígado onde é convertido a glicose através da gliconeogênese. Esta glicose produzida pode seguir dois caminhos distintos, se transformando em glicogênio através da glicogênese e sendo este armazenado no próprio fígado ou então esta glicose pode cair na circulação sanguínea. Na circulação sanguínea esta glicose volta então para o músculo sendo utilizada para a síntese de ATP através da glicólise ou então é convertida em glicogênio para estoque, fechando assim, o ciclo (DEVLIN, 2011).

O ciclo evita que o lactato se acumule na corrente sanguínea, o que poderia causar uma acidose láctica. O ciclo é muito importante para manter a glicemia constante durante um período de elevada atividade física (DEVLIN, 2011).

Aspectos fisiopatológicos e clínicos da cirrose hepática

A cirrose é o estágio mais avançado da maioria dos tipos de hepatopatia crônica (KUMAR, *et al.*, 2010). “É, por definição, uma desorganização difusa da estrutura hepática normal por uma extensiva fibrose associada a nódulos regenerativos”. A fibrose hepática é um quadro reversível, se o agente que causa esta alteração for eliminado. Porém, a cirrose

hepática em estágio mais avançado pode causar alterações significativas no leito vascular hepático e, portanto, pode se tornar um quadro irreversível. "A cirrose é uma condição clínica progressiva e severa, que está associada a uma considerável morbidade e a alta mortalidade". Diante desta condição, um amplo leque de manifestações clínicas podem se tornar características, tendo como mais importantes a insuficiência hepática e à hipertensão portal. "Entre as principais complicações estão: a ascite, insuficiência renal, sangramento gastrointestinal (GI), encefalopatia hepática (EH), infecções bacterianas e coagulopatia" (BATALLER et al.,2011). "Nos últimos anos, foram feitos avanços importantes em termos de compreensão da história natural e patofisiológica da cirrose, bem como no tratamento de suas complicações" (BATALLER et al.,2011).

A cirrose é também um fator de risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC), podendo ser classificada através de 3 tipos: A, B e C (ALBILLOS e GARCIA TSAO, 2011).A cirrose tipo A é a chamada de cirrose compensada, que é definida pela ausência de sintomas ou presença de sintomas mínimos. Eventualmente, o paciente apresenta manifestações clínicas de disfunção hepatocelular e hipertensão portal, incluindo sangramento de varizes gastroesofágicas, anorexia, osteoporose e sintomas neuropsiquiátricos, além de icterícia progressiva (DELGADO, 2013). A cirrose tipo B é chamada de cirrose descompensada que é definida em uma fase mais avançada da doença, tendo icterícia, ascite (que é uma coleção de líquido em excesso na cavidade peritoneal, detectável após o acúmulo de 0,5L sendo importante no exame físico, pois pode causar uma distensão abdominal maciça. A ascite é detectável com as manobras de semicírculo de skoda, teste de maciez móvel, teste de onda líquida Piparote), hipertensão portal e hemorragias digestivas devido ao rompimento das varizes no esôfago (LOPEZ, 2004; KUMAR, *et al.*, 2010). Ocorre também na cirrose retração do fígado (LOPEZ, 2004), demonstrada na figura 1. A cirrose tipo C é também uma cirrose do tipo descompensada, com todos os sintomas da cirrose tipo B agravado pela encefalopatia hepática (também conhecida como encefalopatia do sistema porta ou coma hepático), que é uma perturbação pelo qual a função cerebral se deteriora devido ao aumento no sangue de substâncias tóxicas que o fígado não consegue metabolizar. Nesta encefalopatia, isto não ocorre devido a uma disfunção hepática (DELGADO, 2013).

Os sintomas mais comuns da encefalopatia seriam: inversão do sono, fala arrastada e *flapping* (tremor) (LOPEZ 2004).

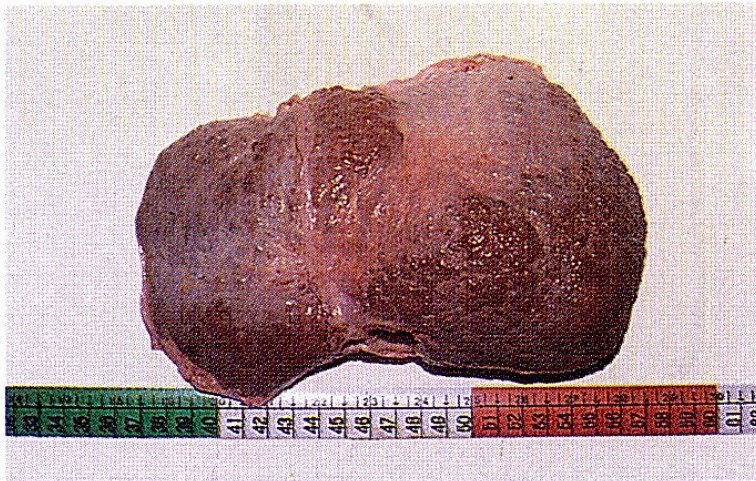


Figura 1. Retração do fígado causado pela cirrose hepática. Fonte: Adaptado de LOPEZ, 2004

A cirrose compensada é diferenciada pela cirrose descompensada pelo escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP), o qual é utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser um marcador de prognóstico. Pacientes com CTP classe A (cirrose compensada) são indicados para tratamento, já os pacientes com CTP classe B e C (cirrose descompensada), indica-se transplante de fígado (DELGADO, 2013).

No pós-transplante hepático (TH) há aumento nas prevalências de sobrepeso, obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia. Esses fatores são associados a risco de doenças cardiovasculares, uma das principais causas de mortalidade no pós-TH (ALVES, et al., 2014).

Há várias causas que podem causar cirrose hepática, entre as principais temos as hepatites virais do tipo B e C (20% das cirroses), a lesão do fígado induzida pelo álcool (70%), doença biliar e sobrecarga de ferro (KUMAR, *et al.*, 2010).

“Na cirrose, a resposta pró-inflamatória é anormalmente intensa, verificando-se uma produção desregulada de citocinas inflamatórias (tempestade de citocinas) que transforma respostas habitualmente benéficas para combater as infecções em respostas inflamatórias excessivas e prejudiciais”(MILITAO, *et al.*, 2013). Diante disto, podemos observar que os indivíduos com cirrose hepática apresentam níveis mais elevados de TNF e IL-6 nas fases mais precoces do que os indivíduos que não possuem esta patologia (MILITAO, *et al.*, 2013) .

“A produção monocitária de TNF- induzido pelo lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano é maior nos doentes com cirrose do que nos indivíduos sem cirrose, sendo esta mais acentuada naqueles com cirrose hepática estágio C da classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) do

que nos doentes estágios B, sugerindo uma influência da gravidade da doença hepática na resposta imune inata excessiva” (MILITAO, *et al.*, 2013). O óxido nítrico (NO) também apresenta um valor acima do normal na cirrose, sendo os valores mais elevados encontrados nos doentes com função hepática mais comprometida. Mesmo na ausência de infecção bacteriana, os pacientes com cirrose hepática apresentam uma circulação mais dinamizada, caracterizada por um elevado débito cardíaco, pressão arterial baixa e resistência vascular sistêmica reduzida. “A insuficiência renal é uma das disfunções de órgão mais comuns no doente cirrótico. As anomalias da coagulação na cirrose são devidas à redução da síntese hepática dos fatores pró-coagulantes (V, VII, X e protrombina) e anticoagulantes (proteína C, proteína S e antitrombina), deficiência de vitamina K e defeitos qualitativos e quantitativos das plaquetas”(MILITAO, *et al.*, 2013).

Hepatite C

A hepatite C (HC) é uma doença hepática inflamatória com grande potencial de cronicidade, afetando cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. Há mais de 10 anos a HC é também considerada como uma doença metabólica à medida que seu curso está relacionado ao desenvolvimento de resistência à insulina e esteatose hepática, portanto ao risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (FERREIRA, *et al.*, 2012).

O vírus da hepatite C (VHC) é um pequeno vírus ARN monofilamentar de senso positivo e encapsulado. Membro do gênero *Hepaciviruse* da família *Flaviviridae* (TORTORA, *et al.*, 2012). Este vírus permanece no fígado em cerca de 85% das infecções, sendo que o VHC pode se instalar em qualquer região do fígado. Nesse vírus existem 7 genótipos ordenados de 1 a 7, sendo que é importante saber o genótipo pois dependendo dele está relacionada com um manejo terapêutico e com taxas superiores e inferiores da resposta virológica sustentada. No Brasil, existem três tipos de genótipos para o vírus da hepatite C, no qual o genótipo 1 predomina. Dentre as principais vias de contaminação temos as que estão relacionadas ao uso de drogas, transfusão de sangue ou hemoderivados, transmissão sexual, transplantes de órgãos de doadores infectados, terapias injetáveis com equipamentos contaminados, exposição ocupacional ao sangue, transmissão perinatal e procedimentos estéticos (como por exemplo, tatuagens e piercings) (BLATT, *et al.*, 2009).

“O diagnóstico histológico da hepatite crônica C baseia-se na presença de infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, geralmente com número variável de plasmócitos e histiócitos, acompanhada por grau variável de atividade periportal (atividade de interface ou necrose em saca-bocados), atividade parenquimatosa (lobular) e fibrose” (BIBLIOTECA VIRTUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O principal método para diagnóstico da hepatite C continua sendo a sorologia para anti-HCV pelo método ELISA, o Western blot ou a análise quantitativa da reação em cadeia da polimerase do RNA do VHC, sendo que a terceira geração do exame, o ELISA 3, tem sensibilidade e especificidade superiores a 95%. Pela alta confiança do exame, o uso de sorologia por outro método, RIBA, só deve ser utilizado em teste de ELISA falso positivo. (STRAUSS, 2001). Constata-se também que a coinfeção com HIV pode influenciar a velocidade de propagação da fibrose hepática, agravando os sintomas da hepatite C (DELGADO 2013).

Devido à baixa fidelidade da RNA polimerase do HCV, o vírus é inerentemente instável dando origem a múltiplos genótipos e subtipos, sendo que essa instabilidade genômica e variabilidade antigênica dificultam o desenvolvimento de uma vacina (KUMAR, *et al.*, 2010).

A proteína E2 do invólucro desses vírus é a região mais variável de todo genoma viral, capacitando as raças virais emergentes de escaparem dos anticorpos neutralizadores (KUMAR, *et al.*, 2010).

Correlações Clínicas

A hepatite C por ser uma doença causada por retrovírus, cuja principal característica é a capacidade de se autorreplicarem dentro das células, ganhando, assim, a qualidade de serem parasitas intracelulares obrigatórios. Eles usam o material genético celular para replicarem novos vírus dentro desta. Quando há um acúmulo desses vírus no citoplasma da célula, ela é lisada e, então, os novos parasitas são liberados no interstício podendo, assim, parasitarem outras células, sendo que as células hepáticas são os principais alvos do vírus da hepatite C (MILITAO, *et al.*, 2013).

Quando não tratada, há um descontrole da replicação viral e conseqüentemente a morte de vários hepatócitos. Quando são destruídas, as células hepáticas parenquimatosas são

substituídas por tecido fibroso, sendo característica da fibrose hepática. Dependendo do tempo, intensidade e da extensão da agressão, esta fibrose pode ser reversível, ou então ela pode progredir e formar septos - fibrose grau 0: ausência de fibrose (fígado normal); fibrose grau 1: expansão portal sem septos; fibrose grau 2: fibrose portal com emissão de septos finos/incompletos; fibrose grau 3: fibrose portal com emissão de septos completos; fibrose grau 4/cirrose: fibrose portal com emissão de septos que formam nódulos no parênquima. Pode causar a síndrome da veia cava, que é a obstrução deste vaso (HEPATOL et al., 2015). Esse processo mórbido quando avançado é conhecido como cirrose hepática.

Nas fases terminais de cirrose hepática tanto pela progressão da cirrose quanto pela ação do vírus da hepatite C o paciente tem mais resistência a insulina (KONDRATIUK, *et al*, 2014). A insulina tem algumas funções no organismo, evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos da sinalização da insulina em principais órgãos.

Efeitos da sinalização da insulina em principais órgãos	
Órgão	Principais efeitos
Fígado	↓Gliconeogênese
	↓Glicogenólise
	↑Glicogênese
	↑Lipogênese
Tecido adiposo	↑Captação de glicose
	↑Lipogênese
	↓Lipólise
Músculo esquelético e cardíaco	↑Captação de glicose

Fonte: Adaptado de FERREIRA *et al.*, 2012.

Além disso, a coinfeção com o vírus HIV pode influenciar a velocidade de propagação da fibrose hepática, agravando os sintomas da hepatite C (DELGADO, 2013). A figura 2 mostra a inter-relação entre esteatose hepática, hepatite e cirrose.

A cirrose pode evoluir para um hepatocarcinoma, que é caracteristicamente agressivo, possuindo um elevado índice de óbito. Deve-se ressaltar que numa cirrose hepática os pacientes têm níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) elevados, porém numa hepatite C esses níveis ficam normais (STRAUSS, 2001).

Segundo estudos o *Helicobacter pylori* apresenta uma alta prevalência em pacientes com DPCF (doença parenquimatosa crônica do fígado). Apesar da elevada frequência de infecção da bactéria em cirróticos não foi possível qualquer inferência sobre seu efeito

etiopatogênico na fibrose hepática, contudo pressupõem-se que esse papel está associado a infecção pelo *H. Pylori* no processo de agressão hepatocelular (SILVA, 2003).

Infecções por HBV e HCV representam a maioria da cirrose e câncer de fígado primário em quase todo o mundo, destacando a necessidade de programas de prevenção de novas infecções e fornecer tratamento médico e tratamento para as pessoas já infectadas (PERZ, *et al.*, 2006).

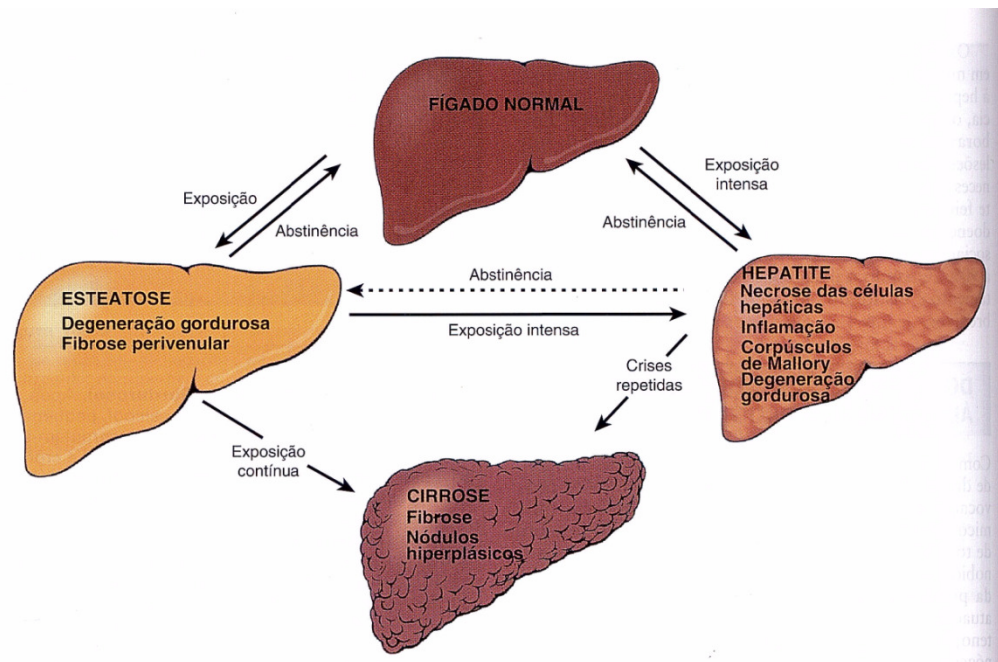


Figura 2. Interrelação entre esteatose, hepatite e cirrose. Adaptado de Robins e Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças

Tratamento

O método de tratamento da hepatite C crônica visa controlar a progressão da doença por meio da inibição da replicação viral, reduzindo a atividade inflamatória e impedindo a evolução para cirrose ou carcinoma hepatocelular (STRAUSS, 2001; TOSHIKUNI, *et al* 2014). Dentre as estratégias terapêuticas utilizadas para tratar e eventualmente prevenir complicações relacionadas com o fígado, a antiga terapia padrão era somente com Interferon Peguilado e Ribavirina (terapia dupla), o que induz uma resposta virológica sustentada (RVS). No caso dos pacientes com genótipo 1 infectados, essa RVS foi 25% e 69% nos pacientes infectados com genótipos 2 e 3 (TOSHIKUNI, *et al* 2014). Devido à baixa eficácia terapêutica aliada a importantes efeitos colaterais, esses medicamentos encontram indicações e contra-indicações específicas (STRAUSS, 2001). Atualmente, pelo fato de o genótipo 1 ter

uma baixa RVS, utiliza-se uma terapia tripla com os novos fármacos inibidores de proteases como o Boceprevir e o Telaprevir que, juntamente com a terapia dupla, permitiu um aumento das taxas de RVS e uma redução na duração do tratamento (ASSELAH, et al., 2010). Esses fármacos inibem a enzima protease serina NS3 do vírus da hepatite C, agindo diretamente sobre o vírus (ASSELAH, *et al.*, 2010).

A suplementação de cadeia ramificada de aminoácidos, a melhoria da resistência insulina e a utilização de β bloqueadores para hipertensão portal pode também reduzir as complicações relacionadas ao fígado (TOSHIKUNI, *et al.*, 2014).

Atualmente têm sido testados novos medicamentos como o daclatasvir (um inibidor de NS5A), asunaprevir (um inibidor de protease NS3) e beclabuvir (um inibidor não nucleosídeo NS5B). Esses 3 medicamentos são dados em conjunto para os pacientes e uma alta resposta virológica sustentada foi alcançada nos pacientes que tinham uma infecção crônica de HCV genótipo 1 (POORDAD, *et al.*, 2015). Deve-se ressaltar que no Brasil no novo protocolo de tratamento escrito em 2015, recomenda-se uma combinação de 3 medicamentos: Daclatasvir, Simeprevir, Sofosbuvir.

CONCLUSÃO

O vírus da hepatite C é, juntamente com o uso abusivo de álcool, a maior causa de problemas crônicos no fígado. O vírus causa inflamação e danos no fígado, que ao longo de décadas pode ocasionar a cirrose e o carcinoma hepático. Observa-se que a incidência de hepatite C pode ser reduzida pelo rastreamento adequado de doadores de sangue, além de ações que incentivem o diagnóstico precoce, bem como as demais medidas preventivas desenvolvidas na transmissão da doença. Essas medidas, somadas ao aperfeiçoamento e a descoberta de novos medicamentos pode-se melhorar a eficácia do tratamento e consequentemente avançar na melhoria da qualidade de vida da população acometida pela doença. Destaca-se ainda a recente utilização da terapia tripla em seu tratamento com resultados bastante promissores. Além disso, novos avanços terapêuticos têm sido observados com possibilidade de tratamento de medicação oral a ser implantada em breve, proporcionando importante impacto no prognóstico da doença. Portanto, à medida que a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos da doença progride, e novas possibilidades

terapêuticas são desenvolvidas, vislumbramos um melhor manejo clínico da doença com melhores resultados terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

ALBILLOS, Augustín; GARCIA-TSAO, Guadalupe. Classification of cirrhosis: The clinical use of HVPG measurements. **DiseaseMarkers**. v.131(3). Pág. 121–128. Novembro 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826926/>. Acesso em: 10.mai.2015.

ALVES, Vanessa da Silva, et al. Estado nutricional, perfil lipídico e HOMA-IT no pós transplante hepático. **NutricionHospitalaria**. v.29, n05, Pág. 1154-1162, 2014. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/88334/000912620.pdf?sequence=1>. Acesso em: 30.abr.2015.

ASSELAH Tarik, *et al.* Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. **LiverInternational**. v.30,n.9,Pág. 1259-1269. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071938/>. Acesso em: 30.abr.2015.

BATALLER R.GINES P. **Cirrhosis of the liver**. ACP Medicine.2008:1-12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964095>. Acesso em: 19.abr.2015.

BIBLIOTECA VIRTUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf. Acesso em: 10.abr.2015.

BLATT, CR, *et al*, **Tratamento da hepatite C e qualidade de vida**. **Revista Brasileira de Farmácia**. 90(1) pág. 19-26. 2009. Disponível em: http://www.rbfarma.org.br/files/pag_19a26_177_tratamento_hepatite.pdf. Acesso em: 30.abr.2015.

DANGELO, José Geraldo; FATTINI, Carlo Américo. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**. 3. Edição. São Paulo: Atheneu, 2011.757p.

DELGADO, Camila. Perfil de pacientes com cirrose relacionada à hepatite c crônica submetidos a tratamento com interferon peguilado e ribavirina: resultados de um centro de

referência do sul do país. Nov 2013. Disponível em:
http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/96058?locale=pt_BR. Acesso em: 24.abr.2015

DEVLIN, Thomas M. **Manual de Bioquímica: com correlações clínicas**. 7a edição. São Paulo: Blucher, 2011. 1252p.

DUVAL, F, et al. Liver fibrosis and mechanisms of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune response. **International Journal of Inflammation**. V.2015, n.2015, 14 pág. 2015. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411506/>. Acesso em 24.abr.2015

FERREIRA, Raquel, et al. Hepatite C crônica, uma doença metabólica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. v. 1, n2, pág. 80-92, 2012. Disponível em:
<http://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/3278>. Acesso em: 30.abr.2015.

GIELING, R. G, et al., Fibrosis and cirrhosis reversibility-molecular mechanisms. **ClinLiverDis**, v.12, n. 4, p. 915-37, Nov 2008. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984474>. Acesso em: 19.abr.2015.

GYTON, Arthur C; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Medica**. 12a edição. Rio de Janeiro. Elsevier. 2011. 1151p.

KONDRATIUK, LO, *et al*. Influence of cryoglobulinemic syndrome and insulin resistance on the progression of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. jan-fev. 2014. **LikSprava**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908968> Acesso em: 30.fev.2015.

KUMAR, Vinay, et al. Robins e Cotran. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**: 8edicao. Rio de Janeiro. Elsevier, 2010. 1458p.

LÓPEZ, Mario ; LAURENTYS-MEDEIROS, J. **Semiologia Médica As Bases do Diagnóstico Clínico**. 5ª ed., Rio de Janeiro: Revinter, 2004. 1233p.

MILITAO, Isabel, *et al*. Sepsis e disfunção múltipla de órgãos na cirrose hepática. **GE jornal Português de Gastreenterologia**. Vol 20. N3. Pag 103-111. Maio-junho2013. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872817812001464>. Acesso em: 30.abr.2015.

PERZ, Joseph F, *et al.* The contributions of hepatitis B virus and hepatitisC virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. **JournalofHepatology**. Vol 45. N. 4. Pag 529-538. Outubro 2006.Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827806002972>. Acesso em: 30.abr.2015.

POORDAD, Fred, *et al.* Fixed-Dose Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, and Bechabuvir for Noncirrhotic patients with HCV Genotype 1 infection. **JAMA**. Vol. 313 n. 17.Pag1728-1735. Maio de 2015. Disponível em: <http://jama.jamenetwork.com/article.aspx?articleid=2281704&#Introduction>. Acesso em: 30.abr.2015.

SILVA, Marcos Clarencio B., *et al*, Prevalência e evidência etiopatogênica do *Helicobacterpylori* na doença parenquimatosa crônica de fígado. **Revista de ciências medicas e biológicas**. v.2, n1,pag133-139.2003. Diponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4261>. Acesso em 30/04/2015.

STRAUSS, Edna. Hepatite C. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**. Vol 34.n1.Janeiro,fevereiro2001.Disponivelem:http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003786822001000100011&script=sci_arttext . Acesso em 14.mai.2015.

TORTORA, Gerard J; *et al.* **Microbiologia**. 10. ed., Porto Alegre: Artmed, 2012. 934p.

TOSHIKUNI N, *et al* Hepatitis C-related liver cirrhosis - strategies for the prevention of hepatic decompensation, hepatocarcinogenesis, and mortality. **Word JournalofGastroenterology**. Vol 20 N.11. pag 2876-2887. Marco 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24659879>. Acessoem 04.abr.2015.

WESTBROOK,Rachel H ; DUSHEIKO,Geoffrey. Natural History of hepatitis C. **Journal of Hepatology** Vol 61. N. 1. Pag 558-568. 2014. Dispoível em: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(14\)00481-4/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)00481-4/fulltext). Acesso em 10/05/2015.

AGRADECIMENTOS

Ao nosso orientador Dr. Walter Manso Figueiredo, pela valiosa orientação que nos auxiliou na escolha de nosso tema.

Agradecemos também à professora Cristiane C. Caetano pelas importantes sugestões que nos ajudaram a enriquecer nosso trabalho.

Por fim agradecemos ao Dr. Eduardo Charbel Honain, um profissional que trabalha com cirrose hepática causada por hepatite C, que nos recebeu em seu trabalho e mostrou referências para a procura de nosso tema, além de nos passar um pouco de sua experiência.