CONSEQUÊNCIAS E AGRAVOS DA INFECÇÃO PELA HEPATITE C EM IDOSOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA



Lucas Gabriel Calabrez Barbosa[1]
Bruna Andrade Pereira[1]
Isabela Ranieri Sillos[1]
Bruno José Mendes Rezende[1]
Rafaela Gonçalves Moreira[1]
Otávio Alves Machado[1]
Luiza Oliveira de Faria[1]
Ester Cristina de Souza Almeida[1]
Micaella de Paula Marinho[1]
Vanessa Carolina Barbosa Soares[1]
Sabrina T Reis[2].

1 Faculdade Atenas Passos MG
2 Autor correspondente
Avenida dos Expedicionários, 1821, Novo Mundo, Passos - MG
sasareis@gmail.com

Artigo Original

Os autores declaram que não possuem conflito de interesse.
Os autores declaram que a pesquisa não teve financiamento para sua realização.

Resumo

Introdução*: A hepatite C é causada pelo vírus VHC, sendo classificada como uma das principais causas de doença hepática crônica. Tem como principais fatores de risco a transfusão sanguínea, uso de drogas, transplante, hemodiálise e a relação sexual. O diagnóstico pode ser feito por meio da detecção de anticorpos anti-VHC, e muitas vezes é revelado em exames ocasionais devido a fase assintomática. Por isso, muitos pacientes apresentam os sintomas tardiamente, já na velhice, fase em que há o declínio da resposta imunológica, metabolismo celular e da circulação sanguínea, e assim, as defesas imunológicas são incapazes de eliminar o vírus espontaneamente. Como a prevalência em pacientes acima de 60 anos é alta, o objetivo deste estudo foi verificar as consequências e agravos da infecção da hepatite c em idosos, bem como suas formas de diagnóstico e tratamento, mediante uma revisão de literatura.* **Revisão da literatura:** *Como a prevalência de hepatite é maior em idosos, há maior suscetibilidade ao desenvolvimento de complicações hepáticas e extra-hepáticas. A patogenicidade da hepatite C está relacionada principalmente com a idade e qualidade da resposta imunológica do paciente, mas outros fatores como uso de bebidas alcóolicas e sexo do indivíduo também contribuem. Quando a infecção por hepatite C está instalada, pode desenvolver a nível hepático, fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular. A nível sistêmico, pode afetar os glomérulos, Sistema Nervoso Central, contribuir para o desenvolvimento de diabetes melitos do tipo II, doenças cardiovasculares e neoplasias que são intensificadas pelo fator idade.* **Conclusão:** *Sendo os idosos, a faixa etária mais afetada pela hepatite C, é de suma importância compreender as complicações hepáticas e extra-hepáticas para um tratamento mais eficiente e consequentemente proporcionar uma melhor qualidade de vida para esses pacientes. Para isso, são necessários novos estudos, a fim de conhecer melhor a prevalência da hepatite C na população, além de seus efeitos, tratamentos, bem como todas as possíveis consequências relacionadas à cronicidade dessa infecção.*
Palavras-chaves: hepatite c, infecção, idosos

Abstract

Introduction*: Hepatitis C is caused by the HCV virus, being classified as one of the main causes of chronic liver disease. Its main risk factors are blood transfusion, drug use, transplantation, hemodialysis and sexual intercourse. Diagnosis can be made by detecting anti-HCV antibodies, and is often revealed on occasional exams due to asymptomatic phase. Because of this, many patients experience symptoms late in old age, when the immune response, cellular metabolism, and blood circulation decline, and immune defenses are unable to eli-*

minate the virus spontaneously. As the prevalence in patients over 60 years old is high, the objective of this study was to verify the consequences and worsening of hepatitis c infection in the elderly, as well as its diagnosis and treatment, through a literature review. **Literature review***: As the prevalence of hepatitis is higher in the elderly, there is greater susceptibility to the development of hepatic and extrahepatic complications. The pathogenicity of hepatitis C is mainly related to the age and quality of the patient's immune response, but other factors such as alcohol use and gender also contribute. When hepatitis C infection is installed, it can develop liver disease, fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. At the systemic level, it can affect the glomeruli, Central Nervous System, contribute to the development of type II diabetes mellitus, cardiovascular disease and neoplasms that are intensified by the age factor. Conclusion: Being the elderly, the age group most affected by hepatitis C, it is very important to understand the hepatic and extrahepatic complications for a more efficient treatment and consequently provide a better quality of life for these patients. For this, further studies are needed in order to better understand the prevalence of hepatitis C in the population, as well as its effects, treatments, as well as all possible consequences related to the chronicity of this infection.*

Keywords: hepatitis c, infection, elderly

Introdução

Hepatite C é uma doença causada por vírus, que leva o fígado a inflamações. Desde o isolamento do material genético de vírus causador (HCV), esse tipo de hepatite vem sendo considerada como uma das principais causas de doenças hepáticas crônicas em todo o mundo. Quanto aos fatores de risco para infecção pelo HCV, diversos estudos prospectivos ou retrospectivos apontam que os principais são: transfusão sanguínea e hemoderivados de doadores não testado para anti-HCV, transplante de órgãos de doadores infectados, uso de drogas injetáveis, hemodiálise, exposição ocupacional ao sangue de contaminados (como em acidentes perfuro cortantes), transmissão perinatal e transmissão sexual. A determinação da história natural da Hepatite C é difícil, pela escassez de estudos, imprecisão dos dados sobre a época de contaminação, e existência de fatores de confusão, como o ambiente, etilismo, outras infecções e fatores imunológicos dos indivíduos. Em estudos retrospectivos, a estipulação para desenvolvimento de hepatite crônica variou de 10 a 13 anos, de cirrose 21 anos e de carcinoma hepatocelular de 29 anos[1]. Uma grande proporção de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus nos EUA tem agora cerca de 50-70 anos e viveu com a infecção pelo VHC por cerca de 25-45 anos [2]. O aumento da duração da infecção pelo HCV tem sido acompanhado por um aumento da incidência de doença hepática e suas sequelas. Durante a evolução natural da infecção pelo HCV, espera-se que pelo menos um terço das pessoas infectadas pelo vírus evolua para fibrose avançada e cirrose; e entre aquelas com cirrose, cerca de 3 a 5% ao ano desenvolvam cirrose descompensada e/ou câncer hepático.[3] O diagnóstico de hepatite C pode ser feito por meio da detecção de anticorpos contra o VHC (anti-VHC)[4], mas a simples presença do vírus não distingue a fase da infecção ou se trata de cicatriz imunológica, possibilitando achados de falsos positivos[5]. Para confirmação do diagnóstico, pode ser feita investigação do material genético do vírus através de técnicas de biologia molecular (VHC-RNA) com técnica relacionada à reação em cadeia da polimerase (PCR). Um diferencial para estabelecer o diagnóstico é a observação de sintomas como icterícia[6]. Em casos de hepatite crônica a realização de biópsia hepática é importante para o estadiamento e elaboração de um plano terapêutico, mas não é usado como forma de diagnóstico. Geralmente, a infecção possui fase assintomática e o diagnóstico é feito por exames ocasionais[5]. A maioria dos indivíduos não sabem que possuem a infecção pelo vírus da Hepatite C, sendo comum os mesmos descobrirem a infecção através de uma doação de sangue ou pela realização de exames de rotina, ou quando aparecem os sintomas de doença avançada do fígado. Esse fato contribui para que a infecção do HCV leve várias décadas. Já é esperado que as sequelas clinicas sejam maiores em pacientes idosos; alguns estudos analisaram o impacto da idade

e suas associações com os desfechos clínicos da Hepatite C,a conclusão foi que idades mais avançadas (maior ou igual a 65 anos) estavam relacionadas a riscos maiores de complicações, como cirrose, câncer hepático e até morte. Assim sendo, a infecção pelo vírus da hepatite c em idosos é mais preocupante, uma vez que a prevalência da infecção crônica está aumentando em pessoas dessa faixa etária. Entretanto, estudos de patogênese, diagnostico, efeitos e tratamentos, quanto à hepatite c em idosos são, ainda, escassos. O objetivo do estudo é verificar as consequências e agravos da infecção da hepatite c em idosos, bem como suas formas de diagnóstico e tratamento, mediante uma revisão de literatura.

Materiais e Métodos

O estudo foi baseado em uma revisão de literatura, quanto ao tema chave "hepatite c e idosos". Para a busca de estudos acerca do tema foi realizado uma busca nas bases Pubmed, BVSalud, Scielo e Google Schoolar, no mês de junho de 2019. Para a base BVSalud, foi utilizado para busca os descritores "hepatite c AND idosos, para a base Pubmed, Scielo e Google Schoolar, foi utilizado "hepatitis c AND older". Foram incluídos trabalhos na língua portuguesa e inglesa, e excluídas as demais línguas. Além disso, foi acessado o site da Organização Mundial da Saúde para atualização de informações, no mesmo período de 2019.

Impacto da Idade

Estima-se que 1,8% de toda a população dos EUA tenham sido expostas ao HCV 8, cerca de 70% desses nasceram entre 1945 e 1964, a maioria sendo infectada entre 1970 e 1990, quando a incidência de novas infecções pelo HCV atingiu o pico [9] . Entretanto, nas últimas décadas, os novos casos de infecções pelo vírus da hepatite c diminuíram, graças a novas medidas de triagem e testes de sangue doado e, fornecimento de serviços abrangentes de redução de danos a pessoas fazem uso de drogas injetáveis, incluindo equipamentos de injeção estéreis, segundo a Organização Mundial de Saúde. Em países como Turquia, Espanha, Itália, Japão e China, a maioria dos infectados pelo HCV estão acima dos 50 anos, o que pode indicar maior risco de infecção em um passado distante [10.] Quanto ao Brasil, os estudos que avaliam a prevalência de HCV são escassos, devido à grande área geográfica brasileira, e suas variações demográficas/sociais/culturais; desse modo, os estudos de prevalência existentes são geralmente pouco precisos, pois englobam áreas ou populações mais restritas do Brasil. Entretanto, dados levantados pela Sociedade Brasileira de Hepatologia revelou que dos 1.173.406 doadores de sangue avaliados, 14.527 (1,23%) foram reativos para o anti-HCV[11].Outro estudo, em 1998, revelou prevalência de 1,42% de positividade para o anti-HCV em 1049 residentes do município de São Paulo 12, houve pico de 3,8% observado na faixa etária entre 50 e 59 anos [12.] A maior prevalência de hepatite C observada após os 50 anos de idade sugere, como já dito e abordado, uma infecção em um passado distante, sendo possível um deslocamento gradual entre as faixas etárias, com tendência de a maioria dos casos se concentrar entre os idosos. Como a duração da infecção nesse grupo de pacientes é maior, a incidência de complicações hepáticas (bem suas sequelas) e complicações extra-hepáticas também é maior. A infecção pelo vírus da hepatite c é crônico, logo, não leva a alterações apenas hepáticas, mas também sistêmicas. Estudos indicam risco aumentado para diabetes, complicações renais, alterações cardiovasculares, comprometimento neuropsicológico/neurocognitivo, e outros tipos de cânceres (ex. câncer anal, pancreático e linfomas de células B) entre os pacientes idosos.[13] Características associadas ao envelhecimento estão associados à maiores riscos de desenvolvimento de doenças hepáticas no contexto da infecção por HCV. Entre essas características estão redução do fluxo sanguíneo hepático, capacidade funcional das mitocôndrias reduzidas, alterações e comprometimento do sistema imunológico com o avanço da idade, e aumento das possibilidades de aparecimento de câncer, devido à diminuição da capacidade das células de reparar o DNA "defeituoso". [13]

Efeitos Hepáticos

A Hepatite C é caracterizada por uma resposta inflamatória persistente, levando à fibrose, cirrose e até mesmo ao carcinoma hepatocelular (CHC). Estudos[21] mostram que o tratamento concomitante de antivirais de ação direta (DAAs) juntamente a agentes anti-inflamatórios e hepatoprotetores com efeitos anti-HCV seria um regime terapêutico promissor para os pacientes. Ademais, HCV mostrou-se importante

devido sua alta capacidade de lesão hepática de forma ardilosa e progressiva nos indivíduos por ela infectados. A cirrose pode ser decorrente da infecção por hepatite c na qual a indicação mais comum de tratamento é o transplante hepático em busca de proporcionar uma sobrevida ao paciente, porém ainda apresenta altos índices de reinfecção por hepatite, o que reduz essa sobrevida em comparação aqueles que sofreram o processo da cirrose mas sem estarem infectados pelo HCV[22] Dentro dos efeitos hepáticos, acarretados pela hepatite c e a produção de radicais livres, encontra-se o carcinoma hepatocelular (CHC). Segundo dados levantados pelo Sistema Único de Saúde a incidência de CHC primário no fígado foi de 2,07/ 100.000 habitantes. Dentre estes, a idade média apresentada foi de 57,7 anos. Assim, o desenvolvimento de CHC é maior em idosos do sexo masculino que apresentam infecção por HCV podendo coexistir a infecção por Hepatite B ou ainda soma-se ao risco dos que já apresentam cirrose ou fibrose hepática avançada facilitando o desenvolvimento de CHC.[23]

Efeitos Extra-Hepáticos

Relação do VHC com o SNC

Pesquisas apontam que grande parcela da população infectada pelo vírus da hepatite C (VHC) são indivíduos com idade entre 50-70 anos, apresentando uma vivência da infecção viral dentro de 25-45 anos[2]. Esse prolongado período de duração da infecção pelo (VHC) tem apresentado um aumento na incidência de doença hepática e principalmente alterações neurológicas, podendo afetar o Sistema Nervoso Central (SNC). Avaliando os portadores crônicos com o (VHC), foi analisado que apenas 15% dos pacientes que possuíam o vírus da hepatite C apresentaram sintomas neurológicos, os outros 74% apenas sintomas extra-hepáticos24’25,26. Dentre as pesquisas destaca-se casos de encefalopatias crônicas evolutivas com sintomas de demência e manifestações epilépticas, hidrocefalia de pressão normal e doença encéfalo vascular isquêmico 27, 28,29,30, não concluiu o efeito direto do (VHC) com o SNC, mas alguma possível relação. Já em caso de encefalomielite progressiva com rigidez generalizada, o RNA viral foi encontrado no tecido cerebral após necropsia, demonstrando um tropismo pelo SNC e também podendo relacionar o (VHC) com ação no SNC31. Outro relato foi o vírus da hepatite C apresentar efeitos neuropsicológicos e neurocognitivos[32,] sendo os pacientes infectados mais velhos um caso que requer mais cuidado, pois na fase idosa o organismo está mais propenso a desencadear a perda da imunidade e queda da ação do metabolismo. Nesse quadro, estudos apontaram que em idosos com sintomas mais avançados o (VHC) pode alterar a neurotransmissão serotoninérgico e dopaminérgico, apresentando sintomas depressivos e fadiga[33’34]. Associou-se também o comprometimento cognitivo, havendo um grau de neurocognição prejudicada.

DMII

Vários estudos apontam que há uma significativa associação da infecção por vírus da hepatite C (VHC) com as anormalidades glicêmicas, incluindo diabetes mellitus (DM) e resistência à insulina, mostrando desfechos negativos em relação ao fígado [35]. Em comparação dos indivíduos infectados com os não pelo vírus, um estudo longitudinal apontou um aumento de 11 vezes para o desenvolvimento de DM, naqueles já acometidos por VHC[36.] Já em pessoas com idade superior a 39 anos, o risco teve aumento em quase quatro vezes mais, [37] fato que destaca os idosos com VHC, sendo mais suscetíveis ao desenvolvimento. É sabido que a etiologia do DM tem face em múltiplos fatores, embora alguns colocam o VHC como um candidato potencializador à maior resistência à insulina por fatores metabólicos, efeito direto na cascata de sinalização de insulina das células hepáticas[38], bem como na funcionalidade das beta pancreáticas[39], com estudos apresentando que a depuração do agente infeccioso melhoraria as funções, como também a expressão hepática do substrato de receptor de insulina (IRS1 / 2)[40]. Urge enfatizar, assim, que pessoas de idade avançada, hospedeiras do vírus, podem ter o início do DM como resultante dos impactos consequentes do VHC e do aumento da adiposidade visceral, próprio desse ciclo de vida [13].

Hepatite C e doenças cardiovasculares

Indivíduos com infecções causadas pelo vírus da Hepatite C (VHC) apresentam um risco aumentado de morbidade e mortalidade relacionadas às doenças cardiovasculares. É o que aponta uma meta-análise[41] realizada por pesqui-

sadores da Universidade de Palermo, que teve como objetivo avaliar sistematicamente a relação do risco cardiovascular e a infecção pelo VHC. Tal revisão bibliográfica se justificou pelo fato de que muitos estudos sobre as implicações da infecção pelo VHC no risco cardiovascular já foram realizados, no entanto, estes chegaram a conclusões ambíguas. Com relação ao aumento do risco cardiovascular em pacientes idosos com infecção pelo VHC, Reid, M. et al. salienta que

"*a contibuição do envelhecimento para níveis lipídicos e, portanto, para as doenças cardiovasculares (DCV) no contexto dos efeitos diretos da infecção pelo VHC e da inflamação sistêmica associada ao VHC acrescenta alguma incerteza sobre se a infecção pelo VHC está associada a um risco aumentado de DCV em comparação àqueles sem infecção pelo VHC.*" [13]

Na meta-análise publicada no Gastroenterology, em 2016, foram identificados 20 estudos que apontaram aumento do risco de doenças cardiovasculares em pessoas com infecção pelo VHC. Foram considerados pelos pesquisadores três aspectos fundamentais, a saber: mortalidade cardiovascular, aterosclerose carotídea e eventos cerebrocardiovasculares. A mortalidade cardiovascular relacionada à infecção pelo VHC foi calculada a partir dos resultados de três estudos de coorte que acompanharam 68.365 pessoas e nos quais foram registrados 735 óbitos. A estimativa reunida indica um aumento de 65% no risco de morte decorrente de causas cardiovasculares em pessoas com VHC. A prevalência da aterosclerose carotídea subclínica foi medida pela presença de placas carotídeas e foi calculada a partir de nove estudos de caso-controle, combinando dados de 9.083 pessoas, das quais 1.979 apresentavam placas na artéria carótida. As estimativas reunidas evidenciaram que pessoas com infecção pelo VHC tinham aproximadamente duas vezes mais chances de vir a apresentar placa na artéria carótida. No entanto, tais análises mostraram que o impacto da correlação da infecção pelo VHC e a presença de placas carotídeas foi afetado diretamente pelo tabagismo.Já o impacto da infecção pelo VHC sobre a incidência de eventos cerebrocardiovasculares (ECCV) foi calculado a partir de oito estudos, conciliando dados de 390.602 pessoas e 18.388 ocorrências de ECCV, incluindo acidente vascular cerebral (AVC). A infecção pelo VHC aumentou o risco de qualquer ECCV em 30%. Cabe salientar que o efeito foi semelhante quando a análise restringiu-se apenas ao AVC, no qual evidenciou um aumento de 35% do risco. O estudo ressalta ainda que a associação da infecção pelo VHC apresentou-se significativa em populações com maior prevalência de fatores de risco cardiovascular, Diabetes Melitus ou hipertensão. Portanto, considerando a citada revisão bibliográfica pode-se concluir que as evidências disponíveis são suficientes para concluir que a infecção pelo VHC aumenta o risco cardiovascular, incluindo os riscos de aterosclerose carotídea subclínica, eventos de CCV e mortalidade cardiovascular. Com relação à temática dos idosos não foram encontrados estudos sobre o aumento do risco cardiovascular associado à infecção pelo VHC em idosos.

Infecção por HCV e malignidades

A maior parte dos estudos associa a infecção pelo HVC com hepatocarcinoma, poucos examinam uma relação da Hepatite C com malignidades diferentes de CHC (hepatocarcinoma). Houve uma relevante linha de pesquisa buscando evidências patogênicas da hepatite C, relacionando as proteínas virais com as do hospedeiro. Verificou-se que determinadas proteínas do VHC seriam capazes de sinalizar o início de processos celulares, como proliferação, diferenciação ou apoptose [4]. Além do aparecimento do VHC em células de defesas do sangue periférico, foram encontradas faixas negativas de RNA- VHC em células hematopoiéticas, indicadas como local extra-hepático [4], o que pode estar relacionado com malignidades em tecidos diferentes do fígado. Foram encontrados indícios de um possível aumento das chances de alguns tipos de malignidades, como câncer do ducto-biliar, cancro pancreico, câncer anal, câncer de pele não epitelial não melanoma, síndrome mielodisplásica, linfoma difuso de grandes células B e câncer bucal [42]. A atenuação do risco de cânceres não relacionados ao câncer de fígado primário, mesmo que pequena, pode evidenciar que a infecção do HCV promove de maneira direta a oncogênese. Entretanto, alguns hábitos de vida, que são fatores de risco para infecção do HCV e próprios do paciente, como o alcoolismo, podem influenciar como variáveis de confusão. Além disso, pacientes infectados pelo HCV, com mais de 65 anos, podem ter um risco maior de malignidades não-CHC, comparando com pacientes não infectados pelo HCV que tenham 65 anos ou mais [13].

Tratamentos e Tarapias

A hepatite C aguda, especialmente na forma sintomática, leva a um quadro de pele amarelada, condição essa conhecida como icterícia. Tal condição tem um alto índice de evolução para as formas crônicas fazendo-se necessário assim um devido tratamento que se dá com a utilização de determinados fármacos antivirais como o interferon (IFN) e a ribavirina[43]. A finalidade dessa terapia antiviral é a redução do risco de morbidade e mortalidade que se associa à infecção crônica da doença e consequentemente eliminar o vírus do organismo. Dessa forma, com a terapia antiviral procura-se reduzir a detecção do vírus da hepatite C (HCV) no soro do indivíduo até que essa detecção se torne ausente após o fim do tratamento[44]. O fármaco pioneiro no tratamento da hepatite C foi o interferon alfa (IFN-α) sendo que seu uso começou a se dar no começo dos anos 1990. Em meados da mesma década, percebeu-se que um medicamento análogo da guanosina, a ribavirina, tendo administração diária por via oral, fazia com que as taxas de resposta virológica sustentada aumentassem. E atualmente, existe uma classe de interferons alfa chamados de pequilados (IFN-Peq) que foram criados com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento com diminuição dos efeitos colaterais aumentando assim a aderência dos indivíduos portadores da condição à terapêutica estabelecida[45]. No Brasil, o Ministério da Saúde instituiu, como política de saúde pública, o fornecimento da combinação desses fármacos para o tratamento da hepatite C. Como ação do Sistema Único de Saúde (SUS), existem esforços significativos e destinação de recursos para esse fim[44]. Quando a escolha terapêutica se dá com a administração de Interferon, alguns estudos apontaram uma eficácia em cerca de 50% dos casos. Já com a utilização combinada dos dois fármacos citados os percentuais de eficácia tendem a aumentar[43]. Em relação à escolha do esquema terapêutico não existe um consenso. Entretanto, no que tange à duração do tratamento, entende-se necessário a utilização do medicamento de três até seis meses após surgirem os primeiros sintomas[43]. Quando forem detectados marcadores do VCH, tanto o anti-VHC quanto o RNA-VHC, mesmo que essa detecção se dê por um período de tempo maior que seis meses, mas sem aumento concomitante de transaminases ou história sugestiva de hepatite aguda, entende-se que não se tem um quadro de hepatite crônica. E aos pacientes com níveis normais de ALT, a biópsia ou tratamento não é uma indicação terapêutica. Existem poucas pesquisas que tiveram como alvo tais casos e essas pesquisas não conseguiram atingir um grau de convencimento adequado, sendo pouco eficazes ou mesmo muito exagerados no processo com o uso do Interferon[46]. Os principais tipos de interferon utilizados para o tratamento da hepatite C são o IFN α2b e α2a sendo também a utilização do IFNβ, o linfoblastóide e o IFN consensus alternativas possíveis. Quanto a sua eficácia, percebeu-se que o IFN α2b e α2a são eficazes nas doses de 3 a 10MU[47]. Entretanto, como foi comprovada uma limitação na eficácia da monoterapia com o IFN, outros medicamentos antivirais têm sido utilizados no tratamento da hepatite C, seja como monoterapia, ou como associação ao IFN. A ribavirina, por exemplo, é um nucleosídeo análogo da guanosina e fabricado de forma sintética. Ela provoca uma diminuição da concentração de transaminases. Entretanto, não apresentou bons resultados em relação a alteração dos níveis de RNA-VHC após ter sido utilizada durante 12 meses[48]. O interferon e a ribavirina possuem além de uma ação antiviral também uma ação imunomoduladora. Isso quer dizer ambos os medicamentos apresentam uma ação de regular a resposta imunológica no processo de eliminação do vírus do organismo. Também a timosina alfa 1 apresenta uma ação imunomoduladora, pois estimula certas células da resposta imune do indivíduo. Entretanto, a utilização clínica isolada de timosina não apresentou eficácia contra o VHC, embora sua associação com o interferon tenha apresentado resultados mais animadores[49].

Conclusão

A infecção pelo vírus da hepatite c já é considerada uma das principais causas de complicações hepáticas crônicas no mundo. Estudos indicam que indivíduos com idade mais avançada sejam os mais afetados por tal infecção. A longo prazo, o vírus pode causar consequências hepáticas danosas ao indivíduo, e, apesar de não estar muito claro, alguns estudos sugerem também complicações não apenas hepáticas. Desse modo, o impacto da idade mais avançada nessas complicações, hepáticas ou não, deve ser compreendida mais afundo. Para isso, são necessários novos estudos, a fim de conhecer melhor a prevalência da hepatite c na popula-

ção, seus efeitos, tratamentos, bem como todas as possíveis consequências relacionadas à cronicidade dessa infecção. Como a proporção de pacientes mais idosos com VHC está maior, esses estudos devem dar uma atenção maior a essa parcela populacional.

Referências Bibliográficas

1- KIYOSAWA, K et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. [Matsumoto]: Hepatology, 1990. p.671-675.

2- DENNISTON M, Maxine et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. [Atlanta]: Ann Intern Med., 2014. p.293–300.

3- ALTER JAMES, Harvey. SEEFF B, Leonard. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. [Maryland]: Semin Liver Dis, 2000. p.17–35.

4- STRAUSS, Edna. Hepatite C. [Minas Gerais]: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2001. p.69-82.

5- SILVA LISBOA, Alessandro et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. [São Paulo]: Rev Bras Clin Med, 2012. p.206-218.

6- GHANY G, Marc et al. Diagnoses, management, and treatment of hepatitis C: un update. [Bethesda]: Hepatology, 2009. p.1335-1374.

7- EL-SERAG B, Hashem et al. Epidemiology and outcomes of hepatitis C infection in elderly US Veterans. [Texas]: J Viral Hepat., 2016. p.687–696.

8- ARMSTRONG L, Gregory et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. [Atlanta]: Ann Intern Med, 2006. p.705–714.

9- REIN B, David et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. [Illinois]: Ann Intern Med. 2012. p.263–270.

10- WASLEY, Annemarie, ALTER J, Miriam. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. [Atlanta]: Semin Liver Dis, 2000. p.1-16.

11- SBH. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. GED. 1999; 18:53-58.

12- FOCACCIA, Roberto et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. [São Paulo]: Braz J Infect Dis. 1998. p.269-284.

13- REID, Michael et al Hepatitis C virus infection in the older patient. [California]: Infect Dis Clin North Am., 2017. p.827-838.

14- MISSALE, Gabriele et al Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. [Parma]: Journal of Clinical Investigations, 1998. p.706-714.

15- THIMME, Robert et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. [California]: J Exp Med., 2001. p.1395–1406.

16- KATO, Naoya et al. Activation of intracellular signaling by Hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer. [Tokyo]: Hepatology, 2000. p.405-412.

17- YOSHIZAWA, Hiroshi. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. [Hiroshima]: Oncology 2002. p.8-17.

18- LERAT, Hervé et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. [Lions]: Journal of Clinical Investigations, 1996. p.845-851.

19- BAIOCCHINI, Andrea et al. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) modifications in patients with chronic hepatitis C. [Roma]: Scientific Reports, 2019. p.1-5.

20- PESSIONE, Fabienne et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. [Chicly]: Hepatology, 1998. p.1717-1722.

21- LI, Hu et al. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. [Pequim]: World Journal of Gastroenterology, 2018 p.5297-5311.

22- MORAIS, Andre et al. Impacto da hepatite C sobre o consumo de recursos e custos de pacientes com cirrose hepática no SUS. [Minas Gerais]: J Bras Econ. Saúde, 2015. p.116-121.

23- ANTÔNIO GOMES, Marcos et al. Dentro dos efeitos hepáticos, acarretados pela hepatite c e a sua Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. [São Paulo]: Revista da Associação Médica Brasileira, 2013. p.514-524.

24- COHEN, P. Les manifestations extra-hépatiques du virus de l'hepatite C. Press Med, 2000. p.209-214.

25- RIPAULT PIERRE, Marie et al. Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C: a frequent association?. [Limoges]: Gastroenterol Clin Biol, 1998. p.891-896.

26- CACOUB, Patrice et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum, 1999. p.2204-2212. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735500/

27- FILLIPPINI, D et al. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia: literature review and a case report. [Milano]: Reumatismo, 2002. p.150-155.

28- TEMBL JI et al. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. [Valencia]: Neurology 1999;53:861.

29- HECKMANN, JG et al. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. [Baviera]: J Neurol, 1999. p.486-491.

30- PETTY W, George et al. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed crioglobulinemia. [Minnesota]: Mayo Clin Proc, 1996. p.671-678.

31- BERNADI BICHUETTI, Denis. SOUZA BULLE OLIVEIRA, Acary. Neurologic manifestations of viral hepatitis. [São Paulo]: Rev Neurociencias, 2005. p.133-137.

32- PEERY, William et al. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. [California]: Digestive diseases and sciences, 2008. p.307–321.

33- HASSOUN, Ziad et al. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the Fatigue Impact Scale. [Québec]: Digestive diseases and sciences, 2002. p.2674–2681.

34- FORTON, DM. Altered monoaminergic transporter binding in hepatitis C related cerebral dysfunction: a neuroimmunologial condition?. [Londres]: Gut, 2006. p.1535–1537.

35- MEHTA H, Shruti et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. [Baltimore]: Hepatology, 2001. p.1554.

36- MEHTA H, Shruti et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. [Baltimore]: Hepatology, 2003. p.50–56.

37- MEHTA H, Shruti et al. Association between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus. [Baltimore]: Epidemiologic reviews, 2001. p.302–312.

38- KAWAGUCHI, Yasunori. MIZUTA, Toshihiko. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. [Saga]: World journal of gastroenterology, 2014. p.2888–2901.

39- KAWAGUCHI, Takumi et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. [Kurume]: The American journal of gastroenterology, 2007, p.570–576.

40- KAWAGUCHI, Takumi et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. [Kurume]: The American journal of pathology, 2004. p.1499–1508.

41- Exam 2: Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Observational Studies Gastroenterology, Volume 150, Issue 1, e15 - e16

42- TEIXEIRA, Rosângela et al. Hepatite C: Aspectos críticos de uma epidemia silenciosa. [Rio de Janeiro]: Editora Fiocruz, 2005. p.212.

43- National Institutes of Health. Management of Hepatitis. NIH Consensus Statement Online Mar 24-26, 1997.

44- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 34 de 28 de Setembro de 2007. Dispõe Sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. Diário Oficial da União. 09 out 2007; Seção 1:60.

45- MCHUTCHISON, John. PATEL, Keyur. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients. [California]: Expert Opin on Pharmacother, 2001. p.1307-1315.

46- MARCELLIN, Patrick et al. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. [Clichy]: Hepatology 26, 1997. p.133-136.

47- HEATHCOTE E, Jenny et al. Retreatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. [Ontario]: Hepatology 27, 1998. p.1136-1143.

48- YOUNOSSI M, Zobair. PERRILO P, Robert. The roles of Amantadine, Rimantadine, Ursodeoxycholic Acid, and NSAIDs, alone or in combination with Alpha Interferons, in the treatment of chronic hepatitis C. [Ohio]: Seminars in Liver Diseases 19, 1999. p.95-102.

49- SHIFFMAN L, Mitchell. Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. [Virginia]: Seminars in Liver Diseases 19, 1999. p.25-33.