

Hepatite C aguda no profissional de saúde - revisão a propósito de um caso clínico

Acute viral hepatitis C in the health care worker - review based on a clinical case

Cristina Valente*, Cláudia Fernandes**, Luís Trindade*

RESUMO | O vírus da hepatite C (VHC) representa actualmente uma das causas mais importantes de hepatite crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular.

A hepatite C aguda sintomática manifesta-se em cerca de 10 a 15% dos indivíduos, podendo ocorrer uma resolução espontânea em quase metade dos casos; por outro lado a grande maioria das formas assintomáticas tende a evoluir para a cronicidade.

A transmissão do VHC, seguindo-se a uma picada acidental, constitui uma importante preocupação para os Profissionais de Saúde. A monitorização destes profissionais constitui a melhor forma de avaliar a necessidade do tratamento da fase aguda, de forma a prevenir a evolução para formas crónicas.

Todos aqueles que mantêm um RNA-VHC positivo à 12^a semana após o acidente são potenciais candidatos ao tratamento. Tem sido claramente demonstrado, em vários estudos, o benefício do tratamento da Hepatite C aguda, atingindo-se taxas de cura de 90 a 95%. *GE - J Port Gastroenterol 2010;17:255-261*

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C aguda, profissional de saúde, tratamento.

SUMMARY | Hepatitis C virus infection (HCV) is a major cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Symptomatic acute hepatitis C occurs in only about 10 - 15% and in these individuals spontaneous clearance happens in almost half of the patients; on the other hand the majority of asymptomatic cases progress to chronicity.

HCV transmission following a needle stick is an important threat to health care workers. Monitoring these professionals, is the best way to provide the rationale for treating them in the acute phase in order to prevent chronic evolution. Those patients who have detectable HCV-RNA at week 12 after exposure are potential candidates to treatment.

Several studies have shown that treatment of acute HCV hepatitis is beneficial, achieving rates of success of 90 - 95%. *GE - J Port Gastroenterol 2010;17:255-261*

KEYWORDS: Acute hepatitis C, health care workers, treatment.

*Assistente Hospitalar Graduado em Infeciologia, ** Interna do Internato Complementar de Infeciologia, Serviço de Doenças Infecciosas – Centro Hospitalar de Coimbra (EPE), Coimbra (Director: Dr. A. Vieira); **Correspondência** Cristina Valente; **E-mail:** cristinavalente@chc.min-saude.pt; **Recebido para Publicação:** 16/04/2009 e **Aceite para Publicação:** 05/07/2010.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é uma das causas mais importantes de doença hepática, responsável nomeadamente por hepatite crónica, cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular¹. Estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada por este vírus¹. A hepatite C aguda é habitualmente assintomática e de difícil diagnóstico, ocorrendo as formas sintomáticas em apenas 10 a 15% das pessoas infectadas². Na grande maioria dos casos (55 a 85%), a infecção evolui para formas crónicas²⁻³.

O Profissional de Saúde (P.S.) é infectado por via parentérica e/ou através da exposição mucosa⁴⁻⁵. Neste grupo populacional, a hepatite C, para além das repercussões clínicas descritas, pode ter consequências legais e sociais. O objectivo da vigilância destes profissionais é possibilitar o tratamento adequado no momento certo, evitando a evolução para formas crónicas.

A sua complexidade no que diz respeito aos aspectos epidemiológicos e a cofactores que modificam a evolução tem dificultado, de alguma forma, a sua prevenção e controlo.

Os autores descrevem sucintamente um caso clínico ilustrativo deste problema.

CASO CLÍNICO

MJMP, 22 anos, sexo feminino, aluna de enfermagem, sofreu uma picada acidental a nível do 4^o dedo da mão esquerda com agulha oca, utilizada em doente com hepatite C crónica. Este último, apesar de ter actividade vírica, não tinha indicações para tratamento.

Para além da retirada imediata das luvas, medidas de desinfeção locais e colheitas para anti-HBs (anticorpo de superfície do vírus da hepatite B) (vacinada), anti-VHC (anticorpo para o vírus da hepatite C) e anti-VIH (anticorpo para o vírus da imunodeficiência humana), a profissional de saúde foi aconselhada e orientada para consulta de Virologia, em Hospital de Dia de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Coimbra. Verificou-se imunidade para o VHB e ausência de anticorpos para VHC e VIH. Na avaliação da 4^a semana estava assintomática, tendo realizado colheitas que revelaram: AST 18 UI/ml e ALT 21 UI/ml, anti-VHC negativo e RNA-VHC positivo pela técnica de *Polymerase Chain Reaction-Real Time* (PCR-RT) – 6 601 126 UI/ml (6,8 log), o que levou a testar a amostra sanguínea basal pela mesma técnica, que revelou RNA-VHC indetectável. Tratava-se de uma hepatite C aguda, demonstrada por técnica virológica. A aluna manteve-se assintomática, pelo que foi aconselhada vigilância clínica e controlo laboratorial, prevendo-se novos testes bioquímicos, serológico (anti-VHC) e virológico (RNA-VHC) 4 semanas depois. Um pouco antes da 8^a semana iniciou um quadro de

icterícia, astenia e colúria, apresentando nesta altura os seguintes valores bioquímicos: AST 1250 UI/ml, ALT 2534 UI/ml, BT 67 µmol/L. O RNA-VHC da 8^a semana revelou um valor de 338 939 UI/ml (5,5 log). Nesta altura e por ter havido uma descida de 1,3 log em 4 semanas, optou-se mais uma vez por vigilância clínica e laboratorial semanais. O genótipo do VHC não foi determinado por não se ter tomado qualquer decisão terapêutica. Houve uma boa evolução clínica e o controlo da 12^a semana mostrou uma descida nos valores das aminotransferases (ALT 75 UI/L, AST 38 UI/L) e um RNA-VHC de 97 UI/ml.

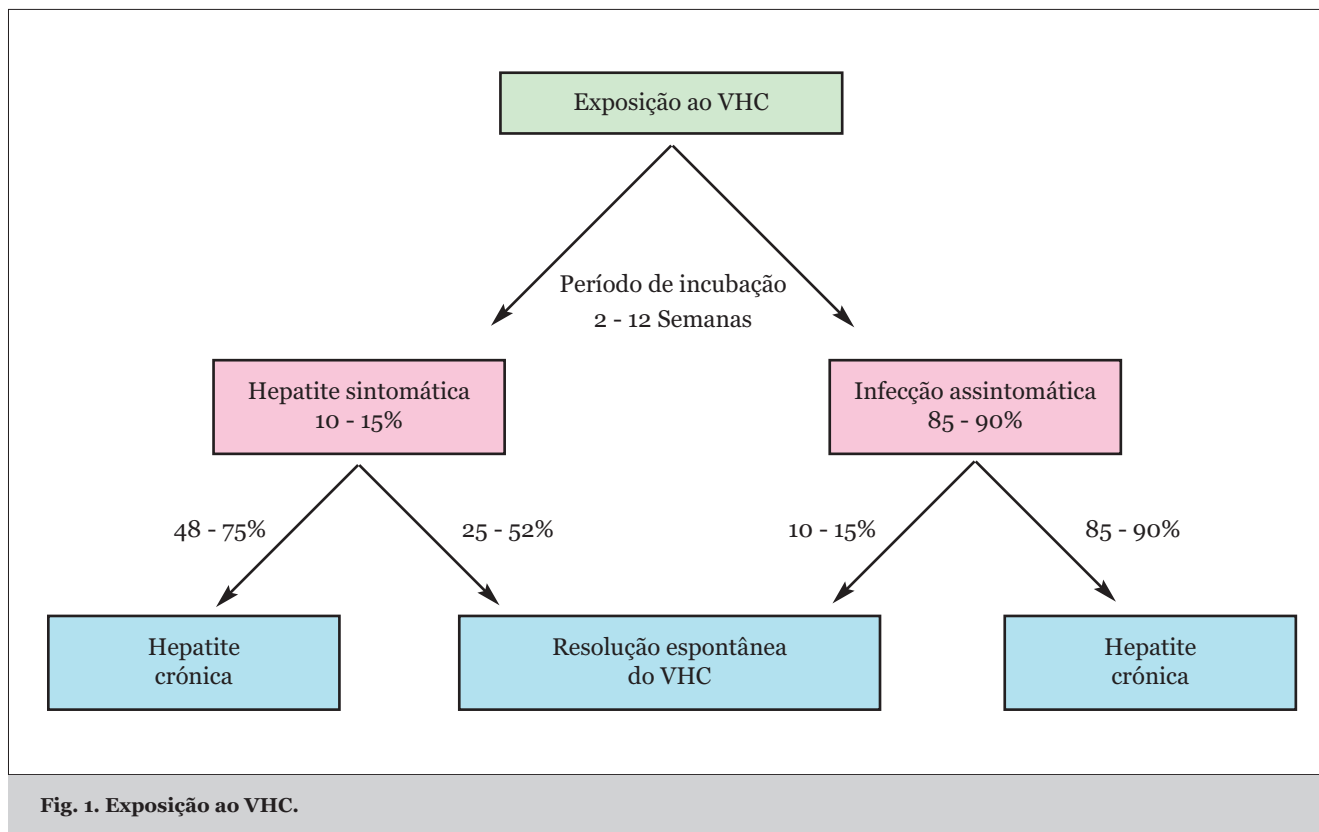
O controlo realizado 1 mês depois (à 16^a semana) revelou viremia indetectável e bioquímica sem alterações. O surgimento do quadro clínico acompanhado de icterícia e o baixo valor do RNA-VHC à 12^a semana, indicavam possibilidade de resolução espontânea do VHC, o que aconteceu com esta profissional de saúde. Esta desenvolveu hepatite C aguda, resultante de um procedimento invasivo, isto é picada acidental com agulha proveniente de colheita de sangue a fonte positiva para o VHC, o que ilustra a importância da hepatite C como doença ocupacional.

DISCUSSÃO

Apesar das mudanças epidemiológicas que se têm vindo a assistir, este vírus continua a ser transmitido fundamentalmente por via parentérica, isto é, drogas injectáveis, equipamentos médicos contaminados (ex: unidades de diálise), tatuagens, etc, e mais raramente através de transfusão de sangue, via sexual ou perinatal^{1,6}. Alguns procedimentos cosméticos, religiosos ou culturais continuam a levantar controvérsias⁷.

O risco de transmissão do VHC é determinado pela infeciosidade do fluido orgânico e pela natureza dos tecidos expostos. Após exposição, a probabilidade de infecção depende fundamentalmente dos seguintes factores: a) via de transmissão, isto é, pele intacta, mucosa ou via percutânea, b) concentração das partículas virais no fluido implicado⁸, e c) volume de material infectante⁵. A profundidade da picada, a utilização de agulha oca e a co-infecção pelo VIH, são os três factores mais importantes associados a um maior risco de transmissão^{1,9}.

No caso do Profissional de Saúde a infecção ocorre sobretudo por exposição ao sangue através das vias percutânea ou mucosa. Outros fluidos podem considerar-se potencialmente infecciosos (LCR, líquido sinovial, pleural, peritoneal e amniótico)⁵, não havendo, no entanto, qualquer registo de infecção após a exposição aos mesmos. Também e apesar de alguns casos relatados de exposição a grandes volumes de sangue a nível de pele intacta, nenhum caso foi identificado através desta via⁵. A transmissão através de exposição mucosa foi descrita em casos em que



grande quantidade de sangue salpicou os olhos de um P.S.⁸

Segundo o *Centers for Disease Control* (CDC) o risco de transmissão do VHC após picada com agulha contaminada é cerca de 5 a 6 vezes superior ao do VIH (1,85 *versus* 0,36%)^{5,8}, apesar de estudos mais recentes registarem taxas mais baixas (0,2 - 0,5%)¹⁰⁻¹³. Obviamente há que ter em conta vários factores que podem modificar estas percentagens: os viriões penetram através da pele e este inóculo é significativamente mais infeccioso se a exposição resultar de uma picada com agulha oca ou caso se trate de uma fonte com altos níveis de RNA-VHC⁸.

Após a transmissão do VHC a evolução está dependente de factores do hospedeiro e de factores virais. O modo de transmissão e a idade de aquisição também alteram o curso desta infecção¹.

Apesar da detecção da hepatite C aguda ser difícil, visto ser na maioria dos casos assintomática, 15 a 20% do total das hepatites agudas diagnosticadas são da responsabilidade do VHC¹⁴⁻¹⁶. O quadro de hepatite aguda ocorre em geral, 2 a 12 semanas após a exposição (média 7 semanas) e dura 2 a 12 semanas¹⁷, 10 - 15% dos indivíduos com hepatite C aguda têm uma resolução espontânea¹⁸, sendo esta probabilidade maior nos casos sintomáticos comparativamente com as formas

subclínicas ou assintomáticas^{1,15,19-22}. Nas formas sintomáticas, a *clearance* viral ocorre em quase metade dos casos, tendo lugar por volta da 10^a - 12^a semana após o início dos sintomas¹⁵. Inversamente alguns estudos demonstraram que em nenhum dos indivíduos assintomáticos ocorreu a eliminação espontânea do VHC¹⁵. (Fig. 1)

O quadro clínico da hepatite aguda é geralmente precedido de fadiga, mialgias, náuseas, vômitos, dores abdominais ou febre baixa^{15,23}. Este quadro é ligeiro na maioria dos casos, podendo raramente assumir formas mais severas e prolongadas ou evoluir para formas fulminantes^{1,15}. Estas últimas ocorrem sobretudo na presença de alguns cofactores, nomeadamente em utilizadores de drogas endovenosas (UDEV) e na infecção concomitante pelo VIH²⁴.

Só em 10 a 20% dos casos ocorre icterícia¹⁹, embora alguns estudos revelem percentagens mais elevadas em UDEV e em idosos (69%)¹. Parece que os doentes que desenvolvem icterícia tendem a ter taxas maiores de resolução espontânea do VHC, comparativamente com os que têm infecção assintomática^{1,25}. A icterícia, bem como a presença de sintomas de um modo geral, parecem ser bons indicadores de resposta imune do hospedeiro, originando maior probabilidade de *clearance* viral²⁵.

Quadro 1. Proposta de controlo laboratorial.

	S0	S(2)-4 *	S8	S12	S24
Anti-VHC	x	x**	x	x	
RNA-VHC	x	x	x	x	x
Bioquímica	x***	x	x	x	

S - semana
 * preferencialmente à S4
 ** recomendado, devido ao carácter intermitente do RNA-VHC, este último não deve ser o único teste a ser realizado
 *** recomendado

Quadro 2. Proposta de terapêutica.

Tratamento	Duração
PEG - IFN alfa	12 semanas
Tratamento padrão	
PEG - IFN alfa	24 semanas
Genótipo 1	
Carga viral elevada *	
Não Responder ou <i>Relapser</i> a esquema anterior de 12 semanas	
PEG - IFN alfa + Ribavirina	12 semanas
Genótipo 1**	
PEG - IFN alfa+Ribavirina	24 semanas
Co-infecção VIH	
Genótipo 1, sem RVR***	

* RNA-VHC > 400 000 IU/ml
 ** como alternativa ao PEG alfa durante 24 semanas
 *** Resposta Viral Rápida, isto é RNA - VHC indetectável à 4ª semana

Outros factores têm sido descritos como estando associados a uma maior taxa de resolução espontânea, tais como sexo feminino^{15,25}, raça branca^{15,26}, genótipo 3²⁷, virémia baixa²⁸ e um rápido declínio do valor do RNA-VHC nas primeiras 4 semanas²⁰, facto verificado no caso acima descrito. Pelo contrário a raça negra e a co-infecção pelo VIH estão associadas a uma mais elevada taxa de persistência da infecção¹.

No caso descrito, o sexo feminino, a idade e a raça branca constituíram factores favorecedores da resolução espontânea do VHC.

Vários mecanismos parecem contribuir para a persistência do vírus, tais como uma ineficácia da resposta das células T perante a infecção viral, elevada taxa de mutações, desenvolvimento de quasipécies²⁹ e uma possível interacção entre as proteínas virais e variadas proteínas intracelulares do hospedeiro^{15,25}.

A eliminação espontânea do VHC tem sido observada nos primeiros meses desta interacção entre o vírus e o hospedeiro. Uma vez estabelecida a infecção crónica, a resolução espontânea é rara, daí este período inicial ser de crucial importância na evolução da doença¹⁵.

Em geral, em todos aqueles em que a infecção resolve espontaneamente, os níveis de RNA-VHC permanecem indetectáveis²⁵.

Apesar de não serem comuns valores das aminotransferases superiores a 10 vezes o valor normal (VN), há casos registados com valores acima de 20 VN^{15,23}, o que se verificou no caso acima relatado.

Não há teste serológico específico para a detecção da hepatite C aguda. A presença de anticorpos isolados não tem valor diagnóstico e muitas vezes aquela só é suspeitada quando os indivíduos já têm anti-VHC positivo. Num Profissional de

Saúde torna-se mais fácil a documentação da infecção após a ocorrência de uma exposição acidental. A seroconversão num indivíduo previamente negativo é a forma de estabelecer o diagnóstico correcto.

Assim, é sugestivo de uma hepatite C aguda, a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: a) exposição conhecida ou suspeita ao VHC nos 4 meses precedentes, b) documentação de seroconversão recente (anti-VHC negativo para anti-VHC positivo), c) elevação da ALT (> 20 VN) e d) exclusão de outras causas de doença hepática^{1,23}.

O IgM anti-VHC não provou ser um bom marcador, visto que as suas concentrações permanecem mais ou menos constantes, quer nas formas agudas, quer crónicas^{1,30}. O IgG anti-VHC é detectável apenas por volta dos 2 a 3 meses após a exposição, embora técnicas mais recentes o detectem mais precocemente. São os testes qualitativos ou quantitativos para detecção do RNA-VHC, que nos permitem estabelecer o diagnóstico, sendo por vezes os únicos testes positivos na infecção aguda (ex: *real-time* (RT) PCR, *branched DNA* (bdNA), *transcription-mediated amplification* (TMA))¹. A detecção do RNA-VHC sem a presença do anticorpo, sugere uma hepatite C aguda, especialmente quando seguida de seroconversão.

No momento do acidente o P.S. deve realizar os chamados testes *baseline*, nomeadamente bioquímica, Anti-VHC e RNA-VHC⁵; a sua realização vai permitir conhecer o *status* do profissional. Durante o seguimento, a bioquímica e um teste virológico devem ser repetidos entre as 2 e as 4 semanas; nesta altura, e devido à flutuação do RNA-VHC, recomenda-se também a realização do anti-VHC, para que o teste virológico não seja o único marcador nesta fase. Foi demonstrado no homem, a presença do RNA-VHC entre os 3 e os 14 dias após a exposição ao vírus^{8,31-32}. Um teste virológico positivo entre a 5^a e a 6^a semana (pelo menos sem grande decréscimo em relação ao valor inicial) traduz uma baixa probabilidade de *clearance* viral²³. A importância da repetição do RNA-VHC baseia-se, por um lado, na ocorrência de casos raros de falsos positivos e, por outro lado, nas flutuações que o RNA-VHC sofre no decurso de uma hepatite C aguda, o que reforça a necessidade da sua realização algumas semanas mais tarde em todos os indivíduos com resultado negativo mas com suspeita da infecção aguda^{8,30}.

O controlo clínico e laboratorial depende da evolução, permitindo assim acompanhar a necessidade de tratamento. Se por um lado pode não ser necessário tratar um Profissional de Saúde que poderá ter hipóteses de resolução espontânea, por outro lado, esta vigilância permite evitar a evolução para a cronicidade (ver Proposta de Controlo Laboratorial). (Quadro 1)

Todos os estudos realizados têm demonstrado que há benefício em tratar a hepatite C aguda, ficando claramente reduzido o risco de evolução para a cronicidade^{1,23,25,33}. Num artigo em que são analisados 17 estudos, envolvendo 369 doentes tratados, foi demonstrada uma Resposta Viral Sustentada (RVS – RNA-VHC indetectável 24 semanas após final do tratamento) em 62% nos doentes tratados, comparativamente com 12% nos não tratados¹⁸. A possibilidade de cura pode atingir os 91% nos indivíduos sintomáticos⁷. *Jeackel et al* obteve com IFN alfa-2b em monoterapia, durante 24 semanas, uma RVS de 98%, independentemente do genótipo, utilizando uma dose de indução diária de 4 semanas³³.

Apesar de não estar bem definido qual a terapêutica ideal, o tratamento com Interferão Peguilado (PEG-IFN) demonstrou melhores resultados comparativamente com o IFN convencional^{23,25,34-35}.

Enquanto *Kamal et al* em 2004, com a utilização do IFN convencional conseguiu 85% de RVS³⁶, um estudo alemão mais recente, demonstrou em 89 doentes tratados com PEG-IFN alfa-2b durante 24 semanas, uma percentagem global de cura de 71%, que atingiu 89% (70/89), nos doentes com boa adesão ao tratamento²³. Tal como em outros estudos, o tratamento foi bem tolerado.

A questão mais importante é conhecer o *timing* apropriado. Os estudos até agora realizados não são muitos e os tamanhos das amostras nem sempre suficientemente demonstrativos. Não está bem definido se é melhor tratar imediatamente ou aguardar até que haja indícios de que o doente vá ou não desenvolver uma infecção crónica, não havendo infelizmente marcadores que nos façam prever esta evolução.

O estudo de *Kamal*²⁵ que envolveu uma amostra importante de doentes (n = 175), verificou uma RVS de 95,3%, 93,2%, 76,6%, respectivamente, consoante início da terapêutica à 8^a, 12^a ou 20^a semana. Quanto à relação RVS/genótipo os resultados foram: G1 - 72%, G2 - 100%, G3 - 93% e G4 - 84%. Nos indivíduos com genótipo 1, a melhor RVS foi conseguida quando o tratamento foi iniciado à 8^a semana, *versus* 12^a ou 20^a semana. No G4, não se verificaram diferenças entre a 8^a ou 12^a *versus* semana 20. O estudo sugere que, exceptuando no G1, iniciar o tratamento da fase aguda à 8^a ou 12^a semana, não altera a eficácia do tratamento.

Relativamente ao G4 e pelo facto da população portuguesa estar maioritariamente infectada pelo G4 c/d³⁷ o seu comportamento em termos de sucesso terapêutico assemelha-se muito ao G1³⁸, ao invés dos resultados apresentados por *Kamal* e outros autores³⁹. Nesses países o genótipo predominante é o 4a, que tem uma resposta à terapêutica, que mais se aproxima do G2 e G3. Entre nós seria razoável, que a atitude perante o genótipo 4 fosse semelhante à do genótipo 1.

Independentemente do momento em que deve iniciar o tratamento da hepatite C aguda, parece que um período de 12 semanas permite uma RVS de 88,5%, com boa tolerância e poucas descontinuações terapêuticas ou necessidade de ajuste de dose²⁵.

Segundo os dados de *Kamal et al*, no *follow-up* destes doentes tratados, verificou-se que a resposta viral se mantém para além de 48 semanas após o final do tratamento, sugerindo que o tratamento da infecção aguda reduz claramente a evolução para formas crônicas^{25,40}.

Concluindo e esquematizando as questões mais frequentes:

1) Qual o momento certo para iniciar tratamento, considerando a possibilidade de resolução espontânea?

Admitindo que 1) a presença de RNA-VHC à 5^a - 6^a semana, com valores sobreponíveis aos iniciais, traduz uma baixa probabilidade de resolução²³ 2) o sucesso terapêutico não difere muito, com o início do tratamento à 8^a ou 12^a (salvo no genótipo G1)²⁵, uma estratégia razoável seria uma vigilância apertada e iniciar tratamento à 12^a semana, nos casos sintomáticos, caso a virémia continue detectável^{18,25}, admitindo-se um início mais precoce (8^a semana) nos indivíduos assintomáticos^{7,35,41} e em indivíduos com G1 e virémias acima de 800 000 IU/mL⁴².

2) Qual o melhor esquema terapêutico?

O uso do PEG-IFN é indiscutível, pelos melhores resultados obtidos, comparativamente com o Interferão convencional^{23,25}.

A combinação de PEG-IFN + Ribavirina ainda não foi testada extensivamente de forma a que permita concluir que o seu uso combinado seja melhor que o PEG-IFN em monoterapia. Os estudos já realizados demonstraram que a terapêutica dupla não modifica muito os resultados^{35,36}; no entanto, poder-se-á propor a terapêutica em associação nos casos de co-infecção pelo VIH e genótipo 1, isto é, reservar a Ribavirina para os casos mais difíceis de tratar¹. (Quadro 2)

3) Qual o tempo de tratamento?

Uma estratégia adequada seria tratar durante 12 semanas⁴² e reservar um tempo mais prolongado de 24 semanas, se não se verificar resposta à 4^a semana e em outras situações: genótipo 1, cargas virais elevadas, co-infecção pelo VIH, Não Responder ou *Relapser* em esquema curto anterior.

O tempo apropriado de *follow-up* destes doentes deve ser de 1 ano após o tratamento, no sentido de vigiar uma possível recaída¹⁸.

Como em tudo, a prevenção é a melhor estratégia para reduzir o risco e não havendo vacina nem profilaxia pós-exposição, as medidas devem assentar em princípios, tais como práticas/uso das precauções universais de forma correcta e sistemática.

REFERÊNCIAS

1. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321-332.
2. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-398.
3. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-S46.
4. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis* 2004;38:1592-1598.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated US Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures for HBV, HCV and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1-67.
6. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001;33: 321-327.
7. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
8. Sulkowski MS, Ray S, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *JAMA* 2002;287:2406-2413.
9. Campbell SR, Srivastava P, Williams I, *et al*. Hepatitis C virus infection after occupational exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:107.
10. Chung H, Kudo M, Kumada T, *et al*. Risk of HCV transmission after needlestick injury and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *J Gastroenterol* 2003;38:877-879.
11. De Carli G, Puro V, Ippolito G. Studio italiano rischio occupazionale da HIV Group. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection* 2003;31:22-27.
12. Wiegand J, Aslan N, Ciner A, *et al*. Kinetics of HCV-specific CD4+ and CD8+T cell responses during and after therapy with pegylated interferon-alfa-2B in patients with acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:256A.
13. Jagger J, Puro V, De Carli G. Occupational transmission of Hepatitis C virus (Letter). *JAMA* 2002;288:1469.
14. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, *et al*. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777-782.
15. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, *et al*. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
16. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999;107:2S-9S.
17. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatology* 1999;31:9-16.
18. Albert A, Boccato S, Vario A, *et al*. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-200.
19. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, *et al*. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-1905.

20. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, *et al.* Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60-64.
21. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-29.
22. Licata A, Di Bona D, Schepis F, *et al.* When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
23. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, *et al.* Early monotherapy with pegylated Interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET Acute-HCV-II Study. *Hepatology* 2006;43:250-256.
24. Deterding K, Wedemeyer H. Update on treatment of acute Hepatitis C. Em: Maria Buti, Rafael Esteban, eds. BC. *VH Viral Hepatitis* 2006:218-277.
25. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, *et al.* Peginterferon alpha-2b therapy in acute hepatitis C: Impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130:632-638.
26. Thomas DL, Asreimborki J, Rai RM, *et al.* The natural history of hepatitis C infection: host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456.
27. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, *et al.* High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004;73:387-391.
28. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, *et al.* Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-914.
29. Chang KM, Rehermann B, McHutchison JG, *et al.* Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patients chronically infected by the hepatitis C virus. *J Clin Invest* 1997;100:2376-2385.
30. Lange C, Sarrazin. Acute and chronic hepatitis C- diagnostic tests. Em: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, eds. *Hepatology* 2009. *Clinical Text Book*. 1ª ed. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009.p.171-182.
31. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, *et al.* Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;42:86-92.
32. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:215-217.
33. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-1457.
34. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, *et al.* Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005;42:329-333.
35. Cornberg M, Manns M, Wedemeyer H. Standard of care. Em: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, eds. *Hepatology* 2009. *Clinical Text Book*. 1ª ed. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009.p.183-210.
36. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, *et al.* Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
37. Valente C. Co-infecção VIH/VHC. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 2007;3:78-86.
38. Ramos E, Ribeiro J, Fernandes C, *et al.* Resposta ao tratamento dos doentes infectados pelo VHC-genótipo 4 – diferenças entre mono e co-infectados VIH/VHC. 4ª Reunião Co-Infecção VIH/hepatites. Livro de Resumos. P7 Óbidos, 21 de Maio de 2009.
39. El-Zayadi A, Attia M, Barakat E, *et al.* Response of hepatitis C genotype 4 naïve patients to 24 weeks of Peg-Interferon-alpha 2b/Ribavirin or Induction-dose Interferon-alpha 2b/Ribavirin Amantadine: a non-randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2447-2452.
40. Wiegand J, Jaeckel E, Cornberg M, *et al.* Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
41. Strader DB, Wright T, Thomas DL, *et al.* Diagnosis, Management and Treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
42. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, *et al.* Diagnosis, Management and treatment of hepatitis C: an update (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology* 2009;49:1335-1374.