A HEPATITE C COMO UMA DOENÇA SISTÊMICA

A hepatite crônica C (CHC) está associada a múltiplas manifestações extra-hepáticas que podem afetar pacientes infectados. Os mecanismos incluem aqueles que são imunológicos, nos quais a persistência crônica do vírus leva à circulação de complexos imunes (crioglobulinemia mista) e outros fenômenos autoimunes e os que são virológicos e relacionados ao tropismo extra-hepático do vírus para outros tecidos. Estima-se que 40-74% dos pacientes com CHC podem desenvolver pelo menos uma manifestação extra-hepática durante o curso da doença. Síndromes extra-hepáticas podem representar o primeiro sinal de infecção por hepatite C em alguns pacientes.

As manifestações extra-hepáticas podem ser divididas entre aquelas com alto grau de associação com o Vírus C e aqueles com uma associação mais moderada ou leve. Algumas das manifestações extra-hepáticas, incluindo Crioglobulinemia Mista e linfoma não-Hodgkin de células B, têm prevalência significativa e dados claros que suportam uma relação causal. Observa-se que outras manifestações têm uma prevalência mais elevada em comparação com os controles nos ensaios. Estes incluem achados dermatológicos (porfiria cutânea tardia), fadiga, doença cardiovascular (acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana), comprometimento renal e distúrbios neurológicos (depressão, deterioração da qualidade de vida)

Crioglobulinemia Mista

A relação causal da Crioglobulinemia Mista e Da Hepatite C está bem clara embora os mecanismos não estejam totalmente elucidados. As crioglobulinas são imunoglobulinas que precipitam in vitro a temperaturas inferiores a 37 º C e muitas vezes produzem danos nos
órgãos através de uma síndrome de hiperviscosidade ou de um mecanismo mediado por imunidade. As imunoglobulinas produzem imunocomplexos, que por sua vez se ligam aos receptores das células endoteliais, permitindo subsequente deposição e inflamação. Os vasos envolvidos são principalmente pequenos vasos e histopatologicamente são conhecidos como vasculite leucocitoclástica. Poucos órgãos não são afetados pela deposição de complexo imune, com vasculite ocorrendo na pele, articulações, rins, pulmões, coração, aparelho digestivo e cérebro.

**Envolvimento Renal**

O envolvimento renal é a manifestação grave mais comum da Crioglobulinemia Mista (CM). Dada a propensão aumentada para desenvolver CM e subsequentemente doença renal, os pacientes com hepatite C crônica são mais propensos a desenvolver doença renal em fase terminal do que a população em geral. O rim está envolvido em 35-60% dos pacientes e está associado a presença de crioglobulinemia mista. O tipo predominante de glomerulonefrite associada a crioglobulinemia mista é a glomerulonefrite membranoproliferativa. Em 30% dos casos, o comprometimento renal começa com uma síndrome de nefrite e insuficiência renal aguda, enquanto em 55% há apenas hematuria leve, microalbuminúria, proteinúria e insuficiência renal. O tratamento é dirigido para o vírus subjacente. Dadas as sequelas potencialmente fatais das doenças mencionadas, muitos clínicos recomendam a triagem anual para microalbuminúria, hematuria microscópica e crioglobulinemia em pacientes com hepatite C crônica.

**Diabetes Mellitus e Resistência à Insulina**

Distúrbios metabólicos têm sido associados com a Hepatite C crônica. Vários estudos têm demonstrado uma relação causal entre o Hepatite C crônica e a resistência à insulina, diabetes tipo 2 e esteatose subsequente. Um destes estudos mostrou que estes pacientes tinham 11 vezes mais risco de desenvolver diabetes. Outro estudo descobriu que a doença crônica pelo Vírus C é um preditor independente de diabetes. Mesmo com o ajuste para outras condições predisponentes principais tais como idade mais velha, a obesidade, e o fumo, a hepatite C Crônica foi associada com resistência à insulina e diabetes. Em um grande estudo longitudinal que acompanhou 4958 pessoas de uma coorte de toda a comunidade no sul de Taiwan durante 7 anos, verificou-se que a hepatite crônica pelo Vírus C, a co-infeção com o vírus da hepatite B, o sobrepeso, a obesidade e o aumento da idade foram significativamente associados ao desenvolvimento da diabetes]. Durante a estratificação por idade e índice de massa corpórea
a razão de risco para diabetes em participantes de com Hepatie C Crônica aumentou quando a idade diminuiu e os níveis de índice de massa corporal aumentaram, os pesquisadores concluíram que a infecção por HCV é um preditor independente de diabetes, especialmente para pessoas CHC que são mais jovens ou têm um maior índice de massa corporal. Nos doentes tratados com peg-IFN e ribavirina, verificou-se que em doentes com resistência insulínica pré-tratamento a sensibilidade à insulina foi melhorada às 12 semanas e 24 semanas e ao final da terapêutica (24 ou 48 semanas). Os achados de estudos transversais e longitudinais e uma grande meta-análise sugerem um papel direto do HCV na indução do desarranjo do metabolismo da glicose.

**Malignidade**

O CHC também está associado a distúrbios linfoproliferativos, particularmente linfoma de células B não Hodgkin. Isto ocorre porque o vírus C infecta tanto os heptócitos como os linfócitos.

Embora o carcinoma hepatocelular seja o câncer mais comumente associado ao vírus C verificou-se que várias outras malignidades são mais comuns nestes pacientes em comparação com a população em geral. A associação mais forte da hepatite crônica pelo Vírus C é com o linfoma, especificamente linfoma difuso de células B não-Hodgkin, o subtipo mais comum de linfoma nos EUA. Devido ao fato ocorrer regressão tumoral com o início da terapia antiviral, acredita-se que o vírus C é diretamente responsável pela progressão tumoral, embora o mecanismo de como isso ocorre não é inteiramente compreendido. Tem sido observado aumento da incidência de alguns outros cânceres como próstata, câncer do trato digestivo, carcinoma verrucoso oral e epidermóide além de câncer de tireóide papilar e carcinoma mamário.

**Doença Cardiovascular**

Quanto à Doença Cardiovascular, apesar de uma revisão sistemática recente ter mostrado que a associação permanece inconclusiva, vários estudos, incluindo aqueles em populações asiáticas têm demonstrado que há um aumento do risco de acidente vascular cerebral em pacientes com com Hepatie C Crônica, e o tratamento parece diminuir esse risco. A localização do RNA do Vírus C em placas carotídeas humanas fornece fortes evidências de associação entre VHC e aterosclerose e sugere que o RNA do Vírus C no tecido da placa é uma infecção local ativa ligada ao dano tecidual Inflamação e replicação do vírus dentro de placas carotídeas e cérebro células endoteliais foram encontrados e são pensados para ser chave mediadores.
Manifestações Dermatológicas

Pesquisadores descobriram que 17% dos portadores de Hepatite C crônica apresentam um distúrbio dermatológico, sendo os mais comuns púrpura (7%) e fenômeno de Raynaud (7%). Quando os vasos arteriais de pequeno a médio porte estão envolvidos, a poliarterite nodosa pode ocorrer, levando a um infarto da pele e consequentes lesões irregulares, muitas vezes dolorosas. Outros distúrbios da pele mediada pelo complexo imunológico incluem o fenômeno de Raynaud.

Muitos outros distúrbios da pele têm sido associados, alguns com causalidade estabelecida melhor do que outros. Estes distúrbios incluem porfiria cutânea tardia, líquen plano, eritema acrilar necrolítico, eritema multiforme e prurido. Manifestações cutâneas menos relatadas incluem psoriase e sarcoidose. Embora os dados sejam limitados sobre o efeito dos novos antivirais de ação direta sobre as manifestações cutâneas, há evidências de estudos anteriores que observaram resolução do problema dermatológico, incluindo a porfiria cutânea tardia com o tratamento com interferon pegulado (peg-IFN) e ribavirina. Acredita-se que o eritema acrilar necrolítico seja o distúrbio dermatológico que está mais fortemente associado ao CHC e é muitas vezes considerado patognomônico. Caracteriza-se por lesões cutâneas dolorosas ou pruriginosas, eritematosas, envolvendo superfícies acrais da pele. Embora a etiologia não esteja totalmente clara, o eritema acrilar necrolítico mostrou melhorar com a administração de zinco. Portanto, a deficiência na regulação do zinco, que pode ocorrer no CHC, é pensado para estar ligada à patogênese [23].

Manifestações oculares

Várias manifestações oculares secundárias a mecanismos imunológicos têm sido associadas ao vírus C. Os distúrbios envolvendo o segmento anterior do olho incluem olho seco, úlcera de Mooren, esclerite e episclerite, tricomegalia e ceratopatia ulcerativa periférica, entre outros. O envolvimento do segmento posterior pode levar a múltiplos distúrbios, incluindo infiltrados algodonosos, retinopatia, trombose venosa central, edema macular, neurite ótica. A síndrome do olho seco e a retinopatia isquêmica parecem ser os mais comuns.

Glândula salivar

 Alterações histológicas características da síndrome de Sjögren, a sialoadenite linfócita focal, foram significativamente mais comuns nestes pacientes. Não está totalmente claro se o Vírus C causa uma doença tipo Sjögren ou é responsável pelo aparecimento de Sjögren. Embora a sialoadenite seja frequente, os olhos secos e boca seca estão ausentes em muitos casos. Além disso, embora a síndrome de Sjögren cause infiltração linfócita periductal, os pacientes com
hepatite C crônica apresentam infiltração linfocítica pericárpil. O Linfoma é uma manifestação bem conhecida da síndrome de Sjögren que geralmente se apresenta mais tarde na doença.

**Fibrose pulmonar**

Embora a patogênese não seja clara, vários estudos tê vem demonstrado uma ligação entre a Hepatite C Crônica e o desenvolvimento de fibrose pulmonar. Um estudo de pacientes japoneses comparou aqueles com Hepatite C Crônica, hepatite B crônica e um grupo controle. Verificou-se que houve maior prevalência de fibrose pulmonar naqueles com Hepatite C crônica em relação aos outros dois grupos. Em outro estudo, os pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática foram testados para anticorpos contra o vírus da hepatite C por meio de um ensaio imune enzimático (ELISA). Mais de 25% foram positivos para o teste e a taxa de Hepatite C Crônica foi maior nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática em comparação com aqueles que não tinham Hepatite C Crônica.

**Manifestações psiquiátricas**

Pacientes com Hepatite C Crônica têm uma maior prevalência tanto de doença mental e abuso de substâncias em comparação com a população em geral. Esta forma há recomendações para triagem de pacientes com transtornos de abuso de substâncias e/ou doenças mentais, como transtorno bipolar.

Estudos tê vêm demonstrado que os pacientes com CHC são mais propensos a ter depressão e uma qualidade de vida prejudicada. Naqueles pacientes que procuram tratamento, a obtenção de uma resposta viral sustentada de 12 semanas (SVR) foi considerada como protetora para o desenvolvimento da depressão. Além disso, também foi verificado que os pacientes com SVR tinham uma melhor qualidade de vida do que aqueles que falharam no tratamento.

**Envolvimento da tireoide**

Há relatos de alteração da função tireoidiana, incluindo tireoidite crônica, hipotireoidismo e hipertireoidismo associados ao Virus C. A etiologia é principalmente autoimune e a prevalência de auto-anticorpos antitireoide varia de 4 a 15%. Anormalidades da tireoide, principalmente a doença de Hashimoto e aumentos isolados de anticorpos antitireoide, parecem ser mais frequentes na hepatite C crônica do que na hepatite B ou D crônica. Os pacientes com Crioglobulinemia Mista e Hepatite C Crônica tem maior probabilidade de terem níveis aumentados de autoanticorpos antitirotroxbidas e séricos e autoanticorpos antitiroglobulina do que a população em geral. Isto é pensado para ocorrer através de um mecanismo complexo
envolvendo células T helper. Pacientes com Hepatite C Crônica são mais suscetíveis que os pacientes com hepatite B crônica à doença tireoidiana autoimune. O rastreio da função da glândula tireoide e um painel de anticorpos são recomendados por alguns clínicos para todos os pacientes com a referida patologia.

Neuropatias

A Hepatite C Crônica pode afetar todas as porções do neurônio, apresentando neuropatias axonais, como a polineuropatia sensório-motora, neuropatia sensorial, poli neuropatia motora e mononeurite, entre outros. Desordens desmielinizantes, incluindo a poli neuropatia desmielinizante inflamatória crônica, a síndrome de Lewis-Summer e a poli neuropatia associada à crioglobulina também estão associadas ao Vírus C.

Estes pacientes têm demonstrado maior prevalência de desregulação sensorial, motora e autonômica do que a população geral. A etiologia não é inteiramente clara. Algumas causas postuladas incluem deficiência de vitaminas, crioglobulinemia e deposição de complexos imunes, e condições metabólicas, tais como diabetes, que estes pacientes têm maior propensão de desenvolver.

Distúrbios neurológicos

Semelhante às outras manifestações extra-hepáticas mencionadas, as manifestações neurológicas são pensadas como imunomediadas, mas também podem ocorrer através da invasão do vírus no tecido neural. Embora a maioria das pesquisas tenha se concentrado na replicação do HCV em hepatócitos, vários estudos têm fornecido evidências de que a replicação do HCV ocorre no sistema nervoso central, embora provavelmente em níveis consideravelmente mais baixos do que no fígado.

O RNA do Vírus C foi encontrado em amostras de tecido cerebral de autópsia, com sequências virais derivadas de soro e cérebro mostradas como sendo diferentes. Além disso, a expressão do receptor de HCV não é exclusiva dos hepatócitos. Foi relatado que as células endoteliais microvasculares cerebrais, o principal componente da barreira hematoencefálica, expressam todos os receptores necessários para a entrada do vírus C.

Foi demonstrado que uma grande variedade de manifestações neurológicas ocorreu secundariamente quadro de Hepatite C Crônica. Foi relatado prejuízo cognitivo, particularmente no poder de concentração e velocidade da memória de trabalho. Em um estudo baseado em Taiwan, foi observada uma maior incidência de demência.

Efeito do tratamento
Embora os dados sejam limitados na resolução de manifestações extra-hepáticas com os novos medicamentos antivirais de ação direta, vários estudos ao longo das últimas décadas mostraram melhora acentuada dos MEs após a erradicação do HCV após o tratamento com terapias anteriores, IFN e ribavirina. Com os cursos padrão de peg-IFN / ribavirina foram observados os seguintes:

- Redução da resistência à insulina, com melhora da sensibilidade à insulina observada às 12 semanas e 24 semanas, e ao final da terapia (24 ou 48 semanas).
- Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde.
- Melhoria da produtividade do trabalho.
- Depressão reduzida.
- Resolução de quadros dermatológicos, incluindo porfiria cutânea tardia e líquen plano.
- Risco reduzido de AVC.
- Eliminação das crioglobulinas com risco reduzido de lesão dos órgãos finais.

Dados emergentes sobre o tratamento com os antivirais de ação direta mostram efeitos semelhantes. Um estudo recente mostrou diminuição da fadiga em comparação com a linha de base com o tratamento com ledipasvir e sofosbuvir. A erradicação viral com sofosbuvir/ledipasvir também tem sido associada com melhora na qualidade de vida relacionada à saúde e na produtividade do trabalho.

**Conclusão**

Embora comumente haja a conotação de se tratar de uma doença hepática, a infecção crônica pelo vírus C tem a capacidade de causar manifestações extra-hepáticas significativas que afetam praticamente todos os órgãos através de uma variedade de mecanismos. A conscientização da parte do clínico é necessária para reconhecer essas sequelas. Isto, por sua vez, pode levar a um rastreio adequado, tratamento precoce e melhores resultados. Essas manifestações sistêmicas podem explicar o aumento da mortalidade por todas as causas, mesmo quando se exclui a mortalidade associada à doença hepática.