UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Avaliação da resposta virológica sustentada nos pacientes monoinfectados pelo vírus da Hepatite C, submetidos à terapia com os agentes antivirais de ação direta – experiência no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Águeda Maria Ferreira Miranda Coelho

RIO DE JANEIRO – RJ

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Avaliação da resposta virológica sustentada nos pacientes monoinfectados pelo vírus da Hepatite C, submetidos à terapia com os agentes antivirais de ação direta – experiência no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Águeda Maria Ferreira Miranda Coelho

Sob a Orientação do Prof.
Dr. Carlos Eduardo Brandão-Mello
e coorientação da Prof ª
Dr ª. Marcia Maria Amendola Pires

Dissertação submetida como
requisito parcial da obtenção do Grau
de Mestre em Infecção HIV/AIDS e
Hepatites Virais.

RIO DE JANEIRO – RJ

2025

Coelho, Águeda Maria Ferreira Miranda
C
Avaliação da resposta virológica sustentada nos pacientes monoinfectados pelo vírus da Hepatite C, submetidos à terapia com os agentes antivirais de ação direta - experiência no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle / Águeda Maria Ferreira Miranda Coelho. -- Rio de Janeiro : UNIRIO, 2025.
96

Orientador: Carlos Eduardo Brandão-Mello.
Coorientadora: Marcia Maria Amendola Pires.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2025.

1. Hepatite. 2. Resposta virológica sustentada. 3. Antivirais de ação direta. I. Brandão-Mello, Carlos Eduardo, orient. II. Pires, Marcia Maria Amendola, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

ÁGUEDA MARIA FERREIRA MIRANDA COELHO

Dissertação submetida como requisito parcial da obtenção do Grau de Mestre em **Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais**.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 25 / 02 / 2025.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO (orientador)

Prof.ª Dr ª. Márcia Maria Amêndola Pires. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO (co-orientadora)

Prof. Dr. João Marcello de Araújo Neto Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ (membro externo)

Profª. Drª. Alessandra Mendonça de Almeida Maciel Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO (membro interno)

Profª. Drª. Luciana Vanessa Agoglia – UFF (Suplente Externo)

Prof. Dr. Max Kopti Fakoury - UNIRIO (Suplente Interno)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, a quem me concede a graça e a sabedoria para caminhar na vida acadêmica/profissional com discernimento e sendo muitas vezes luz nos momentos difíceis. À minha família, em especial, a minha mãe Aurea Maria, a quem está comigo, me apoiando, me consolando, muita das vezes, me iluminando desde todo início da minha vida profissional e por seu amor incondicional. Ao meu querido e amado esposo, Thiago Coelho, que participou desde o início desta trajetória, apoiando o meu crescimento profissional, sendo muito paciente e amoroso nos momentos de abdicação para dedicar-me ao trabalho como todo foco. Em especial, aos meus queridos avós paternos, Maria de Lourdes e Anibal Borges (*in memoriam*), duas perdas muito grandes durante este processo e que farão muita falta. Ao professor e orientador Carlos Eduardo Brandão por ter acreditado e confiado em mim, pela paciência e compreensão durante toda essa caminhada, desde a formação na Gastroenterologia, até o Mestrado. E dedico também à minha querida coorientadora Marcia Amendola que carinhosamente aceitou o convite para me auxiliar neste projeto, com toda clareza, paciência, incentivo e apoio em todos os momentos. E, por fim, dedico também este trabalho a todos os professores durante a caminhada do mestrado, ao ambulatório de Hepatologia do HUGG onde estive presente para coleta de dados e a todos que direta ou indiretamente estiveram presentes na minha vida pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, a quem me concedeu o dom da vida e me concede a cada dia a capacidade de aprender sempre mais, não só conhecimento teórico, mas também a sensibilidade para com o próximo, o que contribuiu para minha vida profissional.

Aos meus queridos pais que sempre apoiaram meus estudos e formação, me capacitaram com coragem, caráter, humildade, em especial à minha mãe Aurea Maria, a quem esteve comigo, apoiando, incentivando em todos os aspectos e com muito amor.

Ao meu querido esposo, Thiago Coelho, que acompanhou minha trajetória, sempre me incentivando, nunca deixando de acreditar no meu potencial, sendo minha alegria nos momentos de desespero por achar que não seria capaz.

Aos queridos professores e orientadores: Carlos Eduardo Brandão e Marcia Amendola, a quem estiveram em contato diretamente, não só como orientadores, contribuindo para minha formação médica, mas pela paciência, carinho, incentivo e participando do grande acontecimento da minha vida: meu casamento.

A toda equipe do serviço de Gastrenterologia/Hepatologia do HUGG, minha eterna gratidão, desde o período da Residência Médica até a conclusão de mais esta etapa profissional: mestrado.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo HCV é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada (RVS). **Objetivos:** Avaliar a RVS em pacientes monoinfectados cronicamente pelo HCV, virgens ou experimentados a qualquer tratamento prévio, com a administração DAAs, no ambulatório de doenças do Fígado do HUGG, analisando características demográficas, epidemiológicas e da doença crônica pelo HCV, laboratoriais, grau de fibrose e determinar os fatores preditores associados à RVS. **Materiais e métodos:** Estudo observacional de coorte retrospectiva com a avaliação dos pacientes monoinfectados cronicamente pelo HCV, acompanhados e tratados com os DAAs e com RVS, no ambulatório de Doenças do Fígado do HUGG, no período entre outubro de 2015 e outubro de 2022. Foram avaliadas as variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, grau de fibrose, ultrassonográficas e eventos adversos ao tratamento. **Resultados:** Dos 508 pacientes, 71,06% tinham < 60 anos, 63,19% do sexo feminino, 46,65% de cor branca, a média de idade ao diagnóstico de 51,3 anos (±13,92), de início de tratamento de 60,4 anos (±11,68) e 47,83% com a via de transmissão parenteral. Além disso, 84,85% tinham pelo menos uma comorbidade e 54,92% tinham IMC ≥ 25kg/m². Mais de 80% dos pacientes negaram consumo de álcool e uso de drogas ilícitas durante tratamento com DAAs. Dos 508 pacientes, 69,49% eram NAIVES e 30,51% eram experimentados. A RVS do estudo foi de 97,64% e 2,36% falharam ao primeiro tratamento com os DAAs e retrataram alcançando a RVS. Desses 496 que alcançaram a RVS: 86,29% tinham genótipo 1, 74,6% dos pacientes com fibrose significativa apresentaram melhora (redução ≥ 20%) do grau de rigidez hepática (p<0,001), houve redução dos *escores* APRI e FIB-4 (p < 0,001) e MELD (p=0,082). Dentre as alterações ultrassonográficas: 50,13% tinham esteatose hepática + hipertensão portal. Na avaliação endoscópica, apenas 45,16% pacientes foram avaliados e 5,36% apresentaram melhora do grau de fibrose (p=0,014). Dentre os 12 (2,36%) falhados: 66,67% tinham genótipo 1 e 33,33% tinham genótipo 3, a maioria era cirrótica, com IMC ≥ 25kg/m², 33,33% tinham esteatose hepática ao ultrassom, 60% tinham varizes esofagogástricas pré e apenas 1 evoluiu com surgimento de varizes pós tratamento. **Conclusão:** O estudo apresentou uma alta taxa de RVS (97,64%) com uso dos DAAs. Entretanto, apenas o genótipo 1 mostrou-se como fator preditor de RVS com significância estatística (p-valor 0,043). Dentre os 2,36% falhados e retratados com os DAAs, a maioria era do sexo masculino, ≥ 60 anos, com genótipo 3 e fibrose moderada, porém sem significância estatística. E cerca de 75% dos pacientes tiveram melhora do grau de rigidez hepática, o que reforça a importância do seguimento após a RVS dos pacientes com fibrose avançada.

Palavras-chave: Hepatite C. Resposta virológica sustentada. Antivirais de ação direta. DAAs. Fibrose. Cirrose.

ABSTRACT

Introduction: HCV infection is one of the leading causes of chronic liver disease in the world. Several strategies have been employed for the treatment against HCV, aiming at a sustained virological response (SVR). **Objectives:** To evaluate SVR in patients chronically monoinfected with HCV, naïve or experienced to any previous treatment, with the administration of DAAs, at the Liver Disease Outpatient Clinic of the HUGG, analyzing demographic, epidemiological and chronic HCV disease characteristics, laboratory characteristics, degree of fibrosis and determining the predictive factors associated with SVR. **Materials and methods**: Retrospective observational cohort study evaluating patients chronically monoinfected with HCV, followed up and treated with DAAs and SVR, at the Liver Diseases outpatient clinic of HUGG, between October 2015 and October 2022. Demographic, epidemiological, clinical, laboratory, degree of fibrosis, ultrasound, and adverse events to treatment were evaluated**.** **Results:** Of the 508 patients, 71.06% were < 60 years old, 63.19% were female, 46.65% were white, the mean age at diagnosis was 51.3 years (±13.92), the mean age at diagnosis was 60.4 years (±11.68) and 47.83% had the parenteral route of transmission. In addition, 84.85% had at least one comorbidity and 54.92% had a BMI ≥ 25kg/m². More than 80% of patients denied alcohol consumption and illicit drug use during DAA treatment. Of the 508 patients, 69.49% were naïve and 30.51% were experienced. The SVR of the study was 97.64% and 2.36% failed the first treatment with DAAs and retreated achieving SVR. Of these 496 who achieved SVR: 86.29% had genotype 1, 74.6% of patients with fibrosis showed significant improvement (reduction ≥ 20%) in the degree of liver stiffness ($p < 0.001$), there was a reduction in APRI and FIB-4 scores ($p < 0.001$) and MELD ($p = 0.082$). Among the ultrasound alterations: 50.13% had hepatic steatosis + portal hypertension. In the endoscopic evaluation, only 45.16% of patients were evaluated and 5.36% showed improvement in the degree of fibrosis ($p=0.014$). Among the 12 (2.36%) failed: 66.67% had genotype 1 and 33.33% had genotype 3, the majority were cirrhotic, with BMI ≥ 25 kg/m², 33.33% had hepatic steatosis on ultrasound, 60% had esophagogastric varices before and only 1 evolved with the appearance of varices after treatment. **Conclusion:** The study showed a high SVR rate (97.64%) with the use of DAAs. However, only genotype 1 was shown to be a predictor of SVR with statistical significance (p-value 0.043). Among the 2.36% who failed and were retreated with DAAs, the majority were male, ≥ 60 years old, with genotype 3 and moderate fibrosis, but without statistical significance. And approximately 75% of the patients had an improvement in the degree of liver stiffness, which reinforces the importance of follow-up after SVR of patients with advanced fibrosis.

Keywords: Hepatitis C. Sustained virologic response. Direct-acting antivirals. DAAs. Fibrosis. Cirrhosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática do genoma do HCV 20
Figura 2- Entrada do HCV nos hepatócitos 22
Figura 3 - Prevalência da infecção por HCV por idade e período de tempo 25
Figura 4 - Taxa de detecção de casos de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 2011 a 2021 26
Figura 5 - Coeficiente de mortalidade por hepatite C (por 100.000 hab.) segundo região de residência e ano do óbito. Brasil, 2010 a 2020.....27
Figura 6 - História natural após exposição ao HCV.....28
Figura 7- Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção da hepatite C.....31
Figura 8 - Análise filogenética do genoma completo do HCV 33
Figura 9 - Elastografia hepática transitória 36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Perfil antropométrico (IMC) dos portadores de HCV submetidos à terapia DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508) 61
Gráfico 2 – Prevalência de comorbidades dos portadores HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508) 62
Gráfico 3 – Perfil de genotipagem dos portadores HCV submetidos à terapia DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508) 63
Gráfico 4 – Perfil de genotipagem em dois grandes grupos dos portadores HCV tratados com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508) 63
Gráfico 5 – Histórico de tratamento dos portadores de HCV do HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022, submetidos ao DAAs (n=508) 65
Gráfico 6 – Perfil de tratamento dos portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022, segundo o tratamento prévio (n=155) 66
Gráfico 7 – Avaliação global da RVS dos portadores de HCV tratados com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508) 67
Gráfico 8 – Avaliação do genótipo dos portadores HCV tratados com os DAAs no HUGG no período outubro/2015 a outubro/2022, segundo a RVS (n=508) 68
Gráfico 9 – Avaliação do grau de fibrose dos portadores de HCV tratados com os DAAs no HUGG no período outubro/2015 a outubro/2022, segundo a RVS (n=508) 69
Gráfico 10 – Avaliação da doença hepática por ultrassonografia antes e 12 semanas após término da terapia dos portadores HCV tratados com os DAAs e que alcançaram RVS (n=383) 71
Gráfico 11 – Avaliação por ultrassonografia dos portadores HCV retratados com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=12) 72
Gráfico 12 – Avaliação endoscópica pré e pós retratamento dos pacientes inicialmente falhados e retratados com os DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=5) 73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escore de Child-Pugh (Child e Turcotte, 1964) 34
Quadro 2 – Escala de MELD e mortalidade em 3 meses.....34
Quadro 3 – Classificação da alteração arquitetural (fibrose) segundo PCDT 2019 ...35
Quadro 4 – Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4 segundo PCDT 2019.....37
Quadro 5 – Esquema de tratamento nos pacientes virgens de tratamento ao DAAs segundo PCDT 2019.....41
Quadro 6 - Tratamento da hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAAs (genótipo 1) segundo PCDT 2019.....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG, segundo idade ao início de tratamento e sexo (n = 508) 59
Tabela 2 – Frequências dos fatores de risco em portadores de HCV submetidos à terapia com DAAS no HUGG (n=508).....60
Tabela 3 – Frequência de IMC dos portadores de HCV pré e pós tratamento com DAAs (n=508).....61
Tabela 4 – Estatística descritiva relativas às variáveis laboratoriais dos portadores de HCV submetidos ao tratamento com DAAs no período de outubro/2015 a outubro/2022, antes e 12 semanas após terapia 64
Tabela 5 – Portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022, segundo esquema de tratamento (n=508) 66
Tabela 6 – Avaliação do grau de fibrose com os marcadores APRI e FIB-4 dos pacientes que alcançaram RVS (n=496).....69
Tabela 7 – Avaliação do grau de fibrose com os marcadores APRI e FIB-4 dos pacientes falhados e retratados com DAAs (n=12).....69
Tabela 8 – Análise estatística da função hepática pelo *escore* MELD dos pacientes tratados com DAAs no período de outubro/2015 a outubro/2022 no HUGG.....70
Tabela 9 – Avaliação do risco de mortalidade pelo escore MELD pré e pós tratamento com os DAAs no período de outubro/2015 a outubro/2022 no HUGG.....70
Tabela 10 – Avaliação endoscópica dos portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs, segundo sinais de hipertensão portal pré e pós tratamento (n=224) 73
Tabela 11 – Análise estatística dos portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro de 2015 a outubro de 2022, segundo potenciais fatores preditores de RVS (n=508).....75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpos contra o vírus da hepatite C
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ARFI	Acoustic radiation force impulse
AST	Aspartato aminotransferase
cACLD	*compensated advanced chronic liver disease*
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
DAAs	Agentes antivirais de ação direta
DCV	Daclatasvir
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
EFL	*Enhanced Liver Fibrosis*
EASL	*European Association for the Study of the Liver*
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FDA	Food and Drug Administration
FIB4	Fibrosis-4 *escore*
FSC	Fibroscan®
GGT	Gama glutamil transpeptidase
GLECA	Glecaprevir
HCV	Vírus da hepatite C
HCV-RNA	Ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HVPG	Hepatic venous-portal gradiente
IFN-α	Interferon-α
IMC	Índice de massa corporal
INR	International normalized ratio
LED	Ledipasvir
LSN	Limite superior da normalidade
MS	Ministério da Saúde
NITs	Testes não invasivos
PIBRE	Pibentrasvir
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas

PCR	Reação em cadeia da polimerase
Peg-IFN	Interferon peguilado
RBV	Ribavirina
TACE	Transcatheter arterial chemoembolization
RNA	Ácido ribonucleico
RVR	Resposta virológica rápida
RVS	Resposta virológica sustentada
Seg	Segundos
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
USG	Ultrassonografia

LISTA DE SÍMBOLOS

LSM	Spleen diameter to platelet ratio score
kPa	Kilopascal
IQR	Intervalo entre quartis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 18

2 REVISÃO DE LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS 20

2.1 O VÍRUS DA HEPATITE C 20

2.2 O GENOMA E VARIANTES 21

2.3 EPIDEMIOLOGIA 24

2.4 HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS 27

2.5 DIAGNÓSTICO 29

2.5.1 Diagnóstico Clínico 30

2.5.2 Diagnóstico Laboratorial 30

2.5.3 Genotipagem 32

2.6 ESTADIAMENTO 33

2.5 TRATAMENTO 38

2.6 DROGAS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA 43

2.6.1 Simeprevir 43

2.6.2 Daclatasvir 45

2.6.3 Sofosbuvir 46

2.6.3.1 Sofosbuvir-velpatasvir 47

2.6.3.2 Sofosbuvir-ledipasvir 48

2.6.3.3 Sofosbuvir-daclatasvir 48

2.6.4 Glecaprevir-pibrentasvir 49

2.7 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO 49

2.8 SUSPENSÃO DO TRATAMENTO 50

2.9 SEGUIMENTO APÓS RVS 51

2.10 IMPACTO DO TRATAMENTO 51

3 OBJETIVOS 53

3.1 OBJETIVOS GERAIS 53

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 53

3.3 TIPO DE PRODUTO..... 53
4 MATERIAL E MÉTODO 54
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 54
4.2 CASUÍSTICA 54
4.3 MÉTODOS 54
4.3.1 Variáveis demográficas 55
4.3.2 Variáveis epidemiológicas 55
4.3.3 Variáveis antropométricas e comorbidades 55
4.3.4 Variáveis clínicas 55
4.3.5 Variáveis laboratoriais 56
4.3.6 Variáveis virológicas 56
4.3.7 Estimativa da fibrose hepática 56
4.3.8 Dados de imagem 57
4.3.9 Dados de segurança 57
4.4 PROTOCOLO DE TRATAMENTO 57
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA 57
5 RESULTADOS 59
5.1 GRUPO DE ESTUDO 59
5.1.1 Dados demográficos 59
5.1.2 Característica epidemiológicas 59
5.1.3 Características antropométricas e comorbidades 60
5.1.4 Características clínicas 62
5.1.5 Características virológicas 62
5.1.6 Características laboratoriais 64
5.2 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO 65

5.2.1 Tratamento prévio 65
5.3 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA 66
5.3.1 Análise virológica 67
5.3.2 Análise histológica 68
5.3.2.1 Análise do grau de fibrose – elastografia hepática transitória 68
5.3.2.2 Avaliação do grau de fibrose – APRI e FIB-4 69
5.3.3 Análise da função hepática 70
5.3.4 Análise da avaliação por Imagem - ultrassonografia 71
5.3.5 Análise da avaliação endoscópica 72
5.3.6 Eventos adversos e desfechos clínicos 73
5.4 FATORES PREDITORES DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA 74
6 DISCUSSÃO 76
7 CONCLUSÃO 83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 84
ANEXO A – Comprovante de Aprovação do Projeto na Plataforma Brasil ... 93
ANEXO B – Artigos publicados na Revista do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) 94
ANEXO C – Fluxograma do manejo dos pacientes tratados e erradicados do HCV 96

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Em média, estima-se que, aproximadamente, 160 milhões de indivíduos, ou seja, 2,35% da população mundial, estejam cronicamente infectados com o HCV (LAVANCHY, 2011; WHO, 2017).

Em 1989, Choo e colaboradores isolaram o vírus da hepatite C (HCV), nos Estados Unidos (EUA) - anteriormente denominada “hepatite Não A Não B” - e, posteriormente, conquistou grande importância dentre as causas de doença hepática (CHOO et al., 1989).

O HCV apresenta-se como principal via de transmissão o contato com sangue contaminado. Dessa forma, alguns indivíduos apresentam maiores riscos: usuários de drogas ilícitas endovenosas com o compartilhamento de agulhas e/ou seringas, hemofílicos, indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), pacientes em hemodiálise, população encarcerada e, também, aqueles pacientes que receberam hemotransfusão antes de década de 90.

Outras vias parenterais de contaminação são: procedimentos médicos, odontológicos, acupuntura ou tatuagem – atrelados ao contato com materiais perfurocortantes, devido à falha de esterilização de equipamentos ou reutilização de material, que podem ser veículos transmissor do vírus. E, dentre as formas não parenterais de transmissão do HCV, é importante ressaltar a possibilidade da transmissão vertical (rara) e sexual, em torno de 1% dos casos, que pode ocorrer em indivíduos com prática sexual desprotegida (sem uso de preservativo) e/ou com múltiplos parceiros (FAUTEUX-DANIEL et al., 2017; WHO, 2018).

É importante destacar que a infecção pelo HCV já é a maior responsável por cirrose e transplante hepático no mundo ocidental. A cronificação da doença pode chegar em até 85% dos casos. No período de 20 anos, a maioria dos pacientes costumam evoluir de forma mais lenta e podendo, até, nunca desenvolver uma hepatopatia grave, mas em média, 25% podem evoluir para formas mais graves ou cirrose, caso não haja intervenção terapêutica.

Por isso, várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada (RVS), definida pela HCV-RNA

indetectável na 12ª semana ou 24ª semana após o término do tratamento (ASSELAH; MARCELLIN, 2013; VICENTIM, 2019).

Há aproximadamente 20 anos, os pacientes infectados com HCV eram tratados utilizando o Interferon-α (IFN-α) convencional com doses de 3 milhões UI, 3 vezes por semana, por período entre 6 e 12 meses, alcançando a remissão em cerca de 10% a 15% dos pacientes. Posteriormente, a associação da Ribavirina (RBV) demonstrou superioridade à monoterapia com IFN-α, apresentando uma taxa de RVS de 35% a 40% (DAVIS et al., 1989; POYNARD et al., 1998; MCHUTCHISON et al., 1998). Com o advento do Interferon-Peguilado (Peg-IFN) - maior meia-vida em relação ao convencional - houve aumento nas taxas de RVS mais significativo, comparativamente aos esquemas anteriores, tanto na forma de monoterapia como combinado à RBV, respectivamente 30% e 56% (EASL, 2013).

Em 2015, o Ministério da Saúde, no Brasil, incorporou 3 novas drogas para o tratamento da hepatite C crônica, conhecidas como antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs): Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. O Sofosbuvir (SOF) é um análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase NS5B do HCV; o Simeprevir (SMV) um inibidor de protease NS3/4A de segunda geração e, o Daclatasvir (DCV), um inibidor do complexo de replicação NS5A (ZEUZEM et al., 2000).

Em 2017, o Ministério da Saúde atualizou o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfecções (PCDT), com mudanças no regime terapêutico e tempo de tratamento, além de acrescentar outras medicações (em especial para os pacientes do genótipo 1: Ombitasvir, Veruprevir, Ritonavir e Dasabuvir (3D), com ou sem RBV.

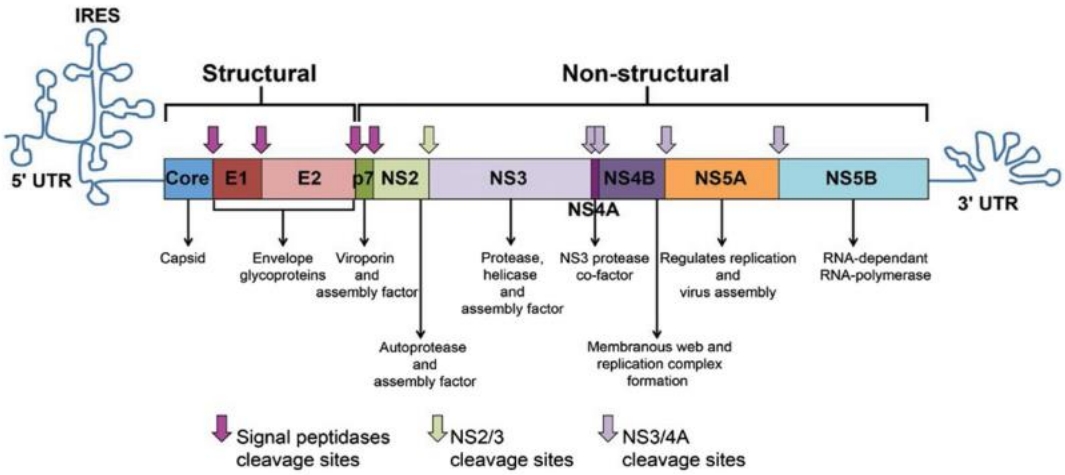
Por fim, as atuais opções terapêuticas contribuíram para o aumento de pacientes alcançando a resposta virológica sustentada, o que, consequentemente, além de outras vantagens: facilidade posológica, tratamento por curto período de tempo, menos efeitos colaterais (ZEUZEM et al., 2000).

2 REVISÃO DE LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 O VÍRUS DA HEPATITE C

Inicialmente denominado de hepatite não-A não-B, o HCV foi identificado apenas em 1989 por Choo e colaboradores quando clonaram um único clone de cDNA derivado de um novo vírus flavivirus-like, utilizando inúmeros métodos biológicos moleculares (ANSALDI et al., 2014). Esse vírus foi o primeiro membro do gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviridae* (THIEL et al., 2012). O vírus da hepatite C é um pequeno vírus de RNA envelopado que acomete principalmente os hepatócitos humanos. A partícula viral possui aproximadamente 65 nanômetros, sendo constituída por um envelope lipoproteico, contendo duas lipoproteínas de envelope (E1 e E2) e um capsídeo proteico, composto pela proteína de capsídeo C, que envolve o genoma viral. Sua estrutura genômica é formada (Figura 1) por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9400 nucleotídeos. (PCDT, 2019; ZEISEL et al., 2013).

Figura 1- Representação esquemática do genoma do HCV



Fonte: ROGER et al., 2021.

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral e são consideradas populações vulneráveis para a infecção: contato com sangue contaminado através de agulhas e/ou seringas de indivíduos que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, na falha da esterilização

de equipamentos médicos, odontológicos, tatuagem e manicure e em usuários de drogas ilícitas injetáveis, inaláveis (cocaína) e que compartilham os respectivos equipamentos de uso pessoal (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014; WHO, 2018). Já a transmissão sexual é mais rara (menos de 1% em parceiros estáveis) e, ocorre, principalmente, em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco. Há também, a transmissão vertical, porém em menor proporção dos casos. É importante ressaltar que, em um percentual significativo de casos, a via de infecção não é identificada ou é desconhecida. (FAUTEUX-DANIEL et al., 2017; PCDT, 2019).

A hepatite C aguda cursa com uma evolução subclínica, sendo a maioria dos casos apresentada de forma assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico. Os sintomas, geralmente, são inespecíficos (presentes em 20% a 30%): anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Sendo assim, a hepatite C quando descoberta ocorre já em sua fase crônica, tendo progredido durante décadas sem suspeição clínica.

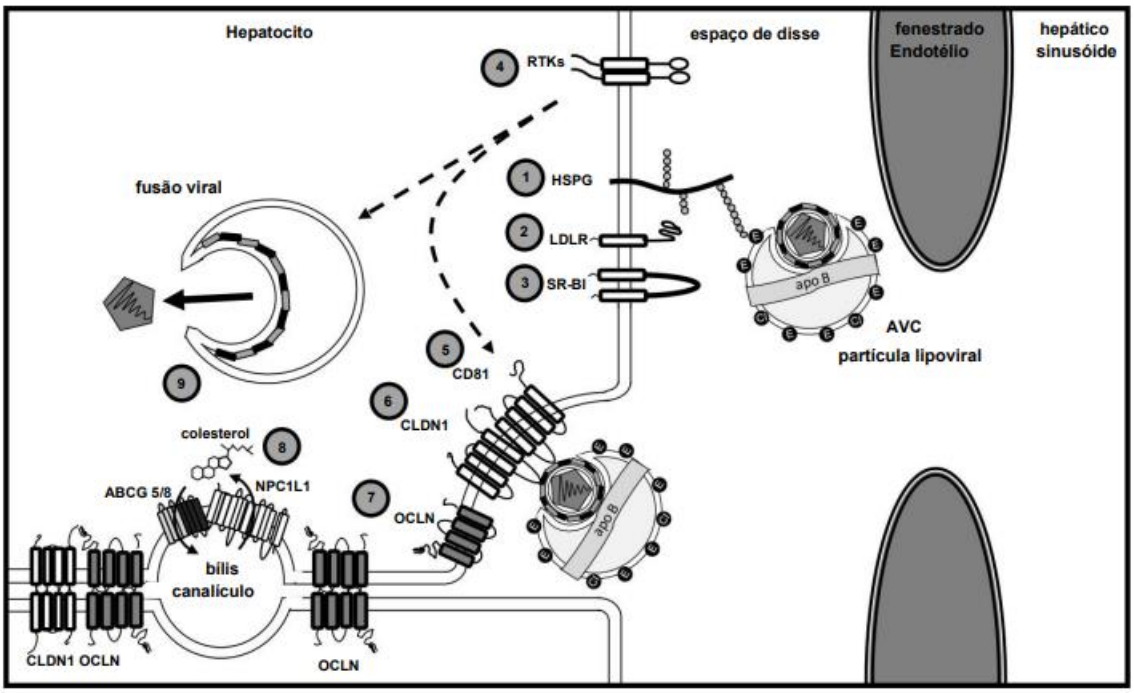
A hepatite C crônica é caracterizada por um processo inflamatório persistente na ausência de tratamento com risco de cronificação em 60 a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose ao longo dos anos. Os casos que evoluem para progressão da doença hepática, normalmente, são acelerados pela presença de coinfecção pelo HIV e etilistas crônicos. Nessas situações de progressão para cirrose hepática, o risco anual para surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1 a 5% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Além disso, o risco de descompensação hepática anual é de 3 a 6%. Após a primeira complicação da hepatopatia crônica, o risco de óbito pode chegar até os 20% em 12 meses, devido à: insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (hemorragia digestiva alta por varizes esofagogástricas, ascite), encefalopatia hepática, trombocitopenia e até o surgimento do CHC (PCDT, 2019).

As hepatites virais representam um problema de saúde pública no Brasil com notificação compulsória regular desde 1996. A vigilância epidemiológica é responsável por monitorar o comportamento da doença e seus fatores relacionados, bem como avaliar seu impacto e propor medidas de prevenção e controle.

2.2 O GENOMA E VARIANTES

As partículas do HCV circulam pela corrente sanguínea associadas às lipoproteínas, como VLDL, que contém componentes lipoproteicos (apolipoproteína B-100 e apolipoproteínas trocáveis E e CI). O HCV penetra nos hepatócitos pelo espaço de Disse por meio de fenestras entre células endoteliais hepáticas (Figura 2) (Zeisel; Felmlee; Baumert, 2013).

Figura 2- Entrada do HCV nos hepatócitos



Fonte: ZEISEL et al., 2013.

Legenda:

(1) A primeira etapa da entrada do HCV é a ligação, quando o HCV envolve as glicoproteínas E1 e E2 e/ou apoE na lipoviropartícula (LVP) liga-se ao proteogligano sulfato de heparano (HSPG).

(2) O receptor de LDL (LDLR) também é um receptor de alta afinidade com apoE - importante para a entrada do HCV.

(3) SR-BI também pode contribuir para ligação do HCV via lipoproteínas e/ou HCV E2. (4) A tirosina quinase receptora (RTKs) incluindo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e mediador do receptor de efrina A2 (EphA2).

(5) Entrada do HCV via associações facilitadoras entre CD81 e (6) claudina 1 (CLDN1) e através da fusão da glicoproteína-membrana do envelope.

(7) O CLDN1 é um componente juncional juntamente com o fator de entrada ocludina (OCLN).

(8) Niemann Pick C1-like 1 (NPC1L1) desempenha um papel importante na reabsorção de colesterol da secreção biliar pelo transportador ATP com proteína heterodimérica G5/8 (ABCG 5/8) atuando como cofator para entrada do HCV durante as etapas pós ligação.
(9) A fusão do envelope viral com a membrana do hospedeiro é a etapa final de entrada do HCV, pois o nucleocapsídeo escapa do início endossomo para iniciar a tradução e replicação do seu genoma no citosol.

Uma vez no citosol, o RNA viral é usado para ambos os processos: replicação e tradução de poliproteínas. A tradução do RNA em poliproteínas ocorre no retículo endoplasmático (ER) e é iniciada pela ligação do 5'UTR IRES ao ribossomo. O produto primário é um precursor poliprotéico longo que contém proteínas estruturais e não estruturais. Em seguida, a poliproteína é clivada pelo hospedeiro e pelas proteases virais em pelo menos 10 proteínas estruturais (Core, E1, E2 e p7) e proteínas não estruturais: NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b de replicação viral e, além disso, uma proteína Frameshift (proteína F) ou proteína frame de leitura alternativa (ARFP), com funções ainda não muito bem esclarecidas (Pol, 2019). Essas proteínas apresentam diferentes papéis funcionais no ciclo de vida do vírus. A proteína central constitui o nucleocapsídeo viral, E1 e E2 são glicoproteínas que formam o envelope funcional facilitando a entrada do vírus no hospedeiro e induzindo a proliferação de anticorpos neutralizantes e as proteínas NS são necessárias para a constituição do complexo replicase, montagem, liberação de partículas infecciosas e propagação viral (ANSALDI et al., 2014).

A região amino-terminal codifica as proteínas estruturais que são incorporadas na partícula viral e os dois terços carboxiterminais da poliproteína codificam as proteínas não estruturais. Essas proteínas não estruturais são expressas nas células infectadas, mas não são incorporadas na partícula viral. Elas servem para coordenar os aspectos intracelulares da replicação do HCV, incluindo a síntese de RNA, modulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro e montagem da partícula viral. A replicação do RNA viral é catalisada pela região NS5B, sendo a protease e RNA polimerase enzimas essenciais para a replicação do HCV e foco dos estudos para o desenvolvimento de medicamentos (JONES et al., 2007; LINDENBACH; RICE, 2013).

O genoma do HCV apresenta alto grau de variabilidade genética (MCOMISH et al., 1994). As regiões E1 e E2 são as mais variáveis, enquanto o segmento 5'UTR e terminal do 3'UTR são altamente conservados (FORMAN; VALSAMAKIS, 2011; ZEIN, 2000).

Existem cerca de 7 genótipos conhecidos e cada genótipo pode ser subdividido em subtipos (em torno de 67 subtipos), identificados por letras apresentando cada um deles respostas terapêuticas diferentes (SMITH et al., 2012; PCDT, 2019).

Os genótipos 1, 2 e 3 são amplamente encontrados em todo o mundo e os subtipos 1a e 1b são os mais prevalentes (SULKOWSKI et al., 2014; GUPTA; BAIPAI; CHOUDHARY, 2014). O genótipo 1 é responsável por cerca de 46% de todas as infecções pelo HCV e 30% pelo genótipo 3 (MESSINA et al., 2015; WHO, 2016). No Brasil, há o mesmo predomínio, porém com pequenas variações de proporção de prevalência desses genótipos - genótipo 2 (11%) frequente na região Centro-Oeste, enquanto o genótipo 3 (43%) mais detectado na região Sul do país (CAMPIOTTO et al., 2005). O genótipo 4 é mais prevalente no norte da África e Oriente Médio. Já os genótipos 5 e 6 são mais comuns na África do Sul e Ásia, respectivamente (SIMMONDS et al., 2005).

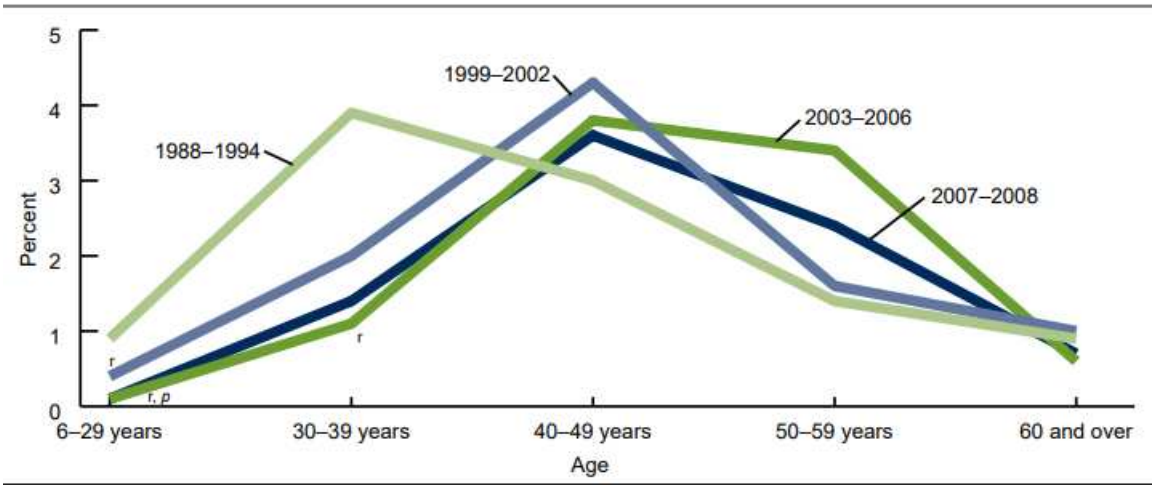
Dentro de um mesmo genótipo e subtipo existe a possibilidade de variações do HCV, denominadas de *quasispecies*. Isso é possível devido à alta replicação do vírus e à ausência do mecanismo de edição da polimerase viral, o que acarreta no surgimento de pequenas e constantes mutações. A maior ou menor diversidade das *quasispecies* está relacionada à pressão imunológica, menor na fase inicial da doença, associado a ALT e AST normais e, maior nos casos de doença hepática mais avançada e/ou baixa resposta terapêutica (KYOKO; MICHINORI, 2017).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo HCV é um problema de saúde pública mundial, com a forma crônica evoluindo para cirrose e, em alguns casos, para o CHC. (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015). A prevalência global de infectados estimada é de 2 a 3% caracterizada por alta variabilidade entre regiões do mundo e entre grupos de idade e risco dentro dos países, que pode ser justificado pelo perfil populacional e a vida de transmissão. A prevalência mais alta estimada foi na região do Mediterrâneo Oriental (2,3%) e na Europa (1,5%), enquanto na região do Pacífico Ocidental e nas Américas a prevalência estimada é inferior a 1%. Em algumas áreas geográficas da Ásia (Mongólia, Uzbequistão e Geórgia), a prevalência é superior a 4%, enquanto alguns países africanos (Egito e Gabão) ultrapassa os 6% (DI MARCO; LA MANTIA; DI MARCO, 2022).

Um histórico apresentado abaixo revela a oscilação da prevalência de HCV por faixa etária no mundo. Entre 1988 e 1994, a maior prevalência era de pessoas com 30 a 39 anos (3,9%). Já entre 1999 e 2002, o perfil de pacientes acometidos era de 40 a 49 anos (4,3%) permanecendo até o ano 2008.

Figura 1 - Prevalência da infecção por HCV por idade e período de tempo



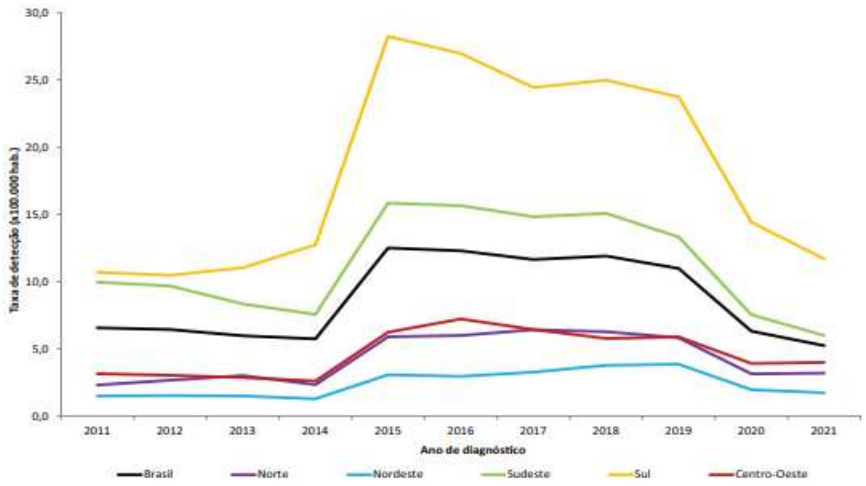
Fonte: MCQUILLIAN et al., 2010.

Em geral, os países em desenvolvimento apresentam as maiores taxas de infecção pelo HCV, no entanto, também as maiores dificuldades de vigilância devido ao alto consumo de drogas ilícitas injetáveis, o uso de procedimentos médicos inseguros e transfusões de sangue contaminado. Observa-se em meados da década de 90 (1980), um declínio de novas infecções registradas, devido às melhorias nas práticas de saúde e à introdução mais recente da triagem de doadores de sangue e órgãos, diminuindo, assim, a difusão do HCV entre populações mais jovens. Entretanto, o compartilhamento de equipamentos de injeção entre usuários de drogas intravenosas tornou-se a via predominante para a transmissão do HCV (ANSALDI et al., 2014).

No Brasil, entre 2000 a 2021, foram notificados 279.872 casos confirmados de hepatite C. Desses, 58,4% no Sudeste, 27,4% no Sul, 6,9% no Nordeste, 3,7% no Centro-Oeste e 3,6% no Norte. A partir de 2015, o diagnóstico de HCV passou a ser confirmado através da presença de um dos marcadores anti-HCV ou HCV-RNA reagentes. Com isso, houve um aumento nas taxas de detecção dos casos confirmados no país chegando em torno de 11 casos por 100 mil habitantes em 2019

e um declínio nos anos subsequentes – em 2021, a taxa de detecção dos casos caiu para 5,2 por 100 mil habitantes no país.

Figura 2 - Taxa de detecção de casos de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 2011 a 2021



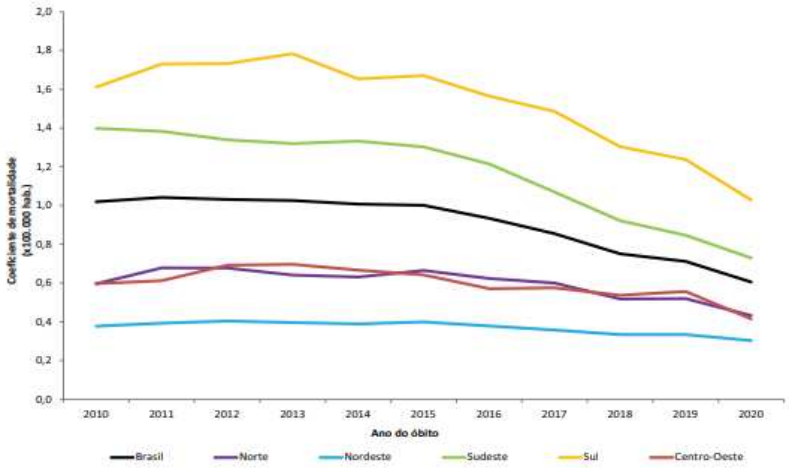
Fonte: Sinan/ SVS/ MS

Dentre esses casos confirmados, 57,5% eram homens e 42,5% mulheres. Apesar da predominância do sexo masculino, observa-se uma estabilidade na razão de sexos desde 2010. Com relação à faixa etária, houve um maior número de casos confirmados acima dos 60 anos: 22,7% do total de casos sendo, 27,2% entre as mulheres e 19,3% entre os homens. Já em 2021, a maior taxa de detecção observada foi entre 55 a 59 anos (13,4 casos por 100 mil habitantes).

Com relação à fonte de transmissão da infecção, em torno de 60% dos casos não há informação registrada. E dentre os casos com provável fonte de infecção conhecida, 27,1% era relacionado ao uso de drogas, 22,5% por hemotransfusão e 21,6% por relação sexual. Em 2021, houve um aumento dos casos de infecções por via sexual (41,1%), comparado ao uso de drogas e via transfusional (Boletim epidemiológico de hepatites virais, 2022).

A principal causa de transplante hepático no mundo ocidental e de mortalidade é o HCV (FLAMM, 2017). O número de óbitos vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil (Figura 5). Quando analisado o coeficiente de mortalidade por HCV, observa-se uma estabilização no Brasil, como um todo, nos últimos 10 anos.

Figura 3 - Coeficiente de mortalidade por hepatite C (por 100.000 hab.) segundo região de residência e ano do óbito. Brasil, 2010 a 2020



Fonte: SIM/SVS/MS

Entre o ano de 2015 e 2017, com a disponibilização de cerca de 57 mil tratamentos no território brasileiro com os novos agentes de ação direta (DAAs), a taxa de cura chegou aos 95%, de acordo com os dados publicados no boletim epidemiológico de hepatites virais de 2017.

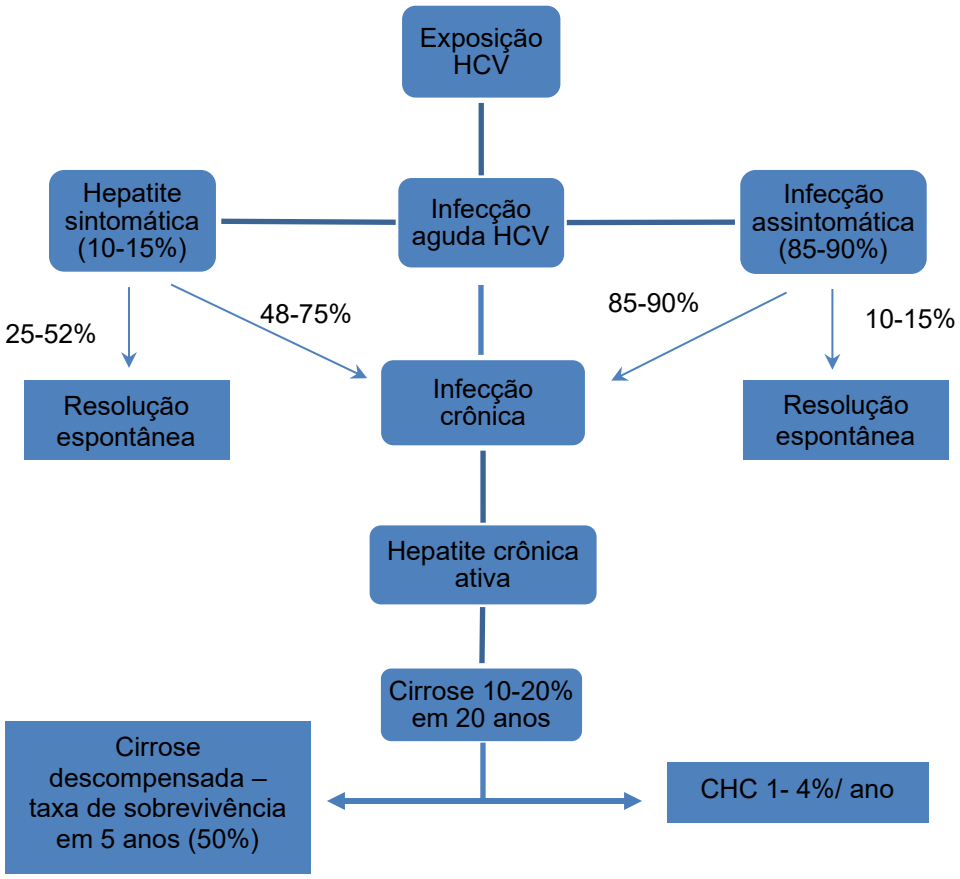
2.4 HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A história natural da hepatite é notada por um curso clínico silencioso, caracterizado por um processo inflamatório persistente. A maioria dos pacientes sem tratamento na fase aguda irá progredir para infecção crônica.

O período de incubação após a exposição ao HCV varia de 2 a 12 semanas podendo se apresentar como hepatite aguda ou crônica, sendo que 15 a 45% dos pacientes descobrem na fase aguda, porque a maioria dos casos de hepatite C aguda é assintomática. A infecção aguda pelo HCV em geral é manifestada entre 4 a 12 semanas após a exposição ao HCV e os sintomas, geralmente inespecíficos, surgem em cerca 10 a 15% dos pacientes, tais como: anorexia, astenia, mialgia, icterícia ou dor abdominal (GUPTA; BAIPAI; CHOUDHARY, 2014). O clareamento espontâneo normalmente ocorre dentro de 6 a 12 meses após a infecção inicial, associado a alguns fatores: idade inferior aos 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos (PCDT, 2019). A fase aguda pode durar até 6 meses (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015; KAPLAN, 2020).

A maioria dessas progride de hepatite leve, moderada a grave e, até a cirrose, em média ao longo de 20 a 30 anos, sendo uma pequena proporção que desenvolve rapidamente uma infecção grave por doença hepática (LAVANCHY; GAVINIO, 2000). No entanto, 70% a 80% dessas infecções não se resolvem e resultam em uma infecção viral persistente/crônica, como ilustrado na Figura 6 (GUPTA; BAIPAI; CHOUDHARY, 2014; (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVEREASL (EASL), 2013).

Figura 4 - História natural após exposição ao HCV



Fonte: adaptado de GUPTA et al., 2014.

Durante infecção crônica, os níveis de ALT geralmente estão persistentemente ou intermitentemente elevados, sendo normal em até 20% dos infectados. Os sintomas presentes são: fadiga, prurido, fraqueza, queda de cabelo e anorexia. A infecção crônica é geralmente assintomática, mas pode resultar em manifestações extra-hepáticas como vasculite crioglobulinêmica, porfiria, resistência insulínica/diabetes, doença renal crônica e fadiga (KAPLAN, 2020).

A principal consequência da infecção crônica é a fibrose que pode evoluir em décadas para cirrose – em média 15 a 20% durante período de 20 anos - de forma assintomática, quando já se pode ter desenvolvido complicações com morbidade e mortalidade significativas: hipertensão portal, encefalopatia hepática e até CHC (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015). Os sinais de cirrose incluem: icterícia, telangiectasia, eritema palmar, perda temporal, atrofia tenar, rarefação de pelos, ginecomastia, edema periférico, circulação colateral abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, asterixis e ascite. No entanto, a maioria desses pacientes apresenta exame físico normal.

Esse risco de evolução para fibrose é mais evidente em alguns indivíduos: história de etilismo, pacientes que adquirem a doença em idade avançada, obesos, coinfectados com HIV e nos reinfectados pelo HCV após transplante hepático (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015). Além disso, alguns fatores são preditores para acelerar o processo de fibrose: o sexo masculino, a resistência insulínica, o diabetes tipo 2, a imunossupressão por transplante de órgãos sólidos e o tabagismo (EASL, 2013; LAVANCHY; GAVINIO, 2000).

2.5 DIAGNÓSTICO

Os métodos diagnósticos para infecção pelo HCV começaram a ser utilizados de rotina no início dos anos 90. Antes disso, para prevenir doenças de transmissão parenteral, o governo proibiu a doação de sangue remunerada, a partir de 1988.

A investigação da infecção pelo HCV pode ser feita em diversos ambientes: em clínicas laboratoriais, em ações de rua ou em campanhas de regiões de acesso difícil.

Em todo território nacional brasileiro, com objetivo de ampliar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C, recomenda-se que determinados grupos sejam testados prioritariamente quanto à presença do HCV, ao menos uma vez no ano: pacientes HIV positivo, pacientes com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis, pessoas trans, homens que fazem sexo com outros homens, profissionais do sexo e moradores de rua.

Os seguintes grupos também devem ser testados, pelo menos uma única vez, a menos que haja histórico de exposição associada ao risco de nova infecção: pessoas $\geq$ 40 anos, profissionais que tenham risco de exposição a sangue ou outros

materiais biológicos contaminados, usuários de álcool ou drogas – antecedente de drogas injetáveis, pessoas que receberam hemotransfusão antes de 1993 ou transplantados na época, familiares ou parceiros sexuais de pessoas que vivem ou com antecedente de infecção pelo HCV e pessoas com antecedente de uso de materiais perfurocortantes não devidamente esterilizados, para fins de tatuagem, anabolizantes, etc.

2.5.1 Diagnóstico Clínico

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos, sendo, as mulheres, segundo alguns estudos, relacionado a taxas mais altas de depuração espontânea em comparação com os homens, possivelmente, devido a um mecanismo dependente de estrogênio. A idade avançada no momento da infecção também está associada a uma maior probabilidade de persistência (FABRIS et al., 2008; PCDT, 2019).

Os sintomas da infecção pelo HCV estão presentes em 20% a 30% e, geralmente, são inespecíficos: anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Uma pequena parte dos pacientes apresenta icterícia ou colúria (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Quando sintomáticos, o diagnóstico diferencial é possível apenas com a realização de testes para detecção de anticorpos ou para a detecção do RNA do HCV (HCV-RNA). Os casos de insuficiência hepática ou fulminante são extremamente raros (FARCI et al., 1996).

2.5.2 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico virológico da infecção pelo HCV baseia-se em duas categorias de testes laboratoriais: testes diretos e indiretos. Os testes diretos podem detectar, quantificar ou caracterizar os componentes das partículas virais do HCV, como o RNA viral e o antígeno central. Os testes indiretos, detectam anticorpos específicos para o HCV (anti-HCV). Desse modo, esses testes virológicos desempenham um papel fundamental no diagnóstico, na tomada de decisão terapêutica e na avaliação da RVS à terapia (GUPTA; BAIPAI; CHOUDHARY, 2014).

O RNA do HCV pode ser identificado no soro ou plasma antes da presença do anti-HCV. A presença do HCV-RNA pode ocorrer cerca de 2 semanas após a

exposição do agente infeccioso. Já a apresentação do anti-HCV é mais tardia, em torno de 30 a 60 dias após exposição ao vírus.

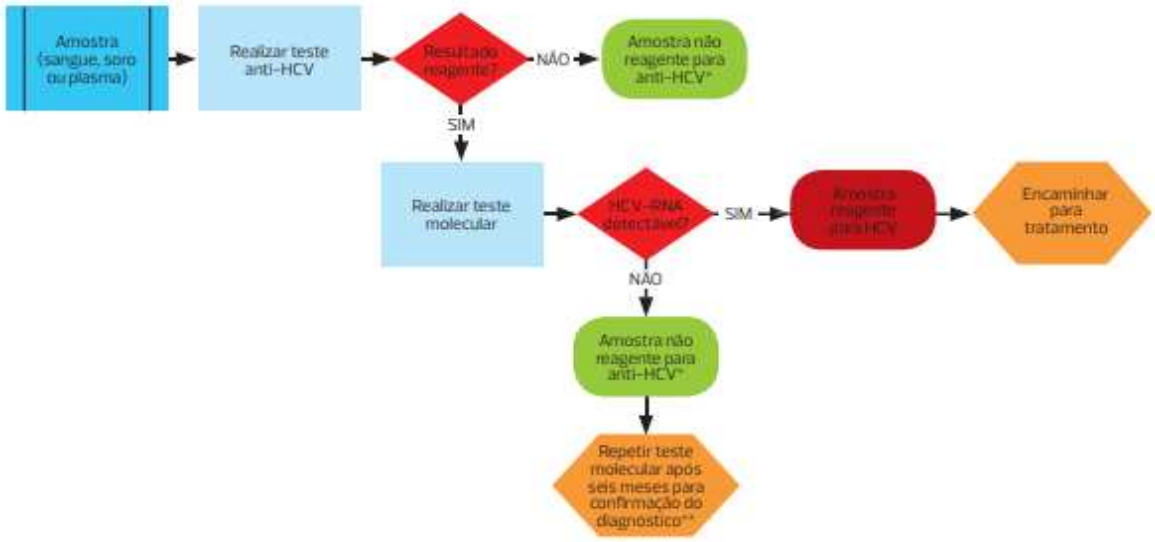
A fase aguda sintomática da hepatite C costuma ocorrer entre 4 a 12 semanas, podendo durar até 6 meses. Desse modo, o padrão ouro para diagnóstico da hepatite C aguda se dá pela presença do anti-HCV reagente em um paciente HCV-RNA positivo ou a detecção de HCV-RNA em um paciente recém diagnosticado como HCV-RNA negativo, porém com histórico de possível exposição ao HCV nas últimas semanas (PCDT, 2019).

Em pacientes com infecção em resolução espontânea, o anti-HCV pode persistir ao longo da vida, diminuir ligeiramente, enquanto ainda permanece detectável, ou desaparecer gradualmente após vários anos.

Já a infecção crônica é marcada pela persistência do anti-HCV e HCV-RNA detectável por mais de 6 meses. Apesar da alta especificidade dos testes (>99%) há a possibilidade de resultados falsos positivos, especialmente nos casos de doenças imunológicas ou hematológicas, mulheres grávidas e pacientes em hemodiálise. Nessas situações é recomendada a realização de teste confirmatório para reatividade do anti-HCV. (GUPTA; BAIPAI; CHOUDHARY, 2014; ANSALDI et al., 2014).

Aconselha-se que o diagnóstico da hepatite C seja realizado com, pelo menos, dois testes. O primeiro deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para o HCV (sorologia ELISA ou TR). Caso este teste seja reagente, deve-se realizar uma segunda etapa de investigação para avaliar a replicação viral através de um teste molecular (HCV-RNA).

Figura 5- Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção da hepatite C



Fonte: PCDT, 2019.

Não existe necessidade de confirmação sorológica (teste tipo ELISA) após a realização de um TR cujo resultado seja reagente. Ambos os testes são equivalentes e devem ser seguidos por método complementar de biologia molecular.

2.5.3 Genotipagem

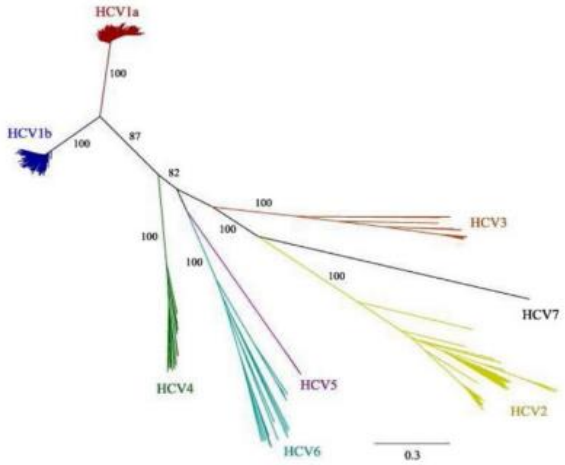
A genotipagem é realizada através de testes moleculares que se baseiam na amplificação do RNA viral, sendo possível a identificação dos genótipos e subgenótipos do vírus do HCV (ZEIN, 2000; PCDT, 2019).

O padrão ouro da genotipagem é o sequenciamento da região NS5B, que atribui com precisão o genótipo, através da obtenção da informação direta sobre sequência dos nucleotídeos do genoma viral (PAWLOTSKY, 2014). A metodologia utilizada exige que a amostra apresente carga viral mínima de 500 UI/mL, comprovada por teste de quantificação de HCV-RNA realizado em um período anterior máximo de 12 meses (ANSALDI et al., 2014).

A classificação do HCV é baseada na topologia de árvores obtidas por relações filogenéticas entre variantes virais. A análise filogenética permitiu classificar o HCV em 7 genótipos principais e 67 subtipos. O genótipo do vírus é indicado por um número arábico (de 1 a 7), associado a uma letra minúscula para indicar o subtipo. Os genótipos diferem entre si em cerca de 25 a 35% e os subtipos diferem entre si em cerca de 15 a 25% no nível de nucleotídeos. Genótipos 1 e 3 são os mais prevalentes,

representando mais de 30% de todas as infecções. Os genótipos 2, 4, 5 e 6 correspondem à menos de 10% das infecções. E o genótipo 7 foi encontrado em poucas pessoas da África Central (ROGER et al., 2021).

Figura 6 - Análise filogenética do genoma completo do HCV



Fonte: Roger *et al.*, 2021.

O curso clínico de todos os genótipos é semelhante. Historicamente, os testes de genotipagem eram necessários para determinar a escolha do regime e a duração do tratamento. Atualmente, as novas diretrizes simplificadas não recomendam algoritmos terapêuticos específicos de acordo com o genótipo para a grande maioria dos pacientes, exceto no caso dos cirróticos e para identificar reinfecção (KAPLAN, 2020).

2.6 ESTADIAMENTO

O rastreamento do HCV apresenta inúmeros benefícios que podem contribuir para redução dos riscos de transmissão da infecção para outras pessoas, através da detecção e o início precoce do tratamento (GUPTA; BAIPAI; CHOUDHARY, 2014).

No Brasil, o estadiamento da doença hepática até o ano de 2017 era importante para a identificação de candidatos elegíveis para o tratamento do HCV. Conduto, com o novo PCDT, a presença de infecção aguda ou crônica, independente do grau de fibrose hepática é indicativo de início de tratamento. Apesar disso, o conhecimento pré tratamento do grau de fibrose - fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4) - poderá afetar a condução clínica do paciente (PCDT, 2019; SPEARMAN et al., 2019).

A classificação de Child-Turcotte-Pugh, conhecida também como Child-Pugh, é um sistema de estadiamento (com critérios que pontuam de 5 a 15) utilizado para avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, antecipando a probabilidade de complicações, principalmente de cirrose – sangramento varicoso e peritonite bacteriana espontânea.

Quadro 1 – Escore de Child-Pugh (Child e Turcotte, 1964)

Indicadores	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumina sérica (g/dl)	> 3,5	3,0 - 3,5	< 3,0
Ascite	ausente	Leve	Moderada
Encefalopatia hepática	ausente	1 e 2	3 e 4
Tempo de protrombina (segundos) ou INR	0 - 4 seg ou < 1,7	4 - 6 seg ou 1,7- 2,3	> 6 seg ou > 2,3

Considera-se uma descompensação hepática quando pacientes apresentam *escore* de Child-Pugh ≥ 7 (classe B).

Já a escala de MELD avalia a gravidade da doença hepática, especialmente o risco de mortalidade em 3 meses, através de uma fórmula, utilizado os seguintes dados laboratoriais: bilirrubina, creatinina e INR. Este sistema, assim como, a classificação Child-Pugh são utilizados para priorizar a alocação dos pacientes na fila de transplante hepático.

Quadro 2 – Escala de MELD e mortalidade em 3 meses

Escala de MELD	
Se MELD ≥ 40	significa que há risco de 100% de mortalidade em 3 meses
Se MELD ≥ 30 a 39	significa que há risco de 83% de mortalidade em 3 meses
Se MELD ≥ 20 a 29	significa que há risco de 76% de mortalidade em 3 meses
Se MELD ≥ 10 a 19	significa que há risco de 27% de mortalidade em 3 meses
Se MELD ≤ 10	significa que há risco de 4% de mortalidade em 3 meses

Além disso, o estadiamento da doença hepática pode ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: biópsia hepática, elastografia hepática transitória por meio de diferentes métodos e APRI ou FIB4.

A biópsia hepática, originalmente, conhecida como o método “padrão-ouro”, pode ser realizada com diferentes técnicas e tipos de agulha, além de ser útil no diagnóstico de outras doenças hepáticas concomitantes. Em contrapartida, é um método invasivo que apresenta algumas particularidades: possibilidade de erro de amostragem relacionados ao ponto de coleta, tamanho do fragmento hepático e variabilidade entre leitores; riscos inerentes ao procedimento (letalidade de 0,03% e morbidades – 1 a 2% dos casos de hemorragia); diferentes classificações de estadiamento e discordância entre os patologistas. Uma das formas de se evitar esses resultados não satisfatório é obter uma amostra superior a 1,5 cm de comprimento e a largura maior que 1mm, com um total > 10 espaços porta (COLLOREDO; GUIDO; SONZOGNI; LEANDRO, 2003; SPEARMAN et al., 2019).

A determinação do estágio de fibrose contribuiu para prevenção do risco de morbi e mortalidade. Os resultados da biópsia hepática devem ser avaliados conforme a classificação de alteração da arquitetura (estágio de fibrose) e da atividade inflamatória. Existem vários sistemas de pontuação de fibrose, porém o mais usado é o METAVIR que classifica em F0 a F4, como ilustra o quadro abaixo:

Quadro 3 **-** Classificação da alteração arquitetural (fibrose) segundo PCDT 2019

SBP, 2000	ISHAK, 1995	METAVIR, 1994
0	0	0
1	1 ou 2	1
2	3	2
3	4 ou 5	3
4	6	4

Já elastografia hepática transitória é um procedimento não invasivo que através da avaliação de uma área maior que um fragmento de biópsia, permite medir o grau de rigidez hepática. No entanto, este método apresenta algumas limitações: especificidade tecnológica e alguns fatores com grau de interferência - excesso de ingestão de bebidas alcoólicas, colestase extra-hepática, congestão hepática, alto

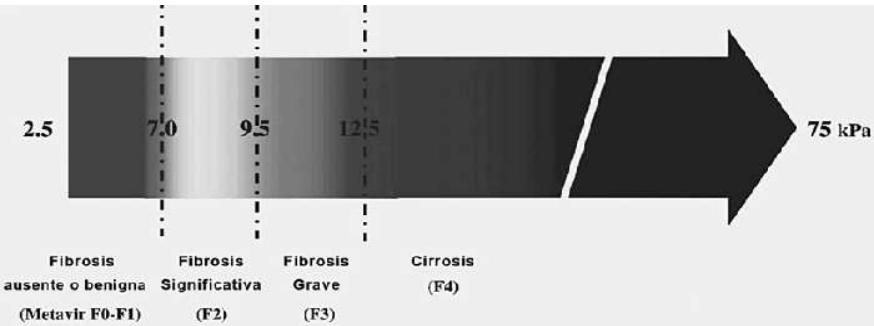
grau de esteatose/obesidade, ausência de jejum de 4 horas, doenças de depósito e infiltração celular do parênquima hepático.

Existem três métodos mecânicos de elastografia hepática transitória utilizados atualmente: a elastografia hepática transitória (EHT) avaliada através do FibroScan®, a *acoustic radiation force* (ARFI)® e elastografia hepática por ondas de cisalhamento p(SWE). Cada um dos métodos apresenta valores de corte para fibrose e cirrose diferentes. A elastografia hepática transitória através do FibroScan® apresenta valores de 10,0 kPa (F3) e ≥ 12,5 kPa (F4). ARFI: 1,60 - 2,17m/s (F3) e 2,19 - 2,67m/s (F4). A elastografia hepática por ondas de cisalhamento: 9 kPa (F3) e > 13 kPa (F4).

A EHT avaliada através FibroScan® (Echosens, França) foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática, como alternativa à biópsia sendo o método com o maior número de publicações, principalmente na hepatite C crônica.

O aparelho é composto por uma sonda, um sistema de ultrassom acoplado e uma central eletrônica de processamento de dados. A sonda produz vibrações de leve amplitude e baixa frequência que são transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático, através do qual elas se propagam. Ao mesmo tempo, o sistema de ultrassom emite pulsos que permitem acompanhar e medir a velocidade de propagação das ondas no interior do parênquima. Isto equivale a aproximadamente 1/500 do volume hepático, uma extensão significativamente maior do que a de um fragmento obtido através da biópsia hepática (1/50.000). A velocidade de propagação da onda de ultrassom está diretamente relacionada à elasticidade, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado em quilopascals (kPa), maior o grau de fibrose do parênquima hepático. A figura 9 apresenta a correlação entre o estágio de fibrose e a escala METAVIR.

Figura 7 - Elastografia hepática transitória



Fonte: CASTÉRA etl al., 2006.

Os valores do FibroScan® podem variar de 2,5 a 75,0KPa. O valor final é a mediana das aquisições válidas, considerado como representativo da elasticidade hepática (CARDOSO, A.C.; FIGUEIREDO-MENDES, C.; CARVALHO-FILHO, R.J.)

São considerados critérios de confiabilidade do exame: taxa de sucesso > 60% e IQR/M (variação interquartil dividido pela média dos valores) ≤ 21% (SBH, 2014).

Outros métodos não invasivos validados são: o escore Fibrosis-4 (FIB 4) e o índice de relação de aspartato aminotransferase e plaquetas (APRI) que utilizam dados laboratoriais (alanina aminotransferase - ALT, aspartato aminotransferase - AST e plaquetas) e apresentam alta especificidade, porém baixa sensibilidade (WHO, 2014). Os níveis absolutos de ALT e AST não se correlacionam com o grau de fibrose, mas quando inseridos em uma fórmula são categorizados.

Esses métodos oferecem uma alternativa mais econômica, simples e prontamente disponível para estadiamento da fibrose hepática, o que é importante para permitir o tratamento da hepatite C em unidades básicas de nível de atenção primária, principalmente em países subdesenvolvidos (SPEARMAN et al., 2019). Além disso, os métodos não invasivos apresentam algumas vantagens: baixo curso, maior adesão do paciente e melhor facilidade de repetição dos exames, em comparação com a biópsia hepática (KAPLAN, 2020).

Quadro 4 - Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4 segundo PCDT 2019

APRI e FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada)			
APRI	**< 0,5**	**0,5 – 1,49**	**≥ 1,5**
FIB-4	**< 1,45**	**1,45 – 3,24**	**≥ 3,25**
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose (F2, F3 ou F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática (F3 ou F4)

Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a complementação com a biópsia hepática ou a elastografia hepática transitória pode ser indicada.

2.5 TRATAMENTO

A partir da descoberta do vírus HCV, várias estratégias terapêuticas foram empregadas com o objetivo duplo da terapia antiviral: cura virológica (beneficia o indivíduo) e a prevenção (beneficia a sociedade) (KAPLAN, 2020).

O principal objetivo do tratamento do HCV é alcançar a cura da infecção (HCV-RNA indetectável), ou seja, a RVS em 12 semanas ou 24 semanas após o final da terapia, confirmado através de um exame sensível com um limite inferior aceitável de quantificação (< 12UI/ml). A concordância entre RVS em 12 e 24 semanas ultrapassa 99%. A RVS está associada à redução da inflamação hepática e até à resolução em pacientes não cirróticos e à melhoria na qualidade de vida e nas doenças cardiovasculares, renais e metabólicas. Todavia, na eventualidade de resposta inapropriada ao tratamento em pacientes com fibrose e cirrose avançada, a vigilância clínica contínua deve ser necessária com vistas à redução de complicações, como insuficiência hepática, apesar da diminuição do risco de carcinoma hepatocelular pós tratamento (SPEARMAN et al., 2019; KAPLAN, 2020).

Desde 1989, o tratamento da hepatite C era realizado com IFN-α convencional na dose de 3 milhões UI, três vezes por semana, por até 12 meses, alcançando uma RVS entre 10% a 15% dos pacientes (DAVIS et al., 1989;). No entanto, em muitos casos, a resposta dos pacientes ao tratamento era apenas temporária. Posteriormente, a associação de à Ribavirina (RBV) demonstrou-se superior à monoterapia com IFN-α, obtendo uma RVS de 35% a 40% (POYNARD et al., 1998; MCHUTCHISON et al., 1998). Além disso, tanto o IFN-α quanto RBV apresentavam efeitos colaterais importantes: cefaleia, fadiga, febre, perda de apetite, depressão, insônia e níveis abaixo do normal de vários tipos de células sanguíneas, comprometendo, de certa forma, a adequada adesão ao tratamento (IEBER, 2001).

Com o advento do interferon peguilado (Peg-INF) iniciou-se a era da combinação PegINF e RBV, que permaneceu até 2011. Este regime – que apresentava maior meia-vida em relação ao convencional – proporcionou um aumento nas taxas de RVS. Com isso, pacientes infectados com genótipo 1 e 2 alcançavam a RVS em cerca de 50% e 70%, respectivamente. (MANNS, M.P. *et al.,* 2001; FRIED, M. *et al.*, 2002) Entretanto, apesar de aumentar as taxas de resposta ao tratamento, ainda apresentava valores abaixo do desejados, além de efeitos colaterais graves e até fatais (LIANG; GHANY, 2014; MAASOUMY, 2016).

Em 2011, houve a aprovação dos dois primeiros agentes de ação direta (DAAs), sendo eles, o Telaprevir (TVR) e o Boceprevir (BOC) inibidores de protease serina NS3/4. Administrados em combinação com Peg IFN-α e RBV por um período de 24 a 48 semanas para o tratamento da infecção da HCV pelo genótipo 1. Essas novas terapias atingiram, significativamente, maiores taxas de RVS (67 – 75%) em comparação com Peg IFN/RBV isolado (67-75% x 40-44% em pacientes virgens de tratamento). No entanto, o esquema triplo também cursava com graves efeitos adversos, dificultando o tratamento (Poordad *et al.*, 2016; Jacobson *et al.*, 2011; ZEUZEM et al., 2011; MAASOUMY, 2016).

Em 2014, três novos DAAS foram licenciados na Europa para uso em combinação para o tratamento da infecção por HCV: Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. O Sofosbuvir (SOF), inibidor análogo nucleotídico e pangenotípico. O Simeprevir (SMV), inibidor de protease NS3-4A eficaz para os genótipos 1 e 4. O Daclatasvir (DCV), inibidor da região NS5A e pangenotípico. Esses novos agentes antivirais demonstraram ser altamente eficazes, sendo superiores aos de 1ª geração por apresentarem aumento nas taxas de RVS, facilidade posológica, diminuição dos eventos adversos, além de permitirem uma terapia por menor período de tempo (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016; MAASOUMY, 2016; JACOBSON et al., 2014).

Atualmente, as recomendações terapêuticas estão disponíveis para o início de tratamento de todos os pacientes infectados pelo HCV sendo eficazes para a sua erradicação. O benefício desses tratamentos se dá para os pacientes como também, de forma ampla, com a redução do risco de infecção e infecção/reinfecção em comunidades de risco (homens que fazem sexo com homens ou usuários em drogas). Entretanto, os limites que podem ser evitados são as interações medicamentosas, a observância terapêutica e os raros efeitos colaterais associados a esses tratamentos (ASSELAH, 2013; Pol, 2019; AASLD, 2017; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2017).

O monitoramento do tipo de resposta a esses esquemas começou a ser analisado na literatura e classificado em 3 tipos: resposta virológica sustentada, transitória/recidivante e não respondedor. A resposta sustentada é marcada pela eliminação do vírus (HCV-RNA não reagente) – podendo ser considerada como a cura - e normalização dos níveis séricos de ALT observados 6 a 12 semanas após o fim do tratamento (resposta virológica e bioquímica), contribuindo com melhora a clínica do

paciente e do estado inflamatório hepático do ponto de vista histológico. Em muitos casos, podendo ser considerada a cura do paciente. A resposta transitória/ recidivante é definida pela resposta virológica e bioquímica completa ao final do tratamento, seguida pelo reaparecimento do vírus e/ou elevação do nível ALT durante o acompanhamento. Os respondedores transitórios que eram tratados por 6 a 12 meses apenas com IFN eram elegíveis a um novo tratamento com terapia combinada (IFN e Ribavirina) por 12 meses, já que alguns estudos mostravam melhora significativa nas taxas de resultados sustentados neste grupo. Já os pacientes não respondedores eram aqueles com HCV-RNA detectável e/ou ALT não normalizado durante a fase de tratamento (LAVANCHY; GAVINIO, 2000).

As duas principais sociedades de Hepatologia (a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado – AASLD – e a Associação Europeia para o Estudo do Fígado - EASL) concordam em recomendar que a todos os indivíduos não tratados previamente (virgens de tratamento) e aos casos falhados ou reinfectados deve ser oferecido o tratamento com os novos DAAs. As únicas exceções são as pessoas com expectativa de vida de 1 ano ou menos e aquelas cuja doença não é tratável nem por terapia com DAA nem por transplante de fígado. O tratamento deve ser acelerado em pacientes com fibrose substancial (pontuação METAVIR de F2 ou F3) ou cirrose (*escore* METAVIR de F4), populações de alto risco, aquelas com manifestações extra-hepáticas e receptores de transplantes de fígado.

Em 2015, com o assessoramento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o Ministério da Saúde liberou, através do PCDT, os três DAAs ao arsenal terapêutico da hepatite C: Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. Esses tratamentos são geralmente seguros e bem tolerados. As durações de tratamento com DAAs são curtas, variando entre 8 a 24 semanas apenas, com a maioria dos pacientes alcançando HCV-RNA indetectável relativamente rápido durante a terapia antiviral. Isso alterou positivamente o papel do monitoramento do RNA do HCV em tratamento (MAASOUMY, 2016).

Estudos recentes demonstraram que mesmo com taxas extremamente elevadas de RVS (chegando a mais de 90%), conforme observado com os DAAs, alguns poucos pacientes não alcançam a RVS, necessitando, muito provavelmente, da terapia de resgate. É definida como falha terapêutica a presença de HCV-RNA acima do nível de quantificação ao final da terapia ou a elevação dos títulos virais.

Em 2017, o Ministério da Saúde atualizou o PCDT, sendo acrescentado novos esquemas terapêuticos, atualizadas situações clínicas com necessidade de ampliação do tempo de tratamento e adicionado esquemas de tratamento para genótipos 5 e 6. Dentre as novas terapias estava o Viekira Pak®, composto por comprimidos revestidos contendo Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir em combinação em dose fixa e comprimidos revestidos contendo Dasabuvir. O Ombitasvir trata-se de um inibidor de NS5A, o Veruprevir de um inibidor de protease NS3/4a, o Ritonavir de um potencializador farmacocinético e o Dasabuvir um inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B.

Em 2018, o Ministério da Saúde fez uma nova atualização do PCDT permitindo a ampliação do acesso aos medicamentos, visando atingir a meta de eliminação do HCV até 2030. Isso contribui para a universalização e ampliação do tratamento para todos os pacientes, permitindo, inclusive, alternativas para aqueles que não obtiveram a RVS em tratamentos anteriores e, incorporou, novas terapias para os pacientes com genótipo 1 e 4, que incluíram os medicamentos Elbasvir + Grazoprevir e Ledipasvir + Sofosbuvir. Além de serem medicamentos com a mesma eficácia, apresentam posologia mais prática e com menos efeitos colaterais. A incorporação desses novos medicamentos, também impacta na ampliação da oferta, podendo resultar em menores custos (PCDT, 2018).

Essas medicações não são isentas de efeitos colaterais, portanto podem apresentar, apesar de menos frequentes e mais leves, em alguns casos. Sendo assim, tratamentos mais curtos com DAAs que alcancem a RVS podem ser desejáveis, particularmente nos casos de cirrose avançada. Por outro lado, ainda existem alguns pacientes que podem se beneficiar da associação com a Ribavirina ou a extensão da duração do tratamento, especialmente pacientes com genótipo 3 – mal respondedores – e naqueles com cirrose descompensada.

Listam-se a seguir o esquema terapêutico por genótipo, segundo o PCDT de 2019:

Quadro 5 – Esquema de tratamento nos pacientes virgens de tratamento ao DAAs segundo PCDT 2019

Perfil de pacientes	**Genótipo**	**Esquema terapêutico**	**Tempo de tratamento**

Pacientes sem cirrose	1	SOF + LED ± RBV	12 semanas
	2,3,4,5,6	SOF + DCV ± RBV SOF + VELPA ± RBV	
	1, 2, 3, 4, 5, 6	GLECA + PIBRE	8 semanas
Pacientes cirrose Child A	1	SOF + LED ± RBV	12 semanas
	3	SOF + DCV ± RBV	24 semanas
		SOF + VELPA ± RBV GLECA + PIBRE	12 semanas
	1, 2, 4, 5, 6	SOF + DCV ± RBV SOF + VELPA ± RBV GLECA + PIBRE	
Pacientes com cirrose Child B ou C	1	SOF + LED ± RBV	24 semanas
	3, 2, 4, 5, 6	SOF + DCV ± RBV SOF + VELPA ± RBV	
Pacientes renais sem cirrose	1, 2, 3, 4, 5, 6	GLECA + PIBRE	8 semanas
Pacientes renais com cirrose Child B ou C			12 semanas

Nos casos em que o acréscimo da Ribavirina (RBV) era opcional, a associação estava atrelada principalmente em cirróticos e pacientes falhados à terapia prévia.

As medicações foram utilizadas nas seguintes doses: Ribavirina (RBV) 250mg sendo 11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,25g (>75kg). Em pacientes cirróticos Child-Pugh B e C, a dose inicial usada RBV 500mg/dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica (não ultrapassar dose máxima 11mg/kg/dia); Sofosbuvir 400 mg/dia VO; Daclatasvir 60mg/dia VO; Simeprevir 150mg/dia VO e Glecaprevir 100mg/pibrentasvir 40mg 3 comprimidos ao dia; Sofosbuvir 400mg/velpatasvir 100mg 1 comprimido ao dia; Sofosbuvir 400mg/ledipasvir 90mg 1 comprimido ao dia.

A dose de RBV foi reduzida nos casos de queda dos níveis séricos de hemoglobina < 10 mg/dl e interrompida quando < 8 mg/dl.

Outrossim, a hepatite C não confere imunidade protetora após a primeira infecção, havendo risco de reinfecção. Dessa forma, recomenda-se o rastreamento de reinfecção pelo HCV, regularmente, em pacientes com risco contínuo de exposição.

Quadro 6 - Tratamento da hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAAs (genótipo 1) segundo PCDT 2019

Perfil de pacientes	Genótipo	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento
Pacientes sem cirrose ou cirrose Child A tratados previamente com esquemas com SMV (genótipo 1) ou SOF + RBV (genótipo 2) ou PR + SOF* (genótipo 3)	1, 2, 3	SOF + DCV SOF + VELPA	24 semanas
	1	SOF + LED	
		GLECA + PIBRE	12 semanas ± SOF
	2		12 semanas
	3		16 semanas
Pacientes com cirrose Child B ou C tratados previamente com esquemas com SMV (genótipo 1) ou SOF + RBV (genótipo 2) ou PR + SOF* (genótipo 3)	1, 2, 3	SOF + DCV SOF + VELPA	24 semanas
		SOF + LED	
Pacientes com cirrose Child B ou C não respondedores a tratamento prévio DCV ou VELPA	1, 2, 3, 4, 5, 6	SOF + VELPA	24 semanas

2.6 DROGAS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

Os regimes antivirais geralmente consistem em pelo menos duas classes diferentes de medicamentos com ação antiviral diferente e todos os regimes recomendados atingem taxas de RVS variando de 90% a 96%, dependendo do estágio da doença hepática e do genótipo viral.

2.6.1 Simeprevir

O Simeprevir (SMV) é um inibidor específico da protease serínica NS3/4A do HCV, a qual é essencial para a replicação viral. Em um ensaio bioquímico, o SMV

inibiu a atividade proteolítica das proteases NS3/4A recombinantes do genótipo 1a e 1b do HCV.

A biodisponibilidade absoluta média de SMV após uma dose única oral de 150 mg com alimentos em comparação a tomada de SMV sem alimento, aumentou a concentração plasmática máxima em 61% após um pequeno almoço rico em gordura e de valor calórico elevado (928 kcal) e em 69% após um pequeno almoço de nível calórico normal (533 kcal), e atrasou a absorção em 1 hora e 1,5 horas, respetivamente. Orienta-se que o SMV deve ser tomado com alimentos e o tipo de alimentos não afeta a exposição do mesmo.

As concentrações máximas plasmáticas são tipicamente obtidas 4 a 6 horas após a administração da dose. O SMV se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (>99,9%), principalmente à albumina e, em menor extensão, à alfa-1 glicoproteína ácida. A ligação à proteína plasmática não é alterada de forma significativa em pacientes com comprometimento renal ou hepático. (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016).

As propriedades farmacocinéticas de SMV foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes infectados pelo HCV. A exposição plasmática ao SMV em doentes infectados pelo HCV foi cerca de 2 a 3 vezes superior em comparação com a observada em indivíduos saudáveis. A concentração máxima plasmática e a exposição plasmática de SMV foram semelhantes durante a administração concomitante com Peg-IFN alfa e RBV em comparação com a administração de SMV isoladamente.

A metabolização ocorre no fígado. Experimentos *in vitro* indicaram que o SMV sofre, principalmente, metabolismo oxidativo pelo sistema do CYP3A hepático. A eliminação do SMV ocorre via excreção biliar. A depuração renal representa um papel insignificante em sua eliminação.

Não é necessário o ajuste da dose do SMV em pacientes com insuficiência hepática leve. Entretanto, sua segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes infectados pelo HCV com insuficiência hepática moderada ou severa (Child-Pugh Classe B ou C), não sendo recomendada sua administração nessas situações. (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016).

O perfil de segurança global do SMV é baseado nos dados de 580 doentes infetados pelo HCV genótipo 1 que receberam SMV em associação com SOF com ou sem RBV (dados agrupados do estudo clínico de fase 2 HPC2002 e dos estudos

clínicos de fase 3 HPC3017 e HPC3018) e de 1486 doentes infectados pelo HCV genótipo 1 que receberam SMV (ou placebo) em associação com Peg-IFN alfa e ribavirina (dados agrupados dos estudos clínicos de fase 2 C205 e C206 e dos estudos clínicos de fase 3 C208, C216 e HPC3007). O perfil de segurança do SMV é comparável nos doentes infectados pelo HCV genótipo 4 e infectados pelo HCV genótipo 1, quando administrado em associação com SOF ou em associação com Peg-IFN alfa e RBV.

Reações adversas:

Pode promover eventos adversos específicos como fotossensibilidade e elevação da bilirrubina indireta não acompanhada de outras alterações de parâmetros hepáticos. Em combinação com outras drogas como RBV, pode-se observar rash, prurido e náusea (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016).

2.6.2 Daclatasvir

O Daclatasvir (DCV) é um inibidor altamente seletivo do complexo de replicação NS5A do HCV. Esta droga inibe a replicação do RNA viral e a montagem do vírion, pois interage com a terminação N no domínio 1 da proteína, o que pode causar distorções estruturais que interferem nas funções de NS5A. DCV é um substrato da CYP34A e um substrato e inibidor da P-gp. Além disso, é um inibidor de OATP1B1 e BCRP (EASL, 2016).

O DCV é um substrato de CYP3A, sendo que CYP3A4 é a principal isoforma de CYP responsável pelo metabolismo. Deve ser administrado numa dose de 60 mg ou 30 mg quando é necessária uma dose reduzida, uma vez por dia, com ou sem alimentos alcançando concentrações plasmáticas máximas entre 1 e 2 horas. Em indivíduos saudáveis, a administração de um comprimido de 60 mg de DCV após uma refeição rica em gordura (aproximadamente 1.000 kcal, aproximadamente 50% derivados de gordura) diminuiu a concentração máxima de DCV em 28%, em comparação com a administração em condições de jejum. A administração de 60 mg de DCV após uma refeição leve (aproximadamente 275 kcal, aproximadamente 15% derivado de gordura) não reduziu a exposição a DCV. Cerca de 90% de DCV é eliminado nas fezes e menos de 10% excretado na urina.

Não é necessário um ajuste da dose de DCV para doentes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Também não é necessário um ajuste da dose para doentes com insuficiência renal, independentemente da sua gravidade.

Os eventos adversos mais frequentes são fadiga, cefaleia e náusea (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016).

2.6.3 Sofosbuvir

O Sofosbuvir (SOF) é um inibidor da polimerase NS5B do RNA do HCV, RNA-dependente, sendo considerado o principal componente de replicação do HCV. O SOF é um nucleotídeo pró-fármaco que é submetido ao metabolismo intracelular para formar o trifosfato análogo de uridina farmacologicamente ativo (GS-461203), o qual pode ser incorporado ao RNA do HCV pela polimerase NS5B atuando como um finalizador de cadeia. A formação de novas cadeias de RNA é um passo fundamental na replicação viral. Assim, a inibição deste processo explica a elevada eficácia clínica do fármaco. Por outro lado, o centro ativo da enzima NS5B mantém uma estrutura conservada entre genótipos, conferindo ao SOF atividade antiviral entre todos eles.

No estudo PROTON foi definida a dose de 400 mg/dia de SOF, traduzida por supressão viral mais pronunciada e menor taxa de falência terapêutica. O SOF é absorvido com um pico de concentração plasmática observado em aproximadamente 0,5-2 horas após a administração. O pico de concentração plasmática se dá entre 2 a 4 horas após a administração. O SOF se liga em aproximadamente 61 a 65% às proteínas plasmáticas humanas e esta ligação ocorre independentemente da concentração de medicamento. (MARIÑO et al., 2014).

É altamente metabolizado no fígado para formar o análogo do nucleosídeo farmacologicamente ativo trifosfato GS-461203. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da porção de éster carboxílico catalizada pela catepsina A humana (CatA) ou carboxilesterase 1 e a clivagem do fosforamidato pela proteína 1 da tríade de histidina de ligação do nucleotídeo (HINT1) acompanhada pela fosforilação através da via de biossíntese do nucleotídeo da pirimidina.

Em relação à alimentação, a administração de uma dose única de SOF com uma refeição padronizada rica em gordura não afetou de forma substancial a concentração máxima. A exposição do GS-331007 não foi modificada na presença de

uma refeição rica em gordura. Portanto, o SOF pode ser administrado sem preocupações com os alimentos. (MARIÑO et al., 2014).

Sua eliminação ocorre em cerca de 80%, 14% e 2,5% via urinária, fecal e pelo ar expirado, respectivamente. A maior parte da dose de SOF recuperada na urina (78%) é na sua forma ativa, o GS-331007 (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016).

Não é necessário realizar nenhum ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. (HCV GUIDANCE, 2017). Em pacientes com doença renal grave ou terminal, o emprego de SOF deve ser aplicado com cautela e de forma individualizada, considerando-se os riscos e benefícios, não havendo recomendação de dose devido a elevada exposição ao metabólito GS-331007 (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave, nem em razão de sexo ou raça.

Reações adversas:

Os eventos adversos mais comuns quando em combinação com RBV são fadiga e cefaleia. Discretas elevações de creatinina, amilase e lipase sem impacto clínico foram observadas (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2016). Nenhum evento adverso grave foi associado ao tratamento com o Sofosbuvir (BHATIA et al., 2014).

2.6.3.1 Sofosbuvir-velpatasvir

Este esquema é um regime pangenotípico eficaz com experiência do mundo real e dados de suporte de uma série de estudos de registro ASTRAL.

No estudo ASTRAL-1, o tratamento combinado por 12 semanas de Sofosbuvir-velpatasvir uma vez ao dia alcançou 99% da eficácia em 624 pacientes virgens de tratamento e tratados com INF com genótipos 1, 2, 4, 5, e 6, incluindo 121 pacientes com cirrose compensada. Os eventos adversos graves foram relatados em 92%–98% em 277 pacientes, em comparação com 80% dos pacientes que recebem medicação. Nenhum dos 116 pacientes que receberam placebo alcançaram RVS.

No estudo ASTRAL-2, a RVS foi alcançada em 99% dos pacientes com genótipo 2 que foram tratados com mesmo esquema por 12 semanas.

No Estudo ASTRAL-3, foi realizada comparação do uso de Sofosbuvir-velpatasvir por 12 semanas e Sofosbuvir mais ribavirina por 24 semanas baseada no peso nos pacientes com infecção pelo genótipo 3, incluindo pacientes virgens de tratamento e pacientes falhados. O Sofosbuvir-velpatasvir alcançou 95% SVR (95% CI, 92%–98%) em 277 pacientes, em comparação com 80% (IC, 75%–85%) em 275 pacientes recebendo Sofosbuvir mais ribavirina. Cerca de 80 pacientes (29%) apresentavam cirrose no primeiro grupo com uma taxa RVS 91% em comparação com 66% em 73 pacientes que receberam Sofosbuvir mais Ribavirina (KAPLAN, 2020).

Cerca de 95 a 100% dos pacientes com infecção HCV com genótipo 1-6 administrado por 12 semanas, alcançaram RVS. Dentre os pacientes com terapia falhada, os não cirróticos com genótipo 3 e os pacientes cirróticos alcançaram a RVS em 91% e 89%, respectivamente. Além disso, aconselha-se adicionar a ribavirina ao esquema em especial nos pacientes cirróticos com genótipo 3 (SPEARMAN et al., 2019).

2.6.3.2 Sofosbuvir-ledipasvir

Este esquema é um regime específico para pacientes com infecções dos genótipos 1, 4, 5 e 6. Os estudos ION-1 a ION-4, realizaram a análise de dados agrupados e dados do mundo real para verificar a eficácia desse esquema, sendo relatada RVS em 94-99% dos participantes. Análises post-hoc e estudos do mundo real indicam que 8 semanas de tratamento são suficientes para pacientes virgens de tratamento não cirróticos (SPEARMAN et al., 2019; KAPLAN, 2020).

2.6.3.3 Sofosbuvir-daclatasvir

O esquema Sofosbuvir-daclatasvir era amplamente utilizado em países de baixa e média renda. Apesar do baixo custo do esquema genérico, a eficácia deste inibidor de NS5A de primeira geração em pacientes infectados com não-1a, não-1b, não-4a ou não-4d subtipos podem ser igualmente menos eficazes (SPEARMAN et al., 2019; KAPLAN, 2020).

2.6.4 Glecaprevir-pibrentasvir

No ENDURANCE-1, 703 pacientes não cirróticos com genótipo 1 que eram virgens de tratamento (62%) ou haviam sido previamente tratados com um regime baseado em INF (38%) foram aleatoriamente designados a receber por 8 ou 12 semanas o esquema. As taxas RVS foram de 99,1% (IC, 98%–100%) e 99,7% (IC, 99%–100%) nos grupos de 8 e 12 semanas, respectivamente.

No ENDURANCE-3, 348 participantes não cirróticos e virgens de tratamento com genótipo 3 foram designados aleatoriamente em uma proporção de 2:1 para Glecaprevir-pibrentasvir por 12 semanas versus Sofosbuvir-daclatasvir; um outro grupo aberto avaliando 8 semanas de Glecaprevir–pibrentasvir foi posteriormente adicionado somando mais 157 pacientes. As taxas de RVS em ambos os grupos de 8 e 12 semanas foram de 95% (IC, 93%–98%).

No EXPEDITION-1, pacientes com cirrose compensada, virgens de tratamento ou falhados à terapia com INF com genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 receberam Glecaprevir-pibrentasvir por 12 semanas apresentando taxa RVS de 95%–98% em todos os genótipos.

Resumidamente, os ensaios clínicos SURVEYOR-I, SURVEYOR-II, ENDURANCE (1, 2, 3, 5 e 6), CERTAIN-2 e EXPEDITION (2 e 8) mostraram mais de 97% de eficácia do inibidor pangenotípico da protease, Glecaprevir, e do inibidor NS5A, Pibrentasvir. Dados do mundo real mostram que 96,7% dos pacientes não cirróticos atingiram RVS com 8 semanas de tratamento, mas somente quando pacientes genótipo 3 falhados ao tratamento prévio foram excluídos (SPEARMAN et al., 2019; KAPLAN, 2020).

2.7 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Inicialmente, os pacientes devem realizar hemograma, teste de creatinina e função hepática ao início e, repetir, se necessário, durante o tratamento. É importante observar, antes de iniciar e durante todo o tratamento do HCV, o risco de toxicidade ou perda de eficácia, devido a presença de interações medicamentosas com os DAAs e outros medicações de uso contínuo dos pacientes, reforçando, também, comunicar em caso de necessidade do uso de quaisquer outras medicações e alertar sobre os riscos da automedicação.

Além disso, apesar dos DAAs apresentarem menores chances de eventos adversos, todavia, eles não são isentos. Desse modo, é obrigatório o acompanhamento rigoroso de todos pacientes em tratamento, a fim de monitorar o surgimento e adequar às necessidades. Por exemplo, em caso de anemia, orienta-se ajustar a dose de ribavirina, a depender de comorbidades preexistentes, em especial doença renal grave, cardiopatas e cirrose descompensada. Pacientes sem cardiopatia e hemoglobina (Hb) entre 8,5 e 10g/dl, reduzir para 500mg ou 750mg/dia e, se Hb < 8,5g/dl ou cardiopatas com queda da Hb $\geq$ 2g/dl em 4 semanas, orienta-se suspender o uso da Ribavirina.

Com relação à RVS, ela está associada à redução da inflamação hepática devido a normalização dos níveis de ALT. No entanto, pacientes que apresentam alguma doença hepática coexistente podem persistir com níveis alterados de ALT. Os pacientes que atingem RVS antes do desenvolvimento de cirrose não necessitam de seguimento clínico monitorado pós tratamento. Já os pacientes com cirrose hepática requerem vigilância para CHC, indefinidamente, a cada 6 meses com ultrassonografia e α-fetoproteína periódica, a cada 6 meses (020, 2020).

2.8 SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

Em algumas situações a suspensão do tratamento está indicada, como: ocorrência de efeitos adversos importantes, ausência de adesão ao tratamento, identificação de situação que contraindique o tratamento (gestação, elevação das ALT/AST em níveis 10 vezes acima do limite superior da normalidade), infecção bacteriana grave, sepse; descompensação hepática (ascite, encefalopatia, aumento significativo de bilirrubina direta (BD) em pacientes previamente compensados), uso de α-peguinterferon com plaquetopenia (< 25.000 mm^3). Segundo dados do PCDT, 2019, as interrupções no tratamento com DAAs acima de 3 a 4 dias podem comprometer significativamente a resposta terapêutica, porém mais estudos são necessários para definição do tempo exato.

2.9 SEGUIMENTO APÓS RVS

Todos os pacientes que completam a terapia DAAs devem ser avaliados para RVS pelo menos 12 semanas após término da terapia. Vários estudos observacionais mostraram que a RVS reduz a morbidade e mortalidade hepática, melhorando também, a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a avaliação da RVS contribui para a confirmação da eficácia do tratamento e para determinar o plano de seguimento clínico subsequente (DI MARCO; LA MANTIA; DI MARCO, 2022).

Até o momento, o seguimento clínico é orientado de acordo com o grau de fibrose dos pacientes que alcançaram a RVS. Pacientes com fibrose hepática leve ou moderada não necessitam de maior acompanhamento clínico e na ausência de outras contraindicações para alta, podem ser liberados, com orientações gerais de estilo de vida. Pacientes com grau de fibrose F2 e outros fatores de risco para progressão de doença hepática (etilistas, coinfectados pelo HIV e/ou HBV, obesos e diabéticos) deverão ser acompanhados ambulatorialmente. Pacientes com estadiamento de fibrose F3 e F4 não devem receber alta após a RVS e é necessário a avaliação periódica e vigilância do risco de CHC. Além disso, orienta-se para todos os pacientes a abstinência de álcool, drogas e tabaco e o controle das comorbidades (PCDT, 2019).

Além disso, todos pacientes devem ser informados sobre os riscos de reinfecção, orientando sobre a necessidade de retratamento e estratégias de redução de risco, principalmente para determinados grupos: homens que fazem sexo com homens, coinfectados HIV/HCV, profissionais da saúde com risco de exposição (DI MARCO; LA MANTIA; DI MARCO, 2022).

2.10 IMPACTO DO TRATAMENTO

Ao longo de anos ou décadas, a infecção crônica pelo HCV pode evoluir para doença hepática avançada incluindo, cirrose, insuficiência hepática e CHC, com as chances até de transplante hepático.

Anteriormente à época dos DAAs, o tratamento da infecção por HCV em pacientes com outras comorbidades era frequentemente muito limitado, restrito a determinados grupos e com muitos efeitos adversos. Posteriormente, com o avanço da biologia do tratamento do HCV, a maioria das pessoas tratadas evoluíram com melhora do grau de fibrose hepática (AASLD, 2015).

Crissien et al. (2015) analisaram a associação entre a RVS com 12 semanas pós tratamento e a regressão da fibrose avançada ou cirrose como determinado pela elastografia hepática transitória/ FibroScan®. Em resumo, este estudo demonstrou uma melhoria global de 60% dos indivíduos com cirrose basal ou fibrose avançada após RVS, com base no FibroScan® e, concluíram que o APRI pode ser usado para prever a regressão em pessoas com fibrose avançada. O tempo médio de melhora foi de 2,5 anos para pessoas com fibrose avançada e 3 anos para aqueles com cirrose no início do estudo, indicando que aqueles com lesão hepática mais leve, melhoraram mais rapidamente.

O acompanhamento a longo prazo neste estudo permitiu identificação de alguns fatores preditores da melhora do grau de fibrose. Não houve associação significativa com sexo, idade, raça, obesidade e complicações da cirrose. No entanto, a presença de diabetes mellitus e varizes esofagogástricas foram associados ao à menor probabilidade de melhora da fibrose (CRISSIEN et al., 2015).

Em 2002, o Ministério da Saúde do Brasil, criou o Programa Nacional de Hepatites Virais com o objetivo de reduzir a incidência destas enfermidades, promovendo o tratamento e aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Várias medidas socioeducativas e preventivas foram implementadas ocasionando um incremento no número de diagnósticos e tratamento nas diversas regiões do país, mas estas ações foram insuficientes para reduzir a prevalência de hepatite C de forma significativa.

O acesso aberto a ferramentas de diagnóstico e a terapia DAAs para todos os indivíduos infectados são a chave para a eliminação da infecção por HCV, o que contribuirá para uma redução de 70% na incidência de CHC nos próximos anos (KREKULOVA; HONZÁK; RILEY, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes adultos monoinfectados pelo vírus da hepatite C (HCV), virgens ou experimentados a qualquer tratamento prévio, com a administração dos novos agentes antivirais de ação direta (DAAs), durante o período de outubro de 2015 a outubro de 2022.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características demográficas (idade, sexo e cor);
- Descrever as características epidemiológicas: mecanismo de transmissão do vírus da hepatite C (sexual, hemotransfusão, perfurocortante, tatuagens) e tempo de diagnóstico;
- Descrever as características clínicas e antropométricas;
- Descrever as características virológicas (carga viral, genótipo e subgenotipagem);
- Descrever o estadiamento do grau de fibrose hepática por métodos diretos (elastografia hepática transitória/ FibroScan®) e/ou indiretos (APRI, FIB-4) e de imagem (ultrassonografia abdominal) no pré e pós tratamento;
- Descrever a função hepática através de Child-Pugh e *escores* laboratoriais (MELD) no pré e pós tratamento;
- Determinar os fatores preditores associados à RVS;

3.3 TIPO DE PRODUTO

O produto confeccionado destina-se aos profissionais de saúde que participam dos atendimentos nos serviços especializados e ambulatórios da rede básica de saúde - através de um fluxograma – orientando o manejo após tratamento dos pacientes tratados e com erradicação viral.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional com a avaliação transversal de uma coorte retrospectiva de pacientes monoinfectados cronicamente pelo HCV, acompanhados e tratados com os DAAs no ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no período entre outubro de 2015 e outubro de 2022.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em pesquisa (CEP) desta instituição (CAAE 54953622.9.0000.5258) em janeiro de 2022, quando iniciou-se a coleta de dados até outubro de 2022.

4.2 CASUÍSTICA

Foram incluídos nesta análise os pacientes com hepatite C crônica que preencheram os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão:
  - Pacientes monoinfectados pelo HCV com idade ≥ 18 anos;
  - Infecção crônica pelo HCV determinada por HCV-RNA detectável há mais de 6 meses;
  - Pacientes submetidos a tratamento aos DAAs com avaliação da RVS;
  - Qualquer grau de fibrose hepática avaliada por métodos invasivos (biópsia) e/ou não invasivos (FibroScan®, APRI ou FIB-4);

- Critérios de exclusão:
  - Coinfectados HCV/HBV e/ou HCV/HIV;
  - Hepatite C aguda.

4.3 MÉTODOS

Foram analisadas as variáveis demográficas, epidemiológicas, antropométricas, clínicas, laboratoriais, virológicas e histológicas de

comprometimento hepático e o estadiamento e grau de fibrose hepática; assim como avaliados os dados de segurança (cefaleia, anemia, insônia e fadiga) e de imagem. Todos estes dados foram coletados e inseridos em programa informatizado de dados (jamovi 2.5.3 ®) por um único observador.

4.3.1 Variáveis demográficas

Foram coletados dados sobre idade, sexo e cor registrados em prontuários.

4.3.2 Variáveis epidemiológicas

Foram coletados dados sobre etilismo e potenciais vias de infecção pelo HCV, como história pregressa de hemotransfusão, uso de drogas ilícitas, tatuagem, cirurgias prévias, comportamento sexual de risco e acidentes com materiais perfurocortantes registrados em prontuários

4.3.3 Variáveis antropométricas e comorbidades

Foram coletados dados de peso, altura e índice de massa corporal (IMC) registrados em prontuários das avaliações realizadas até 6 meses pré tratamento e até 12 meses pós tratamento.

Foram coletados também informações referentes à presença ou não de comorbidades preexistentes como, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus e dislipidemia.

4.3.4. Variáveis clínicas

Foram coletados dados registrados em prontuário a respeito de sinais de hepatopatia crônica, como hipertensão portal, ascite e varizes esofagianas e analisada a doença hepática pelo escore Child-Turcotte-Pugh antes e 12 meses após a terapia. Além disso, foram coletas informações sobre comorbidades pré-existentes, bem como se o paciente havia história prévia ou não de carcinoma hepatocelular (CHC), transplante hepático e óbito antes da terapia e até 12 meses após a terapia com os DAAs.

4.3.5 Variáveis laboratoriais

A avaliação hematológica, funcional e bioquímica hepática foi realizada através dos resultados dos exames realizados até 6 meses pré tratamento e 12 semanas após o término do tratamento: hemograma completo com contagem de plaquetas, dosagem da creatinina, *international normalized ratio* (INR), dosagem da bilirrubina total, albumina, determinação de AST, ALT e gama glutamil transpeptidase (GGT). Os valores de referência utilizados para cada exame foram: hemoglobina 12 a 16 g/dL para sexo feminino e 13,5 a 18 g/dL para masculino; plaquetas 150000 a 450000/mm³; creatinina 0,6 a 1,2 mg/dL; TAP 70% a 100%; INR 0,8 a 1,2; bilirrubina total 0,3 a 1,2 mg/dL; albumina 3,5 a 5,2 g/dL; AST 5 a 40 U/L; ALT 9 a 41 U/L; e GGT 7 a 60U/L.

Os escores de Child e MELD também foram calculados antes e após 12 semanas do término do tratamento, nos pacientes cirróticos, de acordo com os dados encontrados em prontuários.

4.3.6 Variáveis virológicas

Foram coletados dados dos portadores do HCV quanto ao genótipo e subgenótipo. A genotipagem do HCV foi realizada pela técnica HCV Real Time Genotype II (Abbott ™).

Os pacientes com resultado anti-HCV reagente identificados através do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA 3ª geração) foram submetidos à confirmação da infecção por meio de um teste de detecção direta do vírus: a pesquisa do HCV-RNA pela técnica de Real Time PCR (Abbott™), RT-PCR quantitativo com limite mínimo de detecção < 12 UI/ml. A presença de HCV-RNA detectado há mais de 6 meses identificou os pacientes com a forma crônica da hepatite C.

Foram coletadas a carga viral (HCV-RNA quantitativo) antes e 12 semanas após o término da terapia.

4.3.7 Estimativa da fibrose hepática

Foram coletados os dados quanto ao grau de fibrose hepática, por meio de biópsia hepática, elastografia hepática transitória, APRI e o FIB4, realizados em qualquer momento antes e até 12 meses após o término do tratamento. Na presença

de mais de um método de avaliação, foi priorizado o de maior grau de fibrose, no caso do estudo, prevaleceu a elastografia hepática transitória.

4.3.8 Dados de imagem

Foram coletados dados de avaliação do comprometimento hepático e descompensação da doença por métodos de imagem - através da ultrassonografia (USG) abdominal realizada pelo menos um exame antes do tratamento e 12 meses após o término do tratamento.

4.3.9 Dados de segurança

Foram coletados os dados quanto aos principais eventos adversos desenvolvidos com a terapia com DAAs encontrados no estudo (anemia, cefaleia e insônia).

4.4 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Os pacientes cronicamente monoinfectados pelo vírus C foram tratados com o esquema terapêutico, segundo as normas do PCDT (2019) do Ministério da Saúde do Brasil (Quadros 3 e 4). Todas as avaliações dos momentos pré e pós tratamento estipuladas pela metodologia do estudo foram obtidas dos prontuários médicos. Foram considerados para análise de resultados os seguintes critérios:

- Resposta virológica sustentada (RVS): HCV-RNA indetectável 12 semanas após tratamento;
- Recidiva: ressurgimento do HCV-RNA após o término do tratamento;
- Não respondedor: ausência de resposta virológica durante todo o tratamento.

4.5 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos indivíduos incluídos no estudo incluiu variáveis categóricas (demográficas, epidemiológicas e clínicas) – expressas como número absoluto e percentagens - e variáveis contínuas (APRI, FIB-4 e MELD) – expressas

em valores máximos e mínimos, bem como tabelas com os cálculos de medida de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão).

Para análise das variáveis qualitativas como: sinais e sintomas clínicos e sinais de hipertensão portal em ultrassonografia e endoscopia digestiva alta, foram obtidos o p-valor pelo teste X^2 de McNemar.

Para análise descritiva relativa às variáveis numéricas de fibrose hepática (pela elastografia hepática, APRI, FIB-4 e MELD), foram obtidos o p-valor pelo teste de Wilcoxon para comparação pré e pós tratamento com os novos DAAs.

A principal análise realizada avaliou a frequência de RVS e as variáveis associadas a esta. Para avaliação da associação das variáveis com a RVS foram utilizados teste de *Fischer* e correlação de *Spearman* através de *software* Jamovi. Foram considerados resultados significantes quando o valor de p foi inferior a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 GRUPO DE ESTUDO

Foram incluídos 508 pacientes monoinfectados pelo HCV com avaliação de RVS disponível (PCR HCV- RNA de 12 semanas após o tratamento). Desses 508 pacientes, 353 (69,49%) eram virgens de tratamento (NAIVE) e 155 (30,51%) tinham falhado previamente a outros esquemas de tratamento (Experimentados).

5.1.1 Dados demográficos

Dentre os 508 pacientes envolvidos no estudo, 321 (63,19%) eram do sexo feminino e 187 (36,81%) do sexo masculino; 361 (71,06%) tinham < 60 anos ao início de tratamento, enquanto 147 pacientes (28,93%) ≥ 60 anos.

A média da idade ao diagnóstico da infecção pelo HCV era de 51,3 anos (±13,92), e ao de início de tratamento de 60,4 anos (±11,68).

Tabela 1 - Portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG, segundo idade ao início de tratamento e sexo (n = 508)

Idade	Total		Masculino		Feminino	
	N	%	N	%	N	%
< 60 ANOS	361	71,06	148	41,00	213	59,00
≥ 60 ANOS	147	28,93	39	26,53	108	73,47
Total	508	100,00	187	36,81	321	63,19
Média (Desvio-padrão)	53 (13,89)		50,8 (14,5)		51,5 (13,6)	

Com relação a cor, 237 (46,65%) pacientes eram de cor branca, 152 (29,92%) pardos, 74 (14,57%) pretos e 45 (8,86%) não declarados.

5.1.2 Característica epidemiológicas

Na revisão de prontuário, os 508 pacientes foram identificados quanto à provável forma de contaminação pelo HCV: 243 (47,83%) receberam hemotransfusão,

40 (7,87%) relatavam histórico de acidente com material perfurocortante e/ou procedimentos cirúrgicos prévios, 25 (4,92%) por via sexual, 18 (3,54%) por uso de drogas ilícitas, 15 (2,95%) por outras vias (tatuagem e vertical) e 167 (32,87%) com fonte de contaminação desconhecida (contaminação esporádica).

Tabela 2 – Frequências dos fatores de risco em portadores de HCV submetidos à terapia com DAAS no HUGG (n=508)

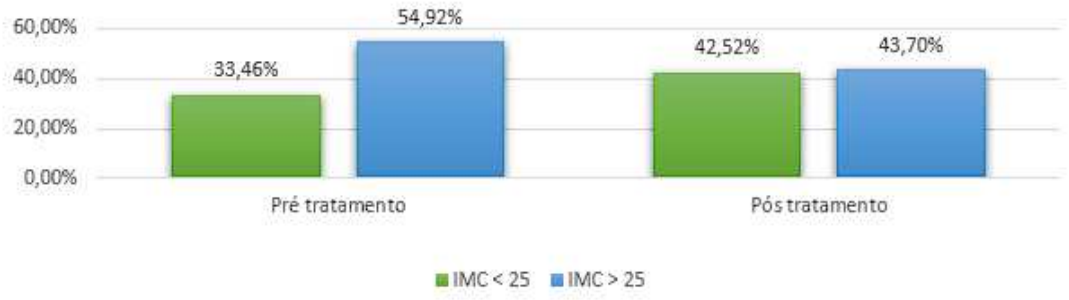
Fatores de risco para Hepatite C	**n**	**%**
Hemotransfusão	243	47,83%
Perfurocortante	40	7,87%
Sexual	25	4,92%
Drogas ilícitas	18	3,54%
Tatuagem	13	2,56%
Vertical	2	0,39%
Desconhecida	167	32,87%
Total	508	100%

Com relação ao histórico de álcool e drogas ilícitas, respectivamente: 409 (80,51%) e 472 (92,91%) pacientes negaram o uso, enquanto 53 (10,43%) e 16 (3,15%) pacientes relataram consumo durante período de tratamento com DAAs.

5.1.3 Características antropométricas e comorbidades

O perfil antropométrico foi avaliado por meio do índice de massa corporal (IMC) avaliado através dos dados de prontuário 6 meses antes do tratamento e até 12 meses após o término do tratamento. Foram identificados resultados pré e pós tratamento e observado que a maioria apresentava sobrepeso/ obesidade. Dos 508 pacientes avaliados no pré tratamento: 170 (33,46%) tinham IMC < 25kg/m² e 279 (54,92%) tinham IMC ≥ 25kg/m². Já no pós tratamento, 216 (42,52%) pacientes tinham IMC < 25kg/m² enquanto que 222 (43,70%) tinham IMC ≥ 25kg/m².

Gráfico 1 – Perfil antropométrico (IMC) dos portadores de HCV submetidos à terapia DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



Dentre os 170 (33,46%) pacientes com IMC < 25kg/m² no pré tratamento, 12 (2,36%) eram abaixo do peso e 158 (31,10%) tinham peso normal, enquanto que dentre os pacientes com IMC ≥ 25kg/m², 183 (36,02%) tinham sobrepeso, 95 (18,70%) eram obesos e 60 (11,81%) sem informações.

Já na avaliação pós tratamento, dentre 216 (42,52%) pacientes com IMC < 25kg/m², 35 (6,89%) eram abaixo do peso, 181 (35,93%) com peso normal, enquanto que dentre os 222 (43,70%) com IMC ≥ 25kg/m², 141 (27,76%) tinham sobrepeso e 81 (15,94%) eram obesos e 70 (13,78%) sem informações.

Tabela 3 – Frequência de IMC dos portadores de HCV pré e pós tratamento com DAAs (n=508)

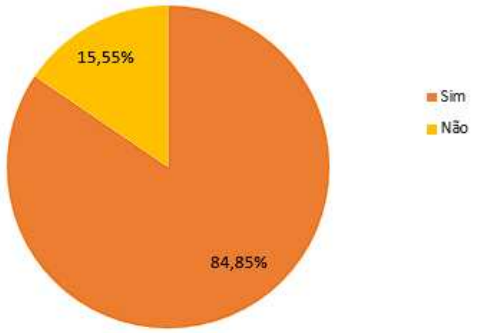
IMC	**Pré tratamento**		**Pós tratamento**		**p-valor***
	n	%	n	%	
Abaixo peso	12	2,36	35	6,89	< 0,001
Normal	158	31,10	181	35,93	
Sobrepeso	183	36,02	141	27,76	
Obesidade grau 1	65	12,80	63	12,40	
Obesidade grau 2	22	4,33	15	2,95	
Obesidade grau 3	8	1,57	3	0,59	
Desconhecido	60	11,81	70	13,78	

*p-valor pelo teste de Fisher para a comparação pré e pós terapia com DAAs

Dentre os 508 pacientes, 436 (84,85%) pacientes apresentavam alguma comorbidade e 79 (15,55%) pacientes não tinham nenhuma comorbidade descrita em prontuários. Desses 436 pacientes, 166 (38,07%) apresentavam apenas uma comorbidade, enquanto 232 (53,21%) apresentavam duas ou mais comorbidades. Dentre as principais comorbidades, observa-se: 299 (68,58%) apresentavam

hipertensão arterial sistêmica, 161 (36,92%) com diabetes mellitus, 99 (22,70%) com dislipidemia e 95 (21,79%) eram previamente obesos ao tratamento.

Gráfico 2 – Prevalência de comorbidades dos portadores HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



5.1.4 Características clínicas

Os pacientes com cirrose hepática foram avaliados através do *escore* de Child-Turcotte-Pugh correspondendo esses a um total 201 pacientes (39,56%) classificados antes da terapia com os DAAs.

Dentre os 508 pacientes, 201 pacientes apresentavam cirrose hepática antes da terapêutica com os DAAs, sendo apenas 189 (37,20%) classificados através do *escore* de Child-Turcotte-Pugh como Child-Pugh A com 165 (87,30%), Child-Pugh B com 23 (12,17%) e Child-Pugh C com 1 (0,53%) e, distribuídos em Child-Pugh A5 – 147 (77,78%), Child-Pugh A6 – 18 (9,52%), Child-Pugh B7 – 17 (8,99%), Child-Pugh B8 – 5 (2,64%), Child-Pugh B9 – 1 (0,52%), Child-Pugh C10 – 1 (0,52%).

Da análise 12 meses após o término do tratamento, apenas 160 pacientes foram classificados pelo escore Child-Pugh e, desses, a maioria permaneceu Child-Pugh A com 151 (94,37%) e seguido Child-Pugh B com 9 (5,63%).

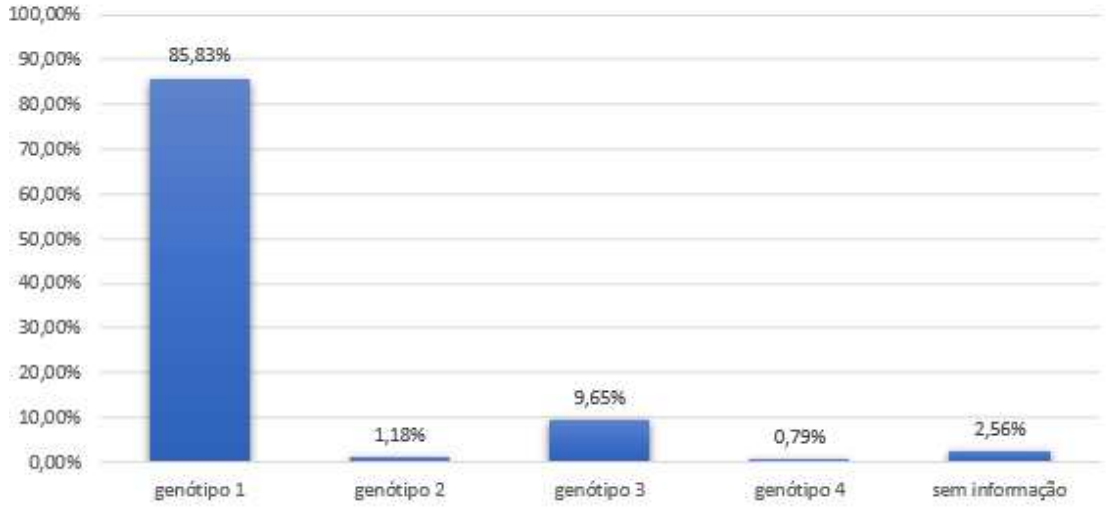
5.1.5 Características virológicas

A infecção pelo HCV foi confirmada pela detecção do HCV-RNA em todos os 508 pacientes com a média de 1.822.937 UI/ml, a mediana de 796.046 UI/ml, a mínima de 29 UI/ml e o máximo 29.377.618 UI/ml.

Observa-se, ainda, uma equivalência na distribuição da carga viral, quando categorizada em carga viral baixa (< 800.000UI/ml) e alta (≥ 800.000UI/ml), respectivamente 49,89% e 50,10%.

Com relação ao genótipo e subgenótipo do HCV, todos foram tipados pela técnica de sequenciamento nos laboratórios acreditados.

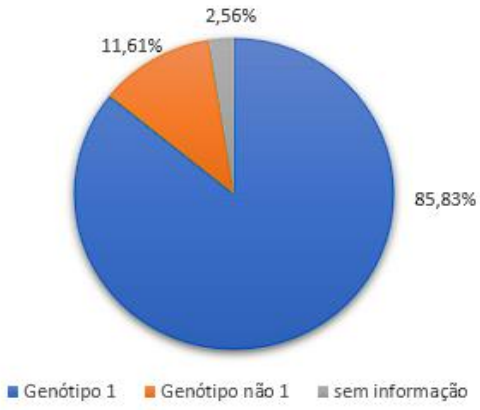
Gráfico 3 – Perfil de genotipagem dos portadores HCV submetidos à terapia DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



Dos 508 pacientes, a maioria (436) tinha genótipo 1 (85,83%) sendo que, desses, 75 pacientes (14,76%) com genótipo 1 sem subgenotipagem; 192 (37,80%) com genótipo 1a; 166 (32,68%) genótipo com 1b e 3 (0,59%) com genótipo 1a e 1b.

Os outros 59 pacientes (11,61%) foram incluídos no grupo genótipo não 1: 6 pacientes (1,18%) com genótipo 2, 49 (9,65%) com genótipo 3, 4 (0,79%) com genótipo 4. Treze (2,56%) pacientes não tiveram informação de genotipagem identificada em prontuário.

Gráfico 4 – Perfil de genotipagem em dois grandes grupos dos portadores HCV tratados com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



5.1.6 Características laboratoriais

Foram avaliados os dados laboratoriais dos pacientes que obtiveram exames em prontuário até 6 meses antes do início do tratamento e até 12 semanas após o término de tratamento (Tabela 4).

Tabela 4 – Estatística descritiva relativas às variáveis laboratoriais dos portadores de HCV submetidos ao tratamento com DAAs no período de outubro/2015 a outubro/2022, antes e 12 semanas após terapia (n=508)

Valores laboratoriais		Estatísticas descritivas					
		N	Média	DP	Mínimo	Máximo	P-valor*
Plaquetas (/mm³)	pré terapia com DAAs	476	224	504	22	530	0,011
	12 semanas pós tratamento	439	181	78,5	23	446	
Hemoglobina (g/dl)	pré terapia com DAAs	477	13,60	1,82	2,30	17,9	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	439	13,5	1,75	3,80	17,8	
INR	pré terapia com DAAs	459	1,17	0,22	0,39	2,51	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	402	1,14	0,20	0,39	2,86	
Albumina (g/dl)	pré terapia com DAAs	466	4,10	0,57	0,60	8,10	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	426	4,26	0,59	0,34	7,60	
Bilirrubinas Totais (mg/dl)	pré terapia com DAAs	474	0,79	0,60	0,14	6,36	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	423	0,67	0,53	0,13	4,66	
AST (U/dl)	pré terapia com DAAs	483	64,7	43,3	10	299	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	447	25,7	14,6	2	202	
ALT (U/dl)	pré terapia com DAAs	483	68,4	52,3	12	520	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	447	21,4	13,4	5	154	
GTT (U/dl)	pré terapia com DAAs	456	108	144	12	926	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	432	42,5	46,4	15	360	
Cr (mg/dl)	pré terapia com DAAs	359	0,85	0,36	0,37	5,62	< 0,001
	12 semanas pós tratamento	340	0,89	0,53	0,24	9,70	

*p-valor pelo teste de Wilcoxon para a comparação pré e pós terapia com DAAs

Dentre as variáveis laboratoriais analisadas, todas apresentaram melhora após o tratamento e com significância estatística (p-valor < 0,05).

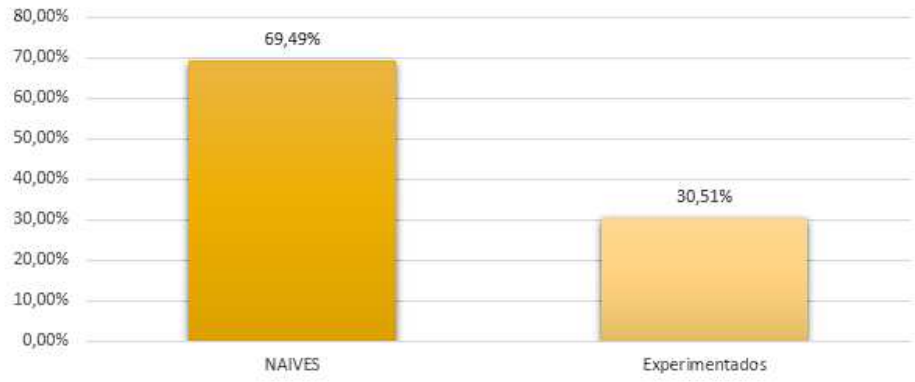
5.2 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

No ambulatório de Hepatologia do HUGG no período de outubro de 2015 a outubro de 2022 foram identificados 508 pacientes elegíveis ao tratamento ao DAAs, considerando os critérios de inclusão e exclusão.

5.2.1 Tratamento prévio

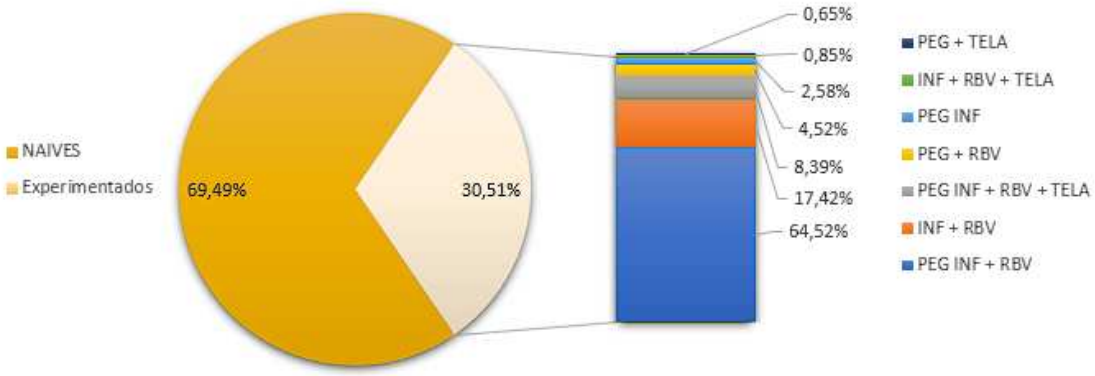
Inicialmente, foi analisado o histórico de tratamento dos 508 pacientes dividido em duas categorias: pacientes virgens de tratamento para infecção pelo HCV ou pacientes já tratados previamente e falhados à alguma terapia prévia (Experimentados). Os resultados encontrados foram os seguintes: 353 (69,49%) pacientes eram Naives e 155 pacientes (30,51%) eram Experimentados.

Gráfico 5 – Histórico de tratamento dos portadores de HCV do HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022, submetidos ao DAAs (n=508)



O grupo experimentado era constituído pelos pacientes que não responderam a qualquer tratamento prévio para a infecção pelo HCV: Interferon (IFN) convencional ou peguilado) + RBV ou a terapia tripla com Peg-IFN, RBV e Telaprevir) e que foi retratado com DAAs. Desses, 100 (64,52%) pacientes receberam Interferon peguilado e ribavirina, 27 (17,42%) receberam Interferon convencional e ribavirina e 14 (8,39%) Interferon peguilado, RBV e Telaprevir.

Gráfico 6 – Perfil de tratamento dos portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022, segundo o tratamento prévio (n=155)



Desses 155 pacientes, com relação à resposta ao tratamento prévio, dispõem-se da seguinte forma: 98 (63,22%) pacientes não respondedores; 40 (25,80%) recidivantes e 17 (10,96%) foram intolerantes e interromperam o tratamento por eventos adversos, sendo a maioria por anemia.

Com relação aos esquemas terapêuticos de DAAs prescritos, observa-se a prevalência dos mais frequentes: 33,46% receberam SOF + DCV + RBV; 26,38% SOF + LED e 17,73% SOF + DCV. Os demais estão descritos na Tabela 5, abaixo.

Tabela 5 - Portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022, segundo esquema de tratamento (n=508)

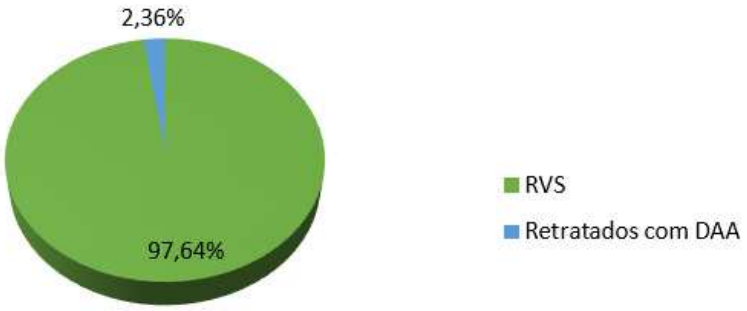
Tratamento DAAs	**N**	**%**
SOF + DCV + RBV	170	33,46%
SOF + LED	134	26,38%
SOF + DCV	88	17,32%
SOF + SMV	42	8,27%
SOF + VELPA	37	7,28%
SOF + LED + RBV	14	2,76%
SOF + VELPA + RBV	11	2,17%
OMBIT + VERU + RITO + DASA (Viekira Pak ®)	5	0,98%
SOF + SMV + RBV	3	0,59%
GLECA + PIBRE	3	0,59%
GLECA + PIBRE + SOF	1	0,20%

5.3 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA

Dos 508 pacientes analisados neste estudo, 496 (97,64%) alcançaram a RVS e 12 (2,36%) não responderam ao primeiro tratamento com DAA e necessitaram de retratamento. Dentre esses 496 pacientes que alcançaram a RVS, 347 (69,96%) eram

originariamente virgens de tratamento (Naives) e 149 (30,04%) pertenciam ao grupo de pacientes previamente experimentados.

Gráfico 7 – Avaliação global da RVS dos portadores de HCV tratados com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



Dentre os 12 pacientes falhados aos DAAs, 3 foram recidivantes, 6 não respondedores e 3 foram intolerantes. Posteriormente, todos os 12 pacientes foram retratados e alcançaram a RVS, sendo a maioria retratada com esquema Glecaprevir + Pibentrasvir + Sofosfuvir.

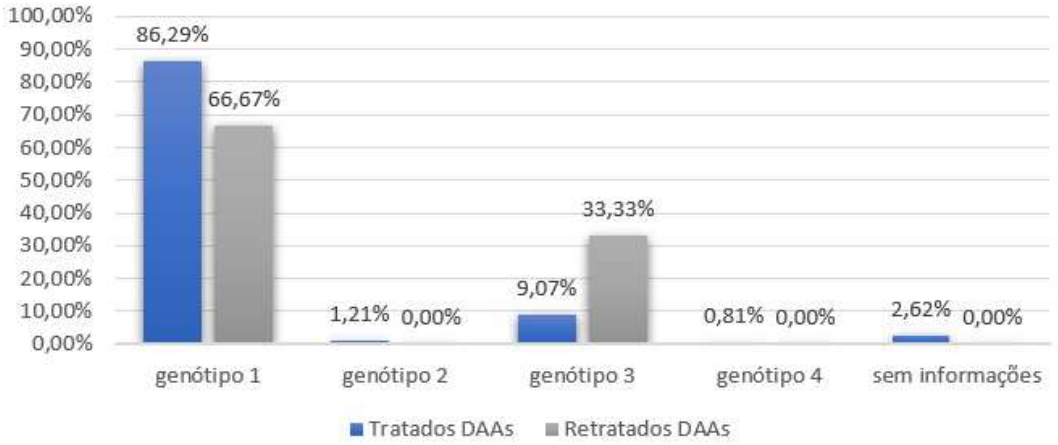
Analisando o perfil desses 12 pacientes falhados aos DAAs, observa-se que 8 (66,67%) pacientes tinham ≥ 60 anos, predominantemente do sexo feminino (75%), metade deles da cor branca, a maioria (58,34%) com IMC ≥ 25kg/m² pré tratamento e pós tratamento e sem diferenças entre si com relação a carga viral. As demais características serão detalhadas a seguir.

5.3.1 Análise virológica

Ao avaliarmos a RVS por genótipo, encontramos os seguintes resultados: genótipo 1 com 428 (86,29%), genótipo 2 com 6 (1,21%) genótipo 2, genótipo 3 com 45 (9,07%) e genótipo 4 com 4 (0,81%). Treze (2,62%) não tinham informações em prontuário.

Dentre os 12 pacientes que retrataram com DAAs e alcançaram RVS, encontramos: 8 (66,67%) pacientes tinham genótipo 1 e 4 (33,33%) com genótipo 3.

Gráfico 8 – Avaliação do genótipo dos portadores de HCV tratados com os DAAs no HUGG no período outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



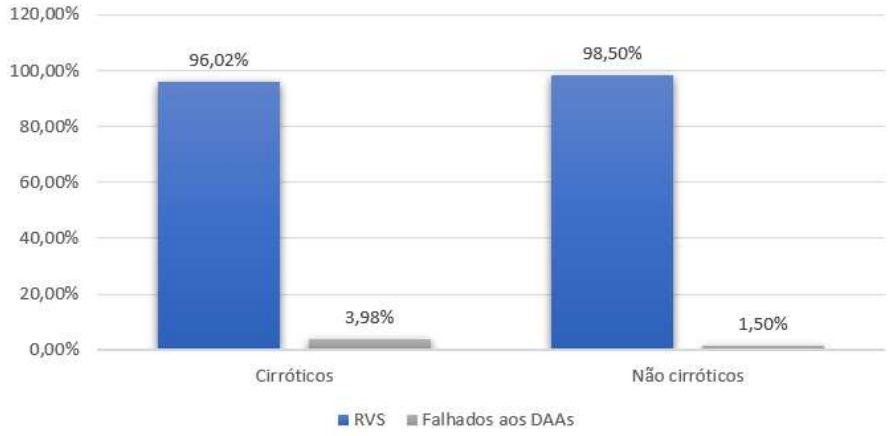
5.3.2 Análise do grau de fibrose

5.3.2.1 Elastografia hepática transitória

Com relação ao estadiamento através da elastografia hepática transitória, os 508 pacientes foram avaliados antes e 12 meses após o término do tratamento. Uma grande parte desses pacientes (41,93%) tiveram perda de *follow up* (não retornaram às consultas ou não conseguiram realizar o exame). Dos 508 pacientes avaliados, observa-se um perfil pré tratamento predominante de pacientes com fibrose moderada a avançada (56,11%) e, ao alcançar a RVS com a terapia com os DAAs, observa-se uma melhora da rigidez hepática.

Ao analisar esses pacientes com relação à RVS, observa-se que a RVS predominou tanto em cirróticos, como não cirróticos (96,02% x 98,50%).

Gráfico 9 - Avaliação do grau de fibrose portadores de HCV tratados com os DAAs no HUGG no período outubro/2015 a outubro/2022 (n=508)



Dentre os 508 pacientes do estudo, em apenas 268 pacientes foi possível a avaliação do grau de rigidez hepática, dos quais, a redução foi significativa, ou seja, ≥ 20% do grau de rigidez hepática, em 74,6% dos pacientes avaliados, com significância estatística (p-valor < 0,001). Observou-se, também, piora da rigidez hepática em 10,6% e melhora em 88,8% dos pacientes. Desses 10,6%, cerca de 26,7% dos pacientes tinham uma elastografia hepática pré tratamento ≥ 20kPa.

5.3.2.2 APRI e FIB-4

Foram também correlacionados os valores mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão (DP) dos *escores* APRI e FIB-4 pré tratamento e após tratamento dos pacientes que alcançaram RVS e daqueles que tiveram que retratar com DAA, conforme as Tabelas 6 e 7, abaixo.

Tabela 6 – Avaliação do grau de fibrose com os marcadores APRI e FIB-4 dos pacientes que alcançaram RVS (n= 496)

Variáveis numéricas de fibrose	**Estatística descritiva**						
	n	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	p-valor*
APRI							
pré tratamento DAAs	463	1,29	0,73	1,45	0,02	10,36	< 0,001
pós tratamento DAAs	425	0,48	0,33	0,48	0,01	4,91	
FIB-4							
pré tratamento DAAs	463	3,76	2,38	3,70	0,08	27,30	< 0,001
pós tratamento DAAs	425	2,51	1,84	2,27	0,02	18,43	

*p-valor pelo teste de Wilcoxon para a comparação pré e pós terapia com DAAs

Tabela 7 – Avaliação do grau de fibrose com os marcadores APRI e FIB-4 dos pacientes falhados e retratados com DAAs (n = 12)

Variáveis numéricas de fibrose	**Estatística descritiva**						
	n	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	p-valor*
APRI							
pré tratamento DAAs	12	1,46	1,28	1,27	0,19	3,79	< 0,001
pós tratamento DAAs	11	0,65	0,38	0,67	0,13	2,19	
FIB-4							
pré tratamento DAAs	12	4,55	4,12	3,32	1,11	9,44	

pós tratamento DAAs	11	3,72	2,21	3,27	0,99	10,09	< 0,001

*p-valor pelo teste de Wilcoxon para a comparação pré e pós terapia com DAAs

Ambos marcadores de fibrose hepática apresentaram redução 12 semanas após o término do tratamento com significância estatísticas (p < 0,001) e, consequentemente, melhora no grau de fibrose.

5.3.3 Análise da função hepática

Na avaliação pré tratamento, dos 508 pacientes do estudo, apenas 177 pacientes eram cirróticos e apresentaram todos os dados laboratoriais necessários para realizar o cálculo do MELD: mediana 5,88, desvio padrão 7,68 e com os valores mínimos e máximos de 0,44 e 52,6, respectivamente. Já na avaliação pós tratamento, somente 116 pacientes cirróticos analisados com a média 5,08, desvio padrão 2,32 e valores mínimo e máximo de 1,53 e 18,2, respectivamente.

Tabela 8 – Análise estatística da função hepática pelo *escore* MELD dos pacientes tratados com DAAs no período de outubro/2015 a outubro/2022 no HUGG

MELD	N	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	p-valor*
Pré tratamento com DAAs	177	5,88	7,68	0,44	52,6	0,892
Pós tratamento com DAAs	116	5,80	2,32	1,53	18,2	

*p-valor pelo teste de Wilcoxon para a comparação pré e pós terapia com DAAs

Quando avaliados o escore de MELD dos pacientes cirróticos quanto ao risco de mortalidade, observa-se que a maioria dos pacientes apresentava MELD <10 quando comparado pré e pós tratamento com os DAAs.

Tabela 9 – Avaliação do risco de mortalidade pelo *escore* MELD pré e pós tratamento com os DAAs no período de outubro/2015 a outubro/2022 no HUGG

Avaliação MELD x RVS			
MELD	Pré tratamento	Pós tratamento	p-valor*
< 10	95,48%	93,97%	0,075
10 - 19	1,13%	6,03%	
20 - 29	0,00%	0,00%	
30 - 39	0,00%	0,00%	
> 40	3,39%	0,00%	

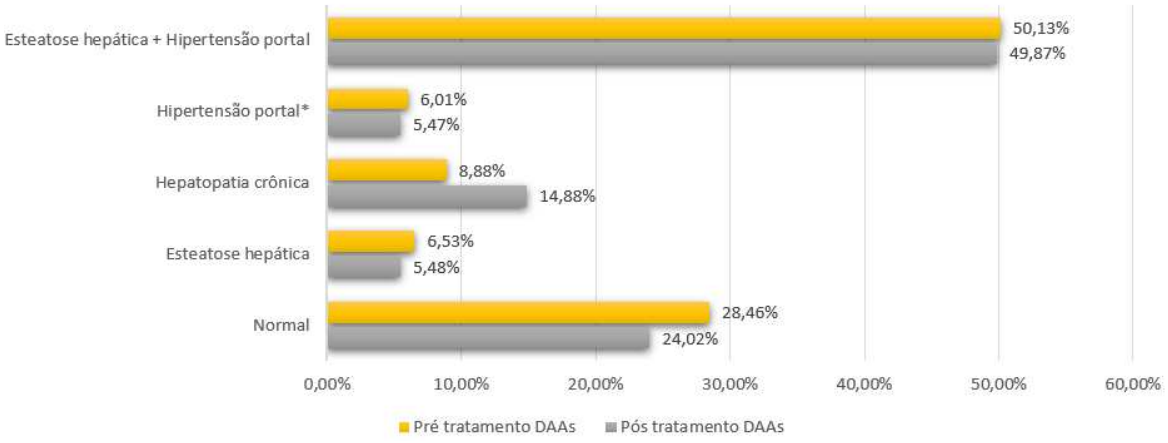
*p-valor pelo teste de Wilcoxon para a comparação pré e pós terapia com DAAs

Com relação aos pacientes retratados com DAA, 8 eram cirróticos e, todos apresentavam escore de MELD <10 tanto na avaliação pré como pós tratamento (p-valor 0,813).

5.3.4 Análise da avaliação por Imagem – ultrassonografia abdominal

Os pacientes envolvidos no estudo foram avaliados quanto à repercussão da doença hepática crônica através de exames de imagens como a ultrassonografia abdominal. Dos 508 pacientes tratados, 496 alcançaram RVS, desses, 383 pacientes realizaram pelo menos uma ultrassonografia abdominal antes e 12 meses após tratamento com os DAAs. A maioria dos pacientes apresentou esteatose hepática associada à hipertensão portal como alterações ultrassonográficas pré e pós tratamento com DAAs. No entanto, observa-se um aumento do número de pacientes identificados com hepatopatia crônica mesmo após o tratamento. Dentre esses pacientes, analisando o perfil pré tratamento, observa-se que 38,24% apresentavam verdadeiramente os achados de hepatopatia crônica, entretanto, 11,76% tinham exame normal ou com esteatose hepática e 2,94% tinham achados de hipertensão portal ou esteatose hepática e hipertensão portal associadas.

Gráfico 10 - Avaliação da doença hepática por ultrassonografia exclusivamente antes e 12 semanas após término da terapia dos portadores HCV tratados e que alcançaram RVS (n=383)

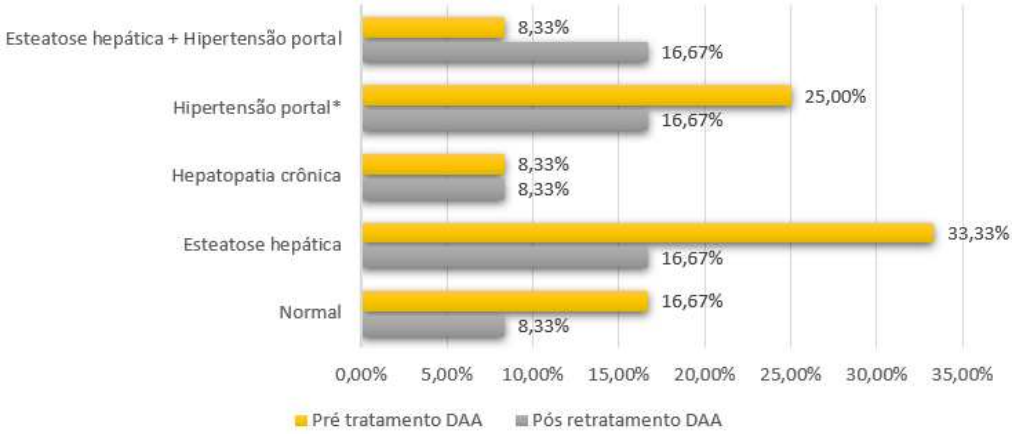


*Hipertensão portal: esplenomegalia, cirrose, hipertensão portal ou ascite

Com relação aos pacientes que retrataram com DAAs, na avaliação pré tratamento, a maioria apresentava esteatose hepática (33,33%) e, em segundo lugar, hipertensão portal (25%). Após tratamento, observamos que 2 pacientes tiveram

melhora do grau de esteatose hepática (16,67%), 4 pacientes (33,33%) ainda não tinham realizado exame e o restante, com as alterações hepáticas ultrassonográficas mantidas.

Gráfico 11 – Avaliação por ultrassonografia dos portadores HCV retratados com DAAs no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=12)



5.3.5 Análise da avaliação endoscópica

Analisando dentre os 496 pacientes estudados que realizaram algum exame endoscópico e alcançaram a RVS encontramos: 287 (57,86%) realizaram ao menos uma endoscopia pré tratamento com DAAs e 264 (51,96%) refizeram o exame em até 1 ano após o término do tratamento. Entretanto, apenas, 224 (45,16%) pacientes tratados que alcançaram a RVS realizaram o exame pré e pós tratamento.

Desses 224 pacientes, a maioria não apresentou varizes esofagogástricas pré tratamento (66,07%) e pós tratamento (71,43%). Já na avaliação pós tratamento, observa-se que 5,36% dos pacientes estudados apresentaram alguma melhora endoscópica relacionada à hipertensão portal, porém, sem significância estatística (p= 0,014).

Tabela 10 - Avaliação endoscópica dos portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs, segundo sinais de hipertensão portal pré e pós tratamento (n=224)

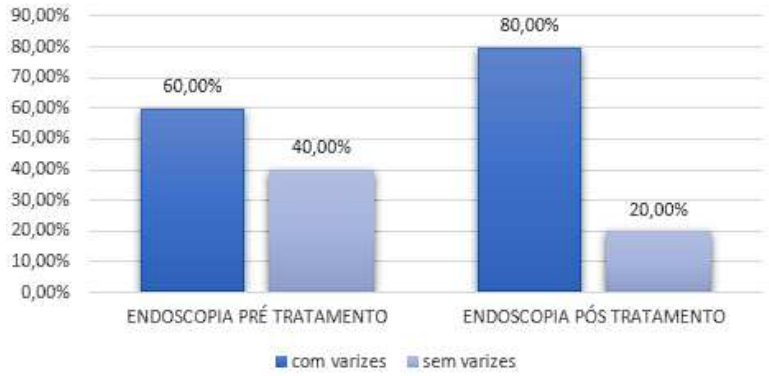
Sinais de HP pela endoscopia pré terapia com DAAs	Total		Sinais de HP pela endoscopia pós terapia com DAAs			
			Não*		Sim	
	N	%	N	%	N	%
Não	148	66,07	142	63,39	6	2,68
Sim	76	33,93	18	8,04	58	25,89
Total	224	100	160	71,43	64	28,57

p-valor pelo teste x^2 de McNemar = 0,014

*GPH ou varizes

Com relação aos pacientes que retrataram com os DAAs (12), apenas 5 (2,23%) do grupo de estudo tiveram avaliação endoscópica pré e pós tratamento. Desses, 3 (60%) tinham varizes esofagogástricas pré tratamento e apenas 1 evoluiu com surgimento de varizes pós tratamento.

Gráfico 12– Avaliação endoscópica pré e pós retratamento com DAAs dos pacientes inicialmente falhados aos no HUGG no período de outubro/2015 a outubro/2022 (n=5)



5.3.6 Eventos adversos e desfechos clínicos

Dentre os 508 pacientes, 3 pacientes interromperam o tratamento com os DAAs por apresentar anemia como efeito adverso, sendo um tratado com SOF + VELPA e 2 tratados com Viekira. Posteriormente, foram retratados tiveram que interromper o

tratamento devido presença de anemia e, posteriormente, foram retratados com novos DAAs (SOF + GLECA + RBV).

Dentre os outros desfechos clínicos, observamos a presença de história prévia de CHC, transplante hepático e óbito ocorridos antes, durante ou após 12 meses do término do tratamento com os DAAs. Com relação ao CHC, foram diagnosticados 13 (2,56%) pacientes de toda amostra do estudo, sendo 5 diagnosticados no pré tratamento e 8 no pós tratamento. A maioria (69,23%) tinha $<$ 60 anos, 61,54% eram do sexo masculino, 92,30% tinham genótipo 1, 61,53% eram cirróticos, 38,46% com varizes esofagogástricas, 84,61% tinham IMC $\geq$ 25kg/m² pré tratamento e a maioria com pelo menos uma comorbidade (como hipertensão e diabetes mellitus). Apenas um desses pacientes evoluiu para o óbito após o término do tratamento com o DAAs, porém dentro do período da coleta de dados.

Além disso, 2 pacientes de toda amostra foram transplantados após o término do tratamento com os DAAs, porém devido ao direcionamento para hospital especializado, encontram-se poucos dados em prontuário.

5.4 FATORES PREDITORES DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA

Para a análise dos fatores preditivos de RVS relacionados ao tratamento com DAAs foram utilizadas as seguintes variáveis para teste: idade, sexo, cor, IMC, genótipo do HCV, carga viral basal, perfil de tratamento, classificação de Child-Pugh e grau de fibrose hepática (Metavir), segundo p-valor pelo teste de Fisher.

Tabela 11 – Análise estatística dos portadores de HCV submetidos à terapia com DAAs no HUGG no período de outubro de 2015 a outubro de 2022, segundo potenciais fatores preditores de RVS (n=508)

Potenciais preditores	**Total**		**RVS ao tratamento com DAAs**				**p-valor***
			Não		**Sim**		
	n	%	n	%	n	%	
Idade							
Até 60 anos	362	100,0	8	2,2	354	97,8	0,750
60 anos ou mais	146	100,0	4	2,7	142	97,3	
Sexo							
Feminino	321	100,0	9	2,8	312	97,2	0,594
Masculino	187	100,0	3	1,6	184	98,4	

Cor							
Brancos	237	100,0	6	2,5	231	97,5	1,000
Não brancos	271	100,0	6	2,2	265	97,8	
IMC							
< 25 kg/m²	170	100,0	5	2,9	165	97,1	0,772
> 25 kg/m²	278	100,0	7	2,5	271	97,5	
Comorbidades							
Nenhuma ou uma	343	100,0	9	2,6	334	97,4	0,759
Duas ou mais	165	100,0	3	1,8	162	98,2	
Genótipo 1							
Não	59	100,0	4	6,8	55	93,2	0,043
Sim	436	100,0	8	1,8	428	98,2	
Genótipo 3							
Não	502	100,0	12	2,4	490	97,6	1,000
Sim	6	100,0	0	0	6	100	
Carga Viral							
< 800.000	235	100,0	6	2,6	229	97,4	1,000
> 800.000	234	100,0	6	2,6	228	97,4	
Perfil de tratamento							
Virgens	353	100,0	6	1,7	347	98,3	0,200
Experimentados	155	100,0	6	3,9	149	96,1	
Cirrose							
Não	270	100,0	4	1,5	263	98,5	0,137
Sim	201	100,0	8	4,0	193	96,0	
Child-Pugh							
A	165	100,0	3	1,8	162	98,2	0,122
B/C	24	100,0	2	8,3	22	91,7	

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliada a taxa de resposta virológica sustentada nos pacientes monoinfectados pelo vírus C e tratados com os DAAs. A amostra foi composta em sua maioria pelo sexo feminino (63,19%), < 60 anos (71,06%) e o predomínio da cor branca (46,55%). A média de idade ao diagnóstico foi de 51,3 anos (± 13,9) e a média de início de tratamento de 60,4 anos (± 11,7). Alguns resultados são consistentes com os de nível nacional que demonstram a maioria de cor branca (45,4%), pacientes jovens (< 60 anos), com predomínio do sexo feminino, o que se mostra ao contrário da literatura atual. Isso sugere que as mulheres que tem uma tendência natural pela busca do cuidado médico e de saúde sendo mais diagnosticadas do que os homens. Apesar disso, observa-se que ao correlacionar o sexo com a RVS ao tratamento, o sexo masculino teve melhor resposta comparado ao sexo feminino, porém sem significância estatística (p-valor 0,594). E com relação ao perfil populacional mais jovem acometido é condizente com a faixa etária de maior detecção de hepatite C relatada pelo boletim do Ministério da Saúde de 2021 (BRASIL, 2022c), atrelado, também, à mudança no perfil de transmissão longo do tempo.

A hemotransfusão, no século passado, era a principal via de contaminação do vírus C, o que implica em altos números de pacientes infectados, pois na época não havia sido introduzidos os testes para triagem nos bancos de sangue do Brasil. Em nossa amostra, verificou-se também, que a maior parte da população estudada tinha histórico de hemotransfusão (47,83%), seguida de perfurocortante (7,87%), sexual (4,92%) e uso de drogas ilícitas (3,54%). E, em torno de 30% da população do estudo, a via de contaminação era desconhecida. Segundo dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2023), cerca de 60% dos casos diagnosticados não havia informação quanto à provável fonte ou mecanismo de infecção, e, dentre os casos informados, em 2022 os casos de infecções por via sexual foram 51,6% superiores ao uso de drogas ilícitas e 68,5% superiores aos de hemotransfusão.

A avaliação do estado nutricional foi realizada por meio do índice de massa corpórea (IMC) antes e depois do tratamento com os DAAs. Observou-se que os pacientes tinham em ambos os períodos do estudo, o IMC >25kg/m², sendo menos evidente essa discrepância no pós tratamento. Os dados da literatura apontam que o IMC é um preditor independente de fibrose e esteatose e, quanto mais elevado o IMC, maior a frequência dessa patologia nos pacientes com hepatite C crônica (Carreira C,

Pereira P, 2011). Com relação aos resultados do IMC pós tratamento, podemos cogitar que o diagnóstico da infecção pelo HCV, pode impactar os pacientes ao iniciar o tratamento – com alta taxa de cura - e também buscar por mudanças no hábito de vida, visando minimizar os efeitos da exposição viral e, consequentemente, podemos observar a melhora dos perfis antropométricos.

Dentre as principais comorbidades presentes nesta população – mais de 60% com pelo menos uma comorbidade – a grande maioria tinha hipertensão arterial isolada (40,44%), seguida da presença concomitante de hipertensão arterial e diabetes mellitus (30,33%). Vários estudos mostraram que a presença de certas comorbidades (como diabetes mellitus, consumo de álcool) em pacientes com doença hepática descompensada aumenta o risco de progressão da doença e CHC em pacientes que atingiram RVS após o tratamento com DAAs (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2024).

Quanto às características da infecção pelo HCV, houve uma equivalência na distribuição da carga viral. Com relação ao genótipo, assim como na literatura mundial e no Brasil, a maior prevalência de infectados por HCV foi o genótipo 1 (85,83%). E, dentre o grupo genótipo não 1 (11,61%), a maioria (9,65%) tinha genótipo 3 (CAMPIOTTO et al., 2005; LAVANCHY, 2011). No passado, o valor da carga viral, associado ao sexo, idade, genótipo e extensão da fibrose, poderiam contribuir para decisão quanto ao esquema terapêutico a ser utilizado (POYNARD et al., 2000). Atualmente, com opções de tratamento tão seguras e eficazes, não tem tanto impacto na resposta virológica sustentada, confirmado pela presença de p-valor 0,999 não significativo.

Dentre os 508 pacientes, a RVS global encontrada no estudo foi 97,64%, semelhante aos estudos brasileiros anteriores (RVS entre 93 e 100%), assim como o estudo pela SBH em 2019 (RVS >95%) e os estudos internacionais como o COSMOS e o OPTIMIST-1. Entretanto, 12 pacientes (2,36%) – 6 de cada um dos grupos - necessitaram de retratamento com os DAAs. Isso revela a alta eficácia desses novos medicamentos, a qual já foi descrita em ensaios clínicos de fase III e outros estudos observacionais, proporcionando um menor número de casos de pacientes hospitalizados por complicações hepáticas, menos intervenções e custos com retratamento – como era antigamente – além contribuir para evitar a progressão da doença hepática (LOBATO et al.,2019; COMPRI et al., 2020). Esses resultados, assim como outros a serem discutidos, podem ter influência da pandemia do Covid-

19 (2020 a 2022), com a dificuldade/restrição de atendimentos e retorno dos pacientes com exames de seguimento após a RVS. Aproximadamente 25% da população do estudo foi tratada durante esse período e, dentre os 12 pacientes falhados ao primeiro tratamento com os DAAs e retratados com DAAs, 75% dos pacientes foram tratados também nesse período.

Com relação ao genótipo, dos 496 pacientes que alcançaram a RVS, a maioria (85,83%) tinha genótipo 1, o tipo mais prevalente no Brasil e no mundo, conforme os dados registrados na literatura (BRASIL, 2019b). Dentre os 12 pacientes falhados e retratados com os DAAs, 66,67% tinham genótipo 1 e 33,33% com genótipo 3. Analisando esses 12 pacientes retratados, observa-se que apesar do número expressivo de pacientes com genótipo 1, proporcionalmente houve mais pacientes retratados com genótipo 3, o que confirma os resultados de estudos brasileiros anteriores que mostraram a maior dificuldade de resposta ao tratamento quando comparado ao genótipo 1, representado em nosso estudo por um p-valor significativo (0,043) quando comparado o genótipo x RVS. Entretanto, atualmente, os esquemas terapêuticos pangenotípicos com os novos DAAs são os recomendados pela OMS como primeira linha de tratamento e que apresentam alta taxa RVS.

Correlacionado a RVS e o grau de fibrose, observa-se que a RVS predominou tanto em não cirróticos (98,50%), quanto cirróticos (96,02%). E ao analisar aqueles 12 pacientes falhados e retratados com DAAs, nota-se um predomínio de pacientes cirróticos (3,98%). Apesar dessas diferenças entre os grupos que responderam ao primeiro tratamento com os DAAs e o grupo que falhou e necessitou de retratamento para alcançar a RVS, observa-se que o grau de fibrose não foi um fator preditor para a RVS, representado por um p=0,137. Isso se justifica que a era dos DAAs se mostrou altamente eficaz em alcançar a RVS, reduzindo, assim, o número de descompensações e complicações hepáticas, como CHC (MENDIZABAL et al., 2020).

A literatura reforça que o alto valor de rigidez hepática está atrelado a um risco potencial aumentado de ocorrência de CHC em pacientes cirróticos por HCV (REINOSO-PEREIRA, 2022) e que após atingir a RVS, espera-se um declínio de aproximadamente 30% da medida da rigidez hepática e cerca de 47% dos pacientes com fibrose avançada ou cirrose no pré tratamento, tendem a diminuir para valores <9,50 kPa, após a RVS (SINGH, et al., 2018). Com relação à avaliação do grau de rigidez hepática, ela foi avaliada em mais da metade da população do estudo, em 268 (52,75%) pacientes. A mediana pré tratamento era de 11,20 kPa e, após o tratamento,

de 7,20 kPa. Observou-se, também, piora da rigidez em 10,6% e melhora em 88,8%, dos quais a redução foi > 20% do grau de rigidez hepática em 74,6%, com significância estatística (p-valor <0,001). Dessa forma, a diminuição do processo inflamatório nos pacientes que alcançam a RVS, pode justificar a diminuição dos valores de rigidez hepática (BACHOFNER et al., 2017; SADEGHI et al., 2021)

Além disso, dentre os 496 pacientes observou-se regressão da mediana de todos os marcadores indiretos de fibrose (p-valor< 0,001): APRI (0,73 para 0,33) e FIB-4 (2,38 para 1,84), assim como nos 12 pacientes falhados e retratados com os DAAs: APRI (1,28 para 0,38) e FIB-4 (4,12 para 2,21). A literatura aponta que a elastografia hepática transitória ou em combinação com os *escores* APRI e FIB-4 melhora a precisão para identificação de fibrose avançada e cirrose antes do tratamento. Entretanto, em caso de discrepância entre as pontuações não invasivas, um método adicional deve ser utilizado. Isso porque, esses testes não invasivos podem também diminuir após a RVS, através de uma melhora inflamatória hepática, porém sem melhora da fibrose. Portanto, os pontos de corte usados para o diagnóstico de fibrose avançada ou cirrose antes da terapia não devem ser usados após atingir a RVS (REIBERGER et al., 2024)

Com relação a função hepática, sabe-se que a RVS está associada a uma redução em torno 70% no risco de CHC e em 90% no risco de mortalidade por doenças do fígado e transplante hepático (AASLD, 2015). Em nossa amostra, observa-se que dentre os 508 pacientes avaliados que apenas 201 (39,57%) dos pacientes eram cirróticos e, desses, a maioria classificada como Child-Pugh A (87,30%) também teve melhor RVS comparado aos pacientes com Child-Pugh B/C, porém sem significância estatística (p=0,122). Além disso, avaliando o escore de MELD pré tratamento e pós tratamento dentre os pacientes cirróticos, a mediana variou de 5,88 para 5,80. Aproximadamente 96% dos pacientes tinham o *escore* MELD < 10, observando-se uma queda de 2,19% desses pacientes, quando avaliados após a RVS e, um aumento de 1,13% para 6,03% de pacientes com *escore* MELD entre 10 e 19. Essas alterações após o tratamento podem ser justificadas pela melhora do MELD dos 8 pacientes que tinham inicialmente MELD > 40 e, também, pelo menor número geral de pacientes avaliados após tratamento que não retornaram às consultas pós tratamento. Apesar disso, não houve significância estatística (p-valor 0,075). Já os pacientes falhados e retratados com DAAs, 8 eram cirróticos e todos apresentavam escore MELD <10 na avaliação pré e pós tratamento (p-valor 0,034).

Na população estudada analisamos também a presença de alterações ultrassonográficas nos 383 (75,39%) pacientes tratados com os DAAs que alcançaram RVS e realizaram pelo menos um exame antes e até 12 meses após tratamento. As alterações foram categorizadas conforme apresentadas nos laudos dos exames: normal (sem alterações), esteatose hepática isolada, hepatopatia crônica, hipertensão portal (caracterizada pela presença de esplenomegalia, cirrose, aumento de fluxo ao doppler da veia portal ou ascite) e a presença concomitante de esteatose hepática e hipertensão portal. O achado mais frequente tanto no pré quanto no pós tratamento foi a presença de esteatose hepática e hipertensão portal. Notadamente, temos em nossa amostra um perfil de pacientes com predomínio metabólico correlacionado ao resultado encontrado: IMC >25kg/m² (54,92%) e com presença de comorbidades, dentre elas, as mais prevalentes citadas, diabetes mellitus e dislipidemia. No entanto, observa-se um aumento, após tratamento, do número de pacientes identificados com hepatopatia crônica. Dentre esses pacientes, inicialmente, 38,24% apresentavam verdadeiramente achados de hepatopatia crônica, entretanto, 11,76% tinham exame normal ou com esteatose hepática e 2,94% tinham achados de hipertensão portal ou esteatose hepática e hipertensão portal associadas. Dessa forma, assim como os dados da literatura apontam que a ultrassonografia apresenta limitações em caracterizar e diferenciar alterações histológicas (MATSUOKA et al., 2011), ainda continuam sendo necessários como seguimento para dos pacientes com doença hepática avançada, evitando ou prevenindo suas complicações, conforme o retratado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatites e Coinfecções de 2018.

Outro fator analisado do estudo foi a comparação de sinais de hipertensão portal endoscópicos antes e 12 meses após o término do tratamento com DAAs nos pacientes com RVS. Observou-se que 5,36% dos pacientes analisados (44,09%) apresentaram alguma melhora endoscópica após tratamento (p-valor = 0,014). Nota-se, ainda, uma correlação moderada entre o grau de fibrose por elastografia hepática e alterações endoscópicas. Analisando os pacientes falhados e retratados com os DAAS, apenas 5 pacientes (2,23%) realizaram exame pré e pós tratamento. Desses, todos eram cirróticos pré tratamento e, a maioria persistiu com presença de varizes esofagogástricas 1 ano após o término do tratamento. Isso sugere a importância do acompanhamento regular, especialmente de pacientes cirróticos, visando a erradicação das veias varicosas e minimizando os riscos de complicações futuras relacionadas à hipertensão portal.

Cerca de 8,5% do total de pacientes tratados, no estudo de vida real da SBH, tiveram algum evento adverso à terapia com os DAAs, sendo a anemia o principal efeito colateral descrito - relacionado ao uso RBV (SILVA et al., 2017). Em nossa amostra, a anemia também foi o evento adverso mais frequente e estava relacionado ao uso da RBV.

Dentre outros desfechos clínicos não analisados estatisticamente: história de CHC, transplante e óbito. Com relação ao histórico de CHC, 5 tiveram antes do tratamento e 8 após o tratamento. Dentre esses 13 pacientes, a maioria tinha < 60 anos (69,23%), eram do sexo masculino (61,54%), todos tinham genótipo 1, eram predominantemente cirróticos (61,53%) e a maioria sem varizes esofagogástricas (61,54%). Isso reforça os dados da literatura que mostra que o alto valor de rigidez hepática está associado à um risco potencial aumentado de CHC em pacientes cirróticos por HCV (REINOSO-PEREIRA, 2022). Além disso, 7 eram falhados previamente a alguma terapia prévia, 5 virgens de tratamento aos DAAs e, apenas, um falhado e retratado com DAA. Apenas 2 pacientes foram transplantados após o tratamento, porém devido ao direcionamento para hospital especializado, encontraram-se poucos dados em prontuário. Apenas um paciente de todo estudo evoluiu para óbito, após o término do tratamento com o DAAs, porém dentro do período da coleta de dados. Esses pontuais desfechos descritos auxiliam para ratificar que a RVS está associada a uma redução no risco de insuficiência hepática, CHC e mortes relacionadas ao fígado em pacientes com HCV (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), 2013).

Sabe-se que os indivíduos são susceptíveis à reinfecção subsequente com o HCV se forem expostos ao vírus novamente, mesmo tendo atingido a RVS, no primeiro momento. Dentre os pacientes do estudo, não houve descrição de nenhum caso de reinfecção. Apesar disso, é importante reforçar a necessidade do acompanhamento regular, principalmente das populações de risco contínuo (pessoas que continuam a usar drogas ilícitas, homens que fazem sexo com homens (HSH), prisioneiros e aqueles com exposição nosocomial contínua a procedimentos médicos inseguros, diálise, por exemplo), sendo testadas periodicamente com RNA ou o antígeno do HCV (pelo menos a cada 6 meses) e, tratadas com os DAAs, quando a reinfecção for documentada para prevenir a transmissão do vírus (REIBERGER et al., 2024).

Outro fator importante a ser destacado para seguimento dos pacientes erradicados do vírus C são as recentes recomendações elegíveis para alta pós RVS, segundo as diretrizes de prática clínica da EASL de 2023. Os pacientes com fibrose leve (elastografia hepática < 8 kPa ou FIB-4 < 1,45) podem receber alta do ambulatório após RVS e serem acompanhados por um clínico geral, orientando sobre os cuidados de estilo de vida saudável e evitar a ingestão de álcool. Em nosso estudo, observa-se que 36,62% dos pacientes analisados tinham fibrose leve pela elastografia hepática. Já os pacientes com fibrose moderada (≥8 kPa e <10 kPa e/ou FIB-4 ≥1,45 e <3,25), os cuidados com especialistas devem ser continuados, especialmente os pacientes com MASLD e/ou ingestão prejudicial de álcool, sendo necessária a avaliação anual da progressão da doença por testes não invasivos (NITs). Em nosso estudo, observa-se um perfil predominante de pacientes com fibrose moderada ou avançada, com 56,11% dos pacientes avaliados, o que justifica a importância de um fluxograma orientando o manejo desses pacientes após o tratamento, em serviços especializados, reforçando assim, esta necessidade em nosso ambulatório de Doenças do Fígado do HUGG.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Inicialmente por ser um estudo coorte retrospectivo e, portanto, sujeito aos registros em prontuários, a perda de seguimento de alguns pacientes decorrente da pandemia do Covid-19 que comprometeu o seguimento de alguns pacientes e a não realização de alguns exames laboratoriais. devido à ausência de alguns registros em prontuários. Por outro lado, um ponto de força do estudo é o tamanho da amostra populacional (n=508) e a presença significativa de uma alta taxa de RVS de 100%. Apesar disso, observou-se que uma pequena parcela (2,36%) não respondeu inicialmente ao primeiro tratamento com os DAAs, mas quando retratados, também alcançaram a RVS. Alguns fatores poderiam justificar a má resposta ao tratamento: idade ≥ 60 anos, genótipo 3, IMC ≥ 25kg/m² e grau de fibrose avançada (F4). No entanto, esses achados não apresentaram significância estatística. Isso ratifica a eficácia do tratamento com os DAAs (instituído pelo Ministério da Saúde, no Brasil, este ano, completando o marco de 10 anos de sua incorporação) que se mostrou altamente seguro, apresentando mínimos eventos adversos e destacado somente o genótipo 1, de acordo com nosso estudo, como fator preditor de RVS com significância estatística (p-valor 0,043).

7 CONCLUSÃO

Em relação aos nossos resultados obtidos:

1. Os pacientes do estudo apresentaram alta taxa de RVS de 97,64%, com uma pequena parcela (2,36%) de pacientes falhados, porém que responderam ao retratamento com os DAAs, alcançando a RVS.
2. Dentre os 12 pacientes falhados observamos que alguns fatores poderiam justificar a má resposta ao primeiro tratamento com os DAAs: idade $\geq$ 60 anos, genótipo 3, IMC $\geq$ 25kg/m² e grau de fibrose avançada (F4), porém não houve significância estatística.
3. Todos dados laboratoriais analisados (plaquetas, hemoglobina, albumina, INR, transaminases - ALT, AST, GGT - e a creatinina) apresentaram melhora após o tratamento, com significância estatística.
4. Na avaliação pós RVS, os pacientes apresentaram melhora do grau de rigidez hepática em 74,6% dos pacientes avaliados e melhora dos marcadores indiretos de fibrose hepática (APRI e FIB-4), com significância estatística.
5. O genótipo 1 foi o único fator preditor de RVS do estudo, com significância estatística (p valor 0,043).
6. Dentre os desfechos clínicos encontrados, 2,56% da amostra desenvolveu CHC, sendo a maioria de pacientes jovens (< 60 anos), do sexo masculino, cirróticos e com genótipo 1, porém sem significância estatística como possíveis fatores preditores de RVS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American association for the study of liver disease. Hcv guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2017.

American association for the study of liver disease. Hcv guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD, 2017.

American association for the study of liver disease. Hcv guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD, 2015.

ANSALDI, F. et al. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 29, p.9633-9652, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9633.

ASSELAH, T., Marcellin, P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. **Liver International**, v. 33, p. 93-104, 2013. DOI: 10.1111/liv.12076

BHATIA, H. et al. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 5, p. 278-284, 2014. DOI: 10.4103/0976-500X.142464.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. BRASIL. **Boletim epidemiológico, hepatites virais 2017**. Editora MS. 2022. Disponível em: Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais - 2017 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Acesso em: 02 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfecções.** Brasília, 2017. Disponível em: miolo_pcdt_HCV_27_07_2017.indd. Acesso em: 24 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfecções.** Brasília, 2018. Disponível em: https://www.bing.com/ck/a?!&&p=412c5840eed7fdd3f601e00baf7405e9104130ad9ad9e40ce789c577359ddbdeJmltdHM9MTczOTIzMjAwMA&ptn=3&ver=2&hsh=4&fclid=140592af-9a3f-6b80-0ac1-86d89b686a64&psq=Protocolo+cl%c3%adnico+e+diretrizes+terap%c3%aauticas+para+hepatite+c+e+coinfec%c3%a7%c3%b5es.+Bras%c3%adlia%2c+2018&u=a1aHR0cHM6Ly93d3cuZ292LmJyL2Nvbml0ZWMvcHQtYnIvbWlkaWFzL3JlbGF0b3Jpb3MvMjAxOC9yZWxhdG9yaW9fcGNkdF9oZXBhdGl0ZWMucGRmL0BAZG93bmxvYWQvZmlsZQ&ntb=1. Acesso em: 13 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2021**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número Especial | Jul. 2021. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2021. Acesso em: 02 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.** 1. ed. Brasília, 2018. Disponível em: <pcdt_hepatite_c_26.03.2018_final_web.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 1. ed. Brasília, 2019. Disponível em: <pcdt_hepatite_c_03_2019_web> Acesso em: 20 out. 2024.

CARREIRA C. M.; Pereira, P. C. M. Perfil nutricional e dietético de indivíduos com hepatite C**. Semin. Cienc. Biol. Saude**, Londrina, v. 32, n. 2, p. 143-154, jul./dez 2011

CAMPIOTTO, S., et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**. 2005; v. 38, n. 1, p.41-49, 2005. DOI: 10.1590/s0100-879x2005000100007.

CHEN, S. L.; Morgan TR. The natural history of hepatitis C (HCV) infection**. Int J Med Sci.** v. 3, n. 2, p. 47–52, 2006. DOI: 10.7150/ijms.3.47

CHOO, QL. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Journal of Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 582-585, 2002. DOI: 10.1126/science.2523562.

COLLOREDO, G.; Guido, M.; Sonzogni, A.; Leandro, G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. **J Hepatol**, v. 39, n. 2, p. 239-244, 2003. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00191-0.

COMPRI, A. P. et al. Resposta virológica sustentada às drogas de ação direta de segunda geração para hepatite C. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 17, n. 196, p. 3–12, 2020. DOI: 10.57148/bepa.2020.v.17.33949

CRISSIEN, A. M. et al. Regression of advanced fibrosis or cirrhosis measured by elastography in patients with chronic hepatitis C who achieve sustained virologic response after treatment for HCV. **AASLD Liver Meeting**, abstract 108, 2015.

DAVIS, G. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized controlled trial**. The New England Journal of Medicine**, v. 321, n. 22, p.1501-1506, 1989. DOI: 10.1056/NEJM198911303212203.

DI MARCO L., La Mantia C., Di Marco V. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination. **Viruses.** v. 14, n. 3, p. 505, 2022. DOI: 10.3390/v14030505.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 153-194, jun. 2017.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. **J Hepatol,** 2013.

FABRIS, P.; Fleming, V.; Giordani, M.T.; Barnes, E. Acute Hepatitis C: Clinical Aspects, Diagnosis, and Outcome of Acute HCV Infection. **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, n. 17, p. 1661-1665. DOI:10.2174/138161208784746789.

FARCI, P. et al. Hepatitis C Virus: Associated Fulminant Hepatic Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 9, p. 631-634,1996. DOI: 10.1056/NEJM199608293350904.

FAUTEUX-DANIEL, S. et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Variable Transmission Bottleneck and Evidence of Midgestation In Utero Infection. **Journal of Virology**, v. 91, n. 23, 2017. DOI: 10.1128/JVI.01372-17.

FLAMM, S. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Everyone Should Be Treated. **Clinical Liver Disease**, v. 10, n. 3, p. 72-74, 2017. DOI: 10.1002/cld.658.

FORMAN, M. S.; Valsamakis, A. Vírus da hepatite C. In: Versalovic J, Carrol KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warrock DW, editores. Manual de Microbiologia Clínica de Murray. 10ª ed., Washington. **American Society of Microbiology Press**, p. 1437-55, 2011.

GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; GARCÍA-MEDIAVILLA, MV.; SÁNCHEZ-CAMPOS, S. Hepatitis C virus, oxidative stress and steatosis: current status and perspectives. **Curr Mol Med**, v. 11, n. 5, p.373-90, 2011. DOI: 10.2174/156652411795976592.

GRETCH, D. R. Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting. **Clin Liver Dis**, v. 1, n. 3, p. 543-557, 1997. DOI: 10.1016/s1089-3261(05)70320-2.

GUPTA E.; Bajpai M.; Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. **Asian J Transfus Sci**. v. 8, n.1, p.19-25, 2014. DOI: 10.4103/0973-6247.126683.

JACOBSON, I. M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 384, p. 403-413, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60494-3.

JACOBSON, I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n.25, p. 2405-2416, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1012912.

JONES et al., Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. **J Virol**, v. 81, n. 16, p.8374-83, 2007.DOI: 10.1128/JVI.00690-07.

KAPLAN, D. E. Hepatitis C Virus. **Ann Intern Med**, v. 173, n. 5, p. ITC33-ITC48, 2020. DOI: 10.7326/AITC202009010.

KREKULOVA, L.; Honzák, R.; Riley, L. W. Viral hepatitis C pandemic: Challenges and threats to its elimination. **J Viral Hepat**, v. 28, n. 5, p. 694-698, 2021. DOI: 10.1111/jvh.13480.

KYOKO, T.; Michinori, K. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 1, p.23. 2017. DOI: 10.3390/ijms19010023.

LAVANCH, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, n. 2, p. 107-115, 2011. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x

LAVANCH, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int,** v. 29, n.1, p.74-81, 2009. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x.

LAVANCH, D., Gavinio, P. Hepatitis C. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 14, p.67B–77B, 2000. DOI:10.1155/2000/630301.

LIANG, T. J., Ghany, M. G. Therapy of Hepatitis C – Back to the Future. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, N. 21, p. 2043-2047, 2014. DOI: 10.1056/NEJMe1403619.

LIEBER, C. S. Alcohol and hepatitis C. **Alcohol Res Health**, v. 25, n. 4, p. 245-254, 2001.

LINDENBACH, B.D.; Rice C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nat Rev Microbiol**, v. 11, n. 10, p. 688-700, 2013. DOI: 10.1038/nrmicro3098.

LOBATO, C.M.O. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: a renal-world study from Brazil. Annals of hepatology, v. 18, n. 6, p. 849-854, 2019.

MAASOUMY, B.; Vermehren, J. Diagnostics in hepatitis C: The end of response-guided therapy? **Journal of Hepatology,** v.65, n.1, p. S67–S81, 2016. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.023.

MARIÑO, Z. et al. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. **Gut,** v.63, n.2, p. 207-215, 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305771.

MENDIZABAL, M. et al. Disease Progression in Patients With Hepatitis C Virus Infection Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. **Clin Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 18, n. 11, p. 2554-2563.e3, 2020.

MCHUTCHISON, J. et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n.21, p.1485-92, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199811193392102.

MCOMISH, F. et al. Geographical Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Blood Donors: an International Collaborative Survey. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 4, p. 884-892, 1994. DOI: 10.1128/jcm.32.4.884-892.1994.

MCQUILLIAN, G. M., Kruszon-Moran, D., Denniston, M M , Hirsch, R. Viral hepatitis. **NCHS Data Brief**, v. 27, p. 1-8, 2010.

MESSINA, J. P.; Humphreys, I.; Flaxman, A.; Brown, A.; Cooke, G. S.; Pybus, O. G.; Barnes, E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **J Hepatol**, Genève, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015. DOI: 10.1002/hep.27259

PALOTSKY, J. M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development. **Semin Liver Dis.** v. 34, n.1, p.22–9, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1371007.

PETRUZZIELLO, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World journal of gastroenterology,** v.22, n. 34, p. 7824-7840, 2016.
DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.

POL, S.; Lagaye, S. The remarkable history of the hepatitis C virus. **Genes Immun**,v. 20, p. 436–446, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41435-019-0066-z.

POORDAD, F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n.13, p. 1195–206, 2011.
DOI: 10.1056/NEJMoa1010494.

POORDAD, F. et al. Daclatasvir with Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infecion with Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplantaion Recurrence. **Hepatology**, v. 63, n. 5, p. 1493-1505, 2016. DOI: 10.1002/hep.28446.

POYNARD, T. et al. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. **Lancet**, v. 352, p. 1426-32, 1998. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07124-4.

REIBERGER, Thomas et al., EASL position paper on clinical follow-up after HCV cure. **Journal of Hepatology**, Vol. 81, n. 2, p.326 – 344, 2024.

REINOSO-PEREIRA, G. et al. High values of liver stiffness play an important role in stratifying the risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic hepatitis c patients**. Arq. Gastroenterol**, 59(2): 204-211, 2022.

ROGER, S. et al. HCV virology and diagnosis. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**. v. 45, n. 3, 2021. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101626.

SHIFFMAN, M. L., Gunn, N. T., Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health. **Liver Int,** v. 37, n. 1, p. 13-18, 2017. DOI: 10.1111/liv.13282.

SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 42, n. 4, p.962-973, 2005. DOI: 10.1002/hep.20819.

SMITH, B. D., et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. **MMWR Recomm Rep**, v. 61, p.1-32, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Consenso sobre hepatite C da sociedade brasileira de hepatologia. 2014.

SPEARMAN, C. Wendy et al. Hepatitis C. **Lancet**, v.394, p. 1451-1466, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.

STERVENSON HL, UTAY NS. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era. **Trop Dis Travel Med Vaccines**, v. 2, n. 21. 2016. DOI: 10.1186/s40794-016-0038-5.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously treated or Untreated Chronic HCV Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 3, p. 211-221, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218.

THIEL, H.-J. et al. Flaviviridae. In: KING, A. M. Q. et al. (Eds.). **Virus Taxonomy**. Elsevier: 2012.

TUCKER, J. D. et al. Hepatitis C testing, treatment and prevention in low- and middle-income country prisons**. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology,** v. 19, n. 8, p. 484-485, 2022. DOI: 10.1038/s41575-022-00645-3.

WEBSTER, D.P.; Klenerman, P.; Dusheiko, G.M. Hepatitis C. **Lancet**, v. 385, p. 1124-1135, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.

WESTBROOK, R. H.; Dusheiko, G. Natural history of hepatitis C.**J Hepatol**, v.61, n. 1, p.58-68, 2014. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.

World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: WHO, 2016.

World Health Organization (WHO). **Global hepatitis report 2017** [Internet]. Geneva: WHO; 2017.

World Health Organization (WHO). Hepatitis C [On-line]. WHO; 2018.

ZEIN, N. N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n.2, p. 223-235, 2000. DOI: 10.1128/CMR.13.2.223.

ZEISEL, M. B.; Felmelee, D. J.; Baumert, T. F. Hepatitis C virus entry. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 369, p.87-112, 2013. DOI: 10.1007/978-3-642-27340-7_4ff. ffinserm 00850902ff.

ZEUZEM, S. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 23, p. 1666-1672, 2000. DOI: 10.1056/NEJM200012073432301.

ANEXO A – Comprovante de Aprovação do Projeto na Plataforma Brasil

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE - HUGG/UNIRIO

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRATAMENTO DO VÍRUS DA HEPATITE C - TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA COM OS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

Pesquisador: Águeda Maria Ferreira Miranda

Versão: 1

CAAE: 54953622.9.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 002028/2022

Patrocionador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto TRATAMENTO DO VÍRUS DA HEPATITE C - TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA COM OS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE que tem como pesquisador responsável Águeda Maria Ferreira Miranda, foi recebido para análise ética no CEP Hospital Universitário Gaffree e Guinle - HUGG/UNIRIO em 12/01/2022 às 17:27.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5177 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cep.hugg@unirio.br

ANEXO B – Artigos publicados na Revista do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

TRATAMENTO DO VÍRUS DA HEPATITE C - TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA COM OS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

Águeda Maria Ferreira Miranda (Mestranda, PPGHIV/HV, CCBS, UNIRIO)
Carlos Eduardo Brandão-Mello (Orientador, PPGHIV/HV, CCBS, UNIRIO)

Introdução

A infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) é um problema de saúde mundial, sendo uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Em média, estima-se que, aproximadamente, 160 milhões de indivíduos, ou seja, 2,35% da população mundial, estejam cronicamente infectados com o HCV.

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral por meio do contato com sangue contaminado. A cronificação da doença ocorre de 70% a 85% dos casos sendo que, em média, 25% podem evoluir para formas histológicas graves ou cirrose.

Várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada (RVS), definida por HCV-RNA indetectável na 24ª semana após o término do tratamento. As atuais opções terapêuticas apresentam as seguintes vantagens: facilidade posológica; tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos; menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento; e

TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA COM OS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

Águeda Maria Ferreira Miranda (Mestranda, PPGHIV/HV, CCBS, UNIRIO)
Carlos Eduardo Brandão-Mello (Orientador, PPGHIV/HV, CCBS, UNIRIO)

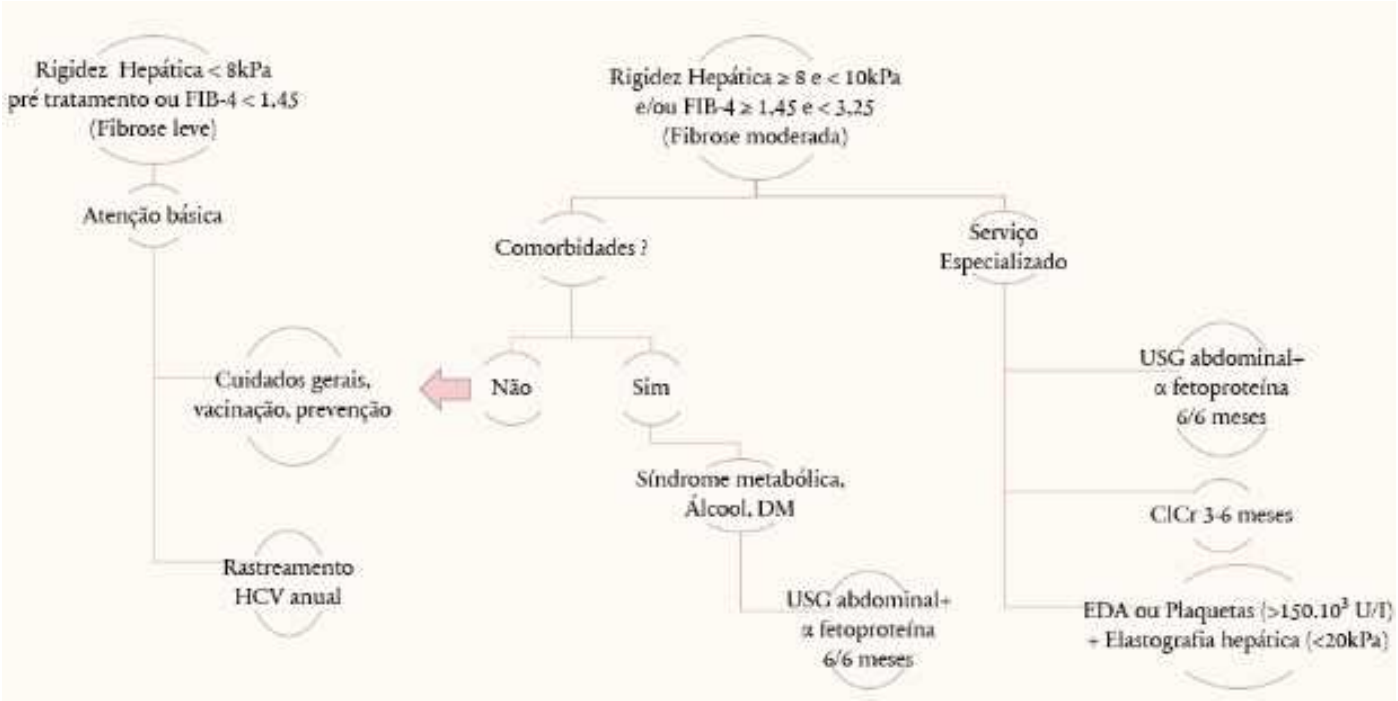
Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Em média, estima-se que 2,35% da população mundial estejam cronicamente infectados com o HCV.

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral por meio do contato com sangue contaminado. A cronificação da doença ocorre de 70% a 85% dos casos, sendo que, em média, 25% podem evoluir para formas histológicas graves ou cirrose.

Várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada (RVS), definida por HCV-RNA indetectável na 24ª semana após o término do tratamento. As atuais opções terapêuticas apresentam as seguintes vantagens: facilidade posológica; tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos; menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento; e

ANEXO C – Fluxograma do manejo dos pacientes tratados e erradicados do HCV



Legenda: ClCr – Clearance de creatinina; EDA – endoscopia digestiva alta; USG – Ultrassonografia abdominal; DM – diabetes mellitus