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

Manifestações Oculares em Portadores de Hepatite C Crônica sob Tratamento com os Antivirais de Ação Direta.

Guilherme Thomé de Carvalho

RIO DE JANEIRO
2024

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

Manifestações Oculares em Portadores de Hepatite C Crônica sob Tratamento com os Antivirais de Ação Direta.

Guilherme Thomé de Carvalho

Sob a Orientação do Professor Doutor
Carlos Eduardo Brandão Mello

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais na área de Hepatites

RIO DE JANEIRO
2024

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

Guilherme Thomé de Carvalho

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em **Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 05 / 03 /2024.

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

_____
Prof. Dr. Max Kopti Fakoury
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UNIRIO

_____
Prof. Dr. Flávio Mac Cord Medina
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

_____
Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry
(Suplente Interno - UNIRIO)

_____
Profª. Drª. Laura Gomes Nunes de Melo
(Suplente Externo - UERJ)

DEDICATÓRIA

Ao meu falecido avô, Ely Said Thomé.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as graças alcançadas.

Aos meus pais, Elizabeth Pires Thomé de Carvalho e Paulo Rodrigues de Carvalho, por sonharem junto comigo. Sem o esforço de vocês nada disso seria possível.

Às minhas irmãs, Bruna Thomé de Carvalho e Beatriz Thomé de Carvalho, por toda a ajuda ao longo da vida.

Ao restante da minha família por todo amor e suporte.

Ao professor, Carlos Eduardo Brandão Mello, pela presteza e disponibilidade nas orientações.

À Dra. Kelma Macedo Pohlmann Simões, pela amizade e orientação durante a residência médica e mestrado.

À Dra. Alessandra Mendonça de Almeida Maciel, pela ajuda e conselhos preciosos durante a captação dos pacientes.

Ao Dr. Alexandre de Carvalho Mendes Paiva, por toda ajuda na residência, mestrado e plantões.

À UNIRIO, pela oportunidade de concluir minha residência e mestrado nessa instituição.

Aos amigos e funcionários do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, por tornarem essa jornada mais leve.

Aos professores Mario Martins dos Santos Motta e Giovanni Nicola Umberto Italiano Colombini, pela minha formação de médico oftalmologista.

Aos professores Flávio Mac Cord Medina e Laura Gomes Nunes de Melo pelos ensinamentos e valiosos conselhos em retina.

Aos estatísticos, José Guilhermo e Romero, pela fundamental contribuição na análise dos dados.

Aos meus queridos pacientes, esse trabalho é por vocês e para vocês.

“Conhecimento sem transformação não é sabedoria”.

Paulo Coelho

RESUMO

CARVALHO, Guilherme Thomé de. **Manifestações Oculares em Portadores de Hepatite C Crônica sob Tratamento com os Antivirais de Ação Direta**. 66p. Dissertação (Mestrado em Medicina, Ciências da Saúde). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2024.

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública que afeta o Brasil e o mundo. No país, de 2000 a 2022, foram notificados 298.738 casos de hepatite C. Sua história natural de evolução assintomática contribui para o grande número portadores sem o conhecimento da doença. Inclusive em alguns pacientes, o diagnóstico é feito somente após desenvolvimento de complicações graves, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Diante disso, o objetivo principal do tratamento é curar a infecção e reduzir os riscos de complicações. Atualmente, os antivirais de ação direta (DAA) são os principais medicamentos utilizados no tratamento de tal patologia, pois apresentam alta efetividade e menor número de eventos adversos, até mesmo oculares, quando comparados com os fármacos empregados anteriormente. **Objetivos:** O presente estudo almeja relatar a frequência de manifestações oculares em pacientes de hepatite C crônica, em tratamento com o uso de DAA, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), avaliando, a partir dos resultados obtidos, a segurança do esquema terapêutico quanto à parte oftalmológica. Identificar as variáveis demográficas e clínicas associadas com a hepatite C crônica e compará-las com os descritos pela literatura. Avaliar a eficácia do tratamento através da resposta virológica sustentada. **Metodologia:** Coorte prospectiva com portadores de hepatite C crônica em tratamento com o uso de DAA com diagnóstico através de dois testes laboratoriais, anti HCV e HCV-RNA. Os pacientes foram submetidos a uma consulta oftalmológica completa em dois momentos distintos: antes do início do esquema proposto e após o término dele. Os pacientes foram orientados a retornarem antes do período, em caso de algum sintoma visual. **Resultados:** A amostra foi composta por 30 pacientes. 26 pacientes realizaram o tratamento com a medicação Sofosbuvir + Velpatasvir (86,6%), 3 com Sofosbivir + Ledispavir (10%) e somente 1 com

Glecaprevir + Pibrentasvir (3,3%). Todos os pacientes obtiveram a resposta sorológica sustentada. Foi observada uma melhora significativa do grau de fibrose pós-tratamento. Durante o período do estudo nenhum paciente apresentou complicação ocular relacionada ao uso dos DAA. Na avaliação oftalmológica prévia ao tratamento, todos os pacientes apresentavam um tempo de ruptura do filme lacrimal (TBUT) inferior a 10 segundos (mediana de 6 segundos), 9 apresentavam ceratite puntacta (30%) e 25 (83,3%) queixavam de sintomas de olho seco. Após o tratamento os pacientes referiram melhora dos sintomas e todos apresentaram um TBUT superior a 10 segundos. **Conclusão:** Com base nesse estudo pode-se ressaltar que os DAA são medicamentos isentos de efeitos colaterais oftalmológicos, entretanto são necessários estudos com casuística maiores para corroborar tal hipótese. Após o tratamento todos os pacientes apresentaram melhora do quadro de olho seco, dessa forma fica o questionamento se tal fato pode ser atribuído à erradicação do vírus. Portanto, são necessários mais estudos para avaliar a incidência de olho seco antes e após o tratamento da hepatite C.

Palavras-chave: achados oculares na hepatite C, hepatite C, tratamento da hepatite C.

ABSTRACT

CARVALHO, Guilherme Thomé de. **Ocular manifestations in patients with chronic hepatitis C under Treatment with Direct Acting Antivirals**. 66p. Dissertation (Masters in Medicine, Health Sciences). Biological and Health Sciences Center, Federal University of the State of Rio de Janeiro, RJ, 2024.

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection is a public health problem that affects Brazil and the world. In the country, from 2000 to 2022, 298,738 cases of hepatitis C were reported. Its natural history of asymptomatic evolution contributes to the large number of carriers without knowledge of the disease. Even in some patients, the diagnosis is made only after the development of serious complications, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Therefore, the main objective of treatment is to cure the infection and reduce the risk of complications. Currently, direct-acting antivirals (DAA) are the main medications used to treat this pathology as they are highly effective and have fewer adverse events, including ocular ones, when compared to previously used drugs. **Objectives:** The present study aims to report the frequency of ocular manifestations in patients with chronic hepatitis C, undergoing treatment with the use of DAA, at the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG), evaluating, based on the results obtained, the safety of the therapeutic regimen regarding the ophthalmological part. Identify the demographic and clinical variables associated with chronic hepatitis C and compare them with those described in the literature. Evaluate the effectiveness of treatment through sustained virological response. **Methods:** Prospective cohort with patients with chronic hepatitis C undergoing treatment with the use of DAAs diagnosed through two laboratory tests, anti HCV and HCV-RNA. The patients underwent a complete ophthalmological consultation at two different times: before the start of the proposed regimen and after its end. Patients were instructed to return before the period in case of any visual symptoms. **Results:** The sample consisted of 30 patients. 26 patients underwent treatment with Sofosbuvir + Velpatasvir (86.6%), 3 with Sofosbivir + Ledispavir (10%) and only 1 with Glecaprevir + Pibrentasvir (3.3%). All patients achieved a sustained serological response. A significant improvement in the degree of fibrosis post-treatment was observed. During the study period, no patient

presented ocular complications related to the use of DAA. In the ophthalmological evaluation prior to treatment, all patients had a tear film break-up time (TBUT) of less than 10 seconds (median of 6 seconds), 9 had punctate keratitis (30%) and 25 (83.3%) complained of dry eye symptoms. After treatment, patients reported improvement in symptoms and all had a TBUT greater than 10 seconds. **Conclusion:** Based on this study, it can be highlighted that DAA are medications free from ophthalmological side effects, however, studies with larger samples are needed to corroborate this hypothesis. After treatment, all patients showed improvement in their dry eye condition, so the question remains whether this fact can be attributed to the eradication of the virus. Therefore, more studies are needed to evaluate the incidence of dry eye before and after hepatitis C treatment.

Keywords: ocular findings in hepatitis C, hepatitis C, hepatitis C treatment.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Grupo de maior risco para a infecção pelo HCV 18

Quadro 2 - Grupo populacional com pelo menos uma testagem indicada 19

Quadro 3 - Correlação dos resultados de APRI e FIB4 com a escala METAVIR 25

Quadro 4 - Pontos de corte da elastografia baseada em ultrassonografia para classificação do estágio de fibrose hepática 26

Quadro 5 - Classificação de Child-Pugh 26

Quadro 6 - Esquema terapêutico indicado para maiores de 12 anos pesando pelo menos 30kg, sem tratamento prévio 32

Quadro 7 - Esquema terapêutico indicado para maiores de 12 anos tratados previamente 32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C 21

Figura 2 - Fórmula para calcular APRI e FIB4 24

Figura 3 - Foto ilustrativa dos quadrantes retinianos 37

Figura 4 - Ceratite puntacta 41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Correlação entre grau de fibrose pré e pós tratamento 40
Gráfico 2 - Correlação entre o TBUT pré e pós tratamento 41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos participantes do estudo 39
Tabela 2 - Grau de fibrose antes e após tratamento 40
Tabela 3 - Características clínicas dos participantes do estudo 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APRI - Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas

AST - Aspartato aminotransferase

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CHC - Carcinoma hepatocelular

DAA - Antivirais de ação direta

ELISA - Enzimaimunoensaio

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

FIB4 - Fibrosis-4

HBV - Vírus da hepatite B

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HSH - Homens que fazem sexo com homens

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IFN - Interferon

NOIA-NA - Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PrEP - profilaxia pré-exposição

RBV - Ribavirina

RVS - Resposta virológica sustentada

TBUT - *Tear break up time*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	16
1.1	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	16
1.2	O VÍRUS	17
1.3	VIAS DE TRANSMISSÃO	17
1.4	DIAGNÓSTICO	18
1.4.1	**Diagnóstico clínico**	19
1.4.2	**Diagnóstico laboratorial**	20
1.4.2.1	Hepatite C aguda	20
1.4.2.2	Hepatite C crônica	20
1.4.2.3	Genotipagem	21
1.4.2.4	Coinfecções	22
1.5	ESTADIAMENTO	23
1.6	HISTÓRIA NATURAL	27
1.7	MANIFESTAÇÕES OCULARES	28
1.8	TRATAMENTO	29
2	**OBJETIVOS**	34
2.1	OBJETIVO GERAL	34
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	34
3	**METODOLOGIA**	35
3.1	TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	35
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
3.4	COLETA DE DADOS	35
3.5	CRITÉRIOS PARA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	37
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
3.7	ASPECTOS ÉTICOS	38
4	**RESULTADOS**	39
5	**DISCUSSÃO**	44
6	**CONCLUSÕES**	49
	REFERÊNCIAS	50
	Apêndice A - Análise descritiva dos dados	57
	Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	58
	Anexo A - Aprovação do CEP-HUGG	62

1 **INTRODUÇÃO**

1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (Brasil, 2023a) de 2000 a 2022 foram notificados no Brasil 298.738 casos confirmados de hepatite C, sendo 53,7% no Sudeste, 26,9% no Sul, 9% no Nordeste, 5,6% no Centro-Oeste e 4,8% no Norte. A partir de 2015, qualquer caso com um dos marcadores anti-HCV ou HCV RNA reagentes passaram a ser notificados e, dessa forma, a definição de caso confirmado se tornou mais sensível. Consequentemente, as taxas apresentaram uma elevação a partir desse ano. Em 2022, a taxa de detecção dos casos confirmados de hepatite C foi de 6,6 por 100 mil habitantes no país.

Quando analisados os casos por marcadores, verifica-se que, no período de 2000 a 2022, foram notificados no Brasil 432.781 casos com pelo menos um dos marcadores de hepatite C reagente. Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores reagentes, há uma queda nos números para 207.833 casos informados (Brasil, 2023a).

Analisando os pacientes perante os sexos percebe-se que há uma prevalência maior no sexo masculino, com 171.436 (57,4%) e 127.183 (42,6%) em indivíduos do sexo feminino. Considerando as faixas etárias, observa-se que o maior percentual de casos notificados de infecções pelo vírus HCV ocorreu acima de 60 anos. A principal forma clínica dos casos de hepatite C, em todas as idades, foi a crônica responsável por 77,4% do total (Brasil, 2023a).

Os óbitos por hepatite C representam a maior causa de morte entre as hepatites virais. O número de óbitos relacionados a essa patologia vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2021, foram identificados 65.061 óbitos associados à hepatite C. Quanto ao coeficiente de mortalidade por hepatite C como causa básica, observou-se uma tendência de estabilização no Brasil como um todo nos últimos dez anos. Em 2021, essa taxa no país foi de 0,5 óbito por 100 mil habitantes (Brasil, 2023a).

Estima-se que a prevalência de pessoas infectadas no Brasil (anti-HCV positivo) seja de aproximadamente 0,7%, o que corresponde a cerca de 700 mil casos virêmicos, que necessitam de tratamento (Benzaken *et al*., 2018).

1.2 O VÍRUS

O vírus da hepatite C é um pequeno vírus de RNA envelopado de fita simples, que tem como alvo principal os hepatócitos humanos (Zeisel; Felmlee; Baumert, 2013). Pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae* (Thiel *et al*., 2012). Há uma grande variedade na sequência genômica do HCV (Ferreira; Silveira, 2004). Existem, pelo menos, sete genótipos e 67 subtipos do vírus (Smith *et al*., 2014b). Messina e colaboradores (2015), define que o tipo 1 é o mais prevalente, sendo responsável por 46% de todas as infecções, seguido pelo genótipo 3 (30%).

Os genótipos do HCV apresentam uma distribuição característica em diferentes regiões geográficas. Genótipos 1, 2 e 3 exibem uma distribuição mundial. Genótipos 1 e 2 são endêmicos na África Ocidental, enquanto o 3 é no subcontinente indiano. Os genótipos 4 e 5 são encontrados principalmente na África. O tipo 6 é endêmico da Ásia, enquanto a distribuição do genótipo 7 não foi totalmente avaliada. O genótipo 2 é a linhagem mais antiga, seguido pelos genótipos 3, 5 e 6, enquanto o genótipo 1 e 4 surgiram mais recentemente (Preciado *et al*., 2014; Roger *et al*., 2021).

1.3 VIAS DE TRANSMISSÃO

A transmissão viral do HCV sofreu mudanças significativas durante o último século. Certos fatores de risco, como o uso de drogas ilícitas injetáveis e homens que fazem sexo com homens (HSH), facilitaram significativamente a transmissão do vírus e criaram condições ideais para a rápida evolução molecular do vírus (Cruz-Rivera *et al*., 2013).

Vale ressaltar que, de acordo com Martins, Narciso-Schiavon e Schiavon (2011), as principais vias de transmissão do vírus da hepatite C são a transfusão de sangue e hemoderivados de doadores não testados para anti-HCV antes de 1993, transplantes de órgãos de doadores infectados, uso de drogas ilícitas injetáveis, hemodiálise, exposição ocupacional ao sangue, além de transmissões vertical e sexual.

É importante ressaltar que diferenças nas taxas de transmissão resultaram em prevalência distinta de HCV e distribuição de genótipos em todo o mundo (Thomson; Finch, 2005).

No Brasil, durante o período de 2000-2022, observa-se falta de informação em 58,8% dos casos notificados quanto ao mecanismo de infecção. Considerando-se apenas os casos com provável fonte de infecção conhecida (123.188 casos), observa-se que o uso de drogas ilícitas injetáveis correspondeu a 27% das ocorrências, seguido de transfusão sanguínea (22,3%) e de relação sexual (22%) (Brasil, 2023a).

1.4 DIAGNÓSTICO

Com o objetivo de ampliar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C em todo o território nacional, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfecções (PCDT) (Brasil, 2019), recomenda que os grupos populacionais de risco sejam prioritariamente testados quanto à presença do HCV. Devem ser testados de forma periódica pelo menos uma vez ao ano ou em intervalo menor, caso seja clinicamente indicado. Esse grupo de maior vulnerabilidade é mostrado no quadro abaixo:

Quadro 1 - Grupo de maior risco para a infecção pelo HCV

Grupo com recomendação de testagem periódica
Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV)
Pessoas que fazem Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis
Pessoas trans
Trabalhadores(as) do sexo
Pessoas em situação de rua

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

Há um outro grupo populacional (quadro 2) que também deve ser testado, mas basta que a testagem seja realizada uma única vez, desde que essas pessoas não apresentem risco de aquisição de nova infecção.

O teste inicial para triagem e diagnóstico de HCV recomendado mundialmente é o enzimaimunoensaio (ELISA), que detecta anticorpos anti-HCV no

indivíduo (Mukherjee *et al*., 2015). Entretanto esse exame apresenta a desvantagem de ser realizado somente em ambiente laboratorial, enquanto a imunocromatografia de fluxo (mais conhecida como teste rápido) apresenta como vantagem a possibilidade de ser realizada em ambientes externos (Brasil, 2019).

Quadro 2 - Grupo populacional com pelo menos uma testagem indicada

Grupo com recomendação única
Pessoas com mais de 40 anos
Pacientes ou profissionais de saúde que tenham frequentado ambientes de hemodiálise
Usuários de álcool e outras drogas
Antecedente de uso drogas ilícitas injetáveis, incluindo aquelas que as utilizaram apenas uma vez
Pessoas privadas de liberdade
Pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993 ou transplantes em qualquer época
Pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral a sangue ou outros materiais biológicos em locais que não obedeçam às normas da vigilância sanitária (ambientes de assistência à saúde, realização de tatuagens, escarificações, piercing, manicure, uso de lâminas de barbear ou outros instrumentos perfurocortantes)
Pessoas com antecedente ou em risco de exposição a sangue ou outros materiais biológicos contaminados: profissionais de saúde, cuidadores de pacientes, bombeiros, policiais...
Crianças nascidas de mães que vivem com o HCV
Comunicantes de pessoas que vivem com ou têm antecedente de infecção pelo HCV
Pessoas com antecedente de uso de agulhas, seringas não adequadamente esterilizadas, ou de uso compartilhado, para aplicação de medicamentos intravenosos ou outras substâncias
Pacientes com diagnóstico de diabetes ou doenças cardiovasculares
Pessoas com antecedentes psiquiátricos
Histórico de patologia hepática sem diagnóstico, elevação de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST)
Antecedente de doença renal
Imunodepressão

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

1.4.1 **Diagnóstico clínico**

Os sintomas da infecção pelo HCV estão presentes na minoria de casos (20% a 30%) e geralmente são inespecíficos, tais como anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal. Uma pequena parte dos pacientes pode apresentar icterícia ou colúria. A falta de sintomas e quando presentes, inespecíficos, são características que dificultam a identificação dos casos pela clínica (Preciado *et al*., 2014; Westbrook; Dusheiko, 2014).

1.4.2 **Diagnóstico laboratorial**

1.4.2.1 Hepatite C aguda

Durante a fase aguda da hepatite C a presença do vírus pode ser identificada através da dosagem da carga viral (HCV-RNA), que se torna positiva em torno de duas semanas após a exposição ao agente infeccioso. A presença dos anticorpos (anti-HCV) é mais tardia e ocorre cerca de 30 a 60 dias após a exposição ao vírus. Os níveis séricos das aminotransferases podem se elevar, geralmente coincidindo com o início dos sintomas.

A definição de hepatite C aguda pode ser composta por duas situações. O primeiro caso ocorre quando o anti-HCV não é reagente e detecta-se o HCV-RNA em até 90 dias após o início dos sintomas ou a partir da data de exposição, quando esta for conhecida. Outra possibilidade é a soroconversão recente (há menos de seis meses) e com documentação de anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição, e anti-HCV reagente na segunda dosagem, realizada com intervalo de 90 dias (Brasil, 2019).

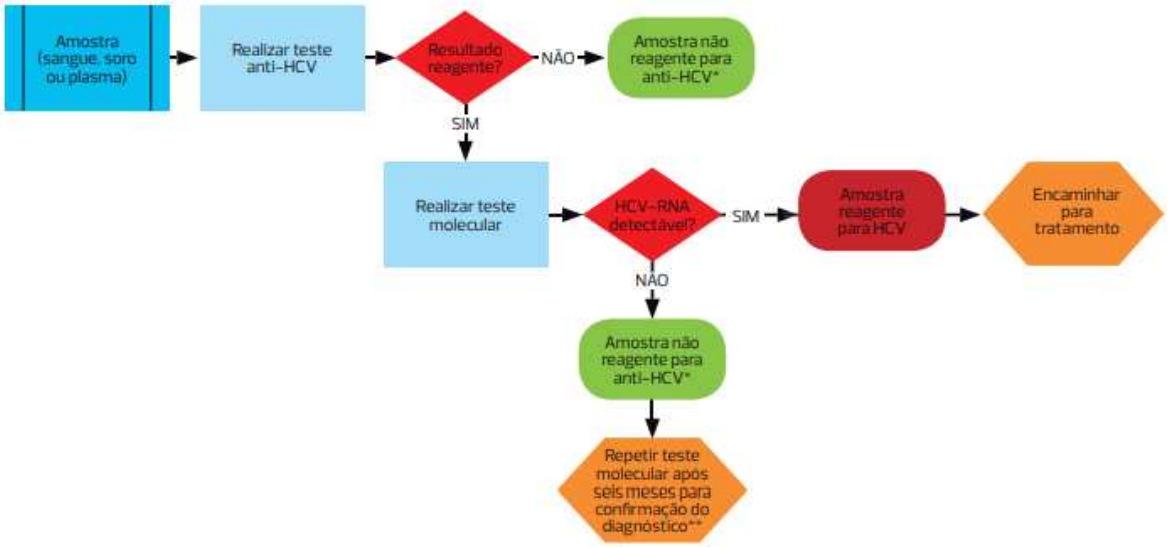
1.4.2.2 Hepatite C crônica

Isoladamente, um resultado reagente para o anticorpo não permite diferenciar uma infecção resolvida naturalmente de uma infecção ativa. Dessa forma, para o diagnóstico laboratorial da infecção, um resultado anti-HCV reagente precisa ser complementado por meio de um teste para a detecção direta do vírus. A pesquisa do HCV-RNA circulante é capaz confirmar a presença de infecção ativa. Também é possível quantificar o número de cópias virais circulantes em um paciente através de testes de carga viral.

Dessa forma, recomenda-se que o diagnóstico laboratorial da hepatite C seja confirmado com, pelo menos, dois testes. O primeiro passo é realizar a pesquisa de anticorpos para o HCV, que pode ser feita através do ELISA ou de teste rápido. Caso o primeiro teste seja reagente por qualquer uma dessas metodologias, em uma segunda etapa deve-se realizar a investigação da presença de replicação viral, por meio de teste de biologia molecular que identifique a presença do RNA

viral. Portanto a hepatite C crônica é definida por anti-HCV e HCV-RNA reagentes por mais de seis meses. A figura 1 demonstra o fluxograma a ser seguido.

Figura 1 - Fluxograma laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

* Caso a suspeita de infecção pelo HCV persista, sugere-se que uma nova amostra seja coletada 30 dias após a data da primeira amostra.

** A repetição do teste molecular está indicada, a critério médico, nos seguintes casos: (1) suspeita de nova exposição nos seis meses que antecedem a realização da sorologia; (2) forte suspeita clínica de doença pelo HCV; (3) qualquer suspeita em relação ao manuseio ou armazenamento do material utilizado para realização do teste molecular. Além disso, o teste molecular deverá ser repetido nos casos de pacientes em diálise.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

Como exceção à regra, deve-se ressaltar que em determinadas situações clínicas, a exemplo de pacientes com doença aguda pelo HCV em fase inicial (até 30 dias) e pacientes imunodeprimidos e/ou dialíticos, pode não haver presença de anticorpos anti-HCV, em razão da incapacidade imunológica desses pacientes para produzir anticorpos. Nesses casos, o diagnóstico da infecção pelo HCV deverá ser realizado pela presença do HCV-RNA.

1.4.2.3 Genotipagem

O exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares capazes de identificar os genótipos, subtipos e populações mistas do HCV. Para tal exame, é

necessário 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.

Quando não for possível caracterizar o genótipo, como nos casos que apresentam carga viral do HCV inferior ao limite de detecção (500UI/mL), deve-se considerar para fins de tratamento realizar o mesmo esquema terapêutico proposto para o genótipo 3. Ressalta-se que a necessidade de realização do teste de genotipagem dependerá da alternativa terapêutica a ser ofertada (Brasil, 2019).

A genotipagem da hepatite C apresenta relevância na escolha do tratamento. Cada genótipo possui um regime terapêutico específico para si, devido ao fato de a resposta aos fármacos ser diferente entre cada genótipo (Keikha *et al*., 2020).

Entretanto como uma forma de simplificação das etapas de diagnóstico e tratamento da hepatite C, o Ministério da Saúde passou a recomendar o uso de medicações pangenotípicas e a dispensabilidade da genotipagem do HCV para definição de tratamento. Desta forma, o exame de genotipagem ficará reservado somente para pacientes com idade entre 3 e 11 anos e pesando menos de 30 kg (Brasil, 2023b).

1.4.2.4 Coinfecções

A coinfecção com o vírus da hepatite B (HBV) e o HCV não é incomum. Estudos epidemiológicos sugerem que aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com infecção por hepatite C estão coinfectados com HBV (Serper; Forde; Kaplan, 2017).

Pacientes coinfectados com HCV/HBV têm progressão mais rápida para cirrose e mais complicações da doença hepática em comparação com pacientes com infecção única pelo vírus da hepatite C (Abdelaal; Yanny; El Kabany, 2019).

Foi relatado recentemente em pacientes em tratamento com DAA a possibilidade de reativação da infecção pelo HBV. Isso aumentou a conscientização dos profissionais para verificar se há coinfecção ativa ou oculta por HBV em pacientes em tratamento para hepatite C (Bessone; Dirchwolf, 2016).

Infelizmente, mesmo com o exposto acima, não há diretrizes atuais para triagem de pacientes para coinfecção com HCV/HBV. Geralmente, os indivíduos com um primeiro episódio de hepatite aguda devem ser rastreados para todos os outros tipos virais. Com base na revisão mais recente da literatura, pacientes em tratamento para HCV com DAA devem ser submetidos a triagem para hepatite B e receber monitoramento cuidadoso ou tratamento profilático, especialmente indivíduos com positividade para HBsAg ou HBV DNA (Abdelaal; Yanny; El Kabany, 2019).

Devido as vias de transmissão similares, a coinfecção entre o HCV e o HIV é comum. Estudos estimam uma prevalência global de 2.278.400 indivíduos coinfectados por esses vírus (Platt *et al*., 2016).

A coinfecção pelo HIV e HCV tem impacto direto na história natural da infecção pelo vírus da hepatite C, que incluem aumento da carga viral, diminuição da taxa de depuração do HCV após infecção aguda, taxas aceleradas de fibrose hepática e aumento da frequência de cirrose descompensada (Sikavi *et al*., 2018).

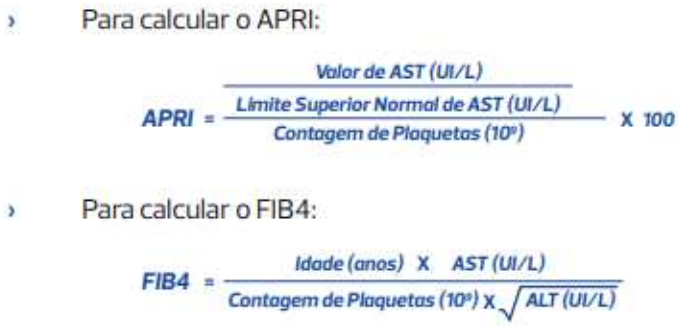
Com a significativa melhora na expectativa de vida proporcionada devido ao avanço das terapias antirretrovirais para o HIV, a doença hepática devido ao HCV representa importante causa de morte não relacionada ao HIV em muitas regiões do mundo (Smith *et al*., 2014a).

1.5 ESTADIAMENTO

Para o tratamento da hepatite C, é necessário saber o grau de comprometimento ou de fibrose hepática que o paciente apresenta. Caso seja detectada fibrose avançada ou cirrose a condução clínica do caso e o esquema terapêutico proposto será diferente em relação aos pacientes com estágios iniciais. Dessa forma, recomenda-se que a classificação do acometimento hepático seja realizada em todos infectados pelo HCV. O estadiamento pode ser realizado através de qualquer uma das opções: Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI), Fibrosis-4 (FIB4), biópsia hepática ou elastografia hepática. Devido à maior praticidade e disponibilidade APRI e FIB4, acabam sendo os mais empregados. A figura 2 demonstra como calcular APRI e FIB4.

As características clínicas ou ultrassonográficas que definem doença hepática avançada/cirrose são: presença de circulação colateral, fígado de bordas irregulares, esplenomegalia, aumento do calibre da veia porta, redução do fluxo portal, ascite e varizes esofágicas.

Figura 2 - Fórmula para calcular APRI e FIB4



Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

A escala Metavir é um escore empregado para informar o grau de fibrose, representado pela letra “F”. A classificação do grau de fibrose é dividida em cinco estágios: F0 (representa um fígado saudável, que não sofreu nenhuma agressão), F1 (fígado com fibrose mínima), F2 (presença de fibrose moderada, com alguns septos), F3 (fibrose já avançada, com numerosos septos) e F4 (representa a presença de cirrose) (Mundim, 2020). O quadro 3 demonstra a correlação entre os resultados de APRI e FIB4 com a escala METAVIR.

APRI e FIB4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderá ser indicada a critério do médico assistente responsável (Brasil, 2019).

FIB4 apresenta sensibilidade e especificidade, respectivamente, 74,3% e 80,1% para ponto de corte < 1,45. Para valores de ponto de corte > 3,25, a sensibilidade foi de 37,6% e a especificidade de 98,2% (Albuquerque, 2018).

APRI possui sensibilidade de 47,6% e especificidade de 75% no ponto de corte < 0,4. Valores menores que 1,0 apresentam 44% de sensibilidade e 93% de especificidade. Para valores de ponto de corte < 1,5 sensibilidade de 72% e

especificidade de 88%. Por último a marca de 2,0 possui taxas de 74% e 84% como suas respectivas sensibilidade e especificidade (Ribeiro, 2016).

Quadro 3 - Correlação dos resultados de APRI e FIB4 com a escala METAVIR

APRI (avaliação de fibrose hepática avançada)			
Resultado	**<0,5**	**0,5–1,49**	**≥1,5**
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática F3 ou F4
APRI (avaliação de cirrose hepática)			
Resultado	**<1,0**	**1,0–1,49**	**≥2,0**
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
FIB-4 (avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)			
Resultado	**<1,45**	**1,45–3,24**	**≥3,25**
Interpretação	Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de F3 ou F4

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

A avaliação da fibrose hepática durante muito tempo foi realizada apenas por biópsia. Isso foi revolucionado pelo desenvolvimento de testes não invasivos como a elastografia, avaliando o estágio de fibrose de acordo com diferentes sistemas de pontuação (Pol; Lagaye, 2019).

Dentre algumas limitações da elastografia destaca-se: a potencial interferência em situações que aumentam a rigidez hepática, como elevada atividade necroinflamatória (ALT cinco vezes maior que o limite superior da normalidade); excesso de ingestão de bebidas alcoólicas; colestase extra-hepática; congestão hepática; alto grau de esteatose/obesidade; ausência de jejum de quatro horas; doenças de depósito e infiltração celular anômala no parênquima hepático (Wong, 2013). O quadro 4 mostra a correlação entre elastografia e a fibrose hepática.

Quadro 4 - Pontos de corte da elastografia baseada em ultrassonografia para classificação do estágio de fibrose hepática

Estágio da fibrose hepática pela escala METAVIR	Philips (m/seg)	SuperSonic Imagine (m/seg)	Toshiba (m/seg)	GE (m/seg)	ET KPa	Siemens (m/seg)
Fibrose ≥2	1,22	1,5	NA	1,66	7,1	1,34
Fibrose ≥3	1,49	1,7	NA	1,77	9,5	1,55
Fibrose ≥4	2,21	1,9	2,23	1,99	12,5	1,8

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

Diante do exposto pode-se concluir que para melhorar a acurácia do estadiamento hepático é indicada a associação de APRI e/ou FIB4 com elastografia.

Também é válido destacar a importância do escore Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática, além de ser marcador prognóstico. Esse escore é calculado somando-se os pontos dos cinco fatores a seguir (Quadro 5):

Quadro 5 - Classificação de Child-Pugh

Parâmetros	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dL)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumina sérica (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Distúrbio neurológico	Ausente	1 e 2	3 e 4
Tempo de protrombina			
› Segundos de prolongamento	0-4	4-6	>6
› INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (Brasil, 2019).

O resultado varia entre 5 e 15. As classes de Child-Pugh são A (5 a 6), B (7 a 9) ou C (acima de 10). Em geral, a cirrose descompensada é indicada por um escore de Child-Pugh > 7 (classe B), sendo este um critério para extensão do tratamento por mais semanas.

1.6 HISTÓRIA NATURAL

O período de incubação do vírus da hepatite C varia entre 4 e 24 semanas, com média de 7 a 8 semanas. A história natural da infecção é variável e de difícil previsibilidade, com a grande maioria dos casos assintomáticos e em cerca de 15% dos infectados ocorre cura espontânea. De acordo com Silva e colaboradores (2012) a evolução para a cronicidade é definida como a persistência da infecção pelo tempo mínimo de seis meses.

E, nesse sentido, os pesquisadores afirmam que tal doença possui uma capacidade de se tornar crônica em até 60 - 85% dos infectados e, em média, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo. Dentre os pacientes cirróticos existe um risco anual de 1% a 5% para o surgimento de CHC (Westbrook; Dusheiko, 2014). O risco anual de descompensação hepática é de 3% a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20% (Westbrook; Dusheiko, 2014).

Durante a fase de hepatite C crônica, Conte (2000) postula que é comum o acometimento extra-hepático principalmente por mecanismos relacionados a autoimunidade como: crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea tardia, líquen plano, neuropatia e glomerulopatias. Quanto às manifestações possivelmente associadas ao HCV, têm-se: úlcera corneana (úlcera de Mooren), doença da tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de Sjögren, doença renal crônica, diabetes tipo II, vasculites sistêmicas (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune e disfunção neurocognitiva (Brasil, 2019).

A apresentação clínica mais frequente de hepatite C, durante a fase aguda, é a forma assintomática e anictérica, com ausência de queixas, ou com manifestações inespecíficas prodrômicas, pode ocorrer de a elevação da ALT seja o único achado da doença. Observa-se, de fato, que “a evolução da hepatite C crônica é insidiosa e progressiva, frequentemente com manifestações clínicas discretas ou ausentes nos primeiros anos de doença. Devido a essa história natural é comum que o diagnóstico seja através de exames de triagem, antes de doação de sangue ou tecidos, exames ocasionais ou após suspeita epidemiológica (Silva *et al*., 2012).

São considerados os seguintes fatores de risco para a progressão da doença: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo;

coinfecção pelo vírus da hepatite B e/ou da imunodeficiência adquirida; imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; necroinflamação na primeira biópsia hepática (Brasil, 2019).

1.7 MANIFESTAÇÕES OCULARES

Até o momento não há alterações oculares patognomônicas da infecção pelo HCV, embora alguns achados oculares tenham sido relatados. Há diversos estudos associando manifestações oftalmológicas às drogas empregadas no tratamento da hepatite C (Zeni *et al*., 2013).

A patogênese se deve à ação direta do vírus e reações imunológicas a determinados antígenos virais e até mesmo devido a produção de imunocomplexos. O vírus também pode atuar como gatilho para reações autoimunes, causando danos e disfunções teciduais (Bertrand *et al*., 2019).

O local primário da manifestação ocular da doença é a superfície ocular, sendo o achado mais comum a ceratoconjuntivite seca. Vários estudos relataram alta frequência de síndrome do olho seco, associada ou não à síndrome de Sjögren, na infecção pelo HCV quando comparada com a população em geral. Outra alteração da superfície ocular associada à infecção pelo HCV é a presença de ulceração periférica da córnea, a úlcera de Mooren (Bertrand *et al*., 2019).

Gomes e colaboradores (2011) realizaram um estudo avaliando a superfície ocular em portadores de hepatite C crônica, no qual detectou-se doenças da superfície ocular em pelo menos um dos olhos em 88% dos pacientes infectados pelo HCV.

Pacientes com hepatite C crônica, especialmente aqueles com estágios avançados de fibrose hepática, tendem a ser mais propensos a exibir danos na superfície ocular e sinais de olho seco (Gumus *et al*., 2009).

A correlação entre a úlcera de Mooren com o HCV já foi contestada por alguns estudos como Jain e colaboradores (2004), que analisaram portadores de hepatite C crônica e não encontraram nenhuma evidência de ulceração corneana. Entretanto, Erdem e colaboradores (2007), observaram melhora da úlcera de Mooren durante o tratamento da hepatite C, o que a sugere associação entre as condições.

A infecção pelo vírus da hepatite C também pode levar a achados retinianos como hemorragias intrarretinianas e manchas algodonosas. Tais alterações têm sido atribuídas à isquemia, que poderia estar associada à vasculite sistêmica induzida pela infecção, e à obstrução intra-arterial por embolização de leucoagregados em decorrência de ativação do sistema complemento (Tsoumani *et al*., 2013).

Outra forma de acometimento retiniano causada pelo HCV em portador de crioglobulinemia mista essencial (CME) é a retinopatia “Purtscher-like”. Myers e colaboradores (2001) relataram um caso que demonstrava edema de disco, manchas algodonosas peripapilares, palidez em região macular, veias retinianas dilatadas e hemorragias.

Pacientes com hepatite C crônica podem apresentar comprometimento da barreira hemato-aquosa e o espessamento das coroides, principalmente os portadores de fibrose hepática avançada (Strobbe; Cellini; Campos, 2013).

A incidência geral de linfoma ocular em associação com HCV ainda é baixa, pois apenas alguns estudos relataram a associação de infecção pelo vírus da hepatite C e linfomas de anexos oculares, ou seja, conjuntiva, glândula lacrimal e tecido mole orbital (Fang *et al*., 2021).

1.8 TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento da hepatite C é curar a infecção, ou seja, alcançar uma resposta virológica sustentada (RVS) que é definida como HCV-RNA indetectável 12 semanas após o término do tratamento. Sabe-se que a RVS, segundo Pawlotsky e colaboradores (2020), está geralmente associada à normalização das enzimas hepáticas, melhora da fibrose e da função hepática. Com a obtenção desse alvo terapêutico, diminui as complicações hepáticas e extra-hepáticas relacionadas ao HCV incluindo cirrose e CHC. Além disso, é importante para interromper a transmissão e disseminação do HCV.

Para o tratamento da hepatite C crônica, Silva e colaboradores (2012) afirmam que o fármaco de escolha, a dose de administração e a duração do tratamento dependem do genótipo do vírus. Durante um longo período, o esquema terapêutico incluiu o interferon (IFN), associado ou não à ribavirina (RBV). Medicamentos que causavam inúmeros efeitos colaterais, e possuíam eficácia entre

13% e 19% com o uso isolado de IFN; de 31% e 35% com a associação IFN e RBV durante 6 meses e de 38% e 43% com a combinação de drogas durante 12 meses (Strauss, 2001).

Dessa forma, vale registrar que quase todos os pacientes tratados com IFN e RBV apresentam um ou mais eventos adversos durante o uso, fato que constitui o principal motivo de recusa ou abandono do esquema terapêutico. Segundo Ghany e colaboradores (2009), nos estudos de registro de IFN alfa-2a e 2b mais RBV, 10% a 14% dos pacientes tiveram que interromper a terapia devido a um efeito colateral.

Os eventos adversos mais comuns ao uso de IFN são semelhantes aos de uma síndrome gripal, e ocorrem em mais da metade dos pacientes, e efeitos colaterais psiquiátricos (depressão, irritabilidade e insônia), com taxas de 22% a 31% dos pacientes. A neutropenia é outro achado laboratorial frequente. Outra manifestação adversa é a anemia, observada em aproximadamente um terço dos indivíduos. Também pode ocorrer tireoidite autoimune em torno de 5% dos pacientes. Ao estabelecermos uma relação com a RBV, o evento adverso mais comum é a anemia hemolítica. Vale ressaltar também que, segundo Ghany e colaboradores (2009), outros efeitos colaterais associados à RBV incluem linfopenia, hiperuricemia e erupção cutânea. Fora isso, mulheres em idade fértil devem utilizar meios contraceptivos eficazes devido ao seu potencial teratogênico.

O primeiro relato de retinopatia associada ao uso de IFN foi realizado por Ikebe e colaboradores (1990). Posteriormente outros pesquisadores relataram a presença de manchas algodonosas e hemorragias retinianas associada ao uso de IFN e RBV, mas que esta forma de retinopatia é relativamente branda. A prevalência desses achados nos mais diversos estudos variou de 4% - 64% (Panetta; Gilani, 2009; Schulman *et al*., 2003). Devido ao certo grau de benignidade do acometimento retiniano O'Day (2013), não é recomendado o rastreio oftalmológico nos pacientes em uso dessas medicações.

Casos isolados de diminuição ou mesmo completa perda de visão após oclusão vascular da retina, neurite óptica, edema macular ou papiledema foram relatados durante o tratamento do HCV com o uso de IFN peguilado (Wilson, 2004).

Doença semelhante a Vogt-Koyanagi-Harada durante a terapia com interferon é outra possível manifestação rara que afeta pacientes com HCV. O diagnóstico é confirmado por angiografia com fluoresceína retiniana que mostra

pontos de extravazamento, descolamentos serosos de retina e descolamentos do epitélio pigmentado (Tsoumani *et al*., 2013).

Outro possível efeito colateral relatado é a crise de miastenia induzida por interferon peguilado em paciente com hepatite C crônica (Baik *et al*., 2016).

A conjuntivite é a manifestação oftalmológica mais comumente associada ao uso de RBV (Fried, 2002). A associação de RBV ao IFN aumenta o risco de retinopatia (50%) em comparação com a monoterapia com IFN (14%). A terapia com RBV isolada não é usada para o tratamento da hepatite c, portanto, não houve relatos dos efeitos oculares da RBV isoladamente (Lim; Shin, 2010).

Dessa forma, no ano de 2015 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o registro dos primeiros DAA para o tratamento de hepatite C crônica, o que viria a revolucionar o tratamento dessa patologia, uma vez que esses medicamentos apresentavam em estudos elevada eficácia. Esse fato levou a progressiva descontinuação do uso de IFN e RBV.

As atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C, com registro no Brasil e incorporadas ao Sistema Único de Saúde, apresentam elevadas taxas de sucesso terapêutico. De forma geral, a efetividade, mensurada pela RVS, é absolutamente comparável entre todos os esquemas propostos. Vale ressaltar que algumas características específicas desses esquemas os diferenciam entre si, tais como: indicações para determinadas populações, diferenças inerentes à comodidade posológica, dispensabilidade da realização de exames em alguns casos e o preço praticado pelas indústrias fabricantes (Brasil, 2019).

O PCDT para Hepatite C e coinfecções de 2019 especifica que o tratamento da patologia se baseia no genótipo do HCV. Para portadores do tipo 1 é indicada a associação entre Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni); tipos 2 ao 6 o Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa), e em pacientes com doença renal crônica, independente de qual genótipo, o Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret). O PCDT determina também a duração dos esquemas acima: não cirróticos ou cirrose Child A utilizam os DAA durante 12 semanas, já os cirróticos Child B e C durante 24 semanas.

Entretanto, no ano de 2023, como uma forma de simplificação das etapas de diagnóstico e tratamento da hepatite C, o Ministério da Saúde passou a recomendar o uso de medicações pangenotípicas através dos seguintes esquemas (Quadros 6 e 7):

Quadro 6 - Esquema terapêutico indicado para maiores de 12 anos pesando pelo menos 30kg, sem tratamento prévio

	Sem cirrose	Cirrose Child A	Cirrose Child B ou C
Opção terapêutica	sofosbuvir/velpatasvir por **12 semanas**	sofosbuvir/velpatasvir por **12 semanas**	sofosbuvir/velpatasvir por **24 semanas** ou sofosbuvir/velpatasvir **+ribavirina, por 12 semanas**
[1]DAA: daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, elbasvir, ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir, pibrentasvir, simeprevir, glecaprevir, grazoprevir, sofosbuvir.			

Fonte: Brasil (2023b).

Quadro 7 - Esquema terapêutico indicado para maiores de 12 anos tratados previamente

	Sem cirrose	Cirrose Child A	Cirrose Child B ou C[3]
Opção terapêutica	glecaprevir/pibrentasvir por **16 semanas** + ou - ribavirina	glecaprevir/pibrentasvir por **16 semanas** + ou - ribavirina	sofosbuvir/velpatasvir por **24 semanas** + ou - ribavirina
[2]Deve-se considerar pacientes tratados previamente aqueles que não obtiveram resposta virológica sustentada (RVS) entre a 12ª e a 24ª semana após o término do tratamento. Pacientes que obtiveram RVS e adquiriram nova infecção (reinfecção), deverão ser tratados conforme o Quadro 1.			
[3] Esquema de **retratamento** composto por sofosbuvir/velpatasvir pode ser utilizado em pacientes menores de 12 anos com cirrose Child B ou C, desde que pesem pelo menos 30 kg.			

Fonte: Brasil (2023b).

A segurança e eficácia do regime terapêutico baseado em DAA para infecção por HCV já foi estabelecida. Não há relatos de efeitos colaterais graves ou letais associados a essas medicações. Os eventos mais comumente relatados foram pirexia e fadiga (Hashmi *et al*., 2021).

Estudos pivotais relataram fadiga, dor de cabeça, insônia, prurido, fotossensibilidade, náuseas e diarreia como as reações adversas mais comuns aos DAA e apenas 1-2% pacientes interromperam a medicação devido aos seus efeitos adversos (Scavone *et al*., 2016).

Dentre as possíveis manifestações oculares relacionadas a essas drogas destaca-se a retinopatia associada ao uso de *sofosbuvir* (Chin-Loy; Galaydh; Shaikh, 2016), neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIA - NA), após o uso de *sofosbuvir* + *ledipasvir* (Manoharan; Subramanian, 2017), alterações da superfície ocular (Salman, 2016), uveíte (Chin-Loy; Galaydh; Shaikh, 2016; Padidam *et al*., 2019) e retinopatia oculta tóxica (Massengill *et al*., 2023).

Diante de todo o exposto fica clara a ação disruptiva causada pelos DAA no tratamento da hepatite C, entretanto há poucos estudos na literatura avaliando a segurança dessas medicações quanto a parte oftalmológica. Tal fato justificou e nos motivou na realização da presente pesquisa.

2 **OBJETIVOS**

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar as principais manifestações oculares relacionadas com o emprego de agentes antivirais de ação direta em pacientes com hepatite crônica C e suas respectivas frequências.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Identificar as variáveis demográficas e clínicas associadas com a hepatite C crônica no nosso material e compará-las com os descritos pela literatura. Avaliar a eficácia do tratamento através da RVS.

3 **METODOLOGIA**

3.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Coorte prospectiva com o objetivo de relatar a frequência de manifestações oftalmológicas em portadores de hepatite C crônica em tratamento com o uso de DAA, com diagnóstico confirmado de hepatite C através de dois testes laboratoriais, anti HCV e HCV-RNA. Os pacientes incluídos no estudo foram encaminhados pelo Ambulatório de Hepatologia e acompanhados no Departamento de Oftalmologia do HUGG, no período compreendido entre março de 2022 e julho de 2023. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a medicação em uso.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Portadores de hepatite C crônica com diagnóstico laboratorial confirmado (anti HCV e HCV-RNA reagentes), que realizaram o tratamento com o uso de DAA por 12 ou 24 semanas e que concordaram em participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Portadores de retinopatia; pacientes com glaucoma; pacientes com histórico de uveíte; pacientes em uso de interferon ou ribavirina; indivíduos coinfectados por outras infecções sexualmente transmissíveis; presença de doenças crônicas descompensadas clinicamente que possam apresentar manifestações oculares, tais como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doenças autoimunes.

3.4 COLETA DE DADOS

A avaliação oftalmológica foi realizada exclusivamente no Departamento de Oftalmologia do HUGG, sempre pelo mesmo profissional médico oftalmologista

(Guilherme Thomé de Carvalho). Após assinatura do TCLE por cada paciente, as avaliações tiveram início com a realização de anamnese oftalmológica detalhada, composta de queixa principal, história da doença atual, história patológica pregressa, história oftalmológica, história social e história familiar.

Foram coletados os seguintes dados que, posteriormente, foram inseridos em planilha do programa Microsoft Office Excel 2019: idade, sexo, provável fonte ou mecanismo de exposição, grau de fibrose, tipo de DAA e duração do tratamento. O genótipo não foi avaliado devido ao fato de que a pesquisa de genotipagem foi considerada dispensável pelo Ministério da Saúde.

Os pacientes foram avaliados em dois momentos distintos: antes do início do esquema proposto de tratamento e ao término. Todos foram orientados a retornarem antes do período, caso apresentassem algum sinal ou sintoma visual, entretanto nenhum paciente apresentou queixas durante o uso das medicações.

O exame físico oftalmológico foi constituído pelas seguintes etapas, respectivamente: medida da acuidade visual corrigida através da refração (utilizando-se a tabela do ETDRS), exame das pupilas sob penumbra para avaliação dos reflexos fotomotor direto e consensual, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria de aplanação e fundoscopia sob midríase.

A biomicroscopia do segmento anterior foi realizada em lâmpada de fenda marca Zeiss®, modelo AT 020, Germany. Primeiro foram examinadas as pálpebras. Em seguida, a inspeção da conjuntiva. Para avaliar a superfície ocular foi quantificado o TBUT, através da instilação de uma gota de colírio de fluoresceína a 1%.

O TBUT é um teste padrão, rotineiro e amplamente aceito para avaliação da estabilidade do filme lacrimal. Este método mede o intervalo de tempo em segundos entre a instilação de fluoresceína e o surgimento da primeira mancha escura após piscada sob a luz azul cobalto. A fluoresceína perturba o equilíbrio do filme lacrimal, resultando no aumento da evaporação e na desestabilização do filme lacrimal.

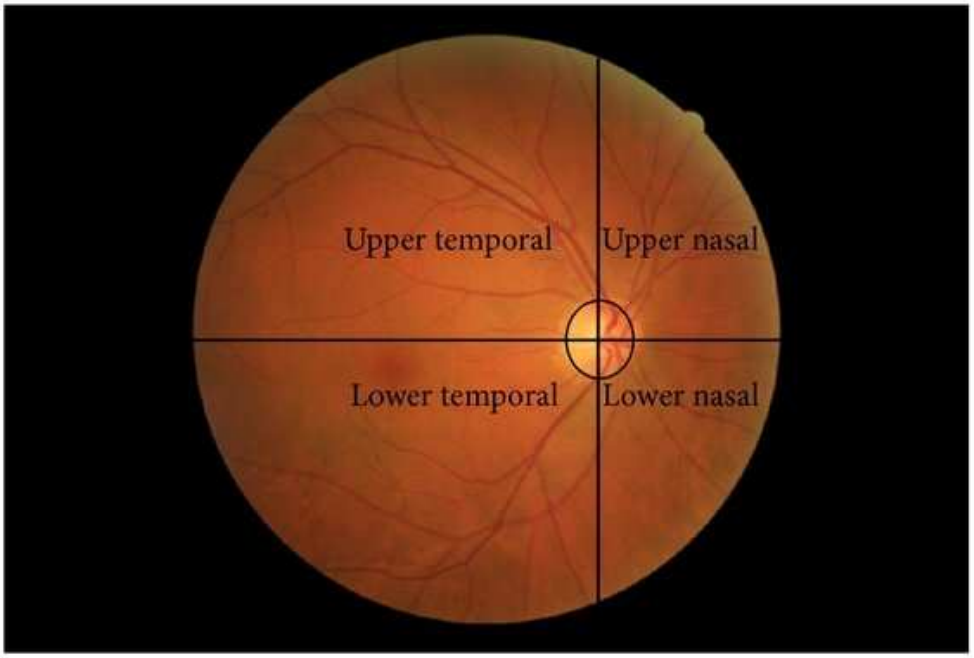
A medida da pressão intraocular foi realizada através da tonometria de aplanação com tonômetro de Goldmann, em olho já instilado previamente com uma gota de colírio anestésico (Proximetacaína 5mg/mL).

Após essa primeira avaliação, foi instilada uma gota do colírio Tropicamida 10mg/mL e uma gota de Fenilefrina 10mg/mL em cada olho do paciente. Passados aproximadamente 30 minutos, ambos os fármacos realizaram a sua ação,

produzindo uma midríase satisfatória para a realização da fundoscopia. Para tal exame, foi necessário o emprego de uma lente dupla esférica, de não contato, de 90 dioptrias, marca Volk®.

Com a finalidade de melhor organizar a fundoscopia, a retina foi dividida em quatro quadrantes (temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior) por linhas imaginárias, uma horizontal e uma vertical que passam pelo disco óptico, demonstrados na figura 3.

Figura 3 - Foto ilustrativa dos quadrantes retinianos



Fonte: Calvo-Maroto e colaboradores (2016).

3.5 CRITÉRIOS PARA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de revisão da literatura nas bases de dados Medline/PubMed (compilada pela Biblioteca Nacional de medicina dos Estados Unidos da América) e Lilacs (compilada pela Biblioteca Virtual em Saúde da América Latina e Caribe), ambas disponíveis na internet, em artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa. Os descritores utilizados foram “ocular findings in hepatitis C”, “hepatitis C”, “treatment of hepatitis C”. Foram também utilizados outros artigos, os quais constavam nas referências bibliográficas dos artigos obtidos na pesquisa.

Os dados coletados para a seleção dos artigos analisados neste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: tratar-se de artigo original, disponibilizado na íntegra (*free full text*), no idioma de língua portuguesa ou inglesa, cujo objeto de estudo fosse de interesse desta revisão narrativa e que estivesse disponível em formato eletrônico na base de dados.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi inicialmente realizada a análise descritiva dos dados em planilha do programa Microsoft Office Excel Plus 2019, no qual as tabelas foram inseridas (Apêndice A). Em seguida, foram obtidas as proporções e frequências para as variáveis categóricas, e as médias e medianas. Para testar a normalidade dos dados foi empregado o teste de Shapiro-Wilk e posteriormente realizada a correlação entre as variáveis. Com o p valor < 0.05 em todas as amostras foi rejeitada a hipótese de normalidade, sendo assim prosseguiu-se com a realização do teste de Spearman.

Os dados foram categorizados, armazenados e analisados estatisticamente no software estatístico Jamovi. O nível de significância estatística para todas as análises foi fixado em 0,05.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUGG (CAAE: 52740721.7.0000.5258), com número de aprovação 5.261.481, datado do dia 24 de fevereiro de 2022 (Anexo A). Todos os pacientes incluídos no estudo leram, compreenderam e concordaram, de forma voluntária, em participar deste estudo e em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

4 **RESULTADOS**

A amostra foi composta por 30 pacientes. Desses, 16 (53,4%) foram do sexo masculino, e 14 (46,6%) foram do sexo feminino. 26 pacientes realizaram o tratamento com a medicação Sofosbuvir + Velpatasvir (86,6%), 3 com Sofosbuvir + Ledispavir (10%) e somente 1 com Glecaprevir + Pibrentasvir (3,3%). Em relação ao mecanismo de exposição, 20 pacientes (66,66%) não sabiam informar a provável fonte (desconhecida ou comunitária). Dentre os pacientes com fonte conhecida de contaminação prevaleceu a transfusão sanguínea com 6 casos (20%), seguida por via sexual 3 (10%) e uso de drogas ilícitas injetáveis com 1 (3,3%). A mediana de idade dos pacientes foi 61 anos (IQ 52 - 66). As características demográficas dos participantes do estudo encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas dos participantes do estudo

Paciente	Sexo	Idade	Mecanismo exposição
1	Feminino	58	Desconhecido
2	Feminino	65	Desconhecido
3	Feminino	77	Transfusional
4	Feminino	63	Desconhecido
5	Masculino	58	Desconhecido
6	Feminino	61	Desconhecido
7	Feminino	52	Desconhecido
8	Feminino	58	Transfusional
9	Masculino	57	Desconhecido
10	Masculino	40	Desconhecido
11	Masculino	71	Desconhecido
12	Masculino	61	Transfusional
13	Masculino	64	Sexual
14	Masculino	70	Desconhecido
15	Feminino	71	Desconhecido
16	Masculino	64	Transfusional
17	Feminino	42	Desconhecido
18	Feminino	43	Desconhecido
19	Feminino	66	Transfusional
20	Feminino	58	Desconhecido
21	Feminino	58	Desconhecido
22	Masculino	52	Sexual
23	Masculino	66	Droga
24	Masculino	45	Desconhecido
25	Masculino	46	Sexual
26	Masculino	44	Desconhecido
27	Masculino	73	Transfusional
28	Masculino	63	Desconhecido
29	Feminino	65	Desconhecido
30	Masculino	67	Desconhecido

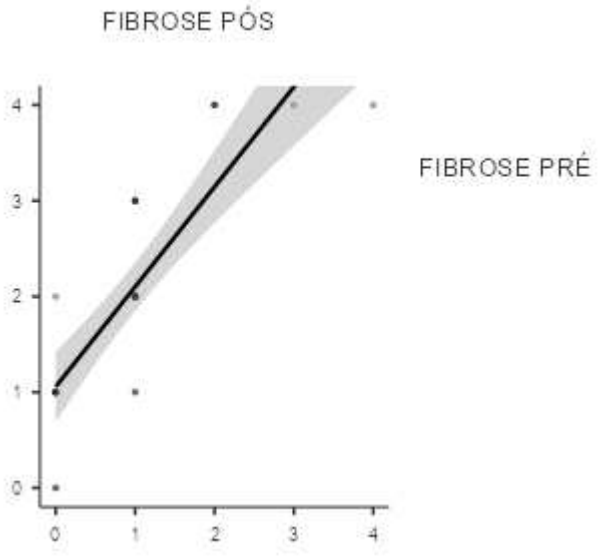
O grau de fibrose baseado nos métodos não invasivos (Apri, Fib 4 ou elastografia hepática) dos pacientes foi estratificado com base na escala Metavir. A tabela 2 demonstra o número de pacientes classificados em cada estágio de fibrose, antes e após tratamento.

Tabela 2 - Grau de fibrose antes e após tratamento

Grau de fibrose	Antes do tratamento (número de pacientes)	Após o tratamento (número de pacientes)
F0	2	9
F1	8	16
F2	11	3
F3	4	1
F4	5	1

Através da realização da correlação de Spearman, foi avaliada a significância da melhora do grau de fibrose pré e após o tratamento com os DAA. O resultado da correlação foi de 0.855 (**p valor <0.001**) o que segundo Rodrigues (2012) representa uma forte correlação (Gráfico 1).

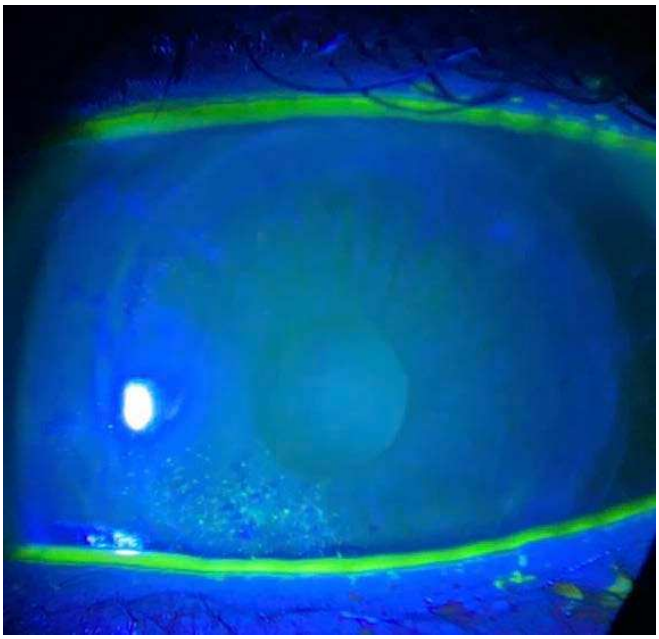
Gráfico 1 - Correlação entre grau de fibrose pré e pós tratamento



Na avaliação oftalmológica prévia ao tratamento, todos os pacientes apresentavam um TBUT inferior a 10 segundos (mediana de 6 segundos), 9 apresentavam ceratite puntacta (30%) e 25 (83,3%) queixavam de sintomas de olho seco. Após o tratamento os pacientes referiram melhora dos sintomas e todos

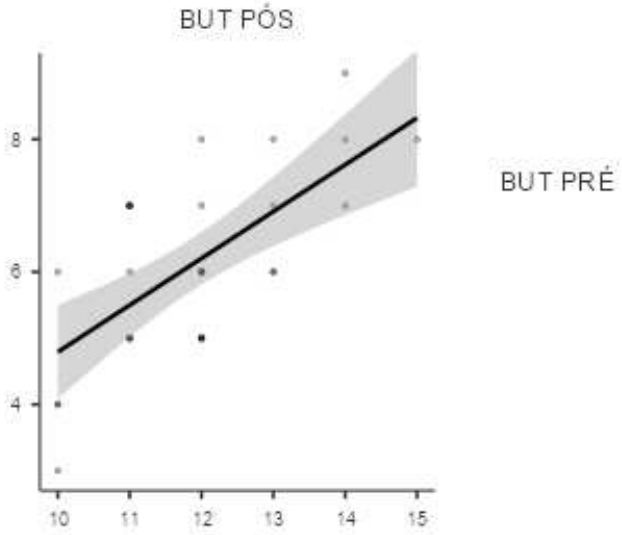
apresentaram um TBUT superior a 10 segundos (mediana de 12 segundos). A figura 4 demonstra a presença de ceratite puntacta num participante do estudo.

Figura 4 - Ceratite puntacta



Através da realização da correlação de Spearman, foi avaliada a significância da melhora do TBUT após o tratamento. O resultado da correlação foi de 0.582 **(p valor <0.001**) o que segundo Rodrigues (2012) representa uma moderada correlação (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Correlação entre o TBUT pré e pós tratamento



A acuidade visual média em log MAR antes do tratamento foi de 0.036 no olho direito e 0.05 em olho esquerdo. Nenhum paciente apresentou alteração da acuidade visual durante e após o tratamento.

A pressão intraocular média dos participantes do estudo antes do tratamento foi de 12.03 mmHg em olho direito e 12.0 mmHg em olho esquerdo. Após o tratamento os valores encontrados foram de 11.96 mmHg em olho direito e 12.03 mmHg em olho esquerdo.

Durante o período do estudo nenhum paciente apresentou complicação ocular relacionada ao uso dos DAA. Importante ressaltar que todos os participantes do estudo alcançaram a resposta virológica sustentada. As características clínicas dos pacientes encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Características clínicas dos participantes do estudo

Paciente	AV pré	AV pós	TBUT pré	TBUT pós	QNS	QTS	QNI	QTI	RVS
1	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	5	11	-	-	-	-	+
2	OD: 20/20 OE: 20/25	OD: 20/20 OE: 20/25	6	13	-	-	-	-	+
3	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	7	14	-	-	-	-	+
4	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	6	12	-	-	-	-	+
5	OD: 20/20 OE: 20/40	OD: 20/20 OE: 20/40	5	12	-	-	-	-	+
6	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	6	10	-	-	-	-	+
7	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	4	10	-	-	-	-	+
8	OD: 20/25 OE: 20/25	OD: 20/25 OE: 20/25	5	12	-	-	-	-	+
9	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	8	14	-	-	-	-	+
10	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	6	12	-	-	-	-	+
11	OD: 20/25 OE: 20/25	OD: 20/25 OE: 20/25	7	11	-	-	-	-	+
12	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	5	11	-	-	-	-	+
13	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	7	13	-	-	-	-	+
14	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	8	12	-	-	-	-	+
15	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	5	12	-	-	-	-	+
16	OD: 20/30 OE: 20/30	OD: 20/30 OE: 20/30	6	11	-	-	-	-	+
17	OD:20/100 OE: 20/100	OD: 20/100 OE: 20/100	7	12	-	-	-	-	+

Paciente	AV pré	AV pós	TBUT pré	TBUT pós	QNS	QTS	QNI	QTI	RVS
18	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	6	13	-	-	-	-	+
19	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	7	11	-	-	-	-	+
20	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	6	12	-	-	-	-	+
21	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	3	10	-	-	-	-	+
22	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	4	10	-	-	-	-	+
23	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	5	12	-	-	-	-	+
24	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	8	15	-	-	-	-	+
25	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	9	14	-	-	-	-	+
26	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	5	11	-	-	-	-	+
27	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	7	11	-	-	-	-	+
28	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	8	13	-	-	-	-	+
29	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	6	12	-	-	-	-	+
30	OD: 20/20 OE: 20/20	OD: 20/20 OE: 20/20	7	11	-	-	-	-	+

Legenda - AV: acuidade visual; TBUT: tear break up time; QNS: quadrante nasal superior; QTS: quadrante temporal superior; QNI: quadrante nasal inferior; QTI: quandrante temporal inferior; RVS: resposta virológica sustentada; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; +: positivo.

5 **DISCUSSÃO**

Identificado em 1989, o vírus da hepatite C representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública atualmente. É uma das principais causas de hepatite aguda e crônica no mundo (Bonkovsky; Mehta, 2001). Sua história natural de evolução assintomática contribui para o grande número de portadores sem o conhecimento, em muitos casos sendo feito o diagnóstico somente após o desenvolvimento de complicações graves, como cirrose hepática e CHC. Além disso, a sua enorme capacidade de se tornar crônica em até 85% dos infectados também constitui um destaque negativo. E, devido a essas características, a hepatite C vem sendo apontada como a mais importante pandemia desse início de século 21, como afirmam Teixeira, Martins Filho e Oliveira (2005), sendo responsável já pela maioria dos casos de transplantes de fígado em inúmeros países.

Analisando a epidemiologia da hepatite C no Brasil desde 2000 pode-se inferir que a maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino (57,4%), o que vai ao encontro do presente estudo no qual 53,4% dos pacientes eram do sexo masculino.

Quanto à provável fonte ou mecanismo de exposição chama a atenção que 20 pacientes (66,66%) não sabiam informar a provável fonte, 6 casos (20%) estavam relacionados a transfusão sanguínea prévia, a via sexual era atribuída a 3 pacientes (10%) e o uso de drogas ilícitas injetáveis em somente 1 caso (3,3%). Comparando com o Boletim Epidemiológico Hepatites Virais (Ministério da Saúde) do ano de 2023, o percentual de fonte desconhecida é próximo a média nacional (58,8%). Entretanto, no estudo em questão, a transfusão sanguínea predominou como causa conhecida, diferente do Boletim que coloca o uso de drogas ilícitas injetáveis como o mais prevalente.

Considerando as faixas de idade, entre 2000 - 2022, observa-se que o maior percentual dos casos notificados de hepatite C ocorreu na faixa etária acima de 60 anos. Dado corroborado pelo presente estudo visto que a mediana de idade dos pacientes foi 61 anos (IQ 52 - 66).

De acordo com o PCDT para Hepatite C e coinfecções de 2019, os DAA são os principais medicamentos utilizados no tratamento de tal patologia. Apresentam uma alta efetividade e menor número de eventos adversos, se comparados com os fármacos empregados anteriormente (Ghany *et al*., 2009; Scavone *et al*., 2016).

Antes do tratamento 15 pacientes (50%) apresentavam fibrose moderada ou avançada e 5 (16,6%) enquadravam-se como cirróticos, baseado na escala Metavir. Após o tratamento antiviral esses números reduziram respectivamente para 4 (13,33%) e 1 (3,33%). A melhora da fibrose após o tratamento com os DAA já foi relatada por diversos estudos, como o de Rockey e Friedman (2021).

Através da correlação de Spearman foi demonstrada a forte significância da melhora do grau de fibrose após o tratamento, com o resultado de 0.855 (p valor <0.001) (Rodrigues, 2012).

Chin-Loy, Galaydh e Shaikh (2016) relataram um caso de retinopatia e uveíte anterior bilateral não granulomatosa, numa paciente em uso sofosbuvir e RBV. Entretanto, deve-se ressaltar que a paciente em questão apresentava fator reumatoide e fator antinuclear positivos, o que pode justificar a uveíte em questão. Além disso, a associação de RBV ao IFN aumenta o risco de retinopatia (50%) em comparação com a monoterapia com IFN (14%), o que pode sugerir a associação de RBV a retinopatia. Todavia como a RBV isolada não é usada para o tratamento da hepatite C, faltam estudos para confirmar essa hipótese (Lim; Shin, 2010).

Salman (2016) conduziu um estudo com 300 pacientes, dividindo-os de acordo com o esquema de tratamento em dois grupos: 1) peginterferon + RBV associado ao sofosbuvir; 2) peginterferon + RBV. Ao final de sua avaliação foi demonstrado que o grupo em uso de sofosbuvir apresentava uma disfunção do filme lacrimal durante o tratamento. Deve-se destacar que o peginterferon e a RBV podem promover a ocorrência de olho seco por induzir inflamação, alterações autoimunes na glândula lacrimal e da superfície ocular. É necessário um estudo de maior escala com e acompanhamento mais longo para melhor avaliar como os novos DAA podem alteram a superfície ocular.

A avaliação do filme lacrimal nos participantes desta pesquisa foi realizada através do TBUT. Não foram empregados outros corantes vitais como rosa bengala e lisamina verde. A rosa bengala é caracteristicamente reconhecida pelo seu ardor e desconforto. A lisamina verde possui um custo maior que a fluoresceína e não a substitui como único ou principal corante para avaliação corneana (Korb *et al*., 2008).

O tempo de ruptura do filme lacrimal é um teste padrão, rotineiro e amplamente aceito para avaliação da estabilidade do filme lacrimal. Este método mede o intervalo de tempo em segundos entre a instilação de fluoresceína e o

surgimento da primeira mancha escura após piscada sob a luz azul cobalto. A fluoresceína perturba o equilíbrio do filme lacrimal, resultando no aumento da evaporação e na desestabilização do filme lacrimal. Valores do teste inferiores a 10 segundos sugerem um filme lacrimal anormal. A sensibilidade e especificidade do TBUT são de 75% e 60%, respectivamente (Acet, 2022).

Zeni e colaboradores (2013) demonstraram em estudo que portadores de hepatite C crônica apresentavam um risco quase quatro vezes maior de acometimento do filme lacrimal, avaliado através do BUT.

Gumus e colaboradores (2009) avaliaram danos na superfície ocular e presença de olho seco em portadores de hepatite C crônica em diferentes estágios de fibrose hepática. Pacientes com estágios avançados de fibrose hepática eram mais propensos a exibir danos na superfície ocular e sinais de olho seco.

No presente estudo todos os pacientes apresentavam sinais e/ou sintomas de olho seco antes do tratamento para a hepatite C. Após o tratamento os pacientes referiram melhora dos sintomas e todos apresentaram um TBUT superior a 10 segundos. Já foi determinada que a ação direta do HCV e reações imunológicas causadas pelo mesmo podem levar a associação entre o HCV e alta frequência de síndrome do olho seco (Bertrand *et al*., 2019).

Através da correlação de Spearman foi demonstrada moderada significância da melhora do TBUT após o tratamento, com o resultado de 0.582 **(p valor <0.001**) (Rodrigues, 2012).

Gomes e colaboradores (2011) avaliaram a superfície ocular em portadores de hepatite C crônica, e encontraram doenças da superfície ocular em pelo menos um dos olhos em 88% dos pacientes infectados pelo HCV. No estudo em questão não foi verificada associação entre tempo conhecido da doença e intensidade das variáveis observadas nos testes de olho seco.

A patogênese do olho seco em pacientes com infecção pelo HCV envolve a destruição das células glandulares, possivelmente por reações antigênicas a imunocomplexos e anticorpos específicos ou pela ação direta do vírus. Outras possibilidades sugerem que infiltração linfocítica da glândula lacrimal ou modificação da sensibilidade corneana, devido a alterações sensoriais no nervo trigêmeo, ocasionem redução da produção lacrimal (Bertrand *et al*., 2019).

Dessa forma, fica o questionamento se a melhora do quadro de olho seco nesses pacientes pode ser atribuída à erradicação do vírus. Portanto, são

necessários mais estudos para avaliar a incidência de olho seco antes e após o tratamento da hepatite C.

Importante ressaltar que o olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular, caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada de sintomas oculares, no qual o papel etiológico é desempenhado pela instabilidade e hiperosmolaridade do filme lacrimal, inflamação e danos à superfície ocular (Craig *et al*., 2017).

Manoharan e Subramanian (2017) relataram um caso de NOIA-NA, num paciente após o uso de sofosbuvir + ledipasvir associado à RBV durante 24 semanas. Até o momento trata-se do único caso relatado dessa neuropatia com possível associação aos DAA. A patogênese da NOIA-NA ainda é incerta e o diagnóstico clínico pode abranger várias fontes distintas, incluindo tromboembolismo, hipotensão sistêmica e oclusão vascular aterosclerótica. Entretanto, na maioria dos casos nenhuma causa subjacente é encontrada, dessa forma ocasionalmente acaba sendo referida como "idiopática" (Patel; Margo, 2017).

Padidam e colaboradores (2019) relataram a presença de uveite posterior em seis pacientes em uso de sofosbuvir + ledipasvir. Um dos pacientes apresentava um histórico de uveíte crônica e outro abriu o quadro de inflamação logo após cirurgia de catarata.

Massengill e colaboradores (2023) relataram um caso de perda da acuidade e de campo visual num paciente pouco após o início de Glecaprevir + Pibrentasvir sem causa definida, através de exame oftalmológico e multimodalidade (tomografia de coerência óptica e autofluoresência). Os rastreios inflamatório, infeccioso, nutricional e genético também foram negativos. Somente o eletrorretinograma foi capaz de detectar diminuição nas respostas de cones e bastonetes. Dessa forma, foi aventada a hipótese de retinopatia oculta tóxica relacionada a medicação.

Este estudo traz resultados semelhantes ao encontrado por Elaziz e colaboradores (2020) que acompanharam o tratamento de 200 pacientes em uso de Sofosbuvir + Daclatasvir sem que nenhum apresentasse manifestações oculares.

Levando em consideração a possível associação entre as medicações e as uveítes encontradas, ainda assim não há correlação entre os casos relatados, visto que Chin-Loy, Galaydh e Shaikh (2016) descreveram um quadro de uveíte anterior e Padidam e colaboradores (2019) uveíte posterior. Alguns estudos utilizaram os DAA em associação com a RBV, Chin-Loy, Galaydh e Shaikh (2016) e Salman (2016),

medicamento que ainda não tem os possíveis efeitos oculares isolados totalmente esclarecidos (Lim; Shin, 2010). Outros autores relataram casos isolados e com a associação causal não confirmada, como Manoharan e Subramanian (2017) e Massengill e colaboradores (2023).

Dessa forma nota-se que existem poucos estudos disponíveis sobre as manifestações oculares associadas aos DAA. São necessários mais estudos, com maior número de pacientes e maior tempo de observação para confirmar a segurança dessas medicações quanto a parte oftalmológica dos pacientes.

Uma importante limitação do estudo foi a pandemia pelo Covid-19, que resultou em momentos de quarentena, isolamento social e de reduções no número de atendimentos, envolvendo o período de desenvolvimento e de coleta de dados desta pesquisa. Esse cenário, aliado aos critérios de inclusão e exclusão desse estudo, resultou numa casuística menor.

Por outro lado, o estudo apresenta alguns aspectos que contribuem para a sua força. Deve-se ressaltar que todos os pacientes foram atendidos pelo mesmo avaliador e na mesma unidade de saúde. Além disso, o grau de fibrose foi quantificado em todos os participantes e apresentavam dois testes laboratoriais positivos, anti-HCV e HCV-RNA.

6 **CONCLUSÕES**

Nenhum paciente apresentou manifestações oculares relacionadas aos antivirais de ação direta durante o seu uso, o que corrobora a segurança desses medicamentos quanto a parte oftalmológica.

Os dados epidemiológicos do estudo referentes a idade, sexo e mecanismo de exposição são similares aos relatados pelo Boletim Epidemiológico Hepatites Virais do ano de 2023.

Todos os pacientes obtiveram a resposta virológica sustentada ao final do tratamento. Além disso, deve-se ressaltar a melhora do grau de fibrose hepática no grupo estudado.

Após o tratamento todos os pacientes apresentaram melhora do quadro de olho seco.

REFERÊNCIAS

AbdelaaL, R.; Yanny, B.; El Kabany, M. HBV/HCV Coinfection in the Era of HCV-DAAs. **Clin Liver Dis**, [S.l.], v. 23, n. 3, p. 463-472. aug. 2019.

Acet, Y. Topographic tear film trend and new parameters for non-invasive break up time test. **Int J Ophthal**, [S.l.], v. 15, n. 12, p. 1932-1939, dez. 2022.

Albuquerque, M.B.B. **Aplicação dos métodos APRI e FIB4 para o estadiamento de fibrose hepática pré e pós tratamento em pacientes com diagnóstico de hepatite c.** 2018. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2018.

Baik, S.J. *et al.* Myasthenia Crisis Induced by Pegylated-Interferon in Patient With Chronic Hepatitis C. **Medicine**, [S.l.], v. 95, n. 21, p. 1-6, mai. 2016.

Benzaken, A. *et al*. Hepatitis C eliminationby 2030 isfeasible in Brazil: a mathematical modelling approach. **J Hepatol**, Geneva, v. 68, p. S193, abr. 2018.

Bertrand, R.H.C. *et al*. An eye on hepatitis C: a review. **Arq Bras Oftalmol**, São Paulo, v. 82, n. 2, p. 161-167, mar. 2019.

Bessone, F.; Dirchwolf, M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. **World J Hepatol**, [S.l.], v. 8, n. 8, p. 385-394, 2016.

Bonkovsky, H.L.; Mehta, S. Hepatitis C: a review and update. **Disease-A-Month**, Massachusetts, v. 47, n. 12, p. 610-647, dez. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. Brasília, n. especial, 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-hepatites-numero-especial-jul.2023>. Acesso em: 27 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Nota técnica no 30/2023-CGAHV/.DVIAHV/SVSA/MS. Revoga e substitui as orientações do Ofício Circular nº 6/2022/CGAHV/DCCI/SVS/MS, e estabelece os esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento da hepatite C no âmbito do SUS.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023b. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-30-sei_ms-0031654799.pdf/view>. Acesso em: 27 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.** Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view>. Acesso em: 19 out. 2020.

Calvo-Maroto, A.M. *et al*. Pilot Study on Visual Function and Fundus Autofluorescence Assessment in Diabetic Patients. **J Ophthalmol**, [S.l.], v. 2016, p. 1287847, 2016.

Chin-Loy, K.; Galaydh, F.; Shaikh, S. Retinopathy and Uveitis Associated with Sofosbuvir Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. **Cureus**, [S.l.], p. 597-597, mai. 2016.

Conte, V.P. Hepatite crônica por vírus C: Parte 1. Considerações gerais. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 187-193, jul. 2000.

Craig, J.P. *et al.* TFOS DEWS II Report Executive Summary. **The Ocular Surface,** [S.l.], v. 15, n. 4, p. 802-812, out. 2017.

Cruz-Rivera M, *et al*. Rapid hepatitis C virus divergence among chronically infected individuals. **J Clin Microbiol**, [S.l.], v. 51, p. 629-632, 2013.

Elaziz, M.S.A. *et al*. Ocular comorbidities with direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C virus (HCV) patients. **Int Ophthalmol**, [S.l.], v. 40, n. 5, p. 1245-1251, 2020.

Erdem, U. *et al*. Treatment of Mooren's ulcer with topical administration of interferon alfa 2a. **Ophthalmology**, [S.l.], v. 114, n. 3, p. 446-9, 2007.

Fang, S.L.W. *et al*. Lessons of the month 2: Ocular manifestations and complications of hepatitis C infection. **Clin Med**, [S.l.], v. 21, n. 4, p. e417-e419, 2021.

Ferreira, C.T.; Silveira, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 473-487, Dec. 2004.

Fried, M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. **Hepatology**, Bethesda, v. 36, p. S237-S244, 2022.

Ghany, M.G. *et al*. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, Bethesda, v. 49, n. 4, p. 1335-1374, 2 dez. 2008.

Gomes, R.L.R. *et al*. Superfície ocular e hepatite C. **Arq Bras Oftalmol**, [S.l.], v. 74, n. 2, p. 97-101, mar. 2011.

Gumus, K. *et al*. Evaluation of Ocular Surface Damage and Dry Eye Status in Chronic Hepatitis C at Different Stages of Hepatic Fibrosis. **Cornea**, [S.l.], v. 28, n. 9, p. 997-1002, out. 2009.

Hashmi, Z.Y. *et al*. New drugs and new concerns: Gaining insight through Pharmacovigilance of direct acting Anti-Viral's in chronic HCV patients. **Pak J Med Sci**, [S.l.], v. 37, n. 2, p. 299-304, 2021.

Ikebe, T. *et al*. A case of retinopathy induced by intravenous administration of interferon. **Folia Ophthalmol Jpn**, [S.l.], v. 41, p. 2291-6, 1990.

Jain, A.K. *et al*. Hepatitis C virus-associated keratitis. **Eye**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 131-4, 2004.

Keikha, M. *et al.* HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. **Virus Dis**, [S.l.], v. 31, n. 3, p. 235-240, 2020.

Korb, D.R. *et al*. An Evaluation of the Efficacy of Fluorescein, Rose Bengal, Lissamine Green, and a New Dye Mixture for Ocular Surface Staining. **Eye & Contact Lens: Science & Clin Pract,** [S.l.], v. 34, n. 1, p. 61-64, jan. 2008.

Lim, J.W.; Shin, M.C. Pegylated-interferon-associated retinopathy in chronic hepatitis patients. **Ophthalmologica**, [S.l.], v. 224, p. 224-229, 2010.

Manoharan, N.; Subramanian, P.S. A case of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy after completion of Harvoni therapy. **Am J Ophthal Case Rep**, [S.l.], v. 6, p. 55-57, jun. 2017.

Martins, T.; Narciso-Schiavon, J.L.; Schiavon, L.L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev Assoc Med Brasileira**, [S.l.], v. 57, n. 1, p. 107-112, jan. 2011.

Massengill, M.T. *et al*. Occult retinopathy following treatment of Hepatitis C with glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret). **Doc Ophthalmol**, [S.l.], v. 146, n. 2, p. 191-197, 2023.

Messina, J.P. *et al*. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, Bethesda, v. 61, n. 1, p. 77-87, jul. 2014.

Myers, J.P. *et al*. Cryoglobulinemia associated with Purtscher-like retinopathy. **Am J Ophthalmol**, [S.l.], v. 131, n. 6, p. 802-804, 2001.

Mukherjee, R., *et al.* Diagnosis and Management of Hepatitis C Virus Infection. **J Laboratory Automation**, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 519-538, 2015.

Mundim, A.E.F.M. **Avaliação do impacto dos biomarcadores diretos de fibrose hepática antes e após o tratamento da hepatite c.** 2020. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2020.

O'Day, R. Ophthalmologic complications of antiviral therapy in hepatitis C treatment. **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 19, n. 45, p. 8227, 2013.

Padidam, S. *et al.* Association of Ledipasvir-Sofosbuvir Treatment With Uveitis in Patients Treated for Hepatitis C. **JAMA Ophthalmol**, [S.l.], v. 137, n. 5, p. 568-570, may. 2019.

Panetta, J.D.; GILANI, N. Interferon-induced retinopathy and its risk in patients with diabetes and hypertension undergoing treatment for chronic hepatitis C virus infection. **Aliment Pharmacol Ther** , [S.l.], v. 30, p. 597-602, 2009.

Patel, H.R.; Margo, C.E. Pathology of Ischemic Optic Neuropathy. **Arch Pathol Lab Med**, [S.l.], v. 141, n. 1, p. 162-166, jan. 2017.

Pawlotsky, J.-M. *et al*. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. **J Hepatol**, Geneva, v. 73, n. 5, p. 1170-1218, nov. 2020.

Platt, E.P. *et al.* Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and metaanalysis. **Lancet Infect Dis**, [S.l.], v. 16, p. 797-808, 2016.

Preciado, M.V. *et al*. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. **World J Gastroenterol**, [S.l.], v. 20, n. 43, p. 15992-16013, 2014.

Pol, S.; Lagaye, S. The remarkable history of the hepatitis C virus. **Gen Immun**, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 436-446, 2019.

Ribeiro, P.H.S. **Avaliação do desempenho do índice APRI no diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica: uma revisão sistemática**. 2016. 40 f. Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

Rockey, D.C.; Friedman, S.L. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 160, n. 5, p. 1502-1520.e1, apr. 2021.

Rodrigues, S.C.A. **Modelo de Regressão Linear e suas Aplicações**. 2012. 94 f. Tese (Doutorado em Matemática) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

Roger, S.; *et al*. HCV virology and diagnosis. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, [S.l.], v. 45, n. 3, p. 101626, 2021.

Salman, A.G. Ocular Surface Changes With Sofosbuvir in Egyptian Patients With Hepatitis C Virus Infection. **Cornea**, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 323-328, mar. 2016.

Scavone, C. *et al*. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). **Exp Opinion Drug Safety**, [S.l.], v. 15, n. Supl. 2, p. 85-100, 2016.

Schulman, J.A. *et al.* Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin. **Ophthalmology**, [S.l.], v. 110, p. 437-442, 2003.

Serper, M.; Forde, K.A.; Kaplan, D.E. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Data from a national US cohort. **J Vir Hepatitis**, [S.l.], v. 25, n. 2, p. 187-197, 2017.

Sikavi, C. *et al.* Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. **Hepatology**, Bethesda, v. 67, n. 3, p. 847-857, 2018.

Silva, A.L. *et al*. Hepatites virais: B, C e D: atualização. **Ver Bras Clin Med**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 206-218, mai./jun. 2012.

Smith, C.J., *et al*. Trends in under lying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. **Lancet**, [S.l.], v. 384, p. 241-48, 2014a.

Smith, D.B. *et al.* Expanded Classifi cation of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. **Hepatology**, Bethesda, v. 59, n. 1, p. 318-327, jan. 2014b.

Strauss, E. Hepatite C. **Rev Soc Bras Med Trop**, Uberaba, v. 34, n. 1, p. 69-82, fev. 2001.

Strobbe, E.; Cellini, M.; Campos, E.C. Aqueous Flare and Choroidal Thickness in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Ophthalmology**, [S.l.], v. 120, n. 11, p. 2258-2263, nov. 2013.

Teixeira, R.; Martins Filho, A.O.; Oliveira, G.C. **Hepatite C: Aspectos críticos de uma epidemia silenciosa**. Belo Horizonte: COOPMED/Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. 212 p.

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

Thomson, B.J.; Finch, R.G. Hepatitis C virus infection. **Clin Microbiol Infect**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 86-94, 2005.

Tsoumani, A. *et al.* Treatment and non-treatment related ocular manifestations in patients with chronic hepatitis B or C. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, [S.l.], v. 17, n. 8, p. 1123-31, 2013.

Westbrook, R.H.; Dusheiko, G. Natural historyofhepatitis C. **J Hepatol**, Geneva, v. 61, n. 1, Suppl, p. S58-68, nov. 2014.

Wilson, R. Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. **J Clin Gastroenterol**, [S.l.], v. 8, p. 717-722, 2004.

Wong, G.L.-H. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). **Gastroenterol Rep**, Oxford, v. 1, n. 1, p. 19-26, jul. 2013.

Zeisel, M.B.; Felmlee, D.J.; Baumert, T.F. Hepatitis C virus entry. **Curr Topics in Microbiol Immunol**, [S.l.], v. 369, p. 87-112, 2013.

Zeni, L.P. *et al.* Hepatitis C virus induces abnormalities in surface and intraocular pressure. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 25, n. 4, p. 411-415, 2013.

Apêndice A - Análise descritiva dos dados

PAC.	SEXO	IDADE	MEC. EXP.	FIBROSE PRÉ	FIBROSE PÓS	AV PRÉ OD	AV PRÉ OE	AV PÓS OD	AV PÓS OE	BUT PRÉ	BUT PÓS	PIO PRÉ OD	PIO PRÉ OE	PIO PÓS OD	PIO PÓS OE	QNS	QTS	QNI	QTI	RVS
1	F	58	D	4	2	0	0	0	0	5	11	18	18	17	17	-	-	-	-	+
2	F	65	D	2	1	0	0,1	0	0,1	6	13	12	11	12	12	-	-	-	-	+
3	F	77	T	0	0	0	0	0	0	7	14	11	11	11	10	-	-	-	-	+
4	F	63	D	4	2	0	0	0	0	6	12	14	12	12	12	-	-	-	-	+
5	M	58	D	1	0	0	0,3	0	0,3	5	12	10	10	10	10	-	-	-	-	+
6	F	60	D	4	3	0	0	0	0	6	10	11	11	10	13	-	-	-	-	+
7	F	52	D	4	4	0	0	0	0	4	10	12	11	11	11	-	-	-	-	+
8	F	58	T	2	1	0,1	0,1	0,1	0,1	5	12	12	14	13	13	-	-	-	-	+
9	M	57	D	1	0	0	0	0	0	8	14	10	10	11	12	-	-	-	-	+
10	M	40	D	3	1	0	0	0	0	6	12	15	15	14	13	-	-	-	-	+
11	M	71	D	1	0	0,1	0,1	0,1	0,1	7	11	10	12	11	13	-	-	-	-	+
12	M	61	T	2	1	0	0	0	0	5	11	11	11	11	11	-	-	-	-	+
13	M	64	S	2	1	0	0	0	0	7	13	12	10	12	12	-	-	-	-	+
14	M	70	D	3	1	0	0	0	0	8	12	12	12	10	10	-	-	-	-	+
15	F	71	D	3	1	0	0	0	0	5	12	12	12	12	11	-	-	-	-	+
16	M	64	T	1	0	0,2	0,2	0,2	0,2	6	11	18	16	16	16	-	-	-	-	+
17	F	42	D	0	0	0,7	0,7	0,7	0,7	7	12	13	13	13	12	-	-	-	-	+
18	F	43	D	1	1	0	0	0	0	6	13	10	10	11	11	-	-	-	-	+
19	F	66	T	2	1	0	0	0	0	7	11	14	14	12	12	-	-	-	-	+
20	F	58	D	3	1	0	0	0	0	6	12	10	10	10	10	-	-	-	-	+
21	F	58	D	2	1	0	0	0	0	3	10	10	13	11	11	-	-	-	-	+
22	M	52	S	1	0	0	0	0	0	4	10	16	16	15	16	-	-	-	-	+
23	M	66	DR	4	2	0	0	0	0	5	12	10	10	10	10	-	-	-	-	+
24	M	45	D	2	0	0	0	0	0	8	15	11	11	12	12	-	-	-	-	+
25	M	46	S	2	1	0	0	0	0	9	14	12	12	12	12	-	-	-	-	+
26	M	44	D	2	1	0	0	0	0	5	11	11	11	12	13	-	-	-	-	+
27	M	73	T	2	1	0	0	0	0	7	11	13	13	13	13	-	-	-	-	+
28	M	63	D	1	0	0	0	0	0	8	13	10	10	13	11	-	-	-	-	+
29	F	65	D	1	1	0	0	0	0	6	12	10	10	11	11	-	-	-	-	+
30	M	67	D	2	1	0	0	0	0	7	11	11	11	11	11	-	-	-	-	+

Legenda - Pac: Paciente; Mec. Exp.: Mecanismo de exposição; D: Desconhecido; T: Transfusional; S: Sexual; DR: Droga.

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: "**Manifestações oculares em portadores de Hepatite C crônica sob tratamento com os antivirais de ação direta**."
Nome do Pesquisador Principal: Dr. Guilherme Thomé de Carvalho, MD.

Nome do Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão, MD, MSc, PhD.

1. **Natureza da pesquisa:** O(a) senhor(a) está sendo convidada(o) a participar como voluntário desta pesquisa que tem como finalidade descrever os achados oculares em portadores de Hepatite C crônica sob tratamento com os antivirais de ação direta.

2. **Participantes da pesquisa:** Serão convidados em torno de 30 pacientes com infecção pelo vírus da Hepatite C crônica em tratamento sob o uso de antivirais de ação direta.

3. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o sr. (srª.) permitirá que os pesquisadores tenham acesso ao prontuário médico e que realizem exame oftalmológico completo a fim de perceber o possível acometimento ocular. Ressaltamos que o sr. (srª.) tem a liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo, sendo garantida a continuidade do seu tratamento nesta instituição. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIRIO. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

4. **Sobre as consultas:** A consulta oftalmológica será realizada inteiramente na Clínica Oftalmológica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Consistirá em: entrevista médica inicial, a fim de detectar possíveis riscos do exame, como alergias (inclusive a substâncias presentes nos colírios que serão utilizados), história familiar e atual de doenças oculares (glaucoma, estrabismo, catarata) e sistêmicas (hipertensão arterial e diabetes), e uso de medicações, seja por colírios ou por via oral. O exame físico envolverá a avaliação do globo ocular através da acuidade visual, biomicroscopia, tonometria de aplanação (medida da pressão intra-ocular), e fundo de olho sob dilatação de pupilas. É muito importante para a detecção das manifestações oculares relacionadas aos antivirais de ação direta. Se necessário será realizado exames complementares como tomografia de coerência óptica (OCT) e/ou retinografia colorida, para documentação das alterações.

5. **Riscos e desconfortos:** A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Este trabalho apresenta riscos em tipos e graus variados, como os de toda pesquisa que envolve seres humanos, como por exemplo, os relacionados à confidencialidade dos dados obtidos. Há o risco da manipulação dos dados, mas estes serão transformados em códigos para ocultar o participante da pesquisa. Além disso, o trabalho não tem como objetivo dispensar o paciente das consultas médicas, mas sim reforçar a importância das mesmas. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. O exame de biomicroscopia utiliza a luz, e pode levar a leves desconfortos, sensibilidade, irritação e lacrimejamento. Sua realização inclui a instilação de colírio de fluoresceína, feito a base de corantes que pode levar a reações alérgicas locais, como coceira nos olhos e vermelhidão. A medida da pressão ocular é realizada mediante leve contato de aparelho com a superfície ocular, após instilação de uma gota de colírio anestésico. Podem levar a coceira, incômodo, lacrimejamento, irritação, vermelhidão e ardência nos olhos. Também pode ocorrer desepitelização da córnea. O colírio anestésico ajuda na realização desses exames, reduzindo a sensibilidade da superfície ocular. Devido a isso, o sr. (srª.) será orientado (a) a evitar levar as mãos aos olhos por 15 minutos, a fim de evitar lesões acidentais. O colírio anestésico também pode causar alergias e coceira na pele e nos olhos, dor, vermelhidão, inchaço e irritação nos olhos, aumento do lacrimejamento e visão turva. Serão utilizados dois colírios para dilatação das pupilas, com duas substâncias diferentes: a fenilefrina e a tropicamida. Os dois podem causar: irritação, ardência, vermelhidão, coceira, alergias e dor nos olhos; aumento da sensibilidade à luz e do lacrimejamento; dor de cabeça; alergias, vermelhidão e coceira na pele; aumento da pressão do olho e glaucoma de ângulo fechado; visão turva; aceleração dos batimentos cardíacos e palpitações; A fenilefrina pode causar: aumento da pressão do corpo e aumento do suor. A tropicamida pode causar tonturas, enjôos, sonolência, pressão baixa, redução do suor, secura da boca, prisão de ventre, retenção da urina, olho seco e diminuição das secreções nasais e pulmonares. O exame de fundo de olho apresenta como inconveniente possíveis desconfortos devido à iluminação da retina (sensibilidade à luz, irritação, lacrimejamento), no momento do exame, porém a luz é necessária para a correta avaliação. A dilatação das pupilas leva a turvação visual (vista embaçada), que persiste por algumas horas e depois voltará completamente ao normal. Recomendamos que, após o exame, o sr. (sra.) evite olhar diretamente para fontes luminosas, especialmente para o sol, e não dirija veículos ou opere máquinas por 24 horas. Todos os colírios utilizados em nosso estudo alteram a coloração de lentes de contato gelatinosas, logo será pedido ao sr. (a) que retire suas lentes de contato, caso as utilize. Os colírios, com exceção do corante, podem levar a desmaios, apesar de ser um evento raro. O exame de OCT é realizado em equipamento especializado que emite luz visível para captar imagens, uma radiação eletromagnética que não causa danos aos olhos (a mesma que nos permite enxergar o mundo). Seu único inconveniente é que o sr. (sra) deverá ficar com os olhos abertos por alguns segundos a fim

de que os equipamentos captem as imagens, o que pode levar a desconforto, ressecamento e leve ardência. O sr. (sra.) terá o tempo que precisar para se adaptar à realização desse teste. A retinografia colorida é realizada em equipamento especializado que utiliza máquina fotográfica para captar imagens. Seu único inconveniente é que o aparelho utiliza um flash luminoso o que pode causar sensibilidade à luz e lacrimejamento, o sr. (sra) deverá ficar com os olhos abertos por alguns segundos a fim de que os equipamentos captem as imagens, o que pode levar a desconforto, ressecamento e leve ardência. O sr. (sra.) terá o tempo que precisar para se adaptar à realização desse teste. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da lei. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas e mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome ou qualquer informação relacionada à sua privacidade.

6. **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisado e o orientador terão conhecimento dos dados.

7. **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa o sr. (srª.) terá a oportunidade de realizar um exame oftalmológico completo, a fim de realizar a prevenção, diagnóstico e tratamento de erros de refração (miopia, hipermetropia e astigmatismo) e de doenças oculares diversas, como catarata, glaucoma e ressecamento ocular, sejam as mesmas ligadas aos antivirais de ação direta, ou não. Adicionalmente, o estudo fornece a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoce do acometimento ocular. Os resultados dos exames realizados serão apresentados durantes as consultas. Os dados obtidos nesta pesquisa serão utilizados para publicação de um estudo científico, porém não serão armazenados ou usados em demais trabalhos futuros.

8. **Pagamento:** O sr. (srª.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Atenção: Em caso de qualquer dúvida a respeito desta pesquisa, bem como em caso de qualquer incômodo ou efeito colateral acima mencionado, solicitamos que entre em contato com o pesquisador principal desta pesquisa, **Guilherme Thomé de Carvalho, MD, CRM/RJ número 5201166972, através dos telefones: (21) 2264-6357 ou celular com WhatsApp: (28) 99978-7059, ou por email: thome.c@hotmail.com, ou presencialmente, ao endereço: Rua Mariz e Barros, número 775, térreo - Departamento de Oftalmologia - acesso pelo pavilhão da Direção – Rio de Janeiro/RJ.** Em caso de qualquer dúvida a respeito de seus direitos como participante dessa pesquisa, solicitamos que entre em contato com **o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CEP-HUGG), através do telefone: (21) 2264-5177, ou por email: cephugg@gmail.com, ou presencialmente, ao endereço: Rua Mariz e Barros,**

número 775, 4º andar - Prédio da Ortopedia - acesso pelo elevador da Ortopedia - Rio de Janeiro/RJ.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Observação: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, matrícula número _____CNS número _____, tendo em vista os termos acima apresentados, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar, de forma voluntária, da pesquisa: "**Manifestações oculares em pacientes portadores de Hepatite C crônica em tratamento com o uso de Sofosbuvir + Ledipasvir e Sofosbuvir + Velpatasvir no Hospital Universitário Gafreé e Guinle/Rj**."
Declaro que recebi cópia deste TERMO DE CONSENTIMENTO e que concordo e autorizo a minha participação na pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador **Guilherme Thomé de Carvalho, MD, CRM/RJ número 5201166972**, sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Rio de janeiro, ___/___/_____.

_____
Assinatura do Participante da Pesquisa

_____
Assinatura do Pesquisador

_____
Assinatura do Orientador

Anexo A - Aprovação do CEP-HUGG

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manifestações oculares em pacientes portadores de Hepatite C crônica em tratamento com o uso de Sofosbuvir + Ledipasvir e Sofosbuvir + Velpatasvir no Hospital Universitário Gafreé e Guinle/Rj

Pesquisador: GUILHERME THOME DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52740721.7.0000.5258

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.261.481

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional prospectivo onde pacientes com diagnóstico de hepatite C tratados com o esquema de Sofosbuvir + Ledipasvir e Sofosbuvir + Velpatasvir serão submetidos à avaliação oftalmológica. O estudo será realizado no ambulatório de oftalmologia com pacientes recrutados do ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, e tem duração prevista de aproximadamente um ano. A avaliação oftalmológica consistirá de anamnese e exame físico nas seguintes etapas: medida da acuidade visual sem correção, refração objetiva e subjetiva, medida da acuidade visual corrigida através da refração, biomicroscopia em lâmpada de fenda, tonometria de aplanação de Goldmann, e fundoscopia sob midríase.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever e determinar a frequência de manifestações oculares em pacientes portadores de hepatite C crônica em tratamento com o uso de Sofosbuvir + Ledipasvir e Sofosbuvir + Velpatasvir, acompanhados no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, localizado no município do Rio de Janeiro.

Objetivo Secundário:

Determinar as principais manifestações oculares relacionadas com o uso de Sofosbuvir +

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5317 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com



Ledipasvir e Sofosbuvir + Velpatasvir e sua respectiva frequência, além de produzir um artigo científico para publicação em revista internacional voltada sobre o tema.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Este trabalho apresenta riscos em tipos e graus variados, como os de toda pesquisa que envolve seres humanos, como por exemplo, os relacionados à confidencialidade dos dados obtidos. Há o risco da manipulação dos dados, mas estes serão transformados em códigos para ocultar o participante da pesquisa. Além disso, o trabalho não tem como objetivo dispensar o paciente das consultas médicas, mas sim reforçar a importância das mesmas. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece
riscos à dignidade dos pacientes. O exame de biomicroscopia utiliza a luz, e pode levar a leves desconfortos, sensibilidade, irritação e lacrimejamento. Sua realização inclui a instilação de colírio de fluoresceína, feito a base de corantes que pode levar a reações alérgicas locais, como coceira nos olhos e vermelhidão. A medida da pressão ocular é realizada mediante leve contato de aparelho com a superfície ocular, após instilação
de uma gota de colírio anestésico. Podem levar a coceira, incômodo, lacrimejamento, irritação, vermelhidão e ardência nos olhos. Também pode ocorrer desepitelização da córnea. O colírio anestésico ajuda na realização desses exames, reduzindo a sensibilidade da superfície ocular. Devido a isso, o paciente será orientado (a) a evitar levar as mãos aos olhos por 15 minutos, a fim de evitar lesões acidentais. O colírio anestésico também
pode causar alergias e coceira na pele e nos olhos, dor, vermelhidão, inchaço e irritação nos olhos, aumento do lacrimejamento e visão turva. Serão utilizados dois colírios para dilatação das pupilas, com duas substâncias diferentes: a fenilefrina e a tropicamida. Os dois podem causar: irritação, ardência, vermelhidão, coceira, alergias e dor nos olhos; aumento da sensibilidade à luz e do lacrimejamento; dor de cabeça; alergias, vermelhidão e
coceira na pele; aumento da pressão do olho e glaucoma de ângulo fechado; visão turva; aceleração dos batimentos cardíacos e palpitações; A fenilefrina pode causar: aumento da pressão do corpo e aumento do suor. A tropicamida pode causar tonturas, enjôos, sonolência, pressão baixa, redução do suor, secura da boca, prisão de ventre, retenção da urina, olho seco e diminuição das secreções nasais e pulmonares. O exame de fundo de olho apresenta como inconveniente possíveis desconfortos devido à iluminação da retina (sensibilidade à luz, irritação,

lacrimejamento), no momento do exame, porém a luz é necessária para a correta avaliação. A dilatação das pupilas leva a turvação visual (vista embaçada), que persiste por algumas horas e depois voltará completamente ao normal. Recomendamos que, após o exame, o paciente evite olhar diretamente para fontes luminosas, especialmente para o sol, e não dirija veículos ou opere máquinas por 24 horas. Todos os colírios utilizados em nosso estudo alteram a coloração de lentes de contato gelatinosas, logo será pedido ao examinado que retire suas lentes de contato, caso as utilize. Os colírios, com exceção do corante, podem levar a desmaios, apesar de ser um evento raro. O exame de OCT é realizado em equipamento especializado que
emite luz visível para captar imagens, uma radiação eletromagnética que não causa danos aos olhos (a mesma que nos permite enxergar o mundo). O único inconveniente é que o paciente deverá ficar com os olhos abertos por alguns segundos a fim de que os equipamentos captem as imagens, o que pode levar a desconforto, ressecamento e leve ardência. O participante terá o tempo que precisar para se adaptar à realização desse teste. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos
Benefícios:
Ao participar desta pesquisa o paciente terá a oportunidade de realizar um exame oftalmológico completo, padrão em todos os pacientes portadores de hepatite C, a fim de realizar a prevenção, diagnóstico e tratamento de erros de refração (miopia, hipermetropia e astigmatismo) e de doenças oculares diversas, como catarata, glaucoma e ressecamento ocular, sejam as mesmas ligadas ao uso do Sofosbuvir + Ledipasvir e Sofosbuvir +
Velpatasvir, ou não. Adicionalmente, o estudo fornece a possibilidade de diagnóstico e tratamento precoce do acometimento ocular. Os resultados dos exames realizados serão apresentados durantes as consultas. Os dados obtidos nesta pesquisa serão utilizados para publicação de um estudo científico, porém não serão armazenados ou usados em demais trabalhos futuros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de cumprimento de pendências de parecer consubstanciado 5.162.264 do dia 14 de Dezembro de 2021. Nesta versão a justificativa do estudo apresenta-se melhor descrita, detalhando a associação da doença, o esquema terapêutico e os desfechos estudados. A avaliação de Riscos/Benefícios também se encontra mais detalhada e em conformidade com as Resoluções vigentes. O cronograma se encontra adequado, com início da coleta de em Junho de 2022.

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE se encontra bem redigido e em conformidade com as Resoluções vigentes.

Apresenta carta de anuência anexada do Serviço de Oftalmologia e do Serviço de Hepatologia

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que as pendências listadas no parecer anterior forma devidamente respondidas, este CEP entende que este protocolo de pesquisa deva ser APROVADO, por não apresentar agravo ético aparente neste momento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1705229.pdf	27/01/2022 21:55:07		Aceito
Outros	termo_anuencia_hepato.pdf	27/01/2022 21:54:10	GUILHERME THOME DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PRE_PROJETO.docx	25/01/2022 20:44:49	GUILHERME THOME DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.docx	25/01/2022 20:44:21	GUILHERME THOME DE CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PARA_PESQUISA_ENVOLVENDO_SERES_HUMANOS.	04/10/2021 22:04:28	GUILHERME THOME DE	Aceito
Outros	Termo_anuencia.pdf	28/09/2021 09:39:21	GUILHERME THOME DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 24 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5317 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com