

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Desirée Petroni

**ASPECTOS GERAIS DA HEPATITE C E OS IMPACTOS DA
EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA NA POPULAÇÃO INFECTADA PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

São Paulo
2018

Desirée Petroni

**ASPECTOS GERAIS DA HEPATITE C E OS IMPACTOS DA
EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA NA POPULAÇÃO INFECTADA PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina do Centro Universitário
São Camilo, orientado pela Prof^a Dra. Dyana
Alves Henriques, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Petroni, Desirée

Aspectos gerais da hepatite C e os impactos da evolução terapêutica na população infectada pelo vírus da hepatite C / Desirée Petroni. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.
79 p.

Orientação de Dyana Alves Henrique

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2018.

1. Hepacivirus 2. Hepatite C - tratamento 3. Hepatite C - diagnóstico 4. Hepatite viral humana 5. Prevalência I. Henrique, Dyana Alves II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.3623

Desirée Petroni

**ASPECTOS GERAIS DA HEPATITE C E OS IMPACTOS DA
EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA NA POPULAÇÃO INFECTADA PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

São Paulo, 29 de Novembro de 2018

Professor Orientador – Prof^a. Dra. Dyana Alves Henriques

Professor Examinador – Prof. Me Valter Luiz da Costa Junior

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família, que tanto esperou, acreditou e torceu por esta conquista. Em especial, agradeço aos meus pais, por se mostrarem sempre presentes, me apoiando, guiando e incentivando, sem nunca desistirem ou medirem esforços para que hoje eu pudesse estar aqui. Obrigada!

Aos amigos que aqui fiz e que pude viver momentos incríveis de alegria e até mesmo tristeza. Juntos, compartilhamos e contornamos inúmeros desafios, sempre aprendendo e crescendo com eles. Vocês foram essenciais.

A duas grandes amigas que tive o privilégio de poder compartilhar os melhores e os piores momentos durante estes quatro anos, Lais Gusso e Giovana Ribeiro. A vocês agradeço com todo o meu coração pela amizade e companheirismo nesta jornada, pelas inúmeras alegrias e tristezas compartilhadas e, principalmente, por estarem sempre comigo, mesmo estando longe, me apoiando e nunca me permitindo desistir. A amizade de vocês foi mais do que essencial nestes quatro anos e continuará sendo para toda a vida.

Aos Professores, que foram tão importantes para o meu desenvolvimento acadêmico, pessoal e profissional. Agradeço pela exigência com os estudos e por me fazerem compreender o real valor do conhecimento, não só para a realização profissional, mas também para a vida.

Em particular, agradeço à minha orientadora, Prof^a Dra. Dyana Alves Henriques, por toda paciência e dedicação na tarefa de me orientar, e que não só fez o papel de professora orientadora, mas também o de amiga e segunda mãe. Parabéns pela pessoa maravilhosa e pela excelente profissional que você é. Serei eternamente grata por tudo.

“O pessimista vê dificuldade em cada oportunidade; o otimista vê oportunidade em cada dificuldade”.

~ Winston Churchill

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGAU	Antígeno Austrália
ALT	<i>Alanine aminotransferase</i> Alanina aminotransferase
ANTI-VHC	Anticorpo contra vírus da hepatite C
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APRI	<i>Aspartate aminotransferase to platelet ratio index</i> Aspartato aminotransferase sobre plaquetas
AST	<i>Aspartate aminotransferase</i> Aspartato aminotransferase
CDNA	<i>Complementary dna</i> DNA complementar
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLDN	Claudina-1
DAAS	<i>Direct-acting antivirals</i> Antivirais de ação direta
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> Ácido desoxirribonucleico
EHM	<i>Extrahepatic manifestations</i> Manifestações extra-hepáticas
EHT	Elastografia hepática transitória
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EUA	Estados Unidos da América
GP 35	Glicoproteína E1
GP 70	Glicoproteína E2
HA	Hepatite A
HB	Hepatite B
HBSAG	<i>Hepatitis B surface antigen</i> Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HC	Hepatite C
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> Vírus da imunodeficiência

HLA	<i>Human leucocyte antigen</i> Antígeno leucocitário humano
HVR1	<i>Hypervariable region 1</i> Região hipervariável 1
ICTV	<i>International Committee on taxonomy of viruses</i> Comitê internacional de taxonomia de vírus
IFN	Interferon
IFN- α	Interferon alfa
IRES	<i>Internal ribosome entry site</i> Sítio de entrada do ribossomo
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> Lipoproteínas de baixa densidade
MC	<i>Mixed cryoglobulinemia</i> Crioglobulinemia mista
MG	Miligramas
ML	Mililitros
MU	Milhões de Unidade
NANB	<i>Hepatitis Non-A Non-B</i> Hepatite não-A não-B
NIH	Institutos Nacionais de Saúde
NS	<i>Nonstructural</i> Não estrutural
OCLN	Ocludina
ORF	<i>Open reading frame</i> Fase de leitura aberta
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> Reação em cadeia da polimerase
PEG	Polietilenoglicol
PEG-IFN	Interferon peguilado
qRT-PCR	PCR em tempo real
RBV	Ribavirina
RDRP	<i>RNA dependent RNA polymerase</i> RNA polimerase dependente de RNA
RE	Resolução Espontânea

RER	Retículo endoplasmático rugoso
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> Ácido ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse transcription-polymerase chain reaction</i> Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa
RVP	Resposta virológica precoce
RVR	Resposta virológica rápida
RVT	Resposta virológica tardia
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SNC	Sistema nervoso central
SR-B1	<i>Scavenger receptor class B type 1</i> Receptor <i>scavenger</i> classe B tipo I
SUS	Sistema Único de Saúde
SVR	<i>Sustained virologic response</i> Resposta virológica sustentada
UE	União Europeia
UI	Unidade internacional
UTR	<i>Untranslated region</i> Regiões não traduzidas
VHA	Vírus da hepatite A
VHC	Vírus da hepatite C
VHC-RNA	RNA do VHC
VHD	Vírus da hepatite D
10kb	10 <i>Kilobases</i> 10 Quilobases
40KDa	40 <i>Kilodaltons</i> 40 Quilodaltons
12KDa	12 <i>Kilodaltons</i> 12 Quilodaltons
µG	Microgramas
50nm	50 nanômetros

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.1	Objetivos Gerais	16
2.2	Objetivos Específicos	16
3.	METODOLOGIA	17
4.	DESENVOLVIMENTO	18
4.1	Histórico.....	18
4.2	Partícula viral	22
4.3	Ciclo reprodutivo	25
4.4	Variabilidade genética.....	26
4.5	História natural da doença	28
4.6	Manifestações extra-hepáticas	31
4.7	Epidemiologia	32
4.8	Diagnóstico	39
4.9	Tratamento.....	44
4.9.1	Indicações para o tratamento	60
4.9.2	Esquemas de administração.....	61
4.9.3	Monitoramento da eficácia terapêutica e de reinfecção.....	63
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXO A – ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS	77

RESUMO

As hepatites virais são responsáveis por mais de 1,4 milhões de óbitos por ano. Segundo dados da OMS, cerca de 328 milhões de pessoas vivem com a infecção crônica pelos vírus da hepatite B ou C, sendo este último responsável por, aproximadamente, 71 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo – o que corresponde a 1% da população mundial. A distribuição geográfica da doença é desigual, as regiões da Europa e do Mediterrâneo Oriental compreendem as áreas mais afetadas. No Brasil, o número de casos de hepatites virais ultrapassa 587.000. Destes, 200.839 são causados pelo vírus da hepatite C, vírus responsável pelo maior número de mortes relacionadas a esta doença. O vírus da hepatite C foi descoberto em 1989, por Houghton e colaboradores, anos após a descoberta das hepatites A, B e D. Este possui RNA fita simples positiva e divide-se em sete diferentes genótipos. A Hepatite C é caracterizada por uma inflamação hepática, podendo, em casos mais intensos e duradouros, acarretar no aparecimento de cirrose e carcinoma hepatocelular, não sendo incomuns sintomas extra-hepáticos. A infecção ocorre via parenteral ou sexual e divide-se em três fases: infecção aguda, infecção crônica e cirrose. O tratamento da hepatite C visa à supressão da replicação viral, para impedir a progressão da doença e consequentes complicações relacionadas; além de diminuir as chances de transmissão viral. Inicialmente, o tratamento era realizado apenas com a administração de IFN- α , que não proporcionava uma boa eficácia terapêutica e possuía inúmeros efeitos adversos. Após alguns estudos, a associação entre moléculas peguilladas de IFN- α e ribavirina foi preconizada como novo tratamento padrão; no entanto, os efeitos adversos e a baixa eficácia terapêutica ainda se mostravam presentes. A busca sucessiva por fármacos que atuassem de modo eficaz contra a doença levou a identificação de agentes capazes de atuar diretamente sobre as proteínas virais e impedir a replicação viral – os antivirais de ação direta. Duas gerações seguiram-se: a primeira, com fármacos que ainda necessitavam do combinado de interferon e ribavirina, levando a inúmeros efeitos adversos; e a segunda, que proporcionou diversas opções terapêuticas, todas livres de interferon, com eficácia elevada e mínimos efeitos adversos. Podendo alcançar até 100% de eficácia terapêutica, esta nova classe de fármacos proporciona a possibilidade de cura em todos os pacientes tratados.

Palavras-chave: 1. *Hepacivirus*; 2. Hepatite C – tratamento; 3. Hepatite C – diagnóstico; 4. Hepatite viral humana; 5. Prevalência.

ABSTRACT

The viral hepatitis is responsible for over 1,4 million deaths by year. According to data from the OMS, around 328 million people are living with the chronic infection by the viral hepatitis B or C, being the last responsible for, about, 71 million infected people around the world – which corresponds the 1% of world population. The geographical distribution of the disease is uneven, the region of Europe and Eastern Mediterranean comprises the most affected areas. In Brazil, the number of cases of viral hepatitis exceeds 587.000. Of these 200.839 are caused by hepatitis C that virus is responsible for the highest number of deaths related to this disease. The hepatitis C virus was discovered in 1989, by Houghton and contributors, years later than the discover of viral hepatitis A, B and D. This one has a positive single-stranded RNA and divides in seven different genotypes. The hepatitis C is characterized by a hepatic inflammation, being able to in more intense and longer cases, leads to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, being not uncommon extrahepatic symptoms. The infection occurs via parenteral or sexual and divides into three phases: acute infection, chronic infection and cirrhosis. The treatment of the hepatitis C aims to suppress the viral replication to prevent the disease's progression and consequent complications related; besides decreasing the chances of viral transmission. Initially, the treatment was made only with the administration of IFN- α , which not provided a good therapeutic efficiency and had innumerable adverse effects. After some studies, the association between pegylated molecules of INF- α , and ribavirin was preconized as a new standard treatment; however, the adverse effects and the therapeutic low efficiency were still present. The successive search for drugs that could act efficiently versus the disease led to the identification of agents that could act directly over the viral proteins and prevent the viral replication – the direct acting antivirals. Two generations were made: the first, with drugs that still needed be combined with interferon and ribavirin, leading to innumerable adverse effects; and the second, that provided various therapeutics options, all free of interferon, with elevated efficiency and minimum adverse effects. Being able to reach up to 100% of therapeutic efficiency, this new medicament class provides the possibility of cure in all of the treated patients.

Keywords: 1. *Hepacivirus*; 2. Hepatitis C – treatment; 3. Hepatitis C – diagnostic; 4. Human viral hepatitis; 5. Prevalence.

1. INTRODUÇÃO

Na metade da década de 1970, após caracterização e desenvolvimento de testes diagnósticos para os vírus da hepatite A e hepatite B, percebeu-se que um número significativo de casos de hepatite não estava relacionado a nenhum destes agentes infecciosos. Inicialmente, esta forma foi denominada como “hepatite não-A, não-B” (NANB), pelos membros dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) – denominação esta que permaneceu até a identificação do vírus, em 1989. Sua caracterização somente foi possível após o advento da tecnologia de DNA recombinante, com a qual Houghton e associados conseguiram clonar o agente putativo, denominando-o de “vírus da hepatite C” (BARTENSCHLAGER, 2000; WARD, 2014).

Após identificação, esse agente se tornou o foco de pesquisas intensivas, por possuir certo grau de severidade e distribuição mundial considerável, com aproximadamente 200 milhões de infectados. A ideia inicial era o desenvolvimento de vacinas e agentes terapêuticos; no entanto, devido à diversidade genética do vírus e a resposta imune relativamente fraca provocada pela infecção não foi possível o desenvolvimento de uma vacina que atuasse de modo eficaz (LAVANCHY, 1999; WARD, 2014; HPSC, 2016).

A hepatite C é uma doença caracterizada por inflamação hepática causada pelo vírus da hepatite C. Ocorre na maioria das pessoas que adquirem o vírus e, dependendo da intensidade e do tempo de duração, pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A doença divide-se em três estágios: infecção aguda, infecção crônica persistente e cirrose (CORRÊA, 2008; RIZZI, 2010).

O vírus da hepatite C é um vírus esférico e envelopado, com um diâmetro de, aproximadamente, 50 nanômetros, pertencente à família *Flaviviridae*. O seu genoma consiste em uma molécula de RNA fita simples positiva, com cerca de 9600 nucleotídeos, na qual inclui duas regiões não traduzidas nas extremidades 5' e 3' e uma única região codificadora (ORF). Esta ORF codifica uma poliproteína precursora de, aproximadamente, 3030 aminoácidos, que é clivada por proteases virais, gerando pelo menos dez diferentes proteínas estruturais e não estruturais – as quais são

responsáveis pela variabilidade genética do vírus (BARTENSCHLAGER; 2000; JARDIM, 2011).

Os principais genótipos identificados são numerados de 1 a 7 e subdivididos em diversos subtipos, referidos por letras minúsculas (por exemplo, 1a, 1b, 2a, 2b, etc), os quais apresentam localização geográfica variada e também estão relacionados com o modo de transmissão da doença. A ausência de um mecanismo de revisão de erros pode, ainda, resultar em diversas espécies mutantes dentro um mesmo indivíduo. A identificação destes genótipos e de suas respectivas variações foi essencial para o bom prognóstico e tratamento dos casos crônicos da doença (COUTINHO, 2012; WOLFF, 2007).

O tratamento da hepatite C tem como objetivo a supressão sustentada da replicação viral, de modo a impedir a progressão da doença. Desde a descoberta do vírus, o interferon foi a primeira e principal substância utilizada para o tratamento da infecção. Porém, o número de pacientes tratados que obtinham resposta virológica sustentada – significando *clearance* viral persistente e cura da infecção pelo vírus da hepatite C – era significativamente baixo e o número de efeitos adversos era de se considerar (STRAUSS, 2001; COUTINHO, 2012; WARD, 2014).

Mais tarde, com a introdução do interferon peguilado e a adição da ribavirina em regimes de tratamento, a probabilidade de remoção viral após quarenta e oito semanas de terapia aumentou para 50%, aproximadamente, entre os pacientes tratados. No entanto, os efeitos adversos e a baixa eficácia terapêutica se mantiveram, o que resultou na procrastinação do tratamento por muitos pacientes (STRAUSS, 2001; COUTINHO, 2012; WARD, 2014).

A ausência de uma vacina direcionou o foco das pesquisas para o desenvolvimento de fármacos que reduzissem, de modo eficaz, a carga viral. Estas pesquisas levaram a identificação de agentes que atuam diretamente sobre as proteínas não estruturais do vírus, interrompendo a replicação e montagem de novas partículas virais – os antivirais de ação direta - DAAs. Licenciado em 2011, a primeira geração destes agentes, quando combinados por vinte e quatro ou quarenta e oito semanas de interferon e ribavirina, elevou as taxas de cura para até 70%, embora não sem toxicidade (WARD, 2014).

Contudo, o tratamento para a hepatite C só melhorou, consideravelmente, em 2014, após o licenciamento da segunda geração de fármacos contra o VHC. Nesta, foram introduzidos três agentes que serviram como “escape” para o desenvolvimento de uma gama de fármacos mais eficazes em termos de eliminação viral, duração do tratamento e efeitos adversos (HOLMBERG, 2013; WARD, 2014).

Esses agentes foram o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase viral; simeprevir, um inibidor de protease de segunda geração; e daclatasvir, um inibidor da NS5A. A introdução destes novos agentes implicou na exclusão daqueles licenciados em 2011 – boceprevir e telaprevir. Isto devido às taxas de cura serem relativamente baixas, à grande quantidade de comprimidos ingeridos ao dia e as aplicações de IFN serem frequentes, assim como os efeitos adversos (HOLMBERG, 2013; WARD, 2014; CONITEC, 2018).

O advento dos DAAs marca uma nova era de fármacos contra o vírus da hepatite C, com regimes totalmente orais, sem necessitar do uso de interferon. Esta classe expandiu os alvos genéticos da terapia, ampliando a atividade dos fármacos contra os demais genótipos; além disso, também proporcionou um aumento na taxa de cura, elevando para até 100% dos casos tratados, e efeitos adversos mínimos, com diminuição da taxa de recidiva. Outro benefício que a terapia trouxe foi a capacidade de reverter os quadros de fibrose avançada e de cirrose compensada (HOLMBERG, 2013; WARD, 2014; CONITEC, 2018).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivos Gerais

Discorrer sobre os recentes avanços na terapia contra a hepatite causada pelo vírus da hepatite C, bem como ressaltar as melhorias no tratamento, comparando-se aos fármacos anteriormente utilizados.

2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar a fisiologia viral e os seus mecanismos fisiopatológicos;
- Abordar o quadro sintomatológico da hepatite C;
- Discutir sobre a epidemiologia da doença no Brasil e no mundo;
- Apresentar as principais estratégias diagnóstica usadas para a hepatite C.

3. METODOLOGIA

Levantamentos bibliográficos em bases de dados e bibliotecas virtuais foram utilizados para a execução deste trabalho. Foram utilizados o acervo oferecido pela Biblioteca Eletrônica Científica – Scielo –, a ferramenta de pesquisa oferecida pelo Google – Google Acadêmico –, e o PubMed, considerado um motor de busca livre à base de dados MEDLINE.

Como critério de inclusão de artigos foram indexados ao trabalho todos aqueles que abordavam os temas gerais sobre a Hepatite C, desde sua história até os dias atuais, incluindo o desenvolvimento da doença, epidemiologia e a evolução terapêutica. Artigos que apresentavam pesquisas clínicas sobre métodos terapêuticos, sendo esses escritos em inglês, espanhol, português e finlandês.

Como critérios de exclusão dos artigos, não foram indexados ao trabalho aqueles cujo tema abordava Hepatite C associada a outras doenças.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Histórico

A história das hepatites virais começa há mais de cinco mil anos, quando relatos de icterícia entre a população foram descritos na literatura chinesa. Surtos de icterícia também foram relatados na Babilônia, há mais de 2.500 anos, e nos escritos de Hipócrates, no século IV a.C (REUBEN, 2002; FONSECA, 2010).

As epidemias de icterícia ocorreram por séculos e foram marcantes nos períodos de guerras e momentos de catástrofes humanas, devido à piora das condições sócio-higiênicas locais. Estiveram presentes durante as Guerras da Sucessão Austríaca (1743), de Napoleão no Egito (1798), Franco-Prussiana (1870), Secessão Americana (1861-1865), atingindo mais de 40.000 soldados dos exércitos da União; e as duas Guerras Mundiais (primeira metade do século XX), com cerca de 16 milhões de casos de hepatite (REUBEN, 2002; FONSECA, 2010; SHERLOCK, 1984).

Em 1865, Virchow propôs o conceito da “icterícia catarral”, que sugeria a ideia de que uma inflamação na região da ampola hepatopancreática levasse a uma obstrução da drenagem biliar. O tratamento proposto e preconizado naquela época foi a drenagem biliar transducional, que perdurou por mais de duas décadas. Anos mais tarde, pesquisadores contrários a esta abordagem supuseram que a doença ocorreria primeiramente no fígado, tendo como causa um agente viral (SCHIFF, 1980; SHERLOCK, 1984).

Em 1885, foi documentada cientificamente a existência de uma forma de hepatite transmitida por via parenteral. Isto devido a uma epidemia ocorrida em Bremen, na Alemanha, em 1883, onde se observou o desenvolvimento de quadros de icterícia em 191 dos 1.289 trabalhadores que receberam a vacina contra a varíola, preparada a partir de linfa humana, entre dois a oito meses após a inoculação. Quando excluídas outras hipóteses, Ludman deduziu que a vacina seria a possível causa da doença, uma vez que nenhum caso foi detectado entre aqueles que não foram vacinados (SCHMID, 200; FONSECA, 2010).

Em 1909, novos casos de icterícia foram associados ao uso de medicações injetáveis, como as utilizadas no tratamento da sífilis e do diabetes. Nesta última foi associada tanto a inoculação da insulina como a coleta de sangue para dosagem glicêmica. A utilização de materiais descartáveis ainda não era preconizada (FLAUM, 1926; THOMAS, 2015).

A partir daí, seguiu-se um período de intensa pesquisa a respeito do tema. A grande quantidade de publicações deixava clara a existência de dois tipos de hepatites, que se supunha ter na origem um agente infeccioso, mas que apresentavam características clínicas completamente diferentes. Uma foi relacionada às icterícias que coincidiram com períodos de calamidade pública e social, com precariedade das condições higiênicas da população; e a outra, relacionada às icterícias desenvolvidas após processos envolvendo vias parenterais (THOMAS, 2015).

Os termos Hepatite A e B (HA e HB) só foram propostos em 1947, pelo pesquisador MacCallum, quando conduziu uma série de estudos envolvendo modelos experimentais humanos, na Inglaterra. Estes foram propostos para diferenciar a hepatite transmitida por via fecal-oral e a hepatite transmitida por via parenteral (THOMAS, 2015).

Em 1965, Baruch Blumberg publicou o artigo *A New Antigen in Leukemia*, que revelou a presença de um novo antígeno em soros de pacientes hemolíticos politransfundidos, denominado Antígeno Austrália (AgAU). Verificou-se, mais tarde, que o AgAU estava relacionado ao antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg). Este achado acabou sendo um marco no estudo das hepatites virais (BLUMBERG, 1965; ALMEIDA, 1971; FONSECA, 2010).

O VHB foi caracterizado como um vírus do tipo DNA e suas formas de transmissão foram intensamente estudadas, para o desenvolvimento de estratégias de prevenção. A primeira vacina contra o VHB foi registrada e licenciada em 1981, sendo, posteriormente, substituída em 1986 (THOMAS, 2015).

Em 1977, ao analisar uma biopsia hepática por imunofluorescência, Rizzeto e colaboradores identificaram um novo sistema antígeno/anticorpo diferente dos sistemas da Hepatite B, provisoriamente denominados de agente Delta e anticorpo

Anti-Delta. Verificou, ainda, que este agente era somente detectado em indivíduos HBsAg positivos, principalmente naqueles com formas graves da doença hepática (RIZZETTO, 1977; FONSECA, 2010).

Posteriormente, denominado “vírus da hepatite D” (VHD), este foi caracterizado como um vírus do tipo RNA dependente do VHB para a sua replicação – segmento de ácido nucleico com baixo peso molecular, denominado virusóide ou RNA satélite. A infecção pode ocorrer na fase aguda ou crônica da HB e pode levar ao agravamento da doença (FONSECA, 2010; THOMAS, 2015).

Em 1973, três pesquisadores americanos, Stephen Feinstone, Albert Kapikian e Robert Purcell, visualizaram, por microscopia eletrônica, a presença de partículas virais nas fezes de portadores da HA. Estes foram testados, demonstrando resposta sorológica para aquele antígeno. Segundo os pesquisadores, este achado sugeriu finalmente a etiologia da hepatite A (FONSECA, 2010).

Dois anos após a descoberta, Gravelle et al, em 1975, conduziram um experimento envolvendo a inoculação de concentrados de fezes, pertencentes a pacientes infectados pelo VHA, em chimpanzés. Mais tarde foram encontrados nas fezes dos chimpanzés partículas semelhantes às encontradas em 1973 por Feinstone e colaboradores (FONSECA, 2010).

Mesmo com as descobertas dos vírus da hepatite A, B e D, vários casos de hepatite pós-transfusional continuaram aparecendo. Algumas medidas foram implementadas a fim de se reduzir o número de casos deste tipo de hepatite. Os bancos de sangue passaram a utilizar somente o sangue de doadores voluntários, além de implementarem a detecção do HBsAg em todos os doadores (MOURA, 1990).

Apesar da nova política utilizada, os casos de hepatite continuaram ocorrendo entre 5 a 10% dos pacientes politransfundidos. Excluídos os vírus da hepatite A e B, decidiu-se chamar, em 1975, a doença de “Hepatite não-A, não-B” (NANB), o qual se manteve até a sua identificação, em 1989 (FEINSTONE, 1975; MOURA, 1990).

Vários estudos experimentais foram realizados em primatas até a descoberta do vírus da hepatite C (VHC). Estes estudos demonstraram a presença de um agente infeccioso de 50nm de diâmetro, revestido por um invólucro lipoproteico, genoma constituído de RNA e transmissível mediante sangue e hemoderivados. Inicialmente,

foi classificado como pertencente à família *Togaviridae*. No momento da descoberta, Daniel Bradley e colaboradores o nomearam de “agente de forma tubular” (BRADLEY, 1985; MOURA, 1990).

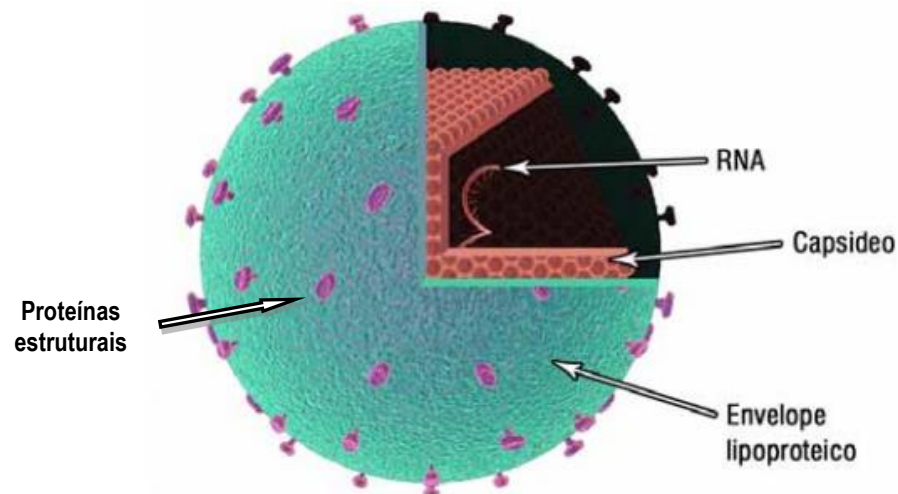
Em 1989, mediante sucessivos estudos de biologia molecular, Michel Houghton, Qui-Lim-Choo, George Kno e Daniel Bradley conseguiram, finalmente, sequenciar o genoma do VHC e junto desenvolver um teste sorológico para a detecção de anticorpos contra o vírus presente em indivíduos infectados (anti-VHC total). O desenvolvimento deste teste reduziu a quase zero a incidência da hepatite pós-transfusional (KUO, 1989; HOUGHTON, 2009).

4.2 Partícula viral

Atualmente, segundo o ICTV (2018), sabe-se que o VHC pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus*. Os vírus da Dengue e da Febre Amarela também pertencem a esta família, porém, diferem quanto ao gênero – *Flavivirus*. A espécie *Hepatovirus C* é dividida em sete genótipos e em mais de cinquenta subtipos (MOURA,1990; HOUGHTON, 2009).

A partícula viral (Figura 1) mede aproximadamente 50 nanômetros (50nm) e é constituída por um envelope, onde estão inseridas as glicoproteínas E1 e E2; um capsídeo proteico, formado por proteínas do core, e pelo genoma viral – uma molécula de RNA fita simples linear, com polaridade positiva, medindo cerca de 10 kilobases (10kb) (JARDIM, 2011).

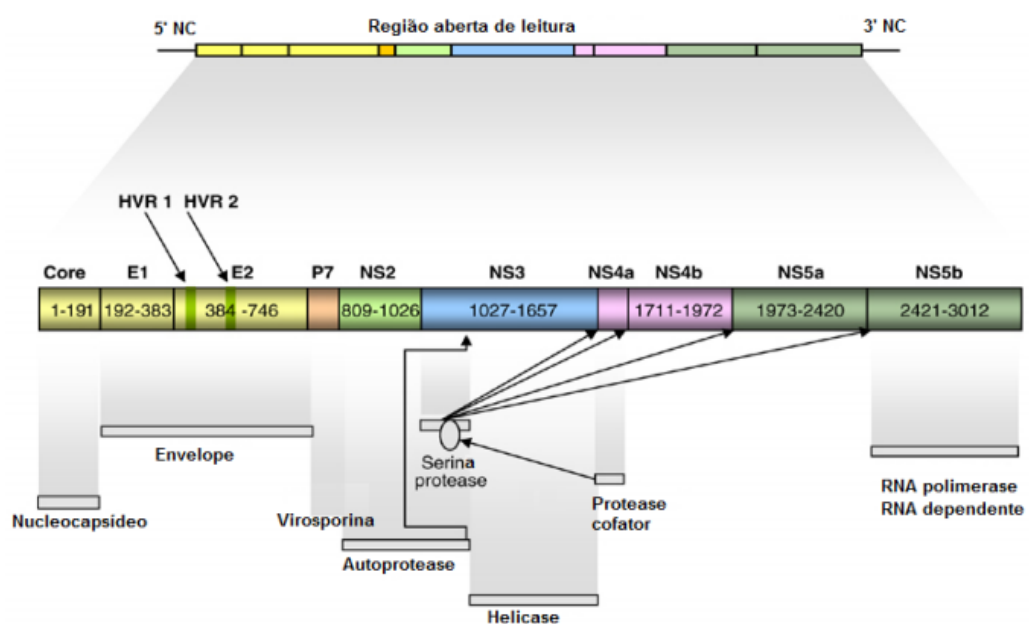
Figura 1 - Estrutura da partícula do vírus da hepatite C.



Fonte: (Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O genoma do vírus (Figura 2) consiste de uma única fase de leitura aberta (ORF), com duas regiões não traduzidas (UTR) nas extremidades 5' e 3'. A região 5'UTR possui seis domínios estruturais que formam uma alça (*stem loop*), dos quais os domínios I, III e IV formam o sítio de entrada do ribossomo (IRES), para a tradução do RNA. Quando traduzida, a ORF produz uma poliproteína com pouco mais de 3000 aminoácidos, que é clivada co- e pós-traducionalmente por proteases celulares e virais em dez produtos diferentes. A região amino-terminal codifica as proteínas estruturais do vírion: a proteína do core (p22) e as glicoproteínas E1 e E2 (gp35 e gp70, respectivamente). Na região seguinte, é traduzida uma proteína integral de membrana, a p7, na forma de hexâmeros. Em seguida, são codificadas as proteínas não estruturais (NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, que estão envolvidas nos processos de replicação viral (Quadro 1), atuando como helicase, protease e como RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). A região 3'UTR apresenta uma estrutura tripartida composta por uma sequência variável, seguida por uma cauda poli U (polipirimidina) e por uma sequência conservada (BARTENSCHLAGER, 2000; JARDIM, 2011).

Figura 2 - Representação esquemática da organização genômica do vírus da hepatite C.



Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

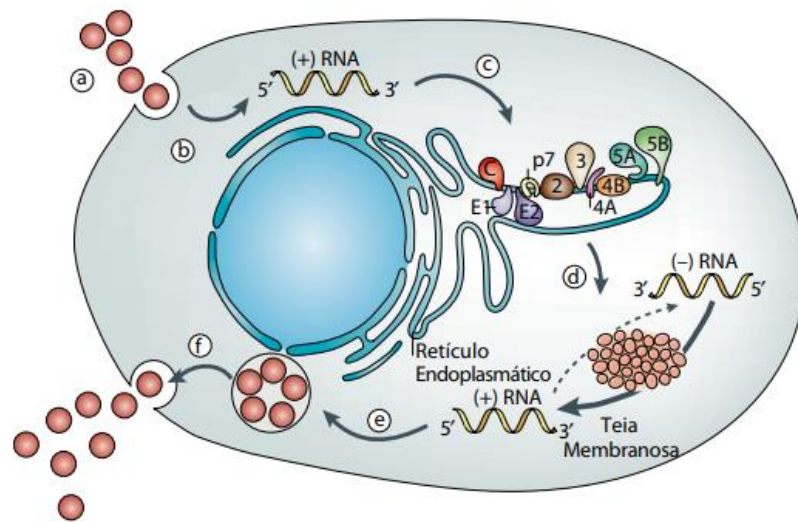
Quadro 1 – Distribuição das proteínas virais e suas respectivas funções.

Proteínas virais	Funções
Proteína do core	Formação do nucleocapsídeo.
Glicoproteínas E1 e E2	Ligação e fusão com o receptor celular.
Proteína integral p7	Maturação e liberação das partículas virais, por atuar como um canal iônico.
Autoprotease NS2-3	Clivagem da ligação entre as proteínas NS2 e NS3.
Protease NS3	Clivagem das ligações entre as proteínas NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B.
Proteína NS4A	Cofator para a protease NS3.
Proteína NS4B	Formação de membrana para a replicação e montagem viral.
Fosfoproteína NS5A	Replicação de RNA.
Proteína NS5B	RNA polimerase dependente de RNA.

4.3 Ciclo reprodutivo

A estratégia de replicação do VHC se assemelha à de outros vírus de RNA com polaridade positiva e ocorre no citoplasma da célula. Após a infecção, o vírus se liga a superfície dos hepatócitos, estabelecendo uma interação entre as proteínas do envelope viral e os receptores celulares (Figura 3) (JARDIM, 2011; COUTINHO, 2012).

Figura 3 - Ciclo reprodutivo do vírus da hepatite C.



(a) Contato e internalização do vírion na célula; (b) liberação do RNA viral no citoplasma; (c) tradução mediada por IRES e processamento da poliproteína viral; (d) replicação do RNA viral; (e) empacotamento do RNA viral e montagem da partícula; (f) maturação do vírion e liberação. Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A adsorção inicial aos receptores celulares envolve a região HVR1 da proteína de envelope E2 com o auxílio das glicosaminoglicanas expressas na superfície dos hepatócitos. A proteína E2 possui sítios de ligação para proteína de membrana CD81, encontrada em diversos tipos de célula, dentre os quais, hepatócitos e linfócitos B. A proteína de membrana CD81, juntamente com o receptor *scavenger* classe B tipo I (SR-BI ou SR-B1) e as moléculas da junção de oclusão, claudina-1 (CLDN) e ocludina (OCLN), são consideradas os principais receptores que possibilitam a entrada do VHC

nas células. Além disso, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) também já foram descritas como fatores de ligação inicial do vírus (SANTOS, 2015).

Após a adsorção, o VHC é internalizado na célula via endocitose pH-dependente mediado por clatrina, liberando o seu genoma no citoplasma. O RNA de polaridade positiva é, então, dirigido ao retículo endoplasmático rugoso (RER), onde se ligará por meio da sequência IRES, presente na porção 5' não traduzida. A tradução do genoma viral produz a poliproteína do VHC, que será clivada por proteases virais e celulares para gerar as diferentes proteínas do vírus (SANTOS, 2016).

O processamento da poliproteína ocorre em uma “teia membranosa” – complexo replicativo que contém o RNA do VHC e pequenas vesículas envolvidas por uma matriz membranosa intimamente associada ao RER. A teia membranosa é produzida pela proteína NS4B e serve de local para a replicação do RNA, onde a fita positiva servirá de molde para a síntese de uma fita negativa complementar pela ação da enzima NS5B. Esta fita, por sua vez, servirá de molde para a síntese da nova fita de RNA de polaridade positiva (SANTOS, 2016).

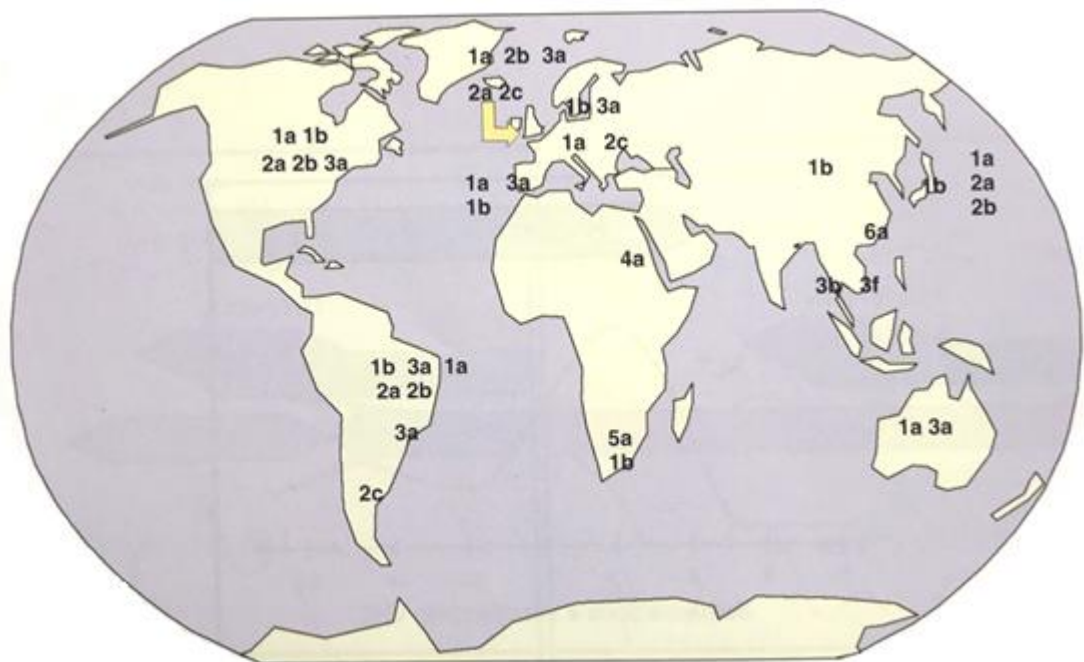
O fato de a RdRp não possuir mecanismos de revisão de erros (*proofreading*) reflete em uma taxa de, aproximadamente, 10^{-3} mutações por genoma a cada ciclo de replicação. Disto resulta uma enorme heterogeneidade viral em cada paciente, responsável pela existência das *quasispecies*. As novas fitas de RNA positivas são traduzidas em novas poliproteínas virais ou são direcionadas para a montagem de novas partículas infecciosas (SANTOS, 2015; GARCIA, 2016).

4.4 Variabilidade genética

A análise filogenética das sequências genômicas demonstrou a existência de pelo menos sete grupos geneticamente distintos (genótipos 1 a 7), sendo cada um subdividido em subtipos identificados por letras minúsculas (por exemplo, 1a, 1b, 2a, 2b, etc); isto devido a variabilidade genômica em uma pequena região da NS5B. Estes apresentam, ainda, distribuição geográfica variada (STRAUSS, 2001; JARDIM, 2011).

Os genótipos 1, 2 e 3 apresentam distribuição mundial, mas com pequenas diferenças na prevalência entre as áreas geográficas. O genótipo 1 é o mais prevalente e a sua frequência varia em torno de 40 a 80%, dependendo da região. O genótipo 4 possui maior prevalência no Norte da África e no Oriente Médio, apresentando-se endêmico no Egito. Já o genótipo 5 é mais encontrado no Sul da África, particularmente o subtipo 5a, e o genótipo 6, na Ásia, principalmente em Hong Kong. Até o presente momento, somente um caso de infecção pelo genótipo 7 foi relatado. Isto ocorreu em 2014, no Canadá, em um imigrante da África Central. No Brasil, o padrão de distribuição dos genótipos segue o padrão mundial, sendo o genótipo 1 o mais prevalente (65%), seguido do genótipo 3 (30%), genótipo 2 (4%) e outros (1%) (Figura 4) (JARDIM, 2011; COUTINHO, 2012; MALACRIDA, 2016).

Figura 4 - Distribuição geográfica dos genótipos do VHC.



Fonte: (FERREIRA, 2001).

Devido à alta pressão da resposta imune e ao fato de a RdRp não possuir atividade de *proofreading*, conforme novos vírions são formados, alguns acabam sofrendo pequenas mutações, formando grupos virais geneticamente distintos, chamados *quasispecies* – versões genéticas ligeiramente diferentes do VHC dentro de um mesmo indivíduo. A taxa de mutação do VHC é de aproximadamente $1,5 - 2,0 \times 10^{-3}$ substituições de bases, por sítio do genoma, por ano (BUKH, 1995; JARDIM, 2011; COUTINHO, 2012).

4.5 História natural da doença

A hepatite C (HC) é uma doença caracterizada por inflamação hepática causada pelo vírus da hepatite C. Ocorre na maioria das pessoas que adquirem o vírus e, dependendo da intensidade e do tempo de duração, pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). A doença divide-se em três estágios: infecção aguda, infecção crônica persistente e cirrose (CORRÊA, 2008; RIZZI, 2010).

A fase aguda da HC é definida como os primeiros seis meses após a exposição ao vírus, mas pode prolongar-se em pessoas com níveis flutuantes das enzimas hepáticas e da carga viral. A viremia é o primeiro sinal detectável da infecção. Aparece dentro de uma a três semanas, após a exposição, e apresenta uma duração de quatro a seis meses nos indivíduos com infecção aguda e mais de dez anos naqueles com infecção crônica (CORRÊA, 2008; SHARMA, 2014; LOPES, 2015).

A infecção aguda caracteriza-se pela presença do RNA viral no soro, pelo aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e pela soroconversão com o aparecimento de anticorpos anti-VHC. É dificilmente diagnosticada, uma vez que apenas 10 a 20% dos indivíduos infectados apresentam manifestações clínicas. Estas se iniciam a partir da sétima semana, concomitante ao aumento das transaminases, e prolongam-se até a décima segunda semana, após a exposição ao vírus. Os sinais e sintomas apresentados são típicos de doença hepática, mas inespecíficos para o diagnóstico de HC aguda: fadiga, mialgia, febre, náusea, icterícia, colúria, dor abdominal e anorexia. Os indivíduos sintomáticos na fase aguda possuem menor probabilidade de progressão para a fase

crônica, comparativamente aos assintomáticos. Isto parece estar associada a forte imunidade celular contra a infecção viral (COUTINHO, 2012; LOPES, 2015).

A carga viral e a diversidade de *quasispecies* são fatores importantes na progressão da doença. Alguns indivíduos eliminam espontaneamente o vírus durante a fase aguda da infecção – isto é chamado de Resolução Espontânea (RE). Ocorre numa porcentagem de 15 a 40% dos indivíduos infectados e caracteriza-se pela ausência do RNA viral no soro em um intervalo de três a seis meses após a infecção (COUTINHO, 2012; LOPES, 2015).

A maioria dos indivíduos infectados (85%) evolui para a cronicidade. A HC crônica define-se pela persistência do RNA viral por mais de seis meses após a transmissão vírica. Uma vez estabelecida, a RE é rara, e a doença é letal somente quando culmina em cirrose. O curso individual da doença é altamente variável. Normalmente, esta fase apresenta-se assintomática até o desenvolvimento da doença hepática avançada, mas alguns pacientes podem relatar sintomas, como desconforto abdominal, náusea, fadiga, mialgia, artralgia ou perda de peso. No entanto, estas manifestações clínicas não são características e não estão associados à gravidade da lesão hepática (STRAUSS, 2001; MAASOUMY, 2012; LOPES, 2015).

A maior preocupação para os indivíduos com HC crônica é a evolução da doença para fibrose ao longo dos anos, culminando em cirrose. Este é um processo lento, podendo levar anos ou décadas. A fibrose é caracterizada pela deposição de matriz extracelular no tecido, levando a alterações da arquitetura e da microcirculação hepática, que resultam na falência do órgão. Ocorre devido ao reconhecimento imunológico e subsequente destruição das células infectadas. Por ser um processo contínuo e ineficiente, em termos de eliminação total do vírus, o processo inflamatório constitui o principal fator responsável pela fibrogênese. A cirrose é a lesão histológica mais avançada do fígado, que antecede a insuficiência hepática e o CHC (STRAUSS, 2001; LOPES, 2015).

Em média, cerca de 10 a 20% dos doentes com HC crônica evoluem para cirrose após vinte a trinta anos de infecção. Esta apresenta uma fase inicial de doença compensada e outra, mais tardia, de doença descompensada, em que surgem as complicações da doença hepática: ascite, rotura de varizes esofágicas, icterícia, peritonite bacteriana espontânea, encefalite hepática e CHC. Uma vez estabelecida a

cirrose, a taxa de descompensação é de 3 a 6% ao ano. Após a primeira descompensação, a mortalidade aumenta para 18% no ano seguinte, e a taxa de sobrevida em cinco anos passa para 50%. Já os pacientes com cirrose compensada apresentam sobrevida equivalente a 96%, 91% e 79% aos 3, 5 e 10 anos, respectivamente (SEEFF, 2002; ANJO, 2014; LOPES, 2015).

O CHC é uma neoplasia maligna primária do fígado, ou seja, uma neoplasia derivada das principais células hepáticas – os hepatócitos. Constitui a sexta neoplasia mais comum no mundo e a terceira causa de morte relacionada ao câncer. É diagnosticado em mais de meio milhão de pessoas em todo o mundo, causando cerca de 600.000 mortes por ano. A epidemia global do VHC contribui significativamente para o aumento destes números. Em geral, o vírus é responsável por aproximadamente 25% dos casos de CHC em todo o mundo, com alta prevalência na Ásia (GOMAA, 2008; MAASOUMY, 2012; LOPES, 2015; VIGANO, 2016).

A constante inflamação e regeneração dos hepatócitos na fase crônica da infecção junto a subsequente progressão para cirrose constituem o principal fator para o desenvolvimento da doença, que pode levar, em média, cerca de vinte a trinta anos, após a infecção pelo vírus. A maioria dos casos de CHC (80%) ocorre em doentes cirróticos, principalmente naqueles com fibrose avançada. O risco de desenvolvimento do CHC nestes doentes é de 1 a 5% ao ano e as estimativas do risco global em cinco anos situam-se entre 7 a 30%. No entanto, o carcinoma também pode ser detectado em paciente que ainda não desenvolveram a cirrose hepática. O CHC possui alto índice de óbito após o início dos sintomas, mais comumente icterícia e/ou ascite. Quando já detectado na fase sintomática, a expectativa de vida média do paciente chega a ser inferior a um mês, com tratamentos limitados e pouco efetivos (MAASOUMY, 2012; GOMES, 2013; ANJO, 2014; LOPES, 2015; MOREIRA, 2016).

4.6 Manifestações extra-hepáticas

Além das doenças hepáticas, a infecção crônica pelo VHC pode, também, levar ao desenvolvimento de uma gama de manifestações extra-hepáticas (EHM). Cerca de 40 a 74% dos pacientes com infecção pelo VHC desenvolvem pelo menos uma EHM durante a vida. Estas podem ser a principal manifestação clínica da infecção pelo vírus e podem determinar o prognóstico geral da doença. O principal distúrbio relacionado à infecção é a crioglobulinemia mista (MC). A MC caracteriza-se pela presença de crioglobulinas no sangue – imunoglobulinas que precipitam a temperaturas inferiores a 37°C. No geral, as MC podem estar presentes entre 20 a 55% dos indivíduos infectados pelo VHC (ZIGNEGO, 2007; MAASOUMY, 2012).

A presença do VHC parece também estar relacionada ao aparecimento de diabetes do tipo 2, devido à alta resistência à insulina. Uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias e presença de esteatose, causadas pelo vírus, podem também estar relacionadas ao desenvolvimento da doença. Observa-se que após a erradicação bem-sucedida do vírus, o metabolismo da insulina volta ao normal. A resistência à insulina tem um impacto considerável no curso natural da infecção crônica, levando à progressão mais rápida da fibrose hepática e à maior prevalência de CHC (SIMÓ, 2006; ZIGNEGO, 2007; PATTULLO, 2010; MAASOUMY, 2012).

Pacientes com infecção crônica pelo VHC apresentam níveis séricos de colesterol e triglicerídeos diminuídos. Entretanto, existem alguns dados que indicam uma taxa aumentada de doenças coronarianas nestes mesmos pacientes. Durante a infecção, várias manifestações crônicas de doenças tireoidianas podem ser observadas, como hipo ou hipertireoidismo, tiroidite de Hashimoto ou a presença de autoanticorpos na ausência de outras manifestações, apresentando-se elevada a prevalência em indivíduos infectados, quando comparados com indivíduos não infectados (ISHIZAKA, 2002; ZIGNEGO, 2007; MOSTAFA, 2010; MAASOUMY, 2012).

Outro importante EHM é o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Cerca de 20 a 80% dos pacientes com a infecção crônica desenvolvem fadiga em algum momento, independente do grau de dano hepático, da carga viral ou da

presença de distúrbio autoimune concomitante. Fadiga, muitas vezes, é a queixa predominante dos pacientes e reduz a qualidade de vida em grande medida. Os pacientes também podem desenvolver depressão ou comprometimento cognitivo geral, independentemente do estágio da doença hepática, que pode estar ligada à neuroinflamação induzida pelo VHC e à disfunção cerebral (WEISSENBORN, 2004; MAASOUMY, 2012).

4.7 Epidemiologia

As hepatites virais constituem um enorme desafio à saúde pública em todo o mundo, sendo responsáveis por cerca de 1,4 milhões de óbitos anuais, como consequência de suas formas agudas graves, complicações das formas crônicas descompensadas – como a cirrose – (720.000 mortes) ou por CHC (470.000 mortes). Este número representa um aumento de 22% na mortalidade desde 2000 (MINISTERIO DA SAUDE, 2017).

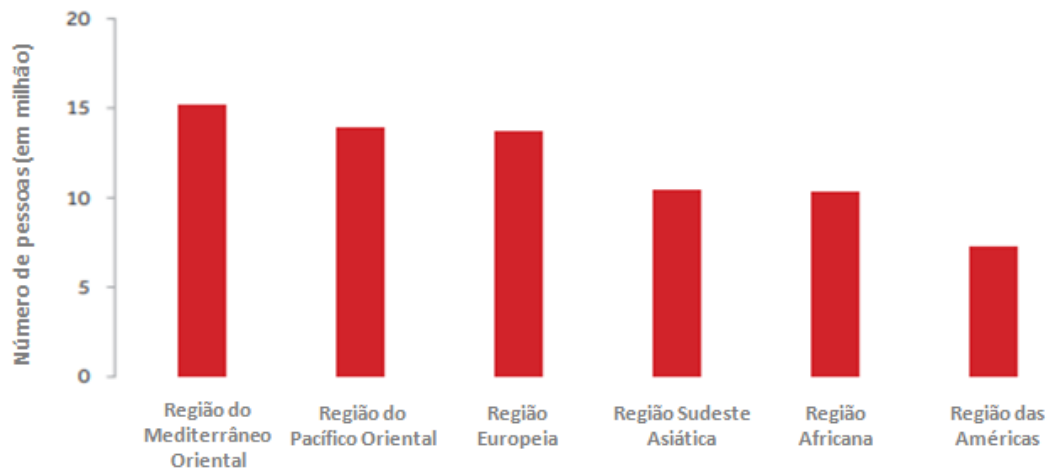
Novos dados liberados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) revelavam que cerca de 328 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com a infecção crônica causada pelos vírus da hepatite B ou C, sendo que a maioria não possui acesso aos testes e tratamentos que salvam suas vidas. Como resultado, milhões de pessoas correm o risco de progressão da doença hepática crônica, câncer e morte (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A OMS também relata que, só em 2015, foram registrados 1,75 milhões de novos casos de HC no mundo, elevando o total global de pessoas infectadas pelo VHC para 71 milhões. Isto representa 1% da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A infecção pelo VHC é distribuída de forma desigual no mundo (Gráfico 1). As regiões Europeia e Mediterrâneo Oriental representam as áreas mais afetadas, tendo o uso de drogas injetáveis como a principal fonte de transmissão. Entretanto, existem variações na prevalência entre e dentro dos países. Nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, após muitos anos de diminuição, a incidência de infecção pelo VHC dobrou entre os anos 2010 e 2014. O número de casos relatados de HC aguda

entre as pessoas que relatavam o uso de drogas injetáveis aumentou, particularmente nas áreas rurais (SHARMA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Gráfico 1 - Prevalência de infecções por VHC na população mundial por região.



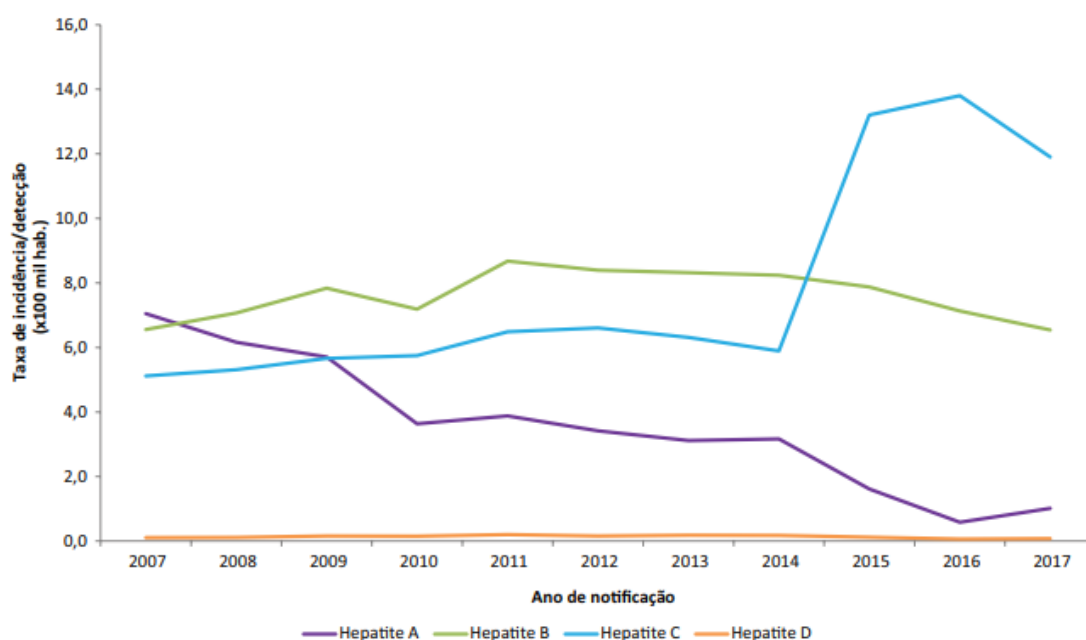
Fonte: (adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A transmissão do VHC também foi relatada na Europa, Austrália e nos EUA entre homens homossexuais infectados pelo HIV (6,4%). A reinfecção foi relatada mesmo entre os homossexuais infectados pelo HIV que foram tratados com sucesso para a HC. Ainda não há estimativas disponíveis para quantificar o quanto essa questão emergente contribui para a transmissão global do VHC (SHARMA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Para determinar a susceptibilidade de aumento ou diminuição do número de pessoas infectadas, o número de novas infecções pelo VHC precisa ser comparado com o número de pessoas que morreram e que estão curadas. Como em 2015 o número estimado de pessoas recém-infectadas (1,75 milhões) excedeu o número estimado de pessoas que morreram da infecção em estágio final (399.000) e de pessoas que foram curadas (843.000), a pandemia pode continuar expandindo-se em magnitude, na ausência de intervenções ampliadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, entre os anos de 1999 a 2017, data da última atualização, o SINAN notificou mais de 587.000 casos confirmados de hepatites virais, das quais 164.892 (28,0%) são referentes aos casos de HA, 218.257 (37,1%) de HB, 200.839 (34,2%) de HC e 3.833 (0,7%) de HD (Gráfico 2) (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

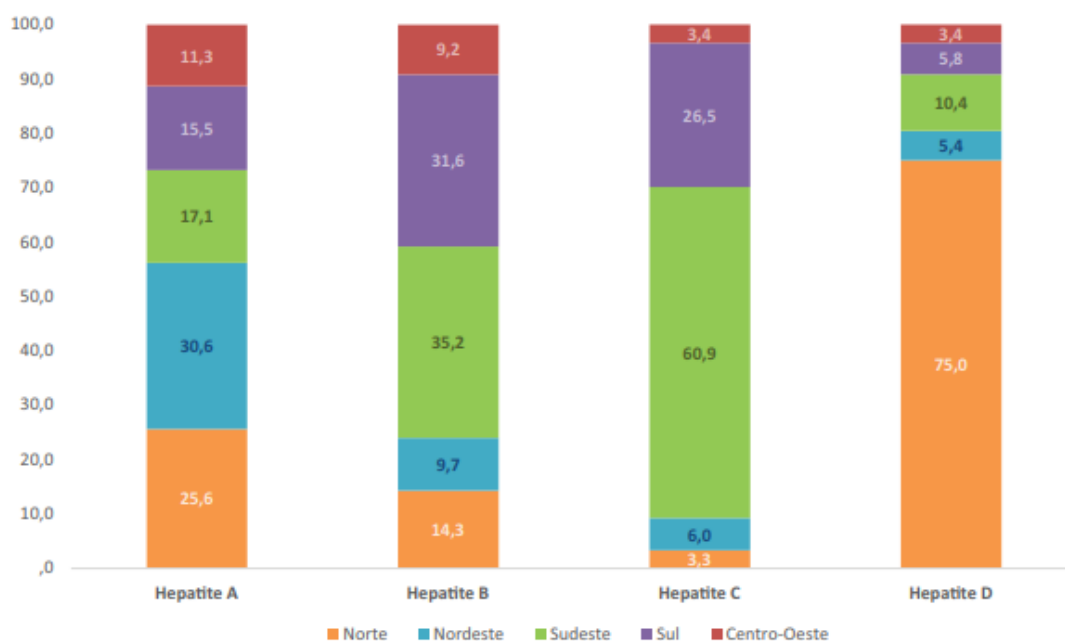
Gráfico 2 - Taxa de incidência/detecção de hepatites virais segundo agente etiológico e ano de notificação. Brasil, 2007 a 2017.



Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A distribuição desses casos varia entre as regiões brasileiras: a região Nordeste concentra a maior proporção das infecções pelo vírus A (30,6%). Na região Sudeste concentram-se as maiores proporções dos vírus B e C, com 32,2% e 60,9%, respectivamente. Já a região Norte acumula 75,0% do total de casos de HD (Gráfico 3) (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

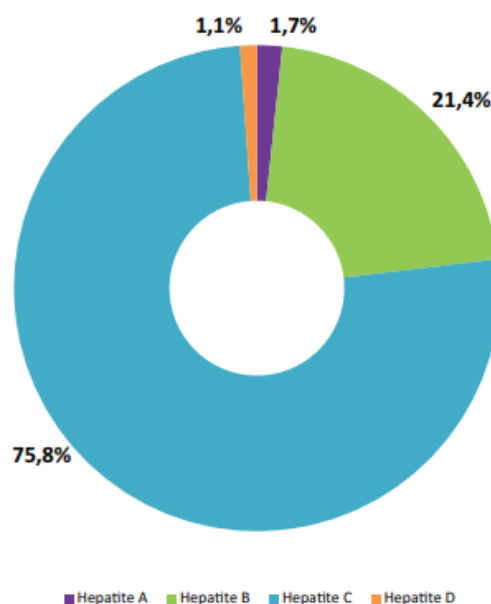
Gráfico 3 - Proporção dos casos de hepatites virais notificados segundo regiões. Brasil, 1999 a 2017.



Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Dados do Boletim Epidemiológico, liberado pelo Ministério da Saúde (2018), revelam que os óbitos por HC representam a maior causa de morte entre as hepatites virais no Brasil. Evidenciam, também, que o número de mortes vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões. Entre os anos 2000 e 2016 foram identificados 50.179 óbitos relacionados à HC (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição dos óbitos associados às hepatites virais segundo agente etiológico. Brasil, 2000 a 2016.



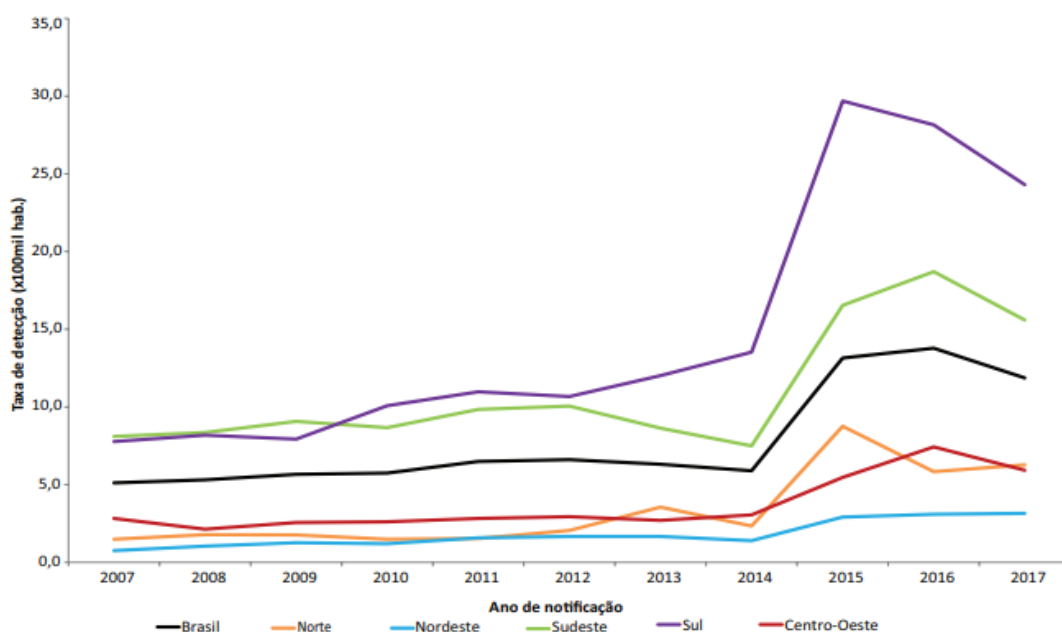
Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Analisando a distribuição dos casos de HC com anti-VHC e VHC-RNA por regiões, observa-se que 63,2% ocorrem no Sudeste, 25,2% no Sul, 5,9% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte. Quanto à forma clínica da doença, a maior parte da população infectada encontra-se no estágio crônico, segundo o SINAN (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Em 2016, a taxa de detecção da região Sul foi a maior, com 12,0 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (9,6), Centro-Oeste (3,9), Nordeste (1,6) e Norte (1,0). Até 2014 eram considerados casos confirmados de HC aqueles que apresentavam ambos os testes anti-HCV e HCV-RNA reagentes; em 2015, passaram a ser considerados casos confirmados de HC aqueles que apresentam pelo menos um dos dois testes reagentes (Gráfico 5) (MINISTERIO DA SAUDE, 2017).

Com isso, pôde-se observar uma tendência de elevação na taxa de detecção em todas as regiões a partir de 2015, quando a definição de caso se tornou mais sensível (MINISTERIO DA SAUDE, 2017).

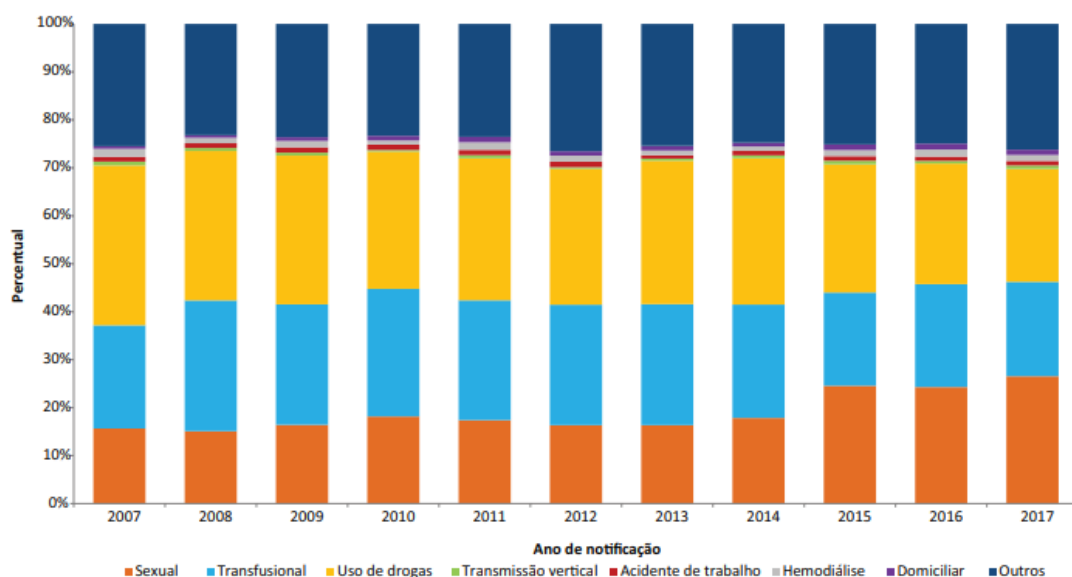
Gráfico 5 - Taxa de detecção de casos de HC segundo região de residência e ano de notificação. Brasil, 2007 a 2017.



Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Em relação a provável fonte ou mecanismo de infecção, verificou-se que o maior percentual foi relacionado ao uso de drogas (13,2%), seguido de transfusão sanguínea (11,4%) e de relação sexual desprotegida (8,9%) (Gráfico 6). Em 2017, a proporção de infecções por via sexual (9,2%) foi superior ao percentual de infecções relacionadas ao uso de drogas (8,1%) e transfusão sanguínea (6,8%) (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Gráfico 6 - Proporção de casos de HC segundo provável fonte ou mecanismo de infecção e ano de notificação. Brasil, 2007 a 2017.



Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Dentre o total de casos confirmados entre 2007 e 2016 (149.537), 9,8% apresentam coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), no entanto, este percentual vem caindo ao longo dos últimos anos, passando de 14,4%, em 2007, para 9,3%, em 2016 (MINISTERIO DA SAUDE, 2017).

4.8 Diagnóstico

A identificação do VHC e o sequenciamento do seu genoma possibilitaram o desenvolvimento de imunoenaios e testes moleculares para o diagnóstico da HC. O teste sorológico, rotineiramente utilizado desde o início dos anos 1990, é um teste de imunoabsorção enzimática (ELISA) com alta sensibilidade e especificidade para a detecção de anticorpos anti-VHC. Os testes podem ser de primeira, segunda ou terceira geração (ELISA I, II e III) (Tabela 1). No entanto, sua utilidade acaba sendo reduzida devido à ausência de anticorpos nos primeiros meses da infecção, aparecendo somente após sete a oito semanas à exposição viral (GRETCH, 1997; BRANDÃO, 2001; STRAUSS, 2001).

Esse fato acaba dificultando o diagnóstico ainda na fase aguda da doença ou, até mesmo, falseando um resultado negativo em doadores de sangue infectados. Caso o paciente já esteja na fase crônica, o teste é de extrema utilidade, principalmente quando houver alterações das transaminases e epidemiologia sugestiva de infecção pelo vírus. Um segundo teste pode ser realizado para a confirmação de resultados positivos, caso haja a suspeita de um resultado falso-positivo. Este pode ser um *Imunoblot*, como o RIBA ou o INNOLIA, quando a pessoa não apresentar qualquer fator de risco para a infecção viral (GRETCH, 1997; BRANDÃO, 2001; STRAUSS, 2001).

Tabela 1 - Proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos empregados aos testes para pesquisa de anticorpos contra o VHC.

Antígeno (região do genoma)	ELISA I	RIBA I	ELISA II	RIBA II	ELISA III	RIBA III
5-1-1 (NS4)		x		x		
c100-3 (NS3-4)	x	x	x	x		x
c33-c (NS3)			x	x		x
c200 (fusão c100-3/c33-c)			x		x	
c22-3 (core)			x	x	x	x
NS5					x	x

Fonte: (GRETCH, 1997).

As técnicas de biologia molecular para a detecção direta do RNA viral, embora menos acessíveis, tornaram-se necessárias para a confirmação diagnóstica. Estas são particularmente úteis para a detecção da viremia, quando em exposições recentes ao vírus, fases iniciais da doença aguda e em pacientes imunossuprimidos ou com valores de aminotransferases normais.

O padrão ouro para o diagnóstico de infecção pelo VHC é a determinação do seu RNA por meio da Reação em Cadeia da Polimerase com a enzima Transcriptase Reversa (*reverse transcription-polymerase chain reaction* – RT-PCR), que catalisa a síntese de uma molécula de DNA complementar (cDNA) a partir do RNA viral. Posteriormente, utiliza-se a PCR convencional para a amplificação deste cDNA e geração de cópias suficientes para a identificação em gel de agarose.

Entretanto, essa técnica consiste em um método qualitativo, ou seja, informa somente a presença, ou não, do RNA viral na amostra, liberando apenas resultados positivos ou negativos. Vale lembrar que um resultado de PCR negativo não exclui a possibilidade de menores níveis de RNA, com a carga ainda indetectável, ou o sequestro do vírus em outros locais (MEDINA, 1995; GRETCH, 1997; BRANDÃO, 2001; STRAUSS, 2001).

O nível de RNA do VHC (carga viral) na circulação reflete as taxas de replicação viral e de eliminação do vírus pelo hospedeiro. Para a quantificação destes níveis são utilizadas duas técnicas da biologia molecular: uma baseada na amplificação do alvo, por PCR quantitativo, e a outra, na amplificação do sinal, por ensaio de DNA ramificado. Estas são principalmente utilizadas para a determinação do esquema e da duração terapêutica – com base no genótipo e na carga viral apresentada pelo paciente –, além do monitoramento da resposta terapêutica ou do acompanhamento de casos não tratados (GRETCH, 1997; BRANDÃO, 2001; STRAUSS, 2001).

O método de amplificação do alvo utiliza o sistema de detecção em tempo real (qRT-PCR), que quantifica os produtos gerados a cada ciclo da reação, por excitação de fluorocromos marcados em sondas sequência-específica ou primers. No método de DNA ramificado, quando presente na amostra, o ácido nucleico do agente infeccioso é capturado por sondas, hibridizado com fitas de DNA que possuem inúmeras ramificações e revelado pelo sistema indicador, composto por oligonucleotídeos complementares conjugados à enzima e com atuação sobre um

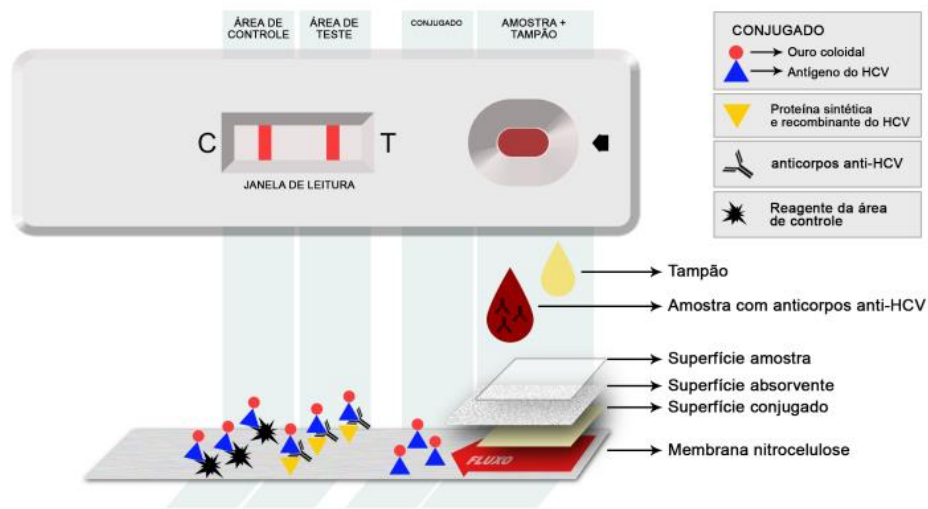
substrato quimioluminescente. Sendo, assim, o RNA do VHC detectado em concentrações fisiológicas (MEDINA, 1995; GRETCH, 1997; BRANDÃO, 2001; OLIVEIRA, 2012).

Comparado à PCR, o teste de DNA ramificado é menos sensível, sendo necessária a utilização da PCR em todas as amostras de DNA amplificado negativas, para descartar a possibilidade de baixa viremia (MEDINA, 1995; GRETCH, 1997; BRANDÃO, 2001; OLIVEIRA, 2012).

Outro método, desenvolvido mais recentemente, foi o teste rápido para o VHC – Imuno-Rápido ou Alere. Este teste baseia-se no método de imunocromatografia de fluxo lateral, que possibilita a detecção do anticorpo anti-VHC no soro ou no sangue total, sendo assim, um método de diagnóstico qualitativo. O teste utiliza proteínas sintéticas e recombinantes do vírus, imobilizadas em uma membrana de nitrocelulose para a identificação seletiva do anticorpo decorrente da amostra inserida. Esta amostra é misturada com uma solução diluente e dispensada sobre o poço indicado por uma seta, que, por capilaridade, irá migrar ao longo da membrana imobilizada com as proteínas (BRASIL, 2018).

O teste será positivo caso a amostra apresente o anticorpo anti-VHC, e este se ligue ao conjugado impregnado na membrana, o qual é formado por antígenos e pelo ouro coloidal – nanopartículas de ouro que atuam como um revelador, devido a capacidade de mudarem de cor durante a reação, passando da cor amarela para a vermelha. Os anticorpos ligados ao conjugado fluem pela membrana do dispositivo até a área de Teste (T), onde serão capturados pelos antígenos presentes nesta região, produzindo uma linha rosa e indicando a positividade do teste. Os conjugados que não se ligaram na área T continuam a fluir e se ligam aos reagentes imobilizados na área de Controle (C), que também produzirá uma linha rosa, demonstrando que os reagentes do teste estão funcionando adequadamente (BRASIL, 2018).

Figura 5. Princípio imunológico do teste rápido para a hepatite C.

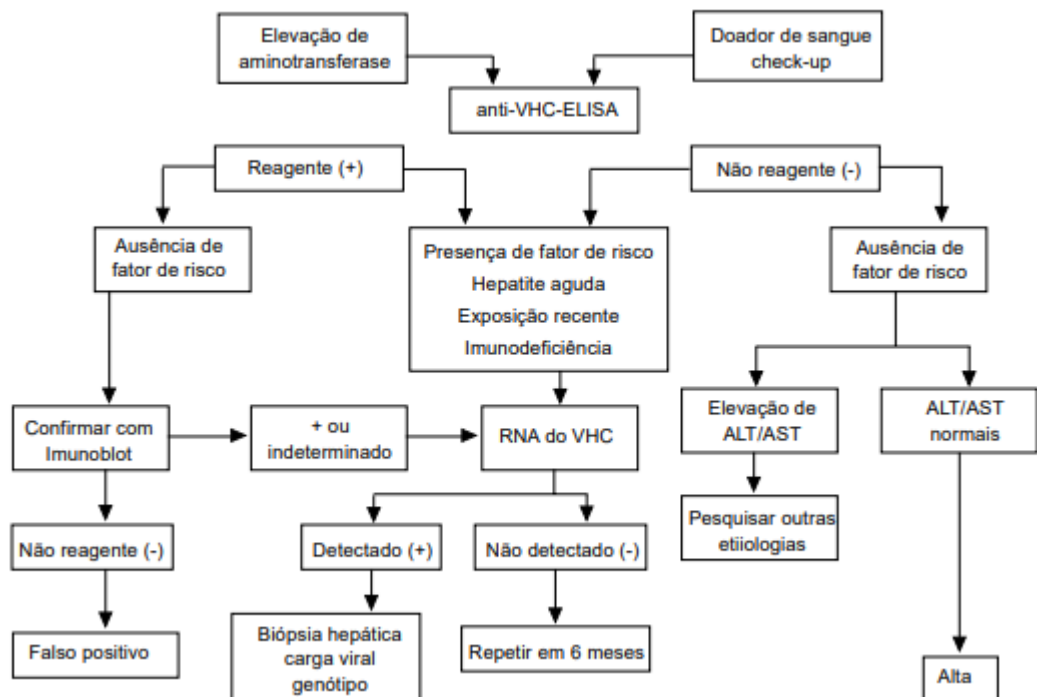


Fonte: (BRASIL, 2018).

Além dos exames para o diagnóstico da infecção e a análise da carga viral, existem outros métodos direcionados à avaliação do estágio da doença hepática. A biópsia é considerada o padrão ouro para a avaliação do nível de fibrose, relatando também o grau de inflamação e cicatrização do fígado, integrando parte das etapas diagnósticas de HC (Figura 5). Esta fornece, ainda, aspectos úteis para a decisão de iniciar o tratamento e pode revelar a presença de fibrose avançada ou cirrose, que necessita de vigilância para o CHC e/ou rastreio de varizes (GHANY, 2009; CHAN, 2014).

Embora a informação obtida possa ser benéfica, o procedimento não é isento de riscos – inclui dor, sangramento e perfuração de outros órgãos. Também está sujeito a um erro de amostragem e requer grande competência para a interpretação do exame, além de necessitar de custos significativos para os cuidados médicos (GHANY, 2009; CHAN, 2014).

Figura 6. Algoritmo para a confirmação diagnóstica de hepatite C.



Fonte: (STRAUSS, 2001).

Outros métodos menos invasivos para se avaliar e estadiar o grau de fibrose hepática já estão disponíveis, sendo estes métodos mecânicos e bioquímicos. Dos mecânicos, o mais estudado e, consequentemente, o mais validado é a elastografia hepática transitória (EHT), realizada por meio do FibroScan®, que mede precisamente a fibrose hepática e possibilita prever eventuais complicações da infecção crônica (GHANY, 2009; CHAN, 2014; RIBEIRO, 2016).

Dentre os métodos bioquímicos, os mais relevantes são o índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas (APRI), o Fibrotest® e o Fibrometer®, sendo o índice APRI o mais utilizado. Este último consiste em uma relação simples de divisão, utilizando o nível sérico de AST do paciente dividido pelo limite superior da normalidade desta enzima, o sangue como numerador, e a contagem de plaquetas do paciente como denominador (GHANY, 2009; CHAN, 2014; RIBEIRO, 2016).

4.9 Tratamento

O tratamento da HC tem como objetivo a supressão sustentada da replicação viral, de modo a impedir a progressão da doença. Quando detectada precocemente, possui maiores chances de controle e possibilidade de alcançar uma resposta virológica sustentada (SVR), levando, assim, a erradicação do vírus no organismo. Desta maneira, o tratamento tem como metas a SVR, o aumento da expectativa e a melhora da qualidade de vida, a redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal e a diminuição do risco de transmissão da doença (STRAUSS, 2001; GARCIA, 2012; FERREIRA, 2017).

Para a indicação do tratamento deve-se considerar o risco de progressão da doença, a probabilidade de resposta terapêutica, os efeitos adversos ao tratamento e a presença de comorbidades. Em pacientes sintomáticos é indicado começar o tratamento após doze semanas do aparecimento dos sintomas. Já para os pacientes assintomáticos é recomendado o início imediato após o diagnóstico da doença (GARCIA, 2012; FERREIRA, 2017).

O conhecimento científico sobre o tratamento de pacientes infectados pelo VHC tem sofrido bastante avanço nos últimos anos. A primeira descrição de tratamento para a doença foi feita em 1986, com o uso de interferon alfa 2b (IFN- α 2b) em monoterapia. Isto devido ao sucesso da sua utilização em pacientes infectados pelo VHB, levando ao desenvolvimento de estudos pilotos para a terapia da até então conhecida como hepatite NANB (ALVES, 2003; SICILIANO, 2004; PAWLOTSKY, 2015).

No início do ano de 1984, um estudo piloto utilizando IFN- α foi iniciado em dez pacientes com hepatite crônica NANB, no Centro Clínico dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), em Maryland, nos EUA. Todos os pacientes apresentavam fatores de risco para a hepatite NANB, elevações nos níveis séricos de aminotransferases e histologia hepática característica de hepatite viral crônica. Ao todo, o tratamento durou doze meses, com doses variadas (0,5 a 5 milhões de unidades - MU) de IFN- α 2b diariamente, em dias alternados ou três vezes por semana (HOOFNAGLE, 1986; PAWLOTSKY, 2015).

A normalização dos níveis de ALT e a falta de recaída quando retirado o IFN- α foi observada em cinco dos dez pacientes. Outros três demonstraram níveis séricos normais ou quase normais durante os doze meses de terapia, mas recaíram após a interrupção terapêutica. Dois pacientes tiveram somente diminuições mínimas nos níveis de ALT e pouca evidência de melhora durante todo o período de tratamento. Um aspecto importante observado na terapia foi que o IFN- α foi mal tolerado em todos os dez pacientes, necessitando de redução na dose administrada. Este estudo foi relatado em 1986 junto ao resultado final de que a melhora nos níveis de ALT estava associada à diminuição dos níveis de VHC-RNA no soro (HOOFNAGLE, 1986; PAWLOTSKY, 2015).

Mais tarde, com base nesse primeiro estudo, outros dois ensaios clínicos randomizados foram iniciados utilizando o IFN- α . Um estudo do NIH utilizou a dosagem de 2 MU três vezes por semana com controle de placebo, enquanto que um ensaio multicêntrico americano utilizou a dosagem de 1 a 3 MU também três vezes por semana, mas com controle de não tratados. Ambos utilizaram um tratamento de vinte e quatro semanas, obtendo no final, melhora nos níveis séricos de ALT e na histologia hepática (DAVIS, 1989; DI BISCEGLIE, 1989; PAWLOTSKY, 2015).

Com base nos estudos realizados e na demonstração de que o RNA do VHC foi erradicado em alguns pacientes, o IFN- α 2b foi aprovado para o tratamento da HC crônica pela *Food and Drug Administration*, nos EUA, em 1991 (PAWLOTSKY, 2015).

O interferon endógeno é uma proteína pertencente à superfamília das citocinas, que tem como principal função modular a resposta imunológica e assim aumentar a capacidade do organismo de combater os agentes infecciosos. São proteínas que formam a primeira linha de defesa contra infecções e classificam-se em alfa, beta e gama, de acordo com sua sequência de aminoácidos (BEZERRA, 2007).

O IFN- α é produzido por monócitos e linfócitos B em resposta a vírus e a estímulos antigênicos. Possui ação antiviral, por inibir a replicação de DNA e RNA do vírus; antiproliferativa, devido à regulação negativa que exerce sobre células em crescimento – efeito citostático; e imunomoduladora, por atuar em diversos elementos do sistema imune, tais como: as células *natural killer*, linfócitos T citotóxicos e macrófagos, estimulando suas atividades líticas sobre as células tumorais infectadas; e os linfócitos B, alterando a produção de anticorpos. Atuam, também, regulando a

expressão dos antígenos leucocitários humanos (HLA) na membrana celular e estimulam uma maior produção do interferon- α (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2014; BEZERRA, 2007).

O IFN comercial é sintetizado pelo método de DNA recombinante em *Escherichia coli*. Duas destas formas estão disponíveis, diferindo somente por um único aminoácido na posição 23: lisina, no IFN- α 2a, e arginina, no IFN- α 2b (BEZERRA, 2007).

A preconização do novo tratamento para a HC foi acompanhada por grande entusiasmo e, posteriormente, atenuada pela experiência de um amplo espectro de pacientes, com maior acompanhamento dos tratados. Contudo, o problema da terapia com o IFN- α se dava pelos frequentes efeitos colaterais – que incluíam leucopenia, plaquetopenia, fadiga, depressão e exacerbação de doenças autoimunes (tireoidites, diabetes) – e pelas taxas relativamente baixas de SVR – 6% para vinte e quatro semanas ou 13 a 19% para quarenta e oito semanas de tratamento (POYNARD, 1998; MCHUTCHISON, 1998; MELLO, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

A genotipagem do VHC também mostrou ter influência sobre o tratamento, sendo a taxa de SVR entre os pacientes com o genótipo 1 ainda menor – 2% para vinte e quatro semanas e 7 a 11% para quarenta e oito semanas de tratamento. Aumentar a dose de IFN- α e prolongar a terapia por mais um ano foi minimamente mais efetivo e consideravelmente menos tolerado entre os pacientes (POYNARD, 1998; MCHUTCHISON, 1998; MELLO, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

No início da década de 1990, um grupo de pesquisadores suecos decidiu iniciar o tratamento de dez pacientes com hepatite C crônica utilizando a ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida) – um nucleosídeo sintético análogo à guanosina, com amplo espectro de atividade contra os vírus de RNA e DNA, incluindo os da família *Flaviviridae*. Sua ação antiviral se dá por interferir na síntese de guanosina trifosfato, inibindo o RNA mensageiro e a polimerase viral (REICHARD, 1991; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2006).

A dosagem utilizada foi de 1000 a 1200 mg/dia – divididas em duas doses de 500 ou 600mg –, via oral, durante doze semanas. Os níveis séricos de ALT diminuíram significativamente em todos os pacientes durante o tratamento, mas voltaram para os

valeres basais seis semanas após a sua interrupção. Em outro estudo do NIH, treze pacientes com HC crônica foram tratados com a ribavirina por seis meses, utilizando uma dosagem final de 1200 mg/dia (REICHARD, 1991; DI BISCEGLIE, 1992).

Os níveis séricos de ALT diminuíram gradualmente em todos os pacientes tratados e foram normalizados em quatro deles. Entretanto, assim como no primeiro estudo, as atividades de aminotransferases aumentaram gradualmente para valores próximos de pré-tratamento após três a seis meses de cessação da terapêutica. Em ambos os estudos, a terapia com a ribavirina resultou em efeitos colaterais leves e totalmente reversíveis (REICHARD, 1991; DI BISCEGLIE, 1992).

O sucesso dessas monoterapias levou alguns pesquisadores a iniciarem ensaios clínicos utilizando a combinação de IFN- α 2b mais a ribavirina em pacientes com HC crônica. Em um dos ensaios, a SVR foi alcançada em 43% dos pacientes tratados durante quarenta e oito semanas com a combinação de IFN- α mais a ribavirina, 35% dos pacientes tratados durante vinte e quatro semanas também com a combinação de IFN- α mais a ribavirina e somente em 19% dos pacientes tratado por quarenta e oito semanas com o IFN- α sozinho (POYNARD, 1998; MCHUTCHISON, 1998; PAWLOTSKY, 2015).

No outro estudo realizado, a SVR foi alcançada em 38% dos pacientes tratados durante quarenta e oito semanas com a combinação de IFN- α mais a ribavirina, 31% dos pacientes tratados durante vinte e quatro semanas também com a combinação de IFN- α mais a ribavirina, 13% dos pacientes tratados durante quarenta e oito semanas com IFN- α sozinho e 6% dos pacientes tratados por vinte e quatro semanas também com IFN- α sozinho (POYNARD, 1998; MCHUTCHISON, 1998; PAWLOTSKY, 2015).

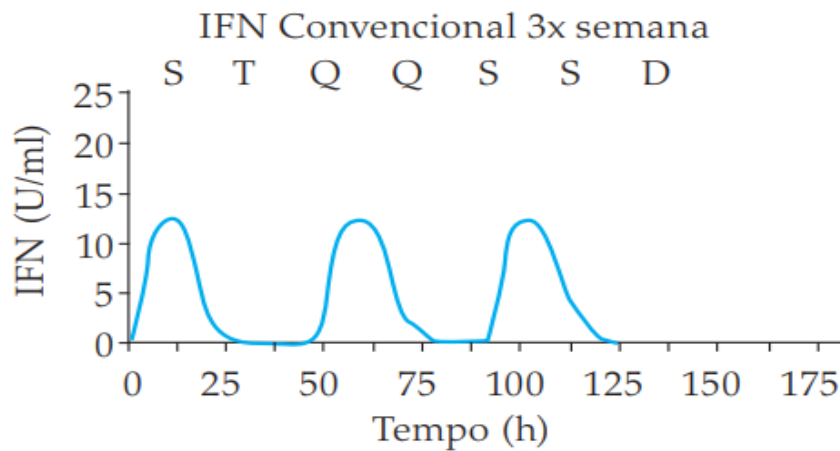
Apesar das diferenças entre os estudos, estes foram suficientes para provar que a combinação de IFN- α 2b (3 MU três vezes por semana) mais a ribavirina (1000 ou 1200 mg/dia) era superior ao IFN- α em monoterapia para pacientes com HC. Assim, em 1999, esta combinação foi preconizada como tratamento padrão para a doença. A SVR mostrou estar associada a desfechos clínicos favoráveis e à melhora da qualidade de vida; em contraste, os pacientes que não conseguiram alcançá-la evoluíram para uma doença hepática mais grave (POYNARD, 1998; MCHUTCHISON, 1998; PAWLOTSKY, 2015).

Os estudos também ajudaram a identificar importantes fatores associados à SVR, como: genótipos 2 ou 3 do VHC – pacientes infectados com o genótipo 1 do vírus levaram quarenta e oito semanas de tratamento combinado para atingir a SVR, enquanto que os pacientes infectados com o genótipo 2 ou 3 precisaram somente de vinte e quatro semanas com o mesmo tratamento –, nível de VHC-RNA <2 milhões de cópias/ml, ter quarenta anos ou menos, estágio mínimo de fibrose e sexo feminino (POYNARD, 1998; MCHUTCHISON, 1998).

Mesmo associado à ribavirina, o tratamento com IFN convencional ainda era mal tolerado pela maioria dos pacientes, e a sua taxa de sucesso era significativamente baixa. No início da década passada, a atenção de diversos especialistas se voltou para novas perspectivas terapêuticas, que incluíam a utilização de novas moléculas de IFN- α , obtidas por processo de peguilação – proporcionando maior tempo de meia-vida do fármaco no organismo –, e o desenvolvimento de fármacos que atuassem diretamente sobre o vírus (BEZERRA, 2007; MELLO, 2014).

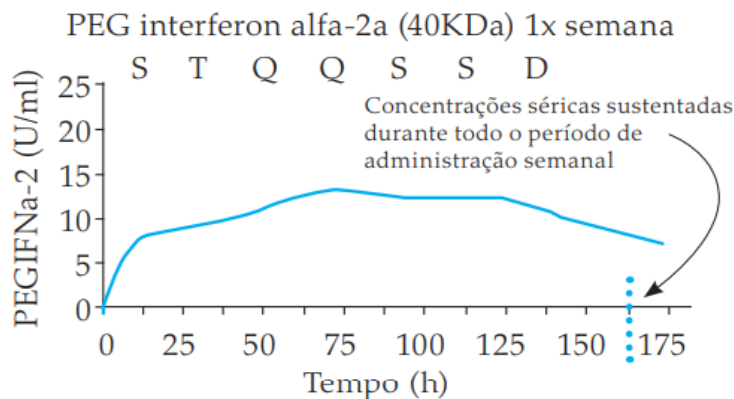
A peguilação – processo por meio do qual as moléculas de polietilenoglicol (PEG) são ligadas covalentemente a uma proteína terapêutica – foi um método estabelecido para otimizar, ao máximo, a farmacocinética do IFN e manter a sua atividade terapêutica. Por ser uma molécula grande e ramificada, o interferon peguilado (Peg-IFN) é lentamente absorvido e metabolizado, o que possibilitou sua ação prolongada no organismo, aumentando o tempo de meia-vida (140 a 166 horas). Com estas características, o Peg-IFN possibilitava a administração em uma única aplicação semanal (gráfico 7a e 7b) (BEZERRA, 2007; MELLO, 2014).

Gráfico 7a - Concentrações séricas de IFN- α convencional durante o período de uma semana de administração.



Fonte: (BEZERRA, 2007).

Gráfico 7b - Concentrações séricas de Peg-IFN- α 2a após uma única administração.



Fonte: (BEZERRA, 2007).

Duas formulações de Peg-IFN foram produzidas: o IFN- α 2a ligado a uma molécula ramificada de PEG com 40 quilodaltons (40KDa) – formada por duas cadeias de 20KDa, cada –, e o IFN- α 2b ligado a uma molécula linear de PEG com 12KDa. Ambas foram aprovadas pela *Food and Drugs Administration*, nos EUA, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil. O Peg-IFN- α 2a era administrado como uma única injeção semanal de 180 μ g, enquanto que a dosagem do Peg-IFN- α 2b era baseada em peso, sendo a dose aprovada de 1,5 μ g por quilo (kg), uma vez por semana (BEZERRA, 2007; MELLO, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

A eficácia e a segurança do Peg-IFN- α foram analisadas por meio de estudos multicêntricos internacionais, realizados com pacientes portadores de HC crônica, virgens de tratamento. Um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e controlado, realizado por Zeuzem e colaboradores, comparou a nova formulação do IFN – Peg-IFN- α 2a – com a formulação convencional – IFN- α 2b. O estudo contou com 531 pacientes, utilizando a dosagem de 180 μ g de Peg-IFN- α 2a, por quarenta e oito semanas, e 6 MU de IFN- α , três vezes por semana, durante doze semanas, seguidos de 3 MU, três vezes por semana, durante mais trinta e seis semanas (ZEUZEM, 2000; MELLO, 2014).

As taxas de SVR foram de 39% com o uso do Peg-IFN- α e de 19% com o uso do IFN- α , havendo melhora histológica em 63% dos pacientes tratados com Peg-IFN- α versus 55% dos tratados com o IFN- α . Naqueles com o genótipo 1 do vírus, as taxas de SVR foram de 28% com o uso do Peg-IFN- α – comparado a 55% nos pacientes com o genótipo não 1 – e de 7% e 37%, respectivamente, com o uso do IFN- α . Já aqueles com carga viral superior a dois milhões de cópias de VHC-RNA obtiveram taxas de SVR de 27% com o uso de Peg-IFN- α – comparado a 52% naqueles com carga viral inferior a dois milhões de cópias de VHC-RNA – e de 13% e 25%, respectivamente, com o uso do IFN- α (ZEUZEM, 2000; MELLO, 2014).

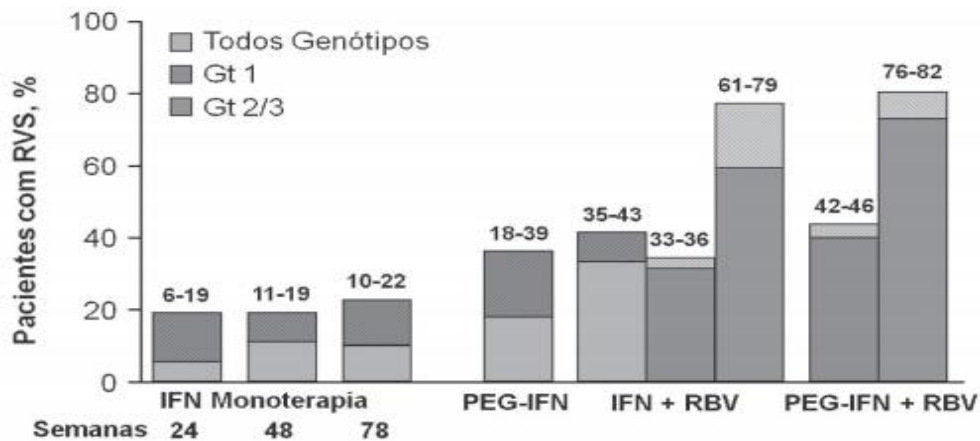
O tratamento da infecção pelo genótipo 4 do vírus é tão difícil quanto o tratamento da infecção pelo genótipo 1. Em um dos estudos realizados com o Peg-IFN- α , um subgrupo contendo 16 pacientes infectados pelo genótipo 4 apresentou a taxa de SRV de 45% versus 0% dos tratados com IFN- α (BEZERRA, 2007).

Diversos estudos comparativos foram realizados e todos demonstraram a superioridade do Peg-IFN- α em relação ao IFN- α convencional, inclusive, em pacientes que já apresentavam quadro de cirrose. Pouco tempo depois, a ideia de associar a ribavirina ao tratamento com o Peg-IFN- α proporcionou taxas de SVR superiores as da monoterapia – 54 a 57% –, o que fez com que esta combinação fosse preconizada como o novo tratamento padrão para a HC crônica, permanecendo assim por dez anos (Gráfico 9) (BEZERRA, 2007; MELLO, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

A duração do tratamento e a dose de ribavirina utilizada em pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3, independente da carga viral, foram de vinte e quatro semanas e de 800 mg/dia, respectivamente, conferindo uma taxa de SVR de 84%. Já

em pacientes infectados pelo genótipo 1, o melhor regime adotado foi o de quarenta e oito semanas com doses elevadas de ribavirina (1000 a 1200mg), conferindo taxa de SVR de 52% (MANNIS, 2001; FRIED, 2002; HADZIYANNIS, 2004, MELLO, 2014).

Gráfico 8 - Evolução da terapia para a hepatite C.



Fonte: (MELLO, 2004).

Mais tarde, por meio de análises *post-hoc* dos ensaios já realizados ou em andamento, entendeu-se que a duração terapêutica deveria ser modulada de acordo com as SVR obtidas. A medição dos níveis de RNA do VHC no soro passou a ser realizada como base para a caracterização destas respostas, sendo esta realizada em quatro momentos distintos: quarta, décima segunda e vigésima quarta semana de tratamento e vigésima quarta semana após a cessação terapêutica (PAWLOTSKY, 2015).

Com isso, diferentes SVR foram estabelecidas: a resposta virológica rápida (RVR), definida como o RNA do VHC indetectável na quarta semana de terapia; a resposta virológica precoce (RVP), na qual o RNA viral ainda é detectável na quarta semana, mas indetectável na décima segunda; e a resposta virológica tardia (RVT), com o RNA viral estando somente indetectável na vigésima quarta semana de terapia (MUTIMER, 2014).

Os pacientes que apresentaram RVR pareceram não precisar de mais do que vinte e quatro semanas de tratamento, sendo isto somente aplicado aos pacientes que também apresentassem um baixo nível basal de RNA do vírus. Aqueles que apresentaram RVP beneficiaram-se somente com a terapia de quarenta e oito semanas; enquanto que pacientes com RVT necessitaram de um tratamento prolongado, com setenta e duas semanas, tendo, no entanto, a tolerabilidade como fator limitante (MUTIMER, 2014).

A nova era no tratamento da hepatite C se iniciou em 2011, com a utilização de dois novos fármacos – boceprevir e telaprevir –, aprovados para a terapia de pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC. Ambos pertencem à primeira geração dos antivirais de ação direta (DAAs) e eram administrados em combinação com o Peg-IFN- α e a ribavirina (MELLO, 2007; PAWLOTSKY, 2015; PAWLOTSKY, 2015).

Os dois fármacos inibem a replicação do VHC, pela inibição da serina NS3-4A do vírus, sendo, por isso, descritos como “inibidores da protease”. No entanto, estes podem levar à rápida seleção de variantes associadas à resistência, quando utilizados isoladamente ou em combinação nos pacientes com baixa resposta ao Peg-IFN- α (PAWLOTSKY, 2015; PAWLOTSKY, 2015).

O conceito *lead-in* foi introduzido na tentativa de se reduzir a incidência de falhas e resistência ao tratamento. Baseava-se na utilização do combinado de Peg-IFN- α e ribavirina por quatro semanas, antes da adição do inibidor da protease. Mesmo o propósito não dando certo, o *lead-in* foi útil para identificar quais pacientes se beneficiariam com a nova terapia, baseada nos inibidores. Pacientes com declínio menor que 1log/UI/ml, durante o período de quatro semanas, apresentaram poucas chances de resposta, principalmente aqueles que já haviam falhado na terapia anterior ou que apresentassem grau avançado de fibrose (BACON, 2011; MELLO, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

Diversos ensaios de fase III determinaram que a terapia com o boceprevir iniciar-se-ia com quatro semanas de Peg-IFN- α e ribavirina sozinhos, continuando até a quadragésima quarta semana de administração; enquanto que a terapia com o telaprevir iniciar-se-ia com este sendo administrados nas doze semanas iniciais junto Peg-IFN- α e ribavirina, seguido por mais doze ou trinta e seis semanas de Peg-IFN- α e ribavirina sozinhos (PAWLOTSKY, 2015).

Ainda nos estudos de Fase III, esse esquema de terapêutica tripla mostrou-se significativamente complicada, devido à adição de novos efeitos adversos aos já empregados pela associação do Peg-IFN- α à ribavirina. Tanto o boceprevir quanto o telaprevir causaram anemia intensa, necessitando da administração de eritropoetina em alguns casos e de redução da dose ou descontinuação em outros. O telaprevir também foi associado a reações cutâneas significativas, que, em raras ocasiões, foram graves ou mesmo fatais. No entanto, o aumento das SVR nos ensaios clínicos levou a rápida adoção destes novos fármacos como tratamento para a hepatite C crônica (BACON, 2011; POORDAD, 2011; PAWLOTSKY, 2015)

O estudo CUPIC, do *French Early Access Program*, avaliou a resposta de pacientes frente ao esquema de terapêutica tripla, baseada em inibidor, Peg-IFN- α e ribavirina. Observou-se maior incidência de efeitos adversos do que nos ensaios de Fase III, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes. Estes incluíam anemia profunda, necessitando, em 50,7% dos casos, do uso da eritropoetina e, em 12,1%, de transfusão sanguínea; complicações graves, como infecções ou descompensação hepática; e até mesmo óbito. Estes dois últimos foram relacionados à baixa contagem basal de plaquetas – igual ou menor que $100.000/\text{mm}^3$ – e de albumina – menor que 35 g/L (HÉZODE, 2013; HÉZODE, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

Além da toxicidade inesperada, as taxas de SVR foram menores que as observadas em ensaios controlados. Outros estudos mundiais também relataram maior toxicidade e menor eficácia para ambos os fármacos. Estes dados deixavam clara a necessidade de melhorias no tratamento e da busca de novos agentes para a terapêutica (HÉZODE, 2013; HÉZODE, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

A geração seguinte dos DAAs proporcionou dezenas de novos fármacos em um curto período de tempo. Durante este processo, inúmeros agentes promissores foram abandonados por toxicidade, incluindo complicações fatais em um pequeno número de pacientes. No fim, conseguiram-se obter combinações eficazes de diversos agentes, visando diferentes estágios do ciclo de vida viral – o qual pode ser bloqueado em diversas etapas. Esta nova classe conta com inibidores da protease NS3-4A, inibidores análogos de nucleotídeos da RdRp, inibidores não nucleosídicos da RdRp e inibidores da proteína NS5A (PAWLOTSKY, 2012; PAWLOTSKY, 2015).

Em 2014, os primeiros antivirais dessa nova geração foram aprovados, com base em diversos estudos – NEUTRINO, FISSION, QUEST-1 e -2, COSMOS, entre outros – para o esquema de terapêutica tripla, na União Europeia (UE). Estes agentes foram o sofosbuvir, um inibidor pangenotípico análogo de nucleotídeos da RdRp; o simeprevir, um inibidor da protease NS3-4A, com atividade contra os genótipos 1 e 4; e o daclatasvir, um inibidor também pangenotípico da NS5A (PAWLOTSKY, 2015).

No estudo NEUTRINO, de fase III, a combinação de sofosbuvir – 400 mg/dia –, PegIFN- α 2a e ribavirina foi testada em 327 pacientes infectados com o genótipo 1, 4, 5 ou 6 do VHC, durante doze semanas. As taxas de SRV foram de 89% para os pacientes com o genótipo 1 e de 96% para os pacientes com o genótipo 4 do vírus. O único paciente com o genótipo 5 e todos os seis pacientes com o genótipo 6 também obtiveram SRV. No geral, as taxas foram de 80% entre os pacientes com cirrose e de 92% entre aqueles sem cirrose. Os efeitos adversos foram semelhantes aos relatados com o uso de PegIFN- α 2a e ribavirina isoladamente (LAWITZ, 2013; MELLO, 2014).

No estudo FISSION, de fase III, 499 pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 do VHC foram aleatoriamente designados para receberem, durante doze semanas, a combinação de sofosbuvir e ribavirina ou, durante vinte e quatro semanas, a combinação de PegIFN- α 2a e ribavirina. As taxas de SVR foram de 97%, 56% e 47% entre os pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3 e naqueles com cirrose, respectivamente, no grupo tratados com sofosbuvir e ribavirina, versus 78%, 63% e 38%, respectivamente, no grupo tratado com PegIFN- α 2a e ribavirina. Os efeitos adversos – que incluíam fadiga, dor de cabeça, náuseas e neutropenia – foram menos comuns com sofosbuvir do que com o PegIFN (LAWITZ, 2013).

A eficácia e a segurança do simeprevir foram avaliadas por diversos estudos, sendo, no geral, bem tolerado em todos. Nos estudos QUEST-1 e QUEST-2, pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC e sem histórico de tratamento foram aleatoriamente designados para receberem um de dois esquemas terapêuticos. A combinação de simeprevir – 150 mg/dia –, PegIFN- α 2a e ribavirina foi administrada por doze semanas, seguida por mais doze ou trinta e seis semanas de PegIFN- α 2a e ribavirina sozinhos, de acordo com os critérios para a terapia guiada por resposta; enquanto que a combinação de placebo, PegIFN- α 2a e ribavirina foi administrada por quarenta e oito semanas (JACOBSON, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

As taxas de SVR obtidas nos dois ensaios foram de 80% e 81% para os grupos tratados com o simeprevir e de 50% e 50% para os grupos tratados com placebo. Em ambos, os efeitos adversos mais comumente relatados foram fadiga e cefaleia. As prevalências de anemia e erupções cutâneas foram semelhantes tanto nos grupos com o simeprevir quanto nos com placebo. Outros estudos também relataram hiperbilirrubinemia leve a transitória, sem outras alterações hepáticas (JACOBSON, 2014; LENZ, 2015; PAWLOTSKY, 2015).

Pacientes mono infectados com o genótipo 1a do vírus podem, ainda, ter o desenvolvimento de variantes resistentes à terapia combinada com o simeprevir, por meio de um polimorfismo na região NS3-4A (Gln80Lys – Q80K). Este polimorfismo ocorre naturalmente e pode ser detectado antes do início da terapia. O QUEST-1 também mostrou que os pacientes detectáveis para o Q80K apresentaram uma taxa de SVR de somente 58%, em comparação aos pacientes sem Q80K detectável, que apresentaram uma taxa de 84% (JACOBSON, 2014).

Para esses pacientes e também para aqueles não responsivos a terapia com Peg-IFN- α e ribavirina foi indicada a associação de dois DAAs, sendo estes os sofosbuvir e o simeprevir, com ou sem a ribavirina. O estudo COSMOS, de fase II, avaliou em duas coortes a associação do sofosbuvir – 400 mg/dia – com o simeprevir – 150 mg/dia –, com ou sem a ribavirina, por doze a vinte e quatro semanas. A primeira coorte correspondia aos pacientes com fibrose leve a moderada e com resposta nula ao tratamento anterior combinado de Peg-IFN- α e ribavirina; e a segunda, aos pacientes com fibrose avançada e virgens de tratamento ou com resposta nula prévia (LAWITZ, 2014; MELLO, 2014).

Na primeira coorte, as taxas de SVR foram de 96% e 93% após dozes semanas, e de 79% e 93% após vinte e quatro semanas, com ou sem a ribavirina, respectivamente. Na segunda coorte, as taxas foram de 93% e 93% após doze semanas, e de 93% e 100% após vinte e quatro semanas, com ou sem a ribavirina, respectivamente. Quando agrupados os pacientes de ambas as coortes, as taxas de SVR em pacientes infectados com o genótipo 1a positivos para o polimorfismo Q80K foram de 88% e 89% após doze semanas, e de 83% e 100% após vinte e quatro semanas, com ou sem a ribavirina, respectivamente. No geral, a combinação foi bem tolerada (LAWITZ, 2014; PAWLOTSKY, 2015).

O tratamento com o daclatasvir associado ao PegIFN- α e a ribavirina foi uma terapêutica bem tolerada e eficaz para os genótipos 1 ao 4, atingindo em todos os estudos taxas elevadas de SVR, em comparação ao placebo associado ao PegIFN- α e a ribavirina. No entanto, quando comparado aos outros antivirais de ação direta, essas taxas se tornam inferiores, principalmente em pacientes que já haviam falhado ao tratamento anterior ou que apresentassem cirrose (SUZUKI, 2014; DORE, 2015; HÉZODE, 2014;).

Ao invés disso, no lugar do PegIFN- α , associou-se ao daclatasvir o sofosbuvir, com ou sem a ribavirina. Esta associação, de sofosbuvir – 400 mg/dia – com daclatasvir – 60 mg/dia –, durante doze semanas, mostrou-se, por meio de diversos estudos, promissora, devido à grande eficiência no tratamento das infecções pelos genótipos 1 e 3 do VHC, mesmo o paciente já apresentando doença hepática avançada (SUZUKI, 2014; DORE, 2015; HÉZODE, 2014; NELSON, 2015; POORDAD, 2016; LEROY, 2016).

Um estudo de fase II, realizado nos EUA, utilizou essa combinação – sofosbuvir mais daclatasvir – para tratar, durante vinte e quatro semanas, 211 pacientes que apresentavam infecções pelos genótipos 1, 2 e 3 e fibrose de leve a avançada. No geral, as taxas de SVR na décima segunda semana após o final da terapia foram de 98% para os pacientes infectados pelo genótipo 1, 92% para os infectados pelo genótipo 2 e 89% para o genótipo 3; assim como, 94% para os pacientes que receberam a ribavirina e 98% para os que não receberam. A combinação foi bem tolerada ao longo do tratamento (SULKOWSKI, 2014).

Diante do sucesso dessas novas terapias, mais duas combinações, baseadas nos DAAs, foram aprovadas nos EUA e na UE para o tratamento da HC crônica, ao final de 2014 para início de 2015. A associação do sofosbuvir – 400mg – com o ledipasvir – 90mg –, um inibidor da proteína NS5A do vírus, em um único comprimido administrado diariamente, com ou sem a ribavirina, foi aprovada para o tratamento das infecções pelos genótipos 1, 4, 5 e 6 do VHC. Este foi comercialmente denominado como “Harvoni” (PAWLOTSKY, 2015; LI, 2017).

Em estudos de fase III, essa combinação foi altamente eficaz em pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC. Os estudos ION-1, ION-2 e ION-3 indicaram que a terapia com o Harvoni, com ou sem a ribavirina, por oito, doze ou vinte e quatro

semanas, levou a taxas elevadas de RVS (>90%), em pacientes com ou sem histórico de tratamento prévio. Assim como os estudos SOLAR-1 e SOLAR-2, que também indicaram taxas elevadas de SVR (>85%) com a combinação tripla, por doze semanas, em pacientes com cirrose descompensada antes e após o transplante de fígado. Os efeitos adversos mais comumente relatados foram dor de cabeça, fadiga e astenia (AFDHAL, 2014; AFDHAL, 2014; KOWDLEY, 2014; CHARLTON, 2015, MANNS, 2016; LI, 2017).

Mesmo sendo eficiente, a não erradicação do vírus com essa combinação pode levar ao desenvolvimento de populações virais resistentes aos inibidores da NS5A. Estes podem permanecer por meses ou até anos como população dominante. Tal resistência não se aplica aos inibidores da NS5B (LI, 2017).

A associação do inibidor da protease NS3-4A, veruprevir – 50mg –, com o inibidor da proteína NS5A, ombitasvir – 75mg –, reforçada com o inibidor da CYP3A, ritonavir – 12,5mg –, em um único comprimido, mais o inibidor não nucleosídico da NS5B, dasabuvir – 250mg –, em outro, duas vezes ao dia, cada, por doze semanas, ofereceu uma melhora significativa contra as infecções causadas pelo genótipo 1 do VHC. Este foi comercialmente chamado de “Viekira Pak” (PAWLOTSKY, 2015; LI, 2017).

A aprovação da combinação tripla de veruprevir, ombitasvir e ritovir associado ao dasabuvir em pacientes infectados pelo genótipo 1 do vírus também se deu pelo sucesso em diversos estudos de fase III. Nos estudos SHAPPHIRE-I e SHAPPHIRE-II, elevadas taxas de SVR (>95%) foram obtidas para os subtipos 1a e 1b, após doze semanas de tratamento, com a ribavirina, em pacientes não cirróticos, com ou sem histórico de tratamento (FELD, 2014; ZEUZEM, 2014, LI, 2017).

Já nos estudos PEARL-II, PEARL-III e PEARL-IV, as taxas de SVR para pacientes infectados pelo subtipo 1a demonstraram a necessidade de adição da ribavirina ao tratamento (90% *versus* 97%), diferente dos pacientes infectados com o subtipo 1b, na qual a adição demonstrou-se indiferente (99% *versus* 99%) (ANDREONE, 2014; FERENCI, 2014; LI, 2017).

Todos os estudos demonstraram elevadas taxas de SVR (>90%) após doze ou vinte e quatro semanas de tratamento em pacientes cirróticos, com ou sem histórico de tratamento. No geral, a combinação foi bem tolerada, apesar da maior quantidade de efeitos adversos, que foram fadiga, náuseas, erupção cutânea, prurido, insônia e astenia. Os pacientes que não conseguirem erradicar o VHC com esta combinação se tornam suscetíveis à seleção de populações virais resistentes a um, dois ou três dos DAAs administrados (ANDREONE, 2014; FELD, 2014; FERENCI, 2014; ZEUZEM, 2014, LI, 2017).

Em 2016, a *Food and Drug Administration* aprovou a combinação fixa de 100mg de grazoprevir com 50mg de elbasvir – comercialmente denominada de “Zepatier” –, com ou sem a ribavirina, para o tratamento das infecções pelos genótipos 1 e 4 do VHC. Estes correspondem aos inibidores da protease NS3-4A e da proteína NS5A, respectivamente. A combinação destes compostos não apenas exibiu uma potente atividade contra a replicação viral, como demonstrou também uma maior barreira genética à resistência em comparação com os compostos individuais (AL-SALAMA, 2017; LI, 2017).

Diversos estudos testaram a eficácia e segurança do Zepatier, obtendo no final, após fusão de todos os dados clínicos obtidos, taxas elevadas de SVR (>94%) em pacientes infectados pelo genótipo 1, com ou sem cirrose, assim como em pacientes infectados pelos genótipos 4 (94,1%) e 6 (63,2%), sem cirrose, após doze semanas de tratamento (FORNS, 2015; ROTH, 2015; SULKOWSKI, 2015; ZEUZEM, 2015; DORE, 2016; SPERL, 2016; LI, 2017).

No estudo C-SCAPE, as taxas de SVR obtidas, após doze semanas de tratamento em pacientes sem cirrose, foram de 80% para o genótipo 2, 100% para o genótipo 4, 100% para o genótipo 5 e 75% para o genótipo 6. Esta diferença nos resultados se dá pelo número limitado de pacientes – 100 no total – que ingressaram ao estudo (BROWN, 2015; LI, 2017).

Os efeitos colaterais mais comumente relatados foram anemia e dor de cabeça. Além disso, polimorfismos na proteína NS5A em quatro diferentes regiões - M28, Q30, L31 E Y93 – podem reduzir a eficácia do tratamento; mas no geral, a combinação do grazoprevir com o elbasvir, com ou sem a ribavirina, é eficaz e segura para os pacientes infectados pelos genótipos 1 ou 4 do VHC (BROWN, 2015; FORNS, 2015;

ROTH, 2015; SULKOWSKI, 2015; ZEUZEM, 2015; DORE, 2016; SPERL, 2016; LI, 2017) .

A combinação de 100mg de grazoprevir com 50mg de elbasvir mais 400mg de sofosbuvir também foi avaliada, por um estudo de fase II, C-SWIFT, na qual, após seis ou oito semanas de terapia, pacientes virgens de tratamento infectados pelos genótipos 1 ou 3 demonstraram taxas elevadas de SVR (>80%), após doze semanas da cessação terapêutica. Tal estudo sugeriu que a associação de um inibidor da protease NS3-4A com um inibidor da proteína NS5A e outro da proteína NS5B pode oferecer melhores taxas de SVR e terapias mais curtas (LAWITZ, 2016; LI, 2017).

O mais novo fármaco recentemente disponível no mercado é o “Maviret” – combinação de 100mg do inibidor da protease NS3-4A (glecaprevir) com 40mg do inibidor da proteína NS5A (pibrentasvir). Recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration*, *European Medicines Agency* – em 2017 – e ANVISA – em 2018 –, este atua como um inibidor pangenotípico, sendo indicado para o tratamento de pacientes infectados pelos os genótipos 1 ao 6 do VHC, com – quando compensada – ou sem cirrose, assim como para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 em pacientes previamente tratados com algum outro regime contendo inibidores da protease NS3-4A ou da proteína NS5A, mas não com ambos (LAMB, 2017; CONITEC, 2018).

A aprovação desse fármaco foi baseada em uma série de estudos fundamentais, realizados pelo programa de desenvolvimento clínico da AbbVie – que desenvolveu o composto. A dose recomendada é de 300mg de glecaprevir com 120mg de pibrentasvir – três comprimidos de 100mg e 40mg, respectivamente –, administrados uma vez ao dia (LAMB, 2017; CONITEC, 2018).

Na análise conjunta dos dados obtidos pelos estudos de fase II e III, ENDURANCE-1, -2, -3 e -4, SURVEYOR-1 e -2 e EXPEDITION-1 e -4, oito semanas de terapia com o Marivet em pacientes infectados pelo genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, sem cirrose, resultaram em taxas de SVR de 99%, 98%, 95%, 93%, 100% e 90%, respectivamente, doze semanas após a cessação terapêutica; enquanto que doze semanas de terapia em pacientes com cirrose compensada resultaram em taxas de 97%, 100%, 100%, 100% e 100% para os genótipos 1, 2, 4, 5 e 6, também doze semanas após a cessação terapêutica (LAMB, 2017; POL, 2017; PUOTI, 2017).

De modo geral, a administração de um comprimido três vezes ao dia, contendo 100mg de glecaprevir com 40mg de pibrentasvir, foi bem tolerada pelos pacientes com HC crônica. A maioria das reações adversas notificadas foi de gravidade moderada – fadiga, cefaleia e náuseas –, sendo grave somente em um paciente, que apresentou ataque isquêmico transitório. Elevações na bilirrubina também foram observadas em 1,2% dos pacientes (LAMB, 2017; POL, 2017; PUOTI, 2017).

4.9.1 Indicações para o tratamento

As terapias com esquemas livres de IFN já estão disponíveis no Brasil e são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Este órgão preconiza que todos os pacientes com o diagnóstico de infecção pelo VHC, nas suas formas aguda ou crônica, devam ser tratados. Assim como os que apresentam infecção crônica devem ser tratados independentemente do grau de fibrose hepática (CONITEC, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Como não são todos os pacientes infectados pelo VHC que podem ser tratados no prazo de um ano, fez-se necessário o estabelecimento de prioridades para o tratamento. A definição da prioridade terapêutica baseia-se no estágio da fibrose, risco de progressão para doença mais avançada, presença de manifestações extra-hepáticas e risco de transmissão do vírus. O tratamento deve ser prioritário em doentes com fibrose avançada, assim como em doentes com cirrose descompensada (PAWLOTSKY, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Outros grupos de prioridade alta incluem igualmente pacientes com coinfeção VHB ou pelo HIV, pacientes em fase de pré ou pós-transplante hepático, com EHM clinicamente significativas – como, por exemplo, vasculite sintomática associada à MC, nefropatia por imunocomplexos do VHC e linfoma não-Hodgkin de células B – e doentes com fadiga debilitante (PAWLOTSKY, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Além desses, pacientes com alto risco de transmissão da doença, como consumidores de drogas injetáveis, homens homossexuais, doentes em hemodiálise e população prisional, também devem ser igualmente priorizados, assim como

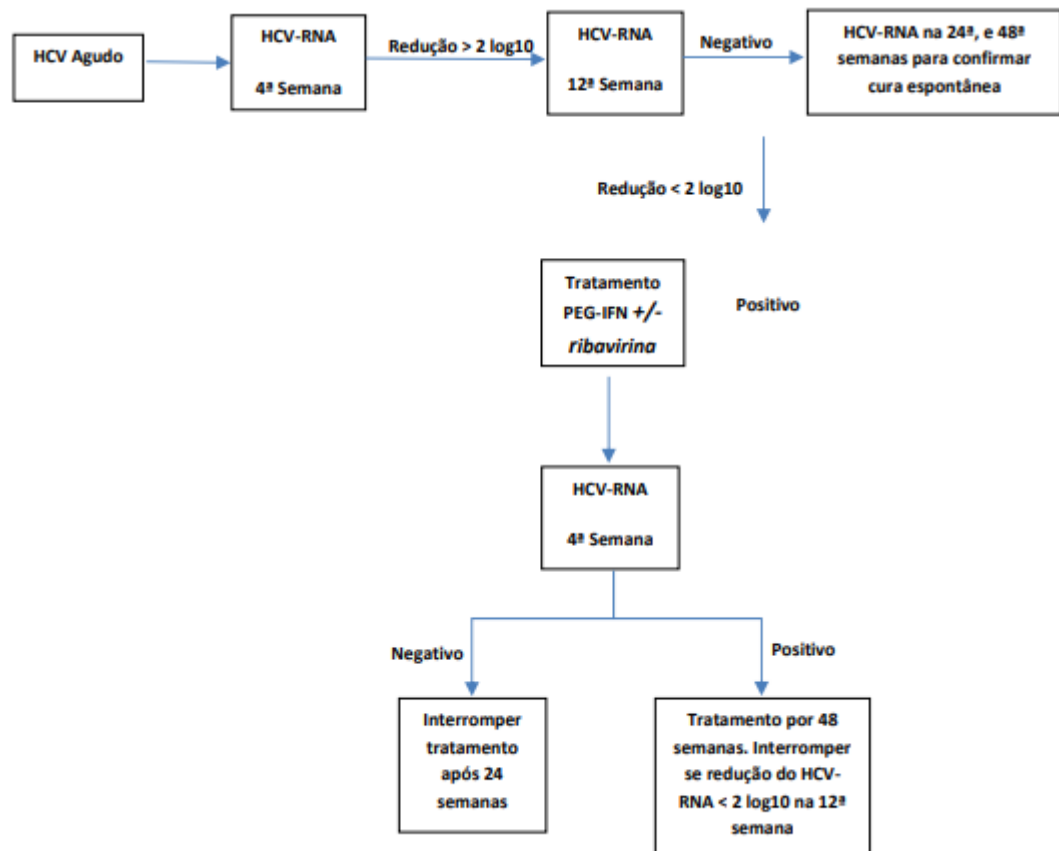
pacientes do sexo feminino em idade fértil que desejem engravidar (PAWLOTSKY, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A contraindicação do tratamento é direcionada aos pacientes portadores de arritmias cardíacas, insuficiência hepática severa e insuficiência renal descompensada, além de mulheres em período de gestação – mulheres em idade fértil devem, obrigatoriamente, durante o tratamento para a doença, fazer uso de métodos anticoncepcionais seguros, devido ao potencial teratogênico das medicações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

4.9.2 Esquemas de administração

O tratamento para a HC aguda deve sempre ser considerado, sendo necessário um esforço contínuo para diagnosticá-lo o mais precocemente possível. Quando iniciado, o tratamento deve ser feito preferencialmente com um esquema terapêutico composto por Peg-IFN, associado ou não à ribavirina, independente do genótipo. A utilização da ribavirina ao tratamento é preconizada somente em casos de coinfeção pelo HIV. Em pacientes monoinfectados, o seu uso é opcional (Figura 6) (CONITEC, 2017).

Figura 7 - Fluxograma para o manejo da hepatite C aguda em pacientes monoinfectados pelo HCV e pacientes coinfectados HCV/HIV.



Fonte: (adaptado de CONITEC, 2017).

O arsenal terapêutico do SUS para o tratamento da HC crônica é constituído pelos antivirais de ação direta, associados ou não à ribavirina. Neste caso, o esquema terapêutico é preconizado de acordo com o genótipo que o paciente apresenta (segundo anexo A).

4.9.3 Monitoramento da eficácia terapêutica e de reinfecção

Durante e após o tratamento, o paciente deve realizar consultas com o seu médico a cada dois ou quatro meses, dependendo do quadro clínico, do tratamento e da gravidade da doença. A quantificação do RNA viral deve ser realizada na décima segunda ou décima quarta semana após o término do tratamento, para avaliar a eficácia terapêutica (CONITEC, 2018; SECRETARIA DE ADMINISTRAÇÃO, 2018).

A HC, aguda ou crônica, não confere imunidade protetora após a infecção, havendo, com isto, o risco de reinfecção pelos pacientes tratados. Mesmo com a eliminação espontânea do vírus, na fase aguda ou após a obtenção da SRV, o paciente permanece sujeito a reinfecção, caso mantenha a exposição aos fatores relacionados à infecção (CONITEC, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hepatite C representa um importante problema de saúde pública em escala global. Os infectados pelo vírus causador da doença – vírus da hepatite C – sofrem com sérios problemas de saúde, podendo, ainda, evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, se não diagnosticados e tratados corretamente. Estima-se que hoje, aproximadamente, 71 milhões de pessoas – correspondentes a 1% da população mundial – estejam infectados pelo vírus e mais de 390.000 mortes ocorram todo ano, por causas relacionadas à doença.

Nos últimos anos, importantes avanços foram feitos quanto ao diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da doença. Isto resultou na diminuição do número de pessoas infectadas em todo o mundo – o que antes era em torno de 200 milhões, passando, hoje, para 71 milhões.

O atual tratamento para a hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática inibindo a replicação viral, desta forma, reduzindo a atividade inflamatória e impedindo a evolução para a cirrose e o carcinoma, além de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Nas duas últimas décadas, inúmeras tentativas foram feitas a fim de se desenvolver terapias que tratassem efetivamente a infecção pelo vírus da hepatite C. A primeira geração de fármacos para este vírus – aprovados pela *Food and Drug Administration* – incluía o IFN- α 2b e a ribavirina, seguido pelo Peg-IFN- α 2a ou 2b. No entanto, estas terapias apresentavam baixas taxas de cura e graves efeitos adversos. Mesmo assim, estes se mantiveram como tratamento padrão por mais de uma década, sendo frequentemente utilizados até hoje.

Os antivirais de ação direta representaram um grande avanço nessa terapia, por proporcionarem maior eficácia inibitória e menor incidência de reações adversas. Em 2011, o telaprevir e o boceprevir tornaram-se os primeiros fármacos aprovados desta nova classe, dando início ao progresso da terapêutica contra o vírus da hepatite C. Estes, no entanto, ainda apresentavam toxicidade elevada, devido à necessidade da associação com o IFN, e baixas taxas de cura.

Já a segunda geração destes agentes proporcionou diversos regimes terapêuticos, que se caracterizaram por menor tempo de tratamento, maior tolerabilidade, reações adversas pouco frequentes e elevadas taxas de cura – podendo atingir até mesmo 100% dos casos tratados.

A introdução da segunda geração dos antivirais de ação direta conseguiu, enfim, tornar o tratamento da hepatite C seguro e eficaz. Diante de tal progresso, a cura tornou-se possível para todos os pacientes infectados, desde que estes tenham acesso à terapia – situação ainda difícil de alcançar. Muito ainda deve ser feito para que consigamos levar o tratamento da doença à escala global. As variantes são muitas, mas se puderem ser abordadas, estas novas terapias poderão apresentar uma possibilidade rara na medicina: eliminação de doenças locais e, potencialmente, até mesmo a erradicação de doenças globais.

REFERÊNCIAS

AFDHAL, Nezam et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 16, p.1483-1493, 17 abr. 2014.

AFDHAL, Nezam et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 20, p.1889-1898, 15 maio 2014.

AL-SALAMA, Zaina T.; DEEKS, Emma D. Elbasvir/Grazoprevir: A Review in Chronic HCV Genotypes 1 and 4. **Drugs**, [s.l.], v. 77, n. 8, p.911-921, 17 abr. 2017.

ALVES, Alexandro Vaesken et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.227-232, dez. 2003.

ANDREONE, Pietro et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 147, n. 2, p.359-365, ago. 2014.

ANJO, J. et al. O impacto da hepatite C em Portugal. **Ge Jornal Português de Gastreenterologia**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.44-54, 03 mar. 2014.

BACON, Bruce R. et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. **The New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 13, p.1207-1217, 31 mar. 2011.

BARTENSCHLAGER, Ralf; LOHMANN, Volker; PENIN, Francois. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 11, n. 7, p.482-496, 10 jun. 2013.

BEZERRA, Cíntia Aparecida; OLIVEIRA, Jane Silveira. Comparação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica. **Conscientiae Saúde**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.19-28, 7 abr. 2008.

BISCEGLIE, Adrian M. di et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Hepatology**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.649-654, set. 1992.

BISCEGLIE, Adrian M. di et al. Recombinant Interferon Alfa Therapy for Chronic Hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 321, n. 22, p.1506-1510, 30 nov. 1989.

BRANDÃO, Ajacio Bandeira de Mello et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health**, [s.l.], v. 9, n. 3, p.161-168, 2001.

BRADLEY, Daniel W. et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: Physicochemical evidence that the tubule-forming agent is a small, enveloped virus. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 88, n. 3, p.773-779, mar. 1985.

BRASIL. Ministério da Saúde. Assessoria de Comunicação (ASCOM) de Bio-Manguinhos. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **Interferon Alfa 2b Humano Recombinante**. Rio de Janeiro: ASCOM, 2014. 24f.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de tecnologia no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: CONITEC, 2017. 111f.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de tecnologia no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: CONITEC, 2018. 104f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de tecnologia no SUS. **Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfecções**. Brasília: CONITEC, 2015. 112f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 68f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV). **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>>. Acesso em: 13 mar 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV). **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2018>>. Acesso em: 05 out 2018.

BRASIL. Secretaria da Administração. Assistências à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da hepatite C. 2 ed. Salvador, BA: SAEB/CGPS, 2018. 24f.

BRASIL. SUS – Secretaria de Vigilância em Saúde: SISTEMA TELELAB – Educação Permanente – Testes Rápidos – Acesso Rápido – Laboratório de DST, AIDS e Hepatites Virais. Disponível em: <<https://telelab.aids.gov.br/index.php/component/k2/item/769>>. Acesso em: 16 nov 2018.

BROWN, A. et al. P0771: C-SCAPE: Efficacy and safety of 12 weeks of grazoprevir +/- elbasvir +/- ribavirin in patients with HCV GT2, 4, 5 or 6 infection. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 62, p. S619, abr. 2015.

BUKH, Jens; MILLER, Roger; PURCELL, Robert. Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus: Quasispecies and Genotypes. **Seminars in Liver Disease**, [s.l.], v. 15, n. 01, p.41-63, 1995.

CHAN, Juliana. Hepatitis C. **Disease-a-month**, [s.l.], v. 60, n. 5, p.201-212, maio 2014.

CHARLTON, Michael et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 149, n. 3, p.649-659, set. 2015.

CORRÊA, S.; Borges, P. K. O. Hepatite C: Aspectos Epidemiológicos e Clínicos de uma Doença Silenciosa. **Interbio**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.29-34, 2008.

COUTINHO, Ricardo Gil Barbosa. **Hepatite C Crônica: Últimos Avanços no seu Tratamento**. 2012. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, [s.l.], 2012. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/73550>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

DAVIS, Gary L. et al. Treatment of Chronic Hepatitis C with Recombinant Interferon Alfa. A multicenter randomized, controlled trial. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 321, n. 22, p.1501-1506, 30 nov. 1989.

DORE, Gregory J. et al. Daclatasvir Plus Peginterferon and Ribavirin Is Noninferior to Peginterferon and Ribavirin Alone, and Reduces the Duration of Treatment for HCV Genotype 2 or 3 Infection. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 148, n. 2, p.355-366, fev. 2015.

FEINSTONE, Stephen M. et al. Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 292, n. 15, p.767-770, 10 abr. 1975.

FELD, Jordan J. et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 17, p.1594-1603, 24 abr. 2014.

FERENCI, Peter et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 21, p.1983-1992, 22 maio 2014.

FERREIRA, A. Walter; ÁVILA, Sandra L. M.. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-imunes**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.a., 2001. 444 p.

FERREIRA, Vinicius Lins; Pontarolo, Roberto. Contextualização e Avanços no Tratamento da Hepatite C: Uma Revisão da Literatura. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 18, n. 1, p.78-96, 12 jun. 2017.

FLAUM, Alfred et al. Eine nosocomiale Ikterus-Epidemie. **Acta Medica Scandinavica**, [s.l.], v. 64, n. 16, p.544-553, jan. 1926.

FONSECA, José Carlos Ferraz da. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.322-330, jun. 2010.

FORNS, Xavier et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.564-572, set. 2015.

FRIED, Michael W. et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 347, n. 13, p.975-982, 26 set. 2002.

GARCIA, Thamy Jay et al. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 58, n. 5, p.543-549, set. 2012.

GARCIA, Gabriella Teixeira. **Vírus da Hepatite C e Células Mononucleares do Sangue Periférico**. 2016. 107 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-06032017-104537/pt-br.php>>. Acesso em: 20 set. 2018.

GHANY, Marc G. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. **Hepatology**, [s.l.], v. 49, n. 4, p.1335-1374, 2 dez. 2008.

GOMAA, Asmaa Ibrahim et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 14, n. 27, p.4300-4308, 28 jul. 2008.

GRETCH, D R. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.43-47, dez. 1997.

GOMES, Marcos António et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Coimbra, v. 59, n. 5, p.514-524, set. 2013.

HADZIYANNIS, Stephanos J. et al. Peginterferon- α 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 140, n. 5, p.346-357, 2 mar. 2004.

HÉZODE, Christophe et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. **Gut**, [s.l.], v. 64, n. 6, p.948-956, 30 jul. 2014.

HÉZODE, Christophe et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-Experienced Patients with HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 147, n. 1, p.132-142, jul. 2014.

HÉZODE, Christophe et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 59, n. 3, p.434-441, set. 2013.

HOOFNAGLE, Jay H. et al. Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 315, n. 25, p.1575-1578, 18 dez. 1986.

HOUGHTON, Michael. Discovery of the hepatitis C virus. **Liver International**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.82-88, jan. 2009.

IRLANDA. Health Protection Surveillance Centre. **Hepatitis C virus: epidemiology and transmission risks**. 23. Dublin: Protection Surveillance Centre, 2016. 6f.

ISHIZAKA, Nobukazu et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. **The Lancet**, [s.l.], v. 359, n. 9301, p.133-135, 12 jan. 2002.

JACOBSON, Ira M et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 384, n. 9941, p.403-413, 4 ago. 2014.

JARDIM, Ana Carolina Gomes. **Análise das quasiespécies do vírus da hepatite C genótipo 1 por meio da região genômica NS5A**. 2011. 89 f. Tese (Doutorado) - Curso de Genética, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, 2011. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/102745>>. Acesso em: 31 mar. 2018.

KOWDLEY, Kris V. et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 20, p.1879-1888, 15 maio 2014.

KUO, G et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science**, [s.l.], v. 244, n. 4902, p.362-364, 21 abr. 1989.

LAMB, Yvette N. Glecaprevir/Pibrentasvir: First Global Approval. **Drugs**, Auckland, v. 77, n. 16, p.1797-1804, 19 set. 2017.

LAWITZ, Eric et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. **New England Journal of Medicine**, Auckland, v. 368, n. 20, p.1878-1887, 16 maio 2013.

LAWITZ, Eric et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. **The Lancet**, [s.l.], v. 384, n. 9956, p.1756-1765, 15 nov. 2014.

LENZ, Oliver et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 62, n. 5, p.1008-1014, maio 2015.

LI, Guangdi et al. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. **Antiviral Research**, [s.l.], v. 142, p.83-122, jun. 2017.

LOPES, Raquel Maria Martins. **HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C**. 2015. 33 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2015. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/81881>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

MAASOUMY, Benjamin; WEDEMEYER, Heiner. Natural history of acute and chronic hepatitis C. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.401-412, ago. 2012.

MALACRIDA, Amanda Milene et al. Prevalência dos Genótipos do Vírus da Hepatite C na Macrorregião Noroeste do Estado do Paraná, Brasil. **Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 9, n. 2, p.381-388, 7 out. 2016.

MANNS, Michael P et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 358, n. 9286, p.958-965, 22 set. 2001.

MCHUTCHISON, John G. et al. Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 339, n. 21, p.1485-1492, 19 nov. 1998.

MEDINA, Maria de; SCHIFF, Eugene. Hepatitis C: Diagnostic Assays. **Seminars in Liver Disease**, [s.l.], v. 15, n. 01, p.33-40, fev. 1995.

MELLO, Carlos Eduardo Brandão. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C: Novas perspectivas. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 102, p.23-32, jan. 2014.

MORADPOUR, Darius; PENIN, François; RICE, Charles M. Replication of hepatitis C virus. **Nature Reviews Microbiology**, Mainz, v. 5, n. 6, p.453-463, 8 maio 2007.

MOREIRA, Valéria de Oliveira. **Carcinoma Hepatocelular: Características Clínicas em Pacientes Cirróticos e Não Cirróticos**. 2016. 48 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

MOSTAFA, A. et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. **Gut**, Cairo, v. 59, n. 8, p.1135-1140, 28 jun. 2010.

MOURA, Miguel Carneiro de. Hepatite não A, não B: hepatite C. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 3, n. 4, p.209-212, ago. 1990.

MUTIMER, David et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 60, n. 2, p.392-420, fev. 2014.

NELSON, David R. et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. **Hepatology**, [s.l.], v. 61, n. 4, p.1127-1135, 10 mar. 2015.

OLIVEIRA, Aurélia et al. A importância da tecnologia de amplificação de ácidos nucléicos para a detecção do vírus da hepatite C em bancos de sangue. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Rio Verde, v. 10, n. 1, p.313-328, 26 jul. 2012.

PATTULLO, Venessa; HEATHCOTE, Jenny. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases?. **Liver International**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.356-364, mar. 2010.

PAWLOTSKY, Jean-michel et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 63, n. 1, p.199-236, jul. 2015.

PAWLOTSKY, Jean-michel et al. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.87-99, abr. 2015.

POORDAD, Fred et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 13, p.1195-1206, 31 mar. 2011.

POYNARD, Thierry et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. **The Lancet**, [s.l.], v. 352, n. 9138, p.1426-1432, out. 1998.

POL, Stanislas et al. Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection Genotype 1 and 6 and Chronic Kidney Disease: An Integrated Analysis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 152, n. 5, p.1062-1063, abr. 2017.

PUOTI, M. et al. High SVR rates with eight and twelve weeks of pangenotypic glecaprevir/pibrentasvir: integrated efficacy and safety analysis of genotype 1–6 patients without cirrhosis. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 66, n. 1, p. S721, 2017.

REICHARD, O. et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. **The Lancet**, [s.l.], v. 337, n. 8749, p.1058-1061, maio 1991.

REUBEN, Adrian. The thin red line. **Hepatology**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.770-773, 30 dez. 2003.

RIBAVIRINA / 1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4 triazole-3-carboxamida: solução oral – 250mg/mL. Carlos Araújo da Costa. Rio de Janeiro, RJ: Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, 2006. Bula de remédio.

RIBEIRO, Pedro Henrique Silva. **Avaliação do desempenho do índice APRI no diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com Hepatite C crônica: uma revisão sistemática**. 2016. 40 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

RIZZETTO, M. et al. Immunofluorescence detection of new antigenantibody system (S/anti-5) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. **Gut**, [s.l.], v. 18, n. 12, p.997-1003, 30 mar. 1977.

RIZZI, Marília. **Hepatite C: uma revisão sobre a adesão ao tratamento e a participação do farmacêutico**. 2010. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

ROTH, David et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. **The Lancet**, [s.l.], v. 386, n. 10003, p.1537-1545, out. 2015.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira; ROMANOS, Maria Teresa Villela; WIGG, Marcia Dutra. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2015. 1308p.

SCHIFF, Leon. Jaundice: Five-and-a-Half Decades in Historic Perspective. Selected Aspects. **Gastroenterology**, Miami, v. 78, n. 4, p.831-836, abr. 1980.

SEEFF, Leonard B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.35-46, nov. 2002.

SHARMA, Suraj A.; FELD, Jordan J. Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV. **Current Gastroenterology Reports**, New York, v. 16, n. 2, p.1-10, 31 jan. 2014.

SHERLOCK, Sheila. Landmarks in Viral Hepatitis. **Jama: The Journal of the American Medical Association**, [s.l.], v. 252, n. 3, p.402-406, 20 jul. 1984.

SICILIANO, Rinaldo Focaccia; BOULOS, Marcos. Hepatite C: tratamento revisitado. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.1-2, mar. 2004.

SIMO, R. et al. Sustained Virological Response Correlates with Reduction in the Incidence of Glucose Abnormalities in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 29, n. 11, p.2462-2466, 25 out. 2006.

SPERL, Jan et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 65, n. 6, p.1112-1119, dez. 2016.

STRAUSS, Edna. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 34, n. 1, p.69-82, fev. 2001.

SUIÇA. World Health Organization. **Global hepatitis report 2017**. Geneva: World Health Organization, 2017. 83f. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/255016>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 3, p.211-221, 16 jan. 2014.

SUZUKI, Fumitaka et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. **Antiviral Therapy**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.491-499, 2014.

THOMAS, E.; YONEDA, M.; SCHIFF, E. R. Viral Hepatitis: Past and Future of HBV and HDV. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.1-11, 1 fev. 2015.

VIGANÒ, Mauro et al. Natural History and Clinical Impact of Cryoglobulins in Chronic Hepatitis C: 10-Year Prospective Study of 343 Patients. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 133, n. 3, p.835-842, set. 2007.

WARD, John W. Hepatitis C virus: The 25-year journey from discovery to cure. **Hepatology**, [s.l.], v. 60, n. 5, p.1479-1482, 2 out. 2014.

WEISSENBORN, Karin et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. **Journal of Hepatology**, Hannover, v. 41, n. 5, p.845-851, nov. 2004.

WOLFF, Fernando Herz. **Epidemiologia da Infecção pelo Vírus Da Hepatite C em Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: Genótipos e Fatores De Risco**. 2007. 192f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.

ZEUZEM, Stefan et al. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 343, n. 23, p.1666-1672, 7 dez. 2000.

ZIGNEGO, A.I. et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. **Digestive and Liver Disease**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.2-17, jan. 2007.

ANEXO A – ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

• Genótipo 1

Quadro 2 - Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1a.

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) **
Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir e Dasabuvir + Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado
Sofosbuvir + Ledipasvir ± Ribavirina	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) **
Sofosbuvir + Ledipasvir	8 semanas	Esquema não indicado	Esquema não indicado
Elbasvir + Grazoprevir + Ribavirina*	16 semanas* + Ribavirina	16 semanas* + Ribavirina	Esquema não indicado
Elbasvir + Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado

* Na presença de polimorfismos específicos da NS5A, deve-se realizar um tratamento prévio com PEG-IFN + RBV, associado ou não a IP (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir), além de prolongar o tratamento com o DAA para dezesseis semanas em associação à ribavirina.

* A identificação de polimorfismos exige tecnologia laboratorial não disponível no SUS.

** Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de Ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

Fonte: (CONITEC, 2018).

Quadro 3 - Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1b.

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Nao Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas+ Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *
Ombitasvir + Veruprevir + Ritonavir e Dasabuvir ± Ribavirina	12 semanas	12 semanas com Ribavirina	Esquema não indicado
Elbasvir + Grazoprevir	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado
Sofosbuvir + Ledipasvir ± Ribavirina	12 semanas	12 semanas	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *
Sofosbuvir + Ledipasvir	8 semanas	Esquema não indicado	Esquema não indicado

* Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de Ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

Fonte: (CONITEC, 2018).

- **Genótipo 2**

Quadro 4 - Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 2.

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *

* Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de Ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

Fonte: (CONITEC, 2018).

- **Genótipo 3**

Quadro 5 - Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 3.

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	24 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *
Sofosbuvir + Alfapeguinterferona + Ribavirina ¥	12 semanas	12 semanas	Esquema não indicado

* Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de Ribavirina deve ser de 500 mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

¥ Esquema recomendado apenas a pacientes tolerantes a Alfapeguinterferona.

Fonte: (CONITEC, 2018).

- **Genótipo 4**

Quadro 6 - Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 4.

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Simeprevir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	Esquema não indicado
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) **
Elbasvir + Grazoprevir	12 semanas*	12 semanas*	Esquema não indicado
Elbasvir + Grazoprevir + Ribavirina*	16 semanas	16 semanas	Esquema não indicado

* Para o genótipo 4, deve-se realizar um tratamento prévio com PEG-IFN + RBV e prolongar o tratamento com o DAA para dezesseis semanas em associação à ribavirina.

** Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de Ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

Fonte: (CONITEC, 2018).

- **Genótipos 5 e 6**

Quadro 7 - Regimes terapêuticos para os pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 5 e 6.

Esquema	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento	Tempo Tratamento
	Não Cirrótico	Cirrótico Child-Pugh A	Cirrótico Child-Pugh B ou C
Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina	12 semanas ± Ribavirina	12 semanas + Ribavirina	24 semanas ± Ribavirina (500 mg) *

* Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de Ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar de 11 mg/kg/dia.

Fonte: (CONITEC, 2018).