

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

DANIELLE BORBOREMA TOLENTINO DOS SANTOS
JÉSSICA SEIBERT DOS SANTOS

**DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DAS
DOENÇAS DO FÍGADO**

Belém (PA)

2019

DANIELLE BORBOREMA TOLENTINO DOS SANTOS
JÉSSICA SEIBERT DOS SANTOS

**DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DAS
DOENÇAS DO FÍGADO**

**Monografia de Conclusão de Curso apresentado à UFPA
para a obtenção do grau em Medicina.**

Orientadora: Profa. Dra. Lizomar de Jesus Maués Pereira Moia.

Co-orientadora: Profa. Dra. Márcia do Socorro Ferreira Iasi

Belém (PA)

2019

DANIELLE BORBOREMA TOLENTINO DOS SANTOS
JÉSSICA SEIBERT DOS SANTOS

**DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DAS
DOENÇAS DO FÍGADO**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para a obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.**

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Lizomar Mória (UFPA)

Prof. MSC. Julius Monteiro (HUIBB- EBSERH/ UFPA)

Prof. Dra. Cléa Bichara (UEPA)

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

À Deus, que guiou meus passos nessa caminhada, aos meus pais Jeremias e Dilmairise pelo suporte e amor concedidos e aos amigos pelas alegrias e tristezas compartilhadas.

Jéssica Seibert

Agradeço a Deus que iluminou o meu caminho, aos meus pais, irmãos e amigos, que sempre estiveram ao meu lado, dando todo o suporte e apoio necessário.

Danielle Borborema Tolentino

AGRADECIMENTOS

Nossos sinceros agradecimentos são uma forma simples de dizer que não podemos fazer nada sozinhos.

Agradecemos aos nossos amigos, que de qualquer forma tenha nos ajudado, seja com uma carona, uma ligação, uma opinião ou dica, ou simplesmente, por ter escutado nossas alegrias e frustrações ao fim de um dia.

Especialmente à nossa orientadora, Dra. Lizomar Moia, que nos forneceu todo o suporte que precisávamos para concluir este trabalho, nosso muito obrigado.

À nossa co-orientadora Dra. Márcia Iasi, que apesar de não nos conhecer, aceitou prontamente nos auxiliar neste percurso.

Agradecemos também a Socorro, enfermeira do grupo do fígado, e a Jaci, funcionária do JIPE, as quais facilitaram imensamente a nossa coleta de dados, e por sempre ter nos recebido de forma acolhera nesses locais.

Um agradecimento especial aos pacientes que fizeram parte deste estudo e nos permitiu conhecer suas vidas, histórias e doenças, proporcionando que este trabalho pudesse ser concluído com êxito.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminar...
Façamos da interrupção um caminho novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro!

Fernando Pessoa

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo, isso por que aproximadamente 85% das infecções agudas pelo VHC evolui para a cronicidade, possuindo um curso insidioso, com uma evolução lenta e progressiva. As complicações decorrentes incluem cirrose e carcinoma hepatocelular. Assim, o objetivo da terapia medicamentosa é curar a infecção pelo VHC para evitar as complicações hepáticas e extra-hepáticas relacionadas a doença. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Hepatite C crônica além de investigar os principais desfechos clínicos e o resultado obtido após o tratamento. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, transversal, avaliando os dados provenientes de prontuários. A amostra foi selecionada aleatoriamente e avaliada quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Os dados obtidos foram registrados em Banco de dados construído no Microsoft Office Access e na análise foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. **Resultados e Discussão:** Foram 108 pacientes avaliados, havendo predomínio do sexo masculino (55,6%). Com relação a idade, a mínima e a máxima foram 35 e 85 anos, respectivamente, com média de 60,7 anos (DP +- 12,2 anos). Dessa casuística 57,4% era portador de pelo menos uma comorbidade, com maior prevalência de esteatose hepática (27,8%). Entre os genótipos virais, encontrou-se maior frequência do genótipo 1b (45,4%), seguido do G3, G1a e G2 com prevalências de 28,7%, 20,4% e 3,7 %, respectivamente. Do total, 95,4% tiveram seu grau de fibrose avaliado encontrando uma prevalência maior de fibrose grau 4 (44,4%). Nestes pacientes, as complicações encontradas foram hipertensão portal 47,9%, ascite (25%) e encefalopatia hepática (6,25%). Da casuística, 75,9% realizaram tratamento, nesses o esquema antirretroviral mais utilizado foi o Sofosbuvir + Daclatasvir (30,5%) e o tempo de tratamento mais frequente foi de 12 semanas (83%). Considerando o padrão de resposta, pode-se perceber que 76,8% não possuía PCR ao final do tratamento, porém entre os 19 casos registrados a RVS foi de 84,2%. **Conclusão:** Nesse estudo o perfil encontrado para os portadores de HCV foi semelhante aos disponíveis na literatura: sexo masculino, acima dos quarenta anos, com infecção pelo vírus do genótipo 1b. Entre os graus de fibrose, houve predomínio da cirrose hepática, sendo que neste grupo complicações como varizes esofágicas foram as mais comuns. Em relação ao tratamento, foram encontradas altas taxas de RVS no grupo que fez acompanhamento e realizou dosagem de PCR.

Palavras-chave: Hepatite C, perfil epidemiológico, desfechos clínicos.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus infection is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide, as approximately 85% of acute HCV infections progress to chronicity, with an insidious, slowly evolving progressive. Complications include cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Thus, the goal of drug therapy is to cure HCV infection to prevent hepatic and extra-hepatic complications related to disease. **Objective** To describe the epidemiological profile of patients with chronic hepatitis C, besides investigating the main clinical outcomes and the results obtained after treatment. **Methodology:** It is an observational study of a historical cohort evaluating data from medical records. The sample was randomly selected and evaluated for inclusion and exclusion criteria. The data obtained were recorded in a database built in Microsoft Office Access and in the analysis were applied descriptive and inferential statistical methods. **Results and Discussion:** There were 108 patients evaluated, predominantly male (55.6%). Regarding age, the minimum and maximum were 35 and 85 years, respectively, with a mean of 60.7 years (SD + - 12.2 years). Of these, 57.4% had at least one comorbidity, with a higher prevalence of hepatic steatosis (27.8%). Among genotypes, genotype 1b (45.4%) was more frequent, followed by G3, G1a and G2 with prevalences of 28.7%, 20.4% and 3.7%, respectively. Of the total, 95.4% had their degree of fibrosis evaluated, finding a higher prevalence of grade 4 fibrosis (44.4%). In these patients, the complications were portal hypertension 47.9%, ascites (25%) and hepatic encephalopathy (6.25%). Of the cases, 75.9% were treated, in those patients the most used antiretroviral regimen was Sofosbuvir + Daclatasvir (30.5%) and the most frequent treatment time was 12 weeks (83%). Considering the response pattern presented, it can be seen that 76.8% did not have CRP at the end of treatment, but among the 19 cases recorded the SVR was 84.2%. **Conclusion:** The results obtained demonstrated similarities with the national and international literature regarding the epidemiological profile of chronic HCV patients. Regarding the treatment, in spite of the scarce data it was possible to demonstrate the high rate of SVR in the appropriately treated group and that the post-treatment follow-up with the CRP dosing.

Keywords: Hepatitis C, epidemiological profile, clinical outcomes.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	OBJETIVOS	10
1.1.1	Objetivo geral	10
1.1.2	Objetivo específico	10
1.2	JUSTIFICATIVA	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	HEPATITE	12
2.2	AGENTE ETIOLÓGICO	12
2.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS NO BRASIL	13
2.4	TRANSMISSÃO DA HEPATITE C	14
2.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
2.5.1	Hepatite c aguda	15
2.5.2	Hepatite c crônica	16
2.6	DIAGNÓSTICO	16
2.7	HISTORIA NATURAL DA HEPATITE C CRÔNICA	18
2.7.1	Fibrose hepática e Cirrose	19
2.7.2	Complicações da Cirrose	24
2.7.3	Carcinoma Hepatocelular	24
2.7.4	Manifestações Extra-hepáticas	26
2.7.5	Transplante hepático	30
2.8	TRATAMENTO	31
2.8.1	Efeitos adversos	35
2.8.2	Resposta Viroológica Sustentada (RVS)	35
2.9	COMORBIDADES	37
3	METODOLOGIA	41
3.1	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	41
3.2	AMOSTRA	41
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	42
3.4	COLETA DE DADOS	42
3.5	ANÁLISE DOS DADOS	43
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	43
4	RESULTADOS	44
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÃO	52
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
	APÊNDICE A- PROTOCOLO DE PESQUISA	62
	ANEXO A- PARECER DO CEP	63

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma preocupação internacional crescente devido ao seu efeito substancial sobre a morbidade e mortalidade (MESSINA et al., 2015). Uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo, cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e transplante de fígado, a carga de doença relacionada ao VHC continua a aumentar à medida que a população infectada avança até o estágio tardio (EASL, 2016; GANE, 2015). A doença inflige uma imensa carga econômica e de saúde aos países devido aos efeitos hepáticos e extra-hepáticos (NEGRO, 2015; YOUNOSSI, 2016).

Globalmente, estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas têm infecção crônica por hepatite C. Um número significativo destes infectados desenvolveram cirrose ou câncer de fígado. Além disso, tem-se que aproximadamente 399 mil pessoas morrem anualmente por hepatite C devido suas complicações (WHO, 2017).

Atualmente, estima-se que cerca de 657 mil pessoas estejam cronicamente infectadas pelo VHC no Brasil (CENTER FOR DISEASE ANALYSIS, 2017). No entanto, entre 1999 a 2016, foram identificados e notificados, no Brasil, apenas 319.751 casos de hepatite C, que apresentaram um dos marcadores (anti-HCV reagente ou HCV-RNA detectável). Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores (anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável), foram detectados 155.032 casos (BRASIL, 2017).

Historicamente, o Brasil tem apresentado grandes diferenças regionais em seus indicadores epidemiológicos. Esse fato está relacionado, principalmente, às diferentes medidas de acompanhamento e controle de agravos infecciosos e parasitários executadas nos Estados e municípios. Assim, a compreensão dessas diferenças requer desafios metodológicos, sobretudo quando é considerada a magnitude do território brasileiro em análises de situação de saúde (GONÇALVES, 2019).

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico – especialmente para as populações vulneráveis ao HCV (BRASIL, 2018).

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C é uma doença de caráter insidioso, caracterizando-se por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, ocorre

cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de CHC é de 1 a 5%. O risco anual de descompensação hepática é de 3 a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos próximos 12 meses, é 15% a 20% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Além disso, a infecção crônica pelo VHC está associada a várias manifestações extra-hepáticas. Esses pacientes podem desenvolver crioglobulinemia mista e suas sequelas, variando de vasculite cutânea e visceral a glomerulonefrite e linfoma não-Hodgkin de células B. Esses pacientes também possuem taxas elevadas de resistência à insulina, diabetes e aterosclerose, o que pode levar ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. Podem haver ainda manifestações neurológicas da infecção pelo VHC que incluem fadiga e comprometimento cognitivo. Os mecanismos que causam os efeitos extra-hepáticos da infecção pelo VHC são provavelmente multifatoriais e podem incluir efeitos endócrinos, replicação do VHC em células extra-hepáticas ou uma reação imune aumentada com efeitos sistêmicos (NEGRO, 2015).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Descrever os principais desfechos clínicos em pacientes admitidos com infecção pelo VHC no Centro de Referência Estadual para Tratamento das Doenças do Fígado – Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

1.1.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com infecção crônica pelo VHC.
- Avaliação do grau da fibrose
- Descrever a prevalência de complicações da cirrose (varizes de esôfago, ascite, encefalopatia e CHC) na população em estudo.
- Descrever número de pacientes que realizou tratamento, tipo de tratamento e resultados obtidos.

1.2. JUSTIFICATIVA

Este estudo nasce da necessidade de se fazer uma avaliação do impacto e magnitude da hepatite C e suas complicações no grupo do fígado da FSCMPA devido à escassez de trabalhos publicados sobre o perfil epidemiológico, bem como os desfechos clínicos desses pacientes em nossa região, especialmente o Pará. Dessa forma, como este serviço é uma referência em nosso estado, podemos ter uma melhor compreensão acerca do assunto, reforçando a necessidade e a pertinência deste estudo, que apoiado em pressupostos teóricos consistentes, que pode trazer subsídios relevantes para criação de políticas públicas relacionadas a essa problemática.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HEPATITE

A palavra hepatite origina-se do grego *hepar* que significa fígado e *itis* que quer dizer inflamação, ou seja, hepatite seria qualquer afecção de natureza inflamatória que acometa o fígado, de origem tóxica ou infecciosa (Viral), resultando em agressões contra as células que compõe este órgão, denominadas de hepatócitos. Independente dos agentes etiológicos envolvidos, o processo inflamatório que ocorre no tecido hepático pode resultar desde uma alteração laboratorial até uma doença fulminante ou levando a enfermidades de curso prolongado, resultando em um processo de cronificação (FERNANDES, 2018).

O VHC foi identificado pela primeira vez em 1975 sendo conhecido inicialmente como hepatite “não-A, não-B” em decorrência da existência de uma hepatite de transmissão parenteral que apresentava resultado negativo para os marcadores das hepatites A e B. Após anos de testes moleculares, no ano de 1989, o VHC foi então identificado através do isolamento de um fragmento de RNA derivado do genoma viral de um caso de hepatite não-A, não-B transmitida pela via transfusional (LOPES, 2015).

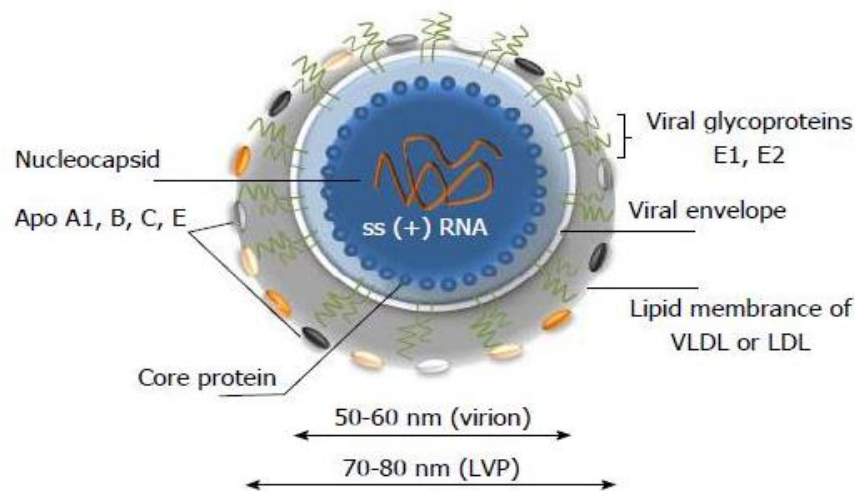
O rápido desenvolvimento de um marcador sorológico, específico para o VHC permitiu caracterizá-lo como o mais importante agente causador das hepatites não-A, não-B, possibilitando um avanço extraordinário do conhecimento da história natural dessa forma de hepatite (LOPES, 2015).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O VHC pertence à família flaviviridae com 50nm de diâmetro, é um vírus RNA com genoma em fita simples de polaridade positiva. Na poliproteína, com uma longa fase de leitura aberta (open reading frame) distinguem-se as proteínas estruturais: core, E1 e E2 e as não estruturais ou NS (1 a 5), essas últimas responsáveis pela replicação viral. A análise filogenética das sequências genômicas permitiu a caracterização de 7 genótipos (1 a 7) que são subdivididos em tipos e subtipos a, b e c. Vale ressaltar que a nomenclatura clássica dos genótipos 1 ao 6 foi descrita em 1994, e só mais tardiamente houve a descoberta do genótipo

7, porém, até hoje só foi relatado um caso no Canadá, de um imigrante da África Central (MESSINA et al, 2015).

Figura 1: Estrutura do Vírus da hepatite C



Fonte: MOROZOV; LAGAYE, 2018.

2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estima-se que 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C, e que entre 60% e 70% das pessoas infectadas desenvolverão doença hepática crônica, necessitando de assistência à saúde especializada e de alta complexidade (CDC, 2017). A estimativa segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é de que 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e que cerca de 400 mil vão a óbito, anualmente, devido a complicações dessa doença, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (WHO, 2017).

Além disso, calcula-se que anualmente ocorram cerca de 1,34 milhões de óbitos associados às hepatites virais – e que, entre eles, 96% dos casos estejam relacionados às hepatites virais B ou C (WHO, 2017).

Quanto a soroprevalência de anti-HCV no território nacional, segundo o DIAHV/SVS/MS (2018) a viremia ativa foi encontrada em 657.000 indivíduos, o que corresponde a 0,7% da população brasileira.

Segundo análise realizada pela FMUSP, estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhão de pessoas cronicamente infectadas pelo HCV no Brasil. Esse grupo representa, aproximadamente, 97% dos casos notificados entre os indivíduos com 15 anos ou mais (BRASIL, 2015; AMAKU et al., 2016; BRASIL, 2016). Grande parte das pessoas com hepatite C desconhece seu diagnóstico, e poucos sabem como ocorreu a transmissão ou que existe tratamento para a doença (BRASIL, 2015).

Em relação aos genótipos virais, estima-se que o genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (MESSINA et al., 2015; WHO, 2016).

No Brasil, esses dados são semelhantes, sendo o genótipo 1 o mais prevalente em nosso meio, seguido do genótipo 3. Considerando as regiões do país temos uma mudança desse padrão, sendo o genótipo 2 o mais frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%) (PCDT, 2018). Dados obtidos de estudos mais recentes também uma proporção similar as descritas, com uma prevalência do genótipo 1 em 77,10% dos casos, do genótipo 2 em 1,53%, do genótipo 3 em 19,84% e do genótipo 4 em 1,53% (OLIVEIRA et al., 2018).

Quanto a população acometida, de acordo com Villar e colaboradores (2015), a infecção pelo VHC predomina no sexo masculino (63,5%), o que é corroborado por outros autores. De acordo com o último Boletim Epidemiológico do DIAHV/SVS/MS (2018), Oliveira e colaboradores (2015) a prevalência do sexo masculino encontrada em tais estudos foram 58% e 54,9%, respectivamente. Ainda de acordo com os autores citados anteriormente, a faixa etária predominante foi acima de 40 anos, correspondendo a 76,36% dos casos, com média de 50,7 (DP \pm 12,4). Tais dados também foram observados em uma análise realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (AMAKU et al., 2016).

2.4 TRANSMISSÃO DA HEPATITE C

Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado. Outros mecanismos de transmissão são igualmente importantes, tais como: compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis, reutilização de equipamentos médicos, especialmente seringas e agulhas não adequadamente

esterilizadas em ambientes de assistência à saúde, e uso de sangue e seus derivados contaminados (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014; WHO, 2017).

A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada de forma esporádica em alguns grupos populacionais. De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco eficiente e ocorre, sobretudo, em indivíduos com múltiplos parceiros e práticas sexuais de risco, sem uso de preservativo. Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor proporção dos casos (FAUTEUX-DANIEL et al., 2017).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2.5.1 Hepatite C aguda

Uma vez ocorrida a infecção, há um variável período de incubação. As partículas virais podem ser detectadas por PCR em período variável de dias até 8 semanas. Ocorrerá elevação de aminotransferases 6 a 12 semanas após a exposição. Esta elevação é variável, mas de uma maneira geral podem atingir limites de 10 a 30 vezes o limite superior de normalidade. Os anticorpos contra o VHC são detectados 8 semanas após a exposição, embora em alguns pacientes ocorra vários meses após (SOUSA, 2015).

Nesta fase, a doença apresenta-se assintomática e anictérica em 80% dos casos. Quando os sintomas estão presentes, costumam ocorrer entre quatro a doze semanas após a exposição ao HCV e o quadro clínico é semelhante ao das outras hepatites, caracterizada por mal-estar, cefaléia, febre baixa, anorexia, astenia, fadiga, artralgia, náuseas, vômitos e desconforto em hipocôndrio direito, em alguns casos encontra-se hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2015). A infecção aguda pelo VHC pode ser grave, mas a falência hepática fulminante é rara (PCDT, 2018).

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro parecem associados à eliminação viral espontânea, tais como idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos, como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B) (SHARMA; FELD, 2014; AASLD; IDSA, 2016; EASL, 2017). A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana (PCDT, 2018).

2.5.2 Hepatite C crônica

A hepatite C é considerada crônica, quando se verifica a persistência do vírus no organismo após 6 meses da infecção aguda. O risco de evolução para cronicidade é alto, girando em torno de 80-100%. Não está totalmente elucidada a razão pela qual os pacientes infectados evoluem, em sua maior parte, para infecção crônica. Entre as hipóteses estão a diversidade genética do vírus e sua capacidade de produzir mutações rápidas que resultam em escape ao sistema imune (SOUSA, 2015).

Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença evolui durante décadas sem diagnóstico: em geral, o diagnóstico específico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico – especialmente para as populações vulneráveis ao VHC (WHO, 2014; NAVEIRA *et al*, 2014).

A maioria dos estudos sugere que a cirrose hepática ocorre em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos. A evolução para óbito geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, ou em consequência da hipertensão portal – varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática –, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC (FERRAZ; SCHIAVON; SILVA, 2014).

As evidências que demonstram a associação da infecção crônica pelo HCV com o desenvolvimento de cirrose e CHC reforçam a necessidade de identificar a doença precocemente e de tratar os pacientes com risco de complicações relacionadas ao vírus, a fim de diminuir a morbimortalidade do agravo (NAVEIRA *et al.*, 2014)

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das hepatites virais é baseado na detecção dos marcadores presentes no sangue, soro, plasma ou fluido oral da pessoa infectada, por meio de imunoenaios, e/ou na detecção do ácido nucleico viral, empregando técnicas de biologia molecular. O constante avanço tecnológico na área de diagnóstico permitiu o desenvolvimento de técnicas avançadas de imunoenaios, incluindo o de fluxo lateral, que são atualmente empregadas na fabricação de testes rápidos (TR).

2.6.1 Testes rápidos

Os TR constituem imunoenaios cromatográficos de execução simples, que podem ser realizados em até 30 minutos e que não necessitam de estrutura laboratorial. Os TR são fundamentais para a ampliação do acesso ao diagnóstico e aumentam a resolutividade do sistema. A ampliação do diagnóstico por meio do uso de TR permite a detecção precoce dos vírus causadores das hepatites B e C, possibilitando a rápida vinculação do paciente aos serviços de assistência para a conclusão do diagnóstico (BRASIL, 2018).

Esses testes são recomendados primariamente para testagens presenciais. Podem ser realizados com fluido crevicular gengival – mais conhecido como fluido oral (FO), soro, plasma ou sangue total (o que permite o uso de amostras obtidas por punção digital). A simplicidade de execução dos testes rápidos os transforma em ferramentas fundamentais na expansão do diagnóstico das hepatites virais.

Em nosso país, a utilização de TR em populações-chave na busca de infecções ativas tem demonstrado elevada sensibilidade (>97%) nos portadores crônicos de hepatite C, além de oferecer as vantagens da simplicidade de execução e resultados imediatos. O uso dos TR constitui uma ferramenta importante no cenário epidemiológico brasileiro, pois a maior parte dos indivíduos é diagnosticada na fase crônica da doença (BRASIL, 2018).

2.6.2 Imunoensaio

São exames sorológicos para a detecção de anticorpos anti-HCV. A presença de anti-HCV apenas sugere contato prévio com o VHC. Esse é o exame tradicionalmente utilizado, o qual, entretanto, requer estrutura laboratorial instalada e mão-de-obra especializada. Pacientes imunossuprimidos podem não apresentar sorologia reagente, em virtude da diminuição ou ausência da produção de anticorpos (CONITEC, 2017).

2.6.3 Testes moleculares: HCV-RNA

Nem o teste rápido ou imunoensaio determinam infecção ativa. Os resultados exigem confirmação por testes moleculares para a detecção de ácidos nucleicos do VHC (HCV-

RNA), comprovando a presença do vírus. Esses são os testes confirmatórios recomendados atualmente (WHO, 2017).

2.6.4 Genotipagem

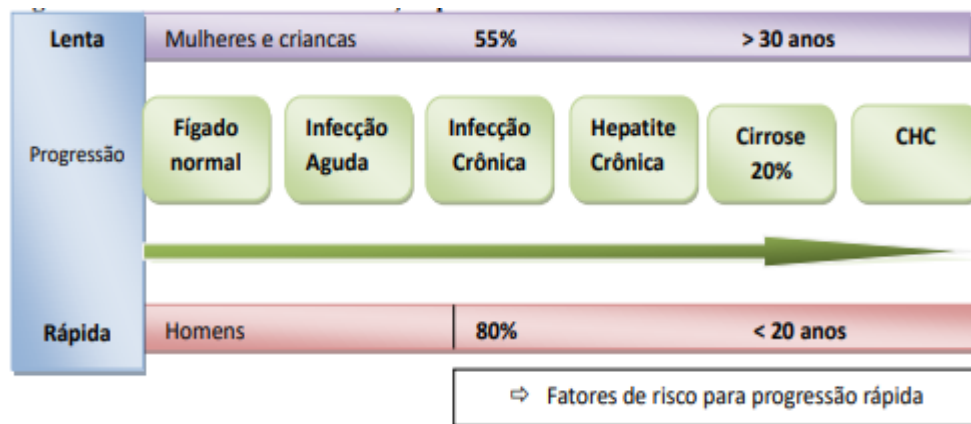
O exame de genotipagem do VHC utiliza testes moleculares baseados em amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subgenótipos e populações mistas do VHC. A genotipagem / subtipagem deve ser realizada com um ensaio que discrimine com precisão o subtipo 1a de 1b, ou seja, um ensaio usando a sequência da região 5 não traduzida mais um porção de outra região genômica, geralmente as regiões que codificam o núcleo ou as regiões que codificam a NS5B. O método mais amplamente utilizado é baseado na hibridação reversa com o ensaio de sonda de linha (EASL, 2018; RODRIGUEZ et al., 2018).

2.7 HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

A história natural da infecção pelo VHC é complexa e controversa. A maioria das infecções agudas por VHC passa despercebida por dois motivos: grande parte das infecções agudas são assintomáticas (75%), e quando sintomáticas os sintomas de apresentação são inespecíficos. Além disso, a maioria dos doentes com infecção crônica permanece assintomática durante anos (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Durante a fase aguda da infecção, a maioria dos doentes mantém-se assintomática, pelo que é frequente a ausência de diagnóstico. Em alguns doentes a infecção é autolimitada, com erradicação espontânea do vírus. No entanto, em 55-85% dos doentes adultos há evolução para cronicidade. Uma vez estabelecida a hepatite C crônica, a erradicação espontânea do VHC raramente ocorre. Estima-se que 20-30% dos doentes com hepatite C crônica desenvolvam cirrose hepática num determinado momento da sua vida (ANJO et al., 2014; LOPES, 2015; LINGALA; GHANY, 2015). No estudo de Sousa, 2015, a cirrose foi identificada em 13,28% dos pacientes com infecção pelo VHC.

Figura 2: História Natural da infecção pelo VHC.



Fonte: SIRQUEIRA, 2016.

A progressão para o estado de cronicidade ocorre ao longo de várias décadas, sendo influenciada por diversos: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV; imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática. O risco de evolução para cirrose, descompensação e CHC é também influenciado por alguns desses fatores (EASL, 2015; LINGALA; GHANY, 2015).

O desenvolvimento da cirrose é um marco importante na história natural da doença crônica hepatite C. Quando a cirrose se desenvolve, os pacientes correm risco de descompensação, incluindo desenvolvimento de ascite, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia varicosa e encefalopatia. A ocorrência de qualquer um desses eventos anuncia um risco aumentado de morte ou necessidade para transplante de fígado (LINGALA; GHANY, 2015).

2.7.1 Fibrose hepática e Cirrose

A cirrose hepática é o estágio final no curso de uma fibrose progressiva que ocorre na presença do VHC, no entanto, a progressão pode ser intermitente, permanecer estável por décadas ou acelerar em decorrência de fatores do hospedeiro. Essa fibrose é decorrente do acúmulo de matriz extracelular com faixas de tecido fibroso, e compreende-se dessa maneira,

que este é um processo irreversível. O provável mecanismo de lesão hepática envolve uma destruição dos hepatócitos infectados, decorrente de uma resposta citopática do sistema imune associado à perda do equilíbrio entre a resposta Th1 e Th2 (BASTOS, 2016).

Segundo o Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para a Hepatite C (2018), o estadiamento da doença hepática deve ser realizado todos os pacientes com hepatite C, Co infectados ou não pelo HIV, de modo a caracterizar ausência ou presença de doença avançada, a fim de definir o esquema terapêutico adequado.

Inegavelmente, a fibrose do fígado representa o principal determinante (embora não o único) desse estadiamento. O diagnóstico da fibrose hepática é, antes de tudo, morfológico e estabelecido pela análise histológica da biópsia do fígado. Entretanto, por ser método invasivo, não isento de riscos e apresentar problemas de reprodutibilidade (em razão da extensão dos fragmentos obtidos e da variabilidade Inter observadores), nos últimos anos muitos testes não invasivos foram desenvolvidos buscando substituir esse procedimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2017).

Desnecessário dizer que a biópsia hepática é procedimento fundamental no diagnóstico diferencial e na avaliação mais global das lesões associadas à doença e, assim, não pode ser completamente substituído pelos métodos não invasivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2017). A graduação da fibrose hepática através da biópsia se dá a partir de escores, sendo que o mais utilizado para classificação é feito através da escala METAVIR (tabela 1), com a qual podemos fazer uma correspondência com outras classificações, conforme indica o quadro1 (SIRQUEIRA, 2016; PCDT, 2018).

Tabela 1: Classificação da fibrose hepática pelo escore de Metavir.

F1 – Fibrose inicial	F3 – Fibrose avançada
F2 – Fibrose intermediária	F4 – Fibrose hepática (Cirrose)

Adaptada: PCDT, 2015.

Quadro 1: Classificação da alteração estrutural.

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

Fonte: PCDT, 2018.

Além disso o score Metavir também gradua a atividade histológica de necroinflamação através da biópsia hepática em quatro pontos, indicados no quadro abaixo.

Quadro 2: Classificação da atividade necroinflamatória hepática pelo score de Metavir.

CLASSIFICAÇÃO DE METAVIR	ATIVIDADE NECROINFLAMATÓRIA
A0	AUSÊNCIA DE ATIVIDADE
A1	ATIVIDADE LEVE
A2	ATIVIDADE MODERADA
A3	ATIVIDADE INTENSA

Fonte: SIRQUEIRA, 2016.

Segundo a Sociedade brasileira de Hepatologia (2017) existem basicamente três formas não invasivas de se quantificar indiretamente a existência de fibrose hepática, que são os marcadores biológicos (biomarcadores diretos e indiretos e os testes respiratórios) e os métodos físicos, representados principalmente pela elastometria. Desses índices, os mais conhecidos e utilizados em todo mundo são, sem dúvida, o Fibrotest, o APRI e o FIB4.

Os índices APRI e FIB4 podem ser empregados tanto para identificar a fibrose avançada e a cirrose hepática quanto para definir o esquema terapêutico. Ambos os métodos são amplamente validados e recomendados pela OMS desde 2014 (WHO, 2014). Os escores, obtidos por meio do cálculo matemático simples utilizando os resultados de exames laboratoriais realizados durante o acompanhamento do paciente com hepatite C crônica (WHO, 2014), devem ser calculados a cada seis meses. Os dois resultados são obtidos por meio de pontos de corte preestabelecidos e correlacionados com a escala METAVIR, que pode ser visto no quadro 1 (PCDT, 2017, 2018).

Quadro 3: Caracterização de fibrose hepática conforme valores de APRI e FIB4

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

Fonte: PCDT, 2018.

Ambos os métodos são amplamente validados e recomendados pela OMS desde 2014 (WHO, 2014), no entanto, o APRI e FIB4 são escores de biomarcadores que apresentam boa especificidade, porém baixa sensibilidade. Caso o paciente não seja classificado como F3 ou F4 por esses métodos, a realização de métodos complementares, como a biópsia hepática ou a elastografia hepática, poderá ser indicada pelo médico assistente responsável (PCDT, 2018).

Outro método que vem sendo amplamente utilizado para estadiamento da fibrose de forma não invasiva é a elastografia hepática na qual é medida a velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas que atravessam o fígado. Quanto mais enrijecido o fígado em função da evolução da fibrose, maior será a velocidade de propagação das ondas. Assim, através de uma correlação entre a velocidade de propagação e o escore METAVIR, é possível diagnosticar o estágio da fibrose no fígado (CONITEC, 2015).

Uma das suas principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática. Outra vantagem – mediante o adequado treinamento do operador – é a obtenção de resultados que reproduzam a real situação do parênquima (LUPSOR et al., 2012; MORIKAWA, 2012).

A tecnologia ultrassônica validada a mais tempo para a avaliação da fibrose hepática não invasiva é a elastografia transiente (TE), sendo o Fibroscan o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia, entretanto, nos últimos anos, resultados semelhantes à TE para a avaliação da fibrose hepática foram obtidos

utilizando a tecnologia Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI). Mais recentemente, a tecnologia Real Time Sheare Wave elastografia (SWE) foi desenvolvida e resultados promissores foram obtidos com esta técnica (CONITEC, 2015).

A cirrose também pode ser classificada clinicamente em compensada e descompensada por meio do escore de Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), um importante sistema de classificação funcional e índice de sobrevida, utilizado para avaliar o grau de deterioração da função hepática além de ser marcador prognóstico e orientar como critério padrão para inscrição no cadastro de transplante hepático (GEX, BERNARD, SPAHR; 2010; PCDT, 2017). Esse sistema leva em consideração variáveis clínicas (encefalopatia e ascite) e laboratoriais (bilirrubina, albumina, tempo de protrombina ou INR). Os critérios e a pontuação estabelecida em cada variável do escore estão apresentadas no quadro 4 abaixo.

A partir da soma dos pontos de cada parâmetro da escala, os pacientes recebem pontuação que varia de 5 a 15 e são classificados em três estágios: Child-Pugh A (5-6 pontos), Child-Pugh B (7-9 pontos) e Child-Pugh C (10-15 pontos). Em geral a descompensação indica cirrose com um child-Pugh > 7 (classe B), sendo este um critério para inclusão do paciente no cadastro de transplante hepático (PCDT, 2018).

Quadro 4: Classificação de CHILD-PUGH da cirrose.

Parâmetro	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Discreta ou moderada	Tensa (refratária a diuréticos)
Encefalopatia	Ausente	Grau 1–2 (induzida/precipitada)	Grau 3 – 4 (crônica)
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 a 3	>3
TAP ou INR	< 4 < 1,7	4 a 6 1,7 a 2,3	>6 >2,3

Fonte: PCDT, 2017.

A escala MELD (**Model for End-Stage Liver Disease**) é utilizada para mensurar a reserva hepatocelular em pacientes cirróticos, podendo ser adotada como um parâmetro pré-operatório; como modelo preditor da mortalidade para paciente cirrótico em lista de espera para transplante hepático; e no Brasil, desde Julho de 2006, como novo critério de alocação de enxertos para transplante hepático. Ela utiliza os valores de bilirrubina sérica, creatinina sérica

e índice internacional normalizado (INR) para prever sobrevida (AGUIAR et al., 2016). A pontuação nessa escala varia entre 6 e 40, quando o resultado é maior que 11 o paciente deve ser encaminhado para uma avaliação com a equipe de transplante hepático (SOUSA, 2015).

2.7.2 Complicações da cirrose

O diagnóstico de cirrose pode ocorrer tardiamente já na presença de complicações. Muitas vezes são encontrados estigmas em um exame físico de rotina, em exames laboratoriais ou de imagem, tendo como apresentação complicações relacionadas à hemorragia digestiva por varizes de esôfago (HDA), ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE) ou encefalopatia hepática (EH). Em estudo realizado em Porto Alegre, verificou-se que as complicações mais frequentes foram: ascite (34%), hemorragia digestiva alta (16%), encefalopatia hepática (EH) (11%) e carcinoma hepatocelular (CHC) (17%) (JOHN, 2014). Em estudo mais recente, as principais complicações encontradas foram varizes esofagogástricas (67,2%), ascite (60,7%), Hemorragia Digestiva Alta (HDA) varicosa (42,6%) e Encefalopatia Hepática (34,4%) (BARBOSA, 2017).

A Hipertensão Portal (HP) é a consequência inicial e principal da cirrose hepática, e é responsável pela maioria das suas complicações. Dentre suas consequências, destacam-se as varizes de esôfago, encefalopatia hepática, esplenomegalia e ascite. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, frequentemente em conjunto com exames de imagem e endoscopia. A HP é definida como um gradiente de pressão portal $>5\text{mmHg}$. A HP clinicamente significativa $\geq 10\text{mmHg}$ está associada a risco aumentado de desenvolvimento de varizes, descompensação clinicamente manifesta (ascite, hemorragia varicosa e encefalopatia hepática), descompensação pós cirúrgica e CHC (EASL, 2015; FELDMAN, 2016; GARCIA-TSAO; 2017).

2.7.3 Carcinoma Hepatocelular

O CHC é o câncer primário do fígado, ou seja, o câncer derivado das principais células do fígado - os hepatócitos. Como os demais cânceres, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células,

como a regeneração crônica nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes. O CHC tem por característica ser muito agressivo, com altíssimo índice de óbito após o início dos sintomas. Se for detectado apenas na fase sintomática, o paciente sem tratamento tem expectativa de vida média inferior a um mês, sendo que mesmo nessa fase os tratamentos disponíveis são limitados e pouco eficazes (BOETELHO et al., 2013).

O câncer de fígado é o sexto câncer mais comum (749 mil novos casos), a terceira causa de morte por câncer (692 000 casos) e representa 7% de todos os cânceres. O CHC representa mais de 90% dos cânceres primários do fígado e é um grande problema de saúde global. No Brasil é a oitava neoplasia mais frequente, e em números absolutos são 10 mil casos novos por ano. Estimativas projetam duplicar esse valor para 20 mil casos/ano em 2030, sobretudo em consequência do efeito demográfico do envelhecimento da população. Além disso, a cirrose causada pelo VHC e o álcool são os outros grandes fatores responsáveis pelo CHC em nosso meio (EASL; EORTC, 2012; VEZOZZO; CARRILHO, 2014).

Pacientes com fatores de risco para o CHC devem ser submetidos a rastreamento periódico. O custo-efetividade dele em pacientes com hepatopatia foi amplamente demonstrado. Além disso, alguns estudos sugerem que o rastreamento possa conferir aumento de sobrevida para pacientes com cirrose hepática (CHEDID, 2017).

O diagnóstico do CHC pode ser feito por meio de exames de imagem, marcadores tumorais (exame de sangue) e anátomo-patológico (biópsia). Como nem sempre há aumento dos marcadores tumorais a realização de biópsia pode não ser possível (pela deficiência de coagulação da insuficiência hepática, ascite ou por dificuldade de acesso pela localização do tumor) ou recomendável (há risco teórico, por relatos anedóticos, de disseminação do tumor pelo trajeto da agulha), o diagnóstico do CHC pode ser fechado pela presença de exame de imagem com lesão típica e aumento em marcador tumoral ou pela presença de imagem típica em duas modalidades diferentes de exame de imagem (BOETELHO et al., 2013).

Alguns critérios principais orientam a abordagem terapêutica: a gravidade da hepatopatia subjacente e as características do CHC, como número de nódulos, tamanho do tumor e invasão vascular. As opções de tratamento abrangem as terapias cirúrgicas (ressecção e transplante hepático) e as não cirúrgicas (ablação percutânea, quimioembolização transarterial - TACE, radioembolização e terapia sistêmica) (LIONCO, 2013).

2.7.4 Manifestações extra-hepáticas

O VHC é um vírus hepatotrópico; no entanto, a infecção crônica pelo VHC pode resultar em prejuízo global à saúde, com até 74% dos pacientes experimentando alguma forma de manifestação extra-hepática. Estes podem estar presentes muito antes da fase de doença hepática avançada e incluem sintomas não específicos tais como fadiga, náusea, dor abdominal ou musculoesquelética, perda de peso e sintomas neuropsiquiátricos incluindo depressão, irritabilidade e mal-estar; e manifestações biológicas mais específicas, como a vasculite crioglobulinêmica, linfoproliferativa distúrbios como linfoma não Hodgkin de células B, doença renal, diabetes mellitus tipo II, eventos cerebrovasculares e cardiovasculares, porfiria cutânea tardia e líquen plano (TANG; MARCELL; KOTTILIL, 2016).

Quanto a Síndrome da Crioglobulinemia Mista (SCM), tem-se que é uma vasculite de pequenos e médios vasos, caracterizada pela expansão de células B resultando na produção de crioglobulinas: complexos imunes de imunoglobulina policlonal (Ig) G e IgM monoclonal ou policlonal com fator reumatoide que precipitam a temperaturas mais baixas. Até 90% dos casos de MCS estão associados ao VHC crônico. As manifestações dermatológicas são as mais comuns, como a púrpura palpável. O diagnóstico é confirmado pela presença de crioglobulinas, fator reumatoide elevado e imunofluorescência da fixação de complemento IgM nos tecidos. Até recentemente, a terapia do VHC era dependente do interferon e a crioglobulinemia mista é identificada como um fator prognóstico negativo da resposta virológica, no entanto, após aprovação das DAA's alguns estudos relataram a eficácia dessa terapia, obtendo resposta clínica completa (melhora de todos os órgãos afetados e ausência de recaída) em 87,5% dos pacientes. O desaparecimento das crioglobulinas ocorreu em 46,1% dos casos, e SVR total foi de 74% (HSU et al., 2014; CACOUB et al., 2014; Sherman; Sherman, 2015; MAKARA et al., 2015).

O HCV é também um vírus linfotrópico e, desde 1994, o Linfoma de Células Não Hodgkin foi associado à infecção crônica por HCV. É concebível que o LNH das células B seja uma progressão da expansão das células B observada na crioglobulinemia mista, uma vez que esta condição é frequentemente descrita como um precursor do LNH, aumentando o risco dessa patologia em cerca de 35 vezes mais do que a população normal. É importante ressaltar que, entre os pacientes que foram tratados com sucesso do HCV, a taxa cumulativa de linfoma foi de 0% em todos os momentos até 15 anos. Isto é ainda apoiado por observações de remissão do LNH e um impacto positivo na sobrevivência com o tratamento do VHC. A

literatura que relata o resultado do tratamento do VHC com terapia baseada em DAA, livre de interferon, ainda está limitada aos relatos de casos. Estes relatam a regressão do linfoma com o sucesso do tratamento do VHC (ARCAINI et al., 2014; MICHOT et al., 2015; TASLEEM et al., 2015; ROSSOTTI et al., 2015; ROMAGNOLI et al., 2015).

Os vírus são também capazes de induzir um amplo espectro de distúrbios glomerulares que podem ser categorizados com base na duração da viremia ativa: aguda, subaguda ou crônica (KUPIN, 2017). A doença glomerular associada ao HCV é principalmente uma consequência da formação do complexo imune antígeno-viral com deposição na membrana basal glomerular. A característica patológica clássica da doença renal do VHC é a Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP) tipo 1 como consequência da crioglobulinemia mista tipo 2 (CM), embora a mesma lesão renal também possa se desenvolver a partir de imunocomplexos não crioglobulinêmicos (GILL, 2016). Outras formas de agressão renal também já foram relatadas, como a glomerulonefrite mesangial, glomerulonefrite focal e segmentar, nefropatia por alteração mínima, nefropatia membranosa, glomerulonefrite fibrilar, nefropatia por IgA, microangiopatia trombótica renal, envolvimento renal vasculítico e nefrite intersticial (CHENG, 2014; OZKOK; YILDIZ, 2014). Por fim, o tratamento é direcionado ao vírus subjacente. Dadas as sequelas potencialmente fatais das doenças acima mencionadas, muitos clínicos recomendam a triagem anual para microalbuminúria, hematúria microscópica e crioglobulinemia em pacientes com CHC (OZKOK; YILDIZ, 2014).

Manifestações cutâneas estão presentes em até 17% dos pacientes positivos para o VHC. Há evidências importantes de que a infecção pelo VHC está associada à crioglobulinemia, líquen plano (LP) e porfiria cutânea tardia (GARCOVICH, 2015). O LP é uma dermatose crônica, mediada por células T de etiologia desconhecida, que afeta a pele, mucosas, cabelo e unhas. A PL está associada a certas condições patológicas, como doenças autoimunes, malignidades, estresse e infecções virais, das quais a mais notável é a infecção pelo VHC (WAGNER, 2013; GOROUHI, 2014; GEORGESCU, 2017). A maioria dos estudos mostra que as lesões são o resultado da resposta imune do hospedeiro aos componentes virais e não como resultado da ação direta do vírus (GEORGESCU, 2019). Diversos estudos concentraram-se na avaliação de diferenças clínicas e histopatológicas entre pacientes com LP com e sem infecção pelo HCV. Observou-se que os pacientes com Líquen Plano Oral (LPO) com infecção pelo HCV apresentam formas mais graves e extensas. Nestes doentes, a evolução do LPO é crônica e a resposta aos tratamentos clássicos é reduzida, com

um mau prognóstico. Parece haver uma correlação entre a gravidade da doença hepática e a exacerbação das lesões de LPO (GARCOVICH, 2015).

A porfiria cutânea tardia (PCT) é a porfiria humana mais comum e é devida à deficiência da atividade da uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) nos hepatócitos. Fatores de suscetibilidade para PCT incluem uso de álcool, tabagismo, infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), mutações no gene da hemocromatose (HFE), uso de estrogênio, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e mutações no gene UROD. A infecção pelo HCV está associada a 50-70% dos casos de PCT, a mesma aumenta o estresse oxidativo nos hepatócitos e suprime a produção de hepcidina, aumentando assim a absorção de ferro. Estudos demonstram que o tratamento que incluem interferon e ribavirina podem piorar a PCT ou estar associados ao início da PCT, enquanto o o tratamento com as novas DDAs pode ser segura e eficaz como tratamento primário para PCT. No entanto, o tratamento da PCT por flebotomia ou de baixa dose de hidroxicloroquina permanecem altamente eficaz e com tempos comparáveis para remissão (SINGAL, 2012; SINGAL, 2013; LIU, 2013; SINGAL, 2017).

O envolvimento da tireoide é considerado um dos distúrbios endócrinos mais frequentes em associação com infecção crônica pelo HCV. Estudos clínico-epidemiológicos demonstraram que o distúrbio tireoidiano mais frequente foi a Tireoidite Autoimune (TA) (FALHAHI, 2014; FERRI, 2015). Em indivíduos geneticamente predispostos, a infecção da tireoide pelo VHC pode levar à regulação positiva da expressão gênica e secreção de CXCL10 em tireócitos, essa quimiocina pode promover o recrutamento de linfócitos Th1, que secretam interferon- γ (IFN γ) e fator de necrose tumoral- α (TNF α). Estas citocinas podem, por sua vez, induzir a secreção de CXCL10 pelos tireócitos, perpetuando assim a cascata patogênica imunomediada. Considerando a viabilidade relativa do diagnóstico de TA, hipotireoidismo, hipertireoidismo, câncer papilar da tireoide, entre outros distúrbios, deve-se considerar a avaliação periódica da função tireoidiana em pacientes com infecção pelo VHC (FERRI, 2017).

Várias manifestações oculares secundárias a mecanismos imunológicos têm sido associadas ao HCV. Os distúrbios que envolvem o segmento anterior do olho incluem olho seco, úlcera de Mooren, esclerite e episclerite, tricomelia e ceratopatia ulcerativa periférica, entre outros. O envolvimento do segmento posterior pode levar a vários distúrbios, incluindo manchas algodinosas, retinopatia, trombose venosa central, edema cristalino-macular, neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica e neuropatia óptica. Destes, a síndrome

sicca e a retinopatia isquêmica parecem ser as mais comuns. A úlcera de Mooren é uma complicação ocular rara associada a infecção crônica pelo VHC. É caracterizada por ulceração estromal progressiva. Embora a patogênese não seja completamente compreendida, acredita-se que seja um processo auto-imune contra antígenos-alvo no estroma corneano. O conhecimento destas manifestações reforça a importância da suspeita ou detecção precoce da infecção pelo HCV durante os exames oftalmológicos, além de alertar os profissionais de saúde, inclusive os oftalmologistas, para o risco de contaminação durante procedimentos, exames e cirurgias oculares (TSOUMANI, 2013; BERTRAND, 2019).

Embora a patogênese não seja clara, vários estudos têm demonstrado uma ligação entre a Hepatite C Crônica e o desenvolvimento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Um estudo de pacientes japoneses comparou aqueles com Hepatite C Crônica, hepatite B crônica e um grupo controle. Verificou-se que houve maior prevalência de fibrose pulmonar naqueles com Hepatite C crônica em relação aos outros dois grupos. Em outro estudo, os pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática foram testados para anticorpos contra o vírus da hepatite C por meio de um ensaio imune enzimático (ELISA). Mais de 25% foram positivos para o teste e a taxa de Hepatite C Crônica foi maior nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática em comparação com aqueles que não tinham Hepatite C Crônica. No entanto, o papel dos vírus na patogênese da FPI encontra-se desatualizado, uma vez que novos estudos não foram realizados na última década (GILL, 2016; OKOTUN; AYTEN, 2017).

Pacientes com infecção crônica pelo VHC demonstraram ter uma maior prevalência de desregulação sensorial, motora e autonômica do que a população geral. A etiologia não é totalmente clara. Algumas causas postuladas incluem deficiência de vitaminas, crioglobulinemia e deposição de complexos imunes e condições metabólicas, como diabetes, que pacientes com o VHC têm uma maior propensão a desenvolver, sendo este um fator de risco independente. Outro estudo mostrou que a neuropatia periférica associada à crioglobulinemia mista secundária a infecção pelo VHC estava relacionada à duração da infecção e não estava relacionada à duração da crioglobulinemia (ABDELKADER, 2014; BIASIOTTA, 2014).

2.7.5 Transplante hepático

O transplante de fígado (TxH) é o tratamento de escolha para uma série de doenças hepáticas irreversíveis, graves e potencialmente fatais. Infelizmente, porém, o número estável de doadores vem limitando a realização de mais procedimentos, tornando necessárias políticas de alocação de órgãos que possam, assim, reduzir a mortalidade em lista de espera e a desigualdade de acesso ao transplante (ARRUDA, 2017).

O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por mais de 95% dos transplantes de fígado realizados no país e tornou-se o maior sistema público de transplantes do mundo (MEIRELES et al., 2015). Em 2017, foram realizados em 2113 transplantes hepáticos no Brasil, fazendo nosso país ocupar o segundo lugar em número absoluto no ranking de transplantes hepáticos dentre 35 países avaliados, perdendo somente para os Estados Unidos. Entre os anos de 2005 a 2015, foram realizados 14.817 transplantes de fígado, destes, 28% estavam relacionados a infecção pelo vírus da hepatite C. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2018; AGUIAR et al., 2016).

A indicações de TxH variam de acordo com a doença aguda (insuficiência hepática aguda grave, anteriormente conhecida como hepatite fulminante) ou crônica (cirrose e suas complicações). A necessidade de um transplante surge, principalmente, quando as funções de síntese hepática estão comprometidas, com demonstração inequívoca de gravidade, através da identificação de fatores prognósticos e parâmetros clínico-laboratoriais e/ou quando surge HCC que se enquadre nos critérios de Milão (lesão única ≤ 5 cm ou até três lesões distintas de até 3 cm cada, sem evidência de invasão vascular grosseira e sem metástases extra-hepáticas) (ARRUDA, 2017).

Na avaliação do candidato para o transplante são utilizados como indicadores gerais da gravidade da insuficiência hepática a classificação Child-Turcotte-Pugh (CTP) e o Model for End-stage Liver Disease (MELD). Esses indicadores são utilizados para o estabelecimento de prioridade para transplante de fígado, prognóstico da doença, predição de sobrevivência e mortalidade após o transplante, além de servir como parâmetro para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (AGUIAR et al., 2016).

A escala MELD tem sido utilizada desde 2002 como base para a alocação de fígados de doadores falecidos para transplante entre adultos nos Estados Unidos, pela Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). No Brasil, o sistema de alocação de fígado de doadores para transplante obedece ao critério de severidade da doença hepática, com base neste mesmo score, desde 2006, independentemente da

quantidade de tempo em lista de espera. A pontuação é baseada em uma fórmula que tem como variáveis os níveis séricos de creatinina (Cr), bilirrubina total (BT) e a razão internacional normalizada (INR) para o tempo de protrombina, variando de 6 a 40 pontos, considerando ainda a evolução da doença e a indicação terapêutica, sendo capaz de prever o risco de mortalidade no prazo de 3 meses. (AGUIAR et al., 2016).

Os pacientes com cirrose descompensada são transplantados com MELD real, exceto quando classificados como situações especiais de transplante, diferente destes, os pacientes com CHC, como via de regra, apresentam doença hepática compensada, sendo necessário fornecer pontos adicionais ao escore MELD nesta população. A eles, no Brasil, na inscrição em lista, são atribuídos 20 pontos, em 3 meses 24 e em 6 meses 29 pontos, caso o paciente não tenha sido transplantado. Pontos adicionais, também, são outorgados, pela Câmara Técnica Nacional de Transplantes (CTN) às Situações Especiais de TxH (SPE), como ascite refratária/hidrotórax hepático, encefalopatia hepática persistente, prurido intratável e colangites de repetição. Desta forma, há três grupos de candidatos a TxH: cirrose descompensada (CIR), CHC, SPE (ARRUDA, 2017).

2.8 TRATAMENTO

Até recentemente, o ministério da saúde recomendava que o tratamento da hepatite C fosse realizado apenas mediante a presença de alguns critérios como fibrose hepática avançada, co-infecção com HIV, presença de manifestações extra-hepáticas, dentre outras. Atualmente, o tratamento da hepatite C está indicado para todos os pacientes diagnosticados com infecção pelo VHC, seja ela aguda ou crônica, independente do grau de fibrose apresentada pelo paciente (PCDT, 2018).

O objetivo da terapia medicamentosa é curar a infecção pelo VHC para evitar as complicações hepáticas e extra-hepáticas relacionadas à hepatite crônica pelo vírus C, incluindo necroinflamação hepática, fibrose, cirrose, descompensação da cirrose, CHC, morte entre outras. Considera-se cura da infecção a chamada Resposta Viroológica Sustentada (RVS), definida por um HCV-RNA indetectável no sangue na 12^a ou 24^a semana de seguimento após o final da terapia medicamentosa (EASL, 2016). É válido ressaltar a importância do diagnóstico precoce para instituição da terapêutica, uma vez que nos pacientes com cirrose hepática instalada, a RVS ao VHC não exclui o risco de carcinoma hepatocelular ou descompensação clínica (PCDT, 2018).

Até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite crônica C era o Interferon- α , no entanto, obteve-se pouco sucesso com esta monoterapia. Sendo assim, foram conduzidos vários estudos visando a erradicação da infecção pelo HCV utilizando-se outras drogas. A combinação com a ribavirina (RBV) obteve resultados promissores, aumentando as taxas de cura da doença (MELLO, 2014; PINTO, 2017).

Ainda no início da década passada a atenção dos especialistas se voltou para as novas perspectivas terapêuticas, representadas pela utilização de novas moléculas de IFN- α , de meia-vida biológica mais longa, obtidas através do processo de peguilação (interferon peguilado) que permitiu apenas uma administração semanal, menor imunogenicidade e maior solubilização do interferon (IFN- α), sendo capaz de produzir atividade antiviral mais consistente do que o interferon convencional (MELLO, 2014).

Assim, por mais de uma década, o tratamento padrão da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) consistiu na combinação de Interferon- α (IFN- α) ou interferon-alfa peguilado (PegIFN- α) e ribavirina (RBV) durante 24 a 48 semanas, dependendo do genótipo viral (PINTO, 2017).

A nova era no tratamento da hepatite C se iniciou em maio de 2011, com a utilização dos antivirais de ação direta (AADs) que têm como alvo três importantes regiões do genoma do VHC como a protease NS3-4. Os dois primeiros fármacos empregados foram telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), constituindo a primeira geração, inicialmente aprovados nos Estados Unidos e União Européia para ser utilizado em pacientes mono-infectados, virgens de tratamento e previamente tratados, associado ao Peg-IFN e RBV alcançaram taxas de RVS de até 75% (PINTO, 2017).

Mais recentemente, em 2013, foram publicados os principais resultados de estudos de registro com a segunda geração de novas drogas para o tratamento da hepatite crônica por VHC, com o emprego do simeprevir (SMV) - inibidor de protease NS3/4-, do sofosbuvir (SOF)-análogo nucleotídico inibidor da região NS5b-RNA dependente da polimerase- e do Daclastavir (DCV) um inibidor NS5A, utilizados com ou sem acréscimo da ribavirina e do Peg-interferon (MELLO, 2014; PINTO, 2017).

Atualmente, contamos com um grande arsenal terapêutico que apresenta inúmeras vantagens comparadas às primeiras modalidades de tratamento instituídas, entre elas: facilidade posológica, tratamento por menor período de tempo e com menos efeitos adversos,

menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento, e melhores resultados (BRASIL, 2018).

Quadro 5: Arsenal terapêutico disponível no Brasil.

Medicamento	Mecanismo de ação
Daclatasvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A
Simeprevir	Inibidor de protease
Sofosbuvir	Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV
3D: ombitasvir + dasabuvir + veruprevir + ritonavir	Inibidor de NS5A + inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B + inibidor de protease NS3/4 ^a + potencializador farmacocinético
Ledipasvir + sofosbuvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A + análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV
Elbasvir + grazoprevir	Inibidor do complexo enzimático NS5A + inibidor da protease NS3/4 ^a
Velpatasvir + Sofosbuvir	Inibidor do HCV dirigido à proteína NS5A do HCV + Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do NS5B do HCV
Glecaprevir + Pibrentasvir	Inibidor pan-genotípico da protease NS3/A4 + Inibidor da proteína NS5A
Ribavirina	Inibidor do RNA mensageiro viral e a polimerase do RNA viral

Fonte: Elaborado pelos autores (2019).

Todos os medicamentos elencados atuam diretamente no HCV, interrompendo a sua replicação, e constituem avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica (AASLD; IDSA, 2016; EASL, 2017).

As drogas apresentadas podem ser associadas ao serem utilizadas em esquemas de acordo com o genótipo encontrado e com a presença ou não de cirrose. O tempo de tratamento utilizado pode ser de 12 ou 24 semanas. De forma geral a efetividade terapêutica, mensurada

pela RVS, é absolutamente comparável entre todos os esquemas propostos, quando se avaliam situações clínicas semelhantes (BRASIL, 2018).

As atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C e seus esquemas terapêuticos, com registro no Brasil e incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) estão apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 6: Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA

INDICAÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO POR MEDICAMENTO E CONDIÇÃO CLÍNICA						
		Pacientes não submetidos a tratamento prévio com DAA			Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min não submetidos a tratamento prévio com DAA	
		Pacientes iniciais sem cirrose	Pacientes iniciais com cirrose Child-A	Pacientes iniciais com cirrose Child-B ou C	Pacientes renais sem cirrose	Pacientes renais com cirrose Child-A
Genótipo 1a	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Elbasvir/grazoprevir	16 semanas	16 semanas	x	16 semanas	16 semanas
	Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ OU	12 semanas ²	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ¹	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
Genótipo 1b	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Elbasvir/grazoprevir OU	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
	Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ¹	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
Genótipo 2	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ¹	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
Genótipo 3	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ¹	12 semanas	12 semanas	24 semanas	x	x
Genótipo 4	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Elbasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
Genótipo 5	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ¹	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
Genótipo 6	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ¹	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x

Fonte: PCDT, 2019.

2.8.1 Efeitos adversos do tratamento

Denomina-se evento adverso qualquer ocorrência clínica desfavorável que ocorra durante o tratamento com um determinado medicamento, não possuindo, necessariamente, relação causal com o tratamento. Evento adverso grave é qualquer ocorrência médica indesejável que resulte em: morte; ameaça à vida; hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente; incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita e malformação ao nascimento; efeitos clinicamente importantes (BRASIL, 2018).

A piora na qualidade de vida durante o tratamento pode influenciar negativamente a confiança e contribuir para um desfecho clínico desfavorável. O suporte multiprofissional na abordagem dos efeitos colaterais, com estratégias de apoio e motivação, auxilia a reduzir o risco de abandono precoce do tratamento (BRASIL, 2015).

No estudo de Siqueira, et al. (2018) que avaliou as mudanças na qualidade de vida de pacientes tratados com as terapias livres de interferon (SOF, DAC, SMV e RBV), apenas cinco dos 56 pacientes (8,9%) avaliados quanto aos desfechos de segurança não apresentaram eventos adversos. Entre os eventos adversos mais comumente relatados durante o tratamento, destacam-se: dor de cabeça (57%), fadiga (46%), dor muscular (32%), problemas de sono (35%), prurido (30%), náuseas (%), tontura (21%) e diarreia (14%), apesar disso, o estudo concluiu que houve melhoria na qualidade de vida em vários domínios ($p < 0,05$) na comparação antes e após o tratamento, esse fato pode ser explicado devido a gravidade desses sintomas ter sido baixa (nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos), além de que quase 89% desses pacientes alcançaram a cura com essas terapias.

2.8.2 Resposta Viroológica Sustentada (RVS)

A erradicação do VHC é o objetivo principal das terapias com antivirais. O que se preconiza como parâmetro para afirmar a eliminação do vírus é a obtenção de RVS, sendo definida como a indetectabilidade do HCV-RNA ($< 50\text{UI/ml}$), por técnica molecular de ensaio sensível, seis meses após o término do tratamento (SIRQUEIRA, 2016).

A RVS é considerada como a cura da hepatite C crônica no indivíduo infectado que se submete ao tratamento. Estudos que acompanham à longo prazo pacientes que realizaram a terapia demonstram que a erradicação do vírus é durável, com períodos que compreendem mais de 20 anos de seguimento (RUTTER, 2013).

Os primeiros tratamentos realizados contra a hepatite C, utilizando o IFN- α , promoveram em suas melhores séries, resposta sustentada entre 10-15% (MELO, 2014). Em estudo realizado por Silva e colaboradores (2013), onde foi avaliado a eficácia do tratamento da infecção pelo VHC em pacientes com fibrose avançada e cirrose, obteve-se como resultado uma taxa global de RVS de 34%, 11% eram recidivantes e 55% eram não respondedores.

O regime terapêutico atualmente em vigor, realizado com os antivirais de ação direta (Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir) representa opção relevante para os doentes com hepatite C, com altas taxas de RVS, especialmente para os que se apresentaram como não respondedores ou tiveram recidivas em tratamentos anteriores, incluindo aqueles com cirrose compensada (AASLD, 2016; EASL, 2017).

Segundo a revisão sistemática de Sirqueira (2016), a RVS com essas novas medicações variou de 60% -100% nas amostras. Esses diferentes números que foram encontrados podem ser explicados por diversos fatores, entre eles: perfil demográfico dos pacientes, história de tratamento, perfil genético, ausência ou presença de cirrose, combinações das drogas utilizadas e tempo de duração do tratamento.

No geral, os resultados dos artigos demonstraram que indivíduos do sexo feminino, *naive*, com carga viral baixa antes do início da terapia (base inferior a 6 log₁₀ UI por mililitro²⁴), sem cirrose e/ou outra descompensação hepática e jovens tendem a apresentar maiores taxas de RVS (SIRQUEIRA, 2016). Com afirmação Mello (2014) respostas melhores se associam a indivíduos jovens (< 40 anos), do sexo feminino e sem cirrose estabelecida.

A história de tratamento e o estado em relação à cirrose influenciaram nas taxas de RVS encontradas nos estudos. Após análise dos artigos foi possível observar que o perfil pré-tratamento dos indivíduos influenciou nas RVS. Pacientes *naive* tiveram uma taxa de RVS discretamente maior que pacientes previamente tratados. No estudo COSMOS, por exemplo, que avaliou duas coortes de pacientes (a primeira com resposta nula ao tratamento combinado e a segunda composta de pacientes *naive*), as taxas de RVS foram de 93% na primeira coorte e 100% na segunda (MELLO, 2014).

Já os indivíduos que apresentavam cirrose descompensada e insuficiência hepática grave apresentaram uma taxa de RVS menor se comparados aos pacientes não-cirróticos ou cirróticos compensados. No entanto, se estabelecermos uma comparação entre os cirróticos compensados e os não-cirróticos, a RVS apresentou-se semelhante entre essas populações estudadas. No estudo NEUTRINO, por exemplo, a RVS foi discretamente menor em pacientes com cirrose (80%) do que naqueles sem cirrose (92%) (MELLO, 2014).

2.9 COMORBIDADES

As repercussões da hepatite C vão além de complicações hepáticas, refletindo em manifestações metabólicas sistêmicas com consequente probabilidade para elevação do risco de piora do quadro clínico da doença (ROCHA, 2017). Estudos demonstram que entre 38% e 76% dos infectados pela hepatite C desenvolverão pelo menos uma condição associada a distúrbios autoimunes ou metabólicos (VARALDO, 2017).

2.9.1 Diabetes

Uma das manifestações extra-hepáticas mais comuns consiste no diabetes mellitus tipo 2, sendo essa doença mais prevalente em pacientes com hepatite C crônica em comparação à população geral. Estima-se que a probabilidade de um adulto com faixa etária igual ou superior a 40 anos desenvolver diabetes é quatro vezes maior naqueles infectados pelo vírus HCV (ROCHA, 2017).

Estudos mostraram a prevalência de diabetes tipo 2 em 31,5% dos pacientes soropositivos para hepatite C. Quando comparada a prevalência desse distúrbio na população infectada pelo VHC e na população não infectada, o DM 2 foi encontrado em uma frequência duas vezes maior. (MEMON, 2013). Segundo Rehman (2017) essa patologia acomete 26,42% dos pacientes infectados com o VHC sendo que a maioria estava na faixa de 30 a 40 anos. Outro estudo mostrou que a prevalência de DM2 entre pacientes infectados pelo HCV varia de 7,4% a 43,2%, sendo relatada uma média de 27,72% na África, 20,73% na Ásia, 16,64 % na América do Norte e 15,02% na Europa (AMBACHEW et al., 2018).

Em um trabalho de revisão realizado por Desbois e Cacoub (2017), a maioria dos estudos analisados mostraram uma associação significativa entre a infecção pelo HCV e DM ou resistência à insulina. Essa estreita associação foi confirmada em ambas as direções pelo aumento das taxas de marcadores de infecção pelo VHC em pacientes com DM / IR e pelas altas taxas de anormalidades glicêmicas em pacientes infectados pelo VHC.

Ao se postular sobre os fatores capazes de explicar a maior prevalência de DM em pacientes com infecção pelo VHC, Hammerstad e colaboradores (2015), realizaram uma revisão de literatura, e descreveram uma série de fatores de risco, embora alguns deles ainda controversos: sexo masculino, idade maior do que 40 anos, história familiar de diabetes, genótipo do VHC (1, 2 e 4), cirrose, não respondedores a terapia com IFN, com ou sem RBV.

O mecanismo pelo qual a infecção pelo VHC induz à resistência insulínica tem sido alvo de intensa investigação. Algumas das hipóteses aventadas incluem a ação de citocinas, que induzem à resistência insulínica como a interleucina-6 e fator de necrose tumoral, que habitualmente se elevam na presença de inflamação desencadeada pelo VHC e, mais recentemente, a descoberta que a infecção pelo VHC induz à expressão dos genes de uma proteína que desempenha papel central na via de sinalização da insulina (HAMMERSTAD, 2015).

Estudos revelaram que pacientes com diabetes tipo 2 podem também apresentar maior risco de pior evolução da hepatite C, incluindo redução da taxa de resposta virológica sustentada, progressão para fibrose e cirrose e maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Além disso, a hepatite C e principalmente o seu tratamento, o IFN α , podem desencadear o desenvolvimento de DM 1 (HAMMERSTAD, 2015; ROCHA, 2017).

2.9.2 Esteatose hepática

Com a crescente epidemia de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tem atualmente uma prevalência mundial de 25,24% (cerca de 1,8 bilhões de pessoas), tornando-se a causa mais comum de doença hepática crônica, seguido por hepatite B crônica (257 milhões de pessoas) e hepatite C crônica (71 milhões de pessoas) (YOUNOSSI, 2016; OMS, 2017).

A esteatose hepática em indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C representa um potencial fator de risco para a progressão tanto de fibrose hepática, associação mediada por inflamação hepática, quanto para o desenvolvimento de hepatocarcinoma, mediante desregulações na sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico (ROCHA, 2017).

Essa comorbidade é um dos achados histológicos mais frequentes em pacientes com hepatite C crônica, observada em aproximadamente 55% desses pacientes, com variação de 40 a 80%, mostrando que a prevalência é superior a uma simples associação casual (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014). Esses dados são corroborados com outros estudos como de Silva e colaboradores (2015) onde 65% dos pacientes submetidos à biopsia hepática apresentavam essa comorbidade. O vírus da hepatite C está associado à esteatose acelerada que é mediada por aumento da produção de substrato lipogênico, aumento da lipogênese e perturbações do metabolismo dos ácidos graxos. São consideradas alterações do metabolismo que favorece a sua própria existência, ou seja, a

esteatose está associada à infecção pelo VHC por necessidade e não apenas pelo acaso (LONARDO et al., 2014).

Abenavoli e associados (2014) correlacionou a esteatose hepática a infecção pelo VHC do G3. Segundo este autor, a esteatose hepática em pacientes com HCV pode resultar de alguma combinação de fatores virais e metabólicos, no entanto, no genótipo 3 existem diferenças específicas na sequência de aminoácidos da proteína core que foram relatadas como as responsáveis pela atividade esteatogênica mais elevada. A infecção por este genótipo é hoje amplamente aceita como causa independente de esteatose, e que a resolução desta condição está bem relacionada ao uso do antivirais e resposta virológica sustentada (TADA et al., 2018).

Em 2018 foi realizado o primeiro estudo prospectivo a avaliar a prevalência de esteatose hepática em pacientes com hepatite C que alcançaram uma RVS com antivirais de ação direta. Nesta análise foi encontrada uma prevalência de 47,5% de esteatose hepática. Portanto, tal estudo demonstra a importância de um seguimento a longo prazo dos pacientes pós-RVS, independente da normalização das enzimas hepáticas (NOUREDDIN et al., 2018).

2.9.3 Esteato-hepatite

A esteato-hepatite é a marca histológica estereotípica de um amplo espectro de condições hepáticas etiologicamente diversas que invariavelmente exibem esteatose e alterações inflamatórias-fibróticas concomitantes que ocorrem em extensão variável. Por ser uma descoberta menos comum que a esteatose, há menos estudos publicados nesta área, porém, selecionando alguns casos descritos, observa-se que tal comorbidade ocorre em 4 a 10% dos casos de portadores crônicos de hepatite C, com uma média aproximada de 6% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014).

No entanto, segundo a Sociedade brasileira de hepatologia (2014) estima-se que a prevalência de esteato-hepatite não alcoólica e infecção crônica pelo VHC seja de aproximadamente 18%, mas a compreensão do impacto da NASH em pacientes com CHC e os fatores de risco associados é limitada devido à falta de estudos prospectivos.

2.9.4 Sobrepeso/Obesidade

No estudo de Rocha (2017) que avaliou que o estado nutricional de indivíduos com hepatite C concluiu que o perfil desses pacientes é de Sobrepeso e obesidade grau I, representando 43,3% e 10% da casuística, além de elevado percentual de gordura corpórea. Outra associação encontrada é a relação da obesidade com graus mais avançados de fibrose na hepatite c crônica. O aumento do IMC tem papel relevante na patogênese da esteatose, condição esta bem estabelecida como contribuinte da progressão da doença hepática.

No estudo de Bruch e colaboradores (2016), que investigou 58 pacientes com hepatite C não cirróticos, prevalência de sobrepeso/obesidade encontrada foi de 70,7%. Enquanto isso, Rao e colaboradores (2017) encontraram uma prevalência de obesidade de 38,4% e 16,8%, nos EUA e China, respectivamente.

Outro quesito que vem sendo estudado é a presença de sobrepeso ou obesidade e sua influência sobre a RVS. O próprio consenso da sociedade de hepatologia identifica como fatores preditores de má resposta (e que reduziriam a chance de resposta dos pacientes que encurtassem o tempo de tratamento) carga viral basal superior a 800.000 UI/ ml, presença de fibrose avançada (METAVIR F3 e F4), resistência insulínica e sobrepeso (IMC > 25)(SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014).

A compreensão atual da obesidade é que ela constitui uma condição metabólica e não é simplesmente uma função do peso corporal elevado. Os pacientes que têm CHC e são obesos têm maior probabilidade de serem resistentes à insulina e apresentar esteatose hepática / esteato-hepatite e fibrose mais avançadas. Essas últimas condições são preditores independentes de não resposta à terapia combinada com alfapreginterferona e RBV, e os pacientes obesos são, portanto, mais propensos a não responder à terapia combinada (CHARLTON; POCKROS; HARRISON; 2006).

3. METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, avaliando dados provenientes de prontuários dos pacientes portadores de Hepatite viral crônica C, atendidos no Centro de referência Estadual para tratamento de doenças do fígado (CREFIG)/Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP) entre janeiro de 2013 e dezembro de 2018. A FSCMP está situada na Rua Bernal do Couto, 1040, bairro Umarizal, Belém/PA, é um órgão da Administração Indireta do Governo do Estado do Pará, integrante da Rede Estadual de Saúde, criada pela Lei Complementar nº 003 de 26 de abril de 1990, reestruturada nos termos da Lei nº 052 de 30 de janeiro de 2006, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 04.929.345/0001-85, sito à Rua Oliveira Belo, 395, bairro Umarizal, CEP 66.050-380, Belém/Pará. Possui como missão “Cuidar da saúde das pessoas gerando conhecimento”, e visão “Ser um hospital público de excelência com reconhecimento nacional em gestão, assistência, ensino e pesquisa de forma segura, humanizada e sustentável” em parceria com as Instituições de Ensino Superior conveniadas e a Sociedade Civil; e ainda como proposta de valor, a FSCMP está pautada nos seguintes princípios: integralidade, ética, resolutividade, inovação, sustentabilidade, desenvolvimento humano, valorização das pessoas, humanização e segurança do paciente. Em 18 de dezembro de 2017 recebeu oficialmente o certificado de Hospital de Qualidade ONA 1, e em 18 de dezembro de 2018 foi recomendado como Hospital de Qualidade ONA 2.

O Grupo de Fígado existe desde 1989, desenvolvendo atividades assistenciais, de ensino, pesquisa e extensão em parceria com a Universidade Federal do Pará (UFPA), Universidade do Estado do Pará (UEPA) e Instituto Evandro Chagas (IEC). Em 2012 tornou-se Centro Referência Estadual para diagnóstico e tratamento das doenças do fígado no diagnóstico e tratamento (portaria 1.457 22/11/2012).

3.2 AMOSTRA

A amostra foi selecionada a partir do livro de registros dos pacientes atendidos no grupo do fígado da FSCMP, totalizando 208 pacientes os quais foram enumerados e sorteados aleatoriamente, sendo selecionados inicialmente 150 e estes foram avaliados quanto aos critérios de inclusão.

Do total de prontuários, 27 foram excluídos por conterem quantidade de dados insuficientes e 15 foram excluídos por uso de IFN/RBV no esquema de tratamento, foram então avaliados os dados de n=108 pacientes. Para descrição do perfil clínico epidemiológico foi utilizado o total (n=108), e para avaliação de aspectos relacionados ao tratamento, foi utilizado o n=82, que se refere ao número de pacientes adequadamente tratados.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos, que apresentaram positividade para o teste anti-HCV e confirmação através do PCR qualitativo.

Os pacientes excluídos foram aqueles que não se encaixaram nos critérios de inclusão, que realizaram acompanhamento por período menor que seis meses e que realizaram tratamento incluindo IFN/RBV.

3.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos diretamente do prontuário dos pacientes e registrados em Banco de dados previamente construído no Microsoft Office Access seguindo uma codificação elaborada com as variáveis do estudo, que se constituem em dados individuais e fatores necessários para avaliar o desfecho desses pacientes.

As variáveis obtidas dos prontuários foram: sexo, idade, comorbidades que serão utilizados para descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de hepatite C crônica. Além destes descritos, resultados de exames (genótipo viral, PCR VHC), avaliação do grau de fibrose hepática, tratamento realizado, reações adversas, complicações ocorridas e a resposta do tratamento também foram registrados (APÊNDICE A).

Entre os dados utilizados, foi definido como Resposta virológica sustentada (RVS), a ausência de RNA-VHC detectável no soro após 6 meses do término do tratamento.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para analisar os dados dos pacientes portadores hepatite C crônica foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais e todo o processamento foi realizado no software: BioEstat versão 5.3. As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação.

3.6 ASPECTOS ETICOS

O estudo foi realizado a partir do aceite da orientadora Profa. Dra. Lizomar Mória, do aceite institucional da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP); da assinatura do Termo de Compromisso de Utilização dos Dados - TCUD pelos responsáveis pela pesquisa (APÊNDICE B), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, respeitando os preceitos propostos pelo código de Nuremberg e pela declaração de Helsinque que rege pesquisas em seres humanos, que consta de todas as informações acerca da pesquisa. Todo o estudo foi iniciado após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

O projeto de pesquisa é isento de conflitos de interesse, assegurando que os resultados da mesma não serão influenciados por interesses pré-determinados ou esperados por empresas ou órgãos.

4. RESULTADOS

De acordo com os dados coletados, dos 108 pacientes avaliados, houve predomínio do sexo masculino (55,6%). Com relação a idade, a mínima e a máxima foram 35 e 85 anos, respectivamente, com média de 60,7 anos (DP +- 12,2 anos). Os casos acima de 40 anos totalizam 98,1%. Na análise entre as condições de saúde e agravos associados, foi encontrado ao menos uma comorbidade em 57,4% da população, com maior prevalência de esteatose hepática (27,8%). É importante destacar que entre os pacientes com esteatose hepática, 43,3% pertenciam ao G1b (n=13), seguido do genótipo 3 com 30% (n=9).

Entre os genótipos virais, encontrou-se maior frequência do genótipo 1b, com 45,4%, seguido do genótipo 3 com prevalência de 28,7% e do genótipo 1a com 20,4%. Apenas 3,7 % foram identificados como Genótipo 2. Os genótipos 4, 5, 6 e 7 não foram identificados.

Quanto ao grau de fibrose, dos 108 pacientes analisados, 95,4% (n=103) foram submetidos a biópsia hepática ou a elastografia e tiveram seu grau de fibrose avaliado, seja pela escore histológico METAVIR ou através de uma correlação entre a velocidade de propagação do som e o escore METAVIR. Foi encontrado uma prevalência maior de fibrose grau 4 (F4), representando 44,4% do total de pacientes. Os graus de fibrose avançada (F3/F4) foram encontrados em 55,5% dos casos. Apenas 1,8% dos pacientes não tinham nenhum grau de fibrose.

Tabela 2: Características demográficas e clínicas de 108 indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará.

Caracterização	N	%
Sexo		
Masculino	60	55,6
Feminino	48	44,4
Total	108	100
Faixa etária (anos)		
20 a 39	2	1,8
40 a 59	49	45,4
60 a 79	51	47,2
80 ou +	6	5,6

Total	108	100
Comorbidades		
Diabetes mellitus	17	15,7
Esteatose hepática	30	27,8
Esteato-hepatite	3	2,8
Sobrepeso/Obesidade	13	12
Ausência de comorbidades	45	41,7
Total	108	100
Genótipos virais		
1a	22	20,4
1b	49	45,4
2	4	3,7
3	31	28,7
Ignorado	2	1,8
Total	108	100
Fibrose		
F0	2	1,8
F1	15	13,9
F2	26	24,1
F3	12	11,1
F4/cirrose	48	44,4
Ignorado	5	4,6
Total	108	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

Observando a presença de complicações decorrentes da cirrose hepática, constatou-se uma prevalência global de 37%. No entanto, quando se estuda especificamente a população com cirrose (n=48), as complicações estão presentes em 83,3% (n=40), com predomínio da hipertensão portal 47,9% (n=23), seguida da ascite em 25% e da encefalopatia hepática em 6,2%.

Tabela 3 – Prevalência das complicações da cirrose presentes em 48 pacientes cronicamente infectados pelo VHC, em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará

Caracterização	N	%
Complicações da cirrose		
Varizes de esôfago	23	47,9
Ascite	12	25
Encefalopatia	3	6,2
CHC	2	4,2
Ausência de complicações	8	16,7
Total	48	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

Da casuística total, 75,9% realizaram tratamento (n=82), nesses pacientes o esquema antirretroviral mais utilizado foi o Sofosbuvir + Daclatasvir (30,5%). E o tempo de tratamento mais frequente foi de 12 semanas (83%).

Considerando o padrão de resposta apresentada ao final do tratamento, pode-se perceber que em 76,8% (n=63) dos casos não houve adequada realização e acompanhamento do resultado do PCR, por conseguinte, a proporção de RVS nos 19 casos informados, foi de 84,2% (n=16), como pode ser observado na tabela 5.

Tabela 4: Características relacionadas ao tratamento de n=82 indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará admitidos com VHC no CREFIG/FSCMP.

Caracterização	N	%
Esquema antirretroviral		
3D	9	11
Sofosbuvir + Daclastavir	25	30,5
Sofosbuvir + Daclastavir + RBV	22	26,8
Sofosbuvir + RBV	3	3,6
Sofosbuvir + Simeprevir	15	18,3
Sofosbuvir + Simeprevir + RBV	8	9,8

Total	82	100
Tempo de tratamento		
12 semanas	68	83
24 semanas	14	17
Total	82	100
Acompanhamento pós tratamento		
PCR realizado	19	23,2
PCR não realizado	63	76,8
Total	82	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

A ocorrência de efeitos adversos dos medicamentos foi mínima, encontrada apenas em 3 pacientes (3,6%). As seguintes manifestações foram descritas: cefaleia, vômitos, náuseas, hiporexia, insônia, tontura, astenia, anorexia, febre, mialgia, sudorese, calafrios, diarreia e dor abdominal.

Tabela 5: Resposta ao final do tratamento de n=19 indivíduos cronicamente infectados pelo VHC em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará admitidos com VHC no CREFIG/FSCMP.

Caracterização	N	%
Resposta ao tratamento		
PCR reator	3	15,8
RVS	16	84,2
Total	19	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

5. DISCUSSÃO

Aspectos epidemiológicos

O presente estudo mostrou que a infecção pelo VHC ainda é predominante no sexo masculino em relação a população feminina, numa proporção de 55,6% contra 44,4%. Esses dados revelam uma constância quanto a incidência do VHC nos diferentes sexos, e que se manteve nas ultimas duas décadas, fato esse corroborado pelo último boletim epidemiológico liberado pelo Ministério da Saúde em 2018, onde se observa que os homens representam 58% e as mulheres 42%. O predomínio do sexo masculino também foi descrito nos estudos de Villar e colaboradores (2015) e Oliveira e colaboradores (2015), com prevalência de 63,5% e 54,9%, respectivamente.

Quando considerado a idade dos pacientes neste estudo, observou-se que a faixa etária acima dos 40 anos foi responsável por 98,1% dos casos. A média de idade encontrada foi de 60,7 anos, com DP +- 12,2 anos, sendo semelhante a diversas literaturas onde encontramos grande predomínio de pacientes acima dessa faixa de 40 anos. No estudo de Rocha (2017) a média foi de 54 anos com DP +- 8 anos.

Na população estudada, pode-se avaliar como comorbidades mais prevalentes a presença de DM, esteatose hepática, esteato-hepatite e sobrepeso/obesidade, sendo que, 58,3% (n=63) dos pacientes analisados apresentava pelo menos uma dessas condições. No que se refere a associação de DM e infecção pelo vírus, o presente estudo se mantém em consonância com os principais dados descritos tanto em literatura nacional quanto internacional. A prevalência geral de DM na população soropositiva para o VHC varia de 7,4% a 43% (AMBACHEW et al., 2018), enquanto no trabalho apresentado, a prevalência foi de 15,7% (n=17).

Em estudos anteriores a prevalência de esteatose-hepática variava em torno de 40% a 80% dos casos de hepatite crônica pelo VHC (DEL CAMPO; ROMERO-GOMEZ, 2009). Em estudos mais atuais como Rocha (2017) essa comorbidade esteve presente em 36,7% dos pacientes, um valor um pouco mais abaixo. Na presente casuística, o achado de esteatose foi de 27,8% (n=30). Apesar dos números apresentados serem inferiores aos descritos na literatura, a esteatose mostrou alta prevalência em relação as demais condições associadas. Em geral, a esteatose associada à hepatite crônica pelo VHC é leve, achado este que foi demonstrado também neste estudo.

Aventa-se que a esteatose como resultado da infecção pelo VHC, possa ser causada pelo vírus de genótipo 3, isso devido a evidências de que a esteatose, na infecção por vírus deste genótipo, resulte da ação direta do VHC, ou seja, de um efeito citotóxico (ABENAVOLI et al., 2014; TADA et al., 2018). Em nosso trabalho não foi encontrada associação entre o genótipo 3 e a presença de esteatose, uma vez que genótipo mais frequente foi o 1b, numa prevalência de 43,3%. Estes resultados mostram que tal associação ainda é controversa, e que apesar do genótipo 3 ser considerado fator independente de risco para esteatose, a mesma também é relacionado a outros fatores que interferem na sua patogênese.

Postula-se que o sobrepeso/obesidade é uma condição frequente no paciente com hepatopatia crônica pelo VHC, além de ser associado com graus mais avançados de fibrose e contribuir como um preditor negativo na RVS. Estudos demonstram uma alta prevalência que chega a ultrapassar os 70% de prevalência desta comorbidade (BRUCH, et al., 2016). No entanto, os resultados encontrados nessa pesquisa foram de apenas 12% (n=13) de sobrepeso/obesidade, não diferindo muito daquela encontrada ao acaso na população geral. Tais resultados possivelmente são explicados pela ausência do registro dessa comorbidade nos prontuários.

Quanto aos dados referentes a genotipagem, o presente estudo revelou a predominância do genótipo 1 sobre os demais, com uma prevalência de 65,8% (n=71), destes, 45,4% (n=49) eram do subgenótipo 1b e 20,4% (n=2) do subgenótipo 1a. Na sequência encontra-se o genótipo 3 com 28,7% (n=31) e o genótipo 2 com apenas 3,7% (n=4). Os demais genótipos não foram encontrados. A partir desses resultados, pode-se notar que a prevalência se manteve dentro dos padrões encontrados em diversas literaturas (MESSINA et al., 2015; WHO, 2016; OLIVEIRA et al, 2018; PCDT, 2018).

Com relação ao grau de fibrose, constatou-se o predomínio de F4, ou seja, uma prevalência de cirrose de 44,4% (n=48). Na sequência, o segundo grau de fibrose mais encontrado foi o F2, em 24% (n=26), seguido do F1 em 13,9% (n=15). A presença de fibrose avançada (F3/F4) em mais de 55% dos casos, reflete o caráter insidioso, progressivo e assintomático da doença, que frequentemente levam a um diagnóstico tardio, que é realmente preocupante já que na maioria dos estudos encontramos uma taxas inferiores de cirrose como revela Sousa (2015) que encontrou uma prevalência de 13,28% dessa complicação.

Complicações associadas a cirrose

O estudo mostrou uma alta prevalência de complicações da cirrose, sendo que, do total de 48 pacientes com cirrose, 83,3% (n=40) apresentaram alguma forma de complicação, sendo a mais prevalente as varizes esofágicas (47,9%), valor muito semelhante ao estudo de Andrade (2018), que encontrou essa complicação em 47% dos pacientes. No entanto, em nosso trabalho o percentual das outras complicações (ascite e encefalopatia) foram superiores, 25 e 6,25% respectivamente comparado a 7,1 e 0,8%.

Aspectos relacionados ao tratamento

Seguindo as novas diretrizes (BRASIL, 2018), o tratamento foi indicado para todos os pacientes, independente do grau de fibrose. Os esquemas utilizados foram o 3D, sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + daclatasvir + ribavarina, sofosbuvir + ribavirina, sofosbuvir + simeprevir, sofosbuvir + simeprevir + ribavirina, com maior prevalência do sofosbuvir + daclatasvir em 30% (n=25), seguido do sofosbuvir + daclatasvir + ribavarina em 26,8% (n=22).

Quanto à duração do esquema, houve uma predominância do tratamento por 12 semanas, com prevalência de 83% (n=68), seguido do tratamento por 24 semanas em 17% dos casos.

Um importante objetivo do presente estudo foi verificar as taxas de Resposta Viroológica Sustentada, indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA, a partir da 24^a semana após o término do tratamento, nos pacientes que realizaram adequadamente o esquema antiviral proposto. Considerando o n=82, observou-se que em 76,8% (n=63) não se pode determinar a RVS pela ausência do PCR no prazo adequado, demonstrando um alto índice de falha quanto ao seguimento destes pacientes no pós-tratamento. A justificativa para tal dado pode ser atribuída principalmente ao não retorno do paciente ao ambulatório após o término da medicação, bem como dificuldades para realização do exame PCR.

A avaliação da RVS no estudo ficou prejudicada devido à pequena amostra populacional onde obteve-se o PCR realizado no pós-tratamento. Este grupo representou apenas 23,2% (n=19) dos pacientes, destes, 16 pacientes apresentaram RVS, ou seja, 84,2% dos casos responderam ao tratamento, enquanto 15,8% foram considerados não respondedores. Esses dados são corroborados por estudos que mostraram uma variação de 60-100% nas taxas de RVS (SIRQUEIRA, 2016).

Por fim, ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos foi encontrada em apenas em 3 pacientes (3,6%). As seguintes manifestações foram descritas: cefaleia, vômitos, náuseas, insônia, tontura, astenia, anorexia, mialgia, diarreia e dor abdominal. De acordo com a literatura, mais de 90% dos pacientes apresentam alguma reação adversas ao esquema dos novos antivirais. Desse modo, observa-se que as DAA's são bem toleradas e seguras, possibilitando um tratamento altamente eficaz e de curta duração, porém, não estão isentos de efeitos colaterais, principalmente de gravidade leve (SIQUEIRA et al., 2018).

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitem concluir que em nossa região os aspectos epidemiológicos da Hepatite C crônica são semelhantes às diversas literaturas nacionais e internacionais, ou seja, manteve-se como perfil, o paciente do sexo masculino, acima dos quarenta anos, com infecção pelo vírus do genótipo 1b.

A partir da análise dos graus de fibrose, conclui-se também que o caráter crônico e assintomático da doença esteve relacionado à predominância da cirrose, requerendo melhores estratégias para o diagnóstico precoce dessa patologia e impedir sua evolução para este estágio. Neste grupo foi verificada a presença de várias complicações, com predomínio de varizes esofágicas, além de ascite e encefalopatia.

Em relação ao tratamento, em decorrência do pequeno número de pacientes com acompanhamento regular na amostra analisada, foi difícil avaliar a RVS e associá-la aos fatores que a influenciam, porém foi observado que entre os pacientes que realizaram o PCR pós-tratamento alcançaram altos valores de RVS.

REFERENCIAS

ABDELKADER, N.A. et al. Neuropatias na cirrose hepática relacionada com hepatite C. **Indiano J Gastroenterol.** p. 33, p. 554-559, 2014.

ABENAVOLI, L. et al. Resistência à insulina e esteatose hepática no genótipo de infecção crônica por hepatite C 3. **World J Gastroenterol.** ; v. 20 : 15233–15240, 2014.

AGUIAR, M. I. F., Gravidade da doença hepática e qualidade de vida no transplante de fígado. **Revista Acta Paul Enferm;** v. 29. n.1, p. 107-14; 2016.

ALVARADO-MORA MV, et al. Distribution and molecular characterization of hepatitis C virus (HCV) genotypes in patients with chronic infection from Pernambuco State, Brazil. **Virus Res.** v. 169, n. 1, p. 8-12, 2012.

AMAKU, M. et al. Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System. **Bulletin of Mathematical Biology,** [S.l.], v. 78, n. 5, p. 970-90, 2016.

AMBACHEW, et al. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2 entre pacientes infectados pelo vírus da hepatite C: revisão sistemática e metanálise. **Int J Diabetes Metab.** V. 24, p. 29–37, 2018.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA- AASLD. **Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.** p. 1–234, 2016.

ANDRADE, V.G. **Influência dos Antivirais de Ação Direta na Resistência Insulínica, nos Marcadores de Fibrose e Função Hepática na cirrose por Hepatite C.** 2018. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica)- Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu.

ANJO, J. et al. O Impacto da Hepatite C em Portugal. **Jornal Português de Gastreenterologia.** v. 21, n. 2, p. 44-54, 2014.

ARRUDA, S. **Estudo comparativo entre três distintas populações de candidatos a transplante hepático: avaliando a dinâmica da lista de espera em um hospital universitário.** 2017. Dissertação (Mestrado em Gastroenterologia e Hepatologia)- Programa de pós graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Universidade Federal do Rio grande do Sul, Porto Alegre.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado.** v.20, n. 4, p. 3-10, 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro/Setembro-2015.** v. 21, n. 3, p 5-7, 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2011-2018).** RBT. 2018. Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf. Acesso em: 17 de abr. 2019.

AYRES, Manuel; AYRES JÚNIOR, Manuel; AYRES, Daniel Lima; SANTOS, Alex Santos dos. **BioEstat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas.** Belém: MCT; IDSM; CNPq, 2007. 364 p. il. Acompanha CD-ROM.

BARBOSA, C. N. B. **Perfil epidemiológico de pacientes com cirrose hepática atendidos ambulatorialmente em centro de referência.** Escola superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória– EMESCAM, 2017.

BASTOS, F.A. **Estudo da prevalência do vírus da hepatite C e HTLV em um população “baby boomer” no Estado da Bahia.** 2016. Monografia como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

BERTRAND, R. H. C. et al. De olho na hepatite C: uma revisão. **Arq. Bras. Oftalmol.** v. 82 n. 2. São Paulo Mar./Apr, 2019.

BIASIOTTA, A, et al. Achados clínicos, neurofisiológicos e de biópsia da pele na neuropatia periférica associada à crioglobulinemia relacionada ao vírus da hepatite C. **J Neurol.** V. 261, p. 725–731, 2014.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde- CONITEC. **Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática. Brasília, 2015a.**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais.** Brasília, 2015b.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais.** Brasília, Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: CONITEC, 2017a.

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/SVS/MS). **Boletim epidemiológico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: CONITEC, 2018a.

BRASIL. Ministério da saúde. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018b.

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/SVS/MS). **Boletim epidemiológico**. Brasília, 2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 428. **Simeprevir para o tratamento da hepatite C**. 2019.

BRUCH, J.P. et al. Reduced hand grip strength in over weight and obese chronic hepatitis c patients. **Arq. Gastroenterol.** v.53, n.1, p. 31-35, 2016.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Dig Liver Dis.** v. 46, s. 5, p. 165–73, 2014.

CENTER FOR DISEASE ANALYSIS. **Strategies to Manage the Future HCV Disease Burden in Brazil**, 2017.

CHEDID, M. F. et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. **ABCD, arq. bras. cir. dig.** v. 30, n.4, p. 272-278, 2017.

CHENG, Z. et al. Manifestações extra-hepáticas da infecção pelo vírus da hepatite C crônica: 297 casos de um centro médico terciário em Pequim, China. **Chin Med J (Engl).** v. 127, n. 7, p. 1206-1210, 2014.

DESBOIS, A.C.; CACOUB, P. Diabetes mellitus, resistência à insulina e infecção pelo vírus da hepatite C: uma revisão contemporânea. **Mundo J Gastroenterol.** v.23, n. 9, p. 1697-1711, 2017.

EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver. **J Hepatol.** v. 63, n. 1, p. 237-64, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology.** v. 66, p. 153-194, 2018.

FALLAHI, P. et al. Doenças autoimunes e neoplásicas da tireóide associadas à infecção crônica por hepatite C. **Int J Endocrinol.** 2014.

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

FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.; BRANDT, L. **Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.** Pathophysiology/diagnosis/management. ed. 10, 2016.

FERNANDES, J.D.R.D.C. **A Hepatite B.** 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) - Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde.

FERRAZ, M. L. G.; SCHIAVON, J. L. N; SILVA, A. E. B. 2014. **Guia de Hepatologia: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.** ed. 2. Barueri: Editora Manole, 2014.

FERRI, C., et al., Envolvimento da Tireóide em Pacientes Infectados pelo Vírus da Hepatite C com / sem Crioglobulinemia Mista. **Endocrinol.** 2017.

FERRI, C., et al. Síndrome do vírus da hepatite C: uma constelação de distúrbios autoimunes específicos de órgãos e não órgãos, linfoma não-Hodgkin de células B e câncer. **World J Hepatol.** V. 7, p. 327-343, 2015.

GANE, E. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden. **J. Viral Hepat,** v. 2, p. 46–73, 2015.

GARCIA-TSAO, G. et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. **Hepatology.** v. 65, n. 1, p. 310-335, 2017.

GARCOVICH. S. et al. Manifestações cutâneas da hepatite C na era de novos agentes antivirais. **Mundo J Hepatol.** v. 7, p. 2740–2748, 2015.

GEORGESCU S.R et al. Análise refletométrica para a identificação de várias condições patológicas associadas com o líquen plano. **Rev Chim,** v. 68, p. 1103–1108, 2017.

GEORGESCU, S. R. et al. Mecanismos patogênicos potenciais envolvidos na associação entre o líquen plano e a infecção pelo vírus da hepatite C. **Exp. Ther Med** . v. 17, n. 2, p. 1045-1051, 2019.

GEX, L., BERNARD, C., SPAHR, L.; Pontuações hepatologia: Child-Pugh, MELD e Maddrey. **Rev. Suic. Med**. V. 6, p. 1803 – 1808, 2010.

GILL, K. et al. Vírus da hepatite C como uma doença sistêmica: indo além do fígado. **Hepatol Int**. v. 10, n. 3, p. 415-423, 2016.

GONÇALVES, N.V. et al. Hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, Brasil: uma análise espacial, epidemiológica e socioeconômica. **Cad. saúde colet**. v. 27, n. 1, jan./mar, 2019.

GOROUHI, F.; DAVARI, P.; FAZEL, N. Líquen plano cutâneo e mucoso: Uma revisão abrangente dos subtipos clínicos, fatores de risco, diagnóstico e prognóstico. **Sci World J**. 2014.

HAMMERSTAD, S. S., et al. Diabetes e hepatite C: uma associação de duas vias. **Rev. Fronteiras na endocrinologia**. V. 6, n. 134, 2015.

HASHAM A, et al. Análise genética da tireoidite induzida por interferon (IIT): evidência de um papel chave para os genes e vias relacionados ao MHC e à apoptose. **J autoimune**. V. 44, p. 61-70, 2013.

HSU YC, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. **Hepatology**. v. 59, p. 1293–1302, 2014.

JOHN, J. A. **Avaliação de pacientes com Cirrose Atendidos em Nível Ambulatorial**. Programa de pós-graduação em Hepatologia. UFCSPA, 2014.

KUPIN, W. L., GN Associada Viral: Hepatite C e HIV. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 12, n. 8, p. 1337-1342, 2017.

LIONCO, L. C. **Tratamento do carcinoma hepatocelular com quimioembolização transarterial: um estudo de vida real**. 2013. 49 f. Dissertação (Mestrado em Hepatologia)- Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Porto Alegre. 2013.

LIU, L.; PHILLIPS, J.; BONKOVSKY, H. Porfíria Cutanea Tarda, Tipo II. In: Pagon RA, et al. Editores. **Gene Reviews**. Seattle (WA), 2013.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. NATURAL HISTORY OF HEPATITIS C. **Gastroenterol Clin North Am.** V. 44, n. 4, p. 717–734, 2015.

LONARDO, A. et al. Patogênese e significância da esteatose do vírus da hepatite C: uma atualização da estratégia de sobrevivência de um patógeno de sucesso. **World j. gastroenterology.** v. 20, n. 23, p. 7089-7103, 2014.

LOPES, R.M.M. **História natural da Hepatite C.** 2015. Dissertação (mestrado Integrado em medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Cidade do Porto.

MAKARA M. et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemia with ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir, dasabuvir and ribavirin: a case report. **J. Clin. Virol.** v. 72, p. 66-68, 2015.

MEIRELES, R.F. et al. **Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas.** Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 149-52, 2015.

MELLO, C.E.B. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C Novas perspectivas. **Jornal brasileiro de medicina.** v. 102, n.1, Jan/fev., 2014.

MEMON, M. S., et al. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2 na população infectada pelo vírus da hepatite C: um estudo do Sudeste Asiático. **J. Diabetes Res.**, 2013.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **J. Hepatol,** Genève, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.

MOROZOV, V.A.; LAGAYE, S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. **J. Hepatol.** v. 10, n.2, p. 186-212, 2018.

NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. **Mais de 300 milhões vivem com infecção crônica por hepatite no mundo.** Disponível em: Acesso em 10 de jul. 2017.

NEGRO, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. **Gastroenterology,** v. 149, n. 6, p. 1345-1360, 2015.

NOUREDDIN, M. et al., Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals. **World J Gastroenterol.**, v. 24, n. 11, p. 1269-1277, 2018.

OKUTON, O.; AYTEN, O. Hepatitis C and pulmonary fibrosis. **Tuberk Toraks.** v. 65, n.2, p. 131-137, 2017.

OLIVEIRA J. M, et al. Perfil epidemiológico de portadores de hepatite C: estudo descritivo em unidade de referência regional. **Rev. Pesqui Cuid Fundam** (Online). v. 7, n. 4, p. 3454-3466, out-dez, 2015.

OLIVEIRA, T. J. B., et al., Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil. **Rev. Pan-Amaz. Saude.** v.9, n.1, mar. 2018.

OZKOK A, YILDIZ A. As glomerulopatias associadas ao vírus da hepatite C. **Mundo J. Gastroenterol.** v. 20, n. 24, p. 7544-7554, 2014.

PINTO, A.L.S.F. **Infeção pelo vírus da hepatite C: evolução dos modelos de avaliação económica.** 2017. Dissertação (Mestrado em regulação e avaliação de medicamentos e produtos de saúde)- Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa.

RAO, H. et al. A maior prevalência de obesidade troncular e diabetes em pacientes americanos com hepatite C crônica pode contribuir para uma progressão mais rápida para doença hepática avançada. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 46, n. 8, p. 731-740, 2017.

REHMAN, G.U. et al. Prevalence of Diabetes Type 2 in Hepatitis C Infected Patients in Kpk, Pakistan. **Biomed Res Int.** 2017.

ROCHA, R.M.S. **Evolução do perfil antropométrico e metabólico de pacientes com hepatite C em terapia medicamentosa tripla.** 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde)- Programa de pós graduação em Ciências da Saúde- Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.

RODRIGUEZ, C. et al. A novel standardized deep sequencing-based assay for hepatitis C virus genotype determination. **Sci Rep.** v. 8, p. 4180, 2018.

RUTTER K, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 38, n. 2, p. 118-123, 2013.

SANTOS, A.A.S. et al. Association of the nutritional profile with histological findings of patients with genotype 1 chronic hepatitis c infection. **Arq Gastroenterology.** v. 52 n. 4, 2015.

SHERMAN, A.C.; SHERMAN, K.E. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM. **Curr HIV/AIDS Rep.** v. 12, p. 353-361, 2015.

SHARMA, S. A.; FELD, J. J. Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV. **Current Gastroenterology Reports.** V. 16, n. 2, p.371, 2014.

SINGAL, A. K. et al. Baixa dose de hidroxicloroquina é tão eficaz quanto a flebotomia no tratamento de pacientes com porfíria cutânea tardia. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.** v. 10, n. 12, p. 1402-1049, 2012.

SINGAL, A.K.; PHILLIPS, J. Porfíria Cutanea Tardia. Manual de Porfirina Ciência. **Singapura World Scientific Publishing Co Pte. Ltd.**v. 29. p. 219-262, 2013.

SINGAL, A. K. et al. Tratamento da Hepatite C em Pacientes com Porfiria Cutânea Tardia. **Am. J. Med. Sci.** v. 353, n. 6, p. 523-528, 2017.

SIQUEIRA, M. S. et al. Qualidade de vida de pacientes brasileiros com hepatite C crônica tratados com terapias livres de interferon. **Rev. Inst. Med. trop.** S. Paulo São, v.60, 2018.

SIRQUEIRA, E.N. **Avaliação das taxas de resposta terapêutica de pacientes portadores de hepatite C submetidos a terapias com antivirais de ação direta de nova geração: revisão sistemática.** 2016. 48f. Monografia de conclusão de componente curricular- Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Consenso sobre Hepatite C crônica-2014.** Sociedade Brasileira de Hepatologia, p. 10, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Avaliação crítica dos métodos não invasivos na determinação da fibrose nas hepatites virais.** Disponível em: http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_28_FINAL.pdf. Acesso em: 16 de abr. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Doença hepática não gordurosa. Revista monotemático.** Disponível em: http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf. Acesso em 21 de abr. 2019.

SOUSA, G. A. **Hepatite C crônica em serviço de referência no nordeste do Brasil: um estudo retrospectivo de dezoito anos de acompanhamento.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva – UFRN. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2015.

TADA, T. et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. **Rev. Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 47, n. 7, p. 1012-1022, apr. 2018.

TANG, L.; MARCELL, L.; KOTTILIL, S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. **Infectious Agents and Cancer.** v. 11, p. 29, 2016.

TSOUMANI, A. et al. Tratamento e manifestações oculares não relacionadas com o tratamento em doentes com hepatite B ou C crônica. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.** v. 17, p. 1123–1131, 2013.

VARALDO, C. **Consequências da hepatite C – Doenças associadas Hepatologia do Milênio Grupo Otimismo,** 2017.

VEZOZZO, D. C. P.; CARRILHO, F. J. Rastreamento do carcinoma hepatocelular: como e quando? **Revista Onco&.** v. 4, n. 21. Jan./fev. 2014.

VILLAR, L. M., et al. Perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite c em pacientes da região oeste de minas gerais, brasil. **Biosci. J.** v. 31, n. 2, p. 643-647, Mar./Apr. 2015.

WAGNER G, ROSE C, SACHSE MM. Variantes clínicas do líquen plano. **J. Dtsch Dermatol. Ges.** v. 11, p. 309-319, 2013.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural History of Hepatitis C. **Journal of Hepatology.** v. 61, p. 58-68, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection**, 2014

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the screening care and treatment of persons with Chronic Hepatitis C**, 2016.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Global Hepatitis Report 2017**. Geneva: WHO, 2017.

YOUNOSSI, Z. et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. **Gastroenterology**, v. 150, p. 1599–1608, 2016.

APENDICE A – PROTOCOLO DE PESQUISA

DESFECHOS CLÍNICOS - HEPATITE C CRÔNICA

Código

ID do paciente

Sexo Masculino

Idade anos

Comorb - DM

Comorb - Esteatose

Comorb - Esteato hepatite

Comorb - Sobrepeso/obesidade

Genótipos virais

Fibrose

Cirrose na admissão

HCC na admissão

Indicação Tx

Tempo Ind Tx

Tratamento

Esquema antiviral

Tempo tto

Reação adversa

PCR pós Tto REATOR

Resp Viral Sustentada

Resp viral indeterminada

Necessidade de retratamento

Resposta ao retratamento

Complicações pós tto

Follow up meses

HP - HPA na evolução

Cirrose na evolução

HCC na evolução

Ascite

Encefalopatia

Internação

Tempo Intern dias

Óbito

Causa óbito

Desfechos clínicos de pacientes portadores de hepatite c crônica em um serviço de referência para tratamento das doenças do fígado

Clinical design of patients with chronic hepatitis in a reference service for the treatment of liver diseases

Lizomar de Jesus Maués Pereira Moia, Danielle Borborema Tolentino dos Santos, Jéssica Seibert dos Santos, Márcia do Socorro Ferreira Iasi

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Hepatite C crônica além de investigar os principais desfechos clínicos e o resultado obtido após o tratamento. **Metodologia:** Estudo observacional, transversal, avaliando dados provenientes de prontuários selecionados aleatoriamente e avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Os dados obtidos foram registrados em Banco de dados construído no Microsoft Office Access e na análise foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. **Resultados e Discussão:** Foram 108 pacientes avaliados, havendo predomínio do sexo masculino (55,6%). A idade mínima e a máxima foram 35 e 85 anos, respectivamente, com média de 60,7 anos (DP +- 12,2 anos). Dessa casuística 57,4% era portador de pelo menos uma comorbidade, com maior prevalência de esteatose hepática (27,8%). Entre os genótipos virais, encontrou-se maior frequência do genótipo 1b (45,4%), seguido do G3, G1a e G2 com prevalências de 28,7%, 20,4% e 3,7 %, respectivamente. O grau de fibrose mais prevalente foi o grau 4 (44,4%). Nestes pacientes, as complicações encontradas foram hipertensão portal 47,9%, ascite (25%) e encefalopatia hepática (6,25%). Da casuística, 75,9% realizaram tratamento, nesses o esquema antirretroviral mais utilizado foi o Sofosbuvir + Daclatasvir (30,5%) e o tempo de tratamento mais frequente foi de 12 semanas (83%). Considerando o padrão de resposta, pode-se perceber que 76,8% não possuía PCR ao final do tratamento, porém entre os 19 casos registrados a RVS foi de 84,2%. **Conclusão:** Nesse estudo o perfil encontrado para os portadores de HCV foi semelhante aos disponíveis na literatura: sexo masculino, acima dos quarenta anos, com infecção pelo vírus do genótipo 1b. O grau de fibrose mais predominante foi a cirrose hepática, sendo que neste grupo complicações como varizes esofágicas foram as mais comuns. Em relação ao tratamento, foram encontradas altas taxas de RVS no grupo que fez acompanhamento e realizou dosagem de PCR.

Palavras-chave: Hepatite C, perfil epidemiológico, desfechos clínicos.

ABSTRACT

Objective To describe the epidemiological profile of patients with chronic hepatitis C, besides investigating the main clinical outcomes and the results obtained after treatment. **Methodology:** Cross-sectional, observational study evaluating data from randomly selected records and evaluating inclusion and exclusion criteria. The obtained data were registered in Database built in Microsoft Office Access and in the analysis were applied descriptive and inferential statistical methods **Results and Discussion:** There were 108 patients evaluated, predominantly male (55.6%). The minimum and maximum age were 35 and 85 years, respectively, with an average of 60.7 years (SD + - 12.2 years). Of these, 57.4% had at least one comorbidity, with a higher prevalence of hepatic steatosis (27.8%). Among genotypes, genotype 1b (45.4%) was more frequent, followed by G3, G1a and G2 with prevalences of 28.7%, 20.4% and 3.7%, respectively. The most prevalent degree of fibrosis was grade 4 (44.4%). In these patients, the complications were portal hypertension 47.9%, ascites (25%) and hepatic encephalopathy (6.25%). Of the cases, 75.9% underwent treatment, in which the most used antiretroviral regimen was Sofosbuvir + Daclatasvir (30.5%) and the most frequent treatment time was 12 weeks (83%). Considering the response pattern, it can be seen that 76.8% did not have CRP at the end of treatment, but among the 19 cases recorded the SVR was 84.2%. **Conclusion:** In this study the profile found for HCV patients was similar to those available in the literature: male, over 40 years old, with genotype 1b virus infection. The most prevalent degree of fibrosis was hepatic cirrhosis, and complications such as esophageal varices were the most common in this group. Regarding the treatment, high rates of SVR were found in the group that followed up and performed a PCR assay

Keywords: Hepatitis C, epidemiological profile, clinical outcomes.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma preocupação internacional crescente devido ao seu efeito substancial sobre a morbidade e mortalidade¹. Uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo, cirrose, carcinoma hepatocelular (CHC) e transplante de fígado, a carga de doença relacionada ao VHC continua a aumentar à medida que a população infectada avança até o estágio tardio^{2,3}. A doença inflige uma imensa carga econômica e de saúde aos países devido aos efeitos hepáticos e extra-hepáticos^{4,5}.

Globalmente, estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas têm infecção crônica por hepatite C. Um número significativo destes infectados desenvolveram cirrose ou câncer de fígado. Além disso, tem-se que aproximadamente 399 mil pessoas morrem anualmente por hepatite C devido suas complicações⁶.

Atualmente, estima-se que cerca de 657 mil pessoas estejam cronicamente infectadas pelo VHC no Brasil⁷. No entanto, entre 1999 a 2016, foram identificados e notificados, no Brasil, apenas 319.751 casos de hepatite C, que apresentaram um dos marcadores (anti-HCV reagente ou HCV-RNA detectável). Considerando-se os casos que possuíam ambos os marcadores (anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável), foram detectados 155.032 casos⁸.

Historicamente, o Brasil tem apresentado grandes diferenças regionais em seus indicadores epidemiológicos. Esse fato está relacionado, principalmente, às diferentes medidas de acompanhamento e controle de agravos infecciosos e parasitários executadas nos Estados e municípios. Assim, a compreensão dessas diferenças requer desafios metodológicos, sobretudo quando é considerada a magnitude do território brasileiro em análises de situação de saúde⁹.

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da suspeição clínica por toda a equipe multiprofissional e do aumento da oferta de diagnóstico sorológico –

especialmente para as populações vulneráveis ao HCV¹⁰.

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C é uma doença de caráter insidioso, caracterizando-se por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de CHC é de 1 a 5%. O risco anual de descompensação hepática é de 3 a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos próximos 12 meses, é 15% a 20%¹¹.

Além disso, a infecção crônica pelo VHC está associada a várias manifestações extra-hepáticas. Esses pacientes podem desenvolver crioglobulinemia mista e suas sequelas, variando de vasculite cutânea e visceral a glomerulonefrite e linfoma não-Hodgkin de células B. Esses pacientes também possuem taxas elevadas de resistência à insulina, diabetes e aterosclerose, o que pode levar ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. Podem haver ainda manifestações neurológicas da infecção pelo VHC que incluem fadiga e comprometimento cognitivo. Os mecanismos que causam os efeitos extra-hepáticos da infecção pelo VHC são provavelmente multifatoriais e podem incluir efeitos endócrinos, replicação do VHC em células extra-hepáticas ou uma reação imune aumentada com efeitos sistêmicos⁴.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal, avaliando dados provenientes de prontuários dos pacientes portadores de Hepatite viral crônica C, atendidos no Centro de referência Estadual para tratamento de doenças do fígado (CREFIG)/Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP) entre janeiro de 2013 e dezembro de 2018. Foram selecionados inicialmente 150 e estes foram avaliados quanto aos critérios de inclusão, sendo 42 excluídos, resultando n=108 pacientes, o qual foi utilizado para descrição do perfil clínico epidemiológico. Para a avaliação de aspectos relacionados ao tratamento, foi utilizado o n=82, que se refere ao número de pacientes adequadamente tratados.

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos, que apresentaram positividade para o teste anti-HCV e confirmação através do PCR

qualitativo. Os pacientes excluídos foram aqueles que não se encaixaram nos critérios de inclusão, que realizaram acompanhamento por período menor que seis meses e que realizaram tratamento incluindo IFN/RBV.

Os dados foram obtidos diretamente do prontuário dos pacientes e registrados em Banco de dados previamente construído no Microsoft Office Access seguindo uma codificação elaborada com as variáveis do estudo, que se constituem em dados individuais e fatores necessários para avaliar o desfecho desses pacientes.

As variáveis obtidas dos prontuários foram: sexo, idade, comorbidades que serão utilizados para descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de hepatite C crônica. Além destes descritos, resultados de exames (genótipo viral, PCR VHC), avaliação do grau de fibrose hepática, tratamento realizado, reações adversas, complicações ocorridas e a resposta do tratamento também foram registrados.

Entre os dados utilizados, foi definido como Resposta virológica sustentada (RVS), a ausência de RNA-VHC detectável no soro após 6 meses do término do tratamento.

Para analisar os dados dos pacientes portadores de hepatite C crônica foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais e todo o processamento foi realizado no software: BioEstat versão 5.3. As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FSCMP (certificado de apresentação para apreciação ética nº 89340418.3.0000.5171

parecer de aprovação nº 2.869.534, 3 de setembro de 2018.

RESULTADOS

De acordo com os dados coletados, dos 108 pacientes avaliados, houve predomínio do sexo masculino (55,6%). Com relação a idade, a mínima e a máxima foram 35 e 85 anos, respectivamente, com média de 60,7 anos (DP +- 12,2 anos). Os casos acima de 40 anos totalizam 98,1%. Na análise entre as condições de saúde e agravos associados, foi encontrado ao menos uma comorbidade em 57,4% da população, com maior prevalência de esteatose hepática (27,8%). É importante destacar que entre os pacientes com esteatose hepática, 43,3% pertenciam ao G1b (n=13), seguido do genótipo 3 com 30% (n=9).

Entre os genótipos virais, encontrou-se maior frequência do genótipo 1b, com 45,4%, seguido do genótipo 3 com prevalência de 28,7% e do genótipo 1a com 20,4%. Apenas 3,7 % foram identificados como Genótipo 2. Os genótipos 4, 5, 6 e 7 não foram identificados.

Quanto ao grau de fibrose, dos 108 pacientes analisados, 95,4% (n=103) foram submetidos a biópsia hepática ou a elastografia e tiveram seu grau de fibrose avaliado, seja pela escore histológico METAVIR ou através de uma correlação entre a velocidade de propagação do som e o escore METAVIR. Foi encontrado uma prevalência maior de fibrose grau 4 (F4), representando 44,4% do total de pacientes. Os graus de fibrose avançada (F3/F4) foram encontrados em 55,5% dos casos. Apenas 1,8% dos pacientes não tinham nenhum grau de fibrose.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de 108 indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará.

Caracterização	N	%
Sexo		
Masculino	60	55,6
Feminino	48	44,4
Total	108	100
Faixa etária (anos)		
20 a 39	2	1,8

40 a 59	49	45,4
60 a 79	51	47,2
80 ou +	6	5,6
Total	108	100

Comorbidades

Diabetes mellitus	17	15,7
Esteatose hepática	30	27,8
Esteato-hepatite	3	2,8
Sobrepeso/Obesidade	13	12
Ausência de comorbidades	45	41,7
Total	108	100

Genótipos virais

1a	22	20,4
1b	49	45,4
2	4	3,7
3	31	28,7
Ignorado	2	1,8
Total	108	100

Fibrose

F0	2	1,8
F1	15	13,9
F2	26	24,1
F3	12	11,1
F4/cirrose	48	44,4
Ignorado	5	4,6
Total	108	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

Observando a presença de complicações decorrentes da cirrose hepática, constatou-se uma prevalência global de 37%. No entanto, quando se estuda especificamente a população com cirrose (n=48), as complicações estão presentes em 83,3% (n=40),

com predomínio da hipertensão portal 47,9% (n=23), seguida da ascite em 25% e da encefalopatia hepática em 6,2%.

Tabela 2 – Prevalência das complicações da cirrose presentes em 48 pacientes cronicamente infectados pelo VHC, em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará.

	N	%
Complicações da cirrose		
Varizes de esôfago	23	47,9
Ascite	12	25
Encefalopatia	3	6,2
CHC	2	4,2
Ausência de complicações	8	16,7
Total	48	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

Da casuística total, 75,9% realizaram tratamento (n=82), nesses pacientes o esquema antirretroviral mais utilizado foi o Sofosbuvir + Daclatasvir (30,5%). E o tempo de tratamento mais frequente foi de 12 semanas (83%).

Considerando o padrão de resposta

apresentada ao final do tratamento, pode-se perceber que em 76,8% (n=63) dos casos não houve adequada realização e acompanhamento do resultado do PCR, por conseguinte, a proporção de RVS nos 19 casos informados, foi de 84,2% (n=16), conforme tabela abaixo.

Tabela 3: Características relacionadas ao tratamento de n=82 indivíduos cronicamente infectados pelo VHC, em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará admitidos com VHC no CREFIG/FSCMP.

Caracterização	N	%
Esquema antirretroviral		
3D	9	11
Sofosbuvir + Daclastavir	25	30,5
Sofosbuvir + Daclastavir + RBV	22	26,8
Sofosbuvir + RBV	3	3,6
Sofosbuvir + Simeprevir	15	18,3
Sofosbuvir + Simeprevir + RBV	8	9,8
Total	82	100
Tempo de tratamento		
12 semanas	68	83
24 semanas	14	17
Total	82	100
Acompanhamento pós tratamento		
PCR realizado	19	23,2
PCR não realizado	63	76,8
Total	82	100

A ocorrência de efeitos adversos dos medicamentos foi mínima, encontrada apenas em 3

pacientes (3,6%). As seguintes manifestações foram descritas: cefaleia, vômitos, náuseas, hiporexia,

insônia, tontura, astenia, anorexia, febre, mialgia, sudorese, calafrios, diarreia e dor abdominal.

Tabela 5: Resposta ao final do tratamento de n=19 indivíduos cronicamente infectados pelo VHC em acompanhamento no CREFIG/FSCMP, 2013 a 2018, Belém-Pará admitidos com VHC no CREFIG/FSCMP.

Caracterização	N	%
Resposta ao tratamento		
PCR reator	3	15,8
RVS	16	84,2
Total	19	100

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019)

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a infecção pelo VHC ainda é predominante no sexo masculino em relação a população feminina, numa proporção de 55,6% contra 44,4%. Esses dados revelam uma constância quanto a incidência do VHC nos diferentes sexos, e que se manteve nas últimas duas décadas, fato esse corroborado pelo último boletim epidemiológico liberado pelo Ministério da Saúde¹², onde se observa que os homens representam 58% e as mulheres 42%. O predomínio do sexo masculino também foi descrito nos estudos de Villar e colaboradores¹³ e Oliveira e colaboradores¹⁴, com prevalência de 63,5% e 54,9%, respectivamente.

Quando considerado a idade dos pacientes neste estudo, observou-se que a faixa etária acima dos 40 anos foi responsável por 98,1% dos casos. A média de idade encontrada foi de 60,7 anos, com DP +- 12,2 anos, sendo semelhante a diversas literaturas onde encontramos grande predomínio de pacientes acima dessa faixa de 40 anos. No estudo de Rocha¹⁵ a média foi de 54 anos com DP +- 8 anos.

No que se refere a associação de DM e infecção pelo vírus, o presente estudo se mantém em consonância com os principais dados descritos tanto em literatura nacional quanto internacional. A prevalência geral de DM na população soropositiva para o VHC varia de 7,4% a 43%¹⁶ enquanto no trabalho apresentado, a prevalência foi de 15,7% (n=17).

Em diversos estudos a prevalência de esteatose-hepática variava em torno de 20% a 80% dos casos de hepatite crônica pelo VHC, segundo Rocha¹⁵ essa comorbidade esteve presente em 36,7% dos pacientes. Na presente casuística, o achado de esteatose foi de 27,8% (n=30). Números semelhantes aos descritos na literatura, mostrando a alta prevalência dessa patologia em relação as

demais condições associadas. Em geral, a esteatose associada à hepatite crônica pelo VHC é leve, achado este que foi demonstrado também neste estudo.

Aventa-se que a esteatose como resultado da infecção pelo VHC, possa ser causada pelo vírus de genótipo 3, isso devido a evidências de que a esteatose, na infecção por vírus deste genótipo, resulte da ação direta do VHC, ou seja, de um efeito citotóxico^{17, 18}. Em nosso trabalho não foi encontrada associação entre o genótipo 3 e a presença de esteatose, uma vez que genótipo mais frequente foi o 1b, numa prevalência de 43,3%. Estes resultados mostram que tal associação ainda é controversa, e que apesar do genótipo 3 ser considerado fator independente de risco para esteatose, a mesma também é relacionado a outros fatores que interferem na sua patogênese.

Postula-se que o sobrepeso/obesidade é uma condição frequente no paciente com hepatopatia crônica pelo VHC, além de ser associado com graus mais avançados de fibrose e contribuir como um preditor negativo na RVS. Estudos demonstram uma alta prevalência que chega a ultrapassar os 70% de prevalência desta comorbidade¹⁹. No entanto, os resultados encontrados nessa pesquisa foram de apenas 12% (n=13) de sobrepeso/obesidade, não diferindo muito daquela encontrada ao acaso na população geral. Tais resultados possivelmente são explicados pela ausência do registro dessa comorbidade nos prontuários.

Quanto aos dados referentes a genotipagem, o presente estudo revelou a predominância do genótipo 1 sobre os demais, com uma prevalência de 65,8% (n=71), destes, 45,4% (n=49) eram do subgenótipo 1b e 20,4% (n=2) do subgenótipo 1a. Na sequência encontra-se o genótipo 3 com 28,7% (n=31) e o genótipo 2 com apenas 3,7% (n=4). Os

demais genótipos não foram encontrados. A partir desses resultados, pode-se notar que a prevalência se manteve dentro dos padrões encontrados em diversas literaturas^{1, 20, 21, 12}.

Com relação ao grau de fibrose, constatou-se o predomínio de F4, ou seja, uma prevalência de cirrose de 44,4% (n=48). Na sequência, o segundo grau de fibrose mais encontrado foi o F2, em 24% (n=26), seguido do F1 em 13,9% (n=15). A presença de fibrose avançada (F3/F4) em mais de 55% dos casos, reflete o caráter insidioso, progressivo e assintomático da doença, que frequentemente levam a um diagnóstico tardio, que é realmente preocupante já que na maioria dos estudos encontramos uma taxa inferior de cirrose como revela Sousa²² que encontrou uma prevalência de 13,28% dessa complicação.

O estudo mostrou uma alta prevalência de complicações da cirrose, sendo que, do total de 48 pacientes com cirrose, 83,3% (n=40) apresentaram alguma forma de complicação, sendo a mais prevalente as varizes esofágicas (47,9%), valor muito semelhante ao estudo de Andrade²³, que encontrou essa complicação em 47% dos pacientes. No entanto, em nosso trabalho o percentual das outras complicações (ascite e encefalopatia) foram superiores, 25 e 6,25% respectivamente comparado a 7,1 e 0,8%.

Seguindo as novas diretrizes do Ministério da Saúde¹², o tratamento foi indicado para todos os pacientes, independente do grau de fibrose. Os esquemas utilizados foram o 3D, sofosbuvir + daclatasvir, sofosbuvir + daclatasvir + ribavarina, sofosbuvir + ribavirina, sofosbuvir + simeprevir, sofosbuvir + simeprevir + ribavirina, com maior prevalência do sofosbuvir + daclatasvir em 30% (n=25), seguido do sofosbuvir + daclatasvir + ribavarina em 26,8% (n=22).

Quanto à duração do esquema, houve uma

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitem concluir que os aspectos epidemiológicos do estudo são semelhantes às diversas literaturas nacionais e internacionais, ou seja, manteve-se como perfil, o paciente do sexo masculino, acima dos quarenta anos, com infecção pelo vírus do genótipo 1b.

A partir da análise dos graus de fibrose, conclui-se também que o caráter crônico e assintomático da doença esteve relacionado à predominância da cirrose hepática. Neste grupo

predominância do tratamento por 12 semanas, com prevalência de 83% (n=68), seguido do tratamento por 24 semanas em 17% dos casos.

A Resposta Viroológica Sustentada, indicada pela indetectabilidade do HCV-RNA, a partir da 24ª semana após o término do tratamento, nos pacientes que realizaram adequadamente o esquema antiviral proposto. Considerando o n=82, observou-se que em 76,8% (n=63) não se pode determinar a RVS pela ausência do PCR no prazo adequado, demonstrando um alto índice de falha quanto ao seguimento destes pacientes no pós-tratamento. A justificativa para tal dado pode ser atribuída principalmente ao não retorno do paciente ao ambulatório após o término da medicação, bem como dificuldades para realização do exame PCR.

A avaliação da RVS no estudo ficou prejudicada devido à pequena amostra populacional onde obteve-se o PCR realizado no pós-tratamento. Este grupo representou apenas 23,2% (n=19) dos pacientes, destes, 16 pacientes apresentaram RVS, ou seja, 84,2% dos casos responderam ao tratamento, enquanto 15,8% foram considerados não respondedores. Esses dados são corroborados por estudos que mostraram uma variação de 60-100% nas taxas de RVS²⁴.

Por fim, ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos foi encontrada em apenas em 3 pacientes (3,6%). As seguintes manifestações foram descritas: cefaleia, vômitos, náuseas, insônia, tontura, astenia, anorexia, mialgia, diarreia e dor abdominal. De acordo com a literatura, mais de 90% dos pacientes apresentam alguma reação adversas ao esquema dos novos antivirais. Desse modo, observa-se que as DAA's são bem toleradas e seguras, possibilitando um tratamento altamente eficaz e de curta duração, porém, não estão isentos de efeitos colaterais, principalmente de gravidade leve²⁵.

foi verificada a presença de várias complicações, com predomínio de varizes esofágicas, além de ascite e encefalopatia.

Em relação ao tratamento, em decorrência do pequeno número de pacientes com acompanhamento regular na amostra analisada, foi difícil avaliar a RVS e associá-la aos fatores que a influenciam, porém foi observado que entre os pacientes que realizaram o PCR pós-tratamento alcançaram altos valores de RVS.

REFERÊNCIAS

1. MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *J Hepatol*, Genève, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.
2. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. v. 66, p. 153-194, 2018.
3. GANE, E. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden. *J Viral Hepat*, v. 2, p. 46-73, 2015.7
4. NEGRO, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, v. 149, n. 6, p. 1345-1360, 2015.
5. YOUNOSSI, Z. et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*, v. 150, p. 1599-1608, 2016.
6. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Global Hepatitis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
7. CENTER FOR DISEASE ANALYSIS. Strategies to Manage the Future HCV Disease Burden in Brazil, 2017.
8. 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/SVS/MS). Boletim epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
9. GONÇALVES, N.V. et al. Hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, Brasil: uma análise espacial, epidemiológica e socioeconômica. *Cad. saúde colet*. v. 27, n. 1, jan./mar, 2019.
10. BRASIL. Ministério da saúde. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018.
11. WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural History of Hepatitis C. *Journal of Hepatology*, v. 61, p. 58-68, 2014.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: CONITEC, 2018.
13. VILLAR, L. M., et al. Perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite c em pacientes da região oeste de minas gerais, brasil. *Biosci. J.*, Uberlândia, v. 31, n. 2, p. 643-647, Mar./Apr. 2015.
14. OLIVEIRA J. M, et al. Perfil epidemiológico de portadores de hepatite C: estudo descritivo em unidade de referência regional. *Ver Pesqui Cuid Fundam (Online)*. v. 7, n. 4, p. 3454-3466, out-dez, 2015.
15. ROCHA, R.M.S. Evolução do perfil antropométrico e metabólico de pacientes com hepatite C em terapia medicamentosa tripla. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde)- Programa de pós graduação em Ciências da Saúde- Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.
16. AMBACHEW, et al. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2 entre pacientes infectados pelo vírus da hepatite C: revisão sistemática e metanálise. *Int J Diabetes Metab*. V. 24, p. 29-37, 2018.
17. ABENAVOLI, L. et al. Resistência à insulina e esteatose hepática no genótipo de infecção crônica por hepatite C 3. *World J Gastroenterol*. ; v. 20 : 15233-15240, 2014.
18. TADA, T. et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who

received direct-acting anti-viral therapy. *Rev. Aliment Pharmacol Ther.* v. 47, n. 7, p. 1012-1022, apr. 2018.

19. BRUCH, J.P. et al. Reduced handgrip strength in overweight and obese chronic hepatitis C patients. *Arq. Gastroenterol.* v.53, n.1, p. 31-35, 2016.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for the screening care and treatment of persons with Chronic Hepatitis C, 2016.
21. OLIVEIRA, T. J. B., et al., Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil. *RevPan-AmazSaude.* v.9, n.1, mar. 2018.
22. SOUSA, G. A. Hepatite C crônica em serviço de referência no nordeste do Brasil: um estudo retrospectivo de dezoito anos de acompanhamento. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva – UFRN. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2015.
23. ANDRADE, V.G. Influência dos Antivirais de Ação Direta na Resistência Insulínica, nos Marcadores de Fibrose e Função Hepática na cirrose por Hepatite C. 2018. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica)- Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu.
24. SIRQUEIRA, E.N. Avaliação das taxas de resposta terapêutica de pacientes portadores de hepatite C submetidos a terapias com antivirais de ação direta de nova geração: revisão sistemática. 2016. 48f. Monografia de conclusão de componente curricular- Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.
25. SIQUEIRA, M. S. et al. Qualidade de vida de pacientes brasileiros com hepatite C crônica tratados com terapias livres de interferon. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo São,* v.60, 2018.