Hepatite pelo vírus C

Henrique Sérgio Moraes Coelho
Fernanda Soares Gomes Canedo

A hepatite C é uma infecção viral de transmissão predominantemente parenteral e é a principal causa de hepatite crônica e cirrose no Ocidente. Trata-se de um vírus de RNA hepatotrófico da família Flaviviridae com grande variabilidade genética, refletida por 6 genótipos principais, mais de 100 subtipos e pela existência de diversas quasiespécies no mesmo indivíduo. A variabilidade genética dificulta o desenvolvimento de vacinas protetoras, permitindo rápido aparecimento de resistência viral e escape.

Cerca de 2,5 milhões de indivíduos estão infectados no Brasil, com apenas 160 mil pessoas tratadas até o momento.

É uma doença silenciosa que pode evoluir em 20 a 30 anos para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC).

A infecção pelo vírus da hepatite C é rotineiramente diagnosticada com o teste ELISA anti-HCV que revela a presença de anticorpos contra o vírus, indicando infecção presente ou passada. Quanto menor o nível de anticorpos, mais provável que a infecção esteja resolvida (passada). O anti-HCV demora algumas semanas para surgir após a infecção aguda, sendo necessária a realização, nos casos suspeitos, da pesquisa do HCV-RNAC por método de PCR.

A determinação da carga viral não é indicativa de gravidade, mas correlaciona-se bem com resposta ao tratamento na terapia baseada em interferon. É indicada sua determinação na monitorização do tratamento e na avaliação da cura. Como dito anteriormente, o vírus da hepatite C possui seis genótipos diferentes, sendo o mais comum no Ocidente o genótipo 1 (subtipo 1a ou 1b). No Brasil, cerca de 70% dos infectados apresentam o genótipo 1, 20 a 28% o genótipo 3 e apenas 2 a 3% são infectados com genótipo 2.

A determinação do genótipo do vírus é importante, pois diferentes genótipos são tratados por período e medicações diversas com taxa de cura variável. Uma vez diagnosticada a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), é necessário avaliar o estágio da doença, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta longo tempo de doença. Esse estadiamento pode ser feito com métodos não invasivos de avaliação de fibrose, como a elastografia hepática transitória ou marcadores indiretos, como Fibrotest, APRI, FIB-4, ou ainda com a biópsia hepática.

A classificação histológica de METAVIR permite avaliar o grau de inflamação e o grau de fibrose, sendo este último o principal indicador de gravidade da doença. O estágio de fibrose é indicado pela letra F e varia de 0 (ausência de fibrose), passando por F1 (fibrose portal – com ou sem septos curtos), F2 (septos mais longos e mais frequentemente, porta-porta ou porta-centro), F3 (fibrose mais acentuada, com desorganização da arquitetura lobular e esboço de nódulos) e F4 (com nódulos completos, ou seja, cirrose hepática).

A elastografia hepática (Fibroscan) mede a velocidade com que um feixe de raios de ultrassom propaga-se através do fígado. A rigidez hepática (*stiffness*) é medida em kPa, havendo maiores escores na fibrose avançada (cirrose) com alta sensibilidade (> 85%) e especificidade (> 90%) para este diagnóstico, podendo substituir a biópsia hepática. O mesmo desempenho pode ser esperado em pacientes sem fibrose ou com fibrose mínima (F1).

Com a terapia dupla convencional (peginterferon e ribavirina), única terapêutica disponível no Brasil de 2002 a 2011, 40% dos pacientes com genótipo 1 e 70 a 90% daqueles com genótipos 2 e 3 apresentavam cura da infecção após 24 a 48 semanas de tratamento, com múltiplos efeitos colaterais.

Após alguns anos sem nenhum progresso ou modificação no tratamento da hepatite C, diversas medicações foram testadas, revolucionando o tratamento da hepatite C em todo o mundo.

No Brasil, em 2011 foram disponibilizados na rede particular e em 2013 pelo Sistema Único de Saúde (SUS) os primeiros antivirais de ação direta (DAA), os inibidores de protease (IP) de primeira onda, boceprevir e telaprevir. Como esses IP não agiam isoladamente, uma sensibilidade à terapia dupla em tratamento anterior ou em uma fase de *lead-in* era necessária para um bom resultado. Ao contrário, pacientes com resposta nula em tratamento anterior (queda da carga viral < 2 log até a semana 12) e pacientes com cirrose hepática respondiam pior ao tratamento, com apenas 30 a 40% de resposta virológica sustentada (RVS). Anemia era o principal efeito colateral com ambos os IP, levando à necessidade de hemotransfusão em 20% dos pacientes (CUPIC).

Muitos pacientes tinham contraindicação a esta primeira geração de IP, como os pacientes com insuficiência renal, pacientes submetidos a transplan-

tes e aqueles com cirrose descompensada, além dos pacientes infectados com hepatite C genótipo não 1, visto que essas medicações agiam apenas sobre o genótipo 1.

Assim, foram desenvolvidos novos DAA com melhor barreira genética, maior eficácia, segurança e eficazes também para outros genótipos.

Em 2013, foi disponibilizado nos Estados Unidos e alguns países da Europa o sofosbuvir, inibidor de polimerase, com elevada taxa de cura, pangenotípico, com pouco ou nenhum efeito colateral, permitindo um tratamento mais eficaz, seguro e com menor duração. Inicialmente foi usado associado a interferon peguilado e ribavirina por 12 semanas, com taxa de RVS ultrapassando 90%. A seguir, outros antivirais de ação direta ficaram disponíveis para comercialização nos Estados Unidos, Europa e, posteriormente, no Brasil, como o simeprevir, inibidor de protease de segunda onda, e o daclatasvir, inibidor da enzima NS5A. Novos medicamentos continuaram a ser desenvolvidos, buscando um perfil de resistência melhor, sem efeitos colaterais, com taxa de cura próxima a 100%, em tratamentos cada vez mais curtos. No Brasil, temos hoje disponível, ainda, a associação de ombitasvir, veruprevir e dasabuvir, tratamento para o genótipo 1 que inclui as três classes de DAA, combinado com o ritonavir.

Considerando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde publicado em 2017, está aprovado o tratamento da hepatite C pelo SUS para indivíduos com hepatite C aguda, pacientes com infecção crônica e fibrose a partir de F2 evidenciada pela elastografia hepática transitória ou biópsia hepática, ou fibrose moderada evidenciada pelo APRI ou FIB-4, pacientes coinfectados com HIV e HBV, transplantados, indivíduos com neoplasias hematológicas, hemoglobinopatias e anemias hemolíticas, com insuficiência renal crônica, hepatite autoimune e manifestações extra-hepáticas da hepatite C clinicamente significativas, independentemente do grau de fibrose.

Para o genótipo 1, pode-se indicar o tratamento com sofosbuvir e simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir ou ombitasvir, veruprevir, dasabuvir e ritonavir, na dependência de fatores individuais e da *expertise* de cada centro. Para o genótipo 2, está indicado o tratamento com sofosbuvir e ribavirina, sofosbuvir e daclatasvir para os casos intolerantes à ribavirina ou sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina naqueles pacientes com cirrose hepática. Interferon peguilado e ribavirina associado a sofosbuvir ou daclatasvir e sofosbuvir, com ou sem ribavirina está indicado para o genótipo 3. No genótipo 4, o tratamento indicado inclui sofosbuvir e daclatasvir ou sofosbuvir e simeprevir, com ou sem ribavirina. Para os genótipos 5 e 6, quase inexistentes em nossa população, o tratamento preconizado é sofosbuvir e daclatasvir, com ou sem ribavirina. O tratamento será feito por 12 semanas na maioria dos pacientes, podendo ser indicado por 24 semanas em alguns casos selecionados, previstos no protocolo, como pa-

cientes com cirrose descompensada, escore Child-Pugh maior ou igual a B7 e indivíduos previamente tratados com telaprevir ou boceprevir.

CONCLUSÕES

A hepatite C é uma infecção prevalente com alto risco de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. Atualmente, o tratamento disponível tem grandes chances de cura, com poucos efeitos adversos e com menor duração. Deve-se buscar o diagnóstico precoce da infecção para que se possa indicar o tratamento, evitar a progressão para cirrose e suas complicações e reduzir a transmissão do vírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016;65:266-72.
2. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther*. 2016.
3. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongareello S, Cohn J, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016.
4. European Association for Study of the Liver Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical practice guidelines: noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237-64.
5. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol*. 2015;63:199-236.
6. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol*. 2016.
7. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.