

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

**O CARCINOMA HEPATOCELULAR E O VÍRUS DA HEPATITE C NA
ERA DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA**

DANIELA FILIPA DA SILVA CRUZ

Orientador

Professora Doutora Isabel Maria Teixeira De Carvalho Pedroto

Daniela Filipa da Silva Cruz¹

O Carcinoma Hepatocelular e o Vírus da Hepatite C na Era dos Antivirais de Ação Direta

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

Ano letivo 2016/2017

Orientador: Prof. Doutora Isabel Pedroto²

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Rua Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto, Portugal

² Professor Doutor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Diretora do Serviço de Gastrenterologia

Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

À memória da minha mãe, Maria Augusta Silva, que
sempre acreditou no sucesso do meu trabalho.

Índice

Abreviaturas e Siglas.....	6
Resumo	7
Abstract	8
Introdução.....	9
Métodos.....	11
A história natural da Hepatite C	12
O VHC e o carcinoma hepatocelular.....	15
Diagnóstico e avaliação pré-terapêutica	19
Tratamento da Hepatite C e o seu impacto no curso da doença.....	22
A evolução da terapêutica	22
Impacto dos AAD na história natural da hepatite C	24
O caso particular do CHC.....	24
Seguimento após RVS – quais as estratégias?	28
Conclusão.....	30
Agradecimentos.....	31
Bibliografia.....	32

Índice de Figuras

Figura 1. História natural hepatite C.....	14
Figura 2. Estimativa do número de novos casos de cancro e de mortes por género e nível de desenvolvimento económico.....	15
Figura 3. Taxas de incidência de cancro do fígado por sexo e área geográfica.	16
Figura 4. História natural e determinantes biológicos do desenvolvimento de CHC induzido pelo VHC.....	17
Figura 5. Modelos de previsão do risco de progressão para CHC em infetados com o VHC.	18
Figura 6. Populações com risco aumentado de infeção pelo VHC.....	19
Figura 7. Sistema de classificação METAVIR.	20
Figura 8. Correlação entre a rigidez hepática (kPa) e o grau de fibrose hepática.	21
Figura 9. O genoma do VHC, alvos terapêuticos e classes de fármacos	23
Figura 10. Regimes terapêuticos recomendados para cada genótipo do VHC.....	23
Figura 11. Efeito da RVS no desenvolvimento de CHC e mortalidade em doentes cirróticos tratados com interferão ou interferão mais ribaravina	25
Figura 12. Seguimento após a RVS.....	29
Figura 13. Resumo das estratégias de seguimento propostas pela EASL.	29

Índice de tabelas

Tabela 1. Comparação de estudos sobre incidência/reincidência de CHC após SVR.....	27
--	----

Abreviaturas e Siglas

AAD – antivirais de ação direta

ALT – alanina aminotransferase

ANRS – *l'Agence de REcherche Nord&Sud Sida-HIV Hepatites*

ARN – ácido ribonucleico

CHC – carcinoma hepatocelular

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

IFN - interferão

OMS – Organização Mundial de Saúde

kPa - quilopascal

RVS – resposta virológica sustentada

RVS 12 – resposta virológica sustentada às 12 semanas

RVS 24 – resposta virológica sustentada às 24 semanas

VIH – vírus da imunodeficiência humana

VHB – vírus da hepatite B

VHC – vírus da hepatite C

Resumo

Milhões de pessoas estão infetadas com o vírus da hepatite C em todo o mundo. Este é uma causa importante de morbidade e mortalidade entre os infetados. As complicações da infeção incluem a fibrose hepática progressiva, com progressão para cirrose hepática e, em alguns casos, para carcinoma hepatocelular. Ao longo do tempo, foram sendo introduzidas várias terapêuticas, mais recentemente, os antivirais de ação direta, com o objetivo de curar a infeção ou travar a sua progressão. Com efeito, este trabalho pretende revisitar alguns conceitos relacionados com a história natural da hepatite C e o seu respetivo tratamento, enfatizando o impacto dos antivirais de ação direta no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular.

A história natural da hepatite C é mal conhecida e alguns mecanismos de ação do vírus não estão ainda completamente esclarecidos, nomeadamente os mecanismos diretos e indiretos responsáveis pelo desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Foram estabelecidas diretrizes europeias para o diagnóstico e avaliação da gravidade da infeção, assim como diretrizes para orientação do tratamento. As terapêuticas atualmente recomendadas, têm por base o uso de antivirais de ação direta, que revolucionaram a terapêutica da hepatite C, permitindo atingir elevadas taxas de cura da infeção e inúmeros benefícios sobre as manifestações hepáticas e extrahepáticas da doença. Porém, alguns estudos demonstraram um inesperado aumento da incidência/reincidência de carcinoma hepatocelular com o uso destes fármacos.

Face a esta controvérsia, conclui-se a necessidade de definição de estratégias de seguimento dos doentes adaptadas à realidade dos antivirais de ação direta, com definição de grupos de risco para complicações, e ainda a necessidade da condução de ensaios clínicos randomizados a médio e a longo prazo, para clarificar os verdadeiros riscos e benefícios dos antivirais de ação direta.

Palavras chave: Hepatite C; Antivirais de ação direta; Carcinoma Hepatocelular; Resposta Viroológica Sustentada; Fibrose Hepática

Abstract

Millions of people are infected with hepatitis C virus all over the world. It is an important cause of mortality and morbidity among the infected ones. The complications of infection include progressive hepatic fibrosis, with progression to hepatic cirrhosis and, in some cases, progression to hepatocellular carcinoma. Over time, new drugs, like the direct-acting antiviral, were introduced to stop the progression of the disease. Indeed, this bibliographic revision intends to review concepts related to the natural history of hepatitis C and its treatment, emphasizing the impact of direct-acting antivirals in the development of hepatocellular carcinoma.

The natural history of hepatitis C is not fully understood, particularly, the direct and indirect mechanisms associated with the development of hepatocellular carcinoma. European guidelines on diagnosis and treatment of hepatitis C were established. In these days, the guidelines on treatment recommend the use of direct-acting antivirals. These new drugs lead to a revolution in the hepatitis C treatment, with the achievement of high rates of sustained virologic response and many other hepatic and non-hepatic benefits. However, other studies showed an unexpected high incidence/recurrence of hepatocellular carcinoma.

This controversy shows the necessity for the definition of new strategies on care of patients who achieve a sustained virologic response and its adaptation to the new era of the direct-acting antivirals. It is also necessary to define risk groups for complications and to conduct randomized clinical trials to clarify the real risks and benefits of direct-acting antivirals.

Keywords:Hepatitis C; Direct-acting Antivirals; Hepatocellular Carcinoma; Sustained Virologic Response; Hepatic Fibrosis

Introdução

Estima-se que, no mundo, cerca de 180 milhões de pessoas estejam infetadas com o vírus da hepatite C (VHC) e, em Portugal, cerca de 30 700, com uma prevalência de 0,83%^{1,2}. Segundo a OMS, todos os anos o VHC causa a morte de cerca de 672 mil pessoas em todo o mundo e, em Portugal, morrem cerca de 600-984 mil pessoas por ano, prevendo-se um progressivo aumento, no futuro, quer da prevalência, quer da mortalidade.^{3,4}

Após a infeção aguda pelo VHC, 14-46% dos indivíduos apresentam resolução espontânea da infeção, 54-86% evoluem para hepatite C crónica e menos de 1% desenvolvem uma hepatite fulminante. Apesar de a infeção aguda ser, geralmente, assintomática e a maioria dos indivíduos não se aperceber da mesma, a infeção crónica pode evoluir para cirrose hepática com hipertensão portal, que, em caso de descompensação, poderá conduzir ao surgimento de sintomas associados, não só a hipertensão portal, mas também a insuficiência hepática⁴. Além disso, o VHC possui também potencial oncogénico, podendo levar ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC), particularmente, em doentes com cirrose já estabelecida. Outros cofatores, como o consumo excessivo de álcool, o tabagismo e a obesidade, parecem potenciar a oncogenicidade do VHC⁵.

O CHC e a cirrose hepática em fase terminal correspondem às principais causas de mortalidade associadas ao VHC, pelo que se torna de suma importância, não só a deteção da infeção crónica, mas também o seguimento dos doentes de maior risco já diagnosticados⁶. O diagnóstico da infeção crónica pelo HVC baseia-se em dois passos: pesquisa de anticorpos anti-VHC séricos e, se positiva, a pesquisa sérica de ARN do vírus. De notar que a eliminação espontânea do vírus ocorre, normalmente, entre 4 a 6 meses após a infeção, portanto o diagnóstico definitivo só poderá ser feito após esse período⁷. Uma vez estabelecido o diagnóstico, procede-se ao estadiamento da doença, através de biópsia hepática ou de outros métodos de estadiamento não invasivos. A biópsia hepática corresponde ao método Gold Standard para esta avaliação nos países desenvolvidos, tendo sido concebidos sistemas baseados na avaliação histológica, como o METAVIR, que classifica os doentes em cinco categorias – F0 a F4 – de acordo com o grau de fibrose. Recentemente, outras técnicas não invasivas têm vindo a ser desenvolvidas, como a elastografia transitória, que tem por base a utilização de tecnologia de ultrassons para medição da rigidez hepática e, dessa forma, permite estimar o grau de fibrose do fígado. Esta avaliação assume particular importância na deteção de doentes com fibrose avançada e cirrose (estádios METAVIR F3 e F4, respetivamente), pois estes possuem um maior risco de mortalidade por complicações associadas ao VHC e requerem terapêutica de forma prioritária, sendo de salientar que os doentes com score METAVIR F≥2 têm indicação para terapêutica⁸⁻¹⁰.

Em 1991, foi aprovada a primeira terapêutica para a hepatite C crônica. Desde então, esta tem sofrido inúmeras alterações, com introdução de novos fármacos e esquemas, encontrando-se em constante evolução. Uma vez que o VHC não possui um reservatório latente no hospedeiro nem arquivo genômico, é possível a eliminação do vírus. Assim sendo, o objetivo do tratamento é a cura da infecção, por forma a evitar as suas complicações hepáticas e extrahepáticas. A cura define-se como a obtenção de uma resposta virológica sustentada (RVS), definida como a ausência de ARN do VHC detetável no soro 12 semanas (RVS12) ou 24 semanas (RVS24), após o final da terapêutica^{7,11}. Inicialmente, a terapêutica tinha por base a utilização de interferão alfa, ao qual foi mais tarde associada a ribaravina. As taxas de eficácia situavam-se entre os 28-66%, dependendo do genótipo do vírus e os efeitos laterais, eram muitas vezes mal tolerados pelos doentes, com uma taxa de incumprimento a rondar os 20%. No entanto, foi demonstrada a sua eficácia na diminuição das complicações hepáticas, na regressão da fibrose e na incidência de CHC¹². Em 2011, surge uma nova classe de fármacos, os primeiros antivíricos de ação direta (AADs). Estes inibidores da protease de primeira geração eram utilizados em associação com o interferão e a ribaravina. Mais tarde, outros AADs passaram a ser estes a escolha de primeira linha para todos os genótipos. Apesar do seu elevado custo, os AADs possuem várias vantagens e permitiram aumentar a taxa de RVS de todos os genótipos, diminuir os eventos adversos e encurtar o tempo de tratamento. Além da sua alta eficácia na eliminação do vírus, os AADs mostraram ter um impacto positivo na recuperação da função hepática e na melhoria da qualidade de vida. Outros parâmetros como a redução da mortalidade, regressão da fibrose ou a redução da incidência de CHC, sendo parâmetros a analisar a longo prazo, encontram-se ainda em estudo, existindo opiniões controversas^{10,11,13}. Salienta-se ainda que, apesar de vários estudos terem já reportado múltiplos benefícios do uso dos AADs, recentemente outros têm questionado a sua eficácia na redução do risco de desenvolvimento de CHC, afirmando mesmo que os novos fármacos se associam a um aumento, tanto da incidência, como da reincidência de hepatocarcinoma, nomeadamente, nos doentes cirróticos. Por outro lado, diferentes estudos obtiveram resultados totalmente opostos, que não suportam esta evidência^{5,14,15}.

Em síntese, face à controvérsia recente que se gerou em torno desta temática, esperamos com esta revisão bibliográfica clarificar o estado atual dos conhecimentos sobre os verdadeiros efeitos dos AADs na regressão da fibrose e na progressão da doença hepática compara o CHC.

Métodos

Os artigos utilizados na presente revisão bibliográfica foram obtidos através da pesquisa na PudMed e no diretório de pesquisa online do Hospital de Santo António - B-on -, usando os termos “hepatitis C”; “hepatitis C and DAA”; “hepatitis C in Portugal”; “hepatitis C, DAA and hepatocelular carcinoma” e “VHC and hepatocelular carcinoma”. Foi também utilizada informação obtida a partir da pesquisa no website UpToDate com os termos “hepatitis C”, assim como a consulta do livro Harrison’s Principals of Internal Medicine.

A história natural da Hepatite C

O VHC é um vírus constituído por ARN de cadeia simples, com elevada diversidade genética, sendo conhecidos sete genótipos diferentes – 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6. A distribuição mundial dos genótipos apresenta uma grande variabilidade, dado que se revela importante, uma vez que as opções de tratamento para o VHC são genótipo-específicas. Após infeção do hepatócito e produção da poliproteína vírica, esta é quebrada em três proteínas estruturais (core, E1 e E2) e em sete proteínas não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B), que são alvos das atuais terapêuticas utilizadas.¹¹

A exposição parentérica ao VHC constitui a forma mais eficiente de transmissão do vírus. A maioria dos doentes infetados adquiriu a infeção através do uso drogas injetáveis, transfusão sanguínea com sangue contaminado, transplante de órgãos ou hemodiálise. A transmissão iatrogénica tem, no entanto, registado um acentuado declínio devido ao rastreio dos dadores e dos produtos a transfundir. Outras formas de transmissão menos frequentes foram também documentadas, nomeadamente, o contacto sexual, a transmissão vertical, que ocorre em 1 em cada 20 dos recém-nascidos de mães VHC positivas e, mais raramente, através de realização de piercings e tatuagens.^{11,16}

Após a infeção aguda, desencadeia-se uma resposta imune inata, com expressão de genes estimulados por interferão (IFN) e, mais tarde - ao fim de um mês, - a resposta humoral, com produção de anticorpos. A resposta celular da imunidade inata, com diferenciação de linfócitos T CD8 e CD4, corresponde ao passo mais importante na determinação da eliminação espontânea do vírus ou evolução para cronicidade. Apesar de haver documentação de eliminação espontânea do vírus ao cabo de 24 semanas após infeção, esta é infrequente.^{11,17}

O período de incubação da hepatite C varia de 15 a 160 dias (média de 7 semanas). Os sinais e sintomas, são, em geral, sistémicos, inespecíficos e muito variáveis, tais como anorexia, náuseas e vómitos e sintomas semelhantes aos de uma síndrome gripal. Sinais como febre e icterícia são raros e, ao nível laboratorial, pode ser visível um aumento das transaminases hepáticas¹⁸. É também de salientar que, muitas vezes, a infeção aguda é assintomática. Por estes motivos, com frequência, a infeção não é reconhecida pelo hospedeiro.

A infeção crónica é definida como a persistência de viremia 12 a 24 semanas após a infeção e ocorre na maioria dos casos¹¹. Esta é, usualmente, de progressão lenta e pode não resultar numa doença hepática aparente em muitos indivíduos, ocorrendo com sintomas mínimos e inespecíficos, ou de forma assintomática. O sintoma mais frequentemente reportado é a fadiga, sendo os restantes sintomas semelhantes aos da infeção aguda; a icterícia é rara. Ocasionalmente, podem ocorrer sintomas extrahepáticos, tais como crioglobulinemia,

glomerulonefrite membranoproliferativa, vasculite cutânea e ainda distúrbios linfoproliferativos como o linfoma de células B, mediados por imunocomplexos. Outras complicações, não associadas a imunocomplexos compreendem a síndrome de Sjogren, líquen plano, porfiria cutânea tardia e diabetes melitus tipo 2^{11,19}. Os achados laboratoriais tendem a ser variáveis inter e intra-individualmente ao longo do tempo. A elevação das aminotransferases séricas não é, tendencialmente, muito pronunciada e tem pouca correlação com a gravidade da doença hepática. A progressão não se acompanha de sinais clínicos ou físicos típicos e os achados laboratoriais não são específicos. Quanto mais acelerado o ritmo de fibrose hepática, pior o prognóstico e maior a probabilidade de progressão para cirrose, por outro lado, uma progressão lenta, está muitas vezes associada a um curso benigno da doença¹⁹. É também necessário ter em conta que a progressão da fibrose não ocorre de uma forma linear, por exemplo, o tempo necessário para progredir do estadio 1 para o estadio 2 é muito maior do que o tempo necessário para avançar do estadio 3 para o estadio 4²⁰. Sabe-se também que a progressão ocorre intermitentemente e acelera depois dos 50 anos, sendo a idade um dos principais fatores de risco para a progressão da fibrose. A duração da infeção corresponde ao fator de risco mais importante para progressão da doença, como observado no caso da infeção adquirida na infância, que tem um curso mais indolente, em oposição à infeção acima dos 40 anos de idade, que apresenta maior progressão. Mesmo assim, a maioria dos infetados desenvolve cirrose por volta dos 65 anos, independentemente da idade de infeção. Alguns fatores genéticos representam o seu papel na doença. Nos afro-americanos a incidência de cirrose hepática é menor que nos caucasianos, e alguns polimorfismos de genes estão associados a maior progressão. Em relação aos fatores relacionados com o vírus, demonstrou-se que a carga vírica não tem qualquer influência na progressão da fibrose, porém o genótipo 3 condiciona uma progressão mais rápida. Além destes fatores, destaca-me ainda o género – género masculino com maior progressão -, a atividade histológica, o consumo de álcool – que constitui um fator independente de progressão para fibrose – e a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou com o vírus da hepatite B (VHB)²¹.

Cerca de 15-30% dos doentes cronicamente infetados desenvolve cirrose ao fim de 20 a 30 anos, sendo que esta corresponde à causa mais comum de doença hepática crónica e transplante hepático nos países desenvolvidos.²² A descompensação hepática e hipertensão portal caracterizam-se pelo desenvolvimento de sinais e sintomas hepáticos, nomeadamente, ascite, hemorragia varicosa e encefalopatia. Adicionalmente, é possível encontrar outros sinais físicos típicos, como icterícia, telangiectasias, eritema palmar e circulação venosa colateral, que, em regra, indicam a existência de doença hepática avançada. As descompensações têm um mau prognóstico e associam-se a maior mortalidade.^{11,19} Apesar disto, a complicação mais grave associada à hepatite C é a progressão para carcinoma hepatocelular. O risco de desenvolvimento de CHC é paralelo ao desenvolvimento da fibrose, ocorrendo, quase

exclusivamente, em doentes com cirrose, sendo este o principal fator de risco para o seu aparecimento.¹¹ O risco de progressão anual para o CHC, uma vez estabelecida a cirrose, varia de 2 a 4% (Figura 1)²³. A relação entre o VHC e o CHC será abordada com maior detalhe na secção seguinte.



Figura 1. História natural hepatite C. Retirado de: WHO - Guidelines For The Screening, Care And Treatment Of Persons With Hepatitis Infection¹⁰

Em comparação com os indivíduos não infetados, os doentes com hepatite C crónica, possuem maior probabilidade de morrer em idade jovem, por causas relacionadas com o fígado. A mortalidade aumenta com a progressão da doença hepática, sendo tanto maior quanto maior o grau de fibrose e a taxa de progressão da fibrose, atingindo o valor mais alto em cirróticos. Após descompensação da cirrose, a taxa de sobrevivência a 5 anos é de cerca de 50%²⁴.

Dada a alta mortalidade e morbilidade das complicações da cirrose, o rastreio, o diagnóstico, o seguimento e o tratamento adequados revelam-se de maior importância, quer na prevenção de complicações, quer na prevenção de progressão para CHC.¹¹

O VHC e o carcinoma hepatocelular

O CHC é a neoplasia maligna primária do fígado mais comum, correspondendo a 70-90% de todos os casos. É muito mais comum em homens do que em mulheres. No sexo masculino, corresponde à segunda causa de morte por cancro no mundo, enquanto nas mulheres corresponde à sexta causa de morte. Também se observam diferenças epidemiológicas significativas tendo em conta o nível de desenvolvimento dos países (figura 2).

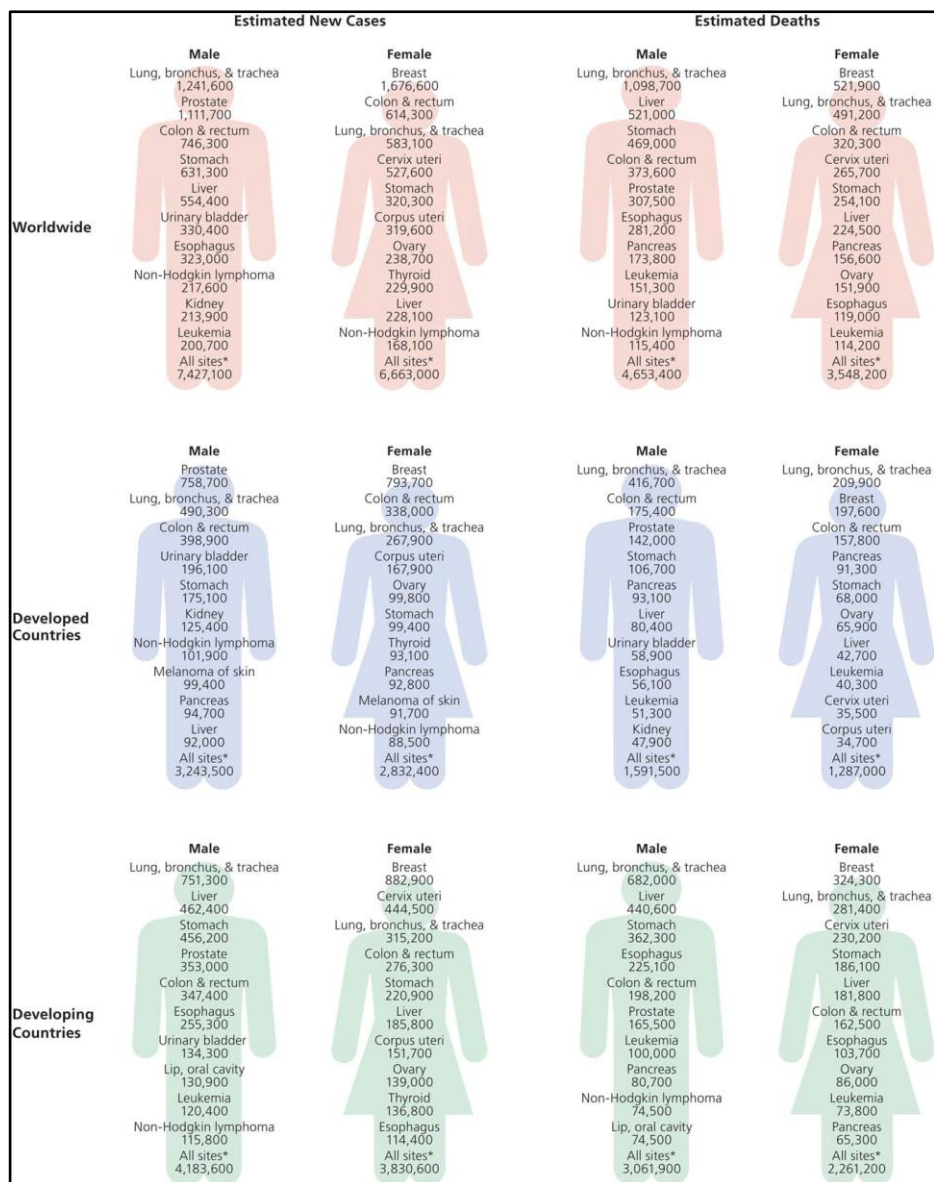


Figura 2. Estimativa do número de novos casos de cancro e de mortes por género e nível de desenvolvimento económico. Retirado de: *Global Cancer Statistics 2012*²⁵

As taxas de cancro hepático são superiores no Este e Sudeste Asiático, assim como no Norte e Oeste de África e mais baixas no Centro-Sul da Ásia e Norte, Centro, e Este da

Europa. A China, isoladamente, conta com cerca de 50% de todos os casos de incidência e morte por cancro hepático (figura 3)²⁵.

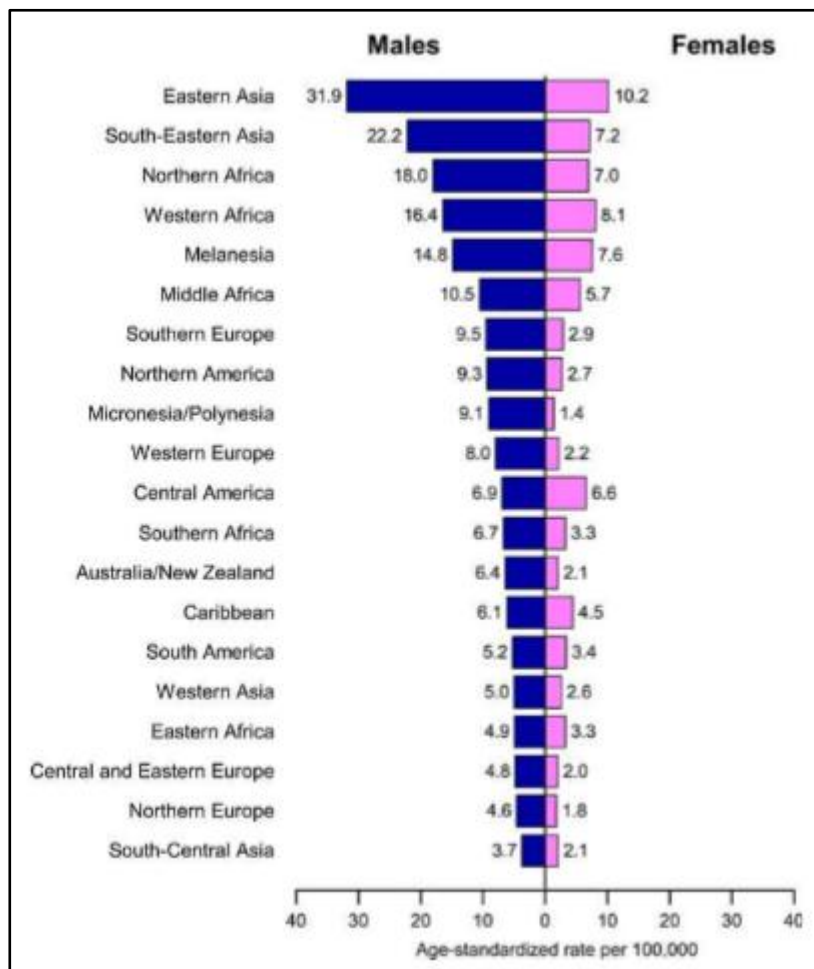


Figura 3. Taxas de incidência de cancro do fígado por sexo e área geográfica. Retirado de: Global CancerStatistics 2012²⁵

A sua incidência tem vindo a aumentar. Estima-se que a hepatite C, em conjunto com a hepatite B estejam na origem de cerca de 78% dos casos de CHC²⁶.

O desenvolvimento de CHC em infetados pelo VHC ocorre quase exclusivamente em indivíduos com fibrose avançada ou cirrose estabelecida (METAVIR F3 ou F4)²⁷. Este processo, que pode durar entre 20-40 anos, envolve múltiplos passos, sendo que cada um destes constitui um alvo potencial para intervenção terapêutica ou quimioprevenção. Assume-se que o potencial carcinogénico do VHC esteja relacionado, principalmente, com mecanismos indiretos, mas também com mecanismos de lesão direta, apesar de não existir ainda um entendimento claro quanto ao funcionamento destes mecanismos²⁸. A gravidade da fibrose hepática está intimamente correlacionada com o aumento do risco de CHC em doentes com infeção crónica pelo VHC, o que sugere que o principal mecanismo de carcinogénese é induzido pela cirrose, que, por sua vez, é induzida pela inflamação crónica imuno-mediada (figura 4).

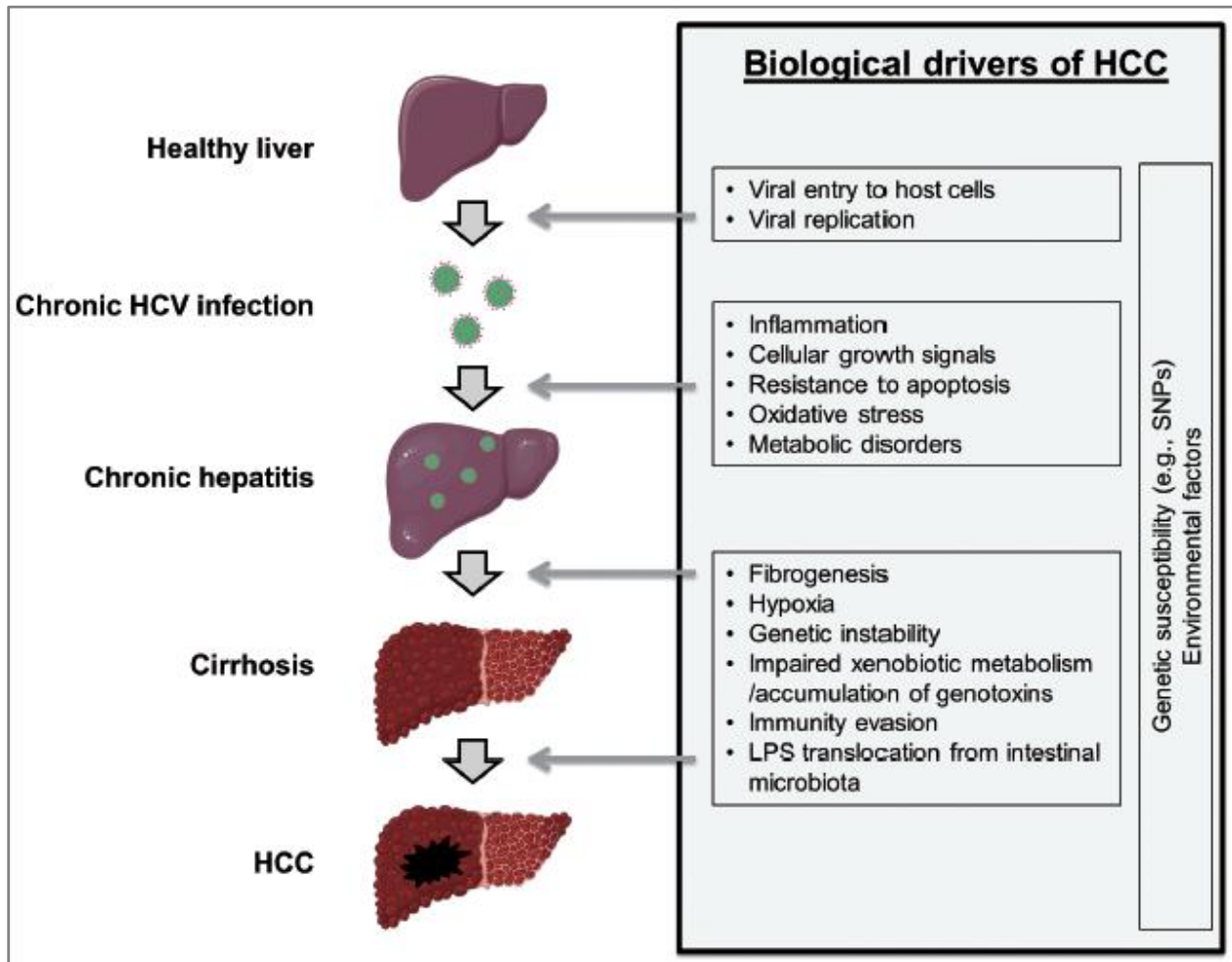


Figura 4. História natural e determinantes biológicos do desenvolvimento de CHC induzido pelo VHC. Retirado de *Hepatitis C virus-induced hepaticellular carcinoma*²⁹

A ativação da via do interferão corresponde a um mecanismo da imunidade inata desencadeado na infecção pelo VHC, como meio de defesa, desempenhando também um papel importante na imunidade anti-tumoral. Porém, esta mesma via, é inibida pelas proteínas virais. A ação direta do VHC, pensa-se estar relacionada com a modulação de vias reguladoras do hospedeiro, com as proteínas virais a interferirem diretamente na expressão de genes pró-oncogênicos e genes supressores tumorais. Deste modo, conclui-se que a hepatocarcinogênese do VCH resulta de uma complexa combinação de fatores relacionados com o hospedeiro, o vírus e o ambiente^{29,30}.

Têm sido propostos vários sistemas e marcadores clínicos invasivos e não invasivos com o objetivo de prever o risco de CHC em indivíduos infetados pelo VHC, nomeadamente nos portadores de cirrose. É necessário ter também em conta que, indivíduos que atingem a cura da infecção (RVS), continuam a ser suscetíveis de desenvolver complicações hepáticas, nomeadamente CHC, pelo que, face ao recente sucesso das novas terapêuticas, se torna relevante a sua inclusão nestes modelos, ou o desenvolvimento de modelos dirigidos a essa população. A maioria destes modelos baseia-se em parâmetros como a idade, género, número de plaquetas, grau de fibrose, valores da alfa-fetoproteína e das transaminases, assim como a presença de algumas das complicações da cirrose²⁹(figura 5).

Risk score	Etiology of liver disease	Proportion cirrhotics	Variables	Reference
Risk index	HCV after SVR	10%	Age, AST, platelet count	85
Score _{HCC}	HCV after SVR	30%	Age, AFP level, low platelets and advanced fibrosis	84
Chang et al	HCV after therapy	45% fibrosis stage 3-4	Age, male sex, AFP level, low platelet, advanced fibrosis, HCV genotype 1b and non SVR	105
El-Serag et al	HCV	100%	AFP, ALT, platelets, interaction terms, and age	106
HALT-C model	HCV	41%	Age, race, alkaline phosphatase, esophageal varices, ever smoked, and platelet count	107
REVEAL-HCV	HCV	4%	Age, ALT, AST/ALT ratio, HCV RNA, cirrhosis and HCV genotype	108

HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; SVR, sustained virological response; AST, aspartate aminotransferase; AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase.

Figura 5. Modelos de previsão do risco de progressão para CHC em infectados com o VHC. Retirado de: *Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma*²⁹

A principal utilidade destes modelos reside na possibilidade de identificação dos doentes que se encontram em maior risco de desenvolvimento de CHC, que poderão ser candidatos a estratégias de seguimento mais intensivas²⁷.

Ao contrário do que acontece com outras neoplasias, o prognóstico dos doentes com CHC não depende somente do estadio tumoral. O grau de fibrose hepática e a presença de cirrose têm um impacto major nestes doentes e a escolha da terapêutica tem por base estes mesmos parâmetros, além do estadio tumoral. Estudos demonstraram que a existência de trombose portal, pior classificação de Child-Pugh e um elevado grau de fibrose/cirrose hepática, constituem fatores independentes de mau prognóstico. Estes resultados demonstram a importância e necessidade de intervir na progressão da doença hepática, no sentido de impedir a progressão da fibrose e o desenvolvimento de cirrose, numa tentativa de melhorar o prognóstico dos doentes com CHC³¹. Atualmente, as taxas de sobrevivência são muito variáveis. A sobrevivência global decorridos 5 anos após o tratamento ronda os 10%, porém, se for possível a realização de resseção curativa, o valor sobe para os 57%, mas tal só é possível numa minoria dos casos, uma vez que a maioria dos doentes apresenta doença avançada aquando do diagnóstico³².

Diagnóstico e avaliação pré-terapêutica

O diagnóstico da infeção crónica pelo VHC baseia-se na deteção de anticorpos anti-VHC, numa primeira fase, seguido da quantificação do ARN do VHC, na presença de sinais biológicos e histológicos de hepatite crónica. O ARN do VHC deve ser detetado por um método molecular sensível, com um limite de deteção ≤ 15 UI/mL³³. Anticorpos anti-VHC são detetados através de imunoensaio na maioria dos doentes, no entanto, é possível a obtenção de falsos negativos em doentes com imunossupressão franca. Mesmo após eliminação do vírus de forma espontânea ou induzida pela terapêutica, verifica-se persistência dos anticorpos anti-VHC, que podem vir a desaparecer em alguns indivíduos. Uma vez que a eliminação espontânea do vírus pode ocorrer entre 4 a 6 meses após a infeção e é rara depois deste período, recomenda-se a quantificação da viremia decorrido este período de tempo¹⁷.

Tal como já anteriormente discutido, muitas vezes a infeção não é reconhecida. Por este motivo, torna-se necessário fazer o rastreio em indivíduos pertencentes a grupos de risco, selecionados com base na epidemiologia, idade e presença de comportamentos de risco (figura 6).

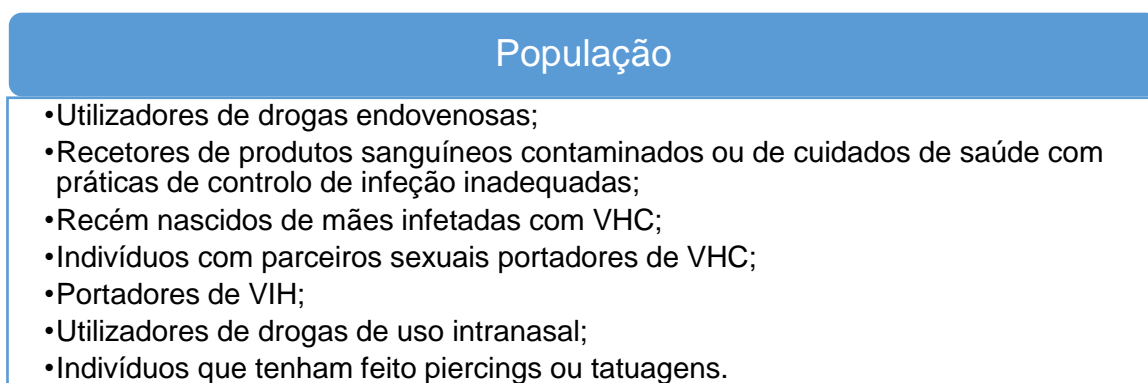


Figura 6. Populações com risco aumentado de infeção pelo VHC. Adaptado de WHO - Guidelines For The Screening, Care And Treatment Of Persons With Hepatitis Infection¹⁰

Após o diagnóstico, torna-se necessário delinear a estratégia de seguimento do doente, que passa pelo aconselhamento quanto a comportamentos de risco e pelo estadiamento da doença, através da avaliação do grau de fibrose.

O tempo que decorre entre a infeção e o desenvolvimento de fibrose e cirrose pode ser de décadas. No decorrer desse período, há algumas condições de saúde e comportamentos que podem acelerar a progressão do dano hepático, incluindo o consumo de álcool, a diabetes e a obesidade. Assim sendo, as intervenções devem incidir na tentativa de redução do

consumo de álcool, um bom controle da diabetes e a adoção de um estilo de vida mais saudável¹⁰.

Recomenda-se a genotipagem do vírus e a avaliação da severidade da doença hepática antes de iniciar a terapêutica. A identificação do genótipo e de doentes com fibrose avançada ou cirrose é de particular importância, na medida em que a escolha do regime terapêutico, o seu sucesso e o prognóstico após o tratamento dependem do grau de fibrose e variam de acordo com o resultado da genotipagem. No entanto, na presença de evidência clínica de cirrose, esta avaliação é desnecessária, sendo imperativo o estadiamento endoscópico de hipertensão portal⁷.

A biópsia hepática tem sido considerada o método de referência para a avaliação do grau de fibrose hepática, tendo sido proposto, entre outros, um sistema de classificação robusto – o METAVIR score semi-quantitativo (figura 7). No entanto, para o resultado da biópsia ser confiável, o fragmento estudado terá de ser representativo de todo o órgão, o que nem sempre acontece, dada a heterogeneidade da distribuição da fibrose. Mais se acrescenta que, por ser um exame de caráter invasivo (com potencial para causar complicações) e de elevado custo, a sua utilização é limitada. A existência destas limitações, levou ao desenvolvimento de outros métodos não invasivos para estimativa do grau de fibrose, que consistem na obtenção de biomarcadores sanguíneos e na avaliação da rigidez hepática.

METAVIR stage	F0	F1	F2	F3	F4
Definition	No fibrosis	Portal fibrosis without septa	Portal fibrosis with septa	Numerous septa without cirrhosis	Cirrhosis

Figura 7. Sistema de classificação METAVIR. Retirado de: WHO - Guidelines For The Screening, Care And Treatment Of Persons With Hepatitis Infection

Embora tenham grande utilidade na identificação de cirrose ou ausência de fibrose, têm menor valor na identificação de graus intermediários de fibrose. Atualmente, face à maior conveniência da utilização destes novos métodos, as recomendações sugerem que a biópsia hepática deve ser reservada para casos complexos ou quando existe dúvida quanto ao diagnóstico.

A utilização dos biomarcadores sanguíneos é feita com base em algoritmos, combinando vários parâmetros. Ao longo do tempo foram vários os algoritmos propostos por diferentes entidades, alguns dos quais encontrando-se patenteados. O FibroTest[®], um dos mais usados, possui uma fórmula patenteada que combina os níveis de α -2-macroglobulina, gama-GT, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total, idade e género. Estes algoritmos possuem grande aplicabilidade e boa reprodutibilidade inter-laboratorial, no entanto, nenhum

deles é específico para o fígado e os resultados podem ser influenciados por outros fatores que conduzam a alterações na síntese e excreção dos biomarcadores.

A medição da rigidez hepática pode ser realizada através da elastografia transitória. Em Portugal, é utilizado o FibroScan®, que utiliza ultrassons unidimensionais para medir a velocidade de propagação de uma onda sonora de baixa frequência através do fígado. Quanto maior a velocidade de propagação da onda, maior a rigidez hepática e, por conseguinte, maior o grau de fibrose. Tem a desvantagem de ser difícil de aplicar em doentes obesos ou com ascite^{7,9,34}. O resultado é obtido em kilopascal (kPa), sendo posteriormente feita uma equivalência com a classificação METAVIR¹⁰ (figura 8).

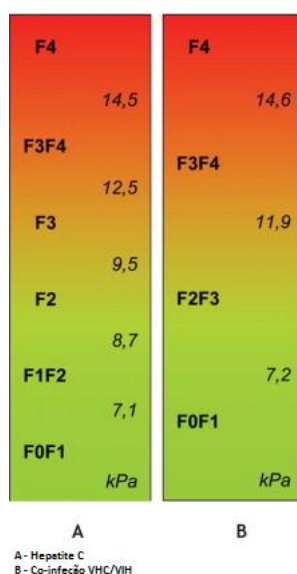


Figura 8. Correlação entre a rigidez hepática (kPa) e o grau de fibrose hepática. Retirado de: *TransientElastography (FibroScan)*⁵⁵.

Segundo as recomendações internacionais, o tratamento da hepatite C crónica está indicado para todos os portadores desta infeção, quer sejam indivíduos sem tratamento prévio ou experimentados, e doentes com cirrose compensada ou descompensada, com exceção dos casos em que a esperança de vida estimada, relacionada com comorbilidades não associadas a doença hepática, seja inferior a 12 meses. A avaliação não deve ser adiada em doentes com fibrose significativa (METAVIR=F2 ou F3) ou cirrose (METAVIR=F4) compensada ou descompensada; doentes com manifestações extra-hepáticas significativas; com recorrência após transplante hepático; com risco de rápida evolução da doença hepática devido a comorbilidades; e em indivíduos com alto risco de transmissão⁷. Entretanto, novos estudos sugerem um alargamento do acesso ao tratamento a todos os indivíduos infetados com VHC, independentemente da existência de doença hepática no momento, com o objetivo de diminuir não só a progressão da doença, mas também a infecciosidade, advogando que isso trará um maior custo-benefício a longo prazo³⁵.

Tratamento da Hepatite C e o seu impacto no curso da doença

A evolução da terapêutica

Como já anteriormente referido, o objetivo do tratamento da hepatite C é a cura, que se define como o atingimento da resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, a ausência de ARN de VHC detetável no soro 12 semanas (RVS12) ou 24 semanas (RVS24), após o final da terapêutica^{7,11}.

Ao longo do tempo, a terapêutica utilizada para atingir a RVS foi evoluindo. A terapêutica inicial baseava-se na administração subcutânea de interferão alfa, ao qual foi, mais tarde, associada a ribaravina. Algum tempo depois, surgiu o interferão pegilado, que requeria uma menor frequência de administração e permitiu aumentar a adesão terapêutica. A principal desvantagem desta terapêutica advém dos seus inúmeros efeitos adversos, que incluem alterações hematológicas, neuropsiquiátricas, gastrintestinais, metabólicas, dermatológicas, pulmonares e ainda o potencial teratogénico da ribaravina¹¹. Apesar destes efeitos, foi provada a sua eficácia na indução da cura da infeção, na regressão da fibrose hepática e na diminuição das complicações da doença hepática, nomeadamente, no desenvolvimento de falência hepática e na incidência de CHC – embora este último parâmetro tenha sido alvo de discussão, por alguns estudos terem falhado na demonstração de evidência desta diminuição. Também se provou a existência de uma maior probabilidade de resposta à terapêutica quanto menor o grau de fibrose, dependendo do genótipo do vírus^{12,36}. De salientar que, apesar da indução da RVS, não existe um consenso sobre qual deve ser considerado o ponto a partir do qual os doentes com cirrose avançada devem avançar para transplante³⁷.

Desde 2011, assistimos a uma enorme transformação no tratamento da hepatite C crónica. O conhecimento aprofundado do genoma do VHC permitiu desenvolver novos fármacos dirigidos contra regiões da cadeia de ARN do VHC. Assim se começaram a utilizar, inicialmente em ensaios clínicos, os antivíricos de ação direta (AADs) sobre proteínas específicas da cadeia de ARN (figura 9)³⁸.

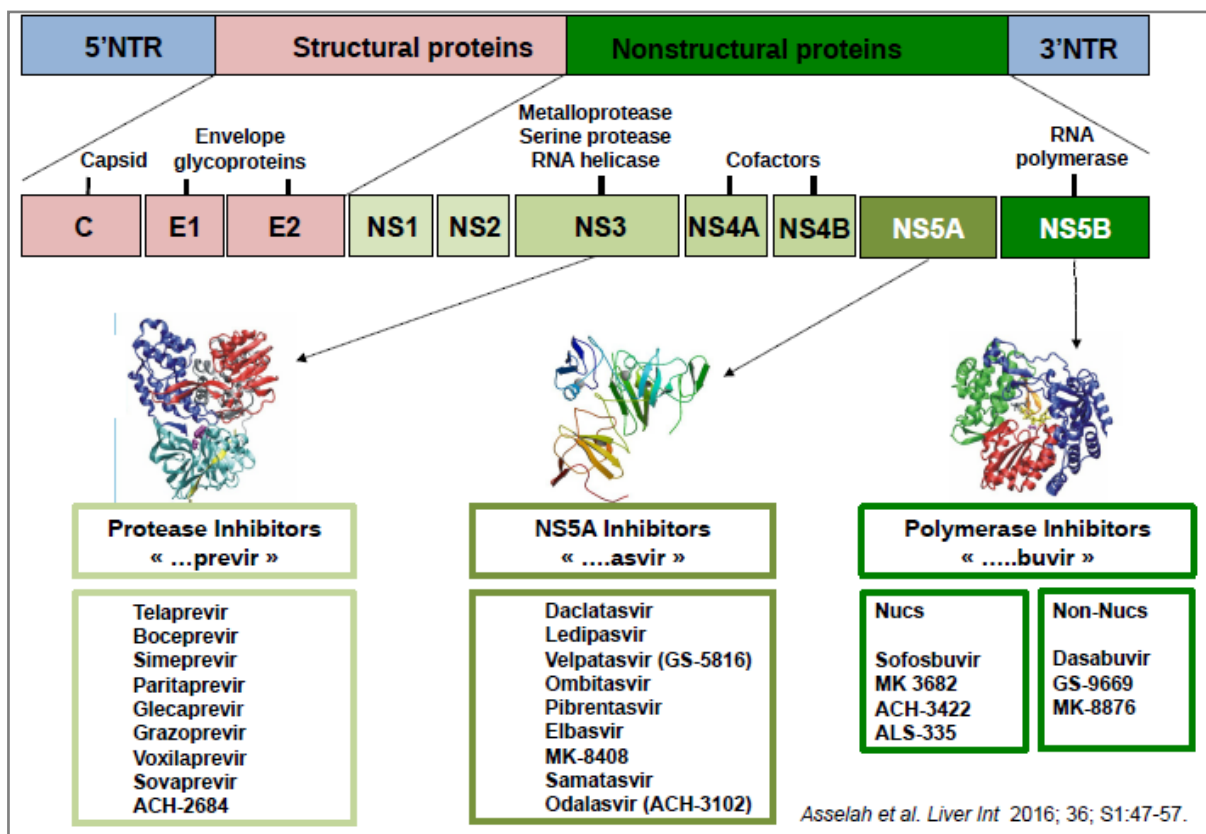


Figura 9. O genoma do VHC, alvos terapêuticos e classes de fármacos. Retirado de: Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives³⁸

O esquema terapêutico a adotar depende, essencialmente, do genótipo do vírus (figura 10). A principal desvantagem destes fármacos é o seu elevado custo, o que faz com que estes não sejam acessíveis a todos os doentes¹¹. Por todos os seus efeitos benéficos, atualmente comprovados, gerou-se uma grande expectativa em torno dos AAD e do seu papel na

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

Figura 10. Regimes terapêuticos recomendados para cada genótipo do VHC. Retirado de: EASL RecommendationsonTreatmentof Hepatitis⁷

mudança do panorama da hepatite C.

Impacto dos AAD na história natural da hepatite C

Vários estudos demonstraram os benefícios da utilização dos AADs. A função hepática melhorou substancialmente, com aumento da produção de albumina, normalização do tempo de protrombina e normalização dos valores das transaminases, as quais perduraram mesmo após o final do tratamento. Ao mesmo tempo, observou-se uma diminuição da progressão da doença hepática, com melhoria na classificação de *Child Pugh* em doentes cirróticos. Desta forma, é possível concluir que ocorre uma diminuição da inflamação hepática³⁹. Apesar disso, é ainda muito cedo para determinar qual o verdadeiro efeito destes resultados³⁷. Pensa-se que possa igualmente ocorrer uma regressão da fibrose, tal como o verificado na RVS induzida pelas terapêuticas com interferão. No entanto, para se verificar esta redução, é necessário que decorra um maior intervalo de tempo após a cura da infeção, pelo que, atualmente, ainda não é viável a avaliação deste parâmetro, tendo em conta que a diminuição da rigidez hepática numa primeira fase de tratamento se deverá, essencialmente, a uma diminuição da necroinflamação e não à regressão da fibrose³⁹⁻⁴¹. Os efeitos benéficos dos AADs podem estender-se para além da componente hepática, havendo evidências da sua possível utilidade no tratamento das manifestações extra-hepáticas relacionadas com a infeção pelo VHC, como é o caso do linfoma. Há o registo de um caso no qual, após atingimento da RVS, o doente apresentou remissão de um linfoma folicular, que havia desenvolvido após infeção pelo VHC, logo após o final do tratamento. Ao fim de um ano a medula óssea estava livre de tumor e ao fim de dois anos o doente permanecia sem evidência de doença. Por se tratar de um caso isolado, torna-se necessária a realização de outros estudos, dada a relevância do achado⁴². Outro parâmetro que tem sido amplamente estudado no âmbito dos AADs é o seu impacto na incidência e recorrência de CHC. Uma vez que esta é, na atualidade, uma temática de grande controvérsia, será discutida com maior detalhe na secção seguinte.

O caso particular do CHC

Como já anteriormente discutido, a fibrose hepática progressiva induzida pelo VHC constitui um fator de risco elevado para o desenvolvimento de CHC. Além disso, o efeito carcinogénico do VHC em fígados fibróticos/cirróticos, conduz à repetida recorrência de CHC, mesmo após tratamento curativo eficaz dos tumores primários iniciais. Vários estudos avaliaram o risco de CHC após RVS em doentes tratados com interferão, que demonstraram a redução deste risco, assim como a redução da mortalidade relacionada com o fígado (figura 11). Com efeito, após a introdução dos AADs, estudos semelhantes têm sido conduzidos^{37,43}.

Dado o efeito benéfico dos AADs na diminuição da inflamação hepática e na recuperação da função hepática, seria esperada uma diminuição drástica da incidência de CHC, com o alcance da RVS, assim como uma diminuição da recorrência de CHC em doentes que experienciaram cancro hepático no passado e foram tratados e curados⁵. No entanto, os vários estudos conduzidos até ao momento obtiveram resultados muito díspares, tendo sido, inesperadamente, registado um aumento da incidência/reincidência de CHC após RVS em doentes tratados com AAD em alguns estudos, enquanto outros obtiveram resultados totalmente opostos (tabela 1). Esta discordância é responsável pela atual controvérsia existente no que concerne ao possível aumento do risco neoplásico^{15,44}.

First author [ref]	Year	Treated patients, n	Follow-up, years	Hepatocellular carcinoma		Liver-related mortality	
				With SVR, %	Without SVR, %	With SVR, %	Without SVR, %
Yoshida [110]	1999	230	4.3	0.5	7.9	–	–
Shiratori [112]	2000	271	6.8	17.2	35.3	1.6	21.2
Yu [131]	2006	165	5.2	2.7	7.8	0.4	3.2
Hung [132]	2006	116	3.1	6.8	18.6	–	–
Bruno [118]	2007	920	8.0	0.7	2.1	0.2	1.4
Veldt [120]	2007	479	2.1	2.1	9.5	1.4	7.1
Mallet [133]	2008	96	9.8	8.6	23.3	11.4	27.9
Fernández-Rodríguez [134]	2010	568	2.9	3.2	7.4	1.3	7.7
Cardoso [135]	2010	307*	3.5	1.2	5.9	0.6	3.8
Morgan [17]	2010	449	7.5	1.4	9.1	2.9	20.7
Velosa [121]	2011	130	6.4	2.6	21.9	0	21.4
van der Meer [119]	2012	530	8.4	3.6	22.4	6.8	29.6
Moon [136]	2015	82	3.2	3.4	9.4	–	–

*Incidence of complications in total patients: 180 with cirrhosis and 127 with bridging fibrosis. SVR, sustained virological response.

Figura 11. Efeito da RVS no desenvolvimento de CHC e mortalidade em doentes cirróticos tratados com interferão ou interferão mais ribavirina. Retirado de: Why is viral eradication so important in patients with HCV-related cirrhosis³⁷

A RVS, tal como já demonstrado pelos estudos baseados em terapêuticas com interferão, não significa, necessariamente, a eliminação do risco de CHC, apesar da sua diminuição significativa. Estes mesmos estudos permitiram perceber quais as principais variáveis associadas ao CHC após RVS, sendo que muitos deles constituem também fatores de risco nos doentes com infeção ativa pelo VHC. A fibrose avançada antes e/ou após a terapêutica antiviral é o principal fator de risco a destacar. Também são fatores relevantes a idade avançada, o abuso de álcool, a associação com distúrbios metabólicos (diabetes e obesidade) e a inflamação hepática persistente. Além disso, o VHC produz alterações irreversíveis nos mecanismos das vias de sinalização, tais como a ativação epigenética e o *imprinting*, que contribuem para a carcinogénese mesmo após a eliminação do vírus⁴³. Os estudos de *Reig et al.* e de *Kozbial et al.* mostraram uma surpreendente incidência e reincidência de CHC em doentes com doença hepática avançada durante o tratamento com terapêuticas livres de interferão e após RVS, respetivamente. No entanto, algumas falhas

foram apontadas a estes estudos. O tempo de intervalo entre o início dos AAD ou da RVS nestes estudos é muito curto. Além disso, há outras situações a ter em conta. Primariamente, o grau avançado de fibrose/cirrose dos doentes estudados, poderá ter influenciado os resultados. Não obstante, é necessário considerar que, na era dos AADs, cada vez mais doentes, mais idosos e com cirrose mais avançada serão candidatos ao tratamento com AADs. Ou seja, muito provavelmente, a cura do VHC não foi suficiente ou atempada para prevenir o carcinoma hepatocelular. Ou ainda, pequenos focos de CHC poderiam já estar presentes antes do início da terapêutica, não observados na ecografia. O facto de não ter havido um grupo de controlo constitui uma das maiores limitações de ambos os estudos, assim como a utilização de modalidades terapêuticas do CHC não curativas, pelo que pode a recorrência estar associada não aos AADs, mas à progressão natural no CHC^{15,45,46}.

Os estudos conduzidos pela *ANRS Collaborative Study Group* não obtiveram as mesmas conclusões. Em comparação com os dois estudos discutidos anteriormente, estes possuem várias vantagens, na medida em que se tratam de estudos prospetivos, com uma amostra grande e os doentes selecionados foram todos submetidos a procedimentos curativos. Nestes estudos, em concreto, não foi encontrada evidência do aumento da recorrência de CHC associado ao uso de AADs, tendo mesmo, num dos estudos em particular, sido observado um decréscimo do risco de CHC¹⁵.

Os autores dos estudos que defendem o aumento da reincidência de CHC após AADs avançam como hipótese explicativa uma teoria segundo a qual, os AADs, ao pararem a inflamação de forma abrupta, poderão ter um impacto negativo no controlo imune antitumoral, permitindo o desenvolvimento de clones tumorais⁴⁷. Outras teorias defendem que as diferenças entre os regimes com e sem interferão são importantes, tendo em conta o efeito imunomodulador e antiproliferativo do interferão, que pode suprimir a carcinogénese ao alterar ou reverter fatores relacionados com o hospedeiro, o que pode não acontecer no caso dos AADs⁴⁶.

A assunção de que os AADs aumentam a recorrência/incidência de CHC é da maior importância, pois poderá ter consequências preocupantes na aprovação destes fármacos para tratamento de doentes infetados com VHC, e também afetar o tratamento de doentes com outras neoplasias associadas ao VHC como é o caso dos linfomas⁴⁵. Além disso, outros fatores poderão estar associados à recorrência tumoral, que não os AADs. Desta forma, ressalva-se a necessidade de conduzir novos ensaios clínicos randomizados, que estratifiquem os dados de acordo com a idade, género, grau de fibrose/cirrose, consumo de álcool e hipertensão portal, para que sejam clarificados os verdadeiros riscos e os benefícios do uso dos AAD⁴⁷.

Tabela 1. Comparação de estudos sobre incidência/reincidência de CHC após a RVSc com uso de DAA

Estudo	Reig et al ⁴⁸	Conti et al ⁵	Kozbial et al ¹⁴	ANRS collaborative study group ¹⁵	Cheung et al ⁴⁹	Minami et al ⁵⁰	Virlogeux et al ⁵¹
Tipo de estudo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Prospetivos	Prospetivo	Retrospectivo	Prospetivo
Grau de fibrose dos doentes que apresentaram CHC	Fibrose avançada	Cirrose	Fibrose avançada	Fibrose avançada/cirrose	Cirrose	Sem diferenciação quanto ao fator fibrose	Cirrose
Grupo de comparação	Dados retrospectivos de reincidência existentes sobre doentes previamente tratados para CHC	Dados retrospectivos de reincidência existentes sobre doentes previamente tratados para CHC	Dados retrospectivos de reincidência existentes sobre doentes previamente tratados para CHC	Doentes com SVR após terapêutica com interferão	Dados colhidos retrospectivamente de doentes não tratados para o VHC	2 grupos: Doentes com SVR após terapêutica com interferão e doentes não tratados	Dados colhidos retrospectivamente de doentes não tratados para o VHC
Resultado	Aumento da incidência e reincidência de CHC	Incidência e reincidência de CHC semelhantes	Aumento da reincidência de CHC	Sem aumento da reincidência de CHC	Sem aumento de incidência ou reincidência de CHC	Sem aumento da reincidência em comparação com o grupo tratado com interferão. Incidência aumentada em doentes não tratados	Diminuição da recorrência de CHC

Seguimento após RVS – quais as estratégias?

Uma vez que foi já comprovada a existência de fatores de risco para CHC, mesmo após a eliminação do vírus, é igualmente de suma importância a definição de estratégias de seguimento dos doentes após RVS, tendo em vista quer a identificação dos grupos de doentes de risco acrescido, quer a deteção precoce do CHC.

Desta forma, segundo as recomendações atuais da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) (figura 12), os doentes não cirróticos que atingem a RSV, devem fazer uma nova pesquisa de ARN do VHC e pesquisa de alanina aminotransferase (ALT) às 48 semanas após tratamento. Se o valor de ALT for normal e não for detetado ARN do vírus, o doente é considerado curado e não necessita ser novamente testado. Os doentes com fatores de risco prévios para doença hepática (consumo excessivo de álcool, obesidade e/ou diabetes tipo 2), devem ser avaliados com maior frequência e de forma mais detalhada, independentemente do grau de fibrose⁷. Os doentes com fibrose avançada/cirróticos que alcançam a RVS, além da avaliação laboratorial, devem manter-se em vigilância para o CHC a cada 6 meses, através de ultrassons (nomeadamente, doentes classificados com METAVIR \geq F3), assim como deve ser pesquisada a existência de varizes esofágicas, por via endoscópica, se houver registo de varizes presentes previamente ao tratamento (figura 13). A decisão de utilização dos ultrassons como modalidade imagiológica de seguimento dos doentes tem a vantagem de ser altamente custo-efetiva, no entanto, outras modalidades como a ressonância magnética, revelaram-se de maior valor na deteção de CHC de menores dimensões e na avaliação de doentes obesos, pelo que, em determinadas circunstâncias, poderá ser pensada a sua utilização. O tempo limite de seguimento não foi estabelecido, visto terem sido registadas ocorrências de CHC 5 anos após RVS, havendo evidência que esse risco se pode manter ao longo dos anos. Revela-se assim necessária a condução de estudos a longo prazo para avaliação dos efeitos dos AAD sobre a fibrose hepática e o risco de CHC, de modo a estabelecer estes limites de uma forma segura, garantindo o não desperdício de recursos.

Além do risco de CHC, existe ainda o risco de reinfeção, que se deve, sobretudo, à elevada tolerância por parte dos doentes aos atuais regimes terapêuticos com AAD, que conduzem à re aquisição de comportamentos de risco que aumentam a exposição ao VHC. O registo de elevadas taxas de reinfeção (1-8%) em homens que praticam sexo com outros homens e em indivíduos que injetam drogas, alertam para a necessidade de atuar junto dos doentes, no sentido de modificar alguns comportamentos, para assim maximizar os benefícios da terapêutica. Não obstante, estes não devem ser privados da possibilidade de tratamento, por terem um risco aumentado de reinfeção, sendo aconselhada a pesquisa anual de ARN do VHC^{7,52}.

A importância da aplicação destas medidas é inegável, no entanto, há alguns desafios a ultrapassar na sua implementação. Este regime de seguimento será custo-efetivo se o risco de CHC exceder o valor de 1,5% ao ano. Além disso, é expectável que venha a ocorrer um aumento significativo do número de doentes que alcançam a RVS, o que aumentará ainda mais os custos⁵³. Alguns estudos mostraram que doentes não inseridos em protocolos de seguimento após RVS apresentavam taxas de sobrevivência mais baixas e doença mais avançada aquando do diagnóstico, o que justifica a investigação nesta matéria e a procura de soluções custo-efetivas⁵⁴.

- Non-cirrhotic patients with SVR should be retested for ALT and HCV RNA (or HCV core antigen) at 48 weeks post-treatment, then discharged if ALT is normal and HCV RNA is negative (A1).
- Patients with advanced fibrosis (F3) and cirrhotic patients with SVR should undergo surveillance for HCC every 6 months by means of ultrasound (A1).
- Guidelines for management of portal hypertension and varices should be implemented, though index variceal bleed is seldom seen in low-risk patients after the achievement of SVR (unless additional causes for on-going liver damage are present and persist) (A2).
- Patients with on-going drug use should not be excluded from HCV treatment on the basis of perceived risk of reinfection (A1).
- The risk of reinfection should be explained, to positively modify risk behaviour (A1).
- Following SVR, monitoring for HCV reinfection through annual HCV RNA assessment should be undertaken in people who inject drugs or men who have sex with men with on-going risk behaviour (A1).

Figura 12. Seguimento após a RVS. Retirado de: EASL Recommendations on treatment for Hepatitis C⁷



Figura 13. Resumo das estratégias de seguimento propostas pela EASL. Autor: Professora Dra. Isabel Pedroto.

Conclusão

A presente revisão bibliográfica tem como tema central o vírus da hepatite C e o carcinoma hepatocelular na era dos AADs, assunto que permanece ainda controverso.

A hepatite C é uma doença de elevada prevalência e constitui uma importante causa de mortalidade e morbidade a nível mundial. Uma das suas principais complicações é o desenvolvimento progressivo de fibrose hepática, com progressão para CHC.

Ao longo do tempo, uma melhor compreensão da fisiopatologia da hepatite C, permitiu a evolução do tratamento, com introdução de novos fármacos inovadores, capazes de induzir a RVS, ou seja, cura da infeção pelo VHC em cerca de 90% dos doentes. Estes fármacos, os AAD, demonstraram em vários estudos, não só a sua eficácia na indução da RVS, mas também uma melhoria na função hepática e na progressão da doença crónica, com diminuição da inflamação e mesmo com regressão de manifestações extrahepáticas do vírus. Contudo, outros estudos levantaram dúvidas quanto aos seus efeitos na progressão para carcinoma hepatocelular e quanto à segurança da sua utilização, visto terem objetivado um aumento da incidência e reincidência desta complicação. Apesar de terem sido levantadas várias questões quanto à forma como estes estudos foram desenhados e conduzidos, é inegável que o risco de desenvolver CHC não é eliminado após o alcance da RVS, pelo que estes doentes devem ser monitorizados a longo prazo. Quanto à possibilidade de os AAD por si só poderem estar associados a um aumento do risco de CHC, ressalva-se a necessidade de conduzir novos ensaios clínicos randomizados, que estratifiquem os dados de acordo com a idade, género, grau de fibrose/cirrose, consumo de álcool e hipertensão portal, para que sejam clarificados os verdadeiros riscos e os benefícios do uso dos AAD. Neste contexto, é também de suma importância a definição do ponto a partir do qual a doença se encontra num estadio de tal forma avançado, que progressão para CHC é quase inevitável.

As estratégias de seguimento devem ser reformuladas, uma vez que é necessário ir além do mero atingimento da RSV. Com efeito, releva-se a necessidade de fazer um seguimento adequado após a RVS, com identificação dos doentes com fatores de risco para complicações, devendo o plano de seguimento a adotar incluir também a vigilância de varizes esofágicas e modificação de fatores de risco.

A assunção de que os AADs aumentam a recorrência/incidência de CHC poderá ter consequências preocupantes na aprovação destes fármacos, e também afetar o tratamento de doentes com outras neoplasias associadas ao VHC como é o caso dos linfomas, o que salienta ainda mais a necessidade de condução de novos estudos.

Agradecimentos

Gostaria de prestar o meu especial agradecimento à Professora Doutora Isabel Pedroto, pela sua disponibilidade, aconselhamento e encorajamento, sem os quais teria sido impossível a conclusão deste projeto.

Agradeço também ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto pelo papel que desempenharam na minha formação académica.

Deixo, por fim, um merecido agradecimento à minha família e amigos pela paciência e por todo o apoio.

Bibliografia

1. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, et al. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(5):325-336. doi:10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
2. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection : an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-7840. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824.
3. World Health Organization. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016–2021. 2016;(June).
4. Anjo J, Café A, Carvalho A, et al. ARTIGO ORIGINAL O impacto da hepatite C em Portugal. *GE J Port Gastreenterologia*. 2014;21(2):44-54. doi:10.1016/j.jpg.2014.03.001.
5. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016;xxx:1-7. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.015.
6. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe : a systematic assessment of incidence , prevalence , morbidity , and mortality. *BMC Public Health*. 2009;14:1-14. doi:10.1186/1471-2458-9-34.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
8. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrin R, Tinelli C, Silvestri A De, Filice C. Accuracy of the ElastPQ® Technique for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C : a “ Real Life ” Single Center Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(3):331-335.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines : Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis European Association for the Study of the Liver ↑ , Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol*. 2015;63:237-264.
10. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. 2014;(April).

11. Wang LS, Souza LSD, Jacobson IM. Hepatitis C — A Clinical Review. *J Med Virol*. 2016;(April). doi:10.1002/jmv.
12. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S. Sustained Virologic Response and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:677-648.
13. Curry MP. Editorial Direct acting antivirals for decompensated cirrhosis . Efficacy and safety are now established. *J Hepatol*. 2016;64(6):1206-1207. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.041.
14. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Letters to the Editor Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol*. 2016;65(4):856-858. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.009.
15. ANRS collaborative study group. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma : Data from three ANRS cohorts The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;xxx. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.045.
16. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus : Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:765-773. doi:10.1093/cid/ciu447.
17. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2017;65(2):266-272. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.030.
18. Kasper, Hauser, Jameson, Fauci, Longo L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. (McGraw-Hill, ed.). McGraw-Hill; 2015.
19. Ksper, Fauci, Longo, Jameson, Hauser L. *Harrison's Priciples of Internal Medicine*. 19th ed. (McGraw-Hill, ed.). McGraw-Hill; 2015.
20. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-431. doi:10.1002/hep.22375.
21. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2017;34(5):730-739. doi:10.1016/S0168-8278(00)00097-0.

22. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>. Published 2016. Accessed January 5, 2017.
23. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2017;132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061.
24. Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology*. 2011;53(4):1100-1108. doi:10.1002/hep.24169.
25. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.
26. Center for Disease Control and Prevention. Hepatocellular carcinoma 2001-2006. *MMWR MorbMortWkly Rep*. 2010;59(17):517-520.
27. Lok AAS, Seeff LLB, Morgan TTR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-148. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.014.INCIDENTCE.
28. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, Chung RT. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(10):S79-S90. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.010.
29. Goossens N, Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(2):105-114. doi:10.3350/cmh.2015.21.2.105.
30. Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, Fimia GM, Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus induced hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):853-861. doi:10.1016/j.cmi.2016.07.019.
31. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1862-1868. doi:10.1038/sj.bjc.6602590.
32. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular Carcinoma Incidence, Mortality, and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1485-1491. doi:10.1200/JCO.2008.20.7753.
33. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory Diagnostics for Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(suppl_1):S43-S48.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis368>.

34. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski J-P, et al. FibroTest® and Fibroscan® performances revisited in patients with chronic hepatitis C. Impact of the spectrum effect and the applicability rate. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(11):720-730. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.07.003>.
35. Attar BM, Van Thiel Bashar M Attar DH, Van Thiel DH, et al. Hepatitis C virus: A time for decisions. Who should be treated and when? *World J Gastrointest Pharmacol Ther Febr*. 2016;6(71):33-40. doi:10.4292/wjgpt.v7.i1.33.
36. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med*. 2013;158(5):329-337. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
37. Velosa J. Why is viral eradication so important in patients with HCV-related cirrhosis? *Antivir Ther*. 2016;22(1):1-12. doi:10.3851/IMP3077.
38. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016;36:47-57. doi:10.1111/liv.13027.
39. Deterding K, Honer Zu Siederdisen C, Port K, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):889-901. doi:10.1111/apt.13343.
40. Knop V, Hoppe D, Welzel T, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2016;23(12):994-1002. doi:10.1111/jvh.12578.
41. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, et al. Analysis of Effect of Antiviral Therapy on Regression of Liver Fibrosis in Patient with HCV Infection. *Mater Sociomed*. 2014;26(3):172-176. doi:10.5455/msm.2014.26.172-176.
42. Maciocia N, O'Brien A, Ardesna K. Remission of Follicular Lymphoma after Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2016;375(7):706-709. doi:10.1056/NEJMc11513288.
43. Baumert TF, Jühling F, Ono A, Hoshida Y. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med*. 2017;15(1):52. doi:10.1186/s12916-017-0815-7.
44. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, et al. Is the Risk of neoplastic recurrence after

- prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol.* 2016.
45. Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment. *J Hepatol.* 2016;65(4):862-864. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.034.
 46. Quing-Lei Z, Zhi-Qin L, Hong-Xia L, Chun_Xia L. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: Too alarming? *J Hepatol.* 2016.
 47. Reig M, Boix L, Bruix J. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1(October 2016):136-139. doi:10.1111/liv.13321.
 48. Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65(4):719-726. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.008.
 49. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;65(4):741-747. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.019.
 50. Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016;65(6):1272-1273. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.043.
 51. Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.*:n/a-n/a. doi:10.1111/liv.13456.
 52. Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. Care of Patients Who Have Achieved a Sustained Virologic Response (SVR) Following Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1578-1587. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.018.
 53. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update . *Hepatology.* 2011;53(3):1020-1022. doi:10.1002/hep.24199.
 54. Toyoda H, Tada T, Tsuji K, et al. Characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma detected in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus: A multicenter study from Japan. *Hepatol Res.* 2016;46(8):734-742. doi:10.1111/hepr.12613.

55. de Lédighen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(6 SUPPL. 1):58-67. doi:10.1016/S0399-8320(08)73994-0.