

**Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina**

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA HEPATITE C CRÓNICA NA POPULAÇÃO
ADULTA**

Cátia Raquel Lopes Ribeiro

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto
Morada: Rua Gonçalo Mendes da Maia nº835, 3º C
4425-656 Pedrouços - Maia – Portugal
catia_r_ribeiro@hotmail.com

Orientador:

Drº António Carlos Alves Santos

Licenciado em Biologia e Medicina

Assistente Hospitalar de Cirurgia no CHP/HGSA

RESUMO

O VHC é uma das principais causas conhecidas de doença hepática crónica, afectando 170 milhões de pessoas ou seja 3% da população mundial. Em Portugal, a verdadeira prevalência de infecção por VHC não é conhecida mas a epidemiologia existente aponta para uma taxa de 1,5%. A infecção por VHC constitui um grave problema de saúde pública mundial devido à elevada taxa de progressão para cronicidade (85%), ao potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular – principais complicações conducentes à morte.

O objectivo principal deste trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre o tratamento actual da hepatite C crónica nos adultos.

O VHC é um vírus de cadeia simples formado por RNA. Os seus alvos naturais são os hepatócitos e os linfócitos B mas os seus mecanismos patogénicos carecem de esclarecimento completo.

A principal forma de transmissão é a via parentérica, mas são possíveis outras formas, como a via sexual, transmissão vertical e a via percutânea.

O teste de ELISA está aconselhado no rastreio e a confirmação diagnóstica baseia-se na PCR ou TMA.

O tratamento de primeira linha da infecção por VHC nos adultos é constituído por PEG-IFN/RBV. O tipo de genótipo do VHC intervém na duração e dosagem dos esquemas terapêuticos mais frequentemente utilizados. Cerca de 50% dos doentes obtêm cura com a terapêutica de primeira linha. Os não-respondedores e os recidivantes, experimentam tratamentos adicionais na tentativa de alcançarem uma RVS. Nos doentes com complicações resultantes da infecção crónica por VHC – cirrose e CHC – podem necessitar de transplante hepático.

A monitorização dos doentes em tratamento visa o controlo dos efeitos secundários dos fármacos utilizados e a correcção da dose e duração dos regimes terapêuticos efectuados. Os doentes sem indicação terapêutica também beneficiam da vigilância clínica periódica.

Diversos estudos introduzem novas hipóteses terapêuticas, mas ainda não conseguiram destronar a associação dupla, PEG-IFN/ RBV.

Palavras-chave: Hepatite C crónica; epidemiologia, transmissão, história natural, diagnóstico, tratamento, investigação, profilaxia.

1. INTRODUÇÃO

A hepatite crónica engloba um conjunto de distúrbios hepáticos de etiologia e gravidade variáveis, na qual a inflamação hepática está presente pelo menos 6 meses. ^[1]

A classificação da hepatite crónica baseia-se essencialmente na etiologia, actividade histológica e estado de progressão da doença. As características clínicas, laboratoriais e histológicas permitem estabelecer o diagnóstico etiológico da hepatite crónica em viral, auto-imune, induzida por fármacos e idiopática. ^[1]

Todo o espectro da patologia clínica da hepatite viral crónica é observado nos doentes com hepatites provocadas pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) ou nos doentes com Hepatite D sobreposta à Hepatite B crónica. ^[1]

O VHC é um vírus de cadeia simples de ácido ribonucleico (RNA) que tem preferência para os hepatócitos e possivelmente linfócitos B. ^[2,3]

O genoma do VHC é constituído por aproximadamente 9.500 nucleótidos que codificam um precursor polipeptídico com cerca de 3.011 aminoácidos, que pela acção das proteases virais e celulares é clivado em proteínas estruturais (*core*, envelope 1 e envelope 2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Figura I, Anexos). ^[4]

Existem seis principais genótipos do VHC e vários subtipos. (Tabela I, Anexos) ^[5,6]

A exposição parentérica ao vírus C é a forma mais eficaz de transmissão, logo não é surpreendente que o uso de drogas intravenosas seja o modo de transmissão mais prevalente. A transmissão sexual, vertical mãe-filho e percutânea representam formas raras de transmissão do vírus. ^[7,8,9,10,11,12,13]

O VHC é responsável por 20% dos casos de hepatite aguda nos Estados Unidos da América (EUA). ^[14] A eliminação virológica espontânea é incomum e está associada ao desenvolvimento e persistência de uma resposta específica ao vírus através de linfócitos T citotóxicos (CD8⁺) e células T auxiliares (CD4⁺). Já a persistência de infecção do VHC (maioria dos casos) está associada a uma resposta celular T transitória. Assim, cerca de 85% dos casos de hepatite C aguda evoluem para a cronicidade. ^[15,16,17]

A hepatite C crónica é considerada uma epidemia “silenciosa”. ^[18,19] Os doentes são maioritariamente assintomáticos ou apresentam sintomas moderados e inespecíficos, sendo a fadiga a queixa mais comum. ^[20] A infecção por VHC é muitas vezes identificada em análises de rotina. Em 60 a 70 % dos indivíduos infectados ocorre uma elevação dos níveis de

aminotransferases de aspartato ou alanina (ALT/AST).^[21] Esta doença pode progredir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC).^[22] A progressão para cirrose é insidiosa e ocorre em 30% dos doentes crónicos, geralmente após 2 a 3 décadas pós-infecção.^[18,22,] O desenvolvimento de cirrose é um pré-requisito para a maioria das complicações de falência hepática nos doentes com hepatite C crónica.^[23] A taxa de incidência de CHC nos doentes cirróticos devido a infecção crónica por VHC é de 1 a 3% por ano, constituindo a principal indicação para transplante hepático. Cerca de 40-74% dos doentes com VHC apresentam pelo menos uma das manifestações extra-hepáticas (glomerulonefrite membranoproliferativa, crioglobulinemia essencial mista, gamopatias monoclonais, linfomas, diabetes mellitus, hipotireoidismo, etc) durante o curso da doença, podendo ser o primeiro sinal clínico de infecção.^[24,25]

Os exames diagnósticos disponíveis para a Hepatite C dividem-se em duas categorias: testes serológicos para detecção de anticorpos anti-VHC e testes moleculares para detectar e quantificar os níveis de RNA-VHC. (Figura 2, Apêndice). A confirmação do diagnóstico faz-se pela identificação de RNA-VHC no plasma do doente infectado.^[26]

O VHC é uma das principais causas conhecidas de doença hepática crónica, afectando 170 milhões de pessoas, ou seja, 3% da população mundial. Na Europa existe uma crescente prevalência de norte para sul, com taxas inferiores a 2% nos países nórdicos e taxas superiores a 2% nos países mediterrânicos.^[27, 28]

Em 1980, o *Center of Disease Control* (CDC) estimou em 230.000 o número de novos casos por ano. No entanto, verificou-se uma descida deste valor para 19.000 em 2006. As possíveis explicações atribuídas a este declínio da incidência foram a mudança de práticas no consumo de drogas intravenosas, essencialmente devido ao risco de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e a implementação de medidas de rastreio obrigatórias para doadores de sangue nos países desenvolvidos.^[3]

Um facto epidemiológico relevante da infecção por VHC é a geração dos “baby-boomers”. Esta geração ficou conhecida pelas atitudes despreocupadas relativamente ao consumo de drogas intravenosas durante a década de sessenta com um consequente aumento da incidência de infecção. Apesar da diminuição actual significativa de novos casos, espera-se um aumento da morbilidade e da mortalidade nas próximas duas décadas, de acordo com a crescente taxa de aparecimento de complicações nestes doentes e a latência conhecida para a hepatite C.^[2,29]

Em Portugal, a verdadeira prevalência de infecção por VHC não é conhecida, mas a epidemiologia existente aponta para uma taxa de 1,1 a 2,8% de Portugueses infectados com VHC. A infecção por VHC tem assumido uma significativa importância no nosso País, ao contrário do que se passa com as Hepatites A e B. O número de casos notificados de Hepatite C em 1998/99 ultrapassou o número de casos de Hepatite B. Na distribuição geográfica nacional registam-se assimetrias, com um gradiente Norte-Sul, sendo Setúbal e Faro os distritos com maior número de casos. ^[28,30]

O consumo actual ou passado de drogas intravenosas e a realização de transfusão sanguínea antes de 1990 (Resenha histórica, Apêndice) constituem os principais factores de risco identificados para a hepatite C. Outros factores de risco independentes documentados foram o baixo nível sócio-económico e de literacia (≤ 12 anos de escolaridade), mais de 20 parceiros sexuais, divórcio ou separação. As razões de algumas destas associações para risco de infecção permanecem desconhecidas. ^[7, 31]

A identificação dos factores risco e aumento observado nos valores de AST e ALT, conseguem identificar a maioria dos doentes com RNA-VHC positivo entre os 20 e os 59 anos de idade, sugerindo que estes critérios são úteis para identificar os indivíduos a considerar para rastreio. ^[7] Nalguns casos de infecção por VHC não se identificam factores de risco e estes indivíduos são designados como doentes com infecção adquirida na comunidade. ^[2,7]

A infecção por VHC constitui um grave problema de saúde pública mundial devido à elevada taxa de progressão para a cronicidade e ao potencial evolutivo para cirrose e CHC – principais causas de mortalidade por VHC. ^[2,32]

2. OBJECTIVOS

A presente revisão bibliográfica tem como objectivo primordial a revisão das modalidades terapêuticas anti-virais utilizadas na hepatite C crónica na população adulta, de forma a identificar o tratamento mais eficaz na erradicação do VHC. Os objectivos secundários compreendem a descrição das indicações, das vantagens e desvantagens das diversas opções terapêuticas utilizadas ou em estudo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O material bibliográfico utilizado para a realização deste artigo de revisão foi obtido através de uma pesquisa efectuada nas bases de dados electrónicas PUBMED e INDEX das revistas médicas portuguesas disponíveis em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ e www.indexonline.pt, respectivamente. As palavras-chave utilizadas na busca bibliográfica foram: *Hepatitis C, chronic HCV infection, treatment, investigational therapies*.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Considerações gerais sobre o tratamento

A necessidade de um tratamento eficaz da Hepatite C justifica-se pelos dados epidemiológicos existentes. O objectivo da terapêutica antivírica passa pela erradicação da hepatite C através da eliminação sustentada do vírus prevenindo o desenvolvimento de complicações.^[2, 33,34]

Na avaliação pré-terapêutica de um doente com infecção por VHC, a quantificação da carga viral e a genotipagem assumem particular importância, pois representam importantes factores preditivos de resposta terapêutica.^[2,35]

A determinação da actividade necroinflamatória baseia-se na avaliação patológica duma amostra obtida por biópsia hepática.^[1] O papel da biópsia hepática permanece em debate, dado ser uma técnica invasiva com alguns riscos.^[33] Inicialmente, a biópsia hepática era um parâmetro importante para a abordagem e monitorização do tratamento, particularmente nos casos em que existia uma fraca resposta terapêutica. Recentemente, os avanços na eficácia do tratamento têm posto em causa o valor da biópsia, devido aos riscos potenciais do procedimento (hemorragia, dor, peritonite biliar, perfuração de víscera, pneumotórax e morte) e erros na colheita da amostra. Estes factos trouxeram algumas dúvidas relativamente a utilidade da biópsia e sugerem que a sua realização pré-tratamento possa ser diferida.^[33,36] No entanto, a biópsia pode fornecer vantagens práticas no cuidado de doentes em que se considera o tratamento, isto porque fornece informações acerca do estadio da fibrose, grau de inflamação e características histopatológicas. O consenso de revisão da National Institutes of Health (NIH) de 2002, reconheceu que a biópsia pode não ser necessária em todos os doentes, particularmente nos doentes infectados por genótipos 2 e 3, os quais possuem elevadas taxas de resposta ao tratamento.^[37]

Existem vários sistemas de avaliação que consideram estas características histológicas, sendo os mais frequentemente utilizados: o índice de actividade histológica (IAH) e o *score* de METAVIR (Tabela II, Apêndice).^[1] A terapêutica deve ser iniciada quando existe um *score* de Metavir ≥ 2 ou *score* de Ishak ≥ 3 . Na maioria dos estudos a extensão da fibrose representa um factor preditivo independente de resposta ao tratamento. Os doentes com fibrose moderada respondem melhor ao tratamento relativamente aos doentes com fibrose avançada. O custo-efectividade da terapêutica para doentes com fibrose moderada tem sido questionado uma vez que o prognóstico mesmo na ausência de tratamento é excelente.^[33]

Um teste utilizado para quantificar a fibrose hepática através de ultrassons – o *Fibroscan* – tem sido utilizado pois é uma técnica não invasiva, reprodutível e não dependente do operador. O contributo da elastografia hepática (*Fibroscan*) na monitorização do doente hepático crónico é significativo e provavelmente superior ao dos marcadores serológicos de fibrose. Os marcadores serológicos de fibrose podem ser divididos em marcadores directos (resultantes da acumulação ou degradação da matriz extracelular) e marcadores indirectos (resultantes da lesão e alteração da função hepática ou do desenvolvimento de hipertensão portal. Como marcadores serológicos directos temos o colageneo tipo IV, glicoproteínas e proteoglicanos. Os marcadores serológicos indirectos incluem a AST, ALT, γ Glutamyltransferase (γ GT), tempo de protrombina, colesterol, haptoglobinas, $\alpha 2$ macroglobulina e plaquetas. Os dados apontam o *Fibroscan* como um teste precioso no estudo complementar do doente hepatológico. Mesmo com limitações como os doentes obesos, o espessamento da parede abdominal e a presença de ascite deve-se ponderar o uso do *Fibroscan* para a avaliação da fibrose hepática, de modo a evitar a realização de biopsia e as suas complicações.^[38,39]

O sucesso da terapia antiviral pode ser medido bioquimicamente através da normalização dos níveis de ALT, mas a introdução de novas técnicas para detecção do RNA-VHC permitiu a avaliação da resposta virológica.^[2] A erradicação do vírus ocorre quando se alcança uma resposta virológica sustentada (RVS), definida como RNA-VHC indetectável no final do ciclo terapêutico e 6 meses após a sua conclusão. Os indivíduos que alcançam uma RVS apresentam na sua maioria uma diminuição significativa nos níveis de RNA-VHC, determinada por uma queda superior a 2 log nos níveis de carga viral às 12 semanas de tratamento – resposta virológica precoce (RVP). Se a detecção do vírus permanecer indetectável desde RVP até ao final do tratamento – ocorre a resposta no final do tratamento (RFT). As RVP e RFT devem ser determinadas através de testes quantitativos.^[2,33]

A recidiva ocorre quando o RNA-VHC é indetectável durante o tratamento, mas volta a ser mensurável após a descontinuação da terapêutica. Os doentes são considerados não respondedores ao tratamento quando os níveis de RNA-VHC permanecem estáveis ao longo da terapia. Os doentes parcialmente respondedores têm uma diminuição superior a 2 log nos níveis da carga viral às 12 semanas, mas o RNA-VHC permanece positivo, podendo ocorrer uma negatificação deste valor às 24 semanas de tratamento. ^[33]

Em 1989, os primeiros casos de sucesso terapêutico da Hepatite C com interferão (IFN) em monoterapia foram observados (Resenha história, Apêndice). No entanto, este regime terapêutico estava associado a elevadas taxas de recidiva e à necessidade constante de tratamento adicional. A conjugação da ribavirina (RBV) ao IFN resultou numa melhoria considerável dos valores de RVS de 5 a 20% para 40 a 50%. ^[34] (Resenha histórica, Apêndice)

A decisão de iniciar a terapêutica antivirica é baseada em vários factores, incluindo a história natural da doença, o estadio clínico-histológico, os efeitos benéficos, os efeitos secundários do tratamento e a identificação de factores preditivos de resposta ao mesmo. Estes factores incluem características do hospedeiro e do vírus. Os indicadores mais importantes para se obter uma RVS são o tipo de genótipo do VHC e o nível de RNA-VHC. Os doentes com genótipo 2 e 3 alcançam taxas mais elevadas de RVS relativamente aos doentes com genótipo 1. Uma carga viral de RNA-VHC inferior ou igual a 2×10^6 cópias/mL (ou 800 000 UI/ mL) prediz melhores taxas de RVS. ^[33,40]

Outros factores indicativos de altas taxas de RVS são a idade jovem (inferior a 40 anos), o género feminino, baixo peso corporal, a ausência de fibrose ou cirrose, a ausência de esteatose significativa (presente em menos de 33% da superfície hepática) e ausência de diabetes mellitus. ^[19, 41]

A adesão ao tratamento é um dos importantes factores associados ao sucesso terapêutico. A definição de adesão obedece à regra dos 80/80/80, isto é doentes que receberam mais de 80% da dose estipulada de RBV, mais de 80% da dose de PEG-IFN durante mais de 80% da duração indicada apresentam uma boa adesão terapêutica. Os doentes que cumpriram a regra dos 80/80/80 obtêm taxas de RVS superiores em cerca de 10% comparativamente aos doentes com adesões inferiores a 80%. ^[34]

Todos os doentes com infecção crónica por VHC são candidatos à terapia antiviral. No entanto os riscos e benefícios devem ser avaliados individualmente. ^[2]

As directrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) estão de acordo com as do NIH, no que diz respeito às indicações e contra-indicações major para a instituição de terapêutica. Estão preconizados três grupos de doentes que incluem o grupo no qual a terapia está indicada, contra-indicada e indivíduos nos quais a decisão terapêutica deve ser individualizada. ^[33,37,40]

Tabela III: Recomendações para a instituição de terapêutica de acordo com a AASLD ^[33]

Indivíduos com indicação terapêutica	Indivíduos com terapêutica individualizada	Indivíduos com contra-indicações terapêuticas
Idade $\geq$ 18 anos	Valores de ALT persistentemente normais	Depressão major ou incontrolável
Alteração nos valores de ALT	Falência prévia ao tratamento	Transplantados renais, pulmonares e cardíacos
Resultado de biópsia: IAH $\geq$ 3 e METAVIR $\geq$ 2	Utilizadores de drogas ilícitas ou álcool que estejam integrados em programas de desintoxicação	Hepatite auto-imune ou outra condição que possa ser exacerbada pelo interferão e/ou ribavirina
Doença hepática compensada*	IAH $<$ 3 ou METAVIR $<$ 2	Hipertensão não-controlável
Índices hematológicos e bioquímicos aceitáveis [#]	Hepatite C aguda	Gravidez ou mulheres de não mantêm uma contracepção eficaz
História de recorrência da doença após tratamento	Co-infecção com VIH	Doença severa concomitante: hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária, diabetes mal controlada, doença pulmonar obstrutiva crónica
História de Depressão controlada	Idade $<$ 18 anos	Idade inferior a 3 anos
Vontade demonstrada pelo doente para realizar tratamento	Doença renal crónica, descompensação hepática e transplantados hepáticos	Hipersensibilidade aos fármacos utilizados no tratamento

* Doença hepática compensada: bilirrubina sérica total $<$ 1.5 g/dL; INR = 1.5; albumina sérica $>$ 3.4; plaquetas $\geq$ 750.000 mm³ e ausência de evidencia de encefalopatia ou ascite.

[#] Índices e bioquímicos aceitáveis: Hemoglobina 13 g/dL para homens e de 12 g/dL para mulheres; neutrófilos 1500/mm³ e creatinina sérica $<$ 1.5 mg/dL

4.2 Fármacos utilizados no tratamento da hepatite C crónica em adultos

Os IFN são um grupo de proteínas que possuem uma importante actividade antiviral inata provavelmente devido a propriedades reguladoras de crescimento, à inibição da angiogénese, à regulação da diferenciação celular e ao aumento da expressão de antigénios do complexo major de histocompatibilidade. ^[42,43] O IFN actua ao se ligar a receptores celulares e através do sistema de cinases activa a via Janus, transdutores de sinal e activadores da transcrição levando à produção de múltiplos genes estimulados pelo IFN. Estes genes incluem RNases de dupla cadeia, inibidores de tradução viral e proteínas que desestabilizam o RNA mensageiro. O IFN também activa a produção de genes envolvidos na resposta imune, resultando na activação de células *Natural Killers*, células dendríticas, proliferação de células T de memória e a prevenção da apoptose das células T. ^[19] Vários estudos randomizados e não randomizados documentaram a eficácia do IFN no tratamento do VHC. Com doses relativamente baixas, o IFN melhora os testes de função hepática, reduz o nível do RNA-VHC e diminui a inflamação hepática. Aproximadamente 40% dos doentes respondem durante o tratamento apresentando uma normalização precoce dos valores de ALT e diminuição dos níveis de RNA-VHC entre as 8 e as 12 semanas de tratamento. O interferão alfa (IFN α) tem sido extensivamente estudado para o tratamento da hepatite crónica induzida pelo VHB, VHC e VHD. O exacto mecanismo de acção *in vivo* ainda é desconhecido. ^[42,43]

Quatro tipos de IFN α têm sido avaliados para o tratamento de doentes com infecção crónica por VHC:

- IFN α -2a

É uma proteína recombinante. Difere do IFN α -2b por um único aminoácido, mas é provável que existam outras diferenças, resultantes do processo de manufacturação, uma vez que muitos doentes desenvolvem anticorpos neutralizantes para o IFN α -2a e não para IFN α -2b. A maioria das pessoas produz IFN α -2b, que possivelmente explica a taxa elevada de anticorpos contra o IFN α -2a, quando este é administrado. ^[44]

- IFN α -2b

É produzido por técnicas de recombinação de ácido desoxirribonucleico (DNA). Está aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento de doentes com infecção por VHC numa dose de 3 milhões de unidades administrado por via subcutânea (SC) três vezes por semana. Este IFN e o seu homólogo 2a são considerados em termos de terapêutica como IFN clássico. ^[44]

- *IFN alfacon-1 ou IFN consensus (CIFN)*

É um produto recombinante não - natural, que é desenvolvido através de cópias de subtipos de IFN α . Está aprovado nos EUA numa dose de 9 mcg administrado por via SC três vezes por semana durante 6 meses. Os doentes que realizaram terapêutica prévia com IFN e não responderam ou tiveram recidivas, podem ser subsequentemente tratados com 15 mcg três vezes por semana durante 6 meses, mas esta dose não é a recomendada como dose inicial.^[34,44]

- *Interferão covalentemente ligado ao polietilenoglicol (Peginterferão, PEG-IFN)*

É a formulação de IFN actualmente utilizada como primeira linha terapêutica conjuntamente com a RVB para o tratamento da hepatite C crónica.^[3,33,34,36] A junção de uma molécula de polietilenoglicol ao IFN reduz a sua taxa de absorção após a administração SC, reduz a eliminação renal e celular e diminui a imunogenicidade da proteína. Todos estes efeitos tendem a aumentar a semi-vida do peguilado relativamente à proteína nativa. A grande vantagem é a possibilidade de administração semanal.^[45] Existem duas formas de PEG-IFN, ambas aprovadas para o tratamento da hepatite C crónica na terapêutica combinada com RBV: PEG-IFN α -2a e PEG-IFN α -2b. A monoterapia do PEG-IFN está associada a taxas mais elevadas de RVS relativamente ao IFN clássico isolado.^[46,47]

Os principais efeitos secundários do IFN e do PEG-IFN são o síndrome gripal, a supressão medular com trombocitopenia e leucopenia, a irritabilidade, a dificuldade de concentração, os distúrbios da memória e do sono, a depressão e as reacções auto-imunes, sendo a mais comum a tiroidite. A neutropenia ocorre mais frequentemente com o PEG-IFN e é a causa mais de descontinuação da terapêutica.^[19,34,47]

Outro fármaco utilizado no tratamento da infecção crónica por VHC é a RBV – um análogo nucleosídeo – que possui um largo espectro de actividade antiviral. A RBV parece diminuir a actividade infecciosa do vírus C numa relação dose-dependente. O seu modo de actuação não é completamente esclarecido, mas vários mecanismos podem estar envolvidos, nomeadamente a depleção de reservas de trifosfato através da inibição directa da desidrogenase monofosfato da inosina, a inibição da estrutura 5'-Cap do RNA mensageiro viral, a inibição das polimerases de RNA viral, a alteração do balanço entre as citocinas pró-inflamatórias (Th1-like) e anti-inflamatórias (Th2-like) e a indução de mutações no RNA viral.^[19,34, 48,49]

Este fármaco foi associado a uma resposta bioquímica no final do tratamento (valores normais de ALT no fim do tratamento, ou noutra ocasião, pelo menos um mês antes do fim da terapêutica) e a uma melhoria histológica (redução de dois ou mais pontos no *score* de actividade histológica), mas não foi observado um benefício na redução dos níveis de RNA-VHC e na RVS, com manutenção da morbilidade e mortalidade relacionadas com doença hepática.^[19,49]

Os principais efeitos laterais da RBV incluem a hemólise, a fadiga, a depressão, a insónia, a vertigem, a anorexia, a náusea, a congestão nasal e o prurido.^[3,34] A anemia (definida para este propósito como uma concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL), requer uma redução da dose e ocorre em 10 a 15% dos doentes.^[50] A hemólise é reversível após a descontinuação do fármaco. O uso de factores de crescimento eritropoiéticos pode ajudar a manter os valores de hemoglobina e permitir o uso de doses altas de RBV.^[34] A hemólise torna-se num problema principalmente em doentes com anemia pré-existente, insuficiência renal, doença coronária e doença cerebrovascular. Uma hemólise crónica devido ao uso prolongado da RBV pode levar a aumento dos depósitos de ferro no fígado. Como resultado da hemólise, o uso de RBV pode estar associada a elevações moderadas da bilirrubina sérica e do ácido úrico, mas estas condições não implicam uma modificação do tratamento. A RBV acumula-se no tecido gonadal sendo teratogénica e abortiva, obrigando à contracepção responsável.^[19,51,52,53]

A combinação terapêutica do IFN com a RBV representou o grande avanço, até à data, no tratamento da hepatite C crónica. Apesar da monoterapia com ribavirina se mostrar ineficaz, estudos-piloto sugeriram que a associação deste fármaco com o IFN é mais eficaz na RVS do que o regime em monoterapia com IFN. O desenvolvimento PEG-IFN, com administrações semanais menos frequentes, combinado com a RBV, tornaram-se na terapêutica de primeira linha recomendada para o tratamento da hepatite C crónica nos indivíduos adultos.^[36] (Resenha histórica, Apêndice)

4.3 Tratamento recomendado nos diferentes genótipos e populações especiais de doentes

Tal como referido acima, a associação do PEG-IFN/ RBV é terapêutica actual recomendada para os doentes com hepatite C crónica, alcançando taxas de RVS de 55 a 65%. As taxas de resposta são mais baixas nos doentes com infecção VHC genótipo 1, os quais conseguem apenas 40 a 50% de RVS, enquanto os doentes com genótipo 2 e 3 têm RVS de 70 a 80%.^[33,34]

A duração do tratamento depende do tipo de genótipo presente:

Doentes infectados com genótipo 1

Estes devem receber tratamento com PEG-IFN/ RBV durante 48 semanas. A dose de PEG-IFN difere consoante o tipo de IFN utilizado e a de RBV depende do tipo de IFN e do peso corporal do indivíduo. (Tabela IV) A via de administração do PEG-IFN é SC e a da RBV é oral. ^[34,33,40,54]

Tabela IV: Esquemas terapêuticos e dosagens utilizadas nos doentes com genótipo 1

Doses semanais de PEG-IFN	Dose de RVB em mg/dia
PEG-IFN α -2a – 180 mcg	1000 (peso inferior ou igual a 75 kg) ou 1200 (peso superior a 75 kg)
PEG-IFN α -2b – 1,5 mcg/kg	800 (peso inferior a 65 kg) ou 1000 (peso entre 65 a 85 kg) ou 1200 (peso entre 85 a 105 kg) ou 1400 (peso superior a 105 kg)

Nestes doentes deve-se determinar a RVP às 12 semanas e, se existir uma diminuição superior a 2 log nos valores da carga viral basal e o RNA-VHC é indetectável, o tratamento deve ser continuado até às 48 semanas. Se ocorreu uma diminuição de 2 log na carga viral à semana 12 mas o RNA-VHC é positivo deve-se determinar o RNA-VHC às 24 semanas. Se a carga viral às 24 semanas for positiva, o tratamento deve ser abandonado. Se às 12 semanas não existir a diminuição de 2 log na carga viral, deve ser considerada a descontinuação da terapêutica, uma vez que a probabilidade de obtenção de uma RVS é pequena. ^[33,34,54] (Figura III)

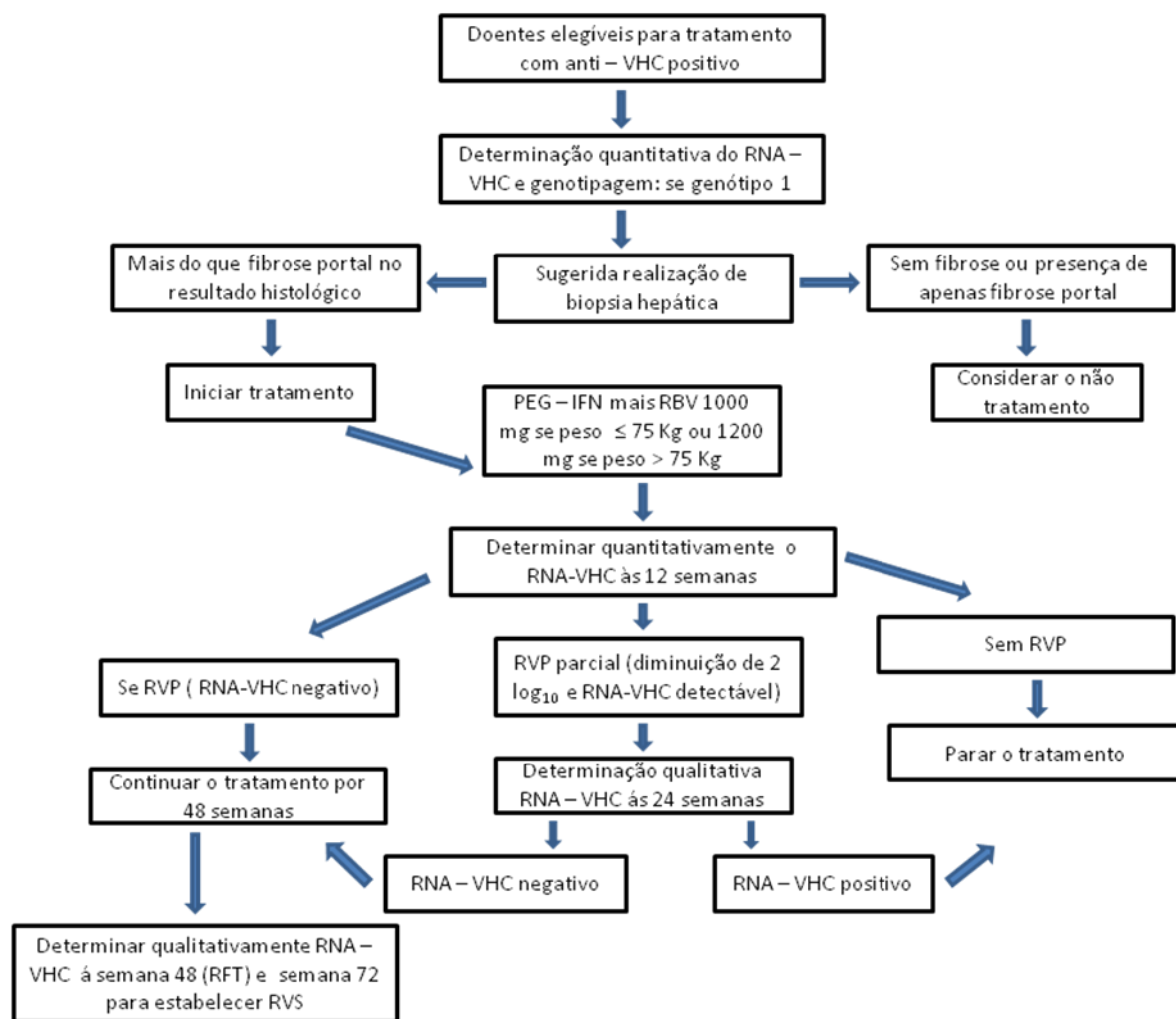


Figura III: Algoritmo de tratamento e abordagem terapêutica de doentes com infecção crônica por VHC, genótipo 1. RVS, resposta virológica sustentada; RVP, resposta virológica precoce. Adaptado de Ghany *et al*.

Apenas 40% a 50% dos doentes com genótipo 1 do VHC alcançam RVS. Na tentativa de melhorar a taxa de RVS, foi investigado um regime terapêutico intensivo com doses mais altas de PEG-IFN durante 12 semanas. A razão para esta terapêutica de indução é a diminuição mais rápida e precoce do RNA-VHC com doses altas de PEG-IFN. ^[36]

Os estudos prévios acerca desta terapêutica de indução em doentes com genótipo VHC tipo 1 obtiveram resultados mistos, com alguns demonstrando um aumento na RVS e outros não. O estudo de Roberts *et al*, concluiu que não existe benefício da terapêutica de indução, com RVS de 53 e 50% para os dois regimes de indução e clássico, respectivamente. Inicialmente, a terapêutica de indução com PEG-IFN conseguiu maior diminuição do RNA-VHC e da RVP, mas falhou em demonstrar melhoria na RVS. Os factores de prognóstico de base já mencionados como a idade, o sexo, o estadio histológico e a carga viral foram consistentes com os factores de

prognóstico previamente identificados. ^[69] Existe uma forte relação entre estadios de fibrose e a RVS. Tanto na terapia de indução como na terapia clássica, a RVS foi consideravelmente mais alta entre doentes com pouca ou nenhuma fibrose (64% e 60% respectivamente), comparada com a obtida pelos doentes com fibrose severa ou cirrose (28% e 24% respectivamente). As taxas de RVS também foram superiores nos doentes com idade inferior a 40 anos, em ambos os regimes terapêuticos. ^[55]

Vários trabalhos mostraram que nos doentes com genótipos 2 ou 3 que obtêm uma resposta virológica rápida (RVR), definida como RNA-VHC indetectável às 4 semanas de tratamento, se pode reduzir a duração para 12 a 16 semanas, com eficácia semelhante à terapêutica com duração padrão e com menos efeitos secundários. Assim, questionou-se se seria possível reduzir a duração do tratamento dos doentes genótipo 1 com RVR mantendo as taxas de RVS. Os resultados mostraram que o tratamento com duração de 24 semanas é inferior ao das 48 semanas para alcançar RVS, mesmo nos doentes com RVR. Os dois regimes terapêuticos podem alcançar taxas de RVS superiores a 96% nos doentes VHC-1 com baixa virémia e RVR às 4 semanas. O tratamento de 24 semanas é tão eficaz como o de 48 semanas nos doentes com RVR e uma virémia basal inferior a 400 000 UI/mL. Pelo que a Comissão Europeia aprovou a revisão da redução da duração do tratamento para 24 semanas apenas nos doentes VHC-1 com baixa virémia e RVR. ^[34,56,57]

Todavia, e principalmente nos doentes com genótipo 1 não podemos menosprezar a existência de respondedores lentos (declínio lento dos níveis de RNA-VHC encontrado apenas entre as 12 e 24 semanas de terapia). O prolongamento da duração terapêutica para 72 semanas neste grupo de doentes é outra tentativa estratégica para se obter melhores taxas de RVS. Os estudos que investigaram este regime demonstraram diminuição significativa nas taxas de recidiva com consequente aumento de RVS. Assim, pode-se considerar prolongar a duração terapêutica nos doentes com características menos favoráveis de resposta à terapia antiviral. ^[34,57]

Doentes infectados com genótipo 2 ou 3

O tratamento de primeira linha recomendado é o PEG-IFN, em doses semelhantes ao esquema terapêutico dos doentes com genótipo 1, associado à RBV em doses de 800 mg/dia durante 24 semanas. As doses de RBV são mais baixas para estes doentes, uma vez que não foram encontrados benefícios com o uso de doses mais altas. ^[34] Nestes doentes não se recomenda a

determinação da RVP devido às taxas altas de resposta. Mas a determinação da RVR tem interesse para a determinar da duração da terapêutica. [36,54]

Em doentes com hepatite C crónica com genótipo 2 ou 3, a combinação de PEG-IFN/ RBV atinge uma RVS de cerca de 88% quando administrada na duração padrão de 24 semanas. (Figura IV)

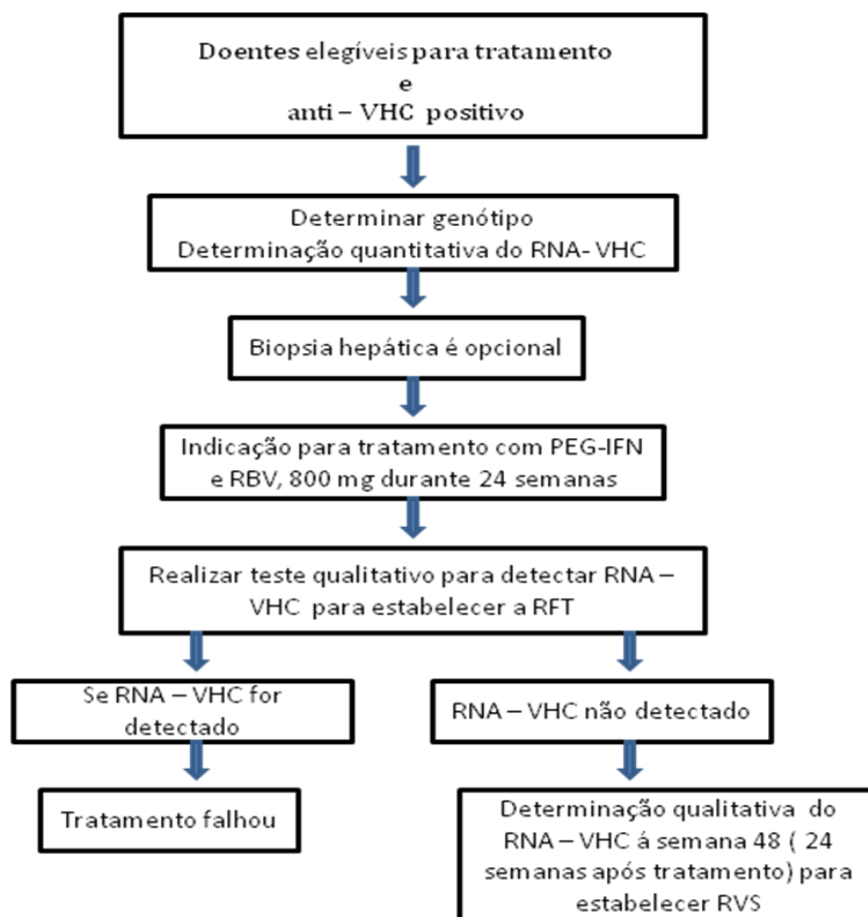


Figura IV: Algoritmo de tratamento e abordagem terapêutica de doentes com infecção crónica por VHC, genótipo 2. RVS, resposta virológica sustentada; RVP, resposta virológica precoce. RVR, não foi considerado porque ainda não está bem avaliado. Adaptado de Ghany *et al.*

O alcance de uma RVR permite a diminuição da duração do mesmo para 12 a 16 semanas, sem compromisso da RVS. O maior problema da implementação deste regime de curta duração na prática clínica são as taxas de recidiva. [14,33]

Numa investigação, o tratamento curto foi apenas dado aos doentes com RVR, com as taxas de recidiva encontradas a alcançarem os 10%. A identificação de factores de recidiva pode ajudar a seleccionar os doentes que beneficiarão do tratamento com duração padrão. Os factores identificados foram o número de plaquetas inferior a $14.000/\text{mm}^3$ (indicador indirecto de fibrose avançada) e IMC superior a 30 kg/m^2 . A presença de dano hepático foi identificada como factor

limitante do sucesso terapêutico, tanto no tratamento curto como clássico. O segundo marcador encontrado com relevância foi um elevado IMC. Uma explicação possível é o facto da esteatose hepática aumentar a expressão de factores que inibem a sinalização pelo IFN, tal como supressão da sinalização das citocinas. ^[58,59]

Os doentes que recidivaram após tratamento de 12 semanas e aceitaram re-tratamento com PEG-IFN α -2b/ RBV (dose dependente do peso) durante 24 semanas, alcançaram uma RVS de 70%. Isto confirma que um resultado desfavorável após uma curta duração de tratamento, não afecta negativamente os resultados do tratamento adicional clássico. Foi reforçada a ideia de que reservar o tratamento curto para todos os doentes com RVR e reservar o curso-padrão para a minoria das recidivas é tão eficaz como administrar tratamento durante 24 semanas a todos os indivíduos com genótipo 2 ou 3. O benefício do tratamento curto é a existência de menos efeitos secundários e de menor custo. Em conclusão, este estudo veio reforçar a escolha de um tratamento de curta duração nos doentes genótipos 2 ou 3 que obtiveram uma RVR, sem fibrose avançada e com IMC normal na apresentação. ^[59]

As directrizes da ASSLD não recomendam o tratamento de duração reduzida para todos os doentes om genótipo 2 ou 3. Doentes com genótipo 2 ou 3 com baixa carga viral e RVR podem ser tratados com o regime de duração curta. Os doentes sem uma RVR (especialmente se genótipo 3 e elevada carga viral) devem manter a duração padrão. ^[33,34]

Doentes infectados com Genótipo 4, 5 e 6

Existem poucos dados disponíveis acerca destes genótipos. Indivíduos infectados com genótipo 5 têm taxas de resposta semelhantes aos genótipos 2 e 3. Doentes infectados com genótipo 6 possuem RVS mais elevadas que doentes com genótipo 1 mas inferiores aos com genótipos 2 ou 3. O regime terapêutico recomendado é PEG-IFN/ RBV durante 48 semanas com doses de RBV semelhantes às recomendadas para o genótipo 1. ^[19, 36, 54]

Em doentes infectados com genótipo 4, 5 ou 6 existe pouca informação acerca dos dados de quantificação de RNA-VHC às 12 semanas. Testes qualitativos de RNA-VHC devem ser realizados 6 meses após o início do tratamento. Quando o RNA-VHC é ainda detectado, a descontinuação da terapêutica pode ser discutida. ^[52]

Um dos maiores desafios no tratamento da hepatite C crónica passa pela abordagem terapêutica de doentes que não-respondem à terapêutica ou que apresentam recidivas: ^[54]

Recidiva e não-respondedores

Têm sido descritas taxas de recidiva semelhantes – cerca de 18 a 19% – com os dois tipos de PEG-IFN em doentes tratados durante 48 semanas. Cerca de 98% das recidivas ocorrem nas primeiras doze semanas pós tratamento, as recidivas 24 semanas após tratamento são raras. [36] Nestes doentes devemos considerar o tipo de resposta prévia, a terapêutica anterior instituída, a diferença de potência do novo tratamento, a severidade da doença subjacente, o genótipo viral e outros factores preditivos de resposta terapêutica e ainda a tolerância e adesão à terapêutica inicial. [33]

Recidiva após monoterapia com IFN

Neste caso é recomendada a terapêutica combinada com RBV (1000 a 1200 mg/dia) e PEG-IFN. Este esquema terapêutico é preferido à repetição do tratamento em monoterapia com IFN. Taxas de RVS de 41-59% têm sido documentadas. Uma boa resposta ao re-tratamento é mais provável nos doentes com genótipos 2 e 3, com fibrose moderada e baixos níveis de carga viral. [36,54]

Recidiva após terapêutica combinada de IFN e RBV

Para este subgrupo de doentes estão recomendados dois regimes terapêuticos para o re-tratamento. Um dos esquemas aprovados inclui altas doses de PEG-IFN α -2b (1.5 mcg por kg por semana) associado a 800 mg de RBV por dia. O outro regime terapêutico considerado passa por PEG-IFN α -2b em baixas doses (1 mcg por kg por semana) associado a doses de RBV relacionadas como peso (1000 a 1200 mg por dia). As taxas de RVS documentadas foram de 42%, sendo superiores no grupo de doentes tratados com altas doses de PEG-IFN. [33]

Não respondedores a IFN com ou sem RBV

Doentes que não responderam a esquemas baseados em IFN têm uma fraca resposta à terapêutica combinada quando comparados com os doentes que recidivaram, contudo é sugere-se uma tentativa de terapêutica com PEG-IFN/ RBV. As RVS alcançadas após o re-tratamento foram de 20 a 40% nos doentes não respondedores a IFN em monoterapia e de 10% dos doentes não respondedores a IFN/ RBV. [3,33,36,61]

Não respondedores à terapêutica combinada de PEG-IFN/ RBV

As opções para estes doentes incluem a observação e o envolvimento em ensaios clínicos, uma vez que as taxas de RVS após nova tentativa de tratamento com PEG-IFN/ RBV são de 5% assim, o re-tratamento não está recomendado. ^[33,36]

O estudo realizado por Bacon *et al* sobre o tratamento adicional da hepatite C crónica com CIFN/ RBV em doses diárias nos doentes que não responderam ao PEG-IFN/ RBV revela que o tratamento deste subgrupo de doentes é muito difícil. No geral, esta alternativa para melhorar a RVS em doentes não-respondedores ao PEG-IFN/ RBV não obteve o sucesso desejado. Com base nos dados correntes, o re-tratamento da hepatite C crónica com CIFN/ RBV para doentes não respondedores deve ser interpretado como ineficaz, excepto no subgrupo de doentes com score de fibrose de F0 a F3. ^[60]

O estudo HALT-C avaliou a terapêutica de manutenção com PEG-IFN α -2a (90 mcg por semana) neste subgrupo de doentes com o objectivo de verificar se existia uma diminuição da progressão da doença. Os resultados demonstraram uma diminuição nos níveis de ALT e de RNA-VHC assim como diminuição da actividade necroinflamatória, mas as taxas de descompensação hepática e de progressão para cirrose foram semelhantes aos dos doentes que não realizam a terapia de manutenção. Assim, esta modalidade terapêutica não está indicada para a prevenção da progressão para cirrose nos doentes não respondedores a um ciclo prévio de PEG-IFN/ RBV. ^[33]

Nos doentes não respondedores à terapia combinada e com fibrose avançada deve-se realizar o rastreio para CHC e varizes esofágicas e proceder à avaliação de indicação para transplante hepático. ^[33]

Recidiva após tratamento com PEG-IFN/ RBV

As propostas de tratamento para estes doentes ainda não estão estabelecidas. Pode existir a necessidade de repetir biópsia hepática, dependendo do resultado anterior e do intervalo de tempo que ocorrer desde a recidiva. ^[33,36]

A infecção por vírus da hepatite C é geralmente associada ao aumento das transaminases, especialmente da ALT. No entanto, cerca de 30% dos doentes rastreados têm valores de ALT dentro dos intervalos normais (N-ALT). O seguimento longitudinal da evolução da ALT mostra

que 20 a 30% destes doentes têm elevações transitórias dos níveis de ALT, mas não parece afectar a progressão da doença. Assim:

Doentes com ALT persistentemente normal

A evidência mostra que estes doentes têm uma evolução mais lenta da doença comparativamente com os que possuem valores elevados de ALT (E-ALT). A ausência de evidência histológica de necro-inflamação indica um bom prognóstico mesmo que não seja realizado tratamento. ^[3,53,68]

A conferência de consenso do NIH em 1999, recomendou não tratar estes doentes, dado existir uma lesão hepática minor. Isto implica que a mortalidade e a morbilidade relacionada com o VHC neste subgrupo de doentes seja desprezável. Contudo, a presença de lesão hepática nalguns doentes, com um impacto negativo na qualidade de vida e o facto da progressão lenta para fibrose não impedir a mortalidade, levou a reconsiderar as indicações para o tratamento. ^[37]

Adicionalmente, como a eficácia do tratamento combinado com PEG-IFN/ RBV é semelhante em termos de RVS nos doentes N-ALT e E-ALT, os Franceses estenderam o tratamento combinado para os doentes N-ALT em 2005. ^[62,63] O impacto da terapêutica antiviral na mortalidade e morbilidade relacionada com o VHC para estes doentes permanece sob debate. ^[37]

O estudo de Deuffic-Burban *et al* demonstrou um benefício real no tratamento de doentes com N-ALT, pois evitar-se-ia cerca de 3000 casos de cirrose, 1200 complicações devido a cirrose e 1000 mortes relacionadas com VHC entre 2005 e 2008. Isto pode ajudar os *experts* a elaborar recomendações terapêuticas para este subgrupo de doentes, que tenham em conta o impacto da erradicação viral na morbilidade e mortalidade relacionadas com o VHC. ^[64]

Se estes doentes forem considerados para tratamento, os regimes terapêuticos aconselhados são semelhantes aos dos doentes com E-ALT. ^[33,36]

A hepatite C crónica evolui para formas complicadas e pode apresentar manifestações extra-hepáticas. Outra situação que agrava o estado do doente é a co-infecção com VIH. O transplante hepático quando indicado é o tratamento terminal disponível para os casos graves. Assim, a terapêutica consiste:

Doentes com cirrose

Os doentes com cirrose compensada ou com fibrose avançada que consigam tolerar a terapêutica são candidatos para tratamento com PEG-IFN/ RBV. As taxas de resposta ao tratamento nestes

doentes são baixas, mas parece existir algum benefício do tratamento porque mesmo na ausência de erradicação do vírus, os doentes submetidos à terapêutica possuem risco mais baixo de progressão para doença hepática descompensada e CHC. Os efeitos laterais como neutropenia e trombocitopenia são mais comuns e necessitam de monitorização.^[3] Nos doentes com cirrose descompensada (bilirrubina sérica total > 1.5 g/Dl, tempo de protrombina > 15s, INR ≥ 1.7, presença de ascite, encefalopatia ou hemorragia por varizes esofágicas), a terapêutica antiviral não é recomendada devendo ser referenciados para transplante hepático. Os hepatologistas experientes podem considerar o tratamento baseado em baixas doses de IFN nos doentes com grau de descompensação moderado e que irão ser submetidos a transplante, no entanto a monitorização dos efeitos secundários deve ser rigorosa pois complicações ameaçadoras à vida podem desenvolver-se. O uso de factores de crescimento, tais como eritropoietina, factores estimuladores de colónias de granulócitos e factor estimulador de granulócitos-macrófagos, podem ser úteis durante o tratamento dada a capacidade de limitar a redução das doses dos antivirais, a qual ocorre como consequência dos efeitos secundários.^[3,33,36]

Doentes com manifestações extra-hepáticas do VHC

Doentes com crioglobulinemia mista e infecção por VHC têm normalmente fibrose avançada requerendo tratamento, muitas vezes considerado desafiante. O IFN α tem sido usado no tratamento das manifestações extrahepáticas do VHC, tais como crioglobulinemia mista e glomerulonefrite membranoproliferativa, mas este pode exacerbar a vasculite. Assim está recomendado apenas aos doentes com sintomas evidentes e requer uma monitorização cuidadosa da função renal. A aplicabilidade da terapêutica combinada ainda não está esclarecida, mas doentes com crioglobulinemia mista e proteinúria leve a moderada e doença renal lentamente progressiva podem beneficiar do tratamento com IFN padrão ou PEG-IFN em baixas doses durante 12 meses. A resposta à terapêutica deve ser avaliada pela melhoria dos sintomas de crioglobulinemia, redução dos valores de crioglobulinas e no aumento dos níveis de complemento. Nos doentes com crioglobulinemia e proteinúria marcada com evidência de doença renal progressiva ou agudizações da crioglobulinemia deve-se considerar tratamento imunossupressor com ciclofosfamida ou rituximab mais metilprednisolona ou plasmáferese seguida de regimes baseados no IFN após a remissão do episódio agudo.^[33]

Nos doentes nos quais os sintomas de crioglobulinemia não são controlados pela terapêutica antiviral também se deve considerar terapêuticas investigacionais tais como: rituximab.^[24,33]

Doentes com doença renal

A prevalência de infecção por VHC nos doentes com doença renal, o risco de progressão da doença e a diminuição da sobrevida ilustram a natureza severa desta infecção nos doentes com insuficiência renal. Uma terapêutica eficaz realizada antes do transplante renal é considerada desejável para a melhoria do prognóstico destes doentes. No entanto, os fármacos utilizados para o tratamento da infecção por VHC possuem excreção renal, encontrando-se esta alterada neste grupo de doentes. Para além disso, a RBV não é eliminada por hemodiálise e assim todos estes factores são condicionantes para o sucesso terapêutico principalmente devido às elevadas taxas documentadas de efeitos secundários.^[36] A infecção por VHC está associada a doença renal através de duas formas. Os doentes que realizam hemodiálise possuem maior risco de infecção por VHC e como já referido a infecção por VHC está associada ao aparecimento de crioglobulinemia mista e consequentemente glomerulonefrite membranoproliferativa. Os doentes com doença renal devem ser divididos em diferentes categorias com diferentes indicações terapêuticas. (Tabela V)^[33]

Tabela V: Recomendações terapêuticas de acordo com o estágio da doença renal

Estadio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFG) (ml/min)	Recomendações terapêuticas
1	Lesão renal com TFG normal ou diminuída	≥ 90	Terapia combinada padrão de acordo com o genótipo
2	Lesão renal com diminuição leve da TFG	60 a 90	Terapia combinada padrão de acordo com o genótipo
3	Diminuição moderada da TGF	30 a 59	PEG-IFN α -2b (1mcg/kg/semana) ou PEG-IFN α -2a (135 mcg/semana) mais RBV (200 a 800 mg/dia). Recomendam-se doses iniciais baixas de RBV com aumentos progressivos
4	Diminuição severa da TFG	15 a 29	PEG-IFN α -2b (1mcg/kg/semana) ou PEG-IFN α -2a (135 mcg/semana) mais RBV (200 a 800 mg/dia). Recomendam-se doses iniciais baixas de RBV com aumentos progressivos
5	Falência renal	< 15	PEG-IFN α -2b (1mcg/kg/semana) ou PEG-IFN α -2a (135 mcg/semana) mais RBV (200 a 800 mg/dia). Recomendam-se doses iniciais baixas de RBV com aumentos progressivos
5D	Diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal)		Controverso: IFN 2a ou 2b (3 Um/ 3 vezes por semana) ou PEG-IFN α -2b (1mcg/kg/semana) ou PEG-IFN α -2a (135 mcg/semana) com ou sem RBV (200 mg/dia)*

*As taxas de RVS alcançadas com PEG-IFN/ RBV foram de 29% mas a descontinuação terapêutica foi elevada alcançando valores de 71%, devido ao desenvolvimento de efeitos secundários tais como anemia severa.

Está contra-indicado o tratamento de doentes com infecção por VHC submetidos a transplante renal, excepto nos que desenvolvem hepatite colestática fibrosante. ^[33]

Co-infecção com VIH

Cerca de 30% dos indivíduos infectados com VIH possuem co-infecção com VHC. Daí a necessidade de testar a presença concomitante de VHC. ^[65] A co-infecção está associada a um curso acelerado da doença hepática, principalmente quando a imunodepressão é avançada. Está recomendado o tratamento da hepatite C crónica o mais precoce possível no curso da infecção por VIH independentemente dos níveis de ALT ou das características histológicas e na ausência de contra-indicações. ^[19] Ainda não foram aprovadas terapêuticas específicas para doentes co-infectados. ^[33,36] A terapêutica combinada de PEG-IFN/ RBV durante 48 semanas com doses semelhantes às dos doentes monoinfectados obtém taxas de RVS de 40%, muito superior aos 20% de RVS com IFN/ RBV, assim este é o regime terapêutico inicial recomendado. A descontinuação da terapêutica devido a efeitos secundários diminui a RVS em 12 a 17%. ^[33,34] Nos doentes co-infectados que realizam terapêutica anti-retroviral com didanosina, a administração de RBV está contra-indicada devido ao efeito potenciador da toxicidade hepática do análogo das purinas. ^[36]

Transplante hepático

A hepatite C é a causa de 40% de toda a doença hepática crónica nos EUA. O transplante hepático é a única opção terapêutica quando existe doença hepática descompensada e também está indicado nas fases precoces de CHC. ^[3] A cirrose associada ao VHC é a indicação mais comum de transplante ortotópico do fígado (TOF) entre os adultos. A recorrência de infecção após TOF é quase universal ocorrendo em cerca de 95%. ^[3,34] A recidiva na altura do transplante não é surpreendente uma vez que na altura do mesmo a maioria dos doentes se apresenta virémico. A re-infecção ocorre durante a perfusão do alo-enxerto na sala operatória e os títulos virais alcançam os títulos pré-transplante cerca de 72 horas após. Para além disso, locais extra-hepáticos podem alojar o vírus e contribuir para a re-infecção. ^[66] O tipo de doador pode ter um impacto na sobrevida do enxerto e do doente. O transplante de adulto-adulto vivo é realizado nos EUA desde 1998. ^[67] O estudo das características do doador, revelou que a idade do doador é a mais importante, uma vez que a recorrência da doença parece ser maior nos doadores mais velhos. A influência de ter um doador HLA compatível ainda permanece controversa no que toca

à recorrência da doença.^[68] Existem dados divergentes quanto ao genótipo e a sua relação com o transplante. Alguns estudos indicam que a recorrência de doença é maior em doentes com genótipo 1, mas a sobrevida do enxerto e do doente não é influenciada. Num estudo da Clínica Mayo foram demonstradas taxas de recorrência de hepatite semelhantes com todos os genótipos, mas os doentes genótipo 1b desenvolviam mais cirrose.^[69] O nível e o tipo de imunossupressão após o transplante é passível de influenciar a severidade da recorrência da doença. O impacto da imunossupressão é mais pronunciado quando os regimes de altas doses de imunossupressores são utilizados para evitar a rejeição aguda, particularmente de esteroides em doses elevadas e preparações anti-linfocitárias. Não existem dados convincentes que suportem uma indução específica ou um regime de manutenção imunossupressora. Doentes com recorrência severa têm uma menor resposta das células T CD4⁺.^[70]

O curso clínico após transplante é variável. Na maioria dos estudos, a sobrevida aos 5 anos é de 60 a 80%. Estas taxas comparáveis às encontradas nos doentes com hepatite alcoólica e melhores que as encontradas nos doentes com VHB, hemocromatose ou cancro.^[71,72]

O RNA-VHC é sempre detectável após transplante hepático. No entanto o curso da doença é variável. Assim em 50% dos casos há uma elevação moderada das aminotransferases e da inflamação via biopsia; em 20%, há aminotransferases normais ou quasi-normais e pouca actividade inflamatória na biopsia; 20 a 40% dos doentes têm elevação moderada das aminotransferases e lesão histológica progressiva nos primeiros 10 anos; e em 5 a 10% há hepatite colestatia progressiva com rápida fibrose levando à cirrose e à falência do enxerto.^[71,73,74,75]

Apesar da sobrevida dos doentes transplantados ter melhorado nos últimos anos, as taxas de recorrência de fibrose extensa permaneceram constantes. Os marcadores de progressão de fibrose severa podem incluir a activação das células estreladas hepáticas e um gradiente de pressão na veia hepática de 6 mmHg.^[76,77]

A recorrência histológica do VHC após transplante pode ser difícil de diagnosticar clinicamente e pode ser confundida com a rejeição aguda do enxerto. Os níveis séricos de ALT são geralmente normais ou pouco elevados. Em adição, a recorrência do VHC diagnosticada por ELISA é pouco sensível nos imunodeprimidos. Existem dois passos para o diagnóstico de rejeição ou infecção recorrente após o transplante, ou seja o uso de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) ou *Transcription Mediated Amplification* (TMA) para detectar directamente o RNA-VHC e a biopsia hepática para confirmar o diagnóstico, estadiar a doença e determinar o tratamento.^[73]

Os achados à biopsia são tipicamente moderados e inespecíficos, particularmente numa recorrência precoce e incluem inflamação periportal, corpos acidófilos ou apoptose lobular. Alguns deles também são encontrados na rejeição aguda do enxerto. As características que suportam a recorrência de infecção por VHC são a actividade lobular, a hepatite interface, a necrose piecemeal e predomínio linfocítico ou de folículos linfóides. As características mais específicas de rejeição incluem o infiltrado celular misto com a presença de eosinófilos, células polimorfonucleares e linfócitos confinados à tríade portal, assim como dano aos ductos biliares e endotelite. O diagnóstico histológico da rejeição ou da re-infecção por VHC é difícil e muitas vezes tem que se tomar em consideração o tempo após transplante em que ocorre e as características clínicas.^[73]

A erradicação do VHC antes do transplante é a melhor abordagem para os doentes que serão submetidos ao mesmo, isto porque se a terapêutica for eficaz podem-se evitar cerca de 2/3 dos casos de re-infecção. No entanto, os doentes com cirrose descompensada toleram mal o tratamento com PEG-IFN/ RBV assim esta abordagem é realizada apenas numa minoria dos doentes.^[34] Este cenário está associado a exacerbações de encefalopatia, infecções e outros efeitos secundários graves.^[78] Além disso, os resultados para baixar a carga viral não são promissores. Não existe consenso sobre o tratamento a utilizar nesta situação – combinado ou monoterapia –, sobre a dosagem e sobre a terapêutica pós-transplante.^[33] A terapêutica com IFN parece ter os seus benefícios na redução da incidência de hepatite recorrente, mas poucos são os doentes que a toleram no período imediato pós-transplante. O tratamento da recorrência após transplante é geralmente iniciado apenas quando existe uma lesão hepática significativa. As opções terapêuticas são limitadas e os ensaios clínicos rigorosos são difíceis de realizar nesta população.^[79] Além de se alterar o regime imunossupressor, a terapêutica específica para o VHC inclui IFN, RBV, IFN/RBV, PEG-IFN ou PEG-IFN/ RBV. Assim:

Monoterapia com IFN

Este tratamento para a recorrência da infecção é pouco eficaz, dado que há normalização dos níveis de ALT mas o RNA-VHC permanece detectável.^[80]

Monoterapia com RBV

Este regime baixa os níveis de ALT chegando mesmo a normalizá-los, mas não altera o RNA-VHC, nem a necrose inflamatória. As taxas de sobrevida são semelhantes nos doentes transplantados tratados e não tratados. Devido a estes resultados, a monoterapia com RBV ou IFN para prevenção de recorrência pós-transplante foi abandonada em muitos centros.^[81]

Terapia com IFN/ RVB

A terapêutica combinada pós-transplante está associada a RFT de aproximadamente 50% e de RVS de 20%. Mas cerca de 50% dos doentes abandonam esta modalidade terapêutica devido aos efeitos secundários. A duração óptima da terapia é indeterminada (6 ou 12 meses).^[82]

Monoterapia com PEG-IFN ou PEG-IFN/ RBV

A combinação de PEG-IFN/ RBV está associado as melhores taxas de resposta, mas muitos dos doentes não toleram esta modalidade terapêutica, principalmente devido à RBV e necessitam de redução das doses, assim como poucos são os que completam a duração pretendida do tratamento. As diretrizes da AASLD recomendam o PEG-IFN ou PEG-IFN/ RBV como regime terapêutico de primeira linha na recorrência pós-transplante.^[33,40,66,83]

Re-transplante

Em último caso, a recorrência da doença pode levar à necessidade de novo transplante por falência do primeiro enxerto. O prognóstico destes doentes é muito reservado.^[66]

Existem ainda dois subgrupos de doentes que merecem atenção especial para o tratamento da infecção por VHC, os doentes com utilização actual de drogas intravenosas e os doentes com consumo de álcool:

Doentes utilizadores de drogas intravenosas

O tratamento deste grupo de doentes é muito importante, uma vez que o uso de drogas intravenosas é o factor de risco mais importante para infecção por VHC. Assim, o tratamento com sucesso destes doentes poderá diminuir a transmissão e o número de novos casos. A abordagem terapêutica destes doentes para além da instituição da terapia antiviral (a ser considerada individualmente), passa por medidas adjuvantes importantes tais como, a introdução em programas de desintoxicação com terapêutica de substituição (metadona) e acompanhamento psiquiátrico. O tratamento com metadona mostrou reduzir os comportamentos de risco para infecção por VHC e não representa uma contra-indicação para a terapia antiviral.^[33,37]

Doentes com abuso de álcool

O álcool é um importante co-factor da progressão da doença para cirrose e CHC, pois está associado a uma maior replicação do VHC. Uma história de abuso de álcool não é contra-indicação para tratamento, no entanto o uso de álcool durante a terapia afecta a resposta à mesma

e assim a abstinência alcoólica é fortemente recomendada antes e durante a terapêutica antiviral. O consumo de quantidades elevadas de álcool (superiores 80g por dia) compromete seriamente o tratamento do VHC. ^[37]

4.4 Monitorização e seguimento dos doentes

4.4.1 Monitorização de doentes em tratamento

A monitorização de doentes durante o tratamento deve focar-se na eficácia, tolerância e qualidade de vida dos doentes. Para além, das consultas especializadas é necessário um suporte de proximidade, que deve ser idealmente fornecido pelo médico de medicina geral e familiar. Aconselha-se a periodicidade mensal das consultas. ^[84]

✓ Monitorização da eficácia do tratamento

Na ausência de sintomas, a eficácia do tratamento é baseada em critérios bioquímicos, virológicos e histológicos: ^[84]

Critérios bioquímicos

Nos doentes com valores inicialmente elevados de aminotransferases, a sua normalização ou redução é um critério de eficácia durante e após o tratamento. Os níveis de aminotransferases devem ser avaliados mensalmente durante o tratamento e depois de 2 em 2 meses durante meio ano após a cessação terapêutica. Nos doentes em que não se consegue alcançar uma erradicação viral, os níveis de transaminases devem ser obtidos 1 a 2 vezes por ano. ^[84]

Critérios virológicos

Independentemente do tipo de genótipo, a resposta virológica deve ser avaliada no fim do tratamento e 6 meses após o final do mesmo através de testes qualitativos. Uma RVS corresponde na maioria dos casos à erradicação definitiva do VHC. A determinação do RNA-VHC também deve ser realizada aos 12 e 24 meses após o fim da terapêutica para se detectar casos raros de recidiva tardia. ^[84]

Critérios histológicos

A biópsia hepática de seguimento não é recomendada nos doentes que obtêm uma RVS. Na ausência de RVS, uma nova biópsia hepática é indicada apenas quando os resultados

histológicos podem alterar a abordagem terapêutica. Os métodos não-invasivos para avaliação do grau de fibrose podem eventualmente substituir a biopsia hepática. ^[39,84]

✓ Monitorização da tolerância ao tratamento

Os efeitos adversos dos fármacos anti-virais são dose-dependentes e muitas vezes reversíveis. Mas podem condicionar a redução da dose terapêutica ou até mesmo o abandono. ^[84]

Efeitos adversos do IFN

Alguns efeitos adversos são compatíveis com a continuidade do tratamento. Outros são frequentes e alteraram a qualidade de vida do doente. O síndrome gripal pode ser prevenido com a administração de paracetamol (a dose máxima é de 2g por dia, devido à hepatotoxicidade do paracetamol). ^[34,84] Os efeitos psiquiátricos constituem os sintomas mais severos. A continuação da terapêutica anti-viral em conjugação com fármacos antidepressivos (principalmente inibidores da recaptção da serotonina) deve ser discutida individualmente. ^[34] As complicações tiroideias são frequentes, portanto aconselha-se uma avaliação trimestral da função tiroideia. Nos doentes com distúrbios tiroideus pré-existentes, a monitorização deve ser mensal. ^[84]

As alterações hematológicas podem ocorrer cedo no decurso do tratamento. A contagem de plaquetas parece estabilizar rapidamente no decurso da terapêutica, mas a neutropenia pode agravar principalmente nos doentes com cirrose. O hemograma deve ser efectuado frequentemente – no primeiro mês, de 15 em 15 dias e depois mensalmente até ao fim do tratamento. ^[84]

Efeitos adversos da RVB

A anemia hemolítica é o principal efeito secundário. A realização de hemogramas frequentes permite controlar o grau de anemia e no caso desta se tornar grave, as doses de RBV devem ser diminuídas em 200 mg por dia e a dose de PEG-IFN α -2a pode ser reduzida de 180 mcg para 135 mcg. A dose do PEG-IFN α -2b deve ser administrada em doses de 1,0 mcg/kg. ^[19,84]

Dado a teratogenicidade, a hiperuricemia e o agravamento de disfunção renal pré-existente resultantes do tratamento com RBV, é necessário avaliar mensalmente a hormona coriogonadotrófica humana (β -HCG), creatinina sérica e o ácido úrico. ^[84]

4.4.2 Monitorização dos doentes não seleccionados para tratamento

O principal objectivo é fornecer o suporte necessário e detectar alterações no padrão de infecção. As diferentes modalidades de monitorização dependem do estadio histológico na altura do

diagnóstico, da idade e das alterações nos níveis de aminotransferases. Um aumento nos valores das transaminases deve ser investigado para se pesquisar outra causa potencial de doença hepática.^[84]

Doentes sem ou com lesões mínimas na biópsia hepática

O risco de progressão da doença é baixo, mas é necessária a monitorização, que inclui o exame físico e medição das aminotransferases a cada 6 meses. Uma nova biópsia hepática não é recomendada antes dos 5 anos, a não ser que exista um aumento das aminotransferases ou a presença de co-factores que favoreçam a progressão para fibrose.^[84]

Doentes com valores de N-ALT e sem dados de biópsia hepática

O exame físico a cada 6 meses é suficiente, se os valores de aminotransaminases permanecerem normais. Se existir um aumento destas pode ser discutida a realização de biópsia hepática sobretudo nos doentes em que se pondera tratamento.^[84]

Doentes com cirrose

A monitorização deve ser reforçada devido ao risco de descompensação hepática ou de carcinoma hepatocelular. Não existe um protocolo de monitorização validado. Mas é recomendada a seguinte abordagem para a prática clínica:

- Medição da alfa-fetoproteína e ecografia abdominal a cada 6 meses para despiste de carcinoma hepatocelular. Esta monitorização deve ser mais regular quando os doentes têm factores preditivos de progressão para carcinoma (idade superior a 50 anos, género masculino, alcoolismo e insuficiência hepatocelular);
- Endoscopia digestiva alta a cada 1 a 4 anos para detecção de varizes esofágicas.^[84]

4.5 O FUTURO DA TERAPÊUTICA

O início da terapêutica para hepatite C começou com um pequeno ensaio de IFN α recombinante humano há 25 anos. O segundo impulso no tratamento surgiu com a RBV e a sua utilização com o IFN. O terceiro passo ocorreu a génese do PEG-IFN, que foi aprovado nos EUA em 2001 (Resenha história, Apêndice). Após dez anos de investigação, ainda se aguarda o quarto avanço decisivo na terapêutica da hepatite C, uma vez que cerca de 50% dos doentes infectados não conseguem alcançar uma RVS com o tratamento de primeira linha. Além disso, as terapêuticas actuais têm muitos efeitos secundários que levam à descontinuação do mesmo.^[85]

Em termos históricos, o desenvolvimento de terapêuticas antivirais foi inicialmente dificultado pela incapacidade de propagação do VHC nas culturas celulares.^[3] O grande avanço foi o

desenvolvimento de um modelo de replicação do VHC. Outra etapa foi o conhecimento da estrutura molecular das proteínas essenciais à replicação do VHC, que permitiu desenvolver novos fármacos que actuam por inibição directa das mesmas. ^[34]

As terapêuticas actuais em investigação podem ser divididas conceptualmente em derivados das terapêuticas actuais, terapêuticas dirigidas as proteínas do VHC, terapêuticas dirigidas às proteínas do hospedeiro, terapêuticas adjuvantes, como estatinas e terapêutica profiláctica, como as vacinas.

4.5.1 Derivados das terapêuticas actuais

Albinterferão

O Albinterferão resulta da fusão genética do IFN α com a albumina. As investigações actuais sugerem como possíveis vantagens o aumento da semi-vida (148 horas). Os estudos de fase II que testaram múltiplas doses de albinterferão em doentes com genótipo 1 demonstraram uma elevada eficácia antiviral. ^[34] Estes dados levaram ao desenvolvimento de estudos de fase III, mas os resultados encontrados não foram os esperados, pois a principal vantagem do albinterferão em comparação com o PEG-IFN é a diminuição na frequência de administração. Não se encontrou evidência que o albinterferão seja mais eficaz no alcance de RVS mais elevadas. A vantagem da facilidade de administração deve ser pensada aquando da escolha deste interferão modificado, uma vez que os seus efeitos secundários foram mais frequentes, nomeadamente a tosse. ^[86,87] Um pequeno estudo sugeriu um benefício possível do albinterferão nos doentes não-respondedores a tratamento prévio com regimes baseados em IFN. ^[87]

Derivados da RBV

A investigação procura a síntese de derivados da RBV com menor tendência para anemia hemolítica, mas ainda nenhum mostrou ser tão eficaz quanto a RBV. O desenvolvimento da Levovirina, o L-enantiómero da RBV, foi abandonado assim que foram descritas taxas de resposta à terapêutica inferiores às do PEG-IFN/ RBV. ^[88]

A Viramidina (VRD), é um pró-farmaco da RBV análogo da guanosina com preferência para o fígado e é rapidamente convertido na RBV, pela adenosina desaminase. Esta preferência hepática diminui a sua entrada para os eritrócitos e consequentemente a anemia hemolítica. ^[34] A VRD foi desenvolvida para ser usada em combinação com o PEG-IFN no tratamento da hepatite

C crónica. Ela parece alcançar doses 3 vezes superiores às da RBV no fígado. O estudo ViSER1 confirmou o melhor perfil de segurança da VRD, mas às taxas RVS foram inferiores às da RBV. As recidivas também foram mais frequentes com VRD. As doses de VRD não foram ajustadas ao peso corporal dos doentes, o que pode explicar os resultados. [34,89]

Decorre um estudo com 278 doentes em tratamento *naive* do genótipo 1, que pretende avaliar a resposta aos seguintes regimes terapêuticos: PEG-IFN/ VRD, com VRD em doses de 20, 25 ou 30 mg/kg por dia; e PEG-IFN/ RBV, com RBV em doses de 800 e 1200 mg por dia. [90]

4.5.2 Terapêutica dirigida às proteínas do VHC

A caracterização das proteínas codificadas pelo VHC e o conhecimento da sua função permitiu desenvolver estratégias que inibem a replicação do VHC. Os alvos terapêuticos incluem as autoproteases NS2/3, NS3 helicase, NS3/4A serino protease e a RNA polimerase dependente do RNA NS5B (RdRp). Estes fármacos dirigem-se às proteínas codificadas pelo VHC e são denominados de terapêutica antiviral específica para o VHC (STAT-C). [91]

Inibidores da protease NS3/4

O primeiro inibidor desta classe foi o BILN 2061, o qual produz uma diminuição de 2 a 3 log UI/mL no RNA-VHC após 2 dias de terapia. No entanto, o desenvolvimento deste fármaco foi abandonado devido a toxicidade cardíaca demonstrada em modelos animais. [34]

O telaprevir é o fármaco desta classe mais investigado. Os estudos PROVE 1 e 2 sugerem que o tratamento inicial em terapia tripla com PEG-IFN/ RBV/ telaprevir aumenta significativamente a RVS e diminui a duração do tratamento, comparativamente com a terapia dupla PEG-IFN/ RBV. A utilização de tratamento triplo com requer a continuação da investigação. [92]

Os efeitos secundários mais frequentes da terapêutica tripla (T12PR24) foram o exantema cutâneo (5%) e o prurido. Os sintomas regrediram após a descontinuação do fármaco e após administração de terapêutica apropriada, incluindo tratamentos tópicos ou sistémicos (corticóides). A diminuição dos níveis de hemoglobina também foram encontrados mais frequentemente nos doentes tratados com telaprevir mas não foi motivo para descontinuação da terapêutica. [92]

Em conclusão, o regime T12PR24 demonstrou resultados significativamente superiores aos alcançados com a terapia dupla clássica. Este estudo sugere que o uso de telaprevir pode melhorar as taxas de RVS em doentes com infecção por VHC por genótipo 1. [92]

Inibidores da polimerase

Os inibidores da polimerase VHC NS5B RdRp estão divididos em duas categorias: os análogos nucleosídeos (AN) e os não análogos de nucleosídeos (NAN). Os NA ligam-se ao local activo da NS5B, enquanto que os NAN se ligam a um dos três locais alostéricos. Esta ligação resulta numa alteração conformacional no local activo e inibem a actividade da RNA polimerase. Como os NA e os NAN se ligam a diferentes locais da proteína NS5B, as sensibilidades genóticas e os perfis de resistência são diferentes. ^[91]

Regra-geral, os NAN são mais genótipo-específicos e todos eles foram optimizados para o genótipo 1. Os AN apresentam um espectro anti-viral mais alargado relativamente aos genótipos. Outra vantagem destes é que o local activo da NS5B é intolerante a substituição nos aminoácidos. Como resultado, mutações no local activo da NS5B que conferem resistência aos AN provavelmente também alteram a função da RNA polimerase. Esta hipótese foi suportada por experiências em culturas celulares que demonstraram que AN são menos seleccionados devido a mutações de resistência que os NAN e os inibidores de protease. Infelizmente, o desenvolvimento de vários inibidores de polimerase promissores tem sido abandonado devido à toxicidade. ^[93]

✓ AN

Valopicitabina (NM238). Foi associada a uma grande redução no RNA-VHC em combinação com o PEG-IFN quando comparado com a terapia dupla. No entanto, como é dose-limitante e possui muitos efeitos secundários, o seu desenvolvimento foi abandonado. ^[34,91]

R-1626. Existem dados que sugerem um efeito sinérgico in vivo com o IFN/ RBV. Mas, as neutropenias de grau 4 foram a causa mais comum de redução de dose. Não se sabe se o uso de doses mais baixas de R-1626 têm menor toxicidade hematológica. ^[91]

R-7128. Este é um pró-farmaco do PSI-6130. Estudo realizado com 40 doentes infectados com genótipo 1 e história de falência prévia ao tratamento duplo, mostrou que o R7128 estava associado a um declínio dose-dependente de RNA-VHC com doses de 1500 mg bid. Estes resultados são encorajadores visto não ter existido um *rebound* virológico. A dose máxima tolerada ainda não foi identificada e o principal efeito secundário foi a cefaleia. ^[94]

✓ NAN

Actualmente não existem NAN em estudos de fase III. ^[91]

Inibidores da NS5A

A proteína NS5A é essencial para a replicação viral e para a formação das partículas virais, mas os mecanismos moleculares precisos destas funções não são conhecidos. O BMS-790052 é um inibidor da NS5A administrado por via oral e encontra-se em fase I de estudo clínico. Os resultados encontrados até ao momento são promissores. ^[91,95]

Paralelamente ao estudo das terapêuticas STAT-C, ocorre a emergência de resistências aos fármacos desenvolvidos, dados os erros de replicação inerentes à actividade da RNA polimerase do VHC. A resistência aos fármacos está reconhecida como um grande obstáculo no tratamento de VHC, particularmente tendo em conta a grande produção diária de vírus (10^{13} partículas por dia) e as *quasi*-espécies presentes nos indivíduos infectados. Parece provável que cada substituição numa única base de nucleótidos no genoma possa originar resistências, mesmo antes da exposição ao tratamento. ^[95]

Os inibidores das proteases (IP) têm sido associados a uma rápida emergência de variantes virais com altos a baixos níveis de resistência aos fármacos. As mutações no domínio da serina protease NS3 têm sido identificadas e associadas a resistência cruzada ao telaprevir e boceprevir. ^[95]

Dados *in vivo* dos AN sugerem que existe uma grande barreira para o desenvolvimento de resistências. Mas padrões distintos de mutações foram identificados nos sistemas *in vitro*. Em contraste, os NAN têm sido associados a altas frequências de resistência, possivelmente atribuíveis ao aumento da tolerância do vírus às alterações conformacionais nos locais alostéricos. Dados preliminares indicaram existir pouca ou nenhuma resistência cruzada entre AN e NAN. ^[95]

Cerca de 8 dias após o início do tratamento, a rápida emergência de resistências torna necessária a introdução de fármacos que não desenvolvam resistências. O R1479 e o R7128 mantêm actividade contra mutantes resistentes ao Hcv-796, enquanto o telaprevir e o Hcv-796 continuam activos contra mutantes resistentes aos fármacos AN. A ausência de resistência cruzada entre IP,

ANs e NANs suportam o uso potencial da terapêutica combinada destes grupos farmacológicos. Um modelo de estudo mostrou interações sinérgicas entre um inibidor da protease e dois inibidores da polimerase, suportando a ideia que os regimes baseados em IFN possam ser substituídos. Apesar da combinação da terapêutica STAT-C ser apelativa, muito tempo decorrerá até que este tratamento paradigma seja alcançado. O acesso aos papéis individuais do PEG-IFN e da RBV em combinação com agentes específicos do VHC permanece crítico. Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que os agentes clássicos possuem um papel importante na melhoria da eficácia (através de actividade sinérgica ou aditiva) assim como na melhoria da redução da resistência aos fármacos dos inibidores das proteases e das polimerases. ^[95]

Os inibidores da protease parecem ter um potencial terapêutico não apenas no bloqueio da replicação viral mas também no restauro da actividade endógena da activação do IFN.

A protease NS3-4A do VHC diminui a fosforilação do factor regulador 3 do interferão (IRF-3), uma molécula antiviral chave na sinalização, e assim bloqueia a translocação para o núcleo e funciona como um activador da transcrição do IFN-beta. Assim, o NS3-4A pode representar um alvo terapêutico dualmente vantajoso pois a sua inibição diminui a replicação viral e restaura o IRF-3 e restringe a infecção do VHC. ^[95]

Outro papel da terapêutica com IFN é proteger os fármacos STAT-C do aparecimento de resistências. Estudos clínicos de telaprevir e PEG-IFN alfa 2a (com ou sem RBV) mostraram que a terapia de combinação inibe tanto o aparecimento de tipo-selvagens como mutantes resistentes, mesmo nos doentes não-respondedores. ^[95]

O que está por explicar é se existe uma formulação de IFN que seja mais eficaz na protecção dos inibidores da protease (telaprevir) ao desenvolvimento de resistências. As taxas de RVS são semelhantes com IFN α -2a e 2b nos doentes monoinfectados com VHC. No entanto a sua farmacocinética difere consideravelmente. É concebível que o risco de desenvolvimento de resistências às STAT-C possa ser influenciado pela farmacocinética do IFN usado em combinação. Portanto é importante testar a combinação de cada tipo de interferão com STAT-C. ^[95]

4.5.3 Fármacos que têm como alvo proteínas codificadas pelo hospedeiro

Tal como todos os vírus, o VHC depende de proteínas do hospedeiro para todas as fases do seu ciclo de vida especificamente para a entrada, a replicação e a secreção dos viriões. Outra abordagem à terapêutica do VHC é o desenvolvimento de fármacos que têm como alvo às proteínas do

hospedeiro. A vantagem teórica desta estratégia é a barreira genética para a resistência viral ser maior que na terapêutica STAT-C. ^[91]

Inibidores das ciclofilinas

A ciclosporina A é um imunossupressor que inibe a replicação viral do VHC em modelos de culturas celulares. O efeito anti-viral da ciclosporina A é devido à inibição da proteína celular ciclofilina B, que tem como função a interacção com o NS5B e a promoção da ligação ao RNA. ^[91] Subsequentemente a estas observações, surgiram fármacos não-imunossupressores inibidores da ciclofilina, incluindo o DEBIO-025. O DEBIO-025 mostrou actividade *in vitro* e *in vivo* contra o HIV e o VHC, e ainda sinergismo com o PEG-IFN contra o VHC. A associação entre DEBIO-025 e PEG-INF levou a uma redução do RNA-VHC de mais de 4 log nos níveis de RNA-VHC, quando comparado com o DEBIO-025 em monoterapia, o qual provocou uma diminuição de 2 log. O principal efeito secundário encontrado foi a hiperbilirrubinemia. ^[95]

4.5.4 Terapêuticas adjuvantes

Recentemente o metabolismo lípidico foi implicado na patogénese do VHC. Um promissor candidato para a terapia antiviral surgiu com o desenvolvimento das estatinas, fármaco que interfere com o metabolismo do lipídios. As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA). Estes fármacos foram aprovados para o tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, verificou-se que podem potenciar os efeitos antivíricos do IFN. Um estudo que utilizou a combinação de estatinas (mevastatina ou sinvastatina) com inibidores da polimerase ou da protease *in vitro* demonstrou que esta associação pode eliminar de forma eficaz o VHC nas culturas celulares. Para além disso, parece que as estatinas podem atrasar ou mesmo prevenir o desenvolvimento de resistência aos fármacos inibidores virais específicos. Estes resultados necessitam de investigação adicional. ^[91]

4.5.5 Terapêuticas profilácticas

Outra abordagem ao tratamento da infecção por VHC passa pela estimulação da resposta imune específica ao VHC. O objectivo da terapêutica com vacinação é a indução das respostas imunes específicas para o controle da replicação viral. ^[34]

Existem vários desafios no desenvolvimento de vacinas eficazes para o VHC. A diversidade existente entre os diferentes genótipos e o largo número de *quasi*-espécies nos indivíduos

infectados resultam na rápida selecção de mutantes virais capazes de escapar à resposta imune. Além disso, doentes com infecção VHC formam anticorpos que são geralmente ineficazes na eliminação do vírus. A eliminação espontânea viral na infecção aguda está associada a respostas celulares das células T CD4⁺ e CD8⁺. Assim uma vacina eficaz terá que incorporar as duas respostas celulares. Finalmente, a ausência de um modelo animal para reproduzir a infecção VHC crónica acrescenta um grande desafio ao desenvolvimento da mesma.^[91]

4.5.6 Investigação infrutífera

Amantadina

A amantadina é utilizada para o tratamento do vírus *Influenza*. Tem sido estudada no tratamento do VHC em monoterapia ou em associação. Existem vários estudos controversos relativamente à eficácia da amantadina. No estudo de Von Wagner *et al*, a conclusão alcançada foi que a amantadina na dose de 400 mg por dia combinada com PEG-IFN/ RVB não melhorou as taxas de respostas virológicas nos doentes com genótipo 1.^[96] Um estudo realizado na Alemanha que comparou a eficácia na RVS de PEG-IFN/ RVB/ *Placebo* e de PEG-IFN/ RVB /amantadina no tratamento de doentes *naïve* demonstrou existir uma RVS mais elevada (8%) com o regime que inclui a amantadina, mas a diferença estatística não foi significativa.^[34]

5. CONCLUSÕES

A infecção por VHC crónica permanece um desafio terapêutico na medicina contemporânea. Mesmo as terapêuticas actualmente recomendadas pelas directrizes internacionais permanecem em contínua investigação pois a erradicação do VHC não é alcançada em todos os doentes candidatos à terapêutica. Os doentes com genótipo 1 do VHC que representam a maioria, constituem o grupo com pior resposta aos fármacos e assim uma grande percentagem de doentes não consegue alcançar a cura. Diversas terapias investigacionais de novas classes farmacológicas estão a decorrer com o intuito de se alcançarem melhores respostas virológicas sustentadas. Estas investigações beneficiaram muito com os avanços terapêuticos no campo da infecção pelo VIH. Muitos dos novos fármacos investigados para o VHC pertencem a classes farmacológicas utilizadas no tratamento do VIH. Apesar de alguns resultados promissores, especialmente com os inibidores das proteases, nomeadamente o telaprevir, este ainda não foi aprovado para o tratamento do VHC. Além disso, os resultados dos diferentes estudos permitem concluir que esta classe farmacológica não irá substituir a actual terapêutica recomendada num futuro próximo. O que parece mais provável é que o telaprevir venha a ser incluído como adjuvante na terapêutica de primeira linha, isto devido às resistências encontradas a este fármaco e porque a terapia tripla parece alcançar melhores resultados sustentados.

O desenvolvimento de vacinas é dificultado pela grande diversidade viral apresentada pelo vírus. No entanto, abordagens preventivas continuam em investigação.

Finalmente, da revisão bibliográfica realizada conclui-se que apesar de existirem avanços terapêuticos desde há 25 anos na tentativa de erradicar a infecção pelo VHC, estes ainda não foram suficientes para responder ao objectivo geral do tratamento - a eliminação sustentada do vírus. Esta resposta ainda está longe de ser atingida. Daí a aposta na prevenção da transmissão sobretudo nos grupos de risco, alertando-os para o carácter silencioso, insidioso e progressivo desta infecção.

6. APÊNDICE

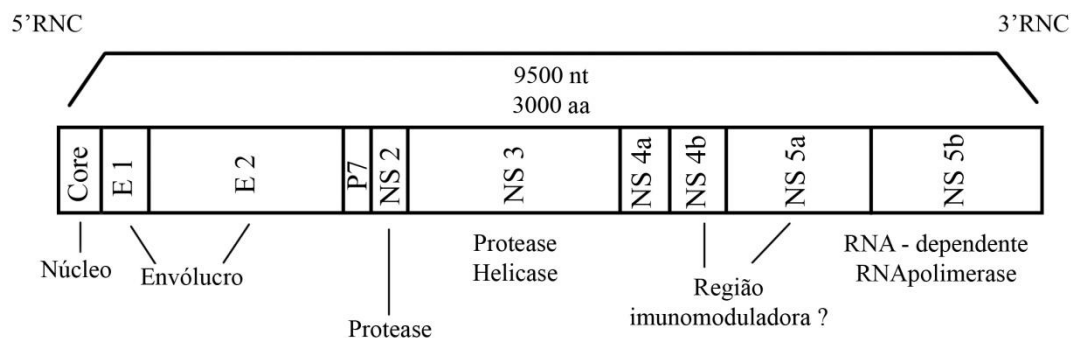


Figura I: Genoma do VHC e expressão das poliproteínas (Adaptada de Lauer *et al*)

O VHC é um vírus de cadeia simples de RNA constituído por 9,5 Kb e por duas regiões não codificadas (RNC) presentes nas extremidades 3' e 5'. O RNA codifica uma poliproteína de aproximadamente 3.011 aminoácidos, os quais são clivados por proteases virais e celulares. As proteínas estruturais incluem a proteína do *core* e duas proteínas do envelope (E1 e E2). Existem duas regiões hipervariáveis na proteína E2, denominadas regiões 1 e 2 de hipervariabilidade, que resultam da pressão selectiva dos anticorpos específicos para o VHC. A proteína E2 também possui um local de ligação para o CD81, presente na superfície dos hepatócitos e linfócitos B. As proteínas não-estruturais possuem funções de protease (NS2, NS3 e NS4), de helicase (NS3) e RNA polimerase dependente do RNA (NS5A). Esta proteína tem uma zona associada à resposta ao IFN α , intitulada de região determinante da sensibilidade ao interferão (RDSI). As funções de outras proteínas, como a p7, não estão tão bem caracterizadas. ^[3,19,20,21,22]

Tabela I: Distribuição geográfica e percentagem de RVS dos diferentes tipos de genótipos do VHC (Marinho *et al*)

Genótipos	Áreas mais prevalentes	Percentagem de RVS
1	EUA e Europa	40 a 50%
2	Índia e Austrália	70 a 80%
3	Índia e Austrália	70 a 80%
4	África	40-50%
5	África do Sul	70 %
6	Hong Kong e Vietname	50 a 70%

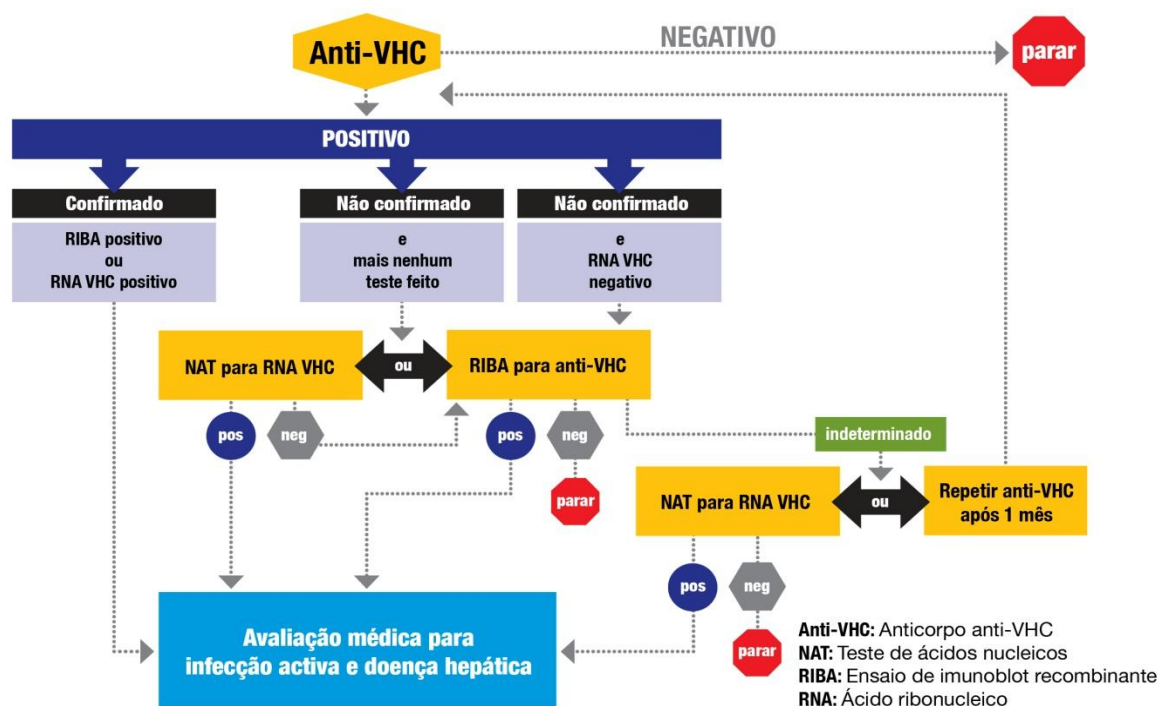


Figura II: Algoritmo diagnóstico para infecção por VHC (Adaptado de Alter *et al*)

O exame inicial de diagnóstico a ser utilizado é o teste ELISA (*electroimunoassay*), que detecta os anticorpos anti-VHC, que surgem 25 a 150 dias após exposição. Se o resultado anti-VHC é negativo não são necessários exames adicionais de diagnóstico, excepto nos indivíduos imunodeprimidos (doentes VIH positivos, doentes em diálise, doentes transplantados e doentes com crioglobulinemia mista). Neste grupo de doentes está recomendada a realização subsequente de detecção de RNA-VHC através de testes qualitativos. Se o resultado do teste ELISA é positivo deve-se proceder à confirmação do diagnóstico através da detecção de RNA-VHC no soro do doente. Existem dois tipos de testes para a determinação do RNA-VHC – testes qualitativos e testes quantitativos. Os testes qualitativos são mais sensíveis e portanto são considerados os testes de primeira linha para a confirmação do diagnóstico de infecção, assim como a determinação de uma RFT e da RVS. Os testes quantitativos determinam a quantidade dos níveis de RNA-VHC e tornam-se fundamentais para a monitorização da resposta durante o tratamento. Se RNA-VHC positivo, procede-se à avaliação médica para infecção activa e grau de doença hepática. Se RNA-VHC negativo, faz-se a técnica RIBA para distinguir infecção passada e resolvida de resultados falsos positivos no teste ELISA. Se RIBA negativo, o resultado do ELISA é falso positivo. Se RIBA positivo proceder à avaliação médica para infecção activa e grau de doença hepática. Se RIBA indeterminado, ou se repete o ELISA após 1 mês, ou se realiza testes de detecção para RNA-VHC. ^[35]

TABELA II: CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E ESTADIAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA							
		IAH		METAVIR			
Características histológicas		Severidade	Score	Severidade	Score		
Atividade necroinflamatória							
Necrose periportal incluindo necrose piecemeal e/ou necrose coalescente		Ausência	0	Ausência	0		
		Leve	1	Leve	1		
		Leve/Moderada	2	Moderada	2		
		Moderada	3	Severa	3		
		Severa	4	Necrose coalescente	Sim/não		
Necrose intralobular	Confluente	Ausência	0	Nenhuma ou leve	0		
		Focal	1			Moderada	1
		Zona 3 (alguma)	2			Grave	2
		Zona 3	3				
		(principalmente)	4				
		Zona 3 + NC (pouca)	5				
		Zona 3 + NC	6				
	Focal						
		Ausência	0				
		≤ 1 foco/campo	1				
		2 a 4 focos/campo	2				
		5 a 10 focos campo	3				
		> 10 focos /campo	4				
Inflamação portal		Ausência	0				
		Leve	1				
		Moderada	2				
		Moderada/acentuada	3				
		Acentuada	4				
		Total	0 a 18		A0 a A3 *		
Estadio de Fibrose							
Nenhuma Alguma fibrose portal Fibrose portal extensa Pouca fibrose confluyente Fibrose confluyente extensa Cirrose incompleta Cirrose Total			0		F0		
			1		F1		
			2		F1		
			3		F2		
			4		F3		
			5		F4		
			6		F4		
			6		4		

Adaptado de Dienstag JL, 2009

RESENHA HISTÓRICA DO VHC

1989 – Descoberta do vírus do VHC por um grupo de investigadores da *Chiron Corporation* e substituição da antiga classificação de hepatite não-A e não-B por Hepatite C;

1989 – Documentados os primeiros casos de sucesso terapêutico na infecção por VHC com o IFN;

1990 – Início do rastreio do VHC nos dadores de sangue com diminuição significativa da incidência de infecção nos receptores de transfusões sanguíneas;

1991 – Aprovação do IFN para o tratamento do VHC;

1998 – Introdução da RBV na terapêutica do VHC e criação do regime terapêutico combinado IFN/ RBV com aumento das taxas de RVS;

1999 – Desenvolvimento de testes de detecção molecular para o RNA-VHC;

2001 – Substituição do IFN por PEG-IFN, resultando na actual terapêutica de primeira linha para o tratamento da infecção por VHC.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Dienstag JL. (2009) Chronic Hepatitis. Harrison Medicina Interna. 17^a ed. McGraw Hill. Rio de Janeiro.
- [2] Lauer G., Walker B., (2001) Hepatitis C virus infection. N Eng J Med 345:41-51.
- [3] Major ME, Feinstone SM. (1997) The molecular virology of hepatitis C. Hepatology 25:1527-38.
- [4] Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. (1998) Hepatitis C viral Dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 282:103-7.
- [5] Farci, P, Alter, H, Govindarajan, S, et al. (1992) Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. Science 258:135-40.
- [6] Simmonds, P, Bukh, J, Combet, C, et al. (2005) Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 42:962-73.
- [7] Heintges, T, Wands, JR. (1997) Hepatitis C virus: Epidemiology and Transmission. Hepatology 3: 521-26
- [8] Garfein RS, Vlahov D, Galai N, et al. (1996) Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. Am J Public Health 86:655-61.
- [9] Aaron S, McMahon JM, Milano D, et al. (2008) Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence. Clin Infect Dis 47:931-4.
- [10] Terrault NA, 2002 Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. Hepatology 36:99-105.
- [11] Stroffolini, T, Lorenzoni, U, Menniti-Ippolito, F, et al. (2001) Hepatitis C virus infection in spouses: Sexual transmission or common exposure to the same risk factors?. Am J Gastroenterol 96:3138-41
- [12] Ohto, H, Terazawa, S, Sasaki, N, et al. (1994) Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl J Med 330:744-50.
- [13] Alter, MJ. (2008) Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. J Hepatol 48:2-8.
- [14] Alter MJ, Mast, EE. (1994) The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin North Am 23:437-55.
- [15] Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, e tal. (2000) Analysis of successful imune responses in persons infected with hepatitis C vius. J Exp Med; 191: 1499-512

- [16] González-Peralta, RP, Qian, K, She, YS, et al. (1996) Clinical implications of viral quasispecies in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 49:242-7.
- [17] Farci, P, Shimoda, A, Coiana, A, et al. (2000) The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 288:339-44.
- [18] Hoofnagle JH, Seeff LB. (2006) Peginterferão e Ribavirina for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 355: 2444-50
- [19] Soares FMR, Mendonça P. (2007) Diagnóstico laboratorial da Hepatite C. *Bioanálise* 4:40-50
- [20] Spiegel, BM, Younossi, ZM, Hays, RD, Revicki, D. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 41:790-800.
- [21] Janeiro N. (2009) Infecção por vírus da Hepatite C. *Rev-Fac-Med-Lisboa* 14: 191-92
- [22] Poynard, T, Bedossa, P, Opolon, P. (1997) Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINICIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 349:825-32.
- [23] Fattovich, G, Giustina, G, Degos, F, et al. (1997) Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112:463-72.
- [24] Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. (2007) Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*; 16: 65-73.
- [25] Takahashi, M, Yamada, G, Miyamoto, R, et al. (1993) Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 88:240-3.
- [26] Alter J, Kuhnert L, Finelli L (2003) Guidelines for Laboratory Testing and Result of Antibody to Hepatitis Virus. *CDC/MMWR* 1-16
- [27] Armstrong, GL, Wasley, A, Simard, EP, et al. (2006) The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 144:705-14.
- [28] Ribeiro C. (2007) Epidemiologia e história natural da infecção por VHC. *Rev-Fac-Med-Lisboa* 12: 323-25
- [29] McHutchison JG, Bacon BR. (2005) Chronic hepatitis C: an age wave of disease burden. *Am J Manag Care* 11: 286-95.
- [30] Marinho R, Gíria J, Ferreira P et al. (2000) Aspectos epidemiológicos da Hepatite C em Portugal. *J Port Gastreenterol* 7: 72-9.
- [31] Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. (1999) The prevalence of hepatitis C vírus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 341:556-62.

- [32] Wasley A, Grytdal, S Gallagher, K.(2008) Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2006. MMWR Surveill Summ 57:1-24.
- [33] Ghany, MG, Strader, DB, Thomas, DL, Seeff, LB. (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 49:1335-65.
- [34] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. (2006) Treating viral Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. Gut 55: 1350–59.
- [35] CDC (2001) *National Hepatitis C Prevention Strategy*. A Comprehensive Strategy for the Prevention and Control of Hepatitis C Virus Infection and its Consequences 1:19
- [36] Dienstag JL, Mchutchison JG. (2006) American Gastroenterological Association Technical Review on The Management of Hepatitis C. Gastroenterology 130:231-64
- [37] NIH Consensus Statement (2002) Management of Hepatitis C.
- [38] Marinho R, Serejo F, Velosa J, Moura CM. (2007) Utilidade da elastografia hepática transitória na cirrose hepática. GE-J-Port-Gastreterol 14:16-21
- [39] Serejo F, Marinho R, Velosa J, Costa A, Moura CM. (2007) Elastografia hepática transitória: um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite crónica. GE-J-Port-Gastreterol 14:6-7
- [40] Strader B D, Wright T, Thomas L D, Seeff B L. (2004) Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C; AASLD Practice guidelines. Hepatology 39:1141-71
- [41] Chopra S, Di Bisceglie A M, Bonis P AL. (2010) Treatment of chronic hepatitis C virus infection: Recommendations for adults.
- [42] Shiffman, ML. (2001) Pegylated interferons: what role will they play in the treatment of chronic hepatitis C?. Curr Gastroenterol Rep 3:30-7.
- [43] Zeuzem, S. (1999) Clinical implications of hepatitis C viral kinetics. J Hepatol 31 1:61-4.
- [44] Lindsay, KL. (1997) Therapy of hepatitis C: Overview. Hepatology 26: 71-77.
- [45] Shiffman, ML. (2001) Pegylated interferons: what role will they play in the treatment of chronic hepatitis C? Curr Gastroenterol Rep 3: 30-7
- [46] Zeuzem, S, Schmidt, JM, Lee, JH, et al. (1996) Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. Hepatology 23:366-71.
- [47] Zeuzem, S, Herrmann, E, Lee, JH, et al. (2001) Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a. Gastroenterology 120:1438-47.
- [48] Crotty, S, Maag, D, Arnold, JJ, et al. (2000) The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. Nat Med 6:1375-9.

- [49] Brok, J, Gluud, LL, Gluud, C. (2006) Ribavirin Monotherapy for Chronic Hepatitis C Infection: A Cochrane Hepato-Biliary Group Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Gastroenterol* 101:842-7
- [50] Reichard, O, Schvarcz, R, Weiland, O. (1997) Therapy of hepatitis C: Alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 26:108-111.
- [51] Di Bisceglie, AM, Conjeevaram, HS, Fried, MW, et al. (1995) Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*; 123:897-903.
- [52] Pawlotsky, JM, Dahari, H, Neumann, AU, et al. (2004) Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 126:703-14.
- [53] Bodenheimer, H, Lindsay, KL, Davis, GL, et al. (1997) Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A multicenter trial. *Hepatology* 26:473-7.
- [54] Zeuzem S, Berg T, Moeller B, et al. (2009) Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 16: 75-90
- [55] Roberts SK, Weltman M D, Crawford D, et al, the Chariot Study Group. (2009) Impact of High-Dose Peginterferon Alfa-2A on Virological Response Rates in Patients with Hepatitis C Genotype 1: a Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 50: 1045-55.
- [56] Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang C, et al. (2008) Rapid Virological Response and Treatment Duration for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients: A Randomized Trial. *Hepatology* 47: 1884-93
- [57] Marques N, Serra JE, Alves H, Coelho F, Cunha JG, Silvestre AM. (2007) Caracterização da resposta virológica sustentada na terapêutica da hepatite C Crónica pela avaliação à 4ª semana. *GE-J-Port-Gastroenterol* 14: 228-32
- [58] Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa k, Kiyosawa K, Tanaka E, and the Nagano Interferon Treatment Research Group*. (2008) Pretreatment Prediction of Virological Response to Peginterferon Plus Ribavirin Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C, Using Viral and Host Factors: Some Concerns. *Hepatology* 48:1753-60
- [59] Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Agostinacchio E, Sogari F, Scotto G, Vinelli F, Ricci G, Romano M, CarrettaV, PetruzzellisD, Andriulli A. (2009) Determinants of Relapse After a Short (12 Weeks) Course of Antiviral Therapy and Re-Treatment Efficacy of a

Prolonged Course in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*: 49:358-63

[60] Bacon B, Shiffman M, Mendes F, Ghalib R, Hassanein T, Morelli G, Joshi S, Rothstein K, Kwo P, Gitlin N. (2009) Retreating Chronic Hepatitis C with Daily Interferon Alfacon-1/Ribavirin After Nonresponse to Pegylated Interferon/Ribavirin: DIRECT Results. *Hepatology* 49: 1838- 46

[61] Cheng, SJ, Bonis, PA, Lau, J, et al. (2001) Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: A meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 33:231-9.

[62] Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, Deltenre P, Canva-Delcambre V, et al. (2009) Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 50:1341-9

[63] Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. (2004) Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases levels. *Gastroenterology* 127: 1724-32

[64] Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, Deltenre P, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Louvet A, Roudot-Thoraval F, Mathurin P. (2009) Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 50:1351-9

[65] Janeiro N. (2007) Hepatite C: qual o prognóstico se houver co-infecção por outros vírus?. *Rev-Fac-Med-Lisboa* 12: 328-39

[66] Terrault NA, Berenguer M. (2006) Treating Hepatitis C Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 12: 1192-204

[67] Russo MW, Galanko J, Beavers K, et al. (2004) Patient and graft survival in hepatitis C recipients after adult living donor liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 10: 340-6.

[68] Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, et al. (2005) Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* 5: 549-57.

[69] Gordon FD, Poterucha JJ, Germer J, et al. (1997) Relationship between hepatitis C genotype and severity of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 63:1419-23.

- [70] Charlton M, Seaberg E. (1999) Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg* 5:107-14.
- [71] Gane, EJ, Portmann, BC, Naoumov, N, et al. (1996) Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 334:815-20.
- [72] Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. (1998) Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28:823-30.
- [73] Araya, V, Rakela, J, Wright, T. (1997) Hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*; 112:575-82.
- [74] Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. (1994) The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20:1137-43.
- [75] Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. (2007) A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* 13:975-83.
- [76] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC. (2006) Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 43:492-9.
- [77] Gawrieh S, Papouchado BG, Burgart LJ, et al. (2005) Early hepatic stellate cell activation predicts severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 11:1207-13.
- [78] Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. (2002) A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 8:350-5.
- [79] Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. (2005) Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 5:118-24.
- [80] Wright T, Combs C, Kim M, et al. (1994) Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 20:773-9.
- [81] Gane EJ, Tibbs CJ, Ramage JK, et al. (1995) Ribavirin therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. *Transpl Int* 8:61-4.
- [82] Lavezzo B, Franchello A, Smedile A, et al. (2002) Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: Efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol* 37:247-52.

- [83] Toniutto, P, Fabris C, Fumo E, Apollonio L, et al. (2005) Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: Comparison of tolerability and efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 20:577-82.
- [84] Consensus conference. (2002) Treatment of hepatitis C
- [85] Hoofnagle JH. (2009) A step forward in therapy for hepatitis C. *NEJM*; 4. Editorial
- [86] Neuman AU, Pianko S, Zeuzem S et al. (2009) Positive and Negative prediction of sustained virologic response at weeks 2 and 4 of treatment with albinterferon alfa-2b or peginterferon alfa-2a in treatment-naïve patients with genotype 1, chronic hepatitis C. *J Hepatol* 51: 21 – 8
- [87] Nelson DR, Rustgi V, Balan V, et al. (2009) Safety and antiviral activity of albinterferon alfa-2b in prior interferon nonresponders with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 212-8
- [88] Pockros, PJ, Pessoa, MG, Diago, M, et al. (2004) Combination of levovirin (LVV) and peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys®) fails to generate a virological response comparable to ribavirin (RBV, Copegus®) and peginterferon alfa-2a (40 kD) in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 40: 391-8.
- [89] Benhamou Y, Afdhal N H, Nelson D R, Shiffman M L, Halliman D G, Heise J, Chun E, Pockros P J. (2009) A Phase III Study of the Safety and Efficacy of Virmidine Versus Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C: ViSER1 Results. *Hepatology* 50: 717-26
- [90] Lawitz, E, Muir, AJ, Poordad, F, et al. (2008) Treatment week 24 results of weight-based taribavirin versus weight-based ribavirin, both with peginterferon alfa-2b, in naïve chronic hepatitis C, genotype 1 patients. *Hepatology* 48:433-42.
- [91] Sharma SD (2010) Hepatitis C virus: Molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res* 131: 17-34
- [92] Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, et al for the PROVE2 Study Team. (2009) Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirina for Chronic HVC Infection. *N Engl J Med* 360: 1839-49
- [93] McCown MF, Rajyaguru S, Lepogam S, et al. (2008) The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside polymerase or protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 1604-7

- [94] Gane EJ, Rodriguez-Torrez M, Nelson DR, et al. (2008) Antiviral activity of HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 in HCV genotype 2 and 3 prior nonresponders. *Hepatology* 48:1024-9
- [95] McGovern B H, Dayyeh B K, Chung R T.(2008) Avoiding Therapeutic Pitfalls: The Rational Use of Specifically Targeted Agents Against Hepatitis C Infection. *Hepatology* 48: 1700-12
- [96] Von Wagner M, Hofmann W P, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S. (2008) Placebo-Controlled Trial of 400 mg Amantadine Combined with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 48 Weeks in Chronic Hepatitis C Virus-1 Infection. *Hepatology* 48: 1404-11