

Ana Maria Oliveira Cunha

Novas Abordagens Terapêuticas da Hepatite C no Doente Renal

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

ORIENTADORA: Prof. Doutora Idalina
Maria Almeida Brandão de Melo Beirão

Professora auxiliar convidada do MIM –
ICBAS, Regente de Semiologia Médica e
Cirúrgica I e II
Assistente Hospitalar Graduada de
Nefrologia

AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge
Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

Resumo

A infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) está associada a inúmeras manifestações extra-hepáticas, nomeadamente renais. O envolvimento renal é mais comumente glomerular e pode levar à doença renal crónica terminal. Adicionalmente, os doentes renais crónicos em diálise têm um risco aumentado para a exposição ao VHC. Nos transplantados renais, a infeção pelo VHC associa-se a efeitos negativos na sobrevivência do enxerto renal.

A terapêutica antivírica inicial da infeção pelo VHC foi o interferão-alfa, com sucessivos incrementos (determinação de dose, peguilação, adição de ribavirina). Em 2011, surgiram os primeiros antivíricos de ação direta que conjuntamente com o Peg-interferão-alfa e ribavirina, aumentaram as taxas de resposta virológica sustentada. Em 2014, começou uma era livre de interferão-alfa com taxas de resposta virológica sustentada superiores a 90% com a aplicação dos novos antivíricos.

Apesar dos bons resultados, a sua utilização permanece controversa em grupos particulares de doentes, como doentes renais crónicos em diálise e candidatos a transplante renal. O número de estudos que exploram as novas opções terapêuticas no tratamento de doentes renais é limitado, especialmente nos estadios 4 e 5.

A utilização destes fármacos é premente nestes grupos particulares de doentes, face aos bons resultados obtidos noutros doentes e, portanto, mantém-se a pesquisa destas novas estratégias terapêuticas de forma a conhecer as características, as interações medicamentosas, a segurança e a eficácia esperada de cada um.

Este trabalho tem como objetivos abordar a doença renal secundária ao VHC, o impacto da infeção pelo VHC nos doentes com insuficiência renal, o tratamento da nefropatia associada ao VHC e as terapêuticas antivíricas para o VHC, em particular os antivíricos de ação direta, potenciais benefícios, limitações e considerações de segurança e eficácia das novas terapêuticas nos diversos estadios de doença renal.

O trabalho baseia-se na pesquisa de artigos científicos nas bases de dados PubMed e Clinical Key, com seleção e análise dos artigos científicos publicados relativos ao tema.

Palavras-chave: “hepatite C”, “doença renal”, “doença renal crónica”, “doença renal terminal”, “crioglobulinemia”, “glomerulonefrite”, “antivíricos de ação direta”.

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is associated to numerous extrahepatic manifestations, namely of the kidneys. Renal involvement is most commonly glomerular and may lead to chronic kidney disease. Additionally, renal patients on haemodialysis have an increased risk of exposure to HCV and, in kidney transplantation recipients, HCV infection is associated to negative effects on the survival of renal graft.

The first therapy for HCV infection was alpha-interferon, which suffered successive improvements (dose determination, pegylation, addition of ribavirin). In 2011, the first direct acting antiviral agents appeared, and together with Peg-alpha-interferon and ribavirin, improved sustained virological response rates. In 2014, an alpha-interferon free era began; the application of new antiviral brought on a sustained virological response rates of above 90%.

Despite the good results, its use remains controversial in particular patient groups which include chronic kidney disease patients on dialysis and kidney transplant candidates. The number of studies that explore new therapeutic options in the treatment of renal patients is limited, especially those in chronic renal disease stage 4 and 5.

The use of these drugs is urgently needed in these particular patient groups, face the good results obtained in general. Therefore, the research on these new therapeutic strategies is still being performed in order to know about the characteristics, drug interactions, safety and the expected effectiveness of each one.

This study aims to address kidney disease related to HCV, the impact of HCV infection in patients with impaired renal function, treatment of nephropathy associated to the HCV and antiviral therapies for HCV, particularly direct action antivirals. It also wishes to report the potential benefits, limitations and safety considerations and effectiveness of new therapies in the different stages of renal disease.

The study is based on research of scientific articles in PubMed and Clinical Key databases, through the selection and analysis of scientific articles published on this area.

Keywords: “hepatitis C”, “renal disease”, “chronic kidney disease”, “end-stage renal disease”, “cryoglobulinemia”, “glomerulonephritis”, “direct acting antivirals”.

Agradecimentos

O meu mais sincero agradecimento é dedicado à minha orientadora e Professora, Doutora Idalina Beirão, pelo incentivo, disponibilidade, orientação e confiança em mim depositada. Agradeço também todos os conhecimentos que me transmitiu que foram e serão importantes na minha formação tanto pessoal como profissional.

À minha Mãe, pelo amor, pela educação e por todas as oportunidades que sempre me proporcionou. Obrigada pelo apoio incondicional.

À minha Avó, por me inculcar valores essenciais de honestidade, solidariedade, respeito, verdade, entre outros que orientam a minha vida.

Ao meu Pai e restante família, pelo apoio demonstrado em todas as etapas deste trabalho.

Ao Diogo, pelo incentivo, apoio e carinho.

Aos meus amigos, pela força e apoio, durante esta etapa.

Índice

Abreviaturas	1
1. Introdução	2
2. Doença Renal	4
Patogénese da Doença Renal relacionada com o Vírus da Hepatite C.....	4
2.1 Doença Glomerular	5
Glomerulonefrite crioglobulinémica.....	6
Glomerulonefrite Membranoproliferativa sem crioglobulinemia	7
2.2 Insuficiência Renal e Vírus da Hepatite C	7
Avaliação do Vírus da Hepatite C em doentes com Doença Renal.....	9
História Natural da Hepatite C nos doentes com Doença Renal	10
3. Tratamento	11
3.1 Tratamento da Hepatite C	11
Quem deve ser tratado?	12
Fármacos Antivíricos	13
3.2 Tratamento da Nefropatia	15
Agentes Antivíricos.....	15
Agentes Imunossupressores.....	16
Plasmaferese.....	18
Potenciais Terapias Futuras	18
3.3 Limitações do Plano Terapêutico	19
3.3.1 Insuficiência Renal	19
Segurança e Eficácia dos Fármacos Antivíricos	19
Interferão e Ribavirina	19
Antivíricos de Ação Direta	20
Seleção do regime de acordo com a função renal	24
3.3.2 Transplante Renal	26
Conclusão e Perspetivas Futuras	29
Referências Bibliográficas	30
Anexo	50

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática do genoma do RNA do VHC 2

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação e características clínicas da composição dos diferentes tipos de crioglobulinemias de acordo com a classificação de Brouet 6

Tabela 2: Principais alvos da intervenção terapêutica dos novos AAD, mediados pela inibição de proteínas não estruturais, NS3/4A, NS5A e NS5B 12

Tabela 3: Recomendações da terapêutica 13

Tabela 4: Ajustes de dose necessários para doentes com insuficiência renal. 25

Tabela 5: Ajustes de dose necessários dos AAD para doentes com insuficiência renal 26

Tabela 6: Interações farmacológicas entre os AAD e imunossupressores 28

Abreviaturas

AAV: Antivíricos de ação direta
AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*
ALT: Alanina aminotransferase
APRI: Índice de aspartato amino transaminase:plaquetas
AUC: Área sob a curva
CDC: *Centers for Disease Control and Prevention of the US*
CHC: Carcinoma hepatocelular
CM: Crioglobulinemia mista
DRC: Doença renal crônica
DRT: Doença renal terminal
EASL: *European Association for the Study of the Liver*
FDA: *Food and Drug Administration*
FR: Factor anti-reumatóide
G: Genótipo
GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal
GNMP: Glomerulonefrite membranoproliferativa
IFN: Interferão humano
Ig: Imunoglobulina
IL-2: Interleucina 2
IR: Insuficiência Renal
KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
Peg-IFN: Interferão peguilhado
RBV: Ribavirina
RNA: Ácido ribonucleico
SVR: Resposta virológica sustentada
TFG: Taxa de filtração glomerular
TLR: Recetores tipo-Toll
TSR: Terapêutica de substituição renal
VHB: Vírus da hepatite B
VHC: Vírus da hepatite C
VIH: Vírus da imunodeficiência humana

1. Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) afeta mais de 185 milhões de pessoas a nível mundial e as regiões do globo mais afetadas são a Ásia Central e Oriental, Norte de África/Médio Oriente, com prevalências estimadas superiores a 3,5%(1,2,3). Na Europa, o VHC infeta cerca de 9 milhões de pessoas e é responsável pela morte de 86.000 indivíduos/ano(2). Em Portugal, desconhece-se a verdadeira prevalência da hepatite, mas estima-se que existirão cerca de 100.000 a 150.000 doentes infetados pelo VHC, dos quais, assume-se que 30% estejam diagnosticados(3).

O VHC é um vírus de cadeia simples de ácido ribonucleico (RNA), que pertence à família *Flaviviridae*, com grande variabilidade genética. Atualmente, conhecem-se 6 genótipos virais com diversos subtipos: 1 (1a, 1b, 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a, 3b), 4, 5 (5a) e 6 (4,5). A determinação do genótipo (G) do VHC é de importância clínica fulcral, pois determina a probabilidade de resposta, o tipo de tratamento e sua duração, bem como a dose de ribavirina (RBV) a utilizar(2). À semelhança dos outros países, o G1 é o genótipo mais prevalente em Portugal (presente em 60% dos doentes), seguido do G3 (presente em 25% dos doentes)(3).

O genoma do VHC é constituído por, aproximadamente, 9.600 nucleótidos que codificam um precursor polipeptídico com cerca de 3.011 aminoácidos que, pela ação 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)(6,7).

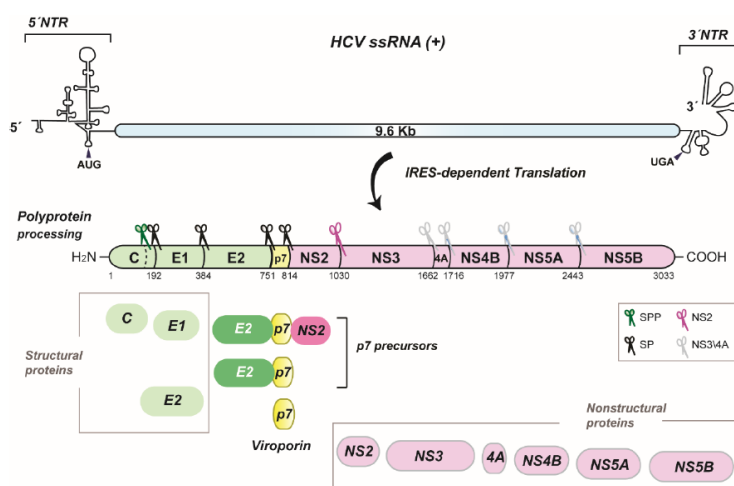


Figura 1: Representação esquemática do genoma do RNA do VHC. As proteínas não estruturais estão representadas a cor rosa, p7 a amarelo e proteínas estruturais a verde. As proteases celulares e virais responsáveis pela clivagem polipeptídica são representadas por uma tesoura e especificado na caixa(6).

O VHC transmite-se por via parentérica. A transmissão sexual, vertical mãe-filho e percutânea representam formas raras de transmissão do vírus(2). Na fase aguda da infecção, a maioria dos doentes mantém-se assintomática e não diagnosticados. Em 54-86% dos doentes adultos há evolução para cronicidade(8) e a erradicação espontânea do VHC é rara. A doença pode progredir com lesão hepatocelular e cirrose hepática. Esta afeta 15-51% dos doentes com hepatite C crónica num determinado momento da sua vida, progride durante várias décadas e é influenciada por diversos fatores como consumo de álcool, diabetes, idade avançada, coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou outros vírus hepatotrópicos(9). Pelo seu potencial oncogénico, o VHC está associado a 25-30% dos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) a nível mundial. Em 80% dos casos, o CHC desenvolve-se em doentes cirróticos, principalmente naqueles com fibrose avançada(8,9).

Além da doença hepática, a infecção crónica pelo VHC é responsável por manifestações extra-hepáticas que incluem manifestações renais, neurológicas, cutâneas (líquen plano, psoríase, eritema nodoso, porfíria cutânea tarda), reumatológicas (artrite, síndrome Sjogren), tiroidite, distúrbios linfoproliferativos, diabetes *mellitus* tipo II, entre outras(10,11). Cerca de 40% dos doentes infetados pelo VHC apresentam pelo menos uma manifestação extra-hepática(12).

2. Doença Renal

O VHC é um vírus hepatotrófico e linfotrófico que, além da doença hepática, pode estar associado a distúrbios linfoproliferativos e imunológicos de vários órgãos, incluindo o rim(13). Os doentes VHC positivos têm maior risco de desenvolver doença renal crónica (DRC) e doença renal terminal (DRT) do que os doentes seronegativos(14–16). Adicionalmente, nos doentes com DRC, a infeção por VHC aumenta o risco de progressão para DRT(17).

Patogénese da Doença Renal relacionada com o Vírus da Hepatite C

O parênquima renal expressa recetores CD81 e SR-B1 que permitem a ligação do VHC à superfície celular e a sua endocitose(18). O RNA VHC e proteínas relacionadas foram identificadas nas células mesangiais, células epiteliais tubulares e células endoteliais dos capilares glomerulares e tubulares(19,20). A presença destes depósitos no mesângio foi associada a níveis elevados de proteinúria, refletindo, possivelmente, a lesão mesangial direta pelo VHC(20).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lesão renal pelo VHC não estão completamente esclarecidos. Um destes mecanismos é a resposta sistémica imune mediada pelas crioglobulinas(21), proteínas séricas que precipitam reversivelmente a 4°C. O VHC é conhecido por ser a causa de 80-90% de crioglobulinemia mista (CM). O mecanismo fisiopatológico da CM associado ao VHC envolve, provavelmente, a interação E2-CD81. A proteína E2 do VHC interage com o recetor celular CD81 necessário para a infeção de hepatócitos. Este recetor também é expresso pelos linfócitos B, onde a interação E2-CD81 conduz à proliferação de anticorpos monoclonais pelos linfócitos B e eventual produção de crioglobulinas mistas, compostas, principalmente por imunoglobulina (Ig) policlonal, IgG ou IgM, ligado a outra Ig que age como um fator anti-reumatóide (FR)(22,23). Foi sugerido que a nefrotoxicidade associada às crioglobulinas possa ser devida à afinidade do IgM-k-FR para a fibronectina celular presente na matriz mesangial(23).

A lesão endotelial pode dever-se à atividade citopática do vírus(21). As crioglobulinas podem desencadear endotelite através da ação de anticorpo anti-endotelial com ativação do complemento que, por sua vez, pode conduzir à sobreexpressão de VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular 1) e subsequente agregação plaquetária(18). A vasculite crioglobulinémica é uma vasculite sistémica de pequenos vasos em que os

complexos imunes, compostos por FR, IgG, RNA VHC e complemento são depositados na superfície endotelial. Contrariamente ao observado na vasculite cutânea, o RNA VHC não é o componente predominante nos complexos imunes das lesões renais(21).

Os recetores tipo-Toll (TLR) também podem ter um papel na lesão renal associada ao VHC(24). Observou-se um aumento da expressão de TLR3 nas células mesangiais dos doentes com glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) VHC positivos comparativamente aos doentes VHC negativos, o que sugere uma associação entre TLR3 e a doença glomerular associada ao VHC(25).

O VHC pode causar lesão tubular direta. Este facto é suportado por estudos que mostram uma doença intersticial mais grave nos doentes com nefropatia membranosa associada ao VHC do que nos casos de nefropatia membranosa sem VHC e pela identificação do VHC nas células epiteliais tubulares(26).

Mecanismos não imunológicos também contribuem para a lesão renal. Doentes VHC positivos, com e sem cirrose, têm hiperinsulinemia em jejum, resistência à insulina e maior prevalência da diabetes *mellitus*(27).

2.1 Doença Glomerular

Além da glomerulonefrite associada à CM(13,21,28), foram descritas a GNMP, a nefropatia membranosa, a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), a glomerulonefrite fibrilar, a glomerulopatia imunotactóide e a glomerulonefrite mesangioproliferativa(21,28). Foram ainda reportados casos associados ao VHC de nefropatia por IgA, glomerulonefrite rapidamente progressiva e microangiopatia trombótica renal(21,28).

A nefropatia associada ao VHC pode manifestar-se por proteinúria, hematória, hipertensão, síndrome nefrítico ou nefrótico(29). A glomerulopatia pode ser subclínica, principalmente, nos transplantados hepáticos por infeção crónica por VHC, nos quais estas manifestações devem ser ativamente pesquisadas(30). Na presença de proteinúria, insuficiência renal (IR) ou crioglobulinemia a biópsia renal está indicada(28).

A crioglobulinemia é, classicamente, agrupada em 3 tipos, segundo a classificação de Brouet (tabela 1)(31).

Tabela 1: Classificação e características clínicas da composição dos diferentes tipos de crioglobulinemias de acordo com a classificação de Brouet(32).

Tipo	Composição	Clínica
Crioglobulinemia tipo I	Ig monoclonal (IgG, IgM ou IgA)	Distúrbios linfoproliferativos
Crioglobulinemia tipo II	IgM monoclonal (ou IgG ou IgA) com atividade de FR e Ig policlonal (maioria IgG)	Infeções (frequentemente VHC), distúrbios autoimunes, linfoproliferativos ou idiopático
Crioglobulinemia tipo III	IgM policlonal (ou IgG ou IgA) com atividade de FR e Ig policlonal (maioria IgG)	Infeções (frequentemente VHC), distúrbios autoimunes, linfoproliferativos ou idiopático

Quando avaliada, a frequência relativa dos 3 tipos de crioglobulinemias foi de 6%, 62% e 32% nos tipos I, II e III, respetivamente(33). Na CM, 80-90% dos casos foram associados ao VHC(21). Este vírus foi associado à crioglobulinemia tipo II e, em menor grau, à crioglobulinemia tipo III(11). Importa salientar que apenas 10-15% dos doentes com VHC desenvolvem CM(34) e destes, apenas 5-20% apresenta clínica evidente de CM(35).

Glomerulonefrite crioglobulinémica

A doença renal afeta um terço dos doentes com crioglobulinemia, constituindo um fator de mau prognóstico(36,37). O atingimento renal está presente em 20% dos casos no momento do diagnóstico da CM, e em 35-60% durante a evolução, geralmente nos primeiros anos(38). Pode manifestar-se por anormalidades urinárias assintomáticas, síndrome nefrítica (20-25%) ou síndrome nefrótica (20%), com evolução variável para DRT e necessidade de terapêutica de substituição renal (TSR) em 10% dos casos(28,37,38). Em 5% dos casos, regista-se insuficiência renal aguda oligúrica(39). A hipertensão arterial afeta 80% dos doentes(21). Os níveis séricos de complemento C4 e C1q são geralmente muito baixos, enquanto os níveis de C3 estão apenas ligeiramente diminuídos e, na maioria dos doentes, o FR é positivo(28,40). Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) estão aumentados em 70% dos doentes(38). Geralmente, as manifestações extra-renais de vasculite crioglobulinémica mista precedem as manifestações renais, mas em 29% dos casos por ano, o envolvimento renal e extra-renal é concomitante(21,41).

O padrão histopatológico renal típico é a GNMP, com expansão da matriz mesangial, acumulação intracapilar de material eosinofílico e membrana basal com duplos contornos, com interposição de monócitos entre a membrana basal e o endotélio(39). Os crescentes extracapilares são raros(42). Em 30% dos casos, observa-se vasculite

das pequenas artérias renais e a infiltração de macrófagos é comparativamente maior do que em outras formas de glomerulonefrite proliferativa(43). São mais específicos de doença induzida pelas crioglobulinas os trombos intraluminais de crioglobulinas precipitadas (microscopia ótica) e a deposição difusa de IgM, IgG e C3 nas ansas capilares (imunofluorescência). Os depósitos subepiteliais são raros devido ao tamanho das crioglobulinas que as impede de passar a membrana basal glomerular e entrar no espaço subepitelial(44). Ao contrário do observado na vasculite cutânea, o RNA VHC não é proeminente nos complexos imunes das lesões renais(21).

Glomerulonefrite Membranoproliferativa sem crioglobulinemia

A GNMP sem crioglobulinemia ocorre em cerca de 25% dos casos de glomerulonefrite associada à infecção pelo VHC(21). Nestes casos, os complexos imunes podem depositar-se diretamente nas estruturas glomerulares, sem a coexistência de CM tipo II com o fator reumatóide monoclonal IgM, idêntica à glomerulonefrite de complexos imunes associada ao vírus da hepatite B (VHB)(21,45). A apresentação histológica é semelhante à GNMP crioglobulinêmica, com exceção dos trombos capilares e da deposição difusa de IgM nas ansas capilares(21,29,37). A associação da infecção pelo VHC com o tipo GNMP I não crioglobulinêmica é controversa, dado que a maioria destes doentes desenvolveram subsequentemente crioglobulinas doseáveis, embora não necessariamente associadas a manifestações extra-renais de crioglobulinemia(46–49).

2.2 Insuficiência Renal e Vírus da Hepatite C

A prevalência da infecção pelo VHC em hemodialisados é de 13,5%, significativamente maior que na população geral, que é de, aproximadamente, 3%(65,66).

São fatores de risco para infecção pelo VHC, o número de transfusões, o tempo e o tipo de diálise, a prevalência da infecção pelo VHC e o não cumprimento das medidas de precauções universais na Unidade de Diálise(51,52). A prevalência de anticorpos anti-VHC aumenta com o número de unidades de produtos sanguíneos recebidos(53–55), embora este risco tenha vindo a diminuir pelo rastreio dos produtos sanguíneos para os anticorpos anti-VHC e pela introdução da eritropoietina(56–58).

O risco de seroconversão pelo VHC aumenta consideravelmente após uma década de hemodiálise(54,59). Os doentes em diálise peritoneal, pela menor necessidade de

transfusões, ausência de acesso vascular e de circuito extracorporal e a existência de um ambiente isolado têm um menor risco de infecção pelo VHC, quando comparados com os doentes em hemodiálise(60,61). A duração da diálise peritoneal não parece ser um fator de risco para a aquisição da infecção pelo VHC(62). A prevalência de anticorpos anti-VHC é também menor nos doentes que realizam hemodiálise domiciliar(61).

A incidência do VHC está diretamente relacionada com a prevalência da infecção por VHC na unidade de hemodiálise(57). Um estudo da Sociedade Portuguesa de Nefrologia mostrou que em Unidades com prevalências de doentes infetados com VHC inferiores a 19%, a incidência anual de seroconversão pelo anti-VHC foi de 2,5%, enquanto que nas Unidades com prevalência superior a 60%, a incidência anual de seroconversão foi de 35,3%(57).

O aumento do risco de infecção pelo VHC nos doentes em hemodiálise deve-se, pelo menos em parte, à infecção nosocomial(63,64). Embora alguns estudos tenham demonstrado uma redução na transmissão do VHC nas Unidades de Diálise com o uso de máquinas dedicadas e áreas isoladas para os doentes anti-VHC positivos(52,57,65), outros concluem que as medidas de precaução universais são suficientes e que não é necessário a separação do equipamento(66). Por outro lado, constatou-se que o isolamento pode aumentar o risco de superinfecção nos doentes originalmente infetados com apenas uma estirpe. Infecção com dois ou mais genótipos diferentes foi observada em doentes em hemodiálise e em doentes referenciados para transplante renal(67). As *guidelines* do *Centers for Disease Control and Prevention of the US* (CDC) e da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) não recomendam a utilização de máquinas dedicadas, o isolamento dos doentes, ou a proibição da reutilização do dialisador nos doentes VHC em hemodiálise(68,69), mas salientam a importância do rigoroso cumprimento das precauções universais, do cuidado com a higiene e esterilização das máquinas de hemodiálise(66,68,69).

Todos os doentes em hemodiálise devem ser rastreados para o anticorpo anti-VHC quando iniciam a diálise ou quando são transferidos para outra unidade(70). Subsequentemente, os doentes anti-VHC negativos devem ser testados para o anticorpo anti-VHC a cada 6 a 12 meses(71). Doentes com níveis séricos de aminotransferases anormais sem explicação ou expostos devem ser testados(72). A presença de heparina na amostra pode levar a resultados falsos-positivos por PCR para o VHC(73), pelo que a KDIGO recomenda a colheita de sangue de uma veia periférica antes da sessão de hemodiálise(96, 99).

Avaliação do Vírus da Hepatite C em doentes com Doença Renal

Transaminases séricas: Usualmente, a infeção pelo VHC aumenta a ALT sérica(72). No entanto, os níveis de transaminases tendem a estar abaixo dos valores de referência nos doentes em diálise e esta redução parece preceder o início do TSR(74,75), pelo que o seu doseamento é um teste com fraco valor diagnóstico(76). Os doentes em hemodiálise com infeção crónica pelo VHC têm níveis de transaminases mais elevadas, ainda que no limite superior do intervalo normal(76). Para deteção da infeção pelo VHC nos doentes em hemodiálise, foi proposto um *cut-off* do nível de ALT ≥ 27 U/L(77). Contudo, existe uma fraca correlação entre os níveis de ALT e a atividade da doença hepática em doentes com DRT, particularmente nos hemodialisados(78).

Avaliação da fibrose hepática: A biópsia hepática é o *gold standard* na avaliação do grau de fibrose em doentes com VHC, mas o seu uso pode ser limitado pela natureza invasiva e fraca aceitação pelo doente. Idealmente, a biópsia hepática deveria ser realizada a todos os doentes VHC positivos em hemodiálise com virémia sustentada, para avaliar a gravidade da doença hepática, a necessidade da terapêutica e o prognóstico de longo prazo. No entanto, segundo as *guidelines* da KDIGO, a biópsia hepática apenas está, claramente, indicada para os doentes em hemodiálise e candidatos a transplante renal(68).

Nos doentes com hepatite C, são aconselhados métodos não-invasivos para avaliar a gravidade da doença hepática e a combinação de vários testes aumenta a capacidade diagnóstica(79,80). Um método fácil para a avaliação da fibrose hepática em doentes DRT e com VHC é o índice de aspartato amino transaminase:plaquetas (APRI), nomeadamente para excluir doentes com fibrose significativa(81,82). Um valor de $APRI < 0,40$ identifica com precisão doentes com fibrose estágio 0 ou 1 e um valor de $APRI \geq 0,95$ pode confirmar fibrose significativa ($\geq F2$)(82).

A elastografia hepática transitória (TE, Fibroscan) avalia o grau de fibrose hepática através da medição da rigidez hepática(76). Apresenta uma eficácia diagnóstica superior ao APRI em doentes DRT infetados pelo VHC(71,83), especialmente naqueles com fibrose hepática significativa ($\geq F2$ e $\geq F3$)(83).

História Natural da Hepatite C nos doentes com Doença Renal

Habitualmente, a infeção pelo VHC tem curso indolente, com sintomas inespecíficos e a eliminação espontânea de RNA VHC é rara(84). O curso clínico severo da hepatite C crónica é incomum, o que sugere que a hemodiálise *per si* pode preservar os doentes do curso agressivo do VHC através da redução da carga viral, e esta proteção parece aumentar com o tempo de diálise(85,86).

Os doentes em diálise têm risco de mortalidade global aumentado em 4-5 vezes(71,80). A doença cardiovascular permanece a principal causa de morte em doentes em diálise independentemente do *status* do VHC(80). O número de mortes por cirrose e CHC foi superior nos doentes com DRT VHC positivos, embora a mortalidade relacionada com complicações hepáticas seja geralmente baixa(126,127). A taxa de sobrevivência dos doentes VHC positivos foi semelhante em hemodiálise e diálise peritoneal, não havendo influência da técnica dialítica(88). Verificou-se um aumento do risco cardiovascular nos hemodialisados VHC positivos, que apresentam uma maior prevalência de hipoalbuminemia do que os não infetados. O impacto da infeção pelo VHC no *status* nutricional e inflamatório pode contribuir para a mortalidade cardiovascular na população em diálise(89).

3. Tratamento

3.1 Tratamento da Hepatite C

O principal objetivo do tratamento é a cura ou erradicação da infecção após cessação do tratamento, avaliada na prática clínica através da resposta virológica sustentada (SVR). A SVR é definida como níveis indetectáveis de RNA VHC (inferiores a 50 UI/ml) no sangue 12 (SVR12) ou 24 (SVR24) semanas após a conclusão do tratamento(3,90). Mais de 99% dos doentes com VHC, que alcançam uma SVR ficam curados(90). A SVR associa-se, normalmente, à resolução de doença hepática em doentes sem cirrose(90) e a uma diminuição significativa do risco de descompensação hepática, CHC e morte por doença hepática em doentes cirróticos, existindo mesmo alguns casos de reversão da cirrose(91,92). A cura da infecção pelo VHC reduz também os sintomas e a mortalidade associada às manifestações extra-hepáticas severas, como a vasculite crioglobulinémica(93). Por último, doentes que alcançam SVR têm uma melhoria substancial na qualidade de vida(94).

Em 1986, iniciou-se o tratamento com interferão humano (IFN) em dias alternados e por via subcutânea. Os primeiros resultados cifravam-se em taxas de resposta e cura de 6%. Os resultados melhoraram, inicialmente com interferão peguilado (Peg-IFN) administrado semanalmente em monoterapia e depois em associação com a RBV(95). Esta terapêutica combinada durante 24 ou 48 semanas permitiu atingir taxas de resposta virológica sustentada de 45% na infecção por G1 e G4 e de 80% para infecção por G2 e G3. Este padrão terapêutico manteve-se até 2011, ano em que surgiram os antivíricos de ação direta (AAD), dirigidos contra alvos virais específicos(96).

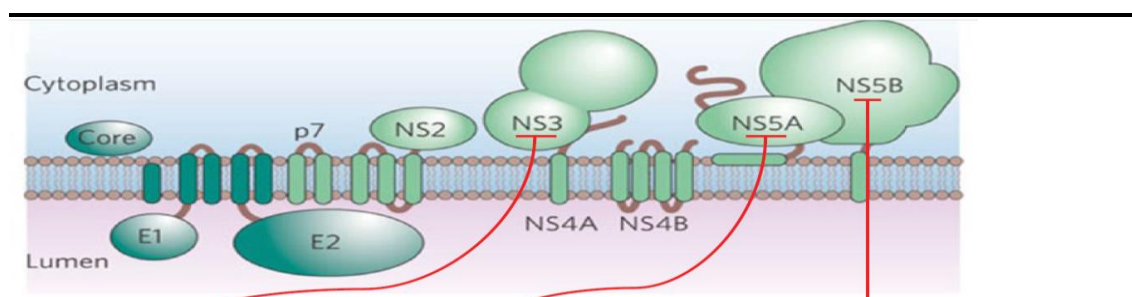
A primeira geração dos AAD era constituída pelo boceprevir e telaprevir, ambos inibidores da serina protease NS3-4A(90), indicados apenas para o G1, em combinação com a RBV e o Peg-IFN, a chamada terapia tripla. Esta terapêutica aumentou, consideravelmente, as taxas de resposta neste genótipo, com SVR em cerca de 65 a 75%. No entanto, o preço elevado e a frequência de reações adversas tornaram difícil a generalização destes esquemas terapêuticos(97,98).

Nos finais de 2013 surgiu uma nova geração de AAD, de uso exclusivamente oral, que em muitos casos dispensa a utilização do IFN e da RBV. O primeiro a ser aprovado foi o sofosbuvir, depois surgiu o simeprevir, o daclatasvir, o ledipasvir e mais recentemente o ombitasvir, o dasabuvir e o paritaprevir. Podem ser utilizados durante 12 semanas, ou mesmo 8 semanas, com raras reações adversas e taxas de cura definitiva perto dos

90%(90). Em Janeiro de 2016, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou dois novos fármacos, o grazoprevir em combinação com elbasvir para o G1 e G4 do VHC(99).

As 3 grandes classes de terapêuticas atuais para o tratamento da hepatite C são: inibidores da protease, inibidores NS5A e inibidor NS5B(100). De forma a resumir os AAD é apresentada uma tabela com as 3 principais classes, bem como a fase de desenvolvimento clínico destes fármacos.

Tabela 2: Principais alvos da intervenção terapêutica dos novos AAD, mediados pela inibição de proteínas não estruturais, NS3/4A, NS5A e NS5B(101,102).



Inibidor de protease NS3/4A	Inibidores NS5A	Inibidores de Polimerase NS5B	
		Inibidor Nucleosídeo	Inibidor Não Nucleosídeo
Telaprevir (aprovado)	Daclatasvir (aprovado)	Sofosbuvir (aprovado) Mericitabine (fase 2) VX-135 (fase 2) MK-3682 (fase 2) ACH-3422 (fase 2) AL-335 (fase 1)	Dasabuvir (aprovado)
Boceprevir (aprovado)	Ledipasvir (aprovado)		Beclabuvir (fase 3)
Simeprevir (aprovado)	Ombitasvir (aprovado)		PPI-383 (fase 1)
Asunaprevir (fase 3)	GS-5816 (fase 3)		GS-9669 (fase 2)
Danoprevir (fase 3)	ACH-2928 (fase 1)		VX-222 (fase 2)
Paritaprevir (aprovado)	ACH-3102 (fase 2)		TMC647055I (fase 2)
Vaniprevir (fase 3)	PPI-668 (fase 2)		GS-9669 (fase2)
Sovaprevir (fase 2)	PPI-461 (fase 1)		
Grazoprevir (aprovado)	GSK2336805 (fase 2)		
ACH-2684 (fase 2)	Samatasvir (fase 2)		
Narlaprevir (fase 2)	Elbasvir (aprovado)		
Vedoprevir (fase 2)	BMS-824393 (fase 2)		

Quem deve ser tratado?

Nos doentes VHC positivo, o RNA VHC deve ser quantificado para confirmar a infeção crónica. Se detetável, deve ser determinado o genótipo do VHC, e avaliada a fibrose hepática através de biopsia hepática ou por métodos não invasivos, para avaliar a urgência da terapêutica(103). O tratamento está recomendado para todos os doentes com infeção crónica pelo VHC, exceto para aqueles com uma esperança de vida inferior a 12 meses, devido a co-morbilidades não relacionadas com doença hepática(8). Têm indicação para tratamento urgente os doentes com fibrose avançada (estadio Metavir F3), com cirrose compensada (estadio Metavir F4), candidatos a transplante hepático e

doentes com manifestações extra-hepáticas severas (por exemplo, CM tipo II e III com manifestações de falência de órgãos, síndrome nefrótica e GNMP)(8).

O tratamento imediato deve ser também priorizado para doentes com alto risco de desenvolver complicações hepáticas, incluindo aqueles com fibrose (Metavir F2), co-infecção pelo VIH ou pelo VHB, outra doença hepática coexistente (por exemplo, esteatohepatite não alcoólica), fadiga debilitante, diabetes *mellitus* tipo 2, porfiria cutânea tarda e doentes com elevado risco de transmissão do VHC, onde estão incluídos os doentes em hemodiálise(90,103).

A decisão de tratamento dos doentes em hemodiálise deve basear-se numa relação favorável de risco-benefício de acordo com a redução da transmissão esperada versus o risco de reinfeção(103,104).

Fármacos Antivíricos

Atualmente, as *guidelines* recomendam o uso de AAD, em esquemas terapêuticos variáveis de acordo o genótipo, a duração prevista da terapêutica e a presença de cirrose(90). Os vários esquemas encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 3: Recomendações da terapêutica (8,105).

Tratamento de doentes naíves		
Genótipo	Regime	Duração
Genótipo 1A	Elbasvir/Grazoprevir	12 semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir	12 semanas
	Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Daclatasvir/Sofosbuvir Daclatasvir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
Genótipo 1B	Elbasvir/Grazoprevir	12 semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir	12 semanas
	Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 12 semanas (cirrose compensada)
	Simeprevir + Sofosbuvir Simeprevir + Sofosbuvir± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Daclatasvir/Sofosbuvir Daclatasvir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)

Tratamento de doentes naïves		
Genótipo	Regime	Duração
Genótipo 2	Daclatasvir/Sofosbuvir	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 16 semanas (cirrose compensada)
Genótipo 3	Daclatasvir/Sofosbuvir Daclatasvir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN Sofosbuvir + RBV	12 semanas 24 semanas
Genótipo 4	Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV	12 semanas
	Elbasvir/Grazoprevir	12 semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir Sofosbuvir + RBV	12 semanas 24 semanas
Genótipo 5 ou 6	Ledipasvir/Sofosbuvir	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN	12 semanas
Tratamento de doentes não respondedores a terapêutica prévia com Peg-IFN e RBV		
Genótipo	Regime	Duração
Genótipo 1a	Elbasvir/Grazoprevir Elbasvir/Grazoprevir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 16 semanas (cirrose compensada)
	Ledipasvir/Sofosbuvir Ledipasvir/Sofosbuvir Ledipasvir/Sofosbuvir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada) 12 semanas (cirrose compensada)
	Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Ddasabuvir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Simeprevir/Sofosbuvir Simeprevir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Daclatasvir/Sofosbuvir Daclatasvir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
Genótipo 1b	Elbasvir/Grazoprevir	12 semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir Ledipasvir/Sofosbuvir Ledipasvir/Sofosbuvir + RBV	12 semanas 24 semanas (cirrose compensada) 12 semanas (cirrose compensada)
	Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir	12 semanas
	Simeprevir/Sofosbuvir Simeprevir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Daclatasvir/Sofosbuvir Daclatasvir/Sofosbuvir ± RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
Genótipo 2	Sofosbuvir + RBV Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN	12 semanas (sem cirrose) 16 semanas (cirrose compensada) 12 semanas (cirrose compensada)
	Daclatasvir/Sofosbuvir	12 semanas (sem cirrose) 16-24 semanas (cirrose compensada)
Genótipo 3	Daclatasvir/Sofosbuvir Daclatasvir/Sofosbuvir + RBV	12 semanas (sem cirrose) 24 semanas (cirrose compensada)
	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN	12 semanas
Genótipo 4	Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + RBV	12 semanas
	Elbasvir/Grazoprevir	12 semanas
	Ledipasvir/Sofosbuvir Ledipasvir/Sofosbuvir + RBV Ledipasvir/Sofosbuvir	12 semanas (sem cirrose) 12 semanas (cirrose compensada) 24 semanas (cirrose compensada)
	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV	24 semanas
Genótipo 5 ou 6	Ledipasvir/Sofosbuvir	12 semanas
	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN	12 semanas

3.2 Tratamento da Nefropatia

Várias abordagens terapêuticas devem ser consideradas no tratamento das glomerulopatias associadas ao VHC e à doença renal crioglobulinêmica: a terapêutica antivírica (de forma a prevenir o dano direto do VHC nos rins e da síntese de imunocomplexos), a terapia com depleção de células B (previne a formação de imunocomplexos e crioglobulinas) e a terapia imunossupressora não específica (previne a síntese de imunocomplexos e trata a crioglobulinemia associada à vasculite)(32,106). Adicionalmente, os antihipertensores renoprotetores e agentes anti-proteinúricos como os inibidores do eixo renina-angiotensina devem ser utilizados(106,107).

Agentes Antivíricos

A escolha dos fármacos, doses e duração da terapêutica antivírica na CM associada ao VHC, exceto nos doentes com cirrose descompensada, segue os mesmos princípios utilizados nos doentes que não apresentam CM(108).

Os doentes com infeção pelo VHC e doença renal com manifestações vasculíticas agudas e severas, devem ser primeiramente tratados com imunossupressores e atrasado o início da terapêutica antivírica por 1 a 4 meses(108,109). Este desfaseamento permite melhorar rapidamente a inflamação e a lesão do órgão alvo com a imunossupressão, melhorias que são mais graduais com a terapêutica antivírica. Além disso, o uso combinado de imunossupressores e antivíricos pode causar efeitos colaterais não toleráveis pelos doentes. Um outro motivo a favor do atraso da instituição da terapêutica antivírica é que estes fármacos podem, ocasionalmente, produzir manifestações renais, neurológicas ou cutâneas que podem ser confundidoras(108).

Nos doentes com proteinúria moderada, função renal estável e lesões histológicas leves a moderadas na biopsia renal, a KDIGO recomenda a terapia anti-VHC com Peg-IFN e RBV(107,110), que se revelou bem sucedida na diminuição ou eliminação das crioglobulinas séricas(111). Em alguns estudos, os antivíricos foram mais eficazes do que os imunossupressores na diminuição da proteinúria(111,112).

O tratamento com IFN- α pode exacerbar a proteinúria em alguns doentes com glomerulopatias(113), por um mecanismo desconhecido. O IFN- α altera o balanço de células T helper tipo 1 (Th1) e de células T helper tipo 2 (Th2) e a resposta imune Th1-dominante induzida pelo IFN- α pode estar envolvida na exacerbação da

glomerulonefrite subjacente(106). Raramente, o IFN- α e o Peg-IFN- α podem induzir *flares* de crioglobulinemia ou exacerbar a vasculite crioglobulinêmica(114) e deve, por isso, ser iniciada após o controlo da fase aguda da doença pelos imunossuppressores(115). O IFN pode produzir efeitos colaterais que mimetizam algumas manifestações da crioglobulinemia, como artralguas, febre ou *rash* cutâneo ou associar-se ao desenvolvimento de doença glomerular de novo(114,116).

A combinação de IFN- α /RBV com inibidores de protease, como telaprevir e boceprevir, mostrou-se eficaz e segura(117). A terapia tripla com boceprevir foi utilizada com segurança e eficácia em combinação com rituximab, com decréscimo dos níveis de crioglobulinas, rápida diminuição da virémia e melhoria renal(118). Contudo, o telaprevir e boceprevir devem ser usados com precaução em doentes com alto risco de insuficiência renal porque estes fármacos estão associados à diminuição da taxa de filtração glomerular(119).

As terapêuticas baseadas no sofosbuvir em doentes com hepatite C e CM associada produzem uma SVR12 superior à terapêutica com o Peg-IFN e a RBV e, nos doentes com glomerulonefrite também existe uma melhoria da função renal mesmo com imunossupressão concomitante(120).

A terapêutica com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir e RBV também mostrou ter sucesso no tratamento da infeção pelo VHC associado à crioglobulinemia com rápida resposta clínica e imunológica(121). Contudo, são necessários mais estudos.

Agentes Imunossuppressores

Nos doentes com proteinúria nefrótica e/ou lesão renal progressiva e outras manifestações extra-renais (úlceras cutâneas, isquemia intestinal, neuropatia severa ou hemorragia alveolar), deve ser administrada terapia imunossupressora com ciclofosfamida, rituximab, pulsos de corticoides e plasmaferese(107).

O dilema terapêutico ocorre quando os doentes com CM associada ao VHC apresentam uma exacerbação aguda de GNMP, com a coexistência de um síndrome nefrótico com um síndrome nefrítico(110). Estes doentes devem ser tratados com glucocorticoides intravenosos para reduzir a inflamação glomerular, com plasmaferese para eliminar as crioglobulinas e com rituximab para reduzir a produção de IgMk-FR e anti-VHC(110).

Agentes imunossupressores estão indicados na presença de uma doença progressiva sistêmica que afete os rins, pele, sistema nervoso e trato gastrointestinal(122). A ciclofosfamida atua nos linfócitos B, com conseqüente redução da produção de crioglobulinas. Potente a induzir e a manter a remissão da crioglobulinemia relacionada com o VHC, o seu uso deve ter em conta a eficácia dos regimes gerais e dos antivíricos e a probabilidade de aumento da carga viral durante a terapêutica(110). Habitualmente, o seu uso é combinado com a plasmaferese(108). A dose inicial de ciclofosfamida é de 2 mg/kg por dia, durante 2 a 4 meses, por via oral, e deve ser ajustada de acordo com a idade e taxa de filtração glomerular (TFG)(108).

O micofenolato de mofetil é mais seletivo que a ciclofosfamida na inibição da função e proliferação dos linfócitos e pode ser uma alternativa menos tóxica na indução da remissão na vasculite crioglobulinêmica mista(123).

Na presença de manifestações severas de CM, podem ser usadas doses elevadas de corticoides por via oral (por exemplo, prednisona 0,5-1,5 mg/kg, por dia) ou pulsos intravenosos (metilprednisolona 0,5-1,0 g/dia, por 3 dias, seguido de prednisona oral)(108). Convém realçar que os corticoides podem favorecer a replicação do VHC e agravar a doença hepática(106).

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-proteína CD20 presente na superfície dos linfócitos B que interfere com a síntese de crioglobulinas e IgMk-FR. Tem sido utilizado em associação no tratamento da glomerulonefrite associada ao VHC com ou sem crioglobulinemia com redução significativa da proteinúria (<1,0 g/dia)(64,153, 148,167). A adição de rituximab à terapêutica com Peg-IFN e RBV melhorou a *clearance* de crioglobulinas, a TFG e reduziu a proteinúria e a hematuria(126). O seu efeito pode ter uma duração superior a três anos(127).

Vários regimes podem ser aceitáveis para o rituximab, nomeadamente, 4 infusões de 375 mg/m² semanal; 2 infusões de 1000 mg separadas por duas semanas; ou 4 infusões de 375 mg/m² semanal, seguidas de doses adicionais nos 49º e 77º dias. Os efeitos colaterais incluem infeções, distúrbios gastrointestinais e elevação das transaminases (32,128). Os efeitos severos (por exemplo, bradicardia) são incomuns e condicionam a sua descontinuação em menos de 5% dos casos(129). O rituximab pode conduzir à reativação do VHC após transplantação renal com hepatite colestática(32). Raramente, pode formar complexos com o IgMk-FR com conseqüente aumento da crioprecipitação e reação sistêmica severa(130). Para diminuir este efeito colateral, o rituximab deve ser

administrado após a plasmaferese nos doentes com níveis basais de crioglobulinas elevados(32,110).

Comparativamente à ciclofosfamida ou aos corticoides, o rituximab parece ser preferível no tratamento da glomerulopatia pelo VHC por ser tão eficiente como a ciclofosfamida na inibição da síntese de imunocomplexos e não se associar a *flares* da infecção pelo VHC(106,131). Doentes sob elevadas doses de corticoides em combinação com rituximab ou ciclofosfamida têm alto risco de infecções oportunistas, pelo que deve ser feita profilaxia contra o *Pneumocystis* e outras imunizações de acordo com a idade, e uma abordagem adequada das infecções em doentes previamente imunossuprimidos (129).

Plasmaferese

A plasmaferese é realizada durante a fase aguda da doença para remoção dos complexos imunes em circulação e crioglobulinas do plasma(106). A dose usual de plasmaferese no tratamento da glomerulopatia associada ao VHC é uma troca de 3L de plasma 3 vezes/semana durante 2 a 3 semanas(106). Particularmente eficaz nas glomerulonefrites rapidamente progressivas, deve ser combinada com imunossuppressores(106).

Potenciais Terapias Futuras

Doses baixas de interleucina 2 (IL-2) foram, recentemente, sugeridas como uma alternativa terapêutica para a vasculite crioglobulinêmica mista associada ao VHC. A IL-2 promove a sobrevivência e função das células T reguladoras. Em doentes refratários às outras modalidades terapêuticas (antivíricos, rituximab ou ambos), a IL-2 reduziu a crioglobulinemia e melhorou a vasculite na maioria deles. Para além disso, leva à inibição da inflamação e de mediadores de *stress* oxidativo(132). Contudo, são essenciais mais estudos antes de implementar esta estratégia terapêutica(32).

3.3 Limitações do Plano Terapêutico

3.3.1 Insuficiência Renal

Idealmente, os doentes com DRT devem receber um regime de tratamento livre de IFN e, se possível, livre de RBV(111).

Existem poucos dados sobre os AAD no tratamento de doentes com lesão renal, especialmente naqueles com TFG<30 mL/min, em hemodiálise ou transplantados renais(111,133). A maioria dos AAD são metabolizados por via hepática e, na maioria dos fármacos, não é necessário o ajuste de dose na insuficiência renal(111,134). No entanto, estes agentes não foram adequadamente avaliados, em termos de segurança e eficácia, para o tratamento de doentes VHC positivos com insuficiência renal e é importante sublinhar as potenciais interações medicamentosas, com necessidade de ajuste de dose, entre os AAD e os fármacos comumente utilizados nos doentes com DRC (como antiarrítmicos, varfarina, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-redutase)(111).

Segurança e Eficácia dos Fármacos Antivíricos

Interferão e Ribavirina

Interferão e Interferão peguilhado: o IFN é metabolizado maioritariamente pelo rim e acumula-se na DRT, com aumento dos efeitos adversos(111,135). A combinação de uma molécula de polietilenoglicol com o IFN reduz a taxa de absorção após a administração subcutânea, a eliminação renal e celular e diminuiu a imunogenicidade da proteína. A semivida do Peg-IFN é maior e a sua administração é semanal(111,136). O Peg-IFN- α -2a é metabolizado no fígado e no rim, enquanto que Peg-IFN- α -2b é metabolizado exclusivamente pelo rim(135). A farmacocinética do Peg-IFN- α -2a é menos afetada pela insuficiência renal e há uma menor necessidade de ajuste de dose na presença de insuficiência renal quando comparada com Peg-IFN- α -2b(136).

Os efeitos adversos do IFN incluem, principalmente, anemia, sintomas gastrointestinais e gripais(137,138). Efeitos colaterais tardios, neurológicos e cardiovasculares, são os principais motivos para a interrupção da terapêutica. Devido ao seu elevado peso molecular, a hemodiálise não remove quantidades significativas de IFN e de Peg-IFN, o que acentua a sua toxicidade(111). Os ajustes de dose necessários nos diferentes

estádios de insuficiência renal estão descritos na tabela 4 de acordo com as *guidelines* da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)(8).

O IFN e o Peg-IFN em monoterapia nos doentes infetados pelo VHC com DRT, apresentam taxas globais de SVR de 33% a 41% e taxas de descontinuação de 17% a 30%(111,137,139).

Ribavirina: eliminada principalmente pelo rim(111) e pouco dialisável, tem risco potencial de acumulação na DRT(135). O efeito colateral mais pronunciado é a anemia hemolítica, cujo mecanismo de indução não é claro, mas envolve a grande acumulação de metabolitos ativos da RBV e subsequente *stress* oxidativo das hemácias(140). Para minimizar este efeito colateral, as doses devem ser ajustadas ao grau de DRC e o uso de eritropoetina e do ferro intravenoso devem ser otimizados(8,138).

Interferão ou Interferão peguilado e Ribavirina: quando comparada a terapêutica de Peg-IFN em monoterapia com a combinação de Peg-IFN com RBV, verifica-se que as taxas de SVR são superiores com o regime combinado(141). No entanto, a combinação também resulta em níveis de hemoglobina significativamente inferiores (menos de 8,5 g/dL) e em maiores taxas de descontinuação do tratamento(141,142).

Antivíricos de Ação Direta

Boceprevir e Telaprevir: extensivamente metabolizados pelo fígado com eliminação renal mínima(143). Apesar de não ser necessário ajuste de dose para o boceprevir e para o telaprevir em doentes com algum grau de DRC, os dados referentes ao uso de terapia tripla (Peg-IFN, RBV e boceprevir ou telaprevir) em doentes com DRC são muito limitados, devido à exclusão dos doentes com TFG<30 mL/min/1,73m² dos ensaios clínicos(90). Apenas uma pequena série de casos avalia a segurança e eficácia destes inibidores de protease em doentes em diálise(144–146). O uso potencial do telaprevir em doentes com insuficiência renal passou a ser irrelevante e a produção descontinuada nos EUA. Dada a escassez de informação, o uso por rotina da terapia tripla baseada em boceprevir/telaprevir em doentes com IR grave não pode ser recomendada(111).

Sofosbuvir: é um pró-fármaco sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203)(147). A principal via de eliminação é renal pelo que as concentrações do metabolito ativo estão aumentadas na IR grave(147,148). Estudos farmacocinéticos com uma dose única de 400 mg de

sofosbuvir em indivíduos VHC negativos mostraram que a área sob a curva (AUC) de sofosbuvir aumentou 61%, 107% e 171% em indivíduos com IR ligeira (TFG 50-80 mL/min/1,73m²), moderada (TFG 30-50 mL/min/1,73m²) e grave (TFG<30 mL/min/1,73m²), respetivamente, em relação a indivíduos com função renal normal (TFG>80 mL/min/1,73m²). Os valores de AUC de GS-331.007 aumentaram 55%, 88% e 451%, respetivamente(8,149,150). Nos doentes com DRT, os valores de AUC de sofosbuvir e GS-331007 aumentaram 28% e 1280%, respetivamente, quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em contraste com um aumento de 60% e 2070%, respetivamente, quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise(8,147). Assim, não é necessário ajuste posológico para doentes com IR ligeira ou moderada. Como a segurança e eficácia do sofosbuvir não foi estabelecida em doentes com IR grave ou DRT, então, não é claro que doses devem ser utilizadas(8,90,147). Está em curso um estudo com o objetivo de avaliar a posologia ótima de sofosbuvir nestas duas populações.

Simeprevir: metabolizado pelo sistema hepático CYP3A4 e excretado pela via biliar (90,151). Nos doentes VHC positivos com IR leve a moderada tratados com simeprevir 150 mg, a TFG não influenciou os parâmetros farmacocinéticos do simeprevir(151). Estudos farmacocinéticos do simeprevir em indivíduos não infetados pelo VHC com IR grave demonstraram valores de AUC de simeprevir 62% superiores aos observados na maioria dos indivíduos com função renal normal(100,149,151), o que não parece ser clinicamente significativo. No entanto, nestes estudos, o intervalo de confiança utilizado foi de 90% dado o pequeno tamanho da amostra e a alta variabilidade individual(149). É importante notar que os indivíduos infetados pelo VHC apresentam concentrações de simeprevir 2 a 3 vezes superiores quando comparados com indivíduos não infetados pelo VHC e, portanto é expectável que as concentrações de simeprevir em doentes infetados pelo VHC e insuficiência renal tenham valores superiores aos anteriormente referidos(151). Além disso, a semivida média de simeprevir aumenta em indivíduos com IR grave comparativamente aos indivíduos com função renal normal (24h versus 16,7h)(151). Também foram observadas diferenças na semivida de simeprevir entre indivíduos não infetados e infetados pelo VHC com função renal normal (13h e 41h, respetivamente)(151). Então, a semivida de simeprevir em indivíduos VHC positivos com insuficiência renal pode ser mais longa do que a observada nos doentes VHC negativos com insuficiência renal(149).

Concluindo, não será necessário ajuste de dose para doentes com IR ligeira, moderada ou grave(90,100,151). A segurança e a eficácia do simeprevir ainda não foi estudada

em doentes VHC positivos com $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (90,149,151). A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada na DRC (100,151). Como mais de 99% do simeprevir se liga às proteínas plasmáticas não é de esperar que seja removido por diálise (90,149,151).

Adicionalmente, foi avaliada a eficácia e a segurança da terapêutica de simeprevir combinado com sofosbuvir, sem ajuste de dose, em doentes com IR grave. Apesar da elevada resposta ao tratamento (SVR de 89%), os doentes com insuficiência renal apresentaram com maior frequência anemia, deterioração da função renal e outras reações adversas graves, pelo que a monitorização destes doentes deve ser intensificada (152). Noutros estudos, as taxas de SVR foram altas e consideradas como uma combinação bem tolerada (150,153). A combinação de simeprevir com sofosbuvir em doses menores (a cada 2 dias ou metade da dose, 200mg), para doentes com IR grave, é uma opção atrativa, pelo facto de ambos os fármacos serem bem tolerados e com boa taxa de SVR (154).

Ledipasvir: predominantemente eliminado pela via biliar na sua forma inalterada e apenas 1% é excretado pelo rim (90). A farmacocinética do ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg em doentes com IR grave VHC negativos e não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do ledipasvir entre indivíduos saudáveis e doentes com IR grave (155). É improvável que seja dialisado dada a sua elevada ligação às proteínas plasmáticas (99,8%) (156). Atualmente, o ledipasvir está apenas disponível em combinação com dose fixa de sofosbuvir. Apesar desta combinação não necessitar de ajuste de dose nos doentes com IR ligeira ou moderada, a segurança da combinação sofosbuvir/ledipasvir ainda não foi avaliada em doentes com $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (90).

Daclatasvir: metabolizado principalmente no fígado e a eliminação renal representa menos de 10% (157). A farmacocinética de daclatasvir foi avaliada no seguimento da administração de uma dose oral única de 60 mg em indivíduos VHC negativos com IR. A AUC de daclatasvir foi 26%, 60%, 80% superior em indivíduos com IR ligeira, moderada e grave, respetivamente, em relação a indivíduos com função renal normal (90,157). Os doentes em hemodiálise obtiveram um aumento de 27% da AUC do daclatasvir (90,157). A ligação do daclatasvir às proteínas em doentes VHC positivos foi de 99%, independentemente da dose, sendo improvável a sua remoção por diálise (157). Não é necessário ajuste de dose de daclatasvir para doentes com qualquer grau de insuficiência renal mas, dada a sua administração em combinação com o sofosbuvir,

esta associação ainda não foi bem estudada para doentes com TFG<30 mL/min/1,73m²(90,158).

Paritaprevir, Ritonavir e Ombitasvir, com ou sem Dasabuvir: metabolizados primariamente pelo fígado e com excreção renal mínima(90). A farmacocinética da combinação de paritaprevir, ritonavir e ombitasvir, com ou sem dasabuvir foi avaliada em indivíduos VHC negativos, com IR ligeira, moderada ou grave. Não se observaram alterações nos valores da AUC do ombitasvir para qualquer grau de insuficiência renal. Pelo contrário, os valores da AUC do paritaprevir, ritonavir e dasabuvir foram 19%, 42% e 21% superiores, respetivamente, para os doentes com IR ligeira, 33%, 80% e 37% superiores, respetivamente, na IR moderada e 45%, 114% e 50% superiores, respetivamente, na IR grave(159). Nenhuma dessas alterações teve impacto na tolerabilidade do tratamento. A fração não ligada às proteínas plasmáticas não foi modificada pela insuficiência renal. Estas alterações farmacocinéticas não são significativas do ponto de vista clínico e sugerem que não há necessidade de ajuste de dose nos diferentes estadios de DRC(160). Resultados preliminares de um estudo de fase III, com doentes com IR grave, dos quais alguns se encontravam em diálise, tratados com paritaprevir/ritonavir+ombitasvir+dasabuvir durante 12 semanas, demonstraram que metade obtiveram uma SVR na quarta semana após a interrupção do tratamento e todos negativaram para o RNA VHC. Não foram observadas reações adversas graves. Como as concentrações médias dos AAD são semelhantes nos indivíduos com DRC de estadio 4 e 5 e nos indivíduos sem insuficiência renal, é esperado um bom perfil de segurança destes fármacos(161).

Grazoprevir e Elbasvir: metabolizados via hepática e com eliminação renal mínima (menos de 1%)(100,162). Os valores de AUC com elbasvir são 25% superiores nos doentes em hemodiálise e 46% superiores em doentes com IR grave não dialisados em relação aos doentes sem IR grave. Na população de doentes VHC positivos, o AUC do grazoprevir é 10% superior nos doentes em hemodiálise e 40% superior nos doentes com IR grave que não realizam hemodiálise. Estes dois fármacos não são removidos pela hemodiálise nem por diálise peritoneal, dada a sua forte ligação às proteínas. Assim, a exposição do elbasvir e do grazoprevir nos indivíduos infetados pelo VHC com insuficiência renal com ou sem hemodiálise não parecem ser clinicamente relevantes(162).

Um ensaio clínico de fase III, avaliou a combinação de grazoprevir/elbasvir em doentes infetados pelo VHC G1, dos quais a maioria se encontrava em hemodiálise e 19% tinham uma taxa de filtração glomerular de 15-29 mL/min. A taxa de SVR12 foi de 99%

e apenas foi verificada uma recaída. Não foram necessários ajustes de dose nem reportadas descontinuações prematuras do tratamento. A terapia foi bem tolerada. Esta combinação assegura assim um potencial para uma outra opção de tratamento para doentes infetados pelo G1 com DRC(163).

As características farmacocinéticas dos AAD no tratamento da hepatite C encontram-se resumidas na Tabela Resumo em anexo.

Seleção do regime de acordo com a função renal

A seleção do regime antivírico nos doentes com doença renal depende do grau da insuficiência renal e do genótipo. Além disso, a extensão da doença hepática subjacente e a história de tratamento anterior também podem afetar a escolha do regime terapêutico. Uma abordagem multidisciplinar do nefrologista e do gastroenterologista pode ser necessária para doentes infetados pelo VHC com insuficiência renal. Na presença de vasculite crioglobulinémica associada ao VHC, a equipa de tratamento deve também incluir um reumatologista(8).

Os regimes terapêuticos aqui apresentados baseiam-se nas *guidelines* AASLD que estão de acordo com o apresentado nas *guidelines* europeias da *European Association for the Study of the Liver (EASL)*(8,90).

Doentes com insuficiência renal ligeira (TFG 50-80 mL/min por 1,73m²): regime terapêutico igual ao dos doentes sem insuficiência renal, sem necessidade de ajuste de dose.

Doentes com insuficiência renal moderada (TFG 30-50 mL/min por 1,73m²): regime terapêutico igual ao dos doentes sem insuficiência renal. Não são necessários ajustes de dose para o daclatasvir; ledipasvir-sofosbuvir; paritaprevir-ritonavir-ombitasvir com ou sem dasabuvir; simeprevir; sofosbuvir ou Peg-IFN- α -2a (Classe I, Nível A). Contudo, quando são utilizados o Peg-IFN- α -2b e RBV são necessários ajustes de dose conforme tabela 4.

Doentes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min por 1,73m²) ou em diálise: os dados de segurança dos AAD nos doentes com IR grave ou em diálise são limitados. Dado os efeitos adversos significativos da combinação de Peg-IFN com RBV, estes doentes devem ter, sempre que possível, uma terapia livre de IFN e RBV. Quando estes

fármacos são utilizados, sugerem-se ajustes de dose, de acordo com o descrito na tabela 4.

De acordo com a AASLD os regimes de AAD, que se baseiam no genótipo, destinam-se a doentes sem cirrose, com urgência de tratamento e em que o transplante renal não é uma opção imediata(8).

Para o genótipo 1a, 1b ou 4 o regime recomendado é elbasvir/grazoprevir, durante 12 semanas (Classe IIb, Nível B).

Como regime alternativo para o genótipo 1a, é recomendado paritaprevir-ritonavir-ombitasvir com dasabuvir, durante 12 semanas. Os doentes com hemoglobina superior a 10 g/dL, devem também receber RBV na dose de 200 mg três vezes por semana a 200 mg/dia, com uma monitorização cuidadosa dos níveis de hemoglobina e tratamento com eritropoietina recombinante. Este fármaco deve ser descontinuado se os níveis de hemoglobina descenderem mais de 2 g/dL, apesar do uso de eritropoietina (*Classe IIb, Nível B*).

Relativamente ao genótipo 1b, o regime recomendado é paritaprevir-ritonavir-ombitasvir com dasabuvir (*Classe IIb, Nível B*).

Nos doentes infetados pelo VHC genótipo tipo 2, 3, 5 ou 6 é recomendado Peg-IFN com RBV em doses ajustadas, caso o tratamento seja necessário e impossível realizar o transplante (*Classe IIb, Nível B*).

Tabela 4: Ajustes de dose necessários para doentes com insuficiência renal(8).

Insuficiência renal	eGFR / nível de CrCl (mL/min)	Peg-IFN	RBV
Ligeira	50-80	Peg-IFN(2a) 180 µg; Peg-IFN(2b) 1.5 µg/kg	Standard
Moderada	30-50	Peg-IFN(2a) 180 µg; Peg-IFN(2b) 1 µg/kg (redução 25%)	Dose alternadas 200 mg e 400 mg todos os outros dias
Grave	< 30	Peg-IFN(2a) 135 µg; Peg-IFN(2b) 1 µg/kg (redução 50%)	200 mg/d
DRT com Hemodiálise		Peg-IFN(2a) 135 µg/semana ou Peg-IFN(2b) 1 µg/kg/semana ou IFN standard 3 mU 3x/semana	200 mg/d

Tabela 5: Ajustes de dose necessários dos AAD para doentes com insuficiência renal(8).

Insuficiência renal	eGFR / nível de CrCl (mL/min)	Sofosbuvir	Ledipasvir	Daclatasvir	Ombitasvir	Dasabuvir	Paritaprevir	Simeprevir
Ligeira	50-80	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Moderada	30-50	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Grave	< 30	Dados disponíveis limitados	Dados não disponíveis	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados	Standard
DRT com Hemodiálise		Dados disponíveis limitados	Dados não disponíveis	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados	Dados disponíveis limitados

Legenda de cores: ■ Standard; ■ Dados disponíveis limitados; ■ Dados não disponíveis.

3.3.2 Transplante Renal

A infeção pelo VHC associa-se a um aumento da morbimortalidade nos doentes transplantados renais(133,164). Nestes, a infeção pelo VHC pode condicionar alterações hepáticas (como a hepatite fibrosante colestática, cirrose ou CHC) ou complicações extra-hepáticas (nomeadamente, glomerulonefrite de novo ou recorrente, glomerulopatia após transplante, diabetes inaugural, infeções ou malignidade extra-hepática)(90,165).

A cirrose é um importante preditor de mau prognóstico de sobrevivência após transplante renal e, portanto, deve ser avaliado o estadio de fibrose hepática em todos os doentes candidatos a transplante com VHC positivo(90). Nos doentes com cirrose e hipertensão portal estabelecida que não responderam ou não tenham indicação para tratamento antivírico da infeção pelo VHC, o transplante renal isolado está contraindicado mas pode ser considerada a combinação de transplante renal e hepático(90,166).

Além disso, a replicação ativa do VHC no momento do transplante foi identificada como um fator de risco independente para uma subsequente falência do enxerto(167). Todos os doentes candidatos a transplante renal devem ser avaliados quanto à possibilidade de instituição de terapia antivírica antes do transplante e devem ter tratamento prioritário(133,165).

Se o tratamento antivírico não for realizado antes do transplante, a infeção crónica pelo VHC não deve ser considerada uma contraindicação para o transplante renal dado que a sobrevida do doente a longo prazo é melhor com o transplante renal do que em diálise crónica(133).

A abordagem habitual do tratamento da hepatite C pré transplante renal é semelhante à realizada nos doentes com DRT não candidatos a transplante renal. Caso sejam utilizados regimes com IFN ou Peg-IFN, o tratamento deve estar completo pelo menos 4 semanas antes do transplante renal(107,165).

Após o transplante renal, mesmo com função do enxerto normal, o uso de IFN e Peg-IFN é evitado pelo risco significativo de indução de rejeição do enxerto, particularmente no primeiro ano pós-transplante(90,165,168). O uso de regimes com IFN só é recomendado nos casos graves pós-transplante, como lesão hepática com agravamento rápido (hepatite colestática fibrosante) ou glomerulonefrite crioglobulinémica no rim transplantado(107,165). As terapêuticas livres de IFN podem melhorar substancialmente a história natural da infeção pelo VHC após o transplante renal(169). Os AAD constituem uma oportunidade de tratar a infeção crónica pelo VHC e reduzir as complicações hepáticas e extra-hepáticas observadas nos transplantados renais, melhorando, desta forma, o prognóstico do doente(168).

De acordo com as atuais *guidelines*, os transplantados renais com TFG>30 mL/min podem ser tratados de forma semelhante aos doentes com infeção pelo VHC sem lesão renal. Contudo, as potenciais interações medicamentosas com os agentes imunossupressores (tabela 5) devem ser sempre ponderadas nestes doentes(133).

O sofosbuvir, o daclastavir e o ledipasvir apresentaram efeitos nulos ou mínimos nas enzimas hepáticas CYP3A4(170), pelo que não são necessários ajustes de dose com inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus). Aconselha-se a vigilância regular dos níveis séricos dos agentes imunossupressores durante o tratamento antivírico(133).

O simeprevir não necessita de ajuste de dose quando utilizado em combinação com imunossupressores como o tacrolimus. Contudo, a coadministração de simeprevir com ciclosporina não é recomendada, dado que resulta num aumento significativo das concentrações plasmáticas de simeprevir(90,151).

O ritonavir, utilizado para potenciar a ação do paritaprevir, é um forte inibidor do CYP3A4(90,159) e, portanto, a dose de tacrolimus e ciclosporina deve ser ajustada(133). A duração dos níveis séricos de tacrolimus aumenta 7 vezes e a da ciclosporina 3 vezes(133).

Relativamente ao elbasvir/grazoprevir a sua associação com a ciclosporina está contraindicada. Existe aumento do risco de elevações da ALT devido ao aumento significativo

das concentrações plasmáticas do grazoprevir causadas pela inibição do OATP1/3(162). A coadministração do elbasvir/grazoprevir com o tacrolimus aumenta a concentração deste imunossupressor. É recomendada uma monitorização frequente das concentrações plasmáticas do tacrolimus, alterações da função renal e dos possíveis efeitos adversos desta coadministração(162).

Tabela 6: Interações farmacológicas entre os AAD e imunossupressores(90).

SIM: simeprevir; DCV: daclatasvir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir e ledipasvir; 3D: paritaprevir potenciada com ritonavir, ombitasvir e dasabuvir

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Azatioprina	•	•	•	•	•
Ciclosporina	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	•	•
Everolimus	•	•	•	•	•
Micofenolato	•	•	•	•	•
Sirolimus	•	•	•	•	•
Tacrolimus	•	•	•	•	•

Legenda de cores: ■ Não são esperadas interações clinicamente significativas; ■ Potenciais interações que podem necessitar de ajustes de dose e alterar o intervalo de monitorização; ■ Estes fármacos não devem ser administrados.

Os dados de segurança e eficácia nesta população ainda não estão disponíveis e a necessidade de ajustes de dose para os novos AAD é desconhecida(90). São necessários mais estudos para estabelecer se o uso dos AAD nestes casos não constitui um risco de rejeição de enxerto. Nos estudos já efetuados, os transplantados renais com infeção pelo VHC e tratados com AAD apresentam bons resultados. Os regimes baseados em sofosbuvir, ou seja, a sua combinação com daclatasvir, simeprevir ou ledipasvir apresentaram uma rápida resposta virológica com taxas de SVR12 de 100% e uma boa tolerância(171–173). Os estudos variam quanto à necessidade de ajuste de dose dos inibidores da calcineurina durante o tratamento(171,173). Os regimes de ombitasvir-paritaprevir-ritonavir e dasabuvir também têm um uso potencial nos doentes transplantados(133).

Conclusão e Perspetivas Futuras

A introdução da terapia oral de AAD mudou drasticamente o tratamento da infeção pelo VHC. A comunidade científica ambiciona, com estes avanços, vir a erradicar esta infeção com morbimortalidade e impacto significativo na sociedade.

Dos diversos fármacos em ensaios clínicos, que a curto prazo podem vir a ser aprovados, destaca-se o velpatasvir. Este fármaco é um inibidor da NS5A, com uma atividade pan-genótipo. A combinação de sofosbuvir com velpatasvir, com ou sem ribavirina em estudos de fase 2 e fase 3, demonstraram altas taxas de SVR12 (93-100%)(174,175).

Contudo, com novas terapias surgem novos desafios. Com o avanço destes antivíricos os temas que se seguem num futuro próximo são a resistência aos AAD, interações medicamentosas ou a reinfeção.

Outras questões e preocupações devem também ser consideradas, tais como, os custos destes novos fármacos e a disponibilidade dos mesmos na população, de forma a proporcionar um acesso universal aos doentes com VHC.

As potencialidades dos AAD para os doentes com insuficiência renal mantêm-se sob investigação e espera-se que o desenvolvimento e aperfeiçoamento das novas terapêuticas resultem num tratamento eficaz destes doentes.

Referências Bibliográficas

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatol Baltim Md*. Abril de 2013;57(4):1333–42.
2. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet Lond Engl*. 21 de Março de 2015;385(9973):1124–35.
3. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 1 de Março de 2014;21(2):44–54.
4. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. Fevereiro de 2014;60(2):392–420.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol Baltim Md*. Janeiro de 2015;61(1):77–87.
6. Madan V, Bartenschlager R. Structural and Functional Properties of the Hepatitis C Virus p7 Viroporin. *Viruses*. Agosto de 2015;7(8):4461–81.
7. Shaheen MA, Idrees M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J Hepatol*. 27 de Março de 2015;7(3):616–27.
8. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatol Baltim Md*. Setembro de 2015;62(3):932–54.
9. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. Novembro de 2014;61(1 Suppl):S58-68.
10. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol WJG*. 21 de Setembro de 2014;20(35):12372–80.

11. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* Outubro de 1999;42(10):2204–12.
12. Alric L, Di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* Novembro de 2002;123(5):1494–9.
13. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* Setembro de 2007;39 Suppl 1:S13-21.
14. Lee J-J, Lin M-Y, Yang Y-H, Lu S-N, Chen H-C, Hwang S-J. Association of hepatitis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Julho de 2010;56(1):23–31.
15. Chen Y-C, Lin H-Y, Li C-Y, Lee M-S, Su Y-C. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney Int.* Maio de 2014;85(5):1200–7.
16. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 25 de Junho de 2007;167(12):1271–6.
17. Lee J-J, Lin M-Y, Chang J-S, Hung C-C, Chang J-M, Chen H-C, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e100790.
18. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury--facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Julho de 2007;22(7):1840–8.
19. Rodríguez-Iñigo E, Casqueiro M, Bartolomé J, Barat A, Caramelo C, Ortiz A, et al. Hepatitis C virus RNA in kidney biopsies from infected patients with renal diseases. *J Viral Hepat.* Janeiro de 2000;7(1):23–9.

20. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* Baltim Md. Maio de 1997;25(5):1237–44.
21. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Abril de 2013;61(4):623–37.
22. Rosa D, Saletti G, De Gregorio E, Zorat F, Comar C, D'Oro U, et al. Activation of naïve B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 de Dezembro de 2005;102(51):18544–9.
23. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. Janeiro de 2009;4(1):207–20.
24. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. Agosto de 2001;2(8):675–80.
25. Wörnle M, Schmid H, Banas B, Merkle M, Henger A, Roeder M, et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol*. Fevereiro de 2006;168(2):370–85.
26. Kasuno K, Ono T, Matsumori A, Nogaki F, Kusano H, Watanabe H, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Abril de 2003;41(4):767–75.
27. Ratziu V, Heurtier A, Bonyhay L, Poynard T, Giral P. Review article: an unexpected virus-host interaction--the hepatitis C virus-diabetes link. *Aliment Pharmacol Ther*. Novembro de 2005;22 Suppl 2:56–60.
28. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol WJG*. 28 de Junho de 2014;20(24):7544–54.
29. Latt N, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update. *Gastroenterol Hepatol*. Julho de 2012;8(7):434–45.

30. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, Cook WJ, King SJ, Curtis JJ, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med.* 16 de Maio de 2006;144(10):735–41.
31. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* Novembro de 1974;57(5):775–88.
32. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Abril de 2013;61(4):623–37.
33. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM Mon J Assoc Physicians.* Fevereiro de 1995;88(2):115–26.
34. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol.* Novembro de 2004;31(11):2199–206.
35. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Fallahi P. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev.* Outubro de 2008;8(1):18–23.
36. Landau D-A, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatol.* Março de 2010;37(3):615–21.
37. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* Junho de 2004;33(6):355–74.
38. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic

- glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Janeiro de 2007;49(1):69–82.
39. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Outubro de 2003;42(4):631–57.
40. Azmi AN, Tan S-S, Mohamed R. Hepatitis C and kidney disease: An overview and approach to management. *World J Hepatol.* 27 de Janeiro de 2015;7(1):78–92.
41. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HU, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med.* 1981;50(197):1–30.
42. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore).* Setembro de 2002;81(5):398–409.
43. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int.* Abril de 1989;35(4):1004–14.
44. Sinico RA, Winearls CG, Sabadini E, Fornasieri A, Castiglione A, D'Amico G. Identification of glomerular immune deposits in cryoglobulinemia glomerulonephritis. *Kidney Int.* Julho de 1988;34(1):109–16.
45. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int.* Dezembro de 1994;46(6):1700–4.
46. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain ME, Sedmak DD, Ferguson RM. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Novembro de 1996;28(5):752–8.
47. Rostoker G, Deforges L, Ben Maadi A, Remy P, Lang P, Duval JR, et al. Low prevalence of antibodies to hepatitis C virus among adult patients with idiopathic membranoproliferative type I glomerulonephritis in France. *Nephron.* 1995;69(1):97.

48. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol JASN*. Agosto de 1995;6(2):220–3.
49. Madala ND, Naicker S, Singh B, Naidoo M, Smith AN, Rughubar K. The pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis in KwaZulu-Natal, South Africa is unrelated to hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol*. Agosto de 2003;60(2):69–73.
50. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. Junho de 2004;65(6):2335–42.
51. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Abril de 2005;45(4):684–9.
52. Gallego E, López A, Pérez J, Llamas F, Lorenzo I, López E, et al. Effect of isolation measures on the incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(1):c1-6.
53. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units--a review. *Rev Med Virol*. Junho de 1999;9(2):101–9.
54. Natov SN, Lau JY, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Junho de 1998;31(6):920–7.
55. Khedmat H, Amini M, Ghamar-Chehreh ME, Agah S. Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. Janeiro de 2014;25(1):1–8.
56. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE, Yawn DH, McAllister HA, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 6 de Agosto de 1992;327(6):369–73.
57. Santos JP dos, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJ. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in

- haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Outubro de 1996;11(10):2017–22.
58. Taal MW, van Zyl-Smit R. Hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patients--relationship to blood transfusions and dialyser re-use. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. Junho de 2000;90(6):621–5.
59. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S, et al. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Outubro de 2006;48(4):629–37.
60. Weinstein T, Tur-Kaspa R, Chagnac A, Korzets A, Ori Y, Zevin D, et al. Hepatitis C infection in dialysis patients in Israel. *Isr Med Assoc J IMAJ*. Março de 2001;3(3):174–7.
61. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10(2):240–6.
62. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int*. Abril de 1997;51(4):981–99.
63. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, Dentico P, Mele A, Ragni P, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Maio de 2001;37(5):1004–10.
64. Vidales-Braz BM, da Silva NMO, Lobato R, Germano FN, da Mota LD, Barros EJJ, et al. Detection of hepatitis C virus in patients with terminal renal disease undergoing dialysis in southern Brazil: prevalence, risk factors, genotypes, and viral load dynamics in hemodialysis patients. *Virol J*. 2015;12:8.
65. Djordjević V, Stojanović K, Stojanović M, Stefanović V. Prevention of nosocomial transmission of hepatitis C infection in a hemodialysis unit. A prospective study. *Int J Artif Organs*. Março de 2000;23(3):181–8.

66. Froio N, Nicastrì E, Comandini UV, Cherubini C, Felicioni R, Solmone M, et al. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Setembro de 2003;42(3):546–50.
67. Perez RM, Ferraz MLG, Figueiredo MS, Contado D, Koide S, Ferreira AP, et al. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol*. Abril de 2003;69(4):489–94.
68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. Abril de 2008;(109):S1-99.
69. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 27 de Abril de 2001;50(RR-5):1–43.
70. Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A, Leroux-Roels G, Samuel D, van Biesen W, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Março de 2009;24(3):719–27.
71. Liu C-H, Kao J-H. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol*. Fevereiro de 2011;26(2):228–39.
72. Ozer Etik D, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. *World J Hepatol*. 28 de Abril de 2015;7(6):885–95.
73. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *J Appl Microbiol*. Novembro de 2012;113(5):1014–26.
74. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Novembro de 2001;38(5):1009–15.
75. Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis:

- clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. Outubro de 1995;109(4):1295–300.
76. Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol*. 27 de Março de 2015;7(3):548–58.
77. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol*. Agosto de 2000;54(2):151–6.
78. Al-Freah MAB, Zeino Z, Heneghan MA. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Fevereiro de 2012;14(1):78–86.
79. Omata M, Kanda T, Yu M-L, Yokosuka O, Lim S-G, Jafri W, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. Abril de 2012;6(2):409–35.
80. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. Julho de 2015;63(1):199–236.
81. Liu C-H, Liang C-C, Liu C-J, Hsu S-J, Lin J-W, Chen S-I, et al. The ratio of aminotransferase to platelets is a useful index for predicting hepatic fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Kidney Int*. Julho de 2010;78(1):103–9.
82. Schiavon LL, Schiavon JLN, Filho RJC, Sampaio JP, Lanzoni VP, Silva AEB, et al. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md*. Agosto de 2007;46(2):307–14.
83. Liu C-H, Liang C-C, Huang K-W, Liu C-J, Chen S-I, Lin J-W, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. Maio de 2011;6(5):1057–65.
84. Aguirre Valadez J, García Juárez I, Rincón Pedrero R, Torre A. Management of chronic hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:329–38.

85. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. *Int J Artif Organs*. Janeiro de 2009;32(1):1–11.
86. Ishida H, Agishi T, Koyama I, Sawada T, Murakami T, Utsumi K, et al. Hemodialysis paradox: survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in antihepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs*. Janeiro de 2001;25(1):58–60.
87. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2000;15 Suppl 5:69–80.
88. Chou C-Y, Wang I-K, Liu J-H, Lin H-H, Wang S-M, Huang C-C. Comparing survival between peritoneal dialysis and hemodialysis treatment in ESRD patients with chronic hepatitis C infection. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. Fevereiro de 2010;30(1):86–90.
89. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. Maio de 2007;18(5):1584–93.
90. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. Julho de 2015;63(1):199–236.
91. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 26 de Dezembro de 2012;308(24):2584–93.
92. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de Abril de 2011;52(7):889–900.
93. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol*. Junho de 2013;85(6):1019–27.

94. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Agosto de 2014;12(8):1349–1359.e13.
95. Marinho RT, Vitor S, Velosa J. Benefits of curing hepatitis C infection. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. Março de 2014;23(1):85–90.
96. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol WJG*. 21 de Dezembro de 2013;19(47):8963–73.
97. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 23 de Junho de 2011;364(25):2405–16.
98. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 31 de Março de 2011;364(13):1195–206.
99. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [citado 6 de Março de 2016]. Obtido de:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
100. AFEF - Afef - AFEF Guidelines: Management of hepatitis C virus infection [Internet]. [citado 2 de Janeiro de 2016]. Obtido de:
<http://www.afef.asso.fr/communication/afef/news.phtml?id=rc%2Forg%2Fafef%2Fnws%2FNews%2F2015%2F20150629-190435-489>
101. Ermis F, Senocak Tasci E. New treatment strategies for hepatitis C infection. *World J Hepatol*. 18 de Agosto de 2015;7(17):2100–9.
102. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y, Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Ther Adv Gastroenterol*. Setembro de 2015;8(5):298–312.

103. Mikolajczyk AE, Aronsohn AI. Current Management of Chronic Hepatitis B and C in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. Setembro de 2015;22(5):352–60.
104. WHEN AND IN WHOM TO INITIATE HCV THERAPY - when-and-whom-initiate-hcv-therapy [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/full-report/when-and-whom-initiate-hcv-therapy>
105. Terrault N, Monto A, Stinchon MR, Rusie E, Moreo K. New Therapies, Evidence, and Guidance in Hepatitis C Management: Expert Practices and Insights from an Educational Symposium at the AMCP 27th Annual Meeting Expo. *J Manag Care Spec Pharm*. Setembro de 2015;21(9):S1-14.
106. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol*. 28 de Junho de 2014;20(24):7544–54.
107. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. Abril de 2008;(109):S1-99.
108. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev*. Junho de 2011;10(8):444–54.
109. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. Março de 2009;68(3):310–7.
110. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated With Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis*. Setembro de 2015;22(5):343–51.
111. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol*. 27 de Fevereiro de 2015;7(2):213–25.

112. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artif Organs*. Março de 2007;30(3):212–9.
113. Ohta S, Yokoyama H, Wada T, Sakai N, Shimizu M, Kato T, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Junho de 1999;33(6):1040–8.
114. Batisse D, Karmochkine M, Jacquot C, Kazatchkine MD, Weiss L. Sustained exacerbation of cryoglobulinaemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon alfa. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Julho de 2004;16(7):701–3.
115. Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Robert J, del Río A, Casademont J, Coll-Vinent B, et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum*. Maio de 1999;42(5):1051–5.
116. Fabrizi F, Aghemo A, Moroni G, Passerini P, D'Ambrosio R, Martin P, et al. De novo membrano-proliferative nephritis following interferon therapy for chronic hepatitis C (case study and literature review). *Dig Dis Sci*. Março de 2014;59(3):691–5.
117. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, Thibault V, Blanc F, Pialoux G, et al. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol*. Janeiro de 2015;62(1):24–30.
118. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, Fabbrizzi A, Monti M, Fognani E, et al. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. *Case Rep Immunol*. 2015;2015:816424.
119. Mauss S, Hueppe D, Alshuth U. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatol Baltim Md*. Janeiro de 2014;59(1):46–8.

120. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia with Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Agents. *Hepatology* Baltim Md. 17 de Outubro de 2015;
121. Makara M, Sulyok M, Csacsovszki O, Sulyok Z, Vályi-Nagy I. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemia with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin: A case report. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. Novembro de 2015;72:66–8.
122. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 12 de Setembro de 2013;369(11):1035–45.
123. Reed MJ, Alexander GJ, Thiru S, Smith KG. Hepatitis C-associated glomerulonephritis--a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Abril de 2001;16(4):869–71.
124. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatol Oxf Engl*. Julho de 2006;45(7):842–6.
125. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Dezembro de 2004;19(12):3054–61.
126. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 22 de Julho de 2010;116(3):326-334-505.
127. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 22 de Julho de 2010;116(3):343–53.

128. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. Março de 2012;64(3):843–53.
129. Basse G, Ribes D, Kamar N, Esposito L, Rostaing L. Life-threatening infections following rituximab therapy in renal transplant patients with mixed cryoglobulinemia. *Clin Nephrol*. Novembro de 2006;66(5):395–6.
130. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum*. Dezembro de 2009;60(12):3848–55.
131. Kamar N, Sandres-Sauné K, Rostaing L. Influence of rituximab therapy on hepatitis C virus RNA concentration in kidney-transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Outubro de 2007;7(10):2440.
132. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*. 1 de Dezembro de 2011;365(22):2067–77.
133. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH, Heinzow HS. Hepatitis C in Special Patient Cohorts: New Opportunities in Decompensated Liver Cirrhosis, End-Stage Renal Disease and Transplant Medicine. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):18033–53.
134. Kiser JJ, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Outubro de 2013;10(10):596–606.
135. Al-Freah MAB, Zeino Z, Heneghan MA. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Fevereiro de 2012;14(1):78–86.
136. Nouredin M, Ghany MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. Setembro de 2010;39(3):649–58.

137. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. Julho de 2003;98(7):1610–5.
138. Azmi AN, Tan S-S, Mohamed R. Hepatitis C and kidney disease: An overview and approach to management. *World J Hepatol*. 27 de Janeiro de 2015;7(1):78–92.
139. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Pegylated interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Med Virol*. Maio de 2010;82(5):768–75.
140. Soota K, Maliakkal B. Ribavirin induced hemolysis: a novel mechanism of action against chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 21 de Novembro de 2014;20(43):16184–90.
141. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat*. Julho de 2011;18(7):e263-269.
142. Liu C-H, Huang C-F, Liu C-J, Dai C-Y, Liang C-C, Huang J-F, et al. Pegylated interferon- α 2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 3 de Dezembro de 2013;159(11):729–38.
143. VICTRELIS (boceprevir) Label - 202258lbl.pdf [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202258lbl.pdf
144. Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet*. 1 de Setembro de 2012;51(9):619–28.
145. Sise ME, Backman ES, Wenger JB, Wood BR, Sax PE, Chung RT, et al. Short and long-term effects of telaprevir on kidney function in patients with hepatitis C virus infection: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124139.
146. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu M-C, Janbon B, Juillard L, Morelon E, et al. Anti-viral triple therapy with telaprevir in haemodialysed HCV patients: is it

- feasible? *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. Fevereiro de 2013;56(2):146–9.
147. sovaldi_pi.pdf [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de: http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
148. Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant*. Junho de 2015;20(3):235–41.
149. Ouwerkerk-Mahadevan S, Beumont-Mauviel M, Mortier S, Peeters M, Verloes R, Truyers C, et al. Evaluation of the Pharmacokinetics and Renal Excretion of Simeprevir in Subjects with Renal Impairment. *Drugs RD*. Setembro de 2015;15(3):261–70.
150. Nazario HE, Ndungu M, Modi A. P0802 : Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR <30 mL/min. *J Hepatol*. 1 de Abril de 2015;62:S635.
151. OLYSIO (simeprevir) capsules, for oral use - 205123s001lbl.pdf [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205123s001lbl.pdf
152. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens in Hepatitis C Infected Patients with Reduced Renal Function: Real-World Experience from HCV-TARGET [Internet]. [citado 2 de Janeiro de 2016]. Obtido de: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_115.htm
153. Czul F, Schiff E, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, et al. P0878 : First ribavirin-free sofosbuvir and simeprevir treatment of Hepatitis C genotype 1 patients with severe renal impairment (GFR <30 ml/min or dialysis). *J Hepatol*. 1 de Abril de 2015;62:S670–1.
154. Urgent Treatment With Sofosbuvir Based Regimen For Hepatitis C Genotype 1 Patients With Severe Renal Insufficiency (GFR <30ml/min) [Internet]. [citado 3 de Janeiro de 2016]. Obtido de: http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_86.htm

155. The Pharmacokinetics of Ledipasvir, an HCV-Specific NS5A Inhibitor, in HCV-Uninfected Subjects With Severe Renal Impairment [Internet]. [citado 3 de Janeiro de 2016]. Obtido de:
http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_131.htm
156. harvoni_pi.pdf [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de:
http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf
157. pi_daklinza.pdf [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de:
http://packageinserts.bms.com/pi/pi_daklinza.pdf
158. The Effect of Renal Impairment on Single-Dose Pharmacokinetics of Daclatasvir, an HCV NS5A Inhibitor [Internet]. [citado 3 de Janeiro de 2016]. Obtido de:
http://www.natap.org/2014/Pharm/Pharm_18.htm
159. VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), co-packaged for oral use - 206619lbl.pdf [Internet]. [citado 11 de Setembro de 2015]. Obtido de:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206619lbl.pdf
160. The Pharmacokinetics and Safety of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir with/without Dasabuvir in Subjects with Mild, Moderate and Severe Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function [Internet]. [citado 3 de Janeiro de 2016]. Obtido de:
http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_55.htm
161. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. LO1 : Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study. *J Hepatol.* 1 de Abril de 2015;62:S257.
162. zepatier_pi.pdf [Internet]. [citado 6 de Março de 2016]. Obtido de:
https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zepatier/zepatier_pi.pdf
163. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease

- (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 17 de Outubro de 2015;386(10003):1537–45.
164. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat*. Maio de 2014;21(5):314–24.
165. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Somasundaram R, Muche M. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Outubro de 2014;14(10):2206–20.
166. Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol*. Novembro de 2009;51(5):874–80.
167. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, González-Roncero FM, Balaña M, Saval N, et al. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 de Dezembro de 2012;94(11):1131–7.
168. Sawinski D, Bloom RD. Novel Hepatitis C Treatment and the Impact on Kidney Transplantation. *Transplantation*. Dezembro de 2015;99(12):2458–66.
169. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. Março de 2015;11(3):172–82.
170. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol*. Abril de 2014;60(4):872–84.
171. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 20 de Novembro de 2015;
172. Suarez-Benjumea A, Gonzalez-Corvillo C, Bernal-Blanco G, Pascasio-Acevedo JM, Gonzalez-Roncero F, Perez-Valdivia MA, et al. New Antivirals for Hepatitis

- C Infection Among Infected Kidney Transplant Recipients: A Case Report. *Transplant Proc.* Novembro de 2015;47(9):2672–4.
173. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful treatment of Hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 25 de Novembro de 2015;
174. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 31 de Dezembro de 2015;373(27):2599–607.
175. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir Improves Patient-Reported Outcomes in HCV Patients: Results from ASTRAL-1 Placebo-Controlled Trial. *J Hepatol.* 5 de Março de 2016;

Anexo

Tabela resumo: Farmacocinética dos Antivíricos de Ação Direta no tratamento da Hepatite C.

Tabela resumo: Farmacocinética dos AAD no tratamento da Hepatite C

Agente antiviral	Mecanismo	Dose	Absorção	Cmax	Metabolismo	Eliminação	Insuficiência Renal	Ligação a proteínas
Sofosbuvir	Inibidor RNA polimerase do VHC, NS5B nucleótido	400 mg/dia, oral	Biodisponibilidade não determinada. Tomar com ou se alimentos	Após 1 h	Hidrolise hepática do pró-fármaco num metabolismo ativo GS-461203; Desfosforilação no metabolito predominante GS-331007	Urina 80% (3,5% SOF, 78% GS-331007) Fezes 14%	Não é necessário ajuste de dose para IR ligeira ou moderada (CrCl > 30 mL/min) (mas a segurança e a eficácia ainda foi estabelecida nos doentes com IR severa (CrCl < 30 mL/min) ou IRCT que necessitam de hemodiálise	61-65 %
Simeprevir	Inibidor protease NS3/4a	150 mg/dia, oral	Biodisponibilidade 60% com alimentos	Após 4-6 h	Hepático, metabolismo de 1ª passagem	Excreção Biliar 91%; Renal <1%	Em doentes com IR ligeira, moderada ou grave não são necessários ajustes de dose. Dados escassos quanto à segurança nos IRCT e hemodiálise	< 99%
Ledipasvir	Inibidor NS5A	90 mg/dia, oral	Biodisponibilidade 32-53%; solubilidade depende do pH, tomar com ou sem alimentos	Após 4-6 h	Hepática, mínima; Não mediado CYP450	Fezes 70%; Urina <1 %	Nos doentes com IR não são necessário ajuste de dose, mas a eficácia e a segurança não foi estabelecida para doentes com IRCT que necessitam de hemodiálise	>99,8%

Agente antiviral	Mecanismo	Dose	Absorção	Cmax	Metabolismo	Eliminação	Insuficiência Renal	Ligação a proteínas
Daclatasvir	Inibição do complexo replicação NS5A	60 mg/dia, oral	Biodisponibilidade não determinada. Tomar com ou sem alimentos	Após 1-2 h	Hepático	Fezes 88%; Urina 7%	Não é necessário ajuste de dose para doentes com IR	95,6%
Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir/ Dasabuvir	Inibidor da protease VHC NS3/4A/ Inibidor da protease HIV/ Inibidor NS5A + inibidor polimerase VHC não-nucleosideo	2 comprimidos, 75 mg/ 50 mg/12,5 mg, oral, diariamente + 250 mg, duas vezes por dia	Biodisponibilidade, 70% para Dasabuvir, não determinado para os outros agentes. Tomar com alimentos	Após 4-5 h	Hepático	Fezes > 86%	Não é necessário ajuste de dose para doentes com IR. O regime não foi adequadamente estudado nos doentes com IRCT que necessitam de hemodiálise	Dasabuvir > 99,5%; Ombitasvir 99,9%; Paritaprevir 97-98%; RTV > 99%
Elbasvir Grazoprevir	Inibidor NS5A/ Inibidor protease NS3/4a	50 mg+100 mg/dia, oral	Biodisponibilidade não determinada. Pode ser tomado com ou sem alimentos.	Após 2-3 h	Hepático	Fezes > 90% Urina 1%	Não é necessário ajuste de dose para doentes com IR	Elbasvir > 99.9%; Grazoprevir 98.8%