



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE – UFAC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA AMAZÔNIA OCIDENTAL**

IRENILCE SOUZA DE MATOS

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PORTADORES DE HEPATITE C
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA ASSOCIADOS OU NÃO À
RIBAVIRINA NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE RIO BRANCO, ACRE.**

RIO BRANCO – AC

ABRIL/2018

IRENILCE SOUZA DE MATOS

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PORTADORES DE HEPATITE C
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA ASSOCIADOS OU NÃO À
RIBAVIRINA NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE RIO BRANCO, ACRE.**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Universidade Federal do Acre no Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde na
Amazônia Ocidental como pré-requisito para
obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva.

RIO BRANCO – AC

ABRIL/2018

DEDICATÓRIA

*Dedico esse trabalho a **Deus**, que me deu forças para vencer todas as etapas desse caminho evolutivo, me proporcionando tantas oportunidades de estudos e por colocar em meu caminho pessoas sábias, amigas e generosas.*

*Também dedico todo esforço que consagrei a esse trabalho às pessoas que mais sofreram devido minha ausência nesse longo processo: minha mãe **Maria Eunice de Souza**, meu filho **Lucas Souza Santana** e meu irmão **Paulo Carpegiane Souza Campos**, saibam que para se realizar um sonho às vezes é necessário ausências e renúncias, mas só consegui chegar até o fim porque nunca me faltaram amor, compreensão e incentivos. Obrigada por imensurável apoio.*

AGRADECIMENTOS

A **Universidade Federal do Acre (UFAC)** e ao **Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental**, por me oportunizarem um aperfeiçoamento de excelência.

Ao **Hospital das Clínicas do Acre** por ter permitido a realização deste estudo.

Ao **Serviço de Atenção Especializada – SAE**, pela acolhida e respeito durante a coleta de dados dos pacientes.

Aos **pacientes** que concordaram participar do estudo, me engrandecendo de forma positiva e tornando-me um ser humano melhor após conhecer e vivenciar detalhadamente suas histórias, dificuldades e lutas, narradas de forma tão esperançosa e encorajadora.

A minha orientadora **Profa. Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva**, pelos ensinamentos, por sua postura ética, por sua capacidade de agregar valores, de somar, de incentivar as pessoas interessadas em pesquisas que têm como foco principal melhorar a saúde das pessoas, por tamanha dedicação a sua profissão e a tudo que faz, por confiar na minha capacidade, pelo cuidado e principalmente por sua paciência, me incentivando a nunca desistir.

Ao **Dr. Martoni Moura e Silva**, pelo seu carinho, dedicação e forma despretensiosa ao realizar as elastografias hepáticas de todos os pacientes desse estudo. Minha eterna gratidão a você.

Aos **Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo**, por participar de minha banca de qualificação e defesa, e ter feito sugestões pertinentes e enriquecedoras ao nosso estudo.

Ao **Prof. Dr. Orivaldo Florêncio de Souza**, por participar de minha banca de qualificação e ter feito sugestões sutis, precisas e pertinentes, assim como pelo auxílio e esclarecimentos de dúvidas sobre a dissertação.

Ao **Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva**, por participar de minha banca de defesa e ter feito sugestões precisas, estruturadas e pertinentes ao nosso estudo.

Ao **Prof. Dr. Edcarlos Miranda de Souza** pela gentileza de esclarecer dúvidas rotineiras e pelo auxílio na análise estatística dos dados.

À **Enfermeira Doriana Moreira da Silva**, por sua generosidade, por toda a colaboração na organização das atividades necessárias ao trabalho e na coleta de dados.

À **Enfermeira Lorena Nunes da Silva**, por possibilitar e facilitar nossas atividades com sua organização durante o trabalho.

Ao **Dr. Dyemison Pinheiro da Silva**, pelo seu auxílio na estruturação do banco de dados, registro de dados e análise estática.

À **Dra. Danielly Moreira Gonçalves**, minha amiga, colega de profissão e mestrado, agradeço pelo carinho, pelo auxílio na dissertação. Prosseguir mesmo quando acreditava não ter mais a energia necessária, só foi possível porque sua amizade e companheirismo não me faltaram.

*“Nunca desista de um sonho só por causa do tempo que você
vai levar para realizá-lo... O tempo vai passar de qualquer
forma...”*

Earl Nightingale

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PORTADORES DE HEPATITE C
TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA ASSOCIADOS OU NÃO À
RIBAVIRINA NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE RIO BRANCO, ACRE.**

MESTRANDA: IRENILCE SOUZA DE MATOS

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente:

Prof. Dra. Rita, do Socorro Uchoa da Silva (Orientadora)

Doutora em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela UFPA (2010)

Examinadores

Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos Salcedo (Membro externo)

Doutor em Ciências (Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) pela USP (1999)

Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva (Membro interno)

Doutor em Genética e Bioquímica pela UFU (2011)

Data da Defesa: 21 /03 /2018

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas MECs para o formato da Dissertação foram contempladas

Profa. Dra. Rita do Socorro Uchoa da Silva

RESUMO

Segundo a Organização Mundial de Saúde a hepatite C afeta 71 milhões de pessoas em todos os continentes, sendo considerado o agravo crônico importante por sua evolução silenciosa e complicações como cirrose hepática e hepatocarcinoma, grandes causas de transplante hepático, fato que torna a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) de elevado impacto na saúde pública. Atualmente na maioria dos casos, a indicação para tratamento da hepatite C no Brasil depende do grau de fibrose hepática. Há diversos métodos padronizados para se avaliar a fibrose hepática em portadores de HCV, dentre eles, a biópsia hepática associada ao exame histopatológico e métodos não invasivos como a elastografia hepática, APRI (*Aspartato transaminase to Platelet Ratio Index*) e FIB-4, (*Fibrosis index based on four factors*) que usam medidas indiretas para tal avaliação. A presente pesquisa avaliou através de métodos não invasivos (elastografia hepática, APRI e FIB-4) o grau de fibrose hepática pré e pós-tratamento com os antivirais de ação direta – DAA's (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir) associados ou não à ribavirina em portadores do HCV acompanhados no Serviço de Assistência Especializada (SAE) de Rio Branco, Acre. Estudo de intervenção pré-experimental, no qual foram incluídos 95 pacientes, os quais iniciaram a terapia antiviral entre outubro de 2015 e setembro de 2017. A maioria dos pacientes pertencia ao gênero masculino (84,2%), na faixa etária de 51 a 60 anos de idade (46,3%) e aproximadamente 60% cursaram no máximo até o ensino fundamental. O genótipo do HCV mais frequente foi genótipo 1 (73,7%), seguido pelos genótipos 3 (24,2%) e 2 (2,1%). Houve redução significativa no grau de fibrose hepática no pós-tratamento do HCV com o uso dos DAA's, o que foi evidenciado pela diminuição no índice KPa (*Kilopascals*) e na Escala METAVIR avaliados pela elastografia hepática e nos escores APRI e FIB-4.

Palavras-chave: Hepatite C, DAA's, métodos não invasivos, fibrose hepática, HCV.

ABSTRACT

According to the World Health Organization, hepatitis C affects 71 million people on all continents. It is considered the important chronic disease due to its silent evolution and complications such as liver cirrhosis and hepatocarcinoma, major causes of liver transplantation, makes the hepatitis C virus (HCV) infection of high impact public health. Currently in most cases, the indication for treatment of hepatitis C in Brazil depends on the degree of liver fibrosis. There are several standardized methods for evaluating hepatic fibrosis in HCV patients, including liver biopsy associated with histopathological examination and non-invasive methods such as hepatic elastography, APRI (*Aspartate transaminase to Platelet Ratio Index*) and FIB-4 (*Fibrosis index based on four factors*) that use indirect measures for such evaluation. The present study evaluated non-invasive methods (hepatic elastography, APRI and FIB-4) to assess the degree of hepatic fibrosis before and after treatment with the direct acting antivirals - DAA's (sofosbuvir, daclatasvir and simeprevir) associated or not with ribavirin in HCV patients at the Specialized Care Service (SAE in portuguese) of Rio Branco, Acre. Pre-experimental intervention study, which included 95 patients, who started antiviral therapy between October 2015 and September 2017. The majority of the patients belong to the male gender (84.2%), in the age group of 51 to 60 years of age (46.3%) and approximately 60% attended at most until elementary school. The most frequent HCV genotype was genotype 1 (73.7%), followed by genotypes 3 (24.2%) and 2 (2.1%). There was a significant reduction in the degree of liver fibrosis in HCV post-treatment with the use of DAA's, which was evidenced by the decrease in the KPa index (*Kilopascals*) and in the METAVIR Scale evaluated by the hepatic elastography and in the APRI and FIB- 4.

Key words: Hepatitis C, DAA's, noninvasive methods, liver fibrosis, HCV.

LISTA DE TABELAS

	Título	Página
Tabela 1	Características epidemiológicas e clínicas dos 95 pacientes portadores de HCV tratados com DAA's, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco-Acre, 2015 a 2017.	35
Tabela 2	Características relativas ao tratamento dos portadores de HCV tratados com os DAA's, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco, Acre, 2015 a 2017.	36
Tabela 3	Comparação do grau de fibrose hepática por métodos não invasivos no pré e pós-tratamento de portadores de HCV, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco-Acre, 2015 a 2017.	37
Tabela 4	Comparação da resposta ao tratamento com os DAA's em portadores de HCV virgens de tratamento ou experimentados e entre cirróticos e não cirróticos, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco-Acre, 2015 a 2017.	37

LISTA DE ABREVIATURAS

3D	Associação de Ombitasvir Hidratado, Veruprevir Di-Hidratado/Ritonavir e Dasabuvir Sódico Monoidratado
ALT	Alanina aminotransferase
APRI	<i>Aspartato transaminase to Platelet Ratio Index</i>
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CHILD	Classificação de child-pugh, para avaliar prognóstico de doença hepática crônica
DAA's	Antivirais de ação direta
F0	<i>Sem fibrose</i>
F1	<i>Fibrose inicial</i>
F2	<i>Fibrose intermediária</i>
F3	<i>Fibrose avançada</i>
F4	<i>Fibrose hepática (cirrose)</i>
FIB4	<i>Fibrosis index based on four factors</i>
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HCV-RNA	Detecção do RNA do vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IQR	<i>Interquartile Ratio</i>
KPa	Kilopascals
LS	<i>Liver stiffness</i>
METAVIR	Escala de pontuação para avaliar grau de fibrose hepática
MS	Ministério da Saúde
WHO	World Health Organization - Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG-IFN	Alfapeguinterferona
RNA	Ácido ribonucléico
RVS	Resposta virológica sustentada

SAE	Serviço de Assistência Especializada
SUS	Sistema Único de Saúde
SWE	<i>Sheare Waveelastografia</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TE	Elastografia transiente
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	14
CAPÍTULO I.....	15
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C	15
1.2 TRANSMISSÃO DA HEPATITE C	16
1.3 EVOLUÇÃO NATURAL DA HEPATITE C	16
1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE C	17
1.5 AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA.....	18
1.6 TRATAMENTO DA HEPATITE C.....	20
1.7 ESTUDOS PRELIMINARES DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA APÓS TRATAMENTO COM OS DAA'S	22
2. OBJETIVOS.....	24
2.1 GERAL.....	24
2.2 ESPECÍFICOS	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
CAPÍTULO II - ARTIGO.....	30
ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	43

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação intitulada “AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PORTADORES DE HEPATITE C TRATADOS COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA ASSOCIADOS OU NÃO À RIBAVIRINA NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE RIO BRANCO, ACRE” está organizada em revisão da literatura, objetivos, capítulo II – artigo científico, Referências Bibliográficas e Anexos.

A revisão da literatura apresenta referencial teórico sobre o vírus da hepatite C, com abordagem sobre os dados epidemiológicos, etiologia, diagnóstico, fatores de risco, evolução natural da doença, tratamento, bem como avaliação da fibrose hepática, os métodos não invasivos para indicação de tratamento e acompanhamento do grau de fibrose hepática, tratamento com antivirais de ação direta (DAA's) indicados no Brasil e por fim estudos preliminares sobre a avaliação da fibrose hepática após tratamento com os antivirais de ação direta.

Os objetivos estão divididos em geral e específicos.

O capítulo II é constituído por artigo com o título “AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA EM PORTADORES DE HEPATITE C TRATADOS NO ACRE COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA ASSOCIADOS OU NÃO À RIBAVIRINA”, que será submetido à Revista *Hepatology International*.

Posteriormente, são apresentadas todas as referências bibliográficas utilizadas no estudo, seguidas pelos anexos.

CAPÍTULO I

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e que aproximadamente 400 mil chegam a óbito todo ano, devido a complicações (1), sendo considerado o agravo crônico importante, por sua evolução silenciosa e complicações como cirrose hepática e hepatocarcinoma (2),(3), os quais se constituem em grandes causas de transplante hepático, fato que torna a infecção pelo HCV de elevado impacto na saúde pública mundial (4).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil estima-se que a infecção pelo HCV afete 657 mil pessoas no Brasil, havendo aproximadamente 319.751 casos, notificados entre 1999 a 2016 com incidência maior em pessoas acima de 45 anos (5). No Brasil, os genótipos 1 e 3 do HCV são os mais prevalentes, seguidos pelo genótipo 2, apesar de haver relatos dos genótipos 4 e 5 nas regiões sul e sudeste brasileiras (5),(6).

Na Amazônia brasileira dentre todas as hepatites crônicas, 22,6% são atribuídas ao HCV na zona Ocidental e 25% na Oriental, tendo os genótipos um e 3 como os mais frequentes (7). A prevalência para o marcador de exposição ao HCV, referente ao conjunto das capitais do Norte do Brasil foi de 2, 102% (9).

O estado do Acre apresenta elevada prevalência de infecção pelo HCV, visto que entre os pré doadores de sangue, notou-se 5, 9% de positividade nos exames sorológicos de triagem (7). Dantas *et al.*, avaliando a população de onze municípios acreanos através de testes de biologia molecular estimaram a prevalência do HCV em 2,5%, variando de 0 a 7% dependendo do município estudado, sendo os genótipos mais frequentes o 1 seguido por 3 e 2 (10).

Segundo boletim epidemiológico da secretaria de vigilância em saúde (MS) Rio Branco é uma das onze capitais brasileiras com taxa de detecção de HCV superior à média nacional, ocupando a quinta posição em prevalência da infecção, com taxa de detecção em 2016 de 22,3 casos para cada 100.000 habitantes (11).

1.2 TRANSMISSÃO DA HEPATITE C

O HCV apresenta como formas preferenciais de transmissão a via parenteral, incluindo procedimentos em hemodiálise, uso de drogas ilícitas injetáveis (2),(12) e transfusão de sangue e hemoderivados, particularmente até o início dos anos 90, quando não havia exames que permitissem diagnosticar os portadores do HCV (13).

Atualmente, as pessoas que usam drogas injetáveis ou inaláveis, constituem-se em um grupo de risco para aquisição de HCV no Brasil, embora em número bem menor do que na Ásia, Europa e nos Estados Unidos (14). Foram identificadas formas adicionais de transmissão em procedimentos de manicure e pedicure, *piercings* e tatuagens, tratamentos odontológicos, uso de seringas de vidro, endoscopia digestiva alta e relações sexuais desprotegidas (10),(14),(15). A infecção também encontrou oportunidades de propagação em populações que apresentam fatores adicionais de vulnerabilidade, como transtornos mentais, privação de liberdade moradores de rua e coinfectados com HIV (16),(17).

1.3 EVOLUÇÃO NATURAL DA HEPATITE C

A evolução natural da infecção pelo HCV pode ser hepatite C aguda, geralmente assintomática ou oligossintomática, na qual a eliminação viral espontânea ocorre em 15% a 45% dos casos. Na ausência de tratamento ocorre cronificação em 55% a 85% dos casos, sendo que os portadores crônicos apresentam evolução lenta da doença, em sua maioria assintomáticos e poderão progredir para cirrose hepática e hepatocarcinoma (2).

A evolução da infecção do HCV poderá desencadear fibrose hepática, levando a alterações estruturais e funcionais do fígado, constituindo-se em um importante fator prognóstico, visto que, quanto mais avançada à fibrose, maior risco de desenvolver cirrose hepática e complicações relacionadas a doenças crônicas do fígado (18),(19).

A progressão da cirrose está associada ao risco de carcinoma hepatocelular (CHC) e mortalidade. O monitoramento da doença hepática crônica é essencial para

identificar a progressão da doença, iniciar tratamentos específicos e decidir sobre transplante hepático (20),(21).

Calcula-se que dentre os portadores de HCV, 3 a 20% desenvolverão cirrose hepática em prazo médio de 20 anos, com conseqüente risco aumentado para o surgimento de hepatocarcinoma. Em países, como Japão, Espanha, França e Itália a proporção de CHC atribuída ao HCV é de 50 a 70% (22),(23),(24).

No Brasil, o CHC por seu perfil agressivo, aparece entre as dez principais causas de morte por câncer no país. Os estados do Espírito Santo, Bahia e São Paulo, são os que apresentam maior incidência de CHC relacionado HCV (25).

1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HEPATITE C

O HCV é um vírus envolvido em RNA de cadeia positiva, possui um genoma altamente variável, sendo classificado em seis grupos distintos de genótipos (2). Em 2013, houve uma atualização da classificação do HCV descrita previamente em 2005 por SIMMONDS *et al.*, essa revisão definiu novos critérios para classificação do HCV em 7 genótipos e 67 subtipos (18).

Os diversos genótipos do HCV se distribuem de formas diferentes dependendo da região geográfica, sendo os genótipos 1, 2 e 3 os mais prevalentes no mundo. O genótipo 4 é encontrado no norte da África e Oriente Médio e os genótipos 5 e 6 na África do Sul e na Ásia, respectivamente (22),(19),(26).

Os tratamentos com drogas de ação direta existentes são mais efetivos em certos genótipos, fato que evidencia a importância de fazer o exame de genotipagem do HCV antes do tratamento (2).

Para confirmação da infecção pelo HCV estão disponíveis os testes de triagens que são qualitativos: anti-HCV (teste rápido) e Imunoensaio (sorologia), os quais detectam anticorpos contra o HCV (anti-HCV). Os testes confirmatórios são os que detectam ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA) e a genotipagem HCV, ambos se constituem em testes moleculares baseados na amplificação do RNA viral, capazes de identificar os diversos genótipos, subgenótipos e populações mistas do vírus, confirmando a presença do vírus (27),(28).

1.5 AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA

Apesar de se constituir no padrão ouro para a avaliação do estadiamento da fibrose no fígado, a biópsia hepática, mesmo sendo considerado um procedimento seguro, é um método invasivo que poderá causar complicações graves, inclusive fatais ao paciente (29),(30). Visando analisar o grau de fibrose hepática em portadores do HCV através do exame histopatológico usa-se a escala METAVIR, cujo resultado varia de grau zero (F0) a quatro (F4), dependendo de alterações estruturais detectadas pelo método, sendo o F4 definido como grau máximo de fibrose, correspondendo à cirrose hepática (31),(32).

Em busca de métodos não invasivos, porém confiáveis para estimar o grau de fibrose hepática, outros métodos foram validados, dentre os quais a ultrassonografia eletrográfica. A tecnologia ultrassônica validada há mais tempo para a avaliação da fibrose hepática não invasiva é a elastografia transiente (TE), porém, nos últimos anos, resultados semelhantes a TE para a avaliação da fibrose hepática foram obtidos utilizando a tecnologia *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI). Recentemente, a tecnologia *Real Time Sheare Waveelastografia* (SWE) foi desenvolvida e resultados e resultados promissores foram obtidos. (33),(34),(35),(36).

A elastografia transiente (TE) Fibroscan (R), Echosens, Paris (França) mede a velocidade de uma onda de deformação elástica de baixa frequência (50 Hz), a qual se propaga através do fígado. Essa velocidade está relacionada à rigidez do tecido, chamada módulo de elasticidade, ou seja, quanto mais rígido o tecido, mais rapidamente a onda de deformação se propaga, mede a rigidez do fígado em um volume que se aproxima a um cilindro de 10 mm de largura por 40 mm de comprimento entre 25 e 65 mm abaixo da superfície da pele. O resultado do grau de fibrose hepática avaliada pela elastografia é expresso em KPa (kilopascals). Os resultados de corte, conforme o grau de fibrose, é de 5,0 KPa para os casos de fibrose igual ou maior que F2 (21),(37),(38),(39).

Os valores para os casos iguais ou maiores que F3 foram 8,0 KPa e na presença de cirrose o valor de corte na elastografia foi de 13,0 KPa, correspondendo aos resultados da escala METAVIR de Pierre Bedossa (1996), que indica os níveis

de fibrose pela letra “F”, onde cada número corresponde ao grau de fibrose, assim, F1 – Fibrose inicial, F2 – Fibrose intermediária, F3 – Fibrose avançada e F4 – Cirrose hepática (31),(32),(30),(35).

Há ainda outros métodos não invasivos para avaliação do grau de fibrose hepática em pacientes com HCV, os quais possuem diferentes abordagens, dentre os quais a abordagem “biológica” baseada na quantificação de biomarcadores em amostras sanguíneas (32),(40) os quais utilizam vários parâmetros clínicos e dosagens séricos, não estritamente específicos do fígado, que são relacionados ao grau da fibrose, tal como avaliado por biópsia hepática, enquanto a rigidez hepática ou *liver stiffness* (LS) corresponde a uma propriedade física intrínseca do parênquima do fígado (32).

Após a avaliação médica e na ausência de métodos preferenciais como biópsia ou elastografia hepática, métodos não invasivos que usam cálculos matemáticos simples através dos índices de exames laboratoriais realizados rotineiramente no acompanhamento do paciente portador de hepatite C (2),(21), como o APRI (*aspartato transaminase to Platelet Ratio Index*) e FIB-4 (*Fibrosis index based on four factors*), podem ser empregados para inferir o grau de fibrose e cirrose hepáticas, e assim permitir a indicação de tratamento específico (41).

Para cálculo do APRI, usam-se os resultados do nível da transaminase AST(TGO) e o número de plaquetas. O resultado da dosagem da enzima aspartato aminotransferase (AST/TGO) deve ser dividido pelo valor de referência máximo do próprio exame. O valor obtido nessa divisão é então dividido pelo número de plaquetas e depois esse resultado é multiplicado por 100. Caso o APRI resulte inferior a 0,5 muito provavelmente não há fibrose (F0) ou existe fibrose mínima (F1), porém caso o resultado do cálculo APRI seja superior a 1,5 indicará que pode existir fibrose avançada (F3) ou até cirrose (F4) (2),(32).

O FIB-4 é um escore de avaliação do grau de fibrose hepática formulado para pacientes coinfectados pelos vírus HIV e HCV. Validados posteriormente para HCV seu calculado levando-se em consideração a idade do paciente, os valores da transaminase AST e ALT e contagem de plaquetas (42). FIB-4 tem dois valores de

corde, FIB-4 <1,45 significa ausência de fibrose significativa (METAVIR \leq F2) e FIB-4 >3, 25, que indica fibrose avançada (METAVIR \geq F3) (42),(43).

1.6 TRATAMENTO DA HEPATITE C

Atualmente no Brasil, na maioria das vezes, o tratamento da hepatite C é indicado dependendo do grau de fibrose hepática detectada nos pacientes. Há diversos métodos padronizados e recomendados pelo PCDT para avaliar o grau da fibrose hepática e indicar tratamento em portadores de HCV, dentre eles, a biópsia hepática associada ao exame histopatológico (32),(44) a elastografia hepática, os índices APRI e FIB-4 (45).

No Brasil a partir de 2016 o Ministério da Saúde recomendou o tratamento da hepatite C crônica com os DAA's quando o grau de fibrose na biópsia ou elastografia hepáticas resultasse em fibrose avançada (METAVIR \geq F3) (28).

Como a maioria dos infectados cronicamente pelo HCV com fibrose avançada foram tratados no Brasil, passou-se em 2017 a permitir o tratamento dos pacientes que apresentassem fibrose intermediária (METAVIR \geq F2). Para avaliação do grau de fibrose hepática, na ausência de biópsia ou de elastografia hepáticas, também se pode usar o cálculo dos escores APRI ou FIB-4, os quais levam em consideração os resultados dos níveis de transaminases (AST e ALT), além da contagem de plaquetas até seis meses antes da solicitação dos medicamentos (45).

Em 2017 diante dos avanços recentes no tratamento da hepatite C crônica adicionaram-se aos esquemas terapêuticos do SUS, para tratar os pacientes com fibrose moderada ou avançada (F2, F3 e F4) os seguintes fármacos: daclatasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A); simeprevir (inibidor de protease); e sofosbuvir (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV). Também está disponível no SUS a associação dos fármacos ombitasvir (inibidor de NS5A), dasabuvir (inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B), veruprevir (inibidor de protease NS3/4A) e ritonavir (potencializador farmacocinético) – 3D (44),(45),(46), associados ou não à ribavirina. Há alguns esquemas terapêuticos possíveis na dependência de cada genótipo, do escore Child-Pugh em portadores de cirrose hepática, coinfectados e com insuficiência renal. Pelos resultados da elastografia

atualmente recomenda-se tratar o paciente com DAA's quando o KPa for ≥ 5 KPa que corresponde ao estágio F2 de fibrose hepática (37),(41),(45).

No Brasil a indicação de tratamento adotada pelo Ministério da Saúde segundo PCDT 2017, leva em consideração o genótipo, subgenótipo, mono ou coinfeção e o Child-Pugh. Tal documento do Ministério da Saúde recomenda para tratar o HCV (45):

- a) Genótipo 1^a em pacientes mono infectados sem cirrose com sofosbuvir associado ao simeprevir com ou sem ribavirina por 12 semanas ou sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas, ou ombitasvir associado ao veruprevir, ritonavir e dasabuvir com ribavirina por 12 semanas.
- b) Em mono infectados HCV com cirrose Child-Pugh "A" com sofosbuvir associado ao simeprevir com ou sem ribavirina por 12 semanas ou sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- c) Em coinfectados com HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh "A" com sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- d) Em mono infectados ou coinfectados HCV/HIV, experimentados com telaprevir ou boceprevir sem cirrose usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- e) Em mono infectados ou coinfeção HCV/HIV ou ainda experimentados com telaprevir/ boceprevir com cirrose Child-Pugh "B" ou "C" usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 24 semanas.
- f) Genótipo 1b mono infectados com ou sem cirrose Child-Pugh "A" usar ombitasvir associado ao veruprevir, ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- g) Coinfectados HCV/HIV sem ou com cirrose Child-Pugh "A" usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- h) Mono infectados ou coinfectados HCV/HIV experimentados com telaprevir ou boceprevir sem cirrose usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- i) Mono infectados ou coinfectados HCV/HIV experimentados com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh "B" e "C" usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 24 semanas.

- j) Genótipo 2 tolerante à ribavirina sem cirrose usar a associação de sofosbuvir associado à ribavirina por 12 semanas.
- k) Genótipo 2 intolerantes à ribavirina sem cirrose usar a associação de sofosbuvir associado ao daclatasvir por 12 semanas.
- l) Genótipo 2 com cirrose usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- m) Genótipo 3 sem cirrose ou com cirrose Child-Pugh “A” pode-se utilizar sofosbuvir associado à alfapeginterferona e ribavirina por 12 semanas.
- n) Genótipo 3 sem cirrose quando o PEG-IFN for contraindicado usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- o) Genótipos 3 com cirrose (Child A, B ou C) quando o PEG-IFN for contraindicado usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 24 semanas.
- p) Genótipo 4 sem cirrose ou com cirrose Child-Pugh “A” usar sofosbuvir associado ao daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas ou sofosbuvir associado ao simeprevir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- q) Genótipo 4 cirroses Child “B” ou “C” usar sofosbuvir e daclatasvir com ou sem ribavirina por 24 semanas.
- r) Genótipos 5 e 6 sem cirrose ou Cirrose Child-Pugh “A” usa-se sofosbuvir e daclatasvir com ou sem ribavirina por 12 semanas.
- s) Genótipo 5 e 6 com cirrose Child-Pugh “B” ou “C” usa-se sofosbuvir e daclatasvir com ou sem ribavirina por 24 semanas.

1.7 ESTUDOS PRELIMINARES DE AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA APÓS TRATAMENTO COM OS DAA'S

Em um braço de um estudo piloto feito com 38 cirróticos com RVS após tratamento com interferon e ribavirina, em Milão-Itália (2013) verificou-se melhora de fibrose hepática quando compararam o grau de fibrose antes e depois do tratamento, por elastografia transiente e a biópsia hepática (47).

Estudo multicêntrico observacional realizado em Zürich Suíça por Bachofner *et al.* publicado em 2017, com uma amostra de 392 pacientes, demonstrou redução de 32,4% no grau de fibrose hepática avaliada pela elastografia hepática, pois antes

do tratamento com DAA evidenciou-se média de 12.65KPa (IQR 9.45 - 19.2 KPa) e após o tratamento reduziu para 8.55 KPa (IQR 5.93 - 15.25). Concomitantemente houve diminuição dos valores de FIB-4 e APRI passando de 2,54 (IQR 1,65-4,43) e 1,10 (IQR 0,65-2,43) a 1,80 (IQR 1,23-2,84, $p < 0,001$) e 0,43 (IQR 0,3-0,79) ($p < 0,001$), respectivamente. Comprovando que após terapia com DAA's não houve apenas RVS, mas também regressão significativa do grau de fibrose hepática (48).

Outro trabalho realizado em Frankfurt Alemanha, por Knop *et al.* publicado em 2016, demonstrou a mesma tendência de redução da rigidez hepática após uso de antivirais de ação direta, utilizando métodos não invasivos para sua mensuração: 44 dos 50 pacientes estudados (88%) obtiveram melhora dos valores da elastografia e 23 dos 50 pacientes (46%) apresentaram redução da rigidez hepática superior a 30% (49).

Pessoas com HCV que apresentam RVS após tratamento com DAA's evoluem com melhora da rigidez hepática em duas fases: na primeira fase, o declínio da rigidez pode ser influenciado pela redução da atividade necroinflamatória, com melhora nos níveis de transaminases e plaquetas levando ao declínio da score APRI, enquanto na segunda fase pode ser mais influenciada pela regressão da fibrose com diminuição de KPa (49).

Em um estudo realizado por Paranaguá-Vezozzo *et al.*, 2016 em São Paulo onde 107 paciente HCV submetidos à biopsia hepática, elastografia transitória hepática, APRI e FIB-4 verificaram que a elastografia transitória foi a que teve melhor acurácia em todos os graus de fibrose avaliados e que em cirrose ($\geq F4$), todos os métodos não invasivos apresentaram acurácia excelente (33).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a fibrose hepática através de métodos não invasivos (elastografia, APRI e FIB-4) em portadores de hepatite C tratados com antivirais de ação direta, no SAE hospital de referência de Rio Branco, Acre de outubro de 2015 a setembro de 2017.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo;
- b) Avaliar se a presença da cirrose hepática ou tratamento prévio interferem na resposta à terapêutica com antivirais de ação direta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | Hepatitis C [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cited 2018 Apr 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/#.WtgtknvRHNU.mendeley>
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (update). WHO Libr Cat Data [Internet]. 2016;(April):138. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
3. Peter P Michielsen S and JL van D. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *world J Surg Oncol*. 2005;3:27:1–18.
4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2011;17(2):107–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x>
5. DIAHV/SVS/Ministério da Saúde- Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2018;1–107. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_e_co_coinfecoes.pdf
6. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38(1):41–9.
7. Fonseca JCF da. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica brasileira Hepatitis C virus infection in the Amazon Brazilian region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(Suplemento II):1–8.
8. Araújo AR, de Almeida CM, Fraporti L, Garcia N, de Lima TA, Maia LPV, et al. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: Genótipos no eStado do Amazonas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(5):638–40.
9. Pereira LMB. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites a, b e c nas capitais do brasil. 2010;
10. Dantas TOM. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C e coinfeções com os vírus B e Delta no estado do Acre, Amazônia ocidental brasileira. 2010;xxi, 145 . Available from: <http://hdl.handle.net/10482/8157>
11. Ministério da Saúde. Hepatites virais. 3º [Internet]. 2017;48(Boletim Epidemiológico):65. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf
12. Brasil. Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento para Hepatite C. Ministério da Saúde [Internet]. 2015;1–98. Available from: www.saude.gov.br/bvs
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 1.376, De 19 De Novembro De 1993. *Diário Of da União*. 1993;1–35.

14. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LDL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57:107–12.
15. Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Hindes R, Symonds W, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. 2014;211–21.
16. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: The new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):66–72.
17. Brito VOC, Parra D, Facchini R, Buchalla CM. Infecção pelo HIV, hepatites B e C e sífilis em moradores de rua, São Paulo [Internet]. Vol. 41, *Revista de Saúde Pública.* 2007. p. 47–56. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000900009&lng=pt&tlng=pt
18. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. Vol. 59, *Hepatology.* 2014. p. 318–27.
19. Bezerra CS, Lima JMC, Vilar JL, Moreira JLB, Frota CC. Viral hepatitis C in a leading Brazilian hospital: Epidemiological factors and genotyping. *Brazilian J Microbiol.* 2007;38(4):656–61.
20. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology.* 2011;53(6):1874–82.
21. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60(1):65–76.
22. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77–87.
23. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT, Gerson L, Hirano I, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1536–43.
24. Lee HW, Chon YE, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Predicting Liver-Related Events Using Transient Elastography in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virological Response. *Gut Liver* [Internet]. 2015;10(3):429–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347515%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4849697>
25. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. 1. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(5):514–24. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(5):514–24.

26. Espírito-Santo MP, Carneiro MAS, Reis NRS, Kozlowski AG, Teles SA, Lampe E, et al. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assay and sequence analysis. *Brazilian J Med Biol Res.* 2007;40(4):545–50.
27. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. In: Ministério da Saúde [Internet]. 3º edição. 2008. p. 60. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/ABCDE_guia_bolso_menor.pdf
28. Brasil. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES. In: Ministério da Saúde. 2015. p. 0–85.
29. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49(3):1017–44.
30. F. SEREJO, R. MARINHO, J. VELOSA, A. COSTA MCDM, Resumo. Artigo Original / Original Article ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA , UM MÉTODO NÃO INVASIVO. *GE - J Port Gastroenterol* 2007, 14 8-14. 2007;14(1):8–15.
31. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* [Internet]. 1996;24:289–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394>
32. Europeia A, Latinoamericana A. Recomendações de Orientação Clínica da EASL-ALEH: Testes não invasivos para avaliação da gravidade da doença hepática e do prognóstico Recomendações de Orientação Clínica. *J Hepatol.* 2015;63:237–64.
33. Paranaguá-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DFC, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG, et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol.* 2017;9(8):436–42.
34. Sporea I, Gilja OH, Bota S, Sirli R, Popescu A. Liver elastography - An update. *Med Ultrason.* 2013;15(4):304–14.
35. Brasil. Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática. *Conitec* 2015 p. 1–31.
36. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;13(June). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27273167>
37. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Bello BD, Filice G, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol.* 2014;20(16):4787–96.

38. Serejo F. Acuidade da elastografia hepática transitória (Fibroscan©) para avaliação da fibrose hepática. Fatores de erro. *GE J Port Gastroenterologia* [Internet]. Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia; 2014;21(3):91–3. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782014000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
39. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol. England*; 2003 Dec;29(12):1705–13.
40. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;43(1):16–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4737301&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Association E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* [Internet]. 2016;66(1):153–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
42. Richard K, Sterling E, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Mendes Cassia C, et al. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection. *HEPATOLOGY*. 2006;43:1–13.
43. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–6.
44. Summers BB, Beavers JWF, Klibanov OM. Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(12):1653–66.
45. Brasil. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais [Internet]. 1 ° 2017. 2017. p. 1–60. Available from: www.saude.gov.br/bvs
46. Zeng Q-L, Li C-X, Zhang D-W, Li W, Xu G-H, Yu Z-J. Letter: safety and efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir with ribavirin for 12 weeks in Chinese treatment-experienced cirrhotic genotype 1b patients with HCV. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;43(7):842–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13541>
47. Ambrosio RD, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al. The Diagnostic Accuracy of Fibroscan for Cirrhosis is Influenced by Liver Morphometry in HCV Patients with a Sustained Virological Response. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.013>

48. Bachofner JA, Valli P V., Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2017 Oct 28];37(3):369–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13256>
49. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2016;23(12):994–1002.

CAPÍTULO II - ARTIGO

Avaliação da fibrose hepática em portadores de hepatite C tratados no Acre com antivirais de ação direta associados ou não à Ribavirina.

*Irenilce S. de Matos^{1,2}, Martoni M. Silva², Dorianana M. da Silva², Dyemison P. da Silva³,
Danielly M. Gonçalves^{1,2}, Rita do Socorro U. da Silva^{1,2}*

1 - Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Pró-reitoria de Pós-Graduação, Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco-Acre.

2 - Serviço de Assistência Especializada (SAE) /Unidade de Fígado e Doenças Tropicais (UFDT), Rio Branco, Acre, Secretaria de Estado de Saúde do Acre (SESACRE), BR 364 km 02 bairro Distrito Industrial.

3 – Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco-Acre.

Irenilce Souza de Matos

BR 364 km 02 bairro Distrito Industrial.

Fone: 068 3227-2655

Email para contato: irenilcematos@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hepatite C é considerada o agravo crônico importante por sua evolução silenciosa e complicações como cirrose hepática e hepatocarcinoma, os quais se constituem em grandes causas de transplante hepático. Atualmente no Brasil o tratamento da hepatite C é indicado, na maioria das vezes, dependendo do grau de fibrose hepática. O objetivo desse estudo foi avaliar a fibrose hepática através de métodos não invasivos (elastografia, APRI e FIB-4) em portadores de hepatite C tratados com antivirais de ação direta (DAA's).

MÉTODOS: Estudo de intervenção pré-experimental, no qual foram incluídos pacientes portadores do vírus da hepatite C (HCV), que iniciaram a terapia antiviral entre outubro de 2015 e setembro de 2017 em Rio Branco-Acre. **RESULTADOS:** Foram incluídos 95 pacientes, sendo a maioria pertencente ao gênero masculino (84,2%), faixa etária de 51 a 60 anos de idade (46,3%) e aproximadamente 60% referiram como grau de escolaridade o ensino fundamental. O genótipo do HCV mais frequente foi genótipo 1 (73,7%), seguido pelos genótipos 3 (24,2%) e 2 (2,1%). Todos os parâmetros avaliados através da elastografia hepática quanto os escores APRI e FIB-4 evidenciaram melhora do grau de fibrose hepática após o tratamento com os DAA's.

CONCLUSÕES: O tratamento do HCV com os antivirais de ação direta, independente da presença de cirrose hepática ou do tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina, contribuiu para a redução significativa no índice KPa e METAVIR avaliados pela elastografia hepática, assim como nos escores APRI e FIB-4.

Palavras-chave: Hepatite C, DAA's, métodos não invasivos, fibrose hepática.

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e que aproximadamente 400 mil chegam a óbito todo ano, devido a complicações da doença (1), sendo considerado o agravo crônico importante por sua evolução silenciosa e complicações como cirrose hepática e hepatocarcinoma (2),(3).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil estima-se que a infecção pelo HCV afete 657 mil pessoas (4) com incidência maior em pessoas acima de 45 anos (5).

Na Amazônia brasileira dentre todas as hepatites crônicas, 22,6% são atribuídas ao HCV na zona Ocidental e 25% na Oriental (6). Em 2016 segundo boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Rio Branco está entre as onze capitais com taxas de detecção superior à média nacional no *ranking* das capitais de maior prevalência HCV, ocupando a quinta posição com taxa de detecção de 22,3 casos para cada 100.000 habitantes (7).

O estado do Acre apresenta elevada prevalência de infecção pelo HCV, visto que entre os pré doadores de sangue, notou-se 5,9% de positividade nos exames sorológicos de triagem (8). Dantas *et al.* avaliando a população de onze municípios acreanos através de testes de biologia molecular estimaram a prevalência do HCV em 2,5%, variando de 0 a 7% dependendo do município estudado (9), A prevalência para o marcador de exposição ao HCV, referente ao conjunto das capitais do Norte do Brasil foi de 2, 102% (10).

Anteriormente a avaliação do grau de fibrose hepática era feita exclusivamente por biópsia hepática com análise histopatológica, porém por se tratar de um método invasivo que apresenta riscos de complicações, ultimamente essa avaliação vem sendo realizada através de métodos não invasivo como elastografia transitória, APRI e FIB-4, com excelentes acurácias (2). Esses métodos estão sendo muito utilizados também para acompanhamentos pós tratamentos com os antivirais de ação direta (DAA's) com alguns trabalhos evidenciando, melhora da fibrose hepática pós resposta virológica sustentada (RVS) (11).

No Brasil há raros trabalhos avaliando a melhora da fibrose hepática a partir do uso dos DAA's e apesar da hepatite C ser uma doença muito prevalente na Região Amazônica e no Acre (7), não há nenhum estudo que abranja essa população. Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi avaliar a fibrose hepática através de métodos não invasivos (elastografia, APRI e FIB-4) em portadores de hepatite C tratados com antivirais de ação direta em Rio Branco, Acre.

MÉTODOS

Desenho e Local do Estudo

Estudo de intervenção pré-experimental realizado na Amazônia ocidental brasileira, no município de Rio Branco, capital do Estado do Acre, em pacientes acompanhados no Serviço de Assistência Especializada (SAE)/Unidade de Fígado e Doenças Tropicais (UFDT) do Hospital das Clínicas do Acre (HCAC), serviço de referência no acompanhamento e tratamento de portadores de hepatites B, C e Delta no Estado.

Metodologia

Foram incluídos no estudo os pacientes acompanhados no SAE/UFDT do HCAC, que realizaram elastografia hepática usando o aparelho philips affiniti (SWE) 70 no pré- e pós-tratamento para o HCV com os antivirais de ação direta - DAA's (sofosbuvir com daclatasvir ou simeprevir) com ou sem o uso da Ribavirina. Também participaram do estudo os portadores de HCV que tiveram indicação de tratamento com os DAA's a partir do resultado do APRI maior que 1,5 e/ou FIB-4 maior que 3,25.

À época do estudo indicava-se no Brasil, tratamento com DAA's aos portadores do HCV que obtivessem resultado da elastografia hepática evidenciando $KPa \geq 9,5$, correspondendo a $METAVIR \geq F3$.

Considerou-se como perdas os pacientes que não concluíram o tratamento com os DAA's, os coinfectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) ou HBV (vírus da hepatite B) e os que foram a óbito.

Os resultados dos exames laboratoriais pré e pós-tratamento dos participantes incluídos no estudo foram obtidos a partir do sistema informatizado do HCAC e do LACEN-ACRE (Laboratório Central do Estado do Acre).

Para calcular o APRI e FIB-4 no pré-tratamento usou-se os resultados dos exames coletados até três meses antes do uso dos DAA's, enquanto que para a avaliação pós- tratamento usou-se os valores obtidos 3 a 6 meses após o término da terapêutica.

Foram avaliados também a presença de cirrose hepática, assim como o índice Child-Pugh dos pacientes antes e após o tratamento com esquema sofosbuvir e daclatasvir ou sofosbuvir e simeprevir com ou sem ribavirina.

Houve repetição da elastografia hepática após o tratamento com os DAA's, a qual foi realizada pelo mesmo médico usando o mesmo aparelho do exame pré-tratamento. Os pacientes que iniciaram tratamento pelos

critérios de APRI e/ou FIB-4 e não realizaram elastografia hepática, foram submetidos a exames bioquímicos para atualização dos escores e comparação com os valores do pré-tratamento.

Análise estatística

Usou-se o programa SPSS versão 21.0 para construir o banco de dados e realizar a análise estatística. Os resultados foram expressos através de frequências absolutas e relativas, havendo comparação dos valores encontrados pré e pós-tratamento pelo Teste de McNemar. Visando avaliar a associação entre as variáveis qualitativas (categóricas) utilizou-se o Teste Exato de Fisher e o Qui-quadrado, sendo considerados significantes valores de $p \leq 0,05\%$.

Considerações Éticas

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas do Acre (HCAC)/FUNDHACRE sob o parecer nº 2.081670 de 25 de maio de 2017.

RESULTADOS

Dentre os pacientes portadores de hepatite C que iniciaram tratamento com os antivirais de ação direta (DAA's) no SAE/UFDT/HCAC no período de outubro de 2015 a setembro de 2017, 160 o fizeram devido aos critérios definidos por métodos não invasivos (APRI, FIB-4 ou Elastografia hepática), dos quais 95 foram incluídos nesse estudo, sendo que 60 iniciaram tratamento pelo critério da elastografia hepática e 35 pelo critério dos escores APRI e FIB-4.

A maioria dos pacientes pertencia ao gênero masculino (84,2%), na faixa etária de 51 a 60 anos de idade (46,3%) e aproximadamente 60% cursaram no máximo até o ensino fundamental completo (Tabela 1).

Os portadores de HCV acompanhados apresentaram como comorbidades mais frequentes: hipertensão arterial (49,5%), obesidade (34,7%), diabetes mellitus (16,8%), etilismo (16,8%) e esteatose hepática (11,6%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características epidemiológicas e clínicas dos 95 pacientes portadores de HCV tratados com DAA's, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco-Acre, 2015 a 2017.

Variáveis	N	%
Gênero		
Masculino	80	84,2
Feminino	15	15,8
Faixa etária (anos)		
31-40	01	1,1
41-50	07	7,4
51-60	44	46,3
61-70	29	30,5
>70	14	14,7
Escolaridade		
Sem escolaridade	12	12,6
Alfabetizado	14	14,7
Ens. Fund. Incompleto	19	20,0
Ens. Fund. Completo	12	12,6
Ens. Médio Incompleto	02	2,1
Ens. Médio Completo	25	26,3
Ens. Superior Completo	11	11,6
Comorbidades		
Hipertensão arterial	47	49,5
Obesidade	33	34,7
Diabetes	16	16,8
Etilismo	16	16,8
Esteatose hepática	11	11,6
Dislipidemia	02	2,1
Cardiopatía	02	2,1
Outros	30	31,6

Ens = Ensino; Fund = Fundamental;

A maioria dos pacientes com HCV tratados com DAA's receberam Sofosbuvir e Daclatasvir (72,6%) com ou sem Ribavirina. Do total de pacientes 70 (73,7%) eram portadores de HCV genótipo 1, dos quais 40 (42,1%) genótipo 1a, 25 (26,3%) genótipo 1b e em 05 (5,3%) não havia informações sobre o sub-genótipo.

Os DAA's foram indicados conforme genótipo, seguindo o protocolo do Ministério de Saúde. Foi possível avaliar a RVS apenas em 67 pacientes. A associação de Sofosbuvir com Daclatasvir determinou resposta virológica sustentada (RVS) em 88% (22/25) dos casos, enquanto que Sofosbuvir associado ao Daclatasvir e Ribavirina em 95% (19/20), Sofosbuvir associado ao Simeprevir 94,1% (16/17), Sofosbuvir associado ao Simeprevir e Ribavirina totalizou 100% (4/4).

Dentre os 67 pacientes em que foi possível definir a resposta ao tratamento, 91% (61/67) obtiveram resposta virológica sustentada (RVS). Ao final do tratamento com os antivirais de ação direta, a maioria dos pacientes incluídos no estudo (95,7%) apresentou carga viral indetectável, três pacientes (4,3%) portadores do genótipo 1a apresentaram carga viral detectável, porém nenhum apresentou recidiva da infecção viral (Tabela 2).

Dentre os 20 pacientes portadores do genótipo 3, 17 (85%) mantiveram resposta virológica sustentada, 2 (10%) não responderam ao tratamento, 1 (5%) apresentou carga viral detectável ao final do tratamento, porém negativou após 9 meses e 1 (6,7%) cursou com recidiva (Tabela 2).

Tabela 2 – Características relativas ao tratamento dos portadores de HCV tratados com os DAA's, SAE/UFD/HCAC, Rio Branco, Acre, 2015 a 2017.

Características	Genótipos						Total	
	1		2		3		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Esquema de DAA's								
Sofo+Dacla	25	35,7	00	0,0	13	56,5	38	40,0
Sofo+Dacla+Riba	22	31,4	00	0,0	09	39,1	31	32,6
Sofo+Sime	20	28,6	00	0,0	01	4,4	21	22,1
Sofo+Sime+Riba	03	4,3	01	50,0	00	0,0	04	4,2
Sofo+Riba	00	0,0	01	50,0	00	0,0	01	1,1
CV ao final do tratamento								
Indetectável	67	95,7	02	100,0	21	95,5	90	95,7
Detectável	03	4,3	00	0,0	01	4,5	04	4,3
Resposta ao tratamento								
RVS	43	93,5	01	100,0	17	85,0	61	91,0
Não respondedor	03	6,5	00	0,0	02	10,0	05	7,5
Recidiva	00	0,0	00	0,0	01	5,0	01	1,5

DAA's = antivirais de ação direta; Sofo = Sofosbuvir; Dacla = Daclatasvir; Riba = Ribavirina; Sime = Simeprevir; CV = Carga viral do HCV; RVS = Resposta virológica sustentada;

Avaliando o grau de fibrose hepática por métodos não invasivos antes e após o tratamento, observou-se que pela elastografia hepática, houve redução significativa no índice KPa e no METAVIR. O mesmo foi observado nos escores APRI e FIB-4 no pós tratamento com os DAA's, demonstrando uma melhora significativa do grau de fibrose hepática nos pacientes submetidos ao tratamento com os referidos esquemas terapêuticos (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação do grau de fibrose hepática por métodos não invasivos no pré e pós-tratamento de portadores de HCV, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco-Acre, 2015 a 2017.

Parâmetros de avaliação	Pré-tratamento		Pós-tratamento		p
	N	%	n	%	
ELASTOGRAFIA- KPa					
< 5,7	01	1,6	08	13,1	0,027
5,7 – 21	54	88,6	48	78,7	
>21	06	9,8	05	8,2	
ELASTOGRAFIA-METAVIR					
< F2	01	1,6	09	14,8	<0,001
F2	07	11,5	23	37,7	
F3	35	57,4	16	26,2	
F4	18	29,5	13	21,3	
FIB-4					
< 3,25	29	38,7	44	58,7	0,008
3,26-10,0	41	54,6	27	36,0	
> 10,0	05	6,7	04	5,3	
APRI					
<1,5	47	62,7	65	86,7	0,003
1,6-3,0	20	26,6	03	4,0	
>3,0	08	10,7	07	9,3	

KPa = Kilopascals; F2 = *Fibrose intermediária*; F3 = *Fibrose avançada*; F4 = *Cirrohepática (cirrose)*; FIB-4 = *Fibrosis index based on four factors*; APRI = *Aspartato transaminase to Platelet Ratio Index*

Não houve diferença estatística quanto à resposta ao tratamento com os DAA's quando se comparou os pacientes com ou sem cirrose ou mesmo aquelas virgens de tratamento ou que foram tratados previamente (Tabela 4). Também não houve diferença significativa na resposta ao tratamento entre os pacientes que usaram ou não Ribavirina associada ao esquema de antivirais de ação direta escolhido.

Dentre os 95 pacientes, 30,5% tinham cirrose hepática, 72,6% eram virgens de tratamento e 27,4% já haviam sido submetidos previamente a tratamento com interferon peguilado e ribavirina (Tabela 4). Todos os pacientes com cirrose hepática apresentavam no pré-tratamento Child-Pugh A (82,8%) ou B (17,2%).

Tabela 4 – Comparação da resposta ao tratamento com os DAA's em portadores de HCV virgens de tratamento ou experimentados e entre cirróticos e não cirróticos, SAE/UFDT/HCAC, Rio Branco-Acre, 2015 a 2017.

Variáveis	Resposta ao tratamento com os DAA's						Total		p
	RVS		Não respondedor		Recidiva		n	%	
	n	%	n	%	N	%			
Tratamento prévio*									
Sim	25	96,2	01	3,8	00	0,0	26	100	0,820
Não	65	94,2	03	4,3	01	1,5	69	100	
Cirrose hepática									
Sim	26	89,7	02	6,9	01	3,4	29	100	0,212
Não	64	97,0	02	3,0	00	0,0	66	100	

*Interferon + Ribavirina; DAA's=antivirais de ação direta; RVS= Resposta Viroológica Sustentada

DISCUSSÃO

Todos os pacientes incluídos nesse estudo apresentavam idade maior que 30 anos, havendo mais de 90% com mais de 50 anos, evidenciando que grau de fibrose mais avançada entre pessoas com faixa etária maior, o que reforça a evolução longa do HCV (2).

No presente estudo o genótipo do HCV mais frequente foi o 1, seguido pelos genótipos 3 e 2, o que provavelmente reflete a distribuição dos genótipos desse vírus no território nacional, visto que, dados semelhantes foram encontrados por Dantas *et al.* no Estado do Acre (9), assim também como por outros autores nos estados de São Paulo (12). Um estudo sobre a distribuição dos genótipos 1 coletadas de pacientes cronicamente infectados pelo VHC, em laboratórios de diferentes cidades do país, demonstrou que 64,9% eram do genótipo 1, 4,6% do genótipo 2, 30,2% do genótipo 3, 0,2% do genótipo 4, e 0,1% do genótipo 5. Em todas as regiões, o genótipo 1 foi o mais frequente, principalmente na região norte (13).

A resposta virológica sustentada atingiu 91% quando se avaliou a amostra total incluindo todos os genótipos, porém alcançando 93,5% nos pacientes portadores do genótipo 1, 100% no genótipo 2 e 85% no genótipo 3. Esse resultado assemelha-se aos encontrados por outros autores que incluíram pacientes com HCV que fizeram uso de DAA's, os quais obtiveram RVS acima de 90% (14),(15),(16),(17).

A elastografia hepática, os escores FIB-4 e APRI são métodos confiáveis para avaliar e acompanhar a fibrose hepática dos pacientes com HCV, havendo vários estudos que confirmam a acurácia desses métodos, escolhendo o ponto de corte de 10,08 KPa avaliado pela elastografia, pode-se afirmar ou negar a presença de cirrose com sensibilidade de 86% e especificidade de 93%, sendo valor preditivo positivo de 82%, e valor preditivo negativo de 98% e acurácia de 98% (14),(18).

Em um estudo realizado por Paranaguá-Vezozzo *et al* (2016), avaliando 107 pacientes HCV submetidos à biopsia hepática e elastografia transitória hepática, ao APRI e FIB-4, verificaram que a elastografia hepática foi a que obteve melhor acurácia em todos os graus de fibrose avaliados, concluíram ainda que quando se trata de cirrose hepática (\geq F4) todos os métodos não invasivos apresentaram acurácia excelente, porém diferente deste estudo não houve comparações antes e após tratamento (12), fato que torna relevante a avaliação da redução da fibrose hepática a partir desses métodos.

Essa pesquisa demonstrou que a grande maioria dos pacientes tratados com DAA's por 12 ou 24 semanas tiveram RVS e diminuição estatisticamente significativa do grau de fibrose hepática após o tratamento quando avaliados pela elastografia hepática (KPa, METAVIR) e pelos escores FIB-4 e APRI, à semelhança de outros estudos realizados em outros países (17),(19),(20). Não foi possível comparar os dados obtidos no estudo do Acre com autores que realizaram estudos semelhantes no Brasil, visto que, não se encontrou dados na literatura para efetivar tal análise.

Notou-se uma diminuição de fibrose nos pós tratamento com os DAA's nos pacientes incluídos nesse estudo, fato detectado em outros trabalhos, como o realizado por Bernuth *et al* (2016) (21), por Bachofner *et al* (2017) (20) e por Oliveira *et al* (2018) (22). Tada *et al* (2018) em um estudo realizado em pacientes com HCV tratados com DAA's, encontraram uma diminuição significativa de KPa (fibrose hepática) e esteatose hepática nos pacientes com RVS após 24 semanas de tratamento avaliados por elastografia hepática por ressonância magnética (23).

Observou-se através da elastografia hepática, que o METAVIR também diminuiu após o tratamento dos pacientes no Acre, inclusive nos portadores de cirrose hepática, achados compatíveis aos encontrados por Martini Silva *et al* (2017) (24) com pacientes com HCV recorrente ou persistente pós transplante hepático. Oliveira *et al* (2018) em um estudo com pacientes com HCV, no qual incluíram cirróticos, coinfetados HIV, recidivantes ao interferon, e pacientes com alterações persistentes dos testes de função hepática também evidenciaram redução significativas no grau de fibrose hepática KPa após o tratamento com os DAA's quando avaliados pela elastografia transitória hepática, inclusive entre os pacientes cirróticos (22).

Avaliando o grau de fibrose hepática através dos valores de FIB-4 notou-se redução significativa no grau de fibrose pós tratamento com o DAA's no Acre, visto que os pacientes que apresentaram FIB-4 baixo (< 3,25) no pré-tratamento, tiveram um aumento percentual no pós-tratamento, os que tinham FIB-4 entre 3,26-10,0 antes do uso dos DAA's reduziu-se após a terapêutica, FIB-4 > 10,0 no pré-tratamento também teve diminuição após o uso dos antivirais, com P 0,008%. Essa melhora nos índices de fibrose hepática avaliada pelo FIB-4 também foi encontrada por Vergniol *et al* (2014) favorecendo melhor prognóstico, mesmo em pacientes com cirrose (25).

O APRI $< 1,5$ aumentou em termos percentuais após terapia nos pacientes desse estudo, o APRI entre 1,6-3,0 quando comparado ao início da terapia diminuiu de forma importante ao término do tratamento, enquanto o APRI $> 3,0$ apresentou pequena redução percentual comparando pré e pós tratamento, sendo que tais achados demonstraram que houve redução significativa nos graus de fibrose quando avaliado pelo o APRI ($p=0,003$). Em um estudo com 54 pacientes, Knop *et al* em 2016 (19) verificaram resultados semelhantes, com melhora necroinflamatória e diminuição da fibrose hepática evidenciada pelo declínio do escore APRI após uso de antivirais de ação direta sobre o HCV.

Em um estudo, Martini Silva *et al* em 2017 (24) que incluiu 126 pacientes pós transplante, com HCV recorrente ou persistente, obtiveram resultados com redução da fibrose hepática avaliada por métodos não invasivos, quando analisado o antes e depois do tratamento com drogas de ação direta por 12 e 24 semanas. Observou-se redução de escores APRI, FIB-4 e na elastografia hepática observou-se declínio de KPa e METAVIR, principalmente naqueles pacientes que iniciaram tratamento com fibrose avançada (F3) e os que trataram por mais semanas, achado que corrobora com os achados desse estudo que obteve diminuição significativa da fibrose hepática após o tratamento com DAA's, em todos os escores utilizando-se métodos não invasivos para avaliação do grau de fibrose em pacientes com HCV no Acre.

O fato de alguns pacientes estarem sendo retratados não interferiu na resposta ao tratamento atual com DAA'S no Acre, pois mantiveram RVS, mesmo na presença de fibrose hepática avançada. Há estudos que comprovam que a associação de daclatasvir e sofosbuvir foi associada a altas taxas de resposta virológica sustentada entre pacientes com má resposta a tratamento anterior (16). Alguns estudos relatam RVS de até 90% com o uso das novas drogas antivirais e nas recomendações de Orientação Clínica da EASL-ALEH há referências dos principais estudos realizados que comprovam esse aumento na taxa de RVS (11),(20) com dados muito semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Conclui-se que houve redução significativa do grau de fibrose hepática nos portadores de HCV tratados com os antivirais de ação direta no Acre, independente da presença de cirrose hepática ou de terem sido tratados previamente. Apesar dos elevados índices de resposta virológica sustentada entre os investigados, o tamanho amostral é insuficiente para haver conclusões mais sólidas quanto a esse achado, havendo necessidade da realização de outros estudos pertinentes ao assunto.

Esse estudo, por ser inédito na Região Amazônica brasileira traz enormes contribuições ao conhecimento sobre o assunto e pretende servir de apoio para pesquisas futuras no Acre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | Hepatitis C [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cited 2018 Apr 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/#.WtgkvnRHNU.mendeley>
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (update). WHO Libr Cat Data [Internet]. 2016;(April):138. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
3. Peter P Michielsen S and JL van D. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *world J Surg Oncol*. 2005;3:27:1–18.
4. DIAHV/SVS/Ministério da Saúde- Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2018;1–107. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_hepatite_co_coinfecoes.pdf
5. Brasil. Protocolo Clínico e Diretriz de Tratamento para Hepatite C. Ministério da Saúde [Internet]. 2015;1–98. Available from: www.saude.gov.br/bvs
6. Fonseca JCF da. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica brasileira Hepatitis C virus infection in the Amazon Brazilian region. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(Suplemento II):1–8.
7. Ministério da Saúde. Hepatites virais. 3º [Internet]. 2017;48(Boletim Epidemiológico):65. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf
8. Araújo AR, de Almeida CM, Fraporti L, Garcia N, de Lima TA, Maia LPV, et al. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: Genótipos no eEstado do Amazonas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(5):638–40.
9. Dantas TOM. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite C e coinfecções com os vírus B e Delta no estado do Acre, Amazônia ocidental brasileira. 2010;xxi, 145 . Available from: <http://hdl.handle.net/10482/8157>
10. Pereira LMB. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites a, b e c nas capitais do brasil. 2010;
11. Europeia A, Latinoamericana A. Recomendações de Orientação Clínica da EASL-ALEH : Testes não invasivos para avaliação da gravidade da doença hepática e do prognóstico Recomendações de Orientação Clínica. *J Hepatol*. 2015;63:237–64.
12. Paranaçuá-Vezozzo DC, Andrade A, Mazo DFC, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG, et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol*. 2017;9(8):436–42.
13. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38(1):41–9.
14. Lee HW, Chon YE, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Predicting Liver-Related Events Using Transient Elastography in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virological Response. *Gut Liver* [Internet]. 2015;10(3):429–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347515%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4849697>
15. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;65(11):1861–70.
16. Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Hindes R, Symonds W, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir

- for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. 2014;211–21.
17. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: Optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int.* 2016;36(October 2015):47–57.
 18. F. SEREJO, R. MARINHO, J. VELOSA, A. COSTA MCDM, Resumo. Artigo Original / Original Article ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA , UM MÉTODO NÃO INVASIVO. *GE - J Port Gastreterol* 2007, 14 8-14. 2007;14(1):8–15.
 19. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2016;23(12):994–1002.
 20. Bachofner JA, Valli P V., Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int [Internet].* 2017 Mar 1 [cited 2017 Oct 28];37(3):369–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13256>
 21. Bernuth S, Yagmur E, Schuppan D, Sprinzl MF, Zimmermann A, Schad A, et al. Early changes in dynamic biomarkers of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients treated with sofosbuvir. *Dig Liver Dis [Internet].* Editrice Gastroenterologica Italiana; 2016;48(3):291–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.09.015>
 22. Oliveira A, Domínguez L, Troya J, Arias A, Pulido F, Ryan P, et al. Persistently altered liver test results in hepatitis C patients after sustained virological response with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat [Internet].* 2018;0–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12883>
 23. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther [Internet].* 2018;(December 2017). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14554>
 24. Martini S, Sacco M, Strona S, Arese D, Tandoi F, Dell Olio D, et al. Impact of viral eradication with sofosbuvir-based therapy on the outcome of post-transplant hepatitis C with severe fibrosis. Vol. 37, *Liver International.* 2017. p. 62–70.
 25. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60(1):65–76.

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE

**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA ATRAVÉS DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS EM PORTADORES DE HEPATITE C TRATADOS COM SOFOSBUVIR E DACLATASVIR ASSOCIADOS OU NÃO À RIBAVIRINA NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE RIO BRANCO, ACRE

Pesquisador: IRENILCE SOUZA DE MATOS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 60736316.5.0000.5009

Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC

Patrocinador Principal: JRS SAUDE EIRELI - ME

Universidade Federal do Acre- UFAC

DADOS DO PARECER, Número do Parecer: 2.081.670

Apresentação do projeto:

O presente projeto de pesquisa visa avaliar a fibrose hepática pré e pós-tratamento com sofosbuvir e daclatasvir com ou sem associação com ribavirina, através de métodos não invasivos (elastografia hepática, APRI e FIB-4) acompanhados no serviço de referência de Rio Branco, Acre. Será realizado um estudo observacional, analítico, transversal, incluindo pacientes portadores de vírus da hepatite C (VHC) tratados no Serviço de Assistência Especializada (SAE) de Rio Branco-Acre com os novos antivirais de ação direta – DAA's (daclatasvir e sofosbuvir), associados ou não à ribavirina. Os pacientes serão contactados através de via telefônica e serão convidados a comparecer ao SAE, momento no qual serão explicados os objetivos do projeto e realizado o convite para participação no mesmo. Caso concordem, assinarão o TCLE. Será utilizado um formulário para coleta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, os quais serão obtidos através da revisão dos

prontuários eletrônicos ou físicos existentes na unidade de saúde e eventualmente poderão ser acessados os resultados dos exames laboratoriais pelo GAL (Gerenciador de Ambiente Laboratorial) ligado ao LACEN (Laboratório de Saúde Pública) -Acre ou mesmo pelo sistema informatizado do referido Hospital. O resultado da elastografia hepática pré-tratamento será obtido através da consulta dos protocolos de tratamento existentes no SAE, os pacientes serão convidados a realizar uma nova elastografia hepática a partir de 6 meses após terem concluído o tratamento proposto. Estudo observacional, analítico, transversal, inicialmente será averiguado quais os pacientes que foram submetidos à elastografia hepática usando o aparelho philips affiniti 70 no período de dezembro de 2015 a novembro de 2016 na única clínica que realiza tal exame no município de Rio Branco, Acre.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a fibrose hepática através de métodos não invasivos (elastografia, APRI e FIB-4) em portadores de hepatite C tratados com sofosbuvir e daclatasvir com ou sem associação da ribavirina no serviço de referência de Rio Branco, Acre.

Objetivo Secundário:

Analisar se houve correlação entre o grau de fibrose hepática e a resposta ao tratamento instituído;

Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo;

Avaliar se houve melhora nas alterações hematológicas e bioquímicas no pós-tratamento com os DAAs;

Correlacionar à resposta terapêutica com o nível da carga viral e os genótipos do vírus da hepatite c nesses pacientes;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O único risco aos pacientes envolvidos será a divulgação do nome dos pacientes, porém tal risco está resguardado pelo termo de compromisso dos pesquisadores em manter sob sigilo tais informações. **Benefícios:** Os pacientes poderão obter a informação se o nível de fibrose hepática regrediu após o tratamento do vírus da hepatite C usando os antivirais de ação direta associados ou não à ribavirina.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa encontra-se dentro dos padrões científicos e metodológicos com estrutura coerente aos objetivos apresentados é de relevância, pois trarão parâmetros para discussões e elaboração de ações para atenção das autoridades imediatas das unidades de saúde para a problemática. E contribuirá para o fortalecimento da linha de pesquisa pretendida pelo grupo de pesquisadores da área de saúde, fomentando discussões e elaboração de ações junto à comunidade e instituições públicas. Assim os pacientes poderão obter a informação se o nível de fibrose hepática regrediu após o tratamento do vírus da hepatite C usando os antivirais de ação direta associados ou não à ribavirina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados foram: Projeto Detalhado, Instrumento de Coleta de Dados, Folha de Rosto, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização Institucional, Autorização de Acesso e Uso de Prontuários Clínicos, Carta de Encaminhamento do Projeto ao CEP e Declaração de Iniciação da Pesquisa.

Recomendações:

Não há. A pesquisa encontra-se dentro dos padrões científicos e metodológicos com estrutura coerente aos objetivos apresentados, atendendo os critérios estabelecidos pela Resolução 466/2012 do CNS.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê de Ética em Pesquisa (Registrado junto à CONEP – Ofício Circular nº 022/2015/CONEP/CNS/MS/Carta Circular nº 019/2015, de 25 de fevereiro de 2015), de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto. A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, pois não serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme item XI. 1, do Capítulo XI, da Resolução CNS nº 466/2012, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Portanto, cabe ao pesquisador responsável:

- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_906610_E2.pdf	20/04/2017 22:11:43		Aceito
Outros	EMENDADOPROJETOPARAINCLUIRAPRIEFIB4.docx	20/04/2017 22:05:11	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEMONOGRAFIA19ABRIL2017.docx	20/04/2017 22:02:10	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEATUALIZADOABRIL2017.docx	20/04/2017 22:00:20	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Outros	EMENDADOPROJETO.pdf	15/12/2016 22:55:00	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOQUEAPESQUISANAOFIINIADA.pdf	30/09/2016 14:07:24	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSO.pdf	30/09/2016 14:02:47	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	30/09/2016 13:58:04	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTOPROJETO.docx	30/08/2016 15:08:05	IRENILCE SOUZA DE MATOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMOAUTORIZACAOINSTITUCIONAL.docx	30/08/2016 14:16:17	RITA DO SOCORRO UCHÔA DA SILVA	Aceito

Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAOPRONTUARIO.docx	30/08/2016 14:09:13	RITA DO SOCORRO UCHÔA DA SILVA	Aceito
Outros	CARTAAOCEP.docx	30/08/2016 14:07:23	RITA DO SOCORRO UCHÔA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

RIO BRANCO, 25 de maio de 2017

Assinado por:
Rosely de Freitas Padula
(Coordenador)