

HEPATITE C EM PORTUGAL – ESTAREMOS A CAMINHO DA ERRADICAÇÃO?

Marlene Filipa Martinho Pedro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professora Doutora Isabel Ramalhinho

2021

HEPATITE C EM PORTUGAL – ESTAREMOS A CAMINHO DA ERRADICAÇÃO?

Marlene Filipa Martinho Pedro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professora Doutora Isabel Ramalhinho

2021

Hepatite C Em Portugal – Estaremos A Caminho Da Erradicação?

Declaração de Autoria do Trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Marlene Filipa Martinho Pedro

***Copyright* © 2021 Marlene Filipa Martinho Pedro**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

A dissertação aqui presente marca o fim de um longo percurso e o início de uma grande caminhada.

Tenho a agradecer a todos os que de certa forma contribuíram para o meu sucesso ao longo do meu percurso acadêmico, mas em especial..

Aos meus pais e irmão, por todo o apoio, força e por fazerem sempre tudo o que puderam para que pudesse chegar até aqui. Foram incansáveis, e, por isso, obrigado!

Ao meu namorado, por toda a compreensão e força, por todos os “vai correr bem”, “tu és capaz”, “eu acredito em ti”, por todos os conselhos e abraços apertados.. és, sem dúvida, um enorme pilar na minha vida!

Aos meus amigos de sempre e aos que conheci durante esta caminhada, com os quais partilhei as maiores dores e felicidades da mesma. Obrigada, sem vocês não tinha sido a mesma coisa!

E por último, um grande e especial obrigado à Professora Doutora Isabel Ramalinho, por ter aceite acompanhar-me nesta última etapa do meu percurso académico e por toda a ajuda, conselhos e motivação que me deu durante a mesma. Tenho a certeza que não podia ter feito melhor escolha!

Um grande obrigado a todos!

Resumo

A hepatite C é uma doença hepática, provocada pelo vírus da hepatite C, um pequeno vírus de ARN que apresenta algumas particularidades, incluindo a sua elevada variabilidade, sendo já conhecidos, vários genótipos e subtipos diferentes, com distribuição e prevalência mundial distinta. A sua história natural é muito variável e inicia-se com a infeção pelo vírus, estabelecendo-se uma infeção aguda, que pode resolver-se espontaneamente ou evoluir para infeção crónica. Esta pode progredir para cirrose hepática, que representa a principal causa de carcinoma hepatocelular no Mundo. É uma doença sistémica, maioritariamente, assintomática, que provoca manifestações hepáticas e extra-hepáticas. Atualmente, o principal meio de transmissão é a partilha de materiais de consumo, em consumidores de droga por via injetável, sendo o vírus transmitido através do sangue.

A hepatite C é um problema de saúde pública, com elevadas taxas de prevalência, incidência e mortalidade, em todo o Mundo, não sendo Portugal uma exceção. Nesse sentido, com o objetivo de erradicar a doença, foi aprovada uma estratégia mundial, tendo-se, a nível nacional, implementado políticas e estabelecido prioridades, relativamente a áreas de intervenção, como a prevenção, o rastreio e o tratamento, a fim de serem atingidas todas as metas propostas pela Organização Mundial de Saúde.

Os números relativos à hepatite c, desde 2015 até aos dias de hoje, são demonstrativos dos progressos atingidos com as medidas aplicadas, verificando-se uma tendência decrescente na morbidade e mortalidade relacionadas com a doença, mas, igualmente, reveladores de que ainda há um longo caminho a percorrer, sendo o Farmacêutico um profissional de saúde imprescindível nessa luta.

Neste âmbito, a presente monografia tem como objetivo avaliar a evolução da situação epidemiológica da hepatite C em Portugal, refletindo acerca de uma possível erradicação da doença.

Palavras-chave: hepatite c; vírus da hepatite c; história natural da doença; epidemiologia; prevalência; erradicação; farmacêutico

Abstract

Hepatitis C is a hepatic disease, caused by the Hepatitis C Virus, a small RNA virus with some particular characteristics, including its high variability, with several different genotypes and subtypes already known, having different distribution and prevalence worldwide. The natural history of disease is very variable and starts with the virus infection, establishing an acute infection, which can resolve spontaneously or progress to the chronic phase, that can evolve to Liver Cirrhosis, which represents the main cause of Hepatocellular Carcinoma in the world. It's a systemic disease, mostly asymptomatic, that causes hepatic and extrahepatic manifestations. Currently, the main way of transmission is the sharing of consumables in injecting drug users, with the virus being transmitted through blood.

Hepatitis C is a public health problem, with high rates of prevalence, incidence and mortality, all over the world, Portugal being no exception. Therefore, with the goal of eradicating the disease, a global strategy was approved and, at a national level, policies were implemented and priorities established, in areas of intervention, such as prevention, screening and treatment, in order to achieve all the goals proposed by the World Health Organization, by 2030.

The numbers related with Hepatitis C, from 2015 to the present day, demonstrate the progress achieved with the measures applied, with a decreasing tendency in disease-related morbidity and mortality, but also reveal that there is still a long way to go, with the Pharmacist being an essential health professional in this fight.

In this context, the present monograph aims to assess the evolution of the epidemiological situation of Hepatitis C in Portugal, reflecting on a possible eradication of the disease.

Keywords: *hepatitis c; hepatitis c virus; natural history of disease; epidemiology; prevalence; eradication; pharmacist*

Índice Geral

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
<i>Abstract</i>	vi
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas.....	ix
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	x
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	2
1.2. Metodologia.....	2
2. Hepatite C.....	4
2.1. Agente Viral.....	4
2.1.1. Ciclo Viral.....	5
2.1.2. Genótipos, Subtipos e Quasispecies.....	6
2.2. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas.....	8
2.2.1. História Natural da Doença.....	8
2.2.1.1. Mecanismos de Transmissão.....	10
2.2.1.2. Hepatite C Aguda.....	13
2.2.1.3. Hepatite C Crónica.....	14
2.2.2. Manifestações Extra-Hepáticas.....	15
2.3. Métodos de Diagnóstico.....	18
2.4. Tratamento Farmacológico.....	21
2.4.1. Avaliação Pré-Tratamento.....	21
2.4.2. Fármacos e Regimes Terapêuticos.....	22
2.5. Vacina contra o Vírus da Hepatite C.....	25
3. Epidemiologia da Hepatite C.....	26
3.1. Situação Epidemiológica a nível Mundial e Europeu, de 2015 à atualidade.....	26
3.2. Situação Epidemiológica em Portugal, de 2015 à atualidade.....	29
3.2.1. Morbilidade.....	33
3.2.2. Mortalidade.....	40
4. Papel do Farmacêutico.....	45
5. Considerações Finais.....	49
6. Bibliografia.....	50

Índice de Figuras

Figura 2.1 – Organização do Genoma e Partícula Viral do Vírus da Hepatite C.....	4
Figura 2.2 – Ciclo Viral do Vírus da Hepatite C.....	6
Figura 2.3 - Distribuição Mundial dos Genótipos do VHC, no ano de 2015.....	8
Figura 2.4 – Modelo da História Natural da Doença de Leavell e Clark (Adaptado de Friis RH <i>et al</i> , 2009 (22))	9
Figura 2.5 – Modelo da História Natural da Doença	9
Figura 2.6 – História Natural da Infecção por Hepatite C.....	10
Figura 2.7 – Casos de Hepatite C, Agudos e Crônicos, por Via de Transmissão, na União Europeia e Espaço Económico Europeu, em 2015	12
Figura 2.8 – Casos de Hepatite C, Agudos e Crônicos, por Via de Transmissão, na União Europeia e Espaço Económico Europeu, em 2019	13
Figura 2.9 – Algoritmo Clínico para Diagnóstico da Infecção por VHC	20
Figura 3.1 – Tendência da Média das Prevalências de VHC+, de 2015 a 2019, no Total de Utentes e nos Consumidores de Droga Injetada.....	35
Figura 3.2 – Tendência das Prevalências de VHC+, na População Reclusa, de 2015 a 2019	36
Figura 3.3 – Tendência do Número de Casos Notificados ao longo dos anos, na População Geral, Masculina e Feminina, de 2015 a 2018	37
Figura 3.4 – Número de Casos Notificados por Tipo, de 2015 a 2018	37
Figura 3.5 – Tendência do Número de Novas Infecções por VHC, no Total de Utentes e Consumidores de Droga Injetada, entre 2015 e 2019, em tratamento no Ambulatório/Rede Pública.....	39
Figura 3.6 – Tendência do Número de Mortes por Causa, entre 2015 e 2018, na População Total ...	41
Figura 3.7 – Gráfico de Barras comparativo do Número de Mortes, por Causa, entre 2015 e 2019, na População Total.....	44

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 – Manifestações Extra-Hepáticas da Hepatite C Crônica, segundo Orgão/Sistema Afetado	16
Tabela 2.2 – Antivirais de Ação Direta por Classe Terapêutica e Associações disponíveis	23
Tabela 3.1 – Metas a atingir até 2020 e 2030 e Dados Epidemiológicos referentes aos anos 2015-2019, por área de intervenção	28
Tabela 3.2 – Prevalência de VHC+ em Utentes em Tratamento de Toxicodependência, de 2015 a 2019	35
Tabela 3.3 – Prevalências de VHC+ no Total da População Reclusa e nesta em Tratamento de Toxicodependência, de 2015 a 2019.....	36
Tabela 3.4 – Número de Novos Casos e Respetivas Taxas de Incidência, por Género e Tipo, de 2015 a 2018.....	37
Tabela 3.5 – Número de Novos Casos de Infecção por VHC, no Total de Utentes e Consumidores de Droga Injetada, de 2015 a 2019, em tratamento no Ambulatório/Rede Pública.....	39
Tabela 3.6 – Número de Mortes, por Causa, na População Total, Masculina e Feminina, de 2015 a 2018	41
Tabela 3.7 – Taxa de Mortalidade por 100 000 habitantes, por Causa, de 2015 a 2018, na População Total.....	42
Tabela 3.8 – Número de Mortes estimadas e respetivas Taxas de Mortalidade, por Causa, na População Total, Masculina e Feminina, em 2015 e 2019	43

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAD – Antivirais de Ação Direta	NS – Proteínas não-estruturais (do inglês: Non-Structural)
AIM – Autorização de Introdução no Mercado	NTPase – Nucleósido Trifosfatase
ALT – Alanina Aminotransferase	OMS – Organização Mundial da Saúde
Anti-VHC – Anticorpos-VHC	OR – Odds Ratio
APVP – Anos Potenciais de Vida Perdidos	ORF – Open Reading Frame
ARFP – Alternate Reading Frame Protein	PLV – Partículas Lipo-Virais
ARN – Ácido Ribonucleico	PNHV – Programa Nacional para as Hepatites Virais
ARN-VHC – ARN viral	PTS – Programa Troca de Seringas
CHC – Carcinoma Hepatocelular	RdRp – ARN Polimerase ARN-Dependente (do inglês: RNA-Dependent RNA Polymerase)
CM – Crioglobulinemia Mista	RE – Retículo Endoplasmático
DGS – Direção Geral de Saúde	RI – Resistência à Insulina
DMT2 – Diabetes Mellitus tipo 2	RT-PCR – Real Time-Polymerase Chain Reaction
EASL – Associação Europeia para o Estudo do Fígado (do inglês: European Association for the Study of the Liver)	RVS – Resposta Viroológica Sustentada
ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (do inglês: European Centre for Disease Prevention and Control)	SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
GT – Genótipo	SNC – Sistema Nervoso Central
HC – Hepatite C	SNS – Serviço Nacional de Saúde
HCC – Hepatite C Crónica	SP – Saúde Pública
IC – Intervalo de Confiança	UI – Unidades Internacionais
IFN – Interferão (do inglês: Interferon)	UTR – Região Não-Traduzida (do inglês: Untranslated Region)
Ig – Imunoglobulinas	VHA – Vírus da Hepatite A
IRES – Internal Ribosome Entry Site	VHB – Vírus da Hepatite B
Kb – Kilo Bases	VHC – Vírus da Hepatite C
LD – Lipid Droplets	VHD – Vírus da Hepatite D
LDL – Lipoproteínas de Baixa-Densidade (do inglês: Low-Density Lipoproteins)	VHE – Vírus da Hepatite E
MEH – Manifestações Extra-Hepáticas	VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
MSM – Homens que fazem sexo com homens (do inglês: Men who have sex with men)	VLDL – Lipoproteínas de Muito-Baixa-Densidade (do inglês: Very-Low-Density Lipoproteins)

1. Introdução

A Hepatite caracteriza-se por um processo inflamatório, agudo ou crónico, que ocorre no fígado, e que leva à morte dos hepatócitos (células funcionais hepáticas), por necrose ou através de um processo de apoptose. É capaz de afetar as funções hepáticas, que vão desde a síntese e metabolismo de compostos, como os lípidos, as proteínas e os hidratos de carbono, ao armazenamento de várias substâncias e, ainda, a funções de desintoxicação, contra compostos endógenos, como o amoníaco (produto resultante do metabolismo de aminoácidos) e compostos exógenos, como os fármacos. Apesar de serem diversas as causas possíveis para o desenvolvimento da hepatite, tais como, exposição a fármacos (ex.: isoniazida) ou toxinas, fatores genéticos e metabólicos, consumo excessivo de álcool e, até, algumas condições patológicas, a causa mais comum é através de infeção viral. (1,2)

Até ao momento, são conhecidos cinco vírus principais, capazes de infetar e desenvolver Hepatite Viral no hospedeiro, o vírus da Hepatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) e E (VHE), sendo que as infeções provocadas por cada um deles, evoluem de forma diferente. Enquanto as infeções por VHA ou VHE causam, normalmente, hepatite aguda autolimitada, ou seja, infeção que se resolve espontaneamente num curto período de tempo, as infeções por VHB ou VHC, progridem, na grande maioria dos casos, para hepatite crónica, representando as principais causas de morte por hepatite viral. O VHD é um vírus defeituoso, que apenas se replica e provoca infeção em doentes já infetados com o VHB. (2,3)

A Hepatite B foi a primeira a ser descoberta, seguindo-se a Hepatite A e a Hepatite C (HC). Esta foi descoberta, em 1989, por Michael Houghton, após deteção de casos de hepatite não associados à infeção pelos vírus da hepatite A ou da hepatite B, anunciando-se, assim, a era da Hepatite não-A/não-B, que culminou com a descoberta do vírus da hepatite C. Inicialmente, pensava-se ser um problema de saúde secundário, dada a insignificante morbilidade da fase aguda da infeção, mas gradualmente foi-se percebendo a gravidade da doença, persistindo, na grande maioria dos casos, como doença hepática crónica, que podia evoluir para cirrose hepática, e, em casos severos, provocar a morte ao infetado. (4)

Atualmente, a doença é um problema de saúde pública (SP) por todo o Mundo, apresentando valores de morbilidade e mortalidade significativos, com mais de 50 milhões de pessoas a viver com infeção crónica pelo vírus da hepatite C e mais de duzentas mil mortes associadas ao mesmo, apenas, no ano de 2019. (5)

A HC é uma doença sistémica, associada a manifestações hepáticas e extra-hepáticas, com uma história natural muito variável, influenciada por vários fatores, e elevado risco de evolução para doença hepática em estado terminal ou Carcinoma Hepatocelular (CHC), representando a principal causa de transplante hepático no Mundo. Desde a sua descoberta, foram muitos os avanços, ao nível da saúde, que permitiram conhecer melhor o vírus e a doença, possibilitando o progresso de medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento da infeção, que se tornaram cada vez mais efetivas, mas que, ainda assim, não foram suficientes para a erradicar. (6,7)

Neste contexto e considerando os elevados números associados à hepatite C, a nível mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) aprovou uma estratégia global, em 2016, para eliminação da HC como um problema de SP até 2030, à qual Portugal aderiu. Desde então, são várias as medidas, ações e políticas implementadas a nível mundial, europeu e nacional, em áreas de intervenção, como a prevenção, rastreio e diagnóstico, e tratamento, sendo necessário avaliar-se o progresso atingido, em cada uma das áreas, a fim de responder-se à pergunta que se impõe: Estará Portugal a caminho da erradicação da hepatite C? (8)

1.1. Objetivos

O principal objetivo da presente monografia é avaliar a evolução da situação epidemiológica da hepatite C em Portugal, entre 2015 e os dias de hoje, com o propósito de refletir acerca de uma possível erradicação da doença no futuro. Nesse sentido, são apresentadas as medidas e ações implementadas, ao nível das várias áreas de intervenção possíveis, analisados os números de prevalência, incidência e mortalidade nacional, associadas à doença, e elucidado o papel do farmacêutico no combate à HC. É, também, objetivo servir de atualização aos avanços no conhecimento sobre a doença, realizando uma revisão bibliográfica dos últimos seis anos, relativamente ao agente viral e suas características, manifestações clínicas da doença e história natural, formas de transmissão, métodos de diagnóstico e tratamento farmacológico disponível.

1.2. Metodologia

Para elaboração da monografia apresentada foi realizada uma análise a diversos documentos relacionados com o tema e as várias vertentes que o envolvem, indo de encontro aos objetivos da mesma. A revisão bibliográfica baseou-se na consulta de bases de dados gerais, como o Google Académico, bases científicas e biomédicas, como o PubMed ou Web of Science, e bases epidemiológicas, como o Instituto Nacional de Estatística, Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências e Centro Europeu para Controlo e Prevenção de Doenças. Foram consultados livros e jornais da área da saúde, farmácia e epidemiologia, e vários

websites, como o da Direção-Geral da Saúde, da Organização Mundial da Saúde e da Associação Europeia para o Estudo do Fígado. Os termos de pesquisa mais utilizados foram: “hepatite c”; “epidemiologia”; “história natural da doença”; “prevalência” e “portugal”.

2. Hepatite C

2.1. Agente Viral

A hepatite C é uma hepatite viral provocada por infecção com o VHC. Este é um pequeno vírus ARN (Ácido Ribonucleico) de cadeia simples positiva, pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus*. O seu genoma tem 9,6 kb (kilo bases) de comprimento, está envolvido por uma cápside icosaédrica e por um envelope, constituído por uma dupla camada lipídica, e nas suas extremidades apresenta duas regiões não-traduzidas (UTR do inglês: *Untranslated Region*) – 5' UTR e 3' UTR – que flanqueiam uma única *open reading frame* (ORF). Esta codifica para uma única poliproteína, que é depois clivada, por proteases celulares e virais, em dez proteínas virais maduras: três são proteínas estruturais, que constituem a partícula viral e são necessárias para a entrada do vírus na célula do hospedeiro – proteína do núcleo (C) e proteínas do envelope (E1 e E2) – as restantes são proteínas não-estruturais (NS do inglês: *Non-Structural*), essenciais para a replicação viral – p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. A organização do genoma é apresentada na Figura 2.1. (3,7,9)

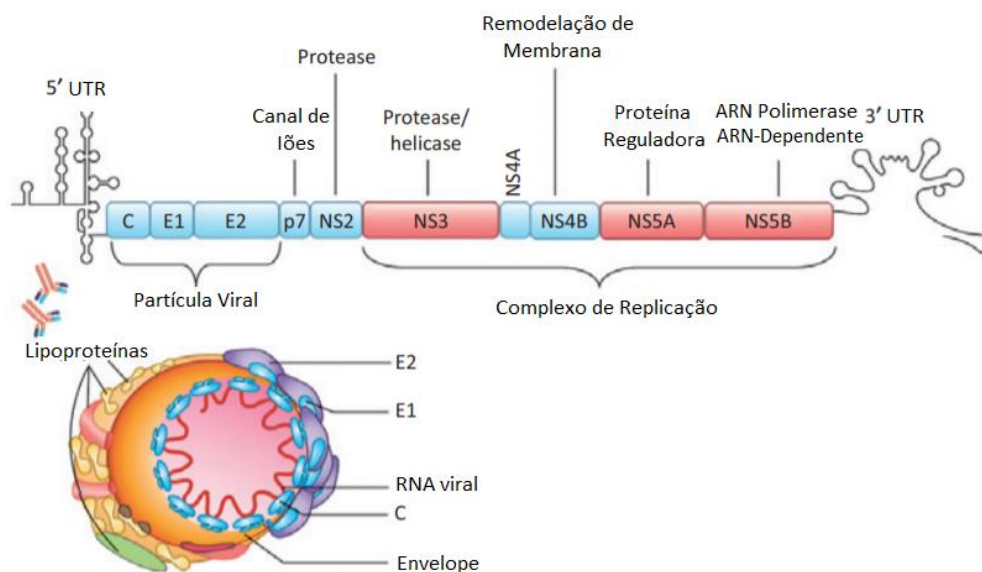


Figura 2.1 – Organização do Genoma e Partícula Viral do Vírus da Hepatite C (Adaptado de Pietschmann T *et al*, 2019 (10))

Recentemente, alguns estudos consideraram a existência de uma ORF alternativa que dá origem a uma outra proteína, chamada de proteína F (derivado de *Frameshift*) ou ARFP (*Alternate Reading Frame Protein*), que se localiza, maioritariamente, no citoplasma. O mecanismo envolvido na sua síntese não está totalmente clarificado, existindo várias hipóteses. Aquela que é a mais aceite, é que durante o processo de tradução da poliproteína ocorre um *frameshift* no codão 9 ou 11, numa região rica em adenosinas, que continua até que seja atingido o codão *stop*. Considera-se, ainda, que o mecanismo de produção varia entre os diferentes genótipos do VHC. As funções que desempenha

não estão, também, completamente esclarecidas, mas acredita-se que seja responsável, por exemplo, por induzir a resposta imune humoral e celular do hospedeiro, e por suprimir a resposta pró-inflamatória dos hepatócitos à presença do ARN viral. (11,12)

O VHC apresenta uma particularidade, que é o facto de uma quantidade muito significativa das partículas virais, presentes no sangue do hospedeiro, se encontrarem na forma de partículas lipo-virais (PLV), ou seja, rodeadas por lipoproteínas, tais como lipoproteínas de baixa-densidade (LDL do inglês: *Low-Density Lipoproteins*), lipoproteínas de muito-baixa-densidade (VLDL do inglês: *Very-Low-Density Lipoproteins*) e apolipoproteínas. O papel das PLV mantém-se incerto, mas parece estar relacionado com a entrada do vírus nas células hospedeiras, já que interagem com recetores implicados na entrada de lípidos para as células, e como forma de proteção contra o sistema imunológico, pois as lipoproteínas parecem proteger do reconhecimento por parte dos anticorpos. (7,13)

2.1.1. Ciclo Viral

O ciclo viral do VHC pode ser dividido em três etapas principais: entrada na célula hospedeira; tradução e replicação do genoma viral; montagem e libertação de novas partículas virais.

A entrada na célula hospedeira é um processo que envolve vários passos, iniciando-se com a interação entre componentes da partícula viral – apolipoproteína e glicoproteínas E1 e E2 – e componentes da superfície dos hepatócitos – glicosaminoglicanos, Recetor *Scavenger* classe B tipo I, Tetraespanina CD81 e proteínas *tigh-junction* Claudina-1 e Ocludina. O processo é regulado por diversas vias de sinalização do hospedeiro, incluindo, por exemplo, o Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico. As partículas virais são depois internalizadas por endocitose, ocorrendo fusão, dependente de acidificação endossomal, entre a membrana plasmática do hospedeiro e o envelope viral. A cápside é libertada e destruída, ficando o genoma viral disponível, no citoplasma da célula, para posteriormente ser utilizado em ambos os processos de tradução e replicação. (13–15)

O processo de tradução da poliproteína ocorre na membrana do retículo endoplasmático (RE) da célula hospedeira, após a maquinaria celular reconhecer a cadeia simples positiva de ARN viral como um ARNm (ARN mensageiro), sendo por isso diretamente traduzido. Inicia-se com a ligação dos ribossomas ao IRES (*Internal Ribosome Entry Site*), no 5' UTR, o que vai dar origem à poliproteína, que será clivada em proteínas maduras, por proteases celulares e pelas proteases virais NS2 (corta na junção NS2-NS3) e NS3 (corta nas junções NS restantes), esta última acoplada à NS4A (cofator). (7,15)

A replicação ocorre assim que a quantidade de proteínas virais necessárias seja suficiente para tal, numa estrutura específica, denominada de rede membranosa ou complexo de replicação. Este situa-se na membrana do RE, onde a NS4B se associa, para iniciar a sua formação, interagindo com

proteínas celulares e virais. Juntamente com a NS4B, a NS5A participa na formação do complexo e na sua manutenção. Para além destas, são também importantes na etapa de replicação, a NS3 que apresenta atividade NTPase (nucleósido trifosfatase)/helicase e a NS5B que é uma ARN polimerase ARN-dependente (RdRp do inglês: *RNA-Dependent RNA Polymerase*), que, utilizando a cadeia viral positiva como molde, irá sintetizar cadeias negativas intermediárias e, a partir dessas, cadeias de ARN positivas, que irão integrar as novas partículas virais. (7,13,15)

A montagem das novas partículas virais acontece junto do RE, nos chamados sítios de montagem, em proximidade com as membranas dos *Lipid Droplets* (LD), onde as proteínas do núcleo e as novas cadeias de ARN viral vão acumular, para que ocorra a encapsulação do genoma. As novas cápsides irão migrar no lúmen do RE e adquirir o seu envelope através de *budding* com a membrana do organelo, onde as glicoproteínas E1 e E2 se encontravam ancoradas, formando, assim, partículas imaturas. É nesta etapa que algumas partículas complexam com VLDL, adquirindo a forma de PLV. A maturação final ocorre no Complexo de Golgi, acabando por sair da célula através da via secretora das VLDL ou por exocitose. (7,13,14)

A Figura 2.2 apresenta as etapas do ciclo viral.

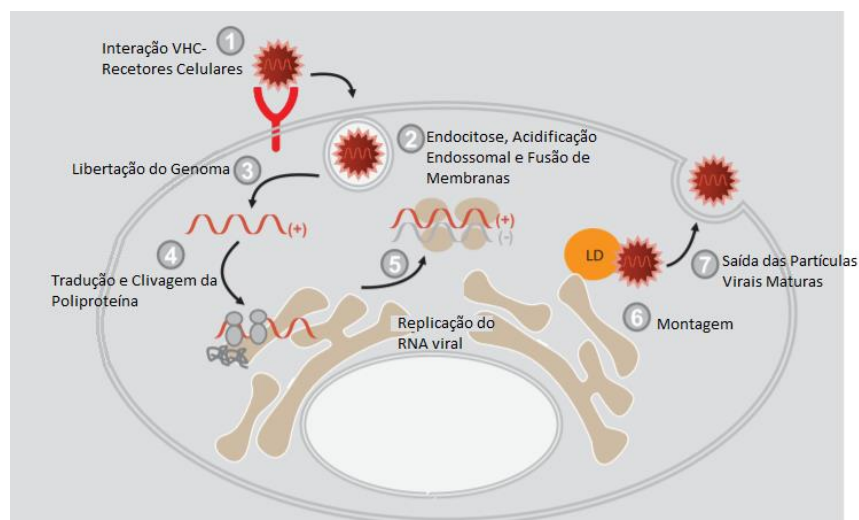


Figura 2.2 – Ciclo Viral do Vírus da Hepatite C (Adaptado Goossens N *et al*, 2016 (7))

2.1.2. Genótipos, Subtipos e Quasispecies

O vírus da hepatite C apresenta uma elevada heterogeneidade genética, resultante do rápido ciclo de replicação e baixa fidelidade da ARN polimerase, dado que esta não apresenta atividade *proofreading*. Desta forma, até ao momento, são conhecidos oito genótipos (designados por GT (1-8)) que diferem, nos nucleótidos que os compõem, em $\approx 25-35\%$ e noventa subtipos (designados por a, b, c, ...), que diferem, também ao nível dos nucleótidos, em $\approx 15-25\%$. Nos pacientes infetados, circulam

ainda variantes muito semelhantes entre si, com uma variabilidade inferior a 10%, originadas a partir de mutações durante o ciclo de replicação e denominadas de quasispecies virais. (16–19)

A distribuição e prevalência mundial dos diferentes genótipos é bastante distinta, com a maior parte deles a apresentarem uma distribuição geográfica bem restrita. O GT1 é o mais prevalente ($\approx 46\%$), encontrando-se amplamente distribuído por todo o Mundo, predominantemente na Europa, América do Norte e Austrália; seguido do GT3 ($\approx 30\%$), principalmente encontrado pelo Sul da Ásia, mais especificamente, no Subcontinente Indiano. O GT2 encontra-se, maioritariamente, na África Ocidental, o GT4 no Médio Oriente e Egito, e o GT6 no Sudeste e Este Asiático – juntos são responsáveis por, cerca de, 23% dos casos mundiais. Já os GT5 e 7, compreendem menos de 1% dos casos e podem ser encontrados, na África do Sul e África Central (República Democrática do Congo), respetivamente. (7,20)

A primeira referência ao GT8 pode ser encontrada em Borgia SM *et al*, 2018, através de um estudo realizado em quatro pacientes, provenientes de Punjab, Índia, a viver no Canadá. Todos eles foram inicialmente identificados como estando infetados com o GT5, no entanto, após a sequenciação, utilizando primers desse mesmo genótipo, ter falhado, realizou-se uma sequenciação ao genoma total do VHC. Esta revelou que os pacientes estavam infetados com um novo genótipo, distinto dos até então descobertos. Até ao momento, nenhum outro estudo foi publicado, mas a descoberta deste novo genótipo, para além de demonstrar a natureza endémica do VHC no Estado de Punjab, que apresenta uma das maiores taxas de prevalência no país, foi importante para a caracterização genética e epidemiológica da epidemia mundial de VHC. (20)

Em Portugal, Palladino C *et al*, 2018, demonstrou que o GT1 é o mais frequente na população portuguesa, mas que os GT4a e 4d, foram os responsáveis pelas epidemias mais recentes de hepatite C, sendo que, foi observada uma prevalência do GT4 (16,1%), cerca de três vezes superior à estimada para a Europa Ocidental. Para além disso, foi demonstrado que a epidemia do GT4d parece ter atingido um equilíbrio, mas a epidemia do GT4a continua a aumentar, ainda que, a taxas menores relativamente a fases epidémicas anteriores. (16)

Na Figura 2.3 é possível observar a distribuição mundial dos diferentes genótipos do VHC e a sua proporção, no ano de 2015.

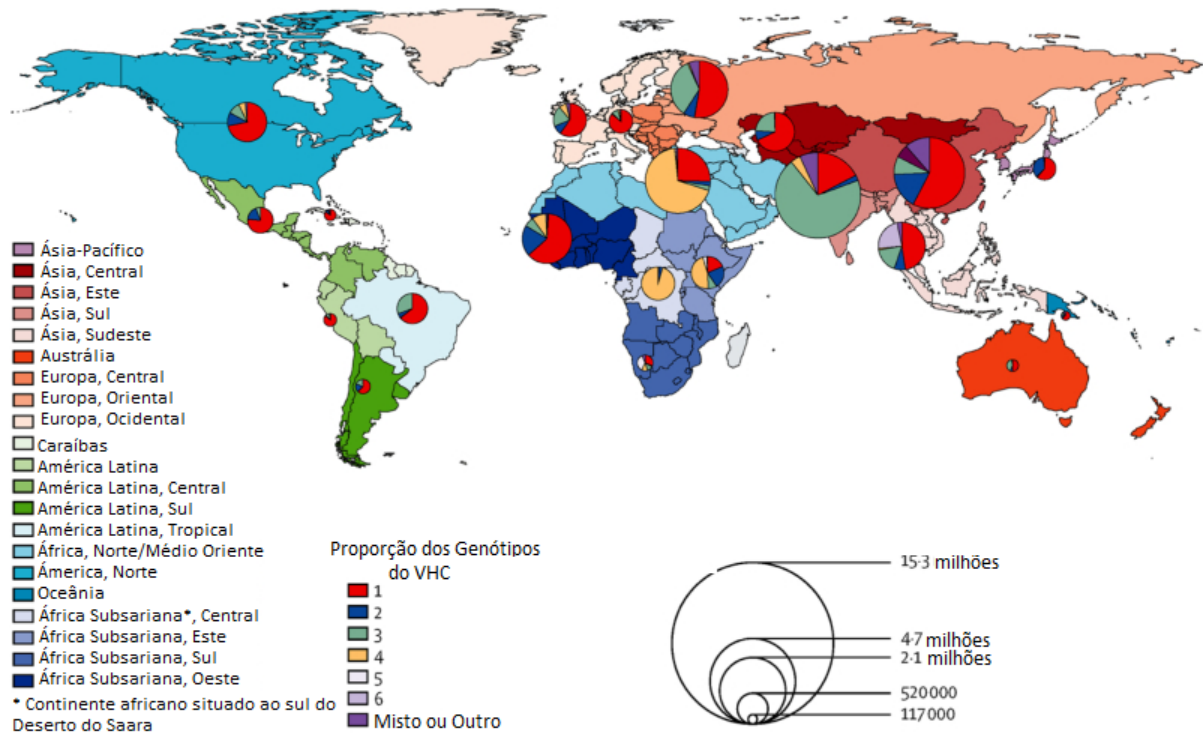


Figura 2.3 - Distribuição Mundial dos Genótipos do VHC, no ano de 2015 (Adaptado de Blach S *et al*, 2017 (21))

2.2. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas

2.2.1. História Natural da Doença

A História Natural da Doença refere-se à progressão de uma doença ao longo do tempo, desde o seu início ao seu termo, na ausência de tratamento, podendo traduzir-se em total recuperação, incapacidade, evolução para doença crónica ou morte. Dependendo dos autores é possível encontrar diferentes modelos para a história natural. Friis RH *et al*, 2009, baseiam-se no modelo de Leavell e Clark, 1965, onde a história natural se divide em dois períodos principais, o Período de Pré-Patogénese – período antes dos precursores da doença interagirem com o hospedeiro, estabelecendo-se as condições necessárias para que a interação ocorra – e o Período de Patogénese – período após interação entre precursor e hospedeiro, caracterizado por alterações fisiológicas, aparecimento de sinais e sintomas e o termo da doença. Já para Gordis L, 2019, a história natural divide-se de forma diferente, sendo que este apenas considera o momento a partir do qual a doença já está estabelecida, dividindo em Fase Pré-Clínica – fase que se inicia com o *onset* biológico e culmina no aparecimento dos primeiros sinais e sintomas – e Fase Clínica – desde os primeiros sinais e sintomas até ao termo da doença. Independentemente do modelo escolhido, é importante que se conheça a história natural da doença e que a caracterizemos em termos quantitativos, principalmente, para que seja possível

comparar a efetividade de diferentes tipos de terapêutica e para que, quando novas formas de tratamento estão disponíveis, possamos comparar os *outcomes* desses tratamentos com os esperados sem os mesmos. (22,23)

Ambos os modelos mencionados estão representados nas Figura 2.4 e Figura 2.5.

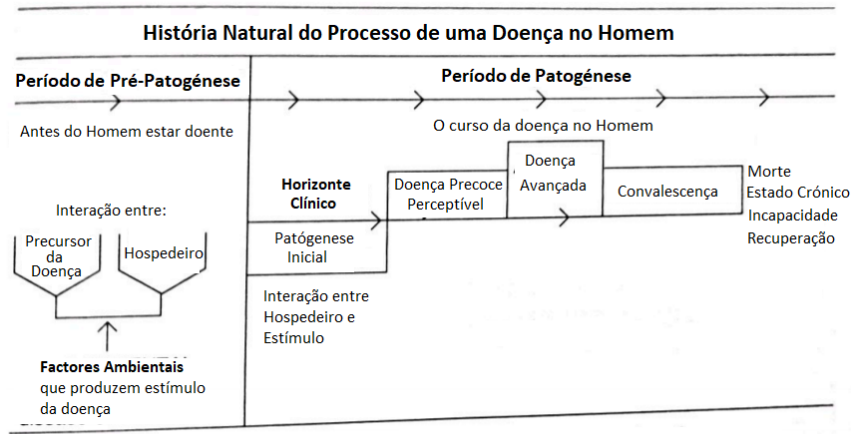


Figura 2.4 – Modelo da História Natural da Doença de Leavell e Clark (Adaptado de Friis RH *et al*, 2009 (22))

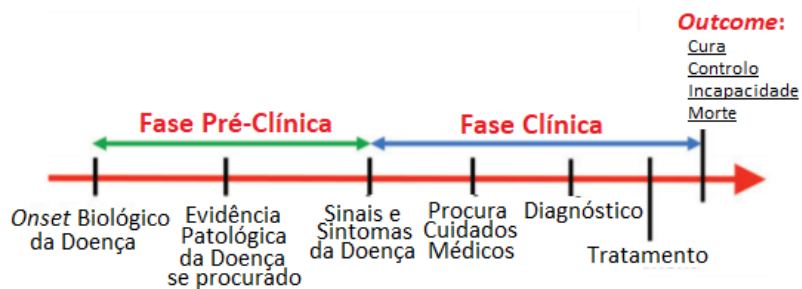


Figura 2.5 – Modelo da História Natural da Doença (Adaptado de Gordis L, 2019 (23))

A História Natural da Hepatite C é muito variável e influenciada por diversos fatores, relacionados com o hospedeiro, com o próprio vírus e com o ambiente envolvente, muitos dos quais não são modificáveis. Inicia-se com a interação entre o VHC e o hospedeiro humano, estabelecendo-se a infecção e, posteriormente, a hepatite aguda, que poderá progredir para hepatite crônica. Esta, por sua vez, pode evoluir para cirrose, carcinoma hepatocelular, ou mesmo, para a morte do doente hepático. (24)

Na Figura 2.6 aparece esquematizado a história natural da infecção por hepatite C.

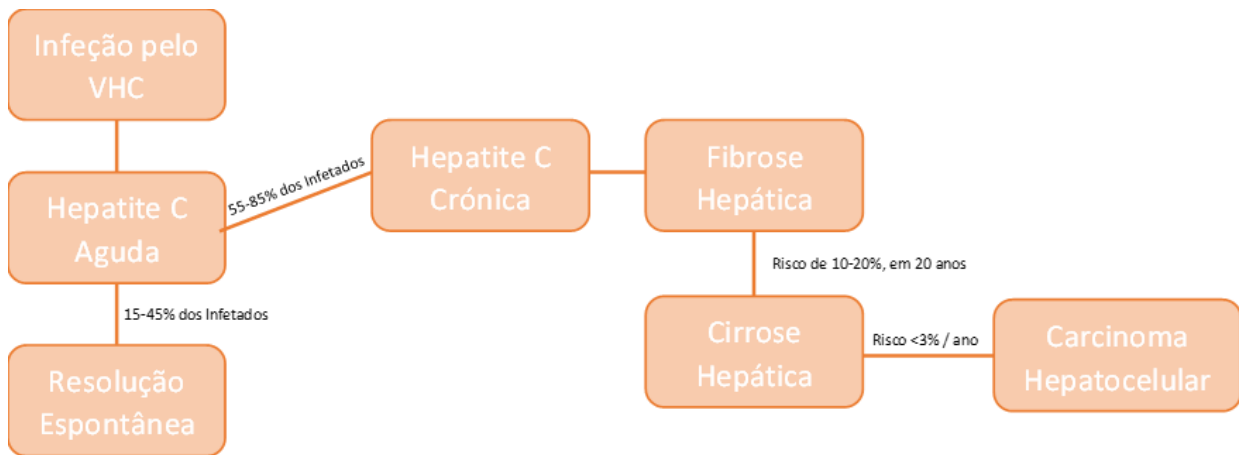


Figura 2.6 – História Natural da Infecção por Hepatite C (24,25)

2.2.1.1. Mecanismos de Transmissão

A transmissão do vírus da hepatite C ocorre, principalmente, através da via sanguínea. Anteriormente à implementação de medidas mais rigorosas para controlo de procedimentos médicos e avaliação dos dadores de sangue, causas iatrogénicas, como transfusão de sangue contaminado, transplante de órgãos e reutilização de instrumentos médicos (ex.: seringas, cateteres e agulhas), eram as principais vias de transmissão do VHC. Atualmente, a principal via de transmissão, especialmente em países mais desenvolvidos, é o consumo de drogas de via injetável, através da partilha de agulhas e seringas contaminadas. (6,7,13)

Trickey A *et al*, 2019, comprovou o anterior descrito ao estimar a Fração Atribuível na População (proporção da incidência que seria diminuída se a exposição fosse eliminada), de transmissão de VHC associada ao uso de drogas injetáveis, tendo obtido um valor de 43% (Intervalo de confiança (IC) 95%: 25-67), o que permite concluir que se a transmissão por uso de drogas injetáveis fosse eliminada, entre 2018 e 2030, praticamente, metade das infeções de VHC seriam evitadas. O valor foi superior em países desenvolvidos, estimando-se que nesses, 79% (IC 95%: 57-97) das infeções podiam ser prevenidas. Para além disso, o modelo utilizado estimou que, em 2017, 0,23% (IC 95%: 0,16-0,31) da população mundial eram consumidores de droga por via injetável e que 8% (IC 95%: 5-12) das infeções de VHC, eram provenientes dessa mesma população. (26)

A transmissão por via sexual, apesar de rara, tem vindo a aumentar a sua frequência e constitui, neste momento, a segunda via de transmissão mais comum para as infeções por VHC. A maior percentagem dos casos corresponde a homens que fazem sexo com homens (MSM do inglês: *men who have sex with men*) e a positivos para o vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), como o comprovam os estudos apresentados de seguida. (7,27–29)

Ramière C *et al*, 2019, demonstraram, por análise de 108 casos de infecções de VHC transmitidas sexualmente, diagnosticadas no Hospital Universitário de Lyon, um aumento na taxa de incidência dessas mesmas infecções, em MSM VIH-positivos de 1,1/100 pessoas-ano (IC 95%: 0,7-1,7) para 2,4/100 pessoas-ano (IC 95%: 1,1-2,6), nos anos de 2014 e 2017, respetivamente. Para além disso, registaram um aumento na taxa de incidência de MSM VIH-negativos elegíveis para ou em profilaxia de pré-exposição, entre 2016 e 2017, com um valor-P de 0,002, valor que representa um aumento muito significativo (valor-P <0,05 indica que a diferença é significativa). Nijmeijer *et al*, 2019, por revisão a diversos estudos publicados antes de janeiro de 2019, concluíram igualmente que, nos últimos anos, ocorreu um aumento no número de infecções de VHC transmitidas sexualmente, em MSM VIH-positivos e, mais recentemente, em VIH-negativos (elegíveis para ou em profilaxia de pré-exposição). Concluíram, ainda, que o risco de reinfeção, em VIH-positivos após *clearance*, é 10 vezes superior ao risco de infeção primária. Gogela NA *et al*, 2018, comparou a prevalência de hepatite C em homens heterossexuais (não-MSM) e MSM, ambos os grupos VIH-positivos, tendo obtido um total de 3,4% (n=17) de VHC-positivos, dos quais 5,6% (n=16) eram MSM e, apenas, 0,5% (n=1) eram não-MSM. Estes valores permitem, mais uma vez, concluir que a prevalência é maior em MSM VIH-positivos, demonstrando, também, a baixa percentagem de transmissão nas relações heterossexuais. Em suma, todos os estudos mencionados, apontam a presença de Infecções Sexualmente Transmissíveis e determinados comportamentos de risco, como o uso de drogas em contexto sexual (*chemsex* (práticas sexuais potenciadas pelo consumo de drogas e outras substâncias químicas)), a diminuição na utilização de preservativo e práticas sexuais de alto risco (ex.: sexo em grupo), como os responsáveis pelo aumento da transmissão do VHC por via sexual em MSM. (27–29)

A realização de tatuagens, aplicação de *piercings* e acupuntura são, também, possíveis meios de transmissão, devido à utilização de agulhas. Yang S *et al*, 2015 realizaram uma revisão sistemática, com o objetivo de demonstrar a associação entre a aplicação de *piercings* e a transmissão do VHC, tendo desse estudo resultado um *Odds Ratio* (OR) de 1,83 (IC 95%: 1,27-2,64), demonstrando que a aplicação de *piercings* está significativamente associada com a transmissão de VHC, aumentando o risco de ser infetado em 1,83. A associação entre a realização de tatuagens e a transmissão do VHC, foi demonstrada por Khodadost M *et al*, 2017, numa revisão sistemática em 163 estudos, da qual resultou um OR de 2,79 (IC 95%: 2,46-3,18), concluindo-se que existe, também, uma associação significativa. Ambos os estudos levantam a necessidade de se estabelecer medidas preventivas e de maior controlo nas práticas de aplicação de *piercings* e realização de tatuagens, de forma a torná-las práticas mais seguras e a diminuir o risco de transmissão do VHC. (7,30,31)

A transmissão vertical (de mãe para filho) é a principal via de transmissão de hepatite viral em crianças, podendo ocorrer no momento do nascimento ou *in utero*. São vários os fatores que parecem aumentar o risco da transmissão, incluindo carga viral elevada, o sexo do recém-nascido (sexo feminino é mais afetado) e co-infecção com o VIH. Esta última é capaz de aumentar o risco para o dobro, como é possível observar na meta-análise de Benova L *et al*, 2014, em que o risco de transmissão vertical em crianças de mães anticorpos VHC-positivas e ARN de VHC-positivas, é 5,8% (IC 95%: 4,2-7,8) em mulheres VIH-negativas e 10,8% (IC 95%: 7,6-15,2) em mulheres VIH-positivas. (32,33)

Ao analisar os gráficos apresentados no Relatório Epidemiológico Anual da Hepatite C, do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC (do inglês: *European Centre for Disease Prevention and Control*)), relativos aos anos de 2015 e 2019, é possível observar a permanência, durante os 4 anos, do uso de drogas por via injetável como principal via de transmissão do VHC. É de salientar, no entanto, um aumento significativo nos casos agudos em 2019, ultrapassando os casos crónicos. Já a segunda principal via de transmissão sofreu alteração, com a via sexual em MSM a ultrapassar a via nosocomial (pacientes expostos em instituições de saúde (ex.: hospital)), ainda que os casos crónicos desta tenham aumentado. É possível, ainda, observar o aparecimento da transmissão vertical como uma das possíveis vias de transmissão. As lesões não-ocupacionais referem-se à aplicação de *piercings* e realização de tatuagens. Os dados são apresentados nas Figuras 2.7 e 2.8. (34,35)

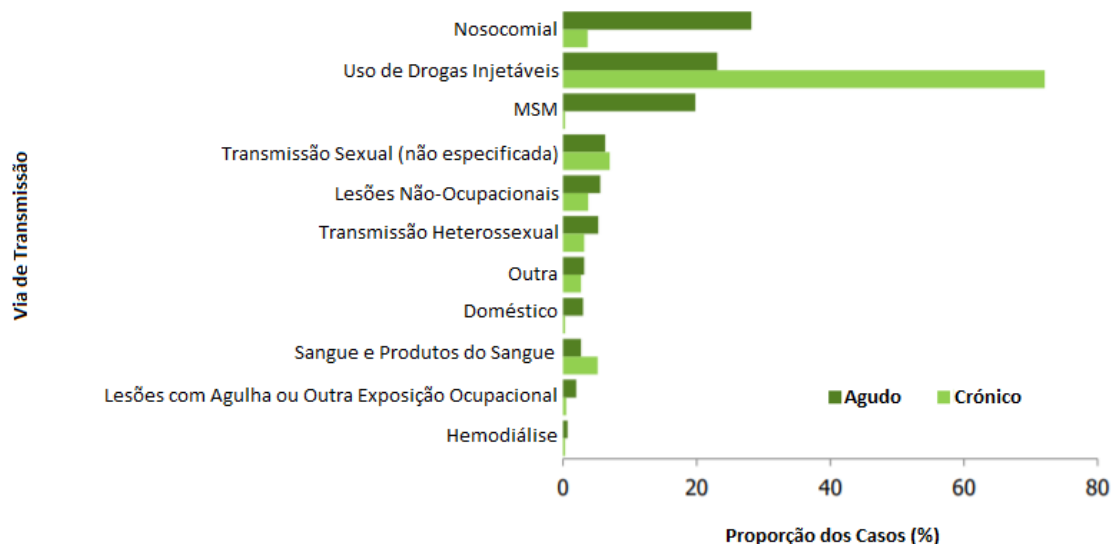


Figura 2.7 – Casos de Hepatite C, Agudos e Crónicos, por Via de Transmissão, na União Europeia e Espaço Económico Europeu, em 2015 (Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control, 2017 (34))

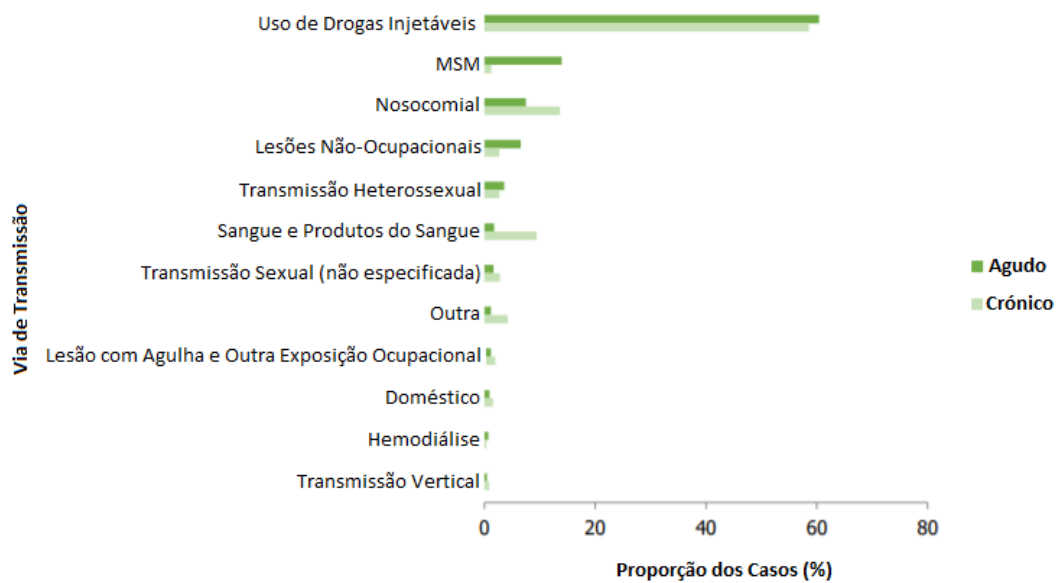


Figura 2.8 – Casos de Hepatite C, Agudos e Crônicos, por Via de Transmissão, na União Europeia e Espaço Económico Europeu, em 2019 (Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control, 2021 (35))

2.2.1.2. Hepatite C Aguda

A Hepatite C Aguda é assintomática em cerca de 90% dos infetados, apresentando os restantes, sintomas ligeiros e inespecíficos que incluem icterícia, náuseas, dores abdominais, fadiga, febre e sintomas *flu-like*. Esta propriedade faz com que seja difícil a sua deteção, por parte do infetado e dos profissionais de saúde. O seu período de incubação, pode ir das 2 semanas aos 6 meses sendo, na maioria dos casos, possível detetar o ARN viral (ARN-VHC) e os anticorpos-VHC (anti-VHC), duas e doze semanas após exposição, respetivamente. É de salientar que os níveis séricos de genoma viral podem sofrer grandes oscilações durante esta fase, podendo até tornar-se negativos e novamente positivos, o que pode servir de pista para o diagnóstico clínico da infeção aguda, uma vez que, apenas acontece nessa fase. O aumento nos níveis séricos de Alanina Aminotransferase (ALT), marcador da lesão hepática, ocorre passadas 8-10 semanas, podendo atingir um pico 10 a 20 vezes superior ao normal. (3,7,13,24)

A resolução espontânea, através da resposta imune (inata e adaptativa) do hospedeiro, é possível em 15 a 25% dos infetados, podendo esta percentagem aumentar, até 45%, em indivíduos que manifestam icterícia, crianças e mulheres jovens. Para além disso, alguns polimorfismos, quando presentes, parecem também estar relacionados com maiores taxas de *clearance*. Geralmente, a resolução ocorre três a quatro meses após a infeção, sendo que quando os níveis de ARN viral no sangue persistem por mais de seis meses passamos a considerar a infeção como crónica. (13,24)

2.2.1.3. Hepatite C Crónica

A Hepatite C Crónica (HCC) ocorre em 55 a 85% dos infetados com VHC, em que o sistema imune não é capaz de eliminá-lo durante a fase aguda, pelo que, a partir deste momento a probabilidade da infeção se resolver de forma espontânea é muito baixa. No entanto, é importante referir que a percentagem apresentada é, provavelmente, uma subestimativa da realidade, uma vez que, muitos casos são apenas diagnosticados já na fase crónica da infeção, devido ao carácter assintomático da fase aguda. (7,24)

A fase crónica é, igualmente à anterior, maioritariamente assintomática ou com sintomas ligeiros e inespecíficos, como fadiga (sintoma mais frequente), artralgia, mialgia, fraqueza e perda de peso. Os valores de ALT podem estar aumentados ou dentro do normal, apresentando, a grande maioria dos doentes, pequenas elevações. Elevações 10 vezes superiores ao normal, como ocorre na fase aguda, são muito raras. (13,24,25)

A evolução da infeção crónica é lenta, extremamente variável e dependente de vários fatores – do hospedeiro, virais e ambientais – podendo a doença progredir para fibrose hepática, cirrose, doença hepática em estado terminal e CHC. Alguns fatores já identificados, como potenciais aceleradores da progressão, são: infeção adquirida em idades superiores a 40-55 anos; género masculino; co-infeção com VIH ou VHB; esteatose hepática (ou fígado gordo, corresponde à acumulação de lípidos no citoplasma das células hepáticas); consumo de álcool, mesmo em quantidades moderadas; índice de massa corporal superior a 30 kg/m²; presença de diabetes e/ou resistência à insulina; etnia (ex.: os afro-americanos parecem apresentar uma progressão mais lenta e alterações histológicas menos severas); genótipo do VHC (o GT3 está associado a uma progressão acelerada da fibrose) e níveis de ARN viral no organismo. (13,24,25)

A Fibrose Hepática é definida pela perda de hepatócitos, destruição da estrutura hepática, proliferação de fibroblastos hepáticos e deposição excessiva de proteínas da matriz extracelular. Este processo é consequência da resposta imune do hospedeiro à infeção por VHC, ao promover a fibrogénese hepática, numa tentativa de cicatrizar as lesões do fígado. A fibrose marca o início da progressão da doença, sendo que, doentes sem ou com fibrose ligeira, no momento de diagnóstico, apresentam baixo risco de desenvolver cirrose nos próximos 20 anos. Pelo contrário, para doentes com fibrose septal (estado mais avançado), a taxa de progressão para cirrose, reduz para os 8-10 anos. (36,37)

No momento em que o doente infetado progride para Cirrose Hepática, com um risco de progressão estimado de 10 a 20% em 20 anos, as complicações da infeção pelo VHC tornam-se mais

evidentes, tornando-se o risco de Hipertensão Portal e Descompensação Hepática significativo e sintomático. A descompensação manifesta-se na forma de icterícia, ascites, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia varicosa e encefalopatia hepática, sendo que a partir do momento em que ocorre, a probabilidade de morte aumenta e o transplante de fígado passa a ser a única solução para o doente, o que demonstra a necessidade de prevenção da mesma. Para além disso, com um risco inferior a 3% por ano, mas como principal causa, a cirrose pode evoluir para Carcinoma Hepatocelular, que constitui o quinto lugar na lista de formas de cancro mais comuns a nível mundial e o segundo lugar na mortalidade relacionada com malignidade. (24,25,38,39)

2.2.2. Manifestações Extra-Hepáticas

A HCC é considerada uma doença sistémica, pois apesar dos hepatócitos serem o principal local de replicação do VHC, o mesmo é, também, capaz de infetar outros órgãos e células. Esta sua capacidade origina, para além das Manifestações Hepáticas já referidas, Manifestações Extra-Hepáticas (MEH), estimando-se que cerca de 90% dos doentes com infeção crónica desenvolvem uma ou mais das mesmas, ao longo do curso da doença, e que o seu aparecimento é no geral, imprevisível. (40–42)

O mecanismo pelo qual o VHC provoca as MEH parece ser multifatorial e estar correlacionado com a sua capacidade de penetrar e replicar em várias células diferentes do organismo, e de induzir inflamação, local e sistémica, alterações metabólicas e fenómenos imunomediados. (43)

As MEH são, muitas vezes, os primeiros e únicos sinais clínicos da infeção crónica por VHC e podem ser classificadas tendo por base, o órgão ou sistema afetado, ou o mecanismo patológico envolvido. Assim, algumas das manifestações extra-hepáticas já conhecidas, são apresentadas na Tabela 2.1. (40,41)

Tabela 2.1 – Manifestações Extra-Hepáticas da Hepatite C Crônica, segundo Orgão/Sistema Afetado (41)

Orgão/Sistema Envolvido	Manifestação
Endócrino	Tireoidite Autoimune (ex.: Hashimoto)
	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2/Resistência à insulina *
	Insuficiência da Hormona de Crescimento
Musculoesquelético	Vasculite Crioglobulinêmica
	Neuropatia Periférica *
	Glomerulonefrite Membranosa *
	Crioglobulinemia Mista *
Hematológico	Desordens Linfoproliferativas/ Linfomas não- <i>Hodgkin</i> *
	Púrpura Trombocitopénica Imune
	Anemia Hemolítica Autoimune
Dermatológico	Porfiria Cutânea Tardia
	Líquen Plano
	Prurido
Cardiovascular	Cardiomiopatia/Miocardite
	Risco aumentado para Doença Arterial Periférica, Mortalidade Cardiovascular e Acidente Vascular Cerebral Isquémico
Sistema Nervoso Central	Fadiga Crônica *, Desaceleração Psicomotora, Sintomas de Depressão *
	Desordens Neurocognitivas
Vários	Miopatia
	Fibrose Pulmonar Idiopática
	Risco Aumentado de Cancro não-Hepático (ex.: pâncreas, recto, pulmões e rins)

(*) Associação baseada em forte prevalência epidemiológica e/ou mecanismos patogénicos claros.

Considerando as MEH com maior força de associação com a HCC, destacam-se, de seguida, a Depressão, o Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMT2) e a Crioglobulinemia Mista (CM). (41)

A Depressão é a MEH mais comum, como o comprovam Younossi Z *et al*, 2016, com uma prevalência de 24,5% (IC 95%: 14,1-34,9) em doentes com HC, apresentando estes um risco 2 vezes superior comparativamente a indivíduos saudáveis. Ainda que, os fatores psicossociais, como o uso de drogas, estigma social, baixa aceitação da doença, vergonha e isolamento social, estejam

consideravelmente envolvidos no desenvolvimento da doença depressiva, são já diversos os estudos que comprovam a influência direta do VHC. Assim, a entrada do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC), infectando as células microgliais (células imunes específicas do SNC, que se tornam fagocitárias em resposta à inflamação) e replicando-se ativamente, a indução de inflamação sistêmica e local, alterações ao nível da neurotransmissão (dopaminérgica e serotoninérgica) e transtornos metabólicos cerebrais, são tidos como os principais precursores da depressão na HC. Outros sintomas comuns à infecção por VHC e possivelmente derivados das alterações a nível do SNC, provocadas pelo vírus, são a fadiga crónica e os défices neurocognitivos. Estes juntamente com a depressão irão afetar a qualidade de vida do doente, levando, ainda, a uma baixa adesão terapêutica, pelo que, a saúde mental deve ser avaliada antes de ser iniciado qualquer tipo de terapêutica antiviral. (40,43–45)

A meta análise de Younossi Z *et al*, 2016 demonstrou, também, que indivíduos com infecção por VHC, apresentam 1,6 vezes maior risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* tipo 2 quando comparados com indivíduos saudáveis, tendo concluído, ainda, que o DM representa a segunda MEH mais comum de infecção por VHC, com uma prevalência de 15% (IC 95%: 13-18). O risco parece ser aumentado em pacientes com fatores de risco associados, como idade superior a 40 anos, obesidade, fibrose hepática avançada, níveis elevados de ALT, genótipo 3 do VHC e histórico familiar de diabetes. Por outro lado, diversos estudos demonstram uma associação entre a infecção por VHC e a Resistência à Insulina (RI), a nível hepático e extra-hepático. Em termos fisiopatológicos, a RI hepática é explicada pela capacidade do vírus de alterar a via de sinalização de insulina nos hepatócitos, através do aumento da produção do Fator de Necrose Tumoral- α ou da fosforilação dos recetores de insulina; já a RI extra-hepática ocorre, porque o fígado, quando infetado pelo VHC, produz mediadores que provocam o aumento da resistência a nível periférico. A interação entre a RI, os processos inflamatórios provocados pela infecção e o facto do VHC ser um fator de risco independente para o controlo fisiológico da morte das células beta (células pancreáticas que produzem e secretam insulina), poderão ser a causa do maior risco de DMT2 em doentes com HC. De salientar, que a RI e o DMT2 parecem diminuir a resposta à terapêutica com interferões, acelerar o processo de fibrose e o desenvolvimento de cirrose, aumentando o risco de CHC. (40,42,45–47)

A Crioglobulinémia refere-se à presença no sêrum de imunoglobulinas (Ig) anormais, denominadas de crioglobulinas, que precipitam a baixas temperaturas (<37°C) e voltam a dissolver-se quando a temperatura aumenta. São conhecidos três tipos de crioglobulinémia: a Crioglobulinémia Simples ou tipo I, a Crioglobulinémia Mista tipo II, que resulta da formação de um complexo imune entre uma ou mais Ig monoclonais (ex.: IgM) e Ig policlonais (ex.: IgG), e a tipo III que envolve apenas Ig policlonais. A infecção por VHC é a principal causa da Crioglobulinémia Mista (tipo II e III), estando

presente em 25 a 30% dos pacientes com HC, de forma assintomática. Em termos fisiopatológicos, a CM deriva da capacidade do VHC de infetar e replicar em linfócitos B, levando à sua expansão clonal e, conseqüente, produção excessiva de imunoglobulinas (IgG e IgM), que formam complexos imunes e precipitam a baixas temperaturas. A forma sintomática é denominada de Vasculite Crioglobulinêmica, que se desenvolve em, apenas, 10 a 15% dos pacientes com HC e resulta da ativação do sistema complemento, derivada da precipitação dos complexos imunes em vasos sanguíneos de pequeno a médio porte. Os sintomas mais comuns são fadiga severa e febre sem causa conhecida, acompanhada ou não de perda de peso. (47–49)

De referir que a gravidade destas manifestações não se correlaciona necessariamente com a gravidade da doença hepática, pelo que, mesmo em casos de hepatite C crónica ligeira, pode ocorrer perturbação considerável da saúde geral e da qualidade de vida do infetado. Por outro lado, vários estudos demonstraram que o tratamento para a infeção crónica por VHC, é capaz de resolver algumas das manifestações extra-hepáticas, aumentar a funcionalidade dos órgãos/sistemas afetados e diminuir os riscos de morbilidade e mortalidade associados. (47)

2.3. Métodos de Diagnóstico

A hepatite C é uma doença altamente subdiagnosticada, devido, principalmente, à ausência de sintomas ou presença de sintomas ligeiros e inespecíficos, característicos da mesma. Estima-se que, apenas, 30 a 50% dos infetados saibam que o estão, podendo usufruir das opções terapêuticas existentes e diminuindo a possibilidade de evolução para HCC e o risco de transmissão do vírus. Por isso, se considera a testagem à HC tão importante, especialmente, em populações de maior risco. (19)

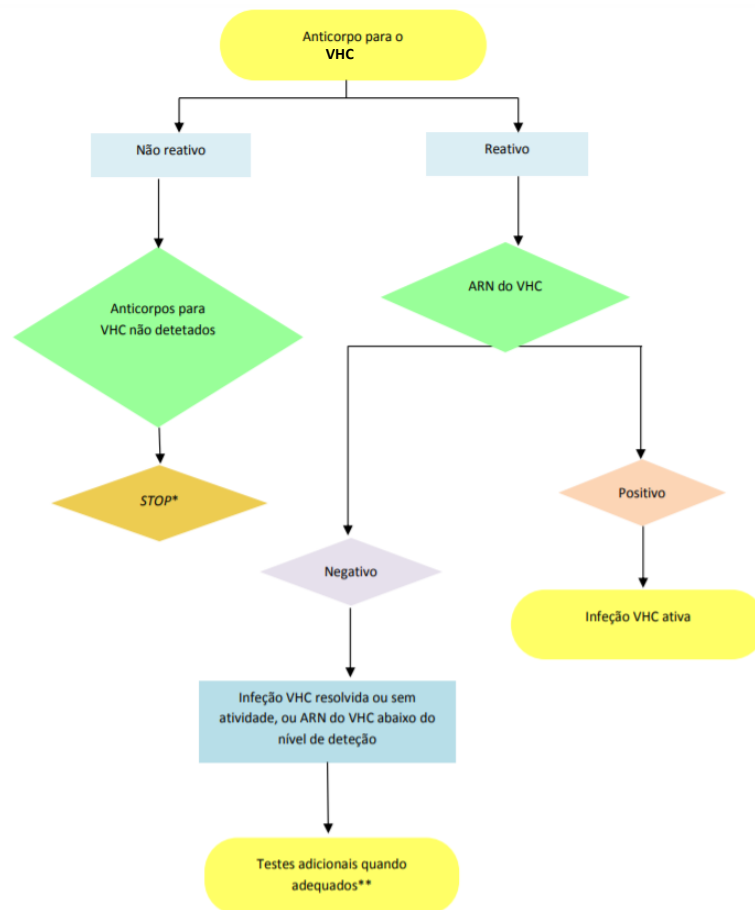
Em Portugal, a Norma n.º 027/2017, de 28 de dezembro, da Direção Geral de Saúde (DGS), com assunto “Avaliação Diagnóstica da Infeção por Vírus da Hepatite C”, define, entre outros pontos, em que situações deve ser realizado o diagnóstico da infeção por VHC, no sentido de promover o diagnóstico e contribuir para a eliminação da hepatite C Crónica no país. (50)

A avaliação diagnóstica, de acordo com a anterior norma, deve ser realizada de modo progressivo tendo por base a prevalência da hepatite C no grupo populacional, a exposição prévia ao vírus e a existência de comportamentos de risco acrescido, como o consumo de drogas por via inalada ou injetada, existência de múltiplos parceiros sexuais, parceiros sexuais infetados por VHC e pessoas com tatuagens e/ou *piercings* realizadas com recurso a partilha de materiais. Para além disso, o estudo laboratorial também deve ser prescrito quando existe doença hepática não esclarecida, com aumento da ALT; a crianças nascidas de mães infetadas; a pessoas sujeitas a transfusão ou transplantação de órgão(s), antes de julho de 1992; a pessoas com condições associadas a uma alta prevalência de

infecção por VHC (ex.: infetados com o VIH); a ex-presidiários; a pessoas provenientes de países de endemicidade intermédia ou elevada para hepatite C; entre outros. (50)

Atualmente, para diagnóstico da infecção por VHC, estão disponíveis os Testes Serológicos, que permitem detetar a presença de anti-VHC (no soro, plasma ou líquidos orais), e os Testes Moleculares de ARN Viral, que permitem detetar a presença do material genético do vírus (no soro ou plasma). Os testes serológicos são os Ensaio Imunoenzimáticos, que apresentam uma sensibilidade de aproximadamente 98%, podendo ocorrer falsos-negativos, em caso de imunossupressão *major*, hemodiálise crónica ou infecção aguda por VHC, antes da seroconversão; e os Testes Rápidos, que apresentam uma sensibilidade e especificidade >99% e cujo resultado está disponível em, apenas, 20-40 minutos. Os testes moleculares para deteção do ARN viral, podem ser qualitativos ou quantitativos, sendo, a maior parte deles, baseados na tecnologia de *Real Time-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Os atuais exames quantitativos de RT-PCR, apresentam especificidade de 98 a 99% e limites de deteção inferiores (10-15 UI/mL) (Unidades Internacionais), logo sensibilidade superior, tendo, por isso, vindo a substituir os exames qualitativos e quantitativos anteriormente utilizados. (7,19,50)

De acordo com a Norma n.º 027/2017, de 28 de dezembro, da DGS e as “Recomendações no Tratamento da Hepatite C” de 2020, pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL (do inglês: *European Association for the Study of the Liver*)), deve iniciar-se o diagnóstico com o teste serológico e caso seja detetada a presença de anti-VHC (Reativo), deve passar-se à realização do teste de ARN viral, para confirmação da infecção ativa por VHC. O algoritmo clínico para diagnóstico encontra-se apresentado na Figura 2.9. (50,51)



* Para as pessoas que possam ter sido expostas ao VHC nos últimos 6 meses, recomenda-se o teste de ARN do HCV ou a repetição do teste de anticorpos antivírus da Hepatite C. Para pessoas imunocomprometidas, com risco de não expressar anticorpos, pode-se considerar o teste do ARN do HCV.

**Caso haja suspeita de infeção recente, o teste deve ser repetido, bem como na presença de evidência clínica de doença por VHC.

Figura 2.9 – Algoritmo Clínico para Diagnóstico da Infeção por VHC (Adaptado de Direção-Geral da Saúde, 2017 (50))

As “Recomendações e Orientações à Auto-Testagem do Vírus da Hepatite C”, de julho de 2021, pela Organização Mundial da Saúde, refere que em 2019, se estimava um total de 58 milhões de pessoas com infeção crónica por VHC, contudo, apenas 21% dessas foram diagnosticadas, demonstrando a necessidade de implementação de mais medidas. Neste sentido, recomenda a auto-testagem como uma nova abordagem à testagem do VHC, especialmente atrativa para aqueles que têm pouco ou nenhum acesso aos serviços existentes ou que preferem opções de *self-care*. A auto-testagem é um processo em que o indivíduo, num ambiente privado e recorrendo a um teste de diagnóstico rápido, faz a própria colheita, de sangue ou saliva, e interpreta o seu resultado. De salientar, que o auto-teste não serve de diagnóstico, pelo que, em caso positivo, é necessária testagem adicional, como descrito no algoritmo acima apresentado. (52)

2.4. Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico é a única opção disponível atualmente, para os doentes com hepatite C, sendo o principal objetivo da terapêutica antiviral, curar a doença. Para isso, é necessário atingir-se uma Resposta Virológica Sustentada (RVS), definida por níveis indetetáveis de ARN-VHC, passadas 12 (RVS12) ou 24 semanas (RVS24), do termo do tratamento, a métodos moleculares altamente sensíveis (limite de deteção ≤ 15 UI/mL). Uma RVS está associada a regularização dos níveis enzimáticos no fígado, regressão da inflamação e fibrose, melhoria da função hepática e redução significativa do risco de CHC e mortalidade associada. Para além disso, provoca uma melhoria nas manifestações extra-hepáticas relacionadas com a infeção por VHC. (51,53)

Ao longo dos anos, foram muitos os regimes terapêuticos implementados para tratamento da infeção por VHC, nos quais a efetividade tem vindo a aumentar exponencialmente, devido, principalmente, a uma melhor compreensão sobre o ciclo de replicação do vírus, que permitiu identificar novos alvos terapêuticos. (53,54)

2.4.1. Avaliação Pré-Tratamento

As recomendações atuais para tratamento da hepatite C, segundo a Norma n.º 028/2017, de 28 de dezembro, da DGS, ditam que devem ser abrangidos pelo tratamento “(...) adultos (pessoa com idade igual ou superior a 18 anos) com infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC), com ou sem experiência terapêutica, causada pelos genótipos 1 a 6.”. Refere, também, que pessoas com comorbilidades que não estejam associadas a doença hepática, de elevada gravidade e que condicionam a sua sobrevida, não devem ser consideradas para o tratamento. (55)

Perante a elevada variedade de regimes terapêuticos disponíveis atualmente, a norma anteriormente referida e as “Recomendações no Tratamento da Hepatite C” de 2020, pela EASL, definem alguns pontos que devem ser avaliados para a escolha do regime mais apropriado para cada doente. Assim, considerando que o início do tratamento tem um caráter urgente em doentes com estados de fibrose ou cirrose avançada (incluindo cirrose descompensada), em doentes com MEH clinicamente significativas, em doentes com recorrência da doença após transplante hepático e em doentes com risco de uma rápida progressão da doença, resultante de comorbilidades, deve começar por avaliar-se pontos como a:

- Gravidade da Doença Hepática: Avaliar presença e grau, de fibrose e cirrose hepática (diferenciando entre compensada e descompensada), já que em estados avançados é necessário ajustar o regime e é obrigatório manter-se alerta para possível progressão para CHC pós-tratamento;

- Existência de comorbilidades e MEH: Outras causas de doença hepática crônica ou fatores que possam afetar a história natural e progressão da doença hepática devem ser investigados. São exemplos, infecção corrente ou passada com VHB, VHA ou VIH, consumo de álcool e/ou drogas, diabetes e insuficiência renal. As MEH devem também ser consideradas, avaliando-se a sua gravidade. (51,55)

É, igualmente importante, para escolha do regime terapêutico:

- Quantificar o ARN-VHC: No soro ou plasma, através de um método sensível e confiável, expresso em UI/mL;
- Determinar Genótipo e Subtipo do VHC: Dada a atual existência de regimes terapêuticos pan-genotípicos, ou seja, efetivos contra todos os principais genótipos do VHC, podemos iniciar o tratamento sem determinar o genótipo. No entanto, segundo as recomendações da EASL, identificar o genótipo e subtipo continua a ser vantajoso e pode ser necessário, para otimizar o regime ou em casos em que a aquisição facilitada do medicamento ou preços mais acessíveis, ditem o tratamento específico do genótipo. Para além disso, alguns subtipos apresentam diferentes comportamentos em relação à resposta ao tratamento e desenvolvimento de resistências;
- Saber se o doente já foi submetido a algum tratamento contra a infecção por VHC, no passado. (19,51,55)

2.4.2. Fármacos e Regimes Terapêuticos

Inicialmente, o tratamento com Interferão- α era a base das terapêuticas utilizadas, sendo, com o tempo, ligeiramente melhoradas, para que se atingissem melhores taxas de RVS, primeiro por associação com a Ribavirina e, mais tarde, com o aparecimento do Interferão- α Peguilado. Atualmente, as terapêuticas são baseadas nos regimes *interferon-free*, com a descoberta dos Antivirais de Ação Direta (AAD), que resultam em taxas de RVS acima dos 95%. Estes agentes apresentam um perfil de segurança muito elevado, com menos toxicidade, melhor tolerância e tempo de tratamento mais curto (8 a 24 semanas), permitindo a sua aplicação, quase generalizada, a todos os doentes, incluindo aqueles em estados mais avançados da doença (cirrose, CHC ou em lista de espera para transplante hepático). (54,56,57)

Os AAD podem ser divididos, de acordo com o seu alvo terapêutico, em Inibidores da Protease NS3/4A (Glecaprevir, Voxilaprevir, Grazoprevir e Paritaprevir), Inibidores do Complexo de Replicação NS5A (Velpatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir e Elbasvir) e Inibidores da Polimerase NS5B (Sofosbuvir (análogo dos nucleótidos) e Dasabuvir (não-análogo dos nucleótidos)). Com o

aparecimento destes, os regimes terapêuticos pan-genotípicos tornaram-se uma opção, alguns em regime de monoterapia, outros em associação com AAD de diferentes classes e/ou com a Ribavirina. Os diferentes AAD, de acordo com a sua classificação, e as associações atualmente disponíveis são apresentadas na Tabela 2.2. (56)

Tabela 2.2 – Antivirais de Ação Direta por Classe Terapêutica e Associações disponíveis (56,58)

Classe Terapêutica	Inibidores da Protease	Inibidores do Complexo de	Inibidores da Polimerase
	NS3/4A	Replicação NS5A	NS5B
Fármaco Antiviral	Glecaprevir	Velpatasvir	Sofosbuvir (Sovaldi®) ▼
	Voxilaprevir	Ledipasvir	(análogo dos nucleótidos)
	Grazoprevir	Ombitasvir	Dasabuvir (Exviera®) ▼
	Paritaprevir	Pibrentasvir	(não-análogo dos nucleótidos)
		Elbasvir	
Associações	Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) ▼		
	Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir* (Viekirax®) ▼		
	Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier®) ▼		
	Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) ▼		
	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) ▼		
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) ▼		

Todos os medicamentos constantes na tabela, apresentam Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e encontram-se comercializados em Portugal, com exceção do Exviera® e Viekirax®, que não se encontram em comercialização.

(*) Ritonavir é um antirretroviral, utilizado como potenciador farmacocinético em associação com outros fármacos inibidores da protease.

(▼) Medicamento sujeito a monitorização adicional, para permitir uma rápida identificação de novas informações de segurança.

Os regimes terapêuticos baseados em AAD, apresentam um excelente perfil de segurança, sendo, geralmente, bem tolerados e provocando efeitos adversos ligeiros. Segundo a EASL, 2020, os efeitos adversos mais comuns em adultos, para a generalidade dos AAD, são dor de cabeça, fadiga, diarreia e náuseas, podendo a sua incidência diferir, dependendo do fármaco ou associação a ser administrada. Quanto à frequência de efeitos adversos graves, que levam a suspensão da terapêutica, essa é muito baixa, com valores inferiores a 1% em regimes com Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir ou Grazoprevir/Elbasvir. Em crianças dos 3 aos 17 anos, os estudos realizados demonstram perfis de segurança equivalentes aos adultos, sendo dor de cabeça, fadiga, náuseas, vômitos e tosse, os efeitos adversos mais comuns. (51)

A DGS recomenda que durante o tratamento seja realizada monitorização, devendo esta incluir avaliação clínica entre a 2ª-4ª semana e no final do tratamento, e quantificação do ARN-VHC antes do tratamento, à 4ª semana e no final. A monitorização deverá ser mais frequente em tratamentos com regimes que incluam a Ribavirina (possibilidade de desenvolvimento de anemia hemolítica dose-dependente) e em doentes com coinfeção com VIH ou VHB, cirrose, insuficiência renal, potenciais

interações medicamentosas e outros problemas de saúde. Importante, também, salientar que, como referido na Tabela 2.2, todos os medicamentos são sujeitos a monitorização adicional (▼), devendo os doentes e profissionais de saúde manter-se alerta, durante todo o período de tratamento, e notificar quaisquer efeitos adversos que possam resultar do mesmo. (51,55,59)

Considerando o efeito terapêutico dos regimes à base dos novos antivirais, os estudos apontam para uma efetividade muito semelhante entre todos eles, observando-se, na grande maioria, taxas de RVS acima dos 90%, independente do tempo de duração de tratamento, do genótipo do VHC ou de outras comorbilidades (ex.: coinfeção com VIH). No entanto, as resistências aos AAD são uma realidade, provocada por mutações ao nível dos seus principais alvos terapêuticos e capaz de diminuir as taxas de resposta. A associação entre AAD de diferentes classes, é uma solução para colmatar o efeito das mutações em alguns casos, contudo, são necessárias mais alternativas de tratamento, considerando-se a adição da Ribavirina ou do Interferão Peguilado e o aumento do tempo de duração de tratamento, como possibilidades. Para além disso, estudos estão a ser realizados, com o objetivo de perceber o impacto económico que terá a procura de mutações pré-tratamento, de forma a agilizar todo o processo de seleção do regime terapêutico e prevenirem-se falhas futuras. (51,56,60)

Em Portugal, Falcão F *et al*, 2019, procurou demonstrar a efetividade e segurança dos AAD no tratamento da HC. Para isso efetuaram um estudo retrospectivo observacional em 820 doentes do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, entre dezembro de 2014 e fevereiro de 2017, tratados com diferentes regimes terapêuticos à base de AAD. Em relação à segurança, todos os regimes seguidos foram considerados seguros, já que foram bem tolerados pelos doentes, sendo os efeitos adversos mais comuns a fadiga, insónia, dores de cabeça e perda de peso. Por outro lado, analisando as RVS12 obtidas para os diferentes regimes terapêuticos e genótipos tratados, uma resposta global de 97,2% permitiu comprovar a sua elevada efetividade, confirmando-se a semelhança entre regimes e afirmando-se a característica pan-genotípica de alguns deles. As RVS obtidas permitiram, ainda, concluir que um estado de fibrose avançada, coinfeção com VIH e tratamento anterior falhado com Interferão Peguilado+Ribavirina, não afetam negativamente o tratamento com AAD. Por fim, os valores obtidos são muito superiores aos conseguidos no tratamento com regimes *interferon-based*, que estão entre os 50 e 80%, pelo que podemos concluir a elevada taxa de sucesso das novas opções terapêuticas face às anteriores. (61)

A Norma n.º 028/2017, de 28 de dezembro, da DGS apresenta todos os regimes terapêuticos disponíveis em Portugal, dividindo-se com base nos critérios mencionados no tópico anterior. No entanto, a norma referida apenas apresenta opções terapêuticas para os genótipos 1 a 6, sendo que, para os genótipos 7 e 8, mais recentemente descobertos, ainda não existem, em Portugal, orientações

para o seu tratamento. No estrangeiro, contudo, Schreiber J *et al*, 2016 e Douglas MW *et al*, 2019, já demonstraram a eficácia da associação Sofosbuvir/Velpatasvir, durante 12 semanas, no tratamento de doentes infetados com o GT7 e GT8, respetivamente. (55,62,63)

Quanto ao futuro da terapêutica antiviral, todas as proteínas virais essenciais para a replicação do vírus, são consideradas como potenciais alvos terapêuticos, podendo os fármacos futuros passar pelas proteínas em falta. Contudo, os estudos apontam que os novos antivirais terão como alvo a proteína NS p7, uma proteína multifuncional, dispensável para a replicação, mas essencial noutras etapas do ciclo viral (ex.: montagem e libertação de novas partículas virais). Para além disso, a existência de alguns fatores no próprio hospedeiro, que se revelaram cruciais para o ciclo do VHC, parecem também ser possíveis alvos terapêuticos, apresentando como vantagens uma maior barreira genética ao desenvolvimento de resistências e uma atividade antiviral pan-genotípica. (14)

2.5. Vacina contra o Vírus da Hepatite C

Relativamente à vacina contra o VHC, o seu desenvolvimento representa um enorme desafio, sendo já muitos os estudos e as várias abordagens investigadas, com, apenas, uma pequena percentagem a chegar aos estudos em humanos. Vacinas de Subunidade Recombinante, à base de Partículas *Virus-Like* ou com Vetores Virais, são alguns exemplos de abordagens que tiveram mais sucesso, até ao momento, mas que, ainda assim, não apresentam efeito ou segurança suficiente para serem administradas na população. As principais barreiras referidas são a falta de incentivo económico, a enorme variedade genética que caracteriza o VHC, a falta de sistemas *in vitro* e modelos animais imunocompetentes, que facilitem a avaliação da resposta imune induzida pela vacina, e conhecimento incompleto acerca da resposta imune do nosso organismo face ao vírus. Para além disso, para se validar a efetividade da vacina é necessário testá-la em populações com maior risco de infeção por VHC, no entanto, identificar essas populações e vaciná-las antes da exposição a um fator de risco, não é uma prática viável. (64–66)

As informações mais recentes são de julho de 2021, durante o Congresso Europeu de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas, onde Michael Houghton, vencedor do Prémio Nobel de Medicina e Fisiologia, juntamente com mais três cientistas por terem descoberto o VHC, em 1989, anunciou que a vacina poderá chegar à população daqui a cinco anos. A vacina recombinante com adjuvante, desenvolvida pelo cientista e os seus colegas, deverá induzir a produção de vários anticorpos diferentes, dificultando a evasão do vírus à reposta imune humoral, através de mutações, e protegendo o recetor da vacina da infeção por VHC. Os ensaios clínicos de fase I, deverão iniciar em 2022. (67)

3. Epidemiologia da Hepatite C

3.1. Situação Epidemiológica a nível Mundial e Europeu, de 2015 à atualidade

A infeção pelo vírus da hepatite C é um problema de SP de preocupação crescente, representando uma das principais causas de cirrose, CHC e transplante hepático e sobrecarregando os sistemas de saúde locais e setores económicos, devido à sua elevada prevalência a nível mundial. Os dados epidemiológicos referentes ao ano de 2015, estimam que 71 milhões de pessoas viviam com infeção crónica por VHC e que, apenas nesse ano, surgiram 1,75 milhões de novas infeções, o que representa uma Taxa de Prevalência Mundial de 1,0% (IC 95%: 0,8-1,1) e uma Taxa de Incidência Mundial de 23,7 por 100 000 habitantes (IC 95%: 21,3-28,7), respetivamente. Quanto à mortalidade, as hepatites virais apresentaram uma Taxa de Mortalidade de 18,3 por 100 000 habitantes, provocando a morte a 1,34 milhões de pessoas, 402 000 dessas causadas por cirrose, doença hepática em estado terminal ou CHC, decorrentes da infeção por VHC. A região da Europa, foi a segunda região mais afetada, seguindo a região do Mediterrâneo Oriental, ao apresentar uma prevalência de 1,5% (IC 95%: 1,2-1,5), equivalente a 14 milhões de infetados, e incidência de 61,8 por 100 000 habitantes (IC 95%: 50,3-66,0), correspondente a 565 000 novas infeções. (68,69)

Dado o elevado número de infeções e a incidência e mortalidade crescentes, tornou-se urgente a aplicação de medidas, com o objetivo de desacelerar a expansão da epidemia mundial provocada pelas hepatites virais, principalmente a Hepatite B e C, dada a sua maior representatividade em termos de SP. Nesse sentido, em 2016, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou a primeira estratégia global, para que até 2030, se erradiquem as hepatites virais como um problema de saúde pública. Esta estratégia estabeleceu a necessidade de reduzir em 90% o número de novas infeções (95% para as infeções por VHB e 80% por VHC) e em 65% o número de mortes (para ambos), em cada país e região, face ao ano de 2015. De forma a atingir esse objetivo, a OMS elaborou o *“Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016–2021 - Towards Ending Viral Hepatitis”*, 2016, que apresenta todas as medidas que os estados-membro, incluindo Portugal e a própria OMS, devem adotar, entre 2016 e 2021, e quais as metas a nível de prevenção, diagnóstico e tratamento que devem ser atingidas, definindo cinco direções estratégicas: Informação; Serviços e Intervenções; Equidade; Financiamento; Inovação. Considerando apenas a HC, ao nível da prevenção, diagnóstico e tratamento, até 2030, é necessário aumentar para 300 o número de agulhas e seringas estéreis facultadas por pessoa que injeta drogas por ano, diagnosticar 90% das infeções crónicas por VHC e tratar 80% dos doentes elegíveis para tal. Foram ainda estabelecidas metas intermédias, entre 2015 e o ano de 2020. (68,70)

O “*Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections - Accountability for the Global Health Sector Strategies 2016–2021: Actions for Impact*”, 2021, pela OMS, demonstra o progresso a nível epidemiológico e todas as conquistas obtidas, nos últimos cinco anos, destacando quais as ações ainda necessárias, a fim de serem atingidas todas as metas propostas até 2030. Em relação às hepatites virais, os dados epidemiológicos mais recentes são referentes ao ano de 2019 e nesses, a estimativa aponta que 58 milhões de pessoas se encontravam infetadas a nível mundial pelo VHC, com uma Taxa de Prevalência Mundial de 0,8% (IC 95%: 0,6-1,0), o que corresponde a uma descida de 18%, face ao ano de 2015. Para além disso, o número de novas infeções por ano diminuiu para 1,5 milhões (690 000 mulheres e 830 000 homens) e o número de mortes por infeção crónica por VHC, sofreu uma descida de 28%, com 290 000 mortes. A Europa, continua entre as duas regiões mais afetadas, no entanto, também os seus valores de prevalência, incidência e mortalidade, sofreram alterações, com um total de 12,5 milhões de infetados (-10%), 300 000 novas infeções (-47%) e 64 000 mortes. Segundo o Relatório Epidemiológico Anual da Hepatite C 2019, pela ECDC, a maior parte dos casos notificados correspondem a homens, o grupo etário mais afetado é dos 25 aos 34 anos e o modo de transmissão mais comum é o uso de drogas injetáveis. (5,35)

Todas as metas propostas até 2020 e 2030, divididas por área de intervenção, e os dados epidemiológicos respetivos, do ano de 2015 até 2019, são apresentados na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Metas a atingir até 2020 e 2030 e Dados Epidemiológicos referentes aos anos 2015-2019, por área de intervenção (5,70)

Área de Intervenção		Dados Epidemiológicos (2015)	Metas a atingir até		Dados Epidemiológicos mais recentes
			2020	2030	
Incidência (redução nos novos casos de infeção crónica por VHC)		1,75 milhões	30% (1,23 milhões)	80% (350 000)	1,5 milhões de novas infeções (2019)
Mortalidade (redução das mortes por Hepatite Viral C)		402 000	10% (361 800)	65% (140 700)	290 000 mortes (2019)
Prevenção	Percentagem de doações de sangue testadas, com método de qualidade	97%	95%	100%	99% (2018)
	Número de agulhas e seringas estéreis, facultadas por pessoa que injeta drogas por ano	20	200	300	33 (2017)
	Percentagem de injeções administradas de forma segura, dentro e fora de unidades de saúde	5%	50%	90%	3,9% de reutilização de equipamento de injeção (2017)
Diagnóstico (percentagem de infeções crónicas por VHC diagnosticadas)		<5%	30%	90%	15,2 milhões (21%) (2019)
Tratamento (doentes elegíveis tratados)		<1%	3 milhões (2015-2020)	80%	9,4 milhões (2015-2019) 62% (diagnosticados a receber tratamento em 2019)

Através do relatório de 2021, pela OMS e da Tabela 3.1., é possível constatar que muitas das metas de 2020 não foram atingidas, no entanto, houve um progresso significativo em várias áreas de intervenção. Em relação às cinco direções estratégicas definidas pela OMS, ao fim dos cinco anos, à exceção da Equidade e ainda que incompletas, houve um grande progresso em todas elas no que diz respeito às Hepatites Virais. (5)

A área de intervenção com maior impacto ao nível da hepatite C foi o tratamento, com a redução nos preços dos medicamentos a tornar esta uma intervenção acessível, sendo que, em comparação com 1 milhão de doentes tratados no fim de 2015, 9,4 milhões no ano de 2019, foi suficiente para reverter a tendência de aumento da mortalidade por hepatite C, pela primeira vez. Ainda assim, o tratamento chega apenas a 13% das pessoas que dele precisam, estando o número de pessoas tratadas longe dos 40 milhões propostos até 2030, e o número de mortes continua inaceitavelmente elevado. Ao nível da Equidade, a única direção estratégica em que não se verificaram progressos, conclui-se que as populações de maior risco, como pessoas que injetam drogas, MSM e reclusos, são ainda os que têm pior acesso aos serviços de saúde e prevenção, sendo que, o estigma, as desigualdades, a criminalização, a violência e outras barreiras socio-estruturais impedem que os esforços de resposta cheguem às pessoas e comunidades que mais precisam deles. (5)

Na região da Europa, 33 países estabeleceram planos estratégicos nacionais contra as hepatites virais, contudo as falhas persistem, principalmente, ao nível do diagnóstico e tratamento, já que no final de 2019, apenas 24% dos doentes com infeção por VHC se encontravam diagnosticados e 8% tinham recebido tratamento. Assim, é necessário simplificar as estratégias de testagem, aumentar o acesso ao tratamento e fortalecer a vigilância, monitorização e avaliação para compreender melhor a situação e o progresso epidemiológico, uma vez que, os dados acerca das hepatites apresentam grandes lacunas. (5)

Em suma, a nível mundial ainda há muito trabalho a ser feito, sendo necessário um esforço coletivo para corrigir todas as falhas e cobrir todas as lacunas, especialmente no alcance da testagem e tratamento da hepatite C nas populações que mais precisam, mas, também, na recolha e reporte de dados epidemiológicos, necessários para estabelecer prioridades e avaliar o progresso dos programas estabelecidos. (5)

3.2. Situação Epidemiológica em Portugal, de 2015 à atualidade

Em resposta à estratégia global para eliminação das hepatites virais como um problema de saúde pública, Portugal apresentou como primeiro plano estratégico nacional a criação do Programa Nacional para as Hepatites Virais (PNHV), integrando-o no conjunto de programas de saúde

prioritários da DGS. Numa primeira fase, o principal foco do PNHV foi perceber a gravidade e as tendências da infeção pelos vírus da hepatite, na população em geral e em determinadas populações, uma vez que, para estruturar uma resposta nacional e tomar decisões relativamente a políticas e estratégias a implementar, é necessário conhecimento atualizado e válido da situação epidemiológica. Nas fases seguintes, o foco foi ao nível da prevenção, rastreio, diagnóstico, referenciação e tratamento das diferentes hepatites virais, dando especial atenção à Hepatite B e C. (8,71)

Relativamente a intervenções realizadas na área da prevenção das infeções por VHC, a elevada prevalência de infetados em pessoas que consomem drogas por via injetável, faz deles um grupo prioritário na resposta nacional, sendo necessárias estratégias específicas e adaptadas ao mesmo. Nesse sentido, os programas de substituição opiácea e o Programa Troca de Seringas (PTS) “Diz Não a uma Seringa em Segunda Mão”, criado em 1993, mantêm a sua atualidade e utilidade, como estratégias robustas de prevenção da transmissão dessas infeções, tendo, até à atualidade, distribuído/trocado mais de 60 milhões de seringas e, apenas em 2019, um total de 1 413 228, pelas estruturas participantes no programa. O PTS apresenta como principais objetivos evitar a partilha de agulhas, seringas e outros materiais de consumo, diminuir o tempo de retenção das mesmas pelos consumidores e evitar o seu abandono na via pública. Para além disso, procura também promover comportamentos sexuais seguros, distribuindo mais de cinco milhões de preservativos (masculinos e femininos) e mais de um milhão de embalagens de gel lubrificante, por ano, sendo esta intervenção, também, importante para prevenção das infeções por VHC, se considerarmos que a transmissão por via sexual, principalmente em MSM, é a segunda mais comum. (8,72,73)

O caráter assintomático da infeção por VHC, reforça a importância do seu rastreio e diagnóstico, para que se interrompam cadeias de transmissão e se identifiquem casos de infeção de forma precoce, possibilitando o seu encaminhamento para os cuidados de saúde adequados. Sendo assim, aumentar a cobertura da testagem, especialmente em populações de maior risco, é um elemento fundamental de qualquer estratégia aplicada. Em 2016, foi, então, reforçada uma estratégia de rastreio a populações mais vulneráveis, implementada desde 2014, que recorre ao teste rápido de VHC e às intervenções de proximidade realizadas por organizações da sociedade civil, como organizações não-governamentais e de base comunitária. Através dessa e de projetos financiados assegurou-se o rastreio em contexto comunitário, em todas as cinco regiões de Portugal Continental, sendo que, os últimos dados demonstram que, em 2019, foram reportados por organizações não-governamentais, 8186 testes rápidos de VHC com 125 resultados reativos, o que se traduz num aumento de 19% no número de testes realizados em 2018. Outro marco importante em relação ao rastreio das infeções, ocorreu em 2018, com a autorização da realização de testes rápidos de VHC nas farmácias

comunitárias e laboratórios de análises clínicas. Em 2021, surge a primeira Comunidade de Prática portuguesa para a promoção do rastreio das hepatites virais, com o apoio da farmacêutica *Gilead*, cujo principal objetivo é simplificar o rastreio da infeção e integrá-lo no circuito clínico de saúde, juntamente com outras análises sanguíneas. (8,71,72,74,75)

A área de intervenção com maior impacto na hepatite C, à semelhança do verificado na estratégia global, foi ao nível do tratamento. Em 2015, Portugal era um dos primeiros países, a nível europeu e mundial, a implementar medidas para eliminação da HC, ao tomar a decisão de tratar todas as pessoas infetadas com os novos medicamentos. Desse modo, os Ministérios das Finanças e da Saúde, a empresa *Gilead Sciences*, o INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. e a Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. estabeleceram um acordo de financiamento para a comparticipação dos medicamentos Sovaldi® (Sofosbuvir) e Harvoni® (Ledispavir+Sofosbuvir), em que a empresa se comprometeu, através de descontos e condições vantajosas, a tornar os preços dos medicamentos comportáveis para o Estado Português, possibilitando a sua total comparticipação, de forma a proporcionar o acesso a todos os doentes que deles necessitassem. O acordo tem vindo a renovar-se e a expandir, a fim de acompanhar a entrada de novos fármacos no mercado e a tornar as condições negociadas mais favoráveis, dado que a concorrência trouxe uma redução nos custos dos medicamentos, permitindo que todos os doentes sejam tratados e garantindo a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS). (71,76)

A lista de substâncias para tratamento da HC, abrangidas pelo regime de comparticipação, tem vindo a ser atualizada ao longo dos anos, constando a última atualização na Portaria n.º 35/2018, de 12 de janeiro, publicada no Diário da República, e sendo constituída pelas seguintes substâncias: Boceprevir, Peginterferão alfa-2a, Peginterferão alfa-2b, Ribavirina, Sofosbuvir, Ledispavir+Sofosbuvir, Dasabuvir, Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir, Daclatasvir, Elbasvir+Grazoprevir, Sofosbuvir+Velpatasvir e Glecaprevir+Pibrentasvir. Os encargos com os medicamentos, têm vindo, igualmente, a sofrer alterações, posto que, até final de 2017, o pagamento era responsabilidade da Administração Central do Sistema de Saúde, I.P e, a partir de janeiro de 2018, passaram a ser pagos pelas administrações de cada hospital. (77,78)

No seguimento do supramencionado, os dados informam que, desde 2015 até à data de 29 de janeiro de 2021, já foram autorizados 28 279 tratamentos, dos quais foram iniciados 27 038 e finalizados 17 385. Destes, apenas, 596 representam doentes não curados, pelo que a taxa de cura é superior a 96%. Para além disso, em relação aos ganhos em saúde resultantes do tratamento, a última avaliação foi realizada em fevereiro de 2016 e indica que foram evitadas 3477 mortes prematuras por causas hepáticas, 339 transplantes hepáticos, 1951 carcinomas hepatocelulares e 5417 casos de

cirrose. Foram, ainda, ganhos 62 869 anos de vida e poupou-se 271,4 milhões de euros em custos de tratamento das consequências da evolução da hepatite C. (71,79)

Em novembro de 2014, o INFARMED, I.P., disponibilizou na sua página o HEPC – Portal da Hepatite C, uma plataforma que pretende facilitar a notificação dos casos diagnosticados de infeção por VHC, por parte dos profissionais de saúde, simplificar os pedidos de autorização e/ou autorização excepcional (necessária para alguns AAD) à Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, possibilitar a notificação online do início, monitorização, fim e pós-tratamento, entre outras funcionalidades disponíveis. Desde a implementação do Portal até 30 de junho de 2019, foram registados 25 000 pedidos de terapêutica, para doentes com infeção crónica por VHC, o que consolidou, mais uma vez, a ideia que existe uma elevada subnotificação, já que, de 2015 a 2018, apenas foram notificados 774 doentes. Apesar dos intervalos temporais serem distintos, a diferença é suficientemente ilustrativa da dimensão da subnotificação, sendo importante sensibilizar os profissionais de saúde para a importância da notificação, uma vez que, serve de base ao conhecimento epidemiológico, fundamental para implementação de estratégias futuras, e para a sua obrigatoriedade, pois integra a lista de Doenças de Declaração Obrigatória, presente no Despacho n.º 1150/2021, de 28 de janeiro, publicado no Diário da República. (8,80,81)

Em 2015, de acordo com o “Relatório Anual 2015 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências”, 2016, pelo Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), no total da população reclusa a prevalência de VHC era de 17%, o que corresponde a, aproximadamente, 2418 reclusos infetados e representa uma subida de 13%, face ao ano anterior. Esta elevada prevalência é consequência do estilo de vida em conjunto, que leva à partilha de objetos, a relações homossexuais, à aplicação de tatuagens em condições não estéreis, ao uso de drogas intravenosas e aos mais diversos comportamentos de risco. (82,83)

Atendendo às prevalências elevadas, com o propósito de eliminar a HC nos estabelecimentos prisionais, foi publicado o Despacho n.º 283/2018, de 5 de janeiro, em Diário da República, que estabelece uma rede de prestação de cuidados de saúde para a população reclusa, no âmbito das infeções por VHC, VHB e VIH e recomenda a deslocação dos profissionais de saúde hospitalares aos estabelecimentos prisionais, para prestação de cuidados. Por conseguinte, foram estabelecidos protocolos, baseados num modelo de prevenção, diagnóstico e tratamento, entre 44 prisões e 28 centros hospitalares do SNS, encontrando-se implementados, desde a sua assinatura em 2018 até 30 de junho de 2019, em 39 dos estabelecimentos prisionais. Nestes últimos, os cuidados de saúde são assegurados em contexto prisional e nos restantes em contexto hospitalar, com as devidas medidas de segurança, sendo que, no total já foram abrangidos mais de 510 reclusos infetados com VHC. Os

protocolos contemplam, ainda, que deve ser proposto ao recluso a realização de testes para rastreio das Hepatites Virais e VIH, à entrada, anualmente (ao longo do tempo da pena) e no momento da sua libertação, do estabelecimento prisional. (8,72,84)

É, então, importante perceber se todas as intervenções supramencionadas, tiveram realmente um impacto positivo na morbidade, esperando-se uma diminuição na prevalência e incidência, e na mortalidade provocadas pelas infeções por VHC, na população geral e em populações específicas. Para isso, é necessário analisar-se os dados epidemiológicos disponíveis, que devido a diversas lacunas ao nível do sistema de vigilância e da disponibilização de dados, são escassos, impossibilitando uma análise aprofundada da situação epidemiológica. Ainda assim, todos os dados encontrados e considerados relevantes, irão ser analisados de seguida.

3.2.1. Morbidade

A falta de estudos epidemiológicos com amostras representativas da população, faz com que a verdadeira prevalência da HC em Portugal seja, ainda, desconhecida, baseando-se em estimativas obtidas em estudos pouco representativos. Dada a diferença na metodologia utilizada nos estudos, de seguida, apresentados, a falta de representatividade da população nas amostras estudadas e a escassez de dados e estudos mais recentes, não é possível avaliar a tendência na prevalência do VHC em Portugal, sendo, apenas, apresentados os dados mais recentemente disponíveis.

O “Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 – Infeções Sexualmente Transmissíveis”, 2017, pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., apresenta o último estudo realizado em Portugal, entre 2015 e 2016, com o objetivo de estimar a prevalência de seropositividade para VHC na população residente em território nacional, com idade igual ou superior a 18 anos e que desconhecia ter doença hepática crónica. Os resultados obtidos mostram uma prevalência total de anti-VHC de 0,3% (IC 95%: 0,1-0,6), que se traduz em, cerca de, trinta e uma mil pessoas, em 2017, com prevalências muito semelhantes para as populações masculina e feminina. A faixa etária mais afetada foi dos 26 aos 45 anos, e a região em que se verificou maior prevalência, 1,2% (IC 95%: 0,5-2,8), foi a Região Autónoma dos Açores, seguida do Centro e Lisboa (0,4% (IC 95%: 0,1-1,7)). O critério de exclusão aplicado, em relação aos doentes hepáticos, poderá ter tido impacto no resultado final, pelo que, se assume que a prevalência estimada no presente estudo poderá corresponder à verificada em doentes que desconhecem a sua situação relativamente à infeção por VHC. (85)

Anteriormente ao estudo supramencionado, a última referência encontrada, apresenta um estudo realizado com residentes no continente, recrutados entre 2012 e 2014, através das listagens de inscritos nos centros de saúde, tendo resultado uma prevalência estimada de anti-VHC na

população portuguesa, de 0,54% (IC 95%: 0,2-0,9), correspondente a, aproximadamente, cinquenta e seis mil pessoas, no ano de 2015. Para a população masculina e feminina, as prevalências estimadas foram 0,8% e 0,3%, respetivamente, e a faixa etária mais afetada foi dos 35 aos 64 anos. Quando analisada a prevalência de ARN-VHC, esta correspondia a, apenas, 0,12% (IC 95%: 0-0,3). O valor inferior da prevalência de ARN-VHC em comparação com a seroprevalência de anti-VHC, é representativo do aumento das taxas de cura espontânea ou pós-tratamento da infeção e da redução na mortalidade associada com complicações da doença, sendo esperado que, com o passar dos anos, essa diferença seja cada vez mais significativa. (86,87)

Em ambos os estudos mencionados, a seroprevalência de VHC obtida é próxima, no entanto, face a prevalências estimadas em anos anteriores, 1-1,5%, parecem encontrar-se abaixo da realidade, o que poderá ser consequência da sub-representação de grupos de maior risco, como consumidores de drogas por via injetável e reclusos, nas amostras estudadas. (85,86,88)

A nível europeu, Razavi H *et al*, 2017, realizaram um estudo com o objetivo de estimar a prevalência total de infeções por VHC na Europa, em 2015, e a prevalência em cada um dos 28 países constituintes da União Europeia. Para Portugal, a estimativa é que existiam 89 200 infeções ativas (IC 95%: 73 900-120 100), representando uma taxa de prevalência de 0,83% (IC 95%: 0,69-1,12), onde 30 700 (34,4%) já se encontravam diagnosticadas. (69)

Em relação a anos mais recentes, as projeções apontam que, aproximadamente, 45 000 portugueses estariam infetados cronicamente com VHC, em 2019, traduzindo-se numa taxa de prevalência de 0,44%. Considerando os vinte e oito mil pedidos de terapêutica efetuados, até janeiro de 2021, é, ainda, necessário diagnosticar, aproximadamente, 17 000 pessoas. (79,89)

Os consumidores de substâncias psicoativas ilícitas, representam uma grande fatia do total de doentes com infeção por VHC em Portugal, tendo este sido, em 2015, o país da Europa com a maior prevalência de VHC (83,5%), segundo o Boletim Estatístico 2021, pelo Centro Europeu de Monitorização para Drogas e Adição. Até 2019, houve uma redução de 3% (80,6%), que, ainda assim, deixa Portugal no *ranking* dos dois países com maiores prevalências, atrás da Áustria. Em Lisboa, um estudo transversal realizado, entre 2015 e 2016, em 825 participantes de um Programa Móvel de Substituição de Metadona de Baixo Limiar, determinou uma prevalência total de anti-VHC de 67,6% (558), sendo que, desses, 68,4% (307) apresentavam infeção ativa, após deteção do ARN-VHC. Entre os consumidores de droga por via injetável, a prevalência de anti-VHC e ARN-VHC foi de 94,2% e 68,9%, respetivamente, afirmando, uma vez mais, o risco de transmissão do vírus que esta prática acarreta e a grande percentagem que ocupam no total de casos de HC. (90,91)

Os relatórios anuais do SICAD, dão conta da prevalência de VHC+ nas populações em tratamento de toxicod dependência, nas várias estruturas (ambulatório, unidades de desabilitação e comunidades terapêuticas), sendo os dados dos últimos anos apresentados de seguida na Tabela 3.2. Na Figura 3.1, são apresentadas as linhas de tendência da média das prevalências descritas, ao longo dos cinco anos, no total de utentes e no subgrupo dos consumidores de droga por via injetada. (83)

Tabela 3.2 – Prevalência de VHC+ em Utentes em Tratamento de Toxicod dependência, de 2015 a 2019 (83)

		Ano				
		2015	2016	2017	2018	2019
Prevalência (%) *	Total de Utentes	23-61	25-60	18-59	15-59	10-59
	Consumidores de Droga Injetada	66-89	67-88	63-89	59-88	54-89

(*) As prevalências são apresentadas em forma de intervalo, considerando o valor máximo e mínimo obtido, nas diferentes estruturas e redes de tratamento. Foram calculadas, tendo em conta, o número de utentes rastreados ao longo da vida, em cada estrutura/rede.

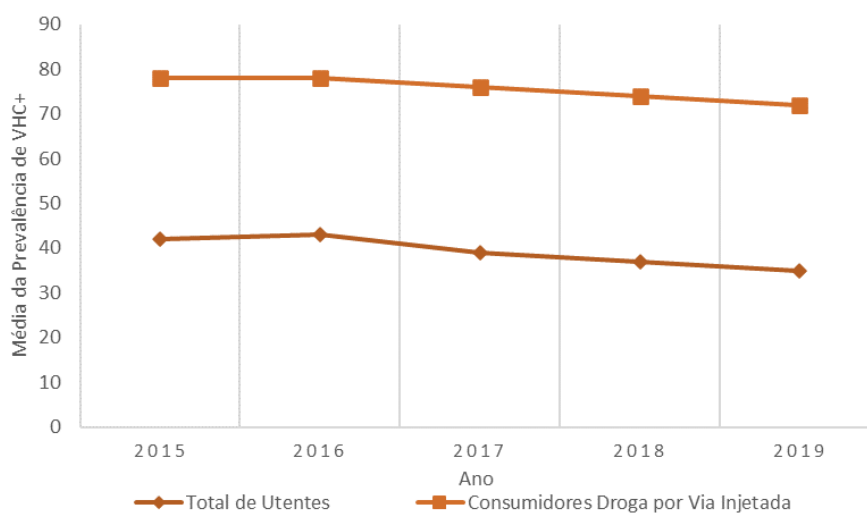


Figura 3.1 – Tendência da Média das Prevalências de VHC+, de 2015 a 2019, no Total de Utentes e nos Consumidores de Droga Injetada (83)

Por análise dos Relatórios Anuais do SICAD e da tabela e figura anteriores, é possível constatar as elevadas prevalências de VHC+ em ambos os grupos, verificando-se que as mais altas prevalências se encontram, normalmente, ao nível dos utentes em tratamento no Ambulatório. É, também, visível a significativa diferença entre as prevalências verificadas no total de utentes e o subgrupo dos utentes consumidores de droga injetada, tendo estes as maiores prevalências, como seria esperado, com valores máximos sempre próximos dos 90%. Em relação à tendência, não se nota grandes variações, no entanto, a prevalência de VHC nos grupos consumidores, parece estar a diminuir, ainda que, de forma lenta, especialmente, no subgrupo, onde se notou um decréscimo de, apenas, 8% de 2015 para

2019. Se traduzirmos os números para a população total portuguesa, a prevalência de VHC+ em utentes consumidores de droga injetada seria 6,5 por 10 000 habitantes, em 2015, e 6,1 por 10 000 habitantes, em 2019, o que, mais uma vez, demonstra o baixo decréscimo verificado (-6%). Quando olhamos apenas para os números de novos utentes em tratamento no Ambulatório, ou seja, utentes que recorreram pela primeira vez ao tratamento e que deram positivo para VHC, notamos um decréscimo de 66% no total de utentes (76 utentes para 26) e de 53% nos consumidores de droga injetada (30 para 14), o que poderá ser positivo, se pensarmos que estes novos consumidores estão a ser mais acompanhados, a ter mais cuidados e que o PTS está a chegar a cada vez mais pessoas, evitando-se a transmissão do vírus. (83)

Seguidamente, na Tabela 3.3 são apresentadas as prevalências de VHC+ no total da população reclusa e na população reclusa em tratamento de toxicodependência, de 2015 a 2019, de acordo com os Relatórios Anuais do SICAD. Na Figura 3.2, é apresentado o gráfico de tendência dessas mesmas prevalências, ao longo dos cinco anos. (83)

Tabela 3.3 – Prevalências de VHC+ no Total da População Reclusa e nesta em Tratamento de Toxicodependência, de 2015 a 2019 (83)

Prevalência (%) Ano	Total da População Reclusa	Pop. Reclusa em Tratamento de Toxicodependência
2015	17	61
2016	13	48
2017	12	56
2018	11	52
2019	11	43

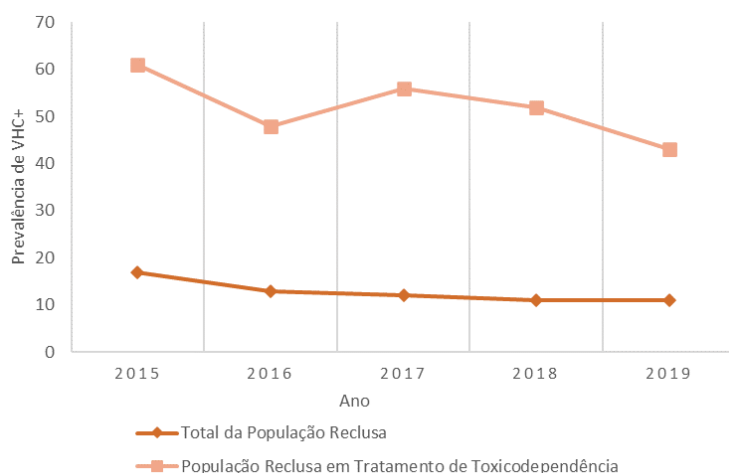


Figura 3.2 – Tendência das Prevalências de VHC+, na População Reclusa, de 2015 a 2019 (83)

Na população reclusa, a maior percentagem dos casos de infeção por VHC são devidos ao consumo de drogas, provavelmente injetáveis, como é possível concluir pelas elevadas prevalências verificadas no grupo de reclusos em tratamento de toxicodependência, em comparação com o total. Contudo, o decréscimo na prevalência de VHC, tanto no total como naquela em tratamento de toxicodependência, é notório, verificando-se uma redução de 30-35%, ao longo dos cinco anos apresentados. (83)

Em relação à incidência, ou seja, aos novos casos de hepatite C, os números são, igualmente, escassos, correspondendo os últimos dados ao ano de 2018 e não se encontrando estes totalmente completos. A informação disponível, sobre o número de novos casos, por género e tipo, e as respetivas taxas de incidência, correspondentes aos anos de 2015 a 2018, são apresentados, de seguida, na Tabela 3.4. Nas Figuras 3.3 e 3.4, são apresentados um gráfico de tendência do número de novos casos ao longo dos quatro anos, na população geral, masculina e feminina e um gráfico de barras com o número de novos casos por tipo, de 2015 a 2018, respetivamente. De salientar que, como referido anteriormente, existe uma elevada subnotificação dos casos de HC em Portugal, pelo que os dados apresentados podem não ser representativos da realidade.

Tabela 3.4 – Número de Novos Casos e Respetivas Taxas de Incidência, por Género e Tipo, de 2015 a 2018 (8,92–94)

Casos		Ano		2015		2016		2017		2018	
		Número	Taxa*	Número	Taxa*	Número	Taxa*	Número	Taxa*		
Total		246	2,4	281	2,7	277	2,7	269	2,6		
Por Género	Masculino	175	3,6	220	4,6	216	4,4	196	4,0		
	Feminino	71	1,3	61	1,1	65	1,2	73	1,3		
Por Tipo	Agudos	20	0,2	12	0,1	151	1,5	148	1,4		
	Crónicos	104	1,0	117	1,1	42	0,4	11	0,1		
	Desconhecidos	122	1,2	152	1,5	84	0,8	110	1,1		

(*) Taxa de Incidência por 100 000 habitantes. As taxas foram calculadas, tendo em conta, o número total da população geral, masculina e feminina em cada ano.

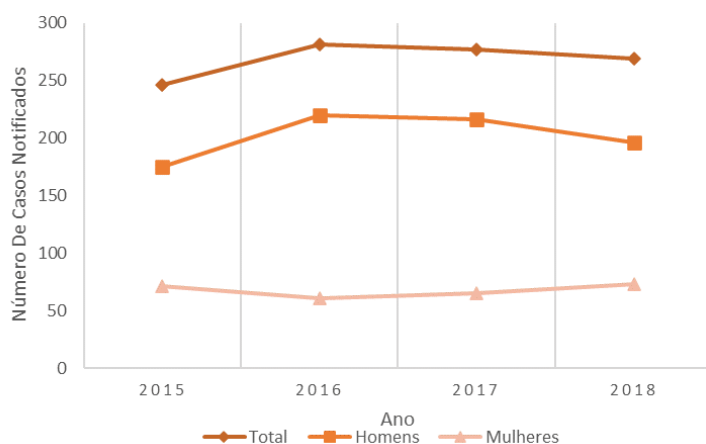


Figura 3.3 – Tendência do Número de Casos Notificados ao longo dos anos, na População Geral, Masculina e Feminina, de 2015 a 2018 (8,93,94)

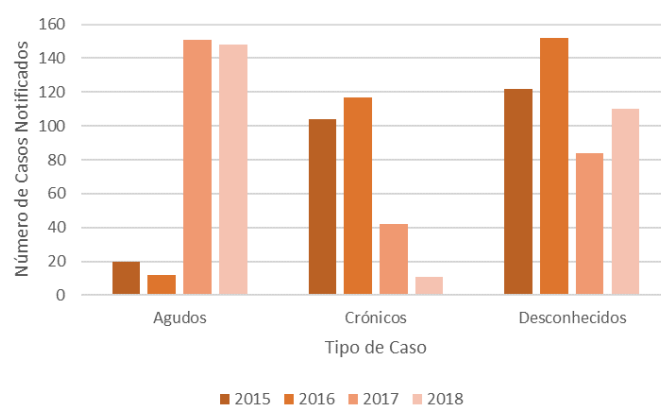


Figura 3.4 – Número de Casos Notificados por Tipo, de 2015 a 2018 (8,93,94)

Por análise da Tabela 3.4 e da Figura 3.3, é possível constatar que de 2015 para 2016, ocorreu um aumento de 14% no número total de novos casos, possivelmente explicado, pelos investimentos ao nível do rastreio, que levaram à deteção de mais casos de infeção. No entanto, desde esse ano até 2018, verificou-se uma tendência decrescente, com uma descida de 4% e taxas de incidência de 2,7 e 2,6 por 100 000 habitantes, respetivamente, resultado das medidas de prevenção e tratamento. Verifica-se, também, que em todos os anos a população masculina é a que apresenta maior incidência em comparação com a feminina, representando 70 a 80% do número total de casos e apresentando uma linha de tendência semelhante à população geral. Por outro lado, a linha de tendência da população feminina apresenta direções opostas às restantes, tendo-se verificado um aumento de 20%, no período de 2016 a 2018, período coincidente com o aumento na prevalência de consumo de drogas pelas mulheres. Na Figura 3.4, observa-se um aumento significativo nos casos notificados agudos acompanhado de um decréscimo nos casos crónicos, nos anos de 2017 e 2018, ilustrativo do aumento no número de rastreios, que levou a uma maior deteção de casos ainda na fase aguda da infeção. (8,83,92–94)

A faixa etária mais afetada, de 2015 a 2017, foi a dos 35 aos 54 anos, representando 60% dos casos notificados, em todos os anos referidos. Ao nível da população masculina e feminina, verifica-se, igualmente, uma maior incidência nessa faixa etária. Relativamente à região mais afetada, em 2015 e 2016, cerca de 40% dos casos foram notificados na região do Norte, ganhando a região do Centro maior incidência no ano de 2017. Em 2018, a faixa etária mais afetada foi dos 40 aos 59 anos, não sendo conhecidos dados sobre a região. (8,93–95)

Em relação aos novos casos de infeção no grupo de maior risco, consumidores de droga, os dados disponíveis constam dos Relatórios Anuais do SICAD, dando conta do número de novas infeções entre utentes em tratamento de toxicodependência, em Ambulatório/Rede Pública. O número de novos casos de HC, relativos aos anos de 2015 a 2019, serão apresentados na Tabela 3.5, para o total de utentes e para os consumidores de droga injetada. O gráfico de tendência, ao longo dos anos, dos anteriores será apresentado na Figura 3.5. (83)

Tabela 3.5 – Número de Novos Casos de Infecção por VHC, no Total de Utentes e Consumidores de Droga Injetada, de 2015 a 2019, em tratamento no Ambulatório/Rede Pública (83)

Casos	Ano	2015	2016	2017	2018	2019
	Total de Utentes		1539	1687	1620	1261
Consumidores Droga Injetada		898	920	930	752	733

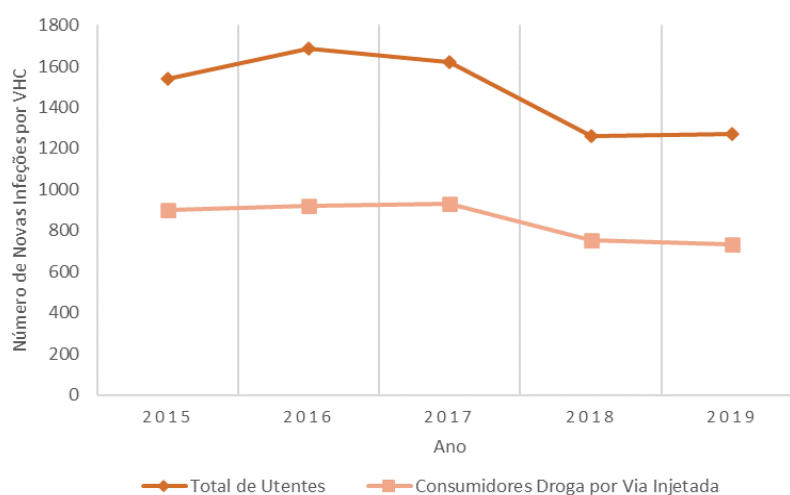


Figura 3.5 – Tendência do Número de Novas Infecções por VHC, no Total de Utentes e Consumidores de Droga Injetada, entre 2015 e 2019, em tratamento no Ambulatório/Rede Pública (83)

O número de novas infeções no subgrupo de consumidores de droga injetada, representa mais de metade do total de novas infeções, sendo que, ao longo dos cinco anos apresentados, apesar de alguma oscilação, não é possível notar um decréscimo acentuado no número de casos entre consumidores de drogas, especialmente, por via injetada. Ainda assim, para ambos os grupos de utentes, em 2019, verificou-se um decréscimo de 18%, face ao ano de 2015, tendo a redução sido maior de 2017 para 2018, com uma redução de 22% e 19%, no grupo e subgrupo apresentados, respetivamente. Considerando a população total portuguesa, a taxa de incidência de HC em consumidores de droga por via injetável em 2015, seria 8,7 por 100 000 habitantes e, em 2019, 7,1 por 100 000 habitantes, representando uma descida de 18%. Quando olhamos, apenas, para a incidência nos novos utentes, o decréscimo é mais notório, com reduções na ordem dos 46% no total de utentes (46 utentes para 25) e dos 19% nos consumidores de droga injetada (16 para 13), entre 2015 e 2019. (83)

A grande diferença entre o número de casos notificados, por ano, na população total, comparativamente ao número de novas infeções verificadas nos utentes em tratamento de

toxicodependência, é demonstrativa da elevada subnotificação existente em Portugal, sendo os casos identificados nas diferentes estruturas e redes de tratamento, mas, nem metade deles, notificados pelos profissionais de saúde.

Os casos de novas infeções na população reclusa não se encontram disponíveis, podendo apenas assumir, considerando a tendência decrescente da prevalência de infeções por VHC, que a incidência estará também a diminuir, demonstrando os efeitos benéficos dos programas de rastreio, prevenção e tratamento organizados para os estabelecimentos prisionais.

Por fim, nos doadores de sangue, os últimos dados disponibilizados pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I.P., mostram que, em 2020, foram identificados 14 casos de hepatite C, correspondentes a uma taxa de prevalência de 7,42 por 100 000 doadores e taxa de incidência de 1,24 por 100 000 doadores habituais. Face ao ano de 2018, verificou-se um aumento na prevalência, mas uma diminuição na incidência, onde foram identificados, apenas, 9 casos, correspondentes a uma prevalência de 4,43 por 100 000 doadores e incidência de 1,68 por 100 000 doadores habituais. Apesar do aumento da prevalência em 2020, essa está longe dos números alcançados em 2017, de 10,42 por 100 000 doadores, não representando um mau prognóstico. (96)

3.2.2. Mortalidade

As infeções por VHC e as suas complicações, contribuem para uma elevada taxa de mortalidade em todo o Mundo, não sendo Portugal uma exceção. As Estatísticas da Saúde, pelo Instituto Nacional de Estatística apresentam os óbitos, por causa de morte segundo a Classificação Internacional de Doenças-10 – Lista Europeia Sucinta, sendo que, relativamente à hepatite, regista as mortes provocadas por Hepatite Viral, não diferenciando entre os cinco vírus causadores. No entanto, os dados disponíveis irão ser apresentados e analisados, a fim de avaliar a situação epidemiológica da hepatite C, considerando que as Hepatites B e C representam as maiores percentagens no número de mortes. O mesmo se aplica aos óbitos por Doença Crónica do Fígado e por Tumor Maligno do Fígado e das Vias Biliares Intra-hepáticas, cuja etiologia não aparece discriminada. Assim, na Tabela 3.6 são apresentados os números de mortes na população total, masculina e feminina, por hepatite viral, doença hepática crónica e tumor maligno hepático, do ano de 2015 até 2018; na Figura 3.6 o respetivo gráfico de tendência, ao longo dos quatro anos, na população total e na Tabela 3.7 as taxas de mortalidade por 100 000 habitantes. (94)

Tabela 3.6 – Número de Mortes, por Causa, na População Total, Masculina e Feminina, de 2015 a 2018 (94)

Causa de Morte		Ano			
		2015	2016	2017	2018
Hepatite Viral	Pop. Total	140	133	94	102
	Pop. Masculina	103	94	68	80
	Pop. Feminina	37	39	26	22
Doença Crónica do Fígado	Pop. Total	1042	1169	1038	1085
	Pop. Masculina	811	908	823	868
	Pop. Feminina	231	261	215	217
Tumor Maligno do Fígado e das Vias Biliares Intra-hepáticas	Pop. Total	1134	1171	1231	1240
	Pop. Masculina	817	845	898	896
	Pop. Feminina	317	326	333	344

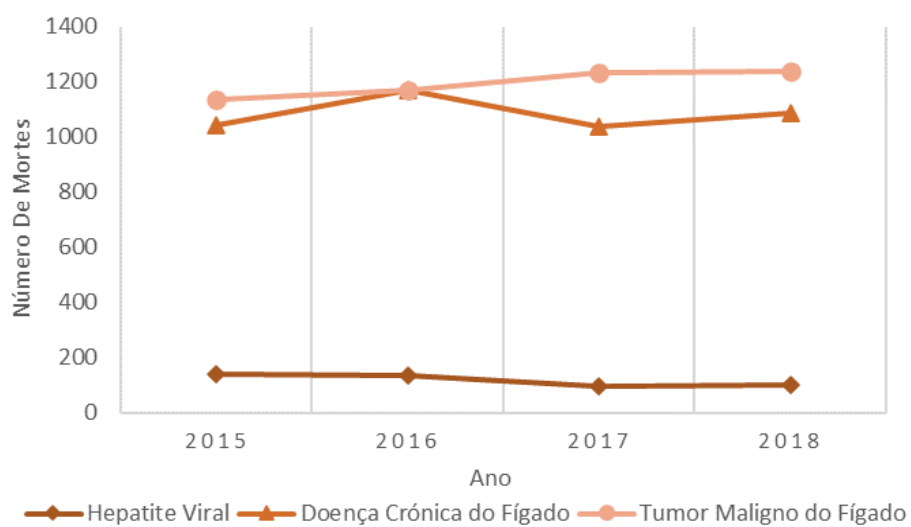


Figura 3.6 – Tendência do Número de Mortes por Causa, entre 2015 e 2018, na População Total (94)

Tabela 3.7 – Taxa de Mortalidade por 100 000 habitantes, por Causa, de 2015 a 2018, na População Total (92,94)

Ano	Causa de Morte		
	Hepatite Viral	Doença Crónica do Fígado	Tumor Maligno do Fígado e das Vias Biliares Intra-hepáticas
2015	1,35	10,1	11,0
2016	1,29	11,3	11,4
2017	0,91	10,1	12,0
2018	0,99	10,6	12,1

Taxa de Mortalidade calculada, tendo em conta, o número total da população portuguesa em cada ano apresentado.

No que diz respeito à mortalidade provocada por Hepatites Virais, o número de mortes e a taxa de mortalidade demonstram uma descida de 33%, entre 2015 e 2017, com uma ligeira subida, entre 2017 e 2018, não significativa, considerando que os números estão longe daqueles verificados no primeiro ano apresentado (-27%). Para além disso, a informação acerca dos óbitos associados à HC, constante do PNHV 2019, dá conta de 16 e 9 mortes, em 2017 e 2018, respetivamente, pelo que o aumento verificado não foi devido à HC. A doença hepática crónica, apresenta números muito elevados e muita oscilação, verificando-se aumentos e diminuições pouco significativas. As mortes provocadas por tumor maligno hepático, apresentam, igualmente, números muito elevados e uma tendência crescente em todo o período demonstrado, verificando-se uma subida de 10% na taxa de mortalidade, de 2015 para 2018. (8,94)

A população mais afetada, por todas as causas e em todos os anos apresentados, é a masculina, representando 70-80% do total de mortes. Quando se considera as várias faixas etárias, as diferentes causas consideradas provocam a morte, principalmente, a partir dos 50 anos, tanto na população masculina como na feminina. A região mais afetada, varia entre a Região Norte e Área Metropolitana de Lisboa. (94)

Quando analisados os Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) e a respetiva Taxa por 100 000 habitantes, entre 2015 e 2017, os números refletem o observado anteriormente. Para a doença crónica do fígado e cirrose, em 2015, os APVP eram 9870 (111,8 por 100 000 habitantes), tendo-se verificado um decréscimo de 10% até 2017, com valores de 8848 (101,5 por 100 000 habitantes), significando que, em dois anos, foram ganhos, aproximadamente, 1020 anos de vida. Por outro lado, em relação ao Tumor Maligno do Fígado e das Vias Biliares Intra-hepática, os APVP passaram de 4995

(56,6 por 100 000 habitantes) para 5633 (64,6 por 100 000 habitantes), tendo-se perdido, cerca de, 640 anos, devido a morte provocada por cancro hepático. (97)

Importante referir que, no preenchimento dos certificados de óbito, apenas se considera a causa de morte (ex.: doença hepática crónica) e não a etiologia da mesma, pelo que os dados, relativos às hepatites virais, poderão estar subdimensionados. Salientar, também, que os dados apresentados acima não refletem, efetivamente, a situação epidemiológica relativamente à mortalidade por hepatite C, em Portugal, no entanto, são demonstrativos da tendência que as mortes pela doença e pelas suas principais complicações, têm apresentado ao longo dos quatro anos analisados. (8)

As Estimativas Globais de Saúde pela OMS, apresentam o número de mortes e taxas de mortalidade estimadas, segundo a causa de morte, tendo por base, a informação nacional, mais atual, facultada por cada país e a informação obtida nos programas da OMS, devidos a problemas de SP. Para Portugal, os dados foram estimados, tendo em conta, vários anos de registo de óbitos, muito completos e com qualidade, podendo ser comparadas e utilizadas para estabelecimento de prioridades e avaliação de políticas a adotar. Nesse sentido, a informação respetiva a mortalidade por hepatite C aguda, cancro hepático e cirrose hepática, como consequência da HC, nos anos de 2015 e 2019, é apresentada na Tabela 3.8., com um gráfico de barras, comparativo do número de mortes por cada causa, entre os dois anos considerados, na Figura 3.7. (98)

Tabela 3.8 – Número de Mortes estimadas e respetivas Taxas de Mortalidade, por Causa, na População Total, Masculina e Feminina, em 2015 e 2019 (98)

Ano/Indicadores	2015						2019					
	Pop. Total		Pop. Masculina		Pop. Feminina		Pop. Total		Pop. Masculina		Pop. Feminina	
	Nº†	Taxa*	Nº†	Taxa*	Nº†	Taxa*	Nº†	Taxa*	Nº†	Taxa*	Nº†	Taxa*
Causa de Morte												
Hepatite C Aguda	126	1,22	92	1,88	34	0,62	87	0,85	62	1,28	25	0,46
Cancro Hepático por HC	471	4,54	276	5,62	195	3,58	491	4,8	288	5,96	203	3,77
Cirrose Hepática por HC	193	1,86	155	3,16	38	0,7	195	1,91	158	3,26	37	0,69

(†) Número de óbitos. (*) Taxa de Mortalidade por 100 000 habitantes.

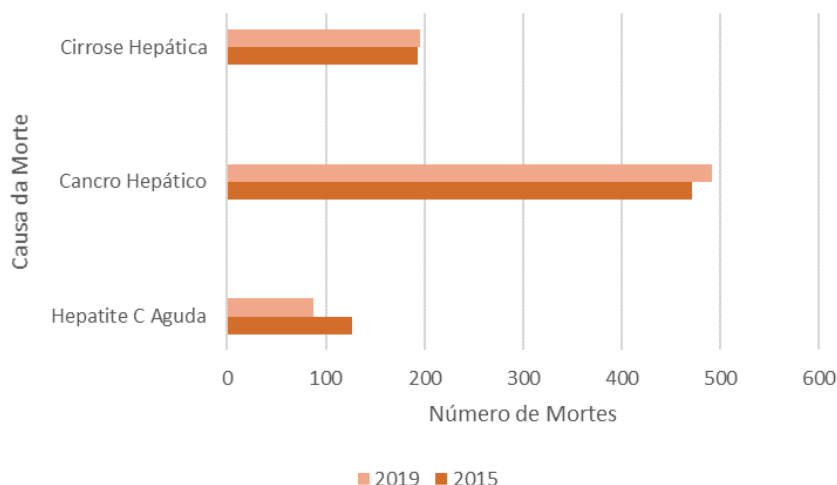


Figura 3.7 – Gráfico de Barras comparativo do Número de Mortes, por Causa, entre 2015 e 2019, na População Total (98)

Por análise da tabela e figura anteriores e considerando a tendência no número de mortes, se por um lado, os óbitos por hepatite C aguda parecem estar a diminuir, verificando-se um decréscimo de 30%, por outro lado, as mortes pelas restantes causas parecem estar a aumentar, em especial, aquelas provocadas por Cancro Hepático, tendo ocorrido um aumento na ordem dos 5%, em quatro anos. É, também, possível constatar a predominância das mortes na população masculina em comparação com a população feminina, em todas as causas apresentadas, correspondendo ao já descrito anteriormente. A faixa etária mais afetada é a dos 50 aos 59 anos para a HC Aguda e acima dos 70 anos para as restantes. Olhando para o total de mortes provocadas por hepatite viral aguda, cancro hepático e cirrose hepática, as mortes provocadas pelo VHC correspondem a, aproximadamente, 80%, 40% e 20% das mesmas, respetivamente. (98)

Apesar de períodos temporais distintos e métodos de obtenção de dados diferentes, se comparada a informação estimada pela OMS e a apresentada pelas Estatísticas da Saúde, essa parece ser coincidente, verificando-se uma tendência decrescente na mortalidade por hepatites virais e hepatite C aguda e crescente nos óbitos por cancro hepático, doença crónica e cirrose hepática. (94,98)

Por último e considerando as metas estabelecidas pela OMS, em que, até 2020, era necessário reduzir a mortalidade relacionada com o VHC em 10%, pode assumir-se que Portugal não atingiu essa meta, pois segundo as estimativas da OMS, o total de mortes por hepatite C em Portugal, desceu de 790 para 773, entre 2015 e 2019, representando um decréscimo de, apenas, 2%. É, então, necessário implementar mais e melhores medidas no sentido de ser atingida a meta de 2030 (redução de 65% na mortalidade). (70,98)

4. Papel do Farmacêutico

O Farmacêutico, como profissional de saúde, é um elemento essencial no combate à hepatite C em Portugal, possuindo *know-how* e suporte legal suficiente, para atuar em todas as áreas de intervenção necessárias. O seu envolvimento na estratégia para eliminação da HC, vai muito além da dispensa da terapêutica antiviral, apresentando como principais vantagens, face a outros profissionais, o facto dos farmacêuticos comunitários se encontrarem numa posição de maior proximidade com a população, sendo muitas vezes, os primeiros a quem a mesma recorre, e o facto de ser possível encontrar um farmacêutico nas mais diversas áreas da saúde, desde a farmácia comunitária à indústria e investigação.

Considerando a área da prevenção, é o Farmacêutico Comunitário quem oferece a maior contribuição, principalmente, a nível do Programa de Troca de Seringas. Em Portugal, o PTS foi implementado nas farmácias comunitárias em 1993, representando um importante papel desde então, especialmente, devido à maior acessibilidade, em termos temporais e geográficos. Borges M *et al*, 2020, realizaram um estudo com o objetivo de analisar o custo-efetividade da participação das farmácias comunitárias no PTS em comparação com um cenário hipotético sem essa participação, chegando à conclusão, que num período de 5 anos, a participação das farmácias iria reduzir em 25 o número de novos casos de HC, contribuindo para um decréscimo de 6,8% nas infeções por VHC, em utilizadores de droga por via injetável. Para além disso, concluíram que o sistema de saúde iria poupar, cerca de, dois milhões de euros, demonstrando que a participação das farmácias no PTS é uma estratégia dominante e custo-efetiva, gerando maiores benefícios para a saúde e, simultaneamente, permitindo uma poupança económica para a sociedade. (99)

Na área da prevenção, o farmacêutico comunitário tem ainda um papel relevante a nível da promoção da saúde, com pontos, como a proximidade, facilidade de intervenção e conhecimento técnico-científico, a seu favor. Na estratégia para eliminação da HC, a promoção da saúde, deve passar, essencialmente, pela consciencialização para os riscos da partilha dos materiais de consumo de substâncias ilícitas, pela reeducação de comportamentos e por aumentar a literacia da população acerca da doença, da sua gravidade e dos seus principais meios de transmissão, alertando para a importância do rastreio. (100)

Relativamente ao rastreio, a participação dos farmacêuticos, nesta área de intervenção, tornou-se possível com a autorização da realização de testes rápidos de VHC nas farmácias comunitárias e laboratórios de patologia clínica/análises clínicas. São vários os estudos que demonstram o custo-efetividade, o sucesso e as principais barreiras desta intervenção em farmácia comunitária. Buchanan

R *et al*, 2019, apresenta um estudo realizado na Ilha de Wight, Inglaterra, em 20 farmácias comunitárias, cujo principal objetivo era avaliar o custo-efetividade do rastreio de VHC em farmácia, especialmente, junto dos consumidores de droga por via injetável. O estudo comprovou o sucesso da intervenção, atribuindo-o à proximidade geográfica e relação pré-existente entre os consumidores e o *staff* da farmácia, e o seu custo-efetividade, sobretudo quando realizada em pessoas com qualquer fator de risco, não restringindo àquelas com história de uso de drogas injetadas. Concluiu que esta intervenção poderia contribuir para a eliminação do VHC, tanto em consumidores de droga por via injetável como em toda a população que apresente fatores de risco, tendo apresentado como principais barreiras os medos em relação à confidencialidade e a carga de trabalho dos farmacêuticos. Brewer A *et al*, 2018, constataram que, ainda que, uma pequena percentagem, da sua amostra, soubesse da possibilidade de realizar o teste de VHC em farmácia comunitária, a grande maioria se mostra à vontade para o fazer, confiando na competência do farmacêutico e na confidencialidade por parte da farmácia. (75,101–103)

Em Portugal, um estudo com o objetivo de conhecer as perceções, motivações e experiências dos utentes e dos farmacêuticos, face ao rastreio de VHC em farmácias comunitárias, concluiu que a avaliação global do serviço, por parte dos farmacêuticos, foi positiva, e ainda que tenham sido identificadas algumas barreiras, as farmácias em Portugal parecem ser um local efetivo para realização dos rastreios, na perspetiva do farmacêutico e do utente. Fatores como tempo de espera reduzido, privacidade e confiança no aconselhamento e competência do farmacêutico, conhecimento técnico-científico, acessibilidade e rapidez dos testes e confidencialidade acerca dos resultados e dos utentes, foram apresentados por farmacêuticos e utentes, como razões para realizarem o rastreio em farmácia. O fator proximidade, foi considerado, tanto uma barreira como um facilitador, dado que muitos farmacêuticos afirmaram que a procura do serviço é maior em utentes não-habituais da farmácia, pelo facto dos utentes habituais considerarem que a proximidade pode quebrar o seu anonimato. (104)

Na área do tratamento, é onde o farmacêutico oferece a maior contribuição. Em Portugal, a terapêutica antiviral é dispensada em Farmácia Hospitalar por Farmacêuticos Hospitalares, no setor de ambulatório. Contudo, o farmacêutico não deve, simplesmente, dispensar o medicamento, devendo prestar o melhor aconselhamento e acompanhamento aos seus doentes, educando-os e envolvendo-os na obtenção dos resultados clínicos. A elevada efetividade e segurança que caracteriza os novos antivirais para tratamento da HC, não inviabilizam a possibilidade de ocorrência de erros de medicação, interações medicamentosas ou reações adversas a medicamentos, sendo a morbilidade e mortalidade decorrentes do uso incorreto do medicamento, um problema comum e bem conhecido.

É, por isso, importante que se desenvolvam ações que promovam o uso racional, seguro e custo-efetivo da terapêutica, tendo o farmacêutico um papel crucial, dado ser um profissional centrado na garantia da toma segura e efetiva do medicamento, com o propósito de maximizar os resultados em saúde, devendo trabalhar em conjunto com médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, para benefício do doente. Um exemplo de ação a seguir é a realização de consultas farmacêuticas, como ocorre no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, que disponibiliza mensalmente uma consulta farmacêutica a todos os doentes com hepatite C em tratamento, com o objetivo de maximizar a efetividade e segurança da terapêutica instituída, sendo a cura o resultado final desejado. A intervenção é constituída por diálogo entre farmacêutico e doente, disponibilização de material informativo e acompanhamento farmacoterapêutico, este último, baseado no controlo da adesão à terapêutica e na monitorização ativa, com vista à identificação de problemas relacionados com o uso do medicamento, de forma a prevenir e resolver resultados negativos associados ao mesmo. De 2015 a dezembro de 2016, encontravam-se aprovados 513 tratamentos, 70% deles já concluídos com sucesso, tendo a maioria (76%) notificado, pelo menos, uma reação adversa ao medicamento. (105)

Langness JA *et al*, 2017, demonstram a importância do Farmacêutico Clínico, envolvido numa equipa interdisciplinar, para acompanhamento de doentes em tratamento para HC, revelando-se um elemento essencial para identificação e gestão de interações entre fármacos, que são bastante comuns, como o próprio estudo conclui e que, muitas vezes, necessitam de ajustes terapêuticos e monitorização acrescida, funções que o farmacêutico domina. Para além disso, os farmacêuticos podem atuar a nível da prevenção, auxiliar no início do tratamento (análise pré-tratamento e escolha do regime terapêutico) e etapas posteriores, educar os doentes para uma melhor adesão terapêutica, monitorizar efeitos, adversos e clínicos, e facilitar a aquisição de medicamentos. Koren DE *et al*, 2019, salientam, igualmente, o papel do Farmacêutico Clínico, num estudo cujo objetivo era determinar as taxas de RVS do tratamento de HC, obtidas em doentes sob um *“clinical pharmacist-driven interdisciplinary HCV treatment model”*, comparando-as com as obtidas em doentes não acompanhados. As conclusões retiradas foram positivas, com taxas de RVS superiores em doentes sob o modelo dirigido pelo farmacêutico. Além dos estudos aqui apresentados, muitos outros, enaltecem a importância e os benefícios, clínicos e económicos (aumenta o custo-efetividade do uso dos novos medicamentos), de envolver o farmacêutico em equipas multidisciplinares, para acompanhamento dos doentes em tratamento da HC, auxiliando na expansão do tratamento e na eliminação do VHC. (106–109)

Os farmacêuticos comunitários, podem, também, ser úteis na área do tratamento da HC, especialmente, para consumidores de droga por via injetável a receber terapêutica de substituição

opiácea, como o comprova Radley A *et al*, 2020. Segundo esse, os consumidores de droga encontram diversas barreiras no acesso aos cuidados de saúde, como o estigma, a discriminação, para além dos baixos níveis de literacia em saúde, que limitam a compreensão acerca da doença e dos tratamentos disponíveis. Nesse sentido, é necessário simplificar o acesso aos cuidados, sendo que, a prestação dos mesmos em ambiente familiar e conveniente, como a farmácia comunitária, poderá ser uma estratégia efetiva para aumentar as taxas de cura nessa população, que representa as mais altas prevalências da infeção. Os resultados do estudo, demonstram que as elevadas taxas de sucesso do tratamento, tendo 51% dos doentes diagnosticados, iniciado tratamento e 45% atingido uma RVS12, o que representa aumentos significativos, face às percentagens obtidas em doentes numa rede urbana de saúde, em que, apenas, 15% iniciou tratamento e 8% atingiu RVS12. (110)

Em Portugal, a pandemia de Covid-19 levantou a necessidade de reduzir-se as deslocações a unidades de saúde, o que dificultou a prestação de vários serviços hospitalares, incluindo a dispensa dos medicamentos em ambulatório. Nesse sentido, foi publicado o Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril, em Diário da República, que “Determina as medidas de carácter excecional e temporário de fornecimento de medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório, a pedido do utente, através da dispensa em farmácia comunitária (...)”, estabelecendo-se um acordo entre os hospitais e as farmácias comunitárias e envolvendo o Farmacêutico Comunitário na dispensa dos medicamentos para tratamento da hepatite c. (111,112)

Considerando a análise de todos os estudos e artigos apresentados, o Farmacêutico, em qualquer uma das áreas que integre, é uma peça indispensável e fulcral para eliminação da hepatite C. Em Portugal, é necessário, que se inclua mais o farmacêutico na estratégia para eliminação das hepatites virais, apostando em medidas e ações, que provem ser efetivas, mas também, que o farmacêutico, tome consciência das suas capacidades, enquanto, farmacêutico clínico, e assuma o seu lugar juntamente com outros profissionais de saúde, integrando equipas multi- e interdisciplinares, que, como apresentado acima, levam a melhores resultados em saúde.

5. Considerações Finais

Os números são reveladores do enorme progresso atingido, nas várias áreas de intervenção, a nível mundial, europeu e nacional, para eliminação da hepatite C. Contudo, revelam também, que para se atingir o objetivo final de erradicar a doença até 2030, é necessário manter o enfoque, implementar mais e melhores medidas, juntar esforços e estabelecer prioridades.

É preciso focar, especialmente, em áreas em que o progresso não foi tão notório, como o rastreio e o diagnóstico. A hepatite C é uma doença silenciosa, sendo necessário uma consciencialização da população para a sua gravidade, para os comportamentos de risco que possam levar à transmissão do vírus e, sobretudo, para a importância do rastreio, principalmente, em populações de maior risco. Para além da população, é, igualmente, necessário consciencializar os profissionais de saúde, para a importância da referência e encaminhamento, dos novos doentes infetados, para os cuidados adequados e para a importância e obrigatoriedade da notificação desses mesmos casos.

O desconhecimento da verdadeira prevalência da hepatite C na população portuguesa, a elevada subnotificação verificada e a falta de dados relativos à mortalidade relacionada com a HC, são barreiras à resposta nacional e implementação de políticas e estratégias efetivas, dado não existir um conhecimento atualizado e válido da situação epidemiológica. Posto isto, a vigilância epidemiológica deverá ser, igualmente, uma área a atuar nos próximos anos. Relativamente ao tratamento, não deve perder-se o rumo ao progresso atingido, devendo sim aplicar-se estratégias, para que o mesmo chegue a mais pessoas, nomeadamente, a populações específicas, como os consumidores de droga por via injetável.

Em suma, a erradicação da hepatite C em Portugal parece ser possível, considerando que estamos no caminho correto, embora esse ainda seja bastante longo, com muitas falhas a corrigir e lacunas a cobrir. Ações decisivas e urgentes são necessárias agora e ao longo da próxima década para manter o progresso, prevenir recaídas e acelerar a eliminação da hepatite C como um problema de saúde pública.

6. Bibliografia

1. VanPutte C, Regan J, Seeley R, Stephens T, Tate P, Russo A. Chapter 24 - Digestive System. Em: VanPutte C, Regan J, Seeley R, Stephens T, Tate P, Russo A, editores. Seeley's Anatomy & Physiology. 11.^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 869–923.
2. Khalili M, Burman B. Chapter 14 - Liver Disease. Em: Hammer GD, McPhee SJ, editores. Pathophysiology of Disease - An Introduction to Clinical Medicine. 7.^a ed. McGraw-Hill Education; 2014. p. 385–425.
3. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1045–62.
4. Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 years after its discovery. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(12):1–10.
5. World Health Organization (WHO). Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2021 - Accountability for the Global Health Sector Strategies 2016–2021: Actions for Impact. Geneva: World Health Organization; 2021.
6. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3):2015–20.
7. Goossens N, Clément S, Negro F. Handbook of Hepatitis C. Cham: Springer International Publishing; 2016.
8. Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para as Hepatites Virais 2019. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2019.
9. Li HC, Lo SY. Hepatitis C Virus: Virology, Diagnosis and Treatment. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1377–89.
10. Pietschmann T, Brown RJP. Hepatitis C Virus. *Trends Microbiol.* 2019;27(4):379–80.
11. Park SB, Seronello S, Mayer W, Ojcius DM. Hepatitis C Virus Frameshift/Alternate Reading Frame Protein Suppresses Interferon Responses Mediated by Pattern Recognition Receptor Retinoic-Acid-Inducible Gene-I. *PLoS One.* 2016;11(7):1–23.
12. Mohamadi M, Azarbayjani K, Mozhgani SH, Bamdad T, Alamdary A, Nikoo HR, *et al.* Hepatitis C Virus Alternative Reading Frame Protein (ARFP): Production, Features, and Pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(12):2930–7.
13. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C Virus: Morphogenesis, Infection and Therapy. *World J Hepatol.* 2018;10(2):186–212.
14. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset FL. Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets. *Viruses.* 2019;11(1):1–18.
15. Rabaan AA, Al-ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, *et al.* Overview of Hepatitis C Infection, Molecular Biology, and New Treatment. *J Infect Public Health.* 2020;13(5):773–83.
16. Palladino C, Ezeonwumelu IJ, Marcelino R, Briz V, Moranguinho I, Serejo F, *et al.* Epidemic History of Hepatitis C Virus Genotypes and Subtypes in Portugal. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–13.
17. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *Int J Mol*

- Sci. 2018;19(1):1–8.
18. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, *et al.* International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). HCV Classification. [Internet]. 2019 [citado 19 de Junho de 2021]. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/Flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
 19. Lange C, Sarrazin C. 11. Hepatitis C: Diagnostic Tests. Em: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Hepatology - A Clinical Textbook*. 10.^a ed. 2020. p. 241–64.
 20. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, *et al.* Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype from Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus into 8 Genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722–9.
 21. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, *et al.* Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modelling Study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161–76.
 22. Friis RH, Sellers TA. *Epidemiology for Public Health Practice*. 4.^a ed. Mississauga: Jones and Bartlett Publishers Canada; 2009.
 23. Gordis L. *Gordis Epidemiology*. 6.^a ed. Celentano DD, Szklo M, editores. Philadelphia: Elsevier; 2019.
 24. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(4):717–34.
 25. Bischoff J, Boesecke C, Wasmuth J-C. 3. Hepatitis C. Em: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Hepatology - A Clinical Textbook*. 10.^a ed. 2020. p. 53–67.
 26. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, *et al.* The Contribution of Injection Drug Use to Hepatitis C Virus Transmission Globally, Regionally, and at Country Level: A Modelling Study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):435–44.
 27. Gogela NA, Sonderup MW, Rebe K, Chivese T, Spearman CW. Hepatitis C Prevalence in HIV-Infected Heterosexual Men and Men who have Sex with Men. *South African Med J*. 2018;108(7):568–72.
 28. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, Prins M, Geijtenbeek TBH. Sexually Transmitted Hepatitis C Virus Infections: Current Trends, and Recent Advances in Understanding the Spread in Men who have Sex with Men. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(S6):57–66.
 29. Ramière C, Charre C, Mialhes P, Bailly F, Radenne S, Uhres AC, *et al.* Patterns of Hepatitis C Virus Transmission in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and HIV-Negative Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2127–35.
 30. Yang S, Wang D, Zhang Y, Yu C, Ren J, Xu K, *et al.* Transmission of Hepatitis B and C Virus Infection through Body Piercing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med (United States)*. 2015;94(47):1–14.
 31. Khodadost M, Maajani K, Arabsalmani M, Mahdavi N, Tabrizi R, Alavian SM. Is Tattooing a Risk Factor for Hepatitis C Transmission?: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepat Mon*. 2017;17(9):1–10.
 32. Mavilia MG, Wu GY. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):119–29.

33. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765–73.
34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis C - Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2021.
36. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and Liver Fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033–53.
37. Grünhage F, Lammert F. 17. Assessment of Hepatic Fibrosis and Steatosis. Em: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Hepatology - A Clinical Textbook*. 10.^a ed. 2020. p. 391–415.
38. Wang LS, Souza LSD, Jacobson IM. Hepatitis C - A Clinical Review. *J Med Virol*. 2016;88:1844–55.
39. Spengler U. 18. Diagnosis, Prognosis & Therapy of Hepatocellular Carcinoma. Em: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Hepatology - A Clinical Textbook*. 10.^a ed. 2020. p. 417–40.
40. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):172–82.
41. Böhlig A, Puchner K-P, Berg T. 13. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV. Em: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Hepatology - A Clinical Textbook*. 10.^a ed. 2020. p. 325–53.
42. Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;18.
43. Adinolfi LE, Nevola R, Rinaldi L, Romano C, Giordano M. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):517–34.
44. Yeoh SW, Holmes ACN, Saling MM, Everall IP, Nicoll AJ. Depression, Fatigue and Neurocognitive Deficits in Chronic Hepatitis C. *Hepatol Int*. 2018;12(4):294–304.
45. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599–608.
46. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Hepatitis C Virus Infection: A Contemporary Review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1697–711.
47. Jukić LV, Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. Em: Smolic M, editor. *Update on Hepatitis C*. Londres: IntechOpen; 2017. p. 111–24.
48. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Jt Bone Spine*. 2019;86(6):707–13.
49. Petta S, Craxì A. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):347–60.

50. Direção-Geral da Saúde (DGS). Norma n.º 027/2017 - Avaliação Diagnóstica da Infecção por Vírus da Hepatite C. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
51. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–218.
52. World Health Organization (WHO). Recommendations and Guidance on Hepatitis C Virus Self-Testing. Geneva: World Health Organization; 2021.
53. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, *et al.* Hepatitis C Treatment: Where are we now? *Int J Gen Med.* 2017;10:39–52.
54. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New Approaches in the Treatment of Hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1421–32.
55. Direção-Geral da Saúde (DGS). Norma n.º 028/2017 - Tratamento da Hepatite C Crónica no Adulto. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
56. Cornberg M, Siederdissen CH zu, Beier C, Maasoumy B, Manns MP. 12. Standard Therapy of Chronic Hepatitis C Virus Infection. Em: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editores. *Hepatology - A Clinical Textbook.* 10.ª ed. 2020. p. 265–323.
57. Masarone M, Persico M. Hepatitis C Virus Infection and Non-Hepatocellular Malignancies in the DAA Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Int.* 2019;39(7):1292–306.
58. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. INFOMED - Base de Dados de Medicamentos de Uso Humano [Internet]. 2021 [citado 23 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
59. World Health Organization (WHO). Guidelines for the Care and Treatment of Persons diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
60. Li DK, Chung RT. Overview of Direct-Acting Antiviral Drugs and Drug Resistance of Hepatitis C Virus. Em: Law M, editor. *Hepatitis C Virus Protocols, Methods in Molecular Biology.* Berlim: Springer Science+Business Media; 2019. p. 3–32.
61. Falcão F, Lopes C, Viegas E, Perez R, Aldir I, Farinha H, *et al.* Experiência de um Centro Português: Eficácia dos Antivirais de Acção Directa no Tratamento da Hepatite C. *Acta Med Port.* 2019;32(3):189–94.
62. Schreiber J, McNally J, Chodavarapu K, Svarovskaia E, Moreno C. Treatment of a Patient with Genotype 7 Hepatitis C Virus Infection with Sofosbuvir and Velpatasvir. *Hepatology.* 2016;64(3):983–5.
63. Douglas MW, Tay ES, Eden J-S, George J. Hepatitis C Virus Genotype 8 Infection-Successful Treatment With Sofosbuvir/Velpatasvir. *J Infect Dis.* 2019;220:720–2.
64. Duncan JD, Urbanowicz RA, Tarr AW, Ball JK. Hepatitis C Virus Vaccine: Challenges and Prospects. *Vaccines.* 2020;8(90):1–23.
65. Cox AL. Challenges and Promise of a Hepatitis C Virus Vaccine. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(2):1–15.
66. Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology.* 2019;156(2):418–30.
67. American Association for the Advancement of Science (AAAS). Hepatitis C Vaccine could be rolled out within five years, says Nobel Prize winner who discovered virus [Internet]. 2021

- [citado 20 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.eurekalert.org/news-releases/459865>
68. World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
 69. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg AS, *et al.* Hepatitis C Virus Prevalence and Level of Intervention required to achieve the WHO Targets for Elimination in the European Union by 2030: a Modelling Study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325–36.
 70. World Health Organization (WHO). Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016–2021 - Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: World Health Organization; 2016.
 71. Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para as Hepatites Virais 2017. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
 72. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Relatório Anual 2019 - Descritivo de Respostas e Intervenções do Plano de Ação para a Redução dos Comportamentos Aditivos e Dependências - Horizonte 2020. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências; 2020.
 73. Ordem dos Farmacêuticos. Programa de Troca de Seringas melhora resultado de 2018 [Internet]. 2019 [citado 6 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/>
 74. Jornal Médico. VIH e Hepatites Virais: Criada Primeira Comunidade de Prática Portuguesa para Rastreio e Detecção Precoce [Internet]. 2021 [citado 4 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.jornalmedico.pt/atualidade.html>
 75. Saúde - Gabinetes do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde e da Secretária de Estado da Saúde. Despacho n.º 2522/2018, de 12 de março. *Diário da República*, 2.ª série, N.º 50; 2018 p. 7394–6.
 76. Ministério Público-Procuradoria-Geral da República. Parecer n.º 32/2015, de 16 de junho. *Diário da República*, 2.ª série, N.º229; 2016 p. 35413–29.
 77. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Portaria n.º 158/2014, de 21 de fevereiro. *Diário da República*, 2.ª série, N.º 37; 2014 p. 5413.
 78. Ministério da Saúde - Gabinete da Secretária de Estado da Saúde. Portaria n.º 35/2018, de 12 de janeiro. *Diário da República*, 2.ª série, N.º 9; 2018 p. 1733–4.
 79. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Hepatite C - Monitorização dos Tratamentos [Internet]. 2021 [citado 20 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>
 80. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Hepatite C - Formação [Internet]. 2016 [citado 21 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>
 81. Saúde - Direção-Geral da Saúde. Despacho n.º 1150/2021, de 28 de janeiro. *Diário da República*, 2.ª série, N.º 19; 2021 p. 137–90.
 82. Kose S, Adar P, Gozaydin A, Kuzucu L, Akkoçlu G. Hepatitis B and Hepatitis C in Prisons: A Prevalence Study. *Int J Prison Health.* 2019;15(2):162–7.
 83. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Relatório

- Anual 2019 - A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências; 2020.
84. Gabinetes da Secretária de Estado Adjunta e da Justiça e do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Despacho n.º 283/2018, de 5 de janeiro. Diário da República, 2.ª série, N.º 4; 2018 p. 497–9.
 85. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Infecções Sexualmente Transmissíveis. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.; 2017.
 86. Carvalhana SC, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. Hepatitis B and C Prevalence in Portugal: Disparity between the General Population and High-Risk Groups. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(6):640–4.
 87. Velosa J, Macedo G. Elimination of Hepatitis C in Portugal: An Urban Legend? *GE Port J Gastroenterol.* 2020;27(3):166–71.
 88. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, *et al.* O Impacto da Hepatite C em Portugal. *GE J Port Gastreenterologia.* 2014;21(2):44–54.
 89. HEPIC. Hepatite em Portugal [Internet]. 2020 [citado 15 de Outubro de 2021]. Disponível em: <https://hepic.pt/hepatite-em-portugal/>
 90. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical Bulletin 2021 — Drug-Related Infectious Diseases [Internet]. 2021 [citado 13 de Outubro de 2021]. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/data/stats2021/drid_en
 91. Silva MJ, Pereira C, Loureiro R, Balsa C, Lopes P, Água-Doce I, *et al.* Hepatitis C in a Mobile Low-Threshold Methadone Program. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(6):657–62.
 92. Instituto Nacional de Estatística (INE). Estatísticas Demográficas - 2019. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística; 2020.
 93. Direção-Geral da Saúde (DGS). Doenças de Declaração Obrigatória 2013-2016, Volume I - Portugal. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
 94. Instituto Nacional de Estatística (INE). Estatísticas da Saúde - 2018. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística; 2020.
 95. Direção-Geral da Saúde (DGS). Doenças de Declaração Obrigatória 2013 - 2016, Volume II - Regiões. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017.
 96. Instituto Português do Sangue e da Transplantação IP (IPST). Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2020. Lisboa: Instituto Português do Sangue e da Transplantação; 2021.
 97. Instituto Nacional de Estatística (INE). Causas de Morte - 2017. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística; 2019.
 98. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva: World Health Organization; 2020.
 99. Borges M, Gouveia M, Fiorentino F, Jesus G, Cary M, Guerreiro JP, *et al.* Costs and Consequences of the Portuguese Needle-Exchange Program in Community Pharmacies. *Can Pharm J.* 2020;153(3):170–8.
 100. Ferreira-da-Silva R. Intervenção Do Farmacêutico Comunitário: Troca de Seringas a Utilizadores

- De Drogas Injetáveis. *Acta Farm Port.* 2019;8(1):81–2.
101. Buchanan R, Cooper K, Grellier L, Khakoo SI, Parkes J. The Testing of People with any Risk Factor for Hepatitis C in Community Pharmacies is Cost-effective. *J Viral Hepat.* 2020;27(1):36–44.
 102. Brewer A, Hanna C, Eckmann L, Schadler A, Divine H. Patient Awareness, Willingness, and Barriers to Point-of-care Hepatitis C Screening in Community Pharmacy. *J Am Pharm Assoc.* 2018;58(4):S69-S72.e1.
 103. Dong BJ, Lopez M, Cocohoba J. Pharmacists performing Hepatitis C Antibody Point-of-care Screening in a Community Pharmacy: A Pilot Project. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(4):1–6.
 104. Figueira IFL. Realização de Testes Rápidos (Point-of-care) em Farmácias Comunitárias: Perspetiva dos Utentes e Farmacêuticos. Universidade Nova de Lisboa; 2020.
 105. Pragosa A. Tratamento do Doente com Hepatite C: A Importância do Seguimento Farmacoterapêutico e o Papel do Farmacêutico Hospitalar. *Rev Clínica do Hosp Prof Doutor Fernando Fonseca.* 2016;4(1/2):10–3.
 106. Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ. Optimizing Hepatitis C Virus Treatment through Pharmacist Interventions: Identification and Management of Drug-Drug Interactions. *World J Gastroenterol.* 2017;23(9):1618–26.
 107. Koren DE, Zuckerman A, Teply R, Nabulsi NA, Lee TA, Martin MT. Expanding Hepatitis C Virus Care and Cure: National Experience using a Clinical Pharmacist-Driven Model. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(7):1–8.
 108. Mikolas LA, Jacques K, Huq M, Krasner C, Mambourg SE. Utilizing Clinical Pharmacist Specialist to Manage Hepatitis C Virus Patients on Direct-Acting Antiviral Therapy. *J Pharm Pract.* 2019;32(6):655–63.
 109. Chamorro-De-Vega E, Rodríguez-González CG, Giménez-Manzorro Á, Herranz A, Sanjurjo M. Hepatitis C Virus Infection and the Role of a Pharmaceutical Care Program. *Am J Heal Pharm.* 2020;77(6):479–86.
 110. Radley A, de Bruin M, Inglis SK, Donnan PT, Hapca A, Barclay ST, *et al.* Clinical Effectiveness of Pharmacist-led versus Conventionally delivered Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus in Patients receiving Opioid Substitution Therapy: A Pragmatic, Cluster-Randomised Trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):809–18.
 111. Santos D, Santos JN. As Farmácias Comunitárias na Pandemia COVID-19 : Alianças Estratégicas em Contexto de Incerteza. *Rev Port Farmacoter.* 2020;12:53–5.
 112. Saúde - Gabinete da Ministra. Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril. *Diário da República*, 2.ª série, N.º 69; 2020 p. 182-(2)-182-(3).