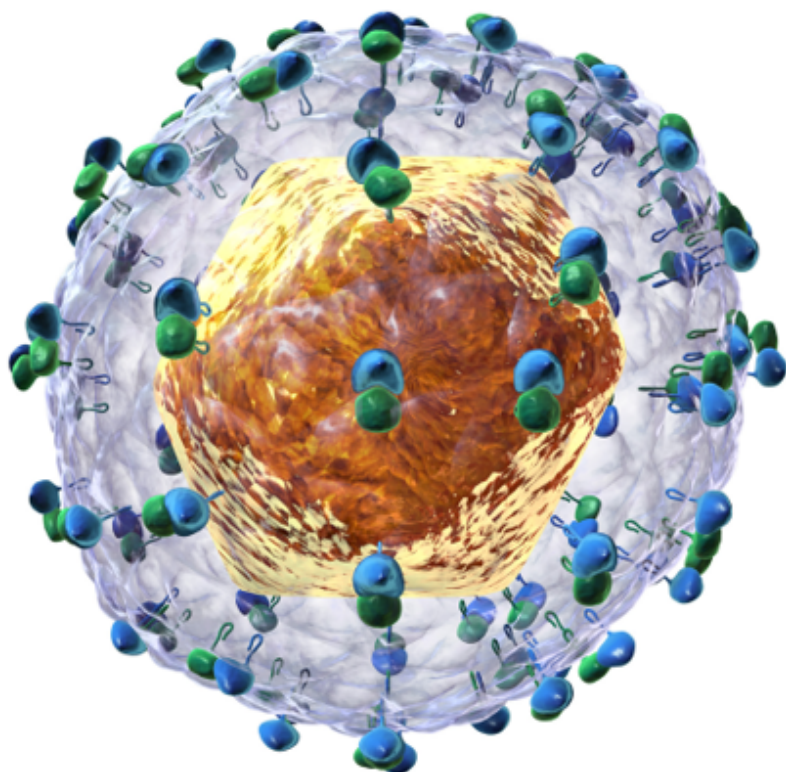


Hepatite C crônica, inflamação e fibrose



Aline Márcia Marques Braz

Márcorie de Assis Golim

Giovanni Faria Silva

Autores:

Aline Márcia Marques Braz

Márjorie de Assis Golim

Giovanni Faria Silva

Editoração e Diagramação:

Ana Silvia S. B. S. Ferreira

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651**

Braz, Aline Márcia Marques.

Hepatite C crônica, inflamação e fibrose / Autores Aline Márcia Marques Braz, Márjorie de Assis Golim, Giovanni Faria Silva; Editoração e diagramação Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira. – Botucatu : NEAD.TIS, FMB-UNESP, 2020.
ePUB

Inclui bibliografia

ISBN: 978-65-86433-22-7

1. Fígado – Inflamação. 2. Hepatite C crônica. 3. Cirrose hepática. 4. Sistema imunológico. 3. Resposta imune. I. Título. II. Golim, Márjorie de Assis. III. Silva, Giovanni Faria. IV. Ferreira, Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra. V. Núcleo de Educação a Distância e Tecnologias da Informação em Saúde. VI. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu.

CDD 616.0473

Título: Hepatite C crônica, inflamação e fibrose

ISBN: 978-65-86433-22-7

Formato: Livro Digital

Veiculação: Digital

Sumário

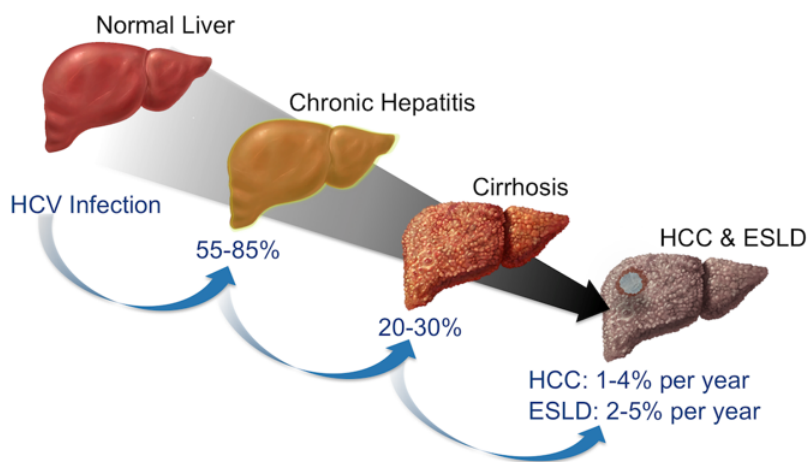
Lesão hepática induzida pelo vírus da hepatite C	3
Fibrogênese hepática	8
O sistema imunológico	10
O processo inflamatório na hepatite C	18
Avaliação da Fibrose Hepática	25
Biópsia hepática	25
Métodos não invasivos	26
Métodos bioquímicos	26
Métodos físicos	29
Terapia para hepatite C	35
A regressão da fibrose hepática na hepatite C	40

Lesão hepática induzida pelo vírus da hepatite C

A injúria hepática crônica pode ter diversas etiologias, como as hepatites virais, alcoolismo, doença hepática gordurosa não alcoólica, doenças autoimunes (hepatites autoimunes e colangite biliar primária), podendo resultar em cirrose, redução de função do órgão, hipertensão portal e risco elevado de carcinoma hepatocelular (CHC) ^(1–3).

A hepatite C é uma das principais causas de doença inflamatória crônica do fígado, apresentando taxas de progressão variáveis para fibrose e cirrose hepática ^(4–8). Estima-se que atualmente existam aproximadamente 71 milhões de pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) ⁽⁹⁾, porém este número pode ser ainda maior em virtude da subnotificação e casos não diagnosticados. Uma relevante parcela da população afetada (de 20 a 30% ou mais) pode apresentar condições clínicas agravadas pelo desenvolvimento de cirrose, com risco de evolução para CHC (Figura 1) ^(10–12). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2016 ocorreram 399.000 mortes relacionadas à infecção pelo VHC, principalmente por complicações da cirrose e CHC ⁽⁹⁾.

Figura 1- Progressão da fibrose hepática na hepatite C crônica



Legenda: Evolução do processo de fibrogênese na hepatite C crônica ao longo dos anos.

Fonte: <<https://www.livertransplantpune.com/chronic-liver-failure/>>.

O VHC é um vírus de RNA de cadeia simples de polaridade positiva, medindo 9,7 kilobases de comprimento (50 nm de diâmetro), envelopado, pertencente ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* (13–15). Uma de suas principais características é a heterogeneidade genética, existindo atualmente oito genótipos maiores do VHC e 86 subtipos, porém 60% dos casos ocorrem devido à infecção

pelos subtipos 1a e 1b ^(16,17), sendo de maior frequência no Brasil os genótipos 1 (mais de 70% dos casos de infecção crônica), genótipo 3 e genótipo 2, respectivamente ^(18–21).

O período de incubação do VHC varia de duas semanas a seis meses pós-exposição, caracterizando a hepatite C aguda. Nessa fase, aproximadamente 80% dos casos são assintomáticos e, portanto, difíceis de diagnosticar e estabelecer precisamente a data do início da infecção. Quando a resposta sintomática ocorre, caracteriza-se por sintomas como febre, fadiga, diminuição do apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, urina escura, fezes de cor cinza/esbranquiçada, dor nas articulações, geralmente associados a elevados níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e icterícia ^(9,22,23).

Aproximadamente 15% a 45% dos infectados realizam *clearance* viral espontâneo em cerca de seis meses de infecção sem qualquer tratamento ^(9,24,25), portanto, de 65 a 80% dos indivíduos evoluem para a fase crônica da doença, com risco de progressão para fibrose hepática. Aproximadamente 20% destes desenvolvem cirrose em 20 anos e, de 1 a 4% dos cirróticos desenvolvem CHC anualmente ^(12,22,26–29). Mesmo na fase crônica da doença, caracterizada pela presença de anticorpos anti-VHC, RNA do VHC detectável, podendo ter ou não a elevação dos níveis séricos de ALT por mais de seis meses,

a maioria dos pacientes continua assintomática até o aparecimento da cirrose e suas complicações (22).

Ao longo da progressão da doença, diferentes mecanismos imunológicos são desencadeados com o objetivo de controlar a infecção pelo VHC, incluindo a inflamação, levando ao aumento do número de células fagocíticas no foco infeccioso, ampliando assim, as chances de eliminação do vírus. Neste processo, ocorre liberação de citocinas ativadoras de macrófagos por linfócitos T *helper*. Os macrófagos e células *natural killer* (NK), então ativados, potencializam a capacidade de eliminar microrganismos, principalmente em infecções causadas por parasitas intracelulares, como vírus. Por outro lado, a ativação persistente pode induzir fibrose (7,30).

O reconhecimento imunológico da célula infectada, bem como sua destruição, leva à formação de lesões hepáticas. O processo inflamatório contínuo e ineficaz na tentativa de erradicação viral induz o acúmulo de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos) pelas células estreladas hepáticas (CEH), que após ativação, adquirem fenótipo semelhante a miofibroblastos e em substituição ao tecido hepático normal que sofreu injúria, depositam tecido fibroso. Os miofibroblastos além de produzirem colágeno, também induzem a produção de inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs), que

controlarão a degradação da matriz fibrótica pelas metaloproteínases (MMPs). É neste contexto que o equilíbrio entre a produção de tecido cicatricial e a degradação da matriz fibrótica por metaloproteínases, culminará na recuperação tecidual ou na evolução progressiva para a cirrose hepática (31–37).

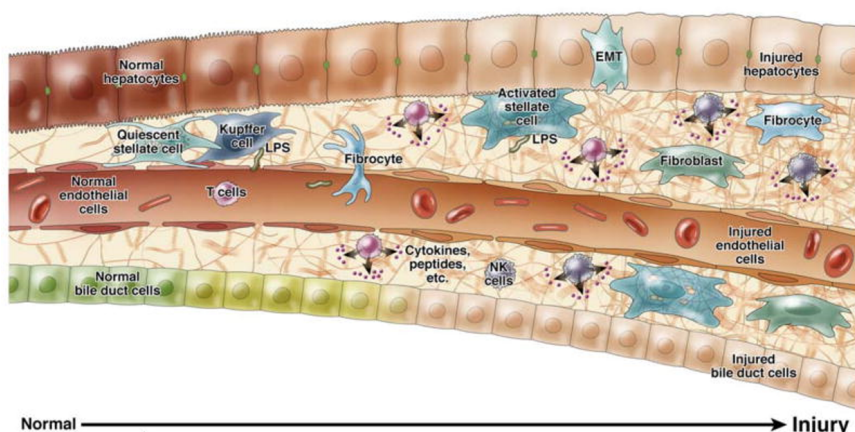
A progressão da fibrose tem sido associada a diversos fatores virais (genótipo e subtipos) e do hospedeiro, como gênero (sexo masculino), idade no momento da infecção, duração da infecção, *diabetes mellitus*, obesidade, consumo de álcool, coinfeção com outros vírus, fatores genéticos, perfil da resposta imunológica, entre outros (28,38–43).

Fibrogênese hepática

Durante a infecção crônica pelo VHC, a tentativa contínua e ineficaz de eliminação viral leva a lesões teciduais. Neste processo, células residentes e células inflamatórias, respondendo ao dano hepatocelular, são recrutadas e através de uma cascata de sinalizadores autócrinos e parácrinos iniciam o processo fibrogênico. Células do sistema imune infiltradas no fígado constituem importante fonte de Fator de Transformação de

Crescimento beta ($\text{TGF-}\beta$), que regula fatores-chave da função e fenótipo de CEHs, as quais ativadas adquirem características de miofibroblastos, principais produtores de colágenos fibrilares (colágeno I e III), que caracterizam fibrose patológica (2,7,44,45) (Figura 2).

Figura 2 - Fatores envolvidos na fibrogênese hepática.



Fonte: Adaptado de A ROCKEY, DC. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. Clin Gastroenterol Hepatol., v. 11, n. 3, p.224-31, mar. 2013.

Quando há desequilíbrio entre os fatores pró e anti-fibrogênicos devido a deposição excessiva de tecido fibroso, ocorre a diminuição das fenestrações entre as células endoteliais (espaço de Disse) e da vascularização tecidual e, à medida que a fibrose progride, há formação de septos alterando a angiogênese e ainda mais a arquitetura hepática, levando à perda progressiva da função do órgão

(45,46).

Mesmo após se modificarem para o estado de quiescência, as CEHs previamente ativadas possuem capacidade de se reativar de forma mais rápida e eficiente em resposta a lesões repetitivas ⁽⁴⁵⁾.

Sabe-se que o equilíbrio entre fibrose autolimitada e deposição de tecido cicatricial em excesso é regulado pela interação de uma série de fatores, moléculas e sistemas, e está associado com a duração e persistência da lesão. Existem várias células descritas como participantes da remodelação da fibrose hepática como hepatócitos, CEH, células endoteliais, e células do sistema imunológico ^(7,45,46).

O sistema imunológico

Conceitualmente, o sistema imunológico é dividido em dois tipos de imunidade: a inata e a adaptativa. A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo, atuando rapidamente a uma grande quantidade de estímulos. É composta por barreiras físicas (pele, mucosas), células especializadas e moléculas solúveis, estando presente independentemente de contato prévio com imunógenos ou agentes agressores. Em contrapartida,

a resposta imune adaptativa consiste de uma resposta específica ao agente que a desencadeou, necessitando de ativação de células altamente especializadas (linfócitos), que conduzirão o tipo e intensidade da resposta através da liberação de mediadores, culminando na formação de memória imunológica ⁽⁴⁷⁾.

A imunidade inata é um importante mecanismo no combate às infecções, pois possui habilidade de atuar de maneira independente da imunidade celular adquirida, ao passo que possui a capacidade de induzir linfócitos T a agirem e amplificarem a resposta ao agente infeccioso ⁽⁴⁸⁾. São importantes componentes da resposta imune inata as barreiras epiteliais, sistema complemento, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células NK ⁽⁴⁹⁾.

O monócito é a maior célula normal do sangue periférico, com morfologia apresentando núcleo em forma de ferradura, citoplasma com contorno irregular e grânulos finos podendo estar vacuolizado ou não. Correspondem a cerca de 5 a 10% dos leucócitos do sangue periférico, possuindo capacidade de se diferenciarem em células dendríticas ou macrófagos (nos tecidos). Atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs), possuindo várias funções e papel essencial em processos infecciosos e inflamatórios ^(50,51).

Além da capacidade de fagocitar e apresentar

antígenos, os monócitos são produtores de enzimas (lisozima, ativador de plasminogênio, collagenase, elastase), proteínas do sistema complemento, proteína C reativa e citocinas ⁽⁵⁰⁾. Estas células participam da interface entre as respostas imunes inata e adaptativa, visto que ao apresentarem antígenos aos linfócitos T, ativam-os, induzindo o desencadeamento da resposta imune adaptativa, culminando na produção de anticorpos específicos pelos linfócitos B. Além disso, citocinas produzidas por monócitos podem induzir a ativação de outros tipos celulares e do inflamassoma através de outras vias ^(30,51).

As subpopulações de monócitos humanos são caracterizadas de acordo com a expressão de receptores de superfície celular, os quais definem o fenótipo destas células. São mais estudados os monócitos clássicos (CD14⁺/CD16⁻) e pró-inflamatórios (CD14⁺CD16⁺) ⁽⁵²⁾.

Monócitos clássicos apresentam como característica prevalente a citotoxicidade através da liberação de espécies reativas de oxigênio, o chamado *burst* oxidativo (espécies reativas de oxigênio com ação microbicida). Em contrapartida, a subpopulação pró-inflamatória parece estar mais relacionada a produção de citocinas ⁽⁵²⁾.

Durante a hepatite C crônica macrófagos

derivados de monócitos se concentram no tecido hepático participando do processo inflamatório e consequentemente da fibrogênese. Neste contexto, acredita-se que suas subpopulações atuem de maneira diferente na formação da fibrose, bem como na fibrólise após a remoção da injúria (30,51,52).

As células *natural killer* são componentes importantes do sistema imune inato. Possuem a característica citotóxica com capacidade de lisar células-alvo através da liberação de grânulos de granzimas e perforinas, atuando principalmente na destruição de células tumorais ou infectadas por vírus, além de serem importantes produtoras de citocinas imunorregulatórias (53–57).

Células NK humanas são caracterizadas pelo imunofenótipo CD3-CD16+ CD56+ e correspondem a cerca de 5 a 20% dos linfócitos circulantes, sendo morfológicamente ligeiramente maiores do que os linfócitos T e B, apresentando citoplasma granular. No entanto, apesar de se originarem na medula óssea a partir de precursores linfóide, funcionalmente diferem dos demais linfócitos integrantes da imunidade adaptativa por reagirem de maneira rápida, por não expressarem em sua membrana receptores com especificidade antigênica e não necessitarem que haja apresentação dos antígenos através

de APCs para que exerçam sua função. No fígado, células NK correspondem a cerca de 30% das células mononucleares (49,55,58–60).

Células NK podem ser divididas em duas subpopulações, *dim* e *bright*, de acordo com a densidade de expressão de superfície do CD56. Células NK *bright* (CD3–CD56^{bright}CD16–) correspondem a cerca de 10% das NK totais, caracterizam-se pela alta expressão de CD56. Após ativação, possuem capacidade de produzir altos níveis de citocinas/quimiocinas (48,53–55,57,58,61).

Cerca de 90% das NK totais expressam baixos níveis de CD56, caracterizando a subpopulação *dim* (CD3–CD56^{dim}CD16⁺). Esta possui a característica de citotoxicidade acentuada e capacidade reduzida de produção de citocinas (48,53–55,57,58,61). No entanto, as proporções das subpopulações podem variar de acordo com a condição do microambiente onde se encontram (60).

Durante a infecção pelo VHC ocorre aumento do número de células NK intrahepáticas, visto que são recrutadas através da produção de citocinas pelas células de Kupffer, endoteliais e sinusoidais. No fígado, sua atuação pode ser modulada através da secreção/inibição de citocinas (55).

Diferentemente das células do sistema imune inato, os linfócitos T, componentes fundamentais da

resposta imune adquirida, requerem maior tempo após a infecção para iniciarem resposta imune efetiva ⁽⁵⁰⁾.

Os linfócitos T são produzidos na medula óssea e posteriormente migram para o timo onde passarão por processo de maturação e tolerância imunológica. Durante sua ontologia no timo, inicialmente estas células têm fenótipo duplo-negativos ($CD3^+CD4^-CD8^-$), visto que não expressam em sua membrana nenhum dos dois receptores que determinam suas subpopulações: CD4 ou CD8. Após sofrerem rearranjo do receptor de células T (do inglês *T-cell receptor*, sigla TCR) passam a expressar os dois receptores apresentando o imunofenótipo de timócitos ($CD3^+CD4^+CD8^+$). Com o avanço do processo de maturação celular e após serem submetidos a processo de seleção positiva e negativa (tolerância imunológica), os linfócitos T perdem um destes receptores, tornando-se linfócitos T auxiliares ($CD3^+CD4^+$) ou T citotóxicos ($CD3^+CD8^+$), sendo então, encaminhados para o sangue periférico ⁽⁶²⁾.

Linfócitos T citotóxicos, além de serem importantes produtores de citocinas, exercem papel fundamental na eliminação de células tumorais e infectadas por agentes patogênicos intracelulares, induzindo lise através da liberação de granzimas e perforinas (63,64). Cerca de 5 a 10% dos linfócitos T $CD8^+$ efetores

diferenciam-se em células T CD8+ de memória, no entanto, este percentual pode variar de acordo com o estímulo que induziu a resposta e com a intensidade do processo inflamatório ⁽⁶³⁾.

As células T CD4+ são consideradas “orquestradoras” da resposta imune adaptativa, conduzindo para um perfil específico de acordo com os diferentes agentes agressores. Estas células podem se diferenciar em diferentes subpopulações (Th1, Th2, Th17, T regulatórias (Treg), Th9, Th22, T foliculares - Tfh), que serão caracterizadas através das diferentes combinações de citocinas secretadas. Dentre esses perfis de resposta destacam-se as mais estudadas: Th1, Th2, Th17 e Treg ^(65–68):

- Linfócitos Th1: comumente são diferenciados em resposta a patógenos intracelulares. Este perfil de resposta geralmente é considerado pró-inflamatório, podendo ser induzido por citocinas como Interleucina-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) e IL-12, produzidas por diferentes tipos celulares, como células NK e dendríticas. A resposta imune de perfil Th1 resulta principalmente na produção de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e liberação de quimiocinas, com intuito de amplificar a atuação das células da resposta imune inata, bem como o processo inflamatório ^(65,68–70).

- Linfócitos Th2: estão relacionados predominantemente a respostas contra patógenos extracelulares e reações alérgicas, sendo esta resposta induzida por IL-25, IL-23 e IL-4, culminando na liberação de maior quantidade de IL-4, bem como IL-5, IL-13, IL-9 e IL-10, induzindo forte resposta imune humoral (produção de anticorpos) (65,68–70).

- Linfócitos Th17: esta subpopulação celular parece estar relacionada a respostas contra patógenos presentes em superfícies mucosas, como bactérias extracelulares e fungos, no entanto, há relatos de sua atuação também em infecções virais e doenças auto-imunes. Sua diferenciação pode ser desencadeada pela liberação de IL-23 e TGF- β , na ausência de IL-4 ou IL-12, resultando na produção de IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F e IL-22 (65,68–70).

- Linfócitos Treg: recentemente, o papel das células T regulatórias tem sido amplamente estudado, visto que sua função primordial é proporcionar a homeostase do sistema imune através da supressão de células T autorreativas, reduzindo a inflamação e induzindo a tolerância periférica. Sua diferenciação celular pode ser induzida por IFN- α e por

altas concentrações de TGF- β , e para que sua função supressora seja realizada, a expressão intracitoplasmática de *Forkhead box protein P3* (Foxp3) é imprescindível ^(65,71).

O desfecho da infecção crônica pelo VHC é influenciado pela ação coordenada dos diferentes tipos celulares, incluindo as células do sistema imune. Neste contexto, a magnitude, amplitude e qualidade das respostas das células T CD4⁺ e CD8⁺ podem ser cruciais nas diferentes fases do processo infeccioso, incluindo a fibrogênese ^(71,72). A depender do perfil de resposta induzido, das citocinas produzidas e das subpopulações de linfócitos T CD4⁺ predominantes, pode haver disfunção das células T CD8⁺ específicas contra o vírus, bem como a imunomodulação do microambiente hepático, influenciando inclusive no processo fibrogênese/fibrólise ^(68,71).

O Processo inflamatório na hepatite C

Na infecção pelo VHC ocorre inflamação persistente resultante da ação da resposta imune contra o vírus, o que pode perdurar por muitos anos, até mesmo décadas. Esse processo inflamatório contínuo leva à doença hepática progressiva que varia da inflamação leve à

fibrose grave, podendo avançar para cirrose e/ou CHC (7,73,74).

A inflamação, inicialmente, tem papel benéfico: além de auxiliar no processo de destruição de células infectadas pelo VHC, permite o reparo tecidual do fígado danificado e induz a remoção de estímulos prejudiciais produzidos pelas células do paciente, como os estímulos fibrogênicos (75).

Com a presença viral, uma série de eventos são desencadeados pela resposta imunológica do hospedeiro contra os componentes virais, incluindo a ativação da resposta imune inata e adaptativa (7).

Este processo inflamatório pode variar entre os diferentes tipos celulares. Apesar de hepatócitos serem a principal população celular do fígado, outras células hepáticas como células de Kupffer (CK) e CEHs exercem importante papel durante a hepatite C crônica. As CKs são macrófagos hepáticos residentes, compreendem cerca de 15% do total de células do órgão, são fagócitos produtores de *burst* oxidativo e citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, as CEHs estão mais relacionadas ao processo de fibrogênese propriamente dito, sendo que após ativação, adquirem características de miofibroblastos, principais produtores de colágeno, contribuindo para a remodelação anormal da matriz extracelular. A interação de

hepatócitos infectados, CEHs e células do sistema imune, potencializam ainda mais a resposta inflamatória à infecção pelo VHC ^(3,76).

O processo inflamatório também contribui de forma efetiva para a fibrogênese hepática, levando à ativação de CEHs através de várias populações celulares, como células NK, linfócitos T, CK, macrófagos, dendríticas e células endoteliais. A ativação de CK, por sua vez, estimula a expressão de fator nuclear kappa B (NF-kB), levando a produção de mais citocinas pró-inflamatórias ^(3,75).

A inflamação é desencadeada por meio de vários mecanismos, como produção de quimiocinas intra-hepáticas, ativação do inflamassoma e estresse oxidativo, com produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) ^(74–76).

A presença de proteínas virais e a depleção de moléculas antioxidantes induzem hepatócitos ao estresse oxidativo através da produção EROs. Dentre as EROs mais comumente encontradas, podemos citar ânion superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio. Estas moléculas parecem estar envolvidas na ativação de caspase, apoptose celular via mitocôndria e diminuição de células T periféricas, contribuindo para a manutenção do ciclo inflamatório ⁽⁷⁷⁾.

Outras moléculas de relevância na intensificação

do processo inflamatório são as quimiocinas. Estas citocinas são responsáveis por regular a inflamação através do controle da migração (quimiotaxia) de células do sistema imunológico para o fígado, inclusive aquelas caracterizadas como fibrogênicas, levando ao aumento do número de células, e consequentemente da inflamação no tecido hepático. As quimiocinas são produzidas por células do sistema imune e células hepáticas infectadas, e a interação destas com seus respectivos receptores presentes em leucócitos recrutados para o local de infecção, pode induzir o microambiente hepático a um perfil pró ou anti-fibrogênico, podendo atuar no processo de fibrogênese (3,78).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo frente a infecções por microrganismos, sendo um mecanismo inespecífico importante para que haja ativação da resposta imune adaptativa. Algumas populações celulares, como macrófagos, monócitos, células dendríticas, neutrófilos, células epiteliais e NK possuem Receptores de Reconhecimento Padrão (PRRs) específicos para o reconhecimento de Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), os quais são sequências moleculares preservadas presentes em microrganismos durante a evolução (74,75,79,80).

Toll-Like Receptors (TLRs), expressos na

membrana plasmática ou estruturas endossomais, e os Receptores de Ligação a Nucleotídeos contendo domínio com sequência repetida de resíduos do aminoácido leucina (NLRs) (intracitoplasmáticos), são considerados os principais receptores de reconhecimento de PAMPs ^(3,81).

A ativação de células da resposta imune inata não está baseada apenas no reconhecimento de PAMPs, mas também de sinais de perigo, denominados Padrões Moleculares Associados a Dano (DAMPs), biomoléculas endógenas liberadas durante estresse e/ou lesão celular, que podem ser reconhecidas por receptores TLRs, constituindo importante processo em respostas inflamatórias do tipo estéril, ou seja, independente de patógenos ^(82,83).

A liberação de DAMPs é comum durante lesões teciduais e lise celular, e o reconhecimento destes pelo sistema imune pode culminar no recrutamento de mais células para o local da infecção, bem como servir de “gatilho” para o reparo do tecido lesionado ^(76,79).

O inflamassoma é uma plataforma multiproteica intracelular, descrita pela primeira vez em 2002 por Martinon, Burns e Tschopp ⁽⁷⁹⁾, composta por várias moléculas, como NLRs, proteína adaptadora ASC (do inglês *Apoptosis-associated Speck-like protein containing a caspase recruitment domain*) e enzima caspase-1. Ela é

responsável por controlar a inflamação através do reconhecimento de PAMPs e DAMPs, e pela produção de citocinas pró-inflamatórias. Durante a ativação do inflamassoma, o domínio PYD do NLRP3 se liga na região PYD da proteína adaptadora ASC, enquanto que o domínio CARD de ASC se liga à pró-caspase-1, ativando-a em caspase-1, a qual converterá pró-IL-1 β e pró-IL-18 em suas formas ativas, resultando na liberação de IL-1 β e IL-18 (74,79,83,84).

O RNA do VHC e as proteínas virais são reconhecidos por TLRs presentes nas células do sistema imune inato do hospedeiro, induzindo a ativação do inflamassoma e produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-18). Além disso, as proteínas do VHC podem ser detectadas por outras estruturas celulares, ativando vias inflamatórias alternativas, levando à produção de IL-8, RANTES, MIP-1, CXCL-10 e IFN- β . O processo de replicação viral intenso durante a infecção desencadeia uma série de reações complexas no indivíduo, podendo levar ao desequilíbrio da resposta inflamatória, desde a inflamação intensa e descontrolada, até o processo ineficaz de eliminação viral (73,76).

Acredita-se que IL-1- β , principal produto da ativação do inflamassoma NLRP-3, tenha importante atuação na infecção pelo vírus da hepatite C, mediando

ações inflamatórias, induzindo a expressão de genes pró-inflamatórios, recrutamento de células imunes para o local da infecção, bem como ações efectoras. Além disso, por sua ação pleiotrópica, esta citocina tem sido vista também como indutora da produção de mediadores pró-fibrogênicos, estando presente tanto na fase aguda, quanto na fase crônica da doença viral ⁽⁸⁵⁾.

Assim como IL-1 β , a IL-18 é sintetizada como precursor inativo e requer maturação proteolítica pela caspase-1 para desenvolver sua atividade biológica. IL-18 induz a produção de IFN- γ por células T e NK, juntamente com a IL-12 ^(86,87). Desse modo, essa citocina ativa a função de macrófagos, aumentando o *burst* oxidativo, levando à produção de mais EROs e estimulando a apresentação de antígeno ^(36,76).

A infecção também induz a apoptose celular, sendo as células apoptóticas fagocitadas. O material genético de hepatócitos em processo de morte celular interage com receptores presentes na membrana de CEHs e, junto com produtos do processo inflamatório, induzem a ativação e migração de outras CEHs ao sítio de infecção, resultando na produção de colágeno intra-hepático ⁽³⁾.

Os processos de fibrogênese e reparo tecidual hepático compreendem algumas fases como inflamação, formação de tecido cicatricial através da proliferação de

células inflamatórias produtoras de matriz, culminando no reparo ou formação de fibrose. Na infecção crônica pelo VHC, a deposição da matriz é maior que a reabsorção, devido ao desequilíbrio entre fibrogênese e fibrólise, levando à formação de septos no lugar de tecido hepático normal ⁽⁸⁸⁾.

Avaliação da Fibrose Hepática

Biópsia hepática

A biópsia hepática é o método padrão-ouro na classificação dos estádios de fibrose, permitindo identificar o grau de comprometimento histológico, estadiamento estrutural e necroinflamatório hepático ^(89–94). O escore METAVIR é o mais utilizado para determinar estadiamento e graduação do dano hepático. Na classificação METAVIR a estratificação da fibrose é avaliada numa escala de cinco pontos (F0 = sem fibrose; F1 = fibrose portal sem septos; F2 = poucos septos, F3 = numerosos septos sem cirrose; F4 = cirrose) ^(95–98).

A biópsia é um procedimento invasivo, com possibilidade de causar dor intensa e sangramento, requerendo equipe altamente qualificada para execução e análise histológica. Ademais, a biópsia usualmente é

realizada apenas no momento diagnóstico, para definição e estadiamento do comprometimento hepático, sua repetição geralmente não é aplicável, devido a sua característica invasiva e baixa aceitação dos pacientes, portanto estudos para avaliar evolução da fibrose por meio de biópsias seriadas não procedem ^(99,100).

Métodos não invasivos

Vários testes não invasivos incluindo métodos de imagem (ultrassonografia, elastografia) e biomarcadores séricos [Índice da razão aspartato aminotransferase (AST)/plaquetas – APRI; fibrosis-4 (FIB-4); Fibrotest®] têm sido desenvolvidos em alternativa à realização da biópsia hepática, com intuito de diferenciar os graus de comprometimento hepático pré-tratamento, bem como monitorar a progressão da doença, até mesmo após a resposta virológica sustentada (RVS) ^(32,100).

Métodos bioquímicos

Apesar de FIB-4 e o APRI serem os escores baseados em biomarcadores séricos mais comumente utilizados na prática clínica ⁽²³⁾, existem outros reportados na literatura como preditores do grau de fibrose hepática,

dos quais alguns serão abordados abaixo.

O índice AP trata-se de um escore baseado na combinação de idade e contagem de plaquetas, variando de 0 a 10. Neste índice, o valor de corte que corresponde ao comprometimento histológico hepático com presença de lesões necroinflamatórias moderadas a grave e/ou fibrose portal com septos à cirrose, é ≥ 6 ⁽¹⁰¹⁾.

O Fibrotest® combina marcadores bioquímicos clássicos, sendo considerados como mais informativos alfa2-macroglobulina, alfa2-globulina (ou haptoglobina), gamaglobulina, apolipoproteína A1, gama-glutamiltransaminase (gama-GT) e bilirrubina total ⁽¹⁰²⁾, entretanto este teste é patenteado e tem custo elevado em nosso país.

O escore Forns é constituído pela combinação de idade, gama-GT, colesterol total e contagem de plaquetas, tem como objetivo classificar pacientes em fibrose significativa e não-significativa ⁽³⁴⁾.

O escore APRI é baseado na razão de ALT e plaquetas, sendo este e FIB-4 os escores mais utilizados mundialmente. O índice FIB-4, foi desenvolvido com intuito de avaliar o grau de comprometimento hepático em coinfeção por HIV/VHC. Considera parâmetros como idade, níveis de AST, ALT e contagem de plaquetas, com a finalidade de excluir fibrose significativa, sendo hoje amplamente adotado ⁽¹⁰²⁾.

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade de testes não-invasivos para a predição de cirrose.

Teste	Fibrose	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de corte	AUC
Fibrotest®	F4	63 - 71%	81 - 84%	0.74	0.82 - 0.87
FIB-4	F4	90%	58%	1.45 - 3.25	0.87 (0.83-0.92)
APRI	F4	77 - 48%	75 - 94%	1.0 - 2.0	0.84 (0.54-0.97)

Adaptado de: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69: 461–511. doi:10.1016/j. jhep.2018.03.026

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT) ⁽²³⁾ recomenda que seja feito o estadiamento da lesão hepática de todos os pacientes utilizando os métodos disponíveis: APRI, FIB-4, biópsia e/ou elastografia hepática. No entanto, os métodos não invasivos APRI e FIB-4 são preferencialmente indicados, devido a não necessidade de equipamento específico e profissional altamente qualificado para realização.

Métodos físicos

Dentre os métodos não invasivos de avaliação de fibrose a elastografia tem se destacado nos últimos anos. Este método avalia a rigidez tecidual em doenças crônicas, permitindo estimar o grau de fibrose hepática. A primeira tecnologia por este método disponível foi a elastografia transitória (*Transient Elastography* - TE), demonstrando eficácia na identificação de fibrose significativa ($> F2$) e cirrose (F4) em pacientes VHC crônicos. Com os avanços, técnicas de elastografia por ondas de cisalhamento foram acopladas aos aparelhos convencionais de ultrassom, aliando a precisão na avaliação da fibrose à visualização do tecido hepático, possibilitando ao operador avaliar a janela acústica adequada para a realização do exame, bem como rastrear lesões focais no órgão ⁽¹⁰³⁾.

A elastografia por ondas de cisalhamento (*Shear wave*) gera ondas no tecido hepático utilizando transdutor de ultrassom montado no eixo de um vibrador, havendo propagação das ondas através da pele e dos tecidos adjacentes até chegar ao fígado. O aparelho monitora e calcula a velocidade de propagação destas ondas por ultrassom tipo *Doppler* medindo em metros por segundo (m/s) ou em Kilopascal (kPa) ^(8,103).

A fibrogênese resulta na alteração do tecido hepático normal por tecido fibroso, e consequentemente da rigidez do órgão, levando à maior resistência a compressão quando exercida força sobre ele. O princípio das técnicas de elastografia é de que a velocidade de uma onda que se propaga através dos tecidos sofre influência da rigidez do órgão. Quanto maior a rigidez, maior a velocidade com que a onda passa, permitindo estimar se o tecido está normal, fibrótico ou cirrótico (92,94,104,105).

O termo elastografia foi utilizado pela primeira vez por OPHIR e colaboradores no início dos anos 90 (106). É um exame não invasivo que tem como vantagens bom custo-benefício, ser indolor, de rápida execução, com possibilidade de acompanhamento ao longo do tempo. No entanto, apresenta especificidade e sensibilidade limitadas, devendo ser executado por profissional devidamente treinado. Além disso, os equipamentos disponíveis para realização do exame ainda são escassos, limitando-se aos grandes centros (92).

Existem diferentes tipos de técnicas de elastografia:

- **Strain elastografia**

Uma das primeiras técnicas de elastografia é a *Strain* (elastografia por compressão). Nesta metodologia, o

profissional executante realiza compressão manual do tecido a ser avaliado, produzindo deformações neste. Devido a esta particularidade, trata-se de uma metodologia com várias limitações como: baixa reprodutibilidade, análise subjetiva dependendo diretamente da experiência e habilidade do operador, além de ser contraindicada para avaliação de órgãos mais profundos, como o fígado ⁽¹⁰⁷⁾.

– **Elastografia por “*Acoustic Radiation Force Impulse*” (ARFI)**

A tecnologia ARFI utiliza força de radiação acústica (dinâmica) através de um transdutor acoplado a aparelho ultrassonográfico para avaliar a rigidez tecidual. Com o aumento da frequência acústica ocorre o deslocamento do órgão, gerando uma onda de cisalhamento. A partir do cálculo da velocidade desta onda, pode-se estimar quantitativamente a rigidez do tecido avaliado ^(107–109).

A tecnologia ARFI serviu de base para o desenvolvimento de outras metodologias como elastografia transitória (FibroScan®), elastografia *point-shear wave* (pSWE) e elastografia por ondas de cisalhamento bidimensional (2D-SWE) ^(108,109).

– **Elastografia transitória unidimensional**

É denominada elastografia transitória, e surgiu em 2003. É realizada através de equipamento que possui vibrador acoplado a transdutor com frequência de 50hz, no entanto, não utiliza equipamento de ultrassonografia (US) (107,110). Atualmente é a técnica de elastografia mais utilizada para avaliar rigidez hepática (94).

Nesta técnica, a sonda do transdutor é acoplada ao eixo de um vibrador, que emite pulsos vibratórios, induzindo a produção de ondas de cisalhamento de baixa frequência que se propagam ao longo dos tecidos do órgão. Esta propagação é detectada, a velocidade com que a onda se propaga é calculada, e através desta velocidade é possível estimar a rigidez hepática (92–94,110,111).

Apesar do bom desempenho na avaliação de fibrose e cirrose avançada, esta metodologia apresenta algumas limitações como: área tecidual para avaliação muito restrita, ausência de visualização do órgão através de imagens de ultrassonografia (o que pode prejudicar a escolha da área apropriada para realizar as medições), além de ter eficiência limitada na avaliação de pacientes obesos, com ascite e espaços intercostais estreitos (93,104).

– **Elastografia *point-shear wave***

A p-SWE ou elastografia por ondas de

cisalhamento, é uma tecnologia que permite a análise em tempo real do tecido hepático. Esta técnica utiliza o princípio da ARFI, com algumas modificações: uma sonda curvilínea é posicionada na região a ser analisada, o equipamento automaticamente seleciona a frequência adequada e emite pulsos de ultrassonografia para induzir deslocamento tecidual lateralmente ao foco do estímulo (ponto único), produzindo ondas de cisalhamento através da absorção de energia acústica. A velocidade das ondas geradas é calculada e fornecida em metros por segundo (m/s) ou convertidas em kPa ^(92,94,108,110,112).

Por ser uma técnica acoplada ao equipamento de US convencional, a p-SWE permite avaliar o fígado morfológicamente, bem como realizar exame de Doppler hepático, além de permitir a melhor campo de avaliação, evitando áreas como vasos e outras estruturas que podem comprometer o procedimento ⁽¹¹⁰⁾.

O ElastPQ® (Philips Medical Systems®, Bothell, WA, EUA) é um equipamento que utiliza a tecnologia p-SWA, e foi disponibilizado no mercado por volta de 2015. Ele permite o uso de imagens em tempo real como orientação para que seja localizada a área de interesse. É gerado pulso eletrônico, transmitido ao transdutor, que o converte em onda de pressão ultrassônica ⁽¹⁰⁷⁾.

- **Elastografia *shear wave* bidimensional (2D-SWE)**

A elastografia 2D-SWE, assim como a p-SWE, utiliza o princípio da ARFI, porém emite pulsos de ultrassonografia em vários pontos focais, levando à formação de ondas de cisalhamento e posteriormente, o cálculo da velocidade da onda. Esta técnica permite a visualização em tempo real de um elastograma quantitativo colorido sobreposto a imagem ultrassonográfica em modo B (2-D), fornecendo informações de rigidez anatômica e tecidual do órgão ^(107,108,110,112).

- **Elastografia por ressonância magnética (MRE)**

Elastografia por ressonância magnética (MRE) é a metodologia que utiliza ondas de cisalhamento acústicas associadas ao contraste da ressonância magnética, permitindo visualizar a propagação das vibrações e calcular valores quantitativos para parâmetros teciduais ^(92,113), avaliando de maneira não invasiva não somente a rigidez hepática, mas também o gradiente da pressão venosa hepática (hipertensão portal), e consequentemente a gravidade da doença ⁽¹⁰⁷⁾. Esta metodologia permite avaliar maior amplitude do fígado, e pode ser realizada em pacientes com ascite ou obesidade. No entanto, é um exame de alto custo, não sendo recomendado para pacientes com sobrecarga de ferro, devido a geração de

interferência sinal/ruído nesta condição ⁽⁹⁴⁾.

Terapia para hepatite C

A terapia contra o VHC tem como objetivo principal atingir níveis plasmáticos indetectáveis de carga viral, caracterizando RVS em 12 ou 24 semanas após o término do tratamento ^(23,99,114). A RVS na semana 12 pós-tratamento tem sido considerada como a mais aceitável (com 99% de concordância) para a representação de “cura” à infecção pelo VHC ^(115,116).

A nova onda de medicamentos utilizados na terapia anti-VHC tem proporcionado melhorias significativas, tendo impacto sob o aumento das taxas de RVS ^(12,117,118).

Tratamentos denominados de "velha geração" caracterizavam-se por terapias baseadas no uso da citocina interferon-alfa (IFN- α) associada à ribavirina ^(12,119). Esta terapia tinha como alvo a ativação da transcrição de genes estimulados por interferon (ISGs), responsáveis por regular uma série de efeitos biológicos, incluindo o bloqueio da replicação do vírus em diversas fases do ciclo viral, como por exemplo, a inibição da síntese de nucleotídeos, interrompendo a síntese de RNA viral necessária para a replicação do VHC ^(12,120).

Além disso, sabe-se que o IFN- α exerce

diferentes funções modulando o sistema imunológico, principalmente na resposta imune inata, incluindo células NK, que possuem maior nível de degranulação e citotoxicidade na presença desta citocina ^(120,121), além de levar a alteração da frequência e função das subpopulações de NK ⁽¹²¹⁾.

Em 2011, foram disponibilizadas as primeiras drogas antivirais de ação direta (AADs) (telaprevir e boceprevir), tendo como alvos componentes essenciais para o ciclo de vida do VHC ⁽¹²⁾. No entanto, tais medicamentos possuíam limitações significativas relacionadas a posologia, realizada três vezes por dia, efeitos colaterais relevantes, risco de resistência viral e ineficiente ação contra diferentes genótipos virais, além da necessidade de serem associadas a interferon e ribavirina ^(12,116,122). Além disso, cerca de 25% dos pacientes *naïve* com infecção pelo genótipo 1 e, 71% daqueles que não obtiveram resposta à terapia anterior (interferon/ribavirina), não atingiram RVS quando submetidos aos regimes baseados em inibidores de protease de primeira geração ⁽¹²³⁾.

Uma segunda onda de AADs, disponibilizada aqui no Brasil em 2015, tem proporcionado tratamento com melhor esquema de administração e tolerância, oferecendo vantagens sobre as anteriores, como farmacocinética,

possibilitando esquema de dosagem única diária, efeitos colaterais mais toleráveis, atividade antiviral abrangendo os diferentes genótipos e baixa resistência viral ^(116,122). Estudos demonstram que tais drogas têm culminado em taxas de RVS superiores a 90% em pacientes não cirróticos e, altos índices tanto em pacientes com doença hepática avançada (60 a 75%) quanto naqueles caracterizados como “não respondedores nulos” a tratamentos anteriores (cerca de 80%) ^(117,124–126).

Dentre os AADs mais utilizados cita-se o sofosbuvir, um inibidor de ação direta da polimerase NS5B do VHC, região altamente conservada, atuando como terminador de cadeia, causando efeito que não depende diretamente do genótipo viral, tendo aplicabilidade em diferentes genótipos ^(12,20,116,123).

Outro medicamento é o simeprevir, inibidor de protease NS3/4A de administração oral, dose única diária, que interrompe o processamento da poliproteína codificada do VHC bloqueando o ciclo de vida viral ^(12,122). Possui atividade antiviral contra vários genótipos e menor incidência de efeitos colaterais (como erupção cutânea e anemia) ⁽¹²²⁾. Segundo Majumdar, Kitson e Roberts (2016) ⁽¹¹⁶⁾ simeprevir e sofosbuvir quando administrados em associação demonstraram eficácia elevada contra genótipo 1, proporcionando RVS em mais de 90% dos pacientes cirróticos compensados.

O medicamento daclatasvir é um inibidor da

proteína viral NS5A que atua sobre diferentes fases do ciclo viral, como na replicação e montagem, levando ao rápido declínio dos níveis de carga viral ^(12,116).

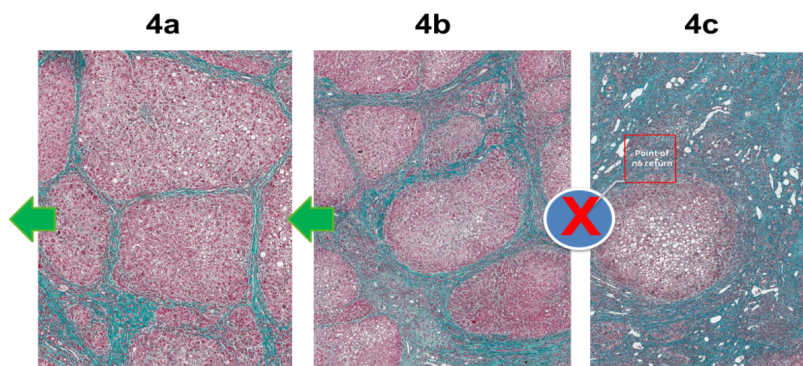
De maneira geral, a nova onda de medicamentos possui função de atuar diretamente no vírus, não interferindo de forma direta na resposta imunológica do hospedeiro, como na inflamação. Segundo Gane et al. (2013) ⁽¹²³⁾, tais medicamentos podem solucionar diversas particularidades terapêuticas ainda pendentes em muitos pacientes, os quais têm se beneficiado de terapias de curta duração, via oral e livres de interferon. Existem novas opções de DAAs disponíveis, dentre elas medicações pangenotípicas e esquemas que conseguem resgatar falhas terapêuticas ocorridas com os DAAs iniciais. Estes podem ser utilizados em combinações como Sofosbuvir+Ledipasvir; Sofobusvir+Velpatasvir; Sofosbuvir+Velpastavir+Voxilaprevir; Grazoprevir+Elbasvir; Glecaprevir+Pribentasvir ⁽¹²⁷⁾.

Embora a terapia antiviral revele que reduzindo o dano causado pela hepatite possa haver melhora da fibrose hepática, há populações nas quais a fibrose e a função hepática não melhoram (2). Curry et al. (2015) ⁽¹²⁸⁾ reportaram que durante a terapia antiviral para hepatite C, 58% dos pacientes não tiveram melhora da função (escore *Child-Pugh*) após RVS.

No que concerne ao processo fibrótico, sabe-se que a cirrose é um processo reversível, no entanto, há o denominado "*point of no return*" (Figura 3), ou seja,

deposição do tecido fibrótico e o consequente desarranjo arquitetural com alterações na microcirculação que podem ser tão avançadas que não permitem uma restituição da integridade. Existe a hipótese de que o tipo de colágeno envolvido na fibrogênese implique na capacidade de regressão, de que a fibrose hepática constituída por acúmulo de colágeno 3 é mais susceptível a fibrinólise e, consequentemente regressão, enquanto a fibrose caracterizada pela deposição de colágeno 1 leva a um processo menos favorável à regressão (99).

Figura 3- Classificação de cirrose de Laennec – “*Point of no return*”.



Legenda: Subclassificação da cirrose em tecido hepático de paciente VHB+. Os autores utilizaram a classificação de Laennec da cirrose onde 4a corresponde a cirrose com nódulos grandes e septos finos; 4b: cirrose com nódulos medianos com septos maiores; 4c: cirrose atrófica com nódulo pequeno e septos fibrosos grandes (“*point of no return*”).

Adaptado de: BEDOSSA, P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? Liver Int., v. 35, n. 1, p. 78-81, jan. 2015.

Acredita-se que pacientes com maior risco de

desenvolvimento de CHC após RVS são aqueles com fibrose avançada e cirrose ⁽¹¹⁷⁾, e compreender a fisiopatologia da hepatite C pós-RVS pode elucidar melhor os fatores que influenciam pacientes curados a desenvolver ou não CHC anos após o término do tratamento, e outros não.

A regressão da fibrose hepática na hepatite C

O tratamento contra a hepatite C visa à eliminação viral, agente causador do dano hepático. Após a sua remoção, inicia-se a fase de regressão da fibrose, através da regeneração hepatocelular. Durante esta fase, as células estreladas ativadas sofrem apoptose ou modificam-se fenotipicamente para um estado de quiescência, e a matriz colágena depositada é degradada e removida pela ação de metaloproteinases. Tem sido demonstrado que tanto células residentes hepáticas quanto células recrutadas da circulação estão envolvidas na atenuação da fibrose e estimulação do processo de regeneração hepática após remoção da causa da injúria (2,45,129).

Devido à dinâmica do processo de modelação da fibrose acredita-se que o microambiente seja fator

fundamental na sua resolução, e que macrófagos derivados de monócitos, recrutados para o tecido hepático durante a fase inflamatória da lesão, contribuam para a regulação da degradação de matriz extracelular durante a resolução da fibrose, através da produção de metaloproteínases, incluindo collagenases (ex.: metaloproteinase 13), capaz de fazer a primeira clivagem de colágeno nativo, e as gelatinases (metaloproteinases 2 e 9), capazes de degradar completamente o colágeno parcialmente desnaturado ⁽¹²⁹⁾. A diminuição de macrófagos durante a fase de regressão da fibrose parece diminuir a degradação da matriz, sugerindo que estas células sejam as orquestradoras do processo de resolução da fibrose ⁽²⁾.

Subpopulações de leucócitos podem atuar no processo fibrótico, alterando as condições do microambiente hepático. Em estudo recente (dados não publicados em virtude do potencial de obtenção de produto - patente), buscando biomarcadores úteis ao monitoramento da fibrose hepática em pacientes, nosso grupo identificou biomarcadores celulares circulantes associados com diferentes graus de fibrose hepática (leve/avançada), dentre eles destacam-se as subpopulações de linfócitos. Desta forma, elaboramos um algoritmo associando estas variáveis e a outras sabidamente correlacionadas à fibrose. Este algoritmo está em fase de

validação, testando prospectivamente um maior número de pacientes.

A fibrose hepática é considerada um processo dinâmico e contínuo de remodelação tecidual, e apesar disso, sabe-se que sua regressão é lenta necessitando de acompanhamento prolongado (8,46,99).

Recentes estudos abordando fibrose hepática têm destacado a complexa interação celular e molecular que merece ser explorada, visando o potencial terapêutico para reversão da fibrose hepática patológica. O termo "regressão da fibrose" tem sido usado para descrever o padrão de degradação de matriz extracelular e restituição da massa de hepatócitos, os quais estão associados com retorno da histologia e função hepática para o padrão normal ou próximo ao normal (45). O conceito de "reversão da cirrose" ou estágio de cirrose reversível foi dado por Poynard et al. (2002) (130), que analisando 3010 pacientes tratados com interferon-alfa associado a ribavirina observaram que a conclusão da terapia estava relacionada com significativa melhora histológica, melhora da atividade necroinflamatória e das alterações estruturais (fibrose).

Apesar das baixas taxas de cura proporcionadas pela terapia baseada no uso de interferon- α , os dados disponíveis sugerem que a RVS leva à regressão da fibrose com melhora histológica hepática, no entanto, ainda não

está evidente se, na nova terapia com AADs livres de interferon, a fibrose é reversível em pacientes cirróticos (8), visto que para comprovar isto, seriam necessários estudos que realizassem biópsia hepática pós-RVS para comprovar a regressão ou não, o que não é eticamente viável pela característica invasiva do método ⁽¹⁰⁰⁾.

A realização de elastografia pode ser uma alternativa ao monitoramento, no entanto, alguns autores sugerem que a diminuição da rigidez hepática pós-RVS está mais relacionada a diminuição da necroinflamação do que à regressão da fibrose hepática propriamente dita ^(99,100,131).

De modo geral, a regressão da fibrose em pacientes cirróticos está associada a benefícios clínicos significativos como a melhora da sobrevida, redução do risco de desenvolver CHC, redução das taxas de descompensação hepática e sangramento de varizes. Isto nos leva a avaliar a necessidade de acompanhamento da cirrose residual em pacientes crônicos após RVS, com o objetivo de estimar um prognóstico e direcionar a conduta clínica ^(132–134).

No cenário atual, pacientes cirróticos que alcançaram RVS apresentam risco anual de 0,6% a 1,2% de desenvolver CHC, por isso, recomenda-se monitorar a condição hepática destes pacientes por ultrassonografia

abdominal a cada seis meses durante toda a vida. A avaliação do prognóstico de regressão do grau de lesão hepática/inflamação após RVS possibilitaria estimar intervalos de vigilância individualizados, visto que o risco de CHC em regressores parece ser menor do que o dos não-regressores (132,135,136).

O entendimento dos mecanismos *in vivo* que asseguram a regulação homeostática dos hepatócitos tem sido objeto de investigação (137). Neste contexto, a compreensão das diferenças fisiopatológicas entre os indivíduos que conseguem regressão da rigidez hepática espontaneamente após RVS e, indivíduos que não conseguem reestabelecer esta recuperação necroinflamatória/histológica, torna-se importante, assim como a busca de futuros alvos prognósticos e terapêuticos. A caracterização imunológica pode fornecer informações que possibilitem: identificar potenciais biomarcadores que seriam úteis à predição da regressão da rigidez hepática; o desenvolvimento de teste não invasivo prognóstico desta regressão (algoritmo); identificar o diferencial entre pacientes regressores e não-regressores.

Neste contexto, o desenvolvimento de estudos translacionais que busquem induzir imunomodulação de pacientes não-regressores, direcionando a um perfil semelhante aos regressores, podem ser muito relevantes à

prática clínica, trazendo benefícios aos pacientes tratados para hepatite C crônica.

Referências

1. Zhang C-Y, Yuan W-G, He P, Lei J-H, Wang C-X. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(48):10512.
2. Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the “point of no return” in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017;52(2):129–40.
3. Aydin MM, Akcali KC. Liver fibrosis. *Turkish J Gastroenterol*. 2018;29(1):14–21.
4. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *GE J Port Gastreterologia* [Internet]. 2014;21(2):44–54.
5. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, Jovanovic D, Mitrovic S, Djurdjevic P, et al. Chronic hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PLoS One*. 2019;14(8):1–16.
6. Eisenhardt M, Glässner A, Krämer B, Körner C, Sibbing B, Kokordelis P, et al. The CXCR3(+)CD56Bright Phenotype Characterizes a Distinct NK Cell Subset with Anti-Fibrotic Potential That Shows Dys-Regulated Activity in Hepatitis C. Sandberg JK, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jul 5 [cited 2019 Nov 13];7(7):e38846. Available from: www.plosone.org
7. Irshad M, Gupta P, Irshad K. Immunopathogenesis of Liver Injury during Hepatitis C Virus Infection. *Viral Immunol*. 2019;32(3):112–20.

8. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Dec 16];23(12):994–1002. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jvh.12578>
9. OMS OM da S. Hepatitis C [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
10. Pybus OG, Thézé J. Hepacivirus cross-species transmission and the origins of the hepatitis C virus. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2016 Feb;16:1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879625715001443>
11. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, Iqbal W, Rauff B, Fatima K, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol*. 2016;8(12):545–56.
12. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol* [Internet]. 2016;8(12):557. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v8/i12/557.htm>
13. Carlsen THR, Scheel TKH, Ramirez S, Fount SKH, Bukh J. Characterization of Hepatitis C Virus Recombinants with Chimeric E1/E2 Envelope Proteins and Identification of Single Amino Acids in the E2 Stem Region Important for Entry. *J Virol*. 2013;87(3):1385–99.
14. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM,

- Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–27.
15. Lyu J, Imachi H, Fukunaga K, Yoshimoto T, Zhang H, Murao K. Roles of lipoprotein receptors in the entry of hepatitis C virus. *World J Hepatol*. 2015;7(24):2535–42.
 16. 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.
 17. Hedskog C, Parhy B, Chang S, Zeuzem S, Moreno C, Shafran SD, et al. Identification of 19 novel hepatitis C virus subtypes-further expanding HCV classification. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Mar 1;6(3):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz076/5362553>
 18. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. In: *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2000. p. 296–305. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00008>
 19. Sklan EH, Charuworn P, Pang PS, Glenn JS. Mechanisms of HCV survival in the host [Internet]. Vol. 6, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2009 [cited 2019 Dec 16]. p. 217–27. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.32>

20. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 May 16 [cited 2019 Dec 16];368(20):1878–87. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214853>
21. Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2001 Feb;34(1):69–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822001000100011&lng=pt&tlng=pt
22. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virology J* [Internet]. 2012;9(1):57. Available from: <http://www.virologyj.com/content/9/1/57>
23. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Minist Da Saude. 2019;1.
24. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553–62.
25. Halliday J, Klenerman P, Barnes E. Vaccination for hepatitis C virus: Closing in on an evasive target. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(5):659–72.
26. Ostojić R. Hepatitis C [Hepatitis C]. *Medicus* [Internet]. 2006 [cited 2019 Nov 12];15(1):113–20. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
27. Ozaras R, Tahan V. Acute hepatitis C: prevention and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2009

- Apr 10 [cited 2019 Dec 16];7(3):351–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eri.09.8>
28. Silva GF, Grotto RMT, Verdichio-Moraes CF, Corvino SM, Ferrasi AC, de Arruda Silveira LV, et al. Human platelet antigen genotype is associated with progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Dec 16];84(1):56–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.22191>
 29. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677–84.
 30. Saha B, Szabo G. Innate immune cell networking in hepatitis C virus infection. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Dec 17];96(5):757–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1189/jlb.4MR0314-141R>
 31. Rockey DC. Translating an Understanding of the Pathogenesis of Hepatic Fibrosis to Novel Therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Mar;11(3):224-231.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356513000062>
 32. Patel K, Remlinger KS, Walker TG, Leitner P, Lucas JE, Gardner SD, et al. Multiplex Protein Analysis to Determine Fibrosis Stage and Progression in Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Dec 1;12(12):2113-2120.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356514006727>

33. Alhetheel A, Albarrag A, Shakoor Z, Alswat K, Abdo A, Al-Hamoudi W. Assessment of pro-inflammatory cytokines in sera of patients with hepatitis C virus infection before and after anti-viral therapy. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(10):1093–8.
34. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4I):986–92.
35. Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* [Internet]. 2003;8(4):887. Available from: <https://www.bioscience.org/2003/v8/d/887/list.htm>
36. Martínez-Esparza M, Tristán-Manzano M, Ruiz-Alcaraz AJ, García-Peñarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11522–41.
37. Friedman SL. Liver fibrosis - From bench to bedside. Vol. 38, *Journal of Hepatology, Supplement*. 2003.
38. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, Jovanovic D, Mitrovic S, Djurdjevic P, et al. Chronic hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. Shankar EM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jul 18;14(7):e0219508. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0219508>
39. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2002 Nov [cited 2019 Dec 16];36(5B):s35–46. Available from: <http://doi.wiley.com/>

10.1053/jhep.2002.36806

40. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Detection and significance. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):47–56.
41. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: A critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37(3):493–503.
42. Romero-Gómez M, Montes-Cano MA, Otero-Fernández MA, Torres B, Sánchez-Muñoz D, Aguilar F, et al. SLC11A1 promoter gene polymorphisms and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2004;53(3):446–50.
43. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut [Internet].* 2005 [cited 2019 Dec 17];54(7):1003–8. Available from: www.gutjnl.com
44. Toson ESA, Shiha GE, El-Mezayen HA, El-Sharkawy AM. Diagnostic performance of T lymphocyte subpopulations in assessment of liver fibrosis stages in hepatitis C virus patients: Simple noninvasive score. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(8):931–9.
45. Campana L, Iredale J. Regression of Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis [Internet].* 2017 Feb 15;37(01):001–10. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1597816>
46. Schuppan D, Kim YO. Review series: Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1887–901.

47. Cruvinel W de M, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Silva NP da, et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010 Aug;50(4):434–47. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
48. Villani R, Vendemiale G, Serviddio G. Molecular Mechanisms Involved in HCC Recurrence after Direct-Acting Antiviral Therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Dec 22;20(1):49. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/20/1/49>
49. Jobim M, Jobim LFJ. Natural killer cells and immune surveillance. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 SUPPL.):58–67.
50. Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel-Neto S. Hematologia e Hemoterapia. 1 ed. Atheneu, editor. São Paulo; 2005. 91–103 p.
51. Yang Y, Tu ZK, Liu XK, Zhang P. Mononuclear phagocyte system in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):4962–73.
52. Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, Nattermann J, Luedde T, Trautwein C, et al. Interleukin-8 Is Activated in Patients with Chronic Liver Diseases and Associated with Hepatic Macrophage Accumulation in Human Liver Fibrosis. Bertolotti A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jun 22;6(6):e21381. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0021381>

53. Almeida-oliveira A, Diamond HR. Atividade Antileucêmica das Células Natural Killer (NK) Antileukemic Activity of Natural Killer (NK) Cells. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2008;54(3):297–305. Available from: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_54/v03/pdf/revisao_4_pag_297a305.pdf
54. Fathy A, Eldin MM, Metwally L, Eida M, Abdel-Rehim M, Esmat G. Interferon therapy shifts natural killer subsets among Egyptian patients with chronic hepatitis C. Brazilian J Infect Dis. 2010;14(4):398–405.
55. Yoon JC, Yang CM, Song Y, Lee JM. Natural killer cells in hepatitis C: Current progress. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1449–60.
56. Poznanski SM, Barra NG, Ashkar AA, Schertzer JD. Immunometabolism of T cells and NK cells: metabolic control of effector and regulatory function. Inflamm Res [Internet]. 2018;67(10):813–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-018-1174-3>
57. Zimmer CL, Cornillet M, Solà-Riera C, Cheung K-W, Ivarsson MA, Lim MQ, et al. NK cells are activated and primed for skin-homing during acute dengue virus infection in humans. Nat Commun [Internet]. 2019 Dec 29;10(1):3897. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11878-3>
58. Lin AW, Gonzalez SA, Cunningham-Rundles S, Dorante G, Marshall S, Tignor A, et al. CD56+dim and CD56+bright cell activation and apoptosis in hepatitis C virus infection. Clin Exp Immunol. 2004;137(2):408–16.
59. Becker PSA, Suck G, Nowakowska P, Ullrich E, Seifried

- E, Bader P, et al. Selection and expansion of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(4):477–84.
60. Strunz B, Hengst J, Deterding K, Manns MP, Cornberg M, Ljunggren H-G, et al. Chronic hepatitis C virus infection irreversibly impacts human natural killer cell repertoire diversity. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Dec 11;9(1):2275. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-04685-9>
61. Krämer B, Körner C, Kebschull M, Glässner A, Eisenhardt M, Nischalke HD, et al. Natural killer p46 High expression defines a natural killer cell subset that is potentially involved in control of hepatitis C virus replication and modulation of liver fibrosis. *Hepatology.* 2012;56(4):1201–13.
62. Kumar B V, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life [Internet]. Vol. 48, *Immunity*. 2018. p. 202–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761318300281>
63. Kaech SM, Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(11):749–61.
64. Kurachi M. CD8⁺ T cell exhaustion. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):327–37.
65. Caza T, Landas S. Functional and Phenotypic Plasticity of CD4⁺ T Cell Subsets. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–13. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/521957/>

66. Hirahara K, Nakayama T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: Beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. 2016;28(4):163–71.
67. Read KA, Powell MD, Sreekumar BK, Oestreich KJ. In Vitro Differentiation of Effector CD4⁺ T Helper Cell Subsets. In: Allen I (eds): *Mouse Models of Innate Immunity, Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2019. p. 75–84. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9167-9_6
68. Wan Z, Zhou Z, Liu Y, Lai Y, Luo Y, Peng X, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection. *Scand J Immunol*. 2020;91(5):1–14.
69. Cosmi L, Maggi E, Santarlasci V, Liotta F, Annunziato F. T helper cells plasticity in inflammation. *Cytom Part A*. 2014;85(1):36–42.
70. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* [Internet]. 2015;74(1):5–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011>
71. Ouaguia L, Moral O, Aoudjehane L, Wychowski C, Delhem N, Moralès O, et al. Hepatitis C Virus Improves Human Tregs Suppressive. *Cells* [Internet]. 2019;8(10):1296. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31652598>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6829901>
72. Quarleri JF, Oubiña JR. Hepatitis c virus strategies to evade the specific-T cell response: A possible mission

- favoring its persistence. *Ann Hepatol* [Internet]. 2016;15(1):17–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/16652681.1184193>
73. Moosavy SH, Dvoodian P, Nazarnezhad MA, Nejatizadeh A, Ephtekhar E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electron Physician*. 2017;9(10):5646–56.
 74. Schietroma I, Scheri GC, Pinacchio C, Statzu M, PetruzzIELLO A, Vullo V. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: Pathogenetic Mechanisms and Impact of Direct-Acting Antivirals. *Open Virol J*. 2018;12(1):16–25.
 75. Patra T, Ray R, Ray R. Strategies to Circumvent Host Innate Immune Response by Hepatitis C Virus. *Cells*. 2019;8(3):274.
 76. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to antiinflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5297–311.
 77. Barathan M, Mohamed R, Yong Y, Kannan M, Vadivelu J, Saeidi A, et al. Viral Persistence and Chronicity in Hepatitis C Virus Infection: Role of T-Cell Apoptosis, Senescence and Exhaustion. *Cells*. 2018;7(10):165.
 78. Larrubia JR, Benito-Martínez S, Calvino M, Sanz-de-Villalobos E, Parra-Cid T. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Vol. 14, *World Journal of Gastroenterology*. 2008 [cited 2019 Dec 17]. p. 7149–59. Available from: <http://www.wjgnet.com/>

1007-9327/full/v14/i47/7149.htm

79. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The Inflammasomes: Guardians of the Body. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009 Apr;27(1):229–65. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.021908.132715>
80. Paiva-Oliveira EL, Silva AC, Silva RM, Sevenini LA, Melo HA, Lagrota-Candido JM, et al. Inflamassoma e sua repercussão clínica: revisão da literatura. *Rev Ciências Médicas e Biológicas* [Internet]. 2012 Sep 24;11(1):96. Available from: <https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/6245>
81. Guarda G, Braun M, Staehli F, Tardivel A, Mattmann C, Förster I, et al. Type I Interferon Inhibits Interleukin-1 Production and Inflammasome Activation. *Immunity*. 2011;34(2):213–23.
82. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science* (80-) [Internet]. 2002 Apr 12;296(5566):301–5. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1071059>
83. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143(5):1158–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.008>
84. Chattergoon MA, Latanich R, Quinn J, Winter ME, Buckheit RW, Blankson JN, et al. HIV and HCV Activate the Inflammasome in Monocytes and Macrophages via Endosomal Toll-Like Receptors without Induction of Type 1 Interferon. Paludan SR, editor. *PLoS Pathog* [Internet].

- 2014 May 1;10(5):e1004082. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1004082>
85. Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DTY, Doehle B, Papic N, et al. IL-1 β Production through the NLRP3 Inflammasome by Hepatic Macrophages Links Hepatitis C Virus Infection with Liver Inflammation and Disease. *PLoS Pathog*. 2013;9(4):1–13.
 86. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019 Oct 12;15(10):612–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0277-8>
 87. dos Santos G, Rogel MR, Baker MA, Troken JR, Urich D, Morales-Nebreda L, et al. Vimentin regulates activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Commun* [Internet]. 2015 May 12;6(1):6574. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncomms7574>
 88. Ramadori G, Saile B. Inflammation, damage repair, immune cells, and liver fibrosis: Specific or nonspecific, this is the question. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Sep;127(3):997–1000. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504013496>
 89. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011;25(2):291–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.003>
 90. Fernandes FF, Piedade J, Guimaraes L, Nunes EP, Chaves U, Goldenzon R V., et al. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing

- after sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(12):2187–95.
91. Patel K, Remlinger KS, Walker TG, Leitner P, Lucas JE, Gardner SD, et al. Multiplex Protein Analysis to Determine Fibrosis Stage and Progression in Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;12(12):2113-2120.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.037>
 92. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *RadioGraphics* [Internet]. 2016 Nov;36(7):1987–2006. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2016160042>
 93. Deffieux T, Gennisson JL, Bousquet L, Corouge M, Coscinea S, Amroun D, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol* [Internet]. 2015;62(2):317–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.020>
 94. Mihăilă RG. Liver stiffness in chronic hepatitis C virus infection. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2):85–98.
 95. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 1996 Aug [cited 2019 Dec 19];24(2):289–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510240201>
 96. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ido G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon

- α2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998;352(9138):1426–32.
97. Garcia-Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, Leebeek FWG, Plessier A, Rubbia-Brandt L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179–202.
 98. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 16];20(45):16820–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258552/>
 99. Dolmazashvili E, Abutidze A, Chkhartishvili N, Karchava M, Sharvadze L, Tsertsvadze T. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: Results of hepatology clinic HEPA exper. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(11):1223–30.
 100. Fernandes FF, Piedade J, Guimaraes L, Nunes EP, Chaves U, Goldenzon R V., et al. Effectiveness of direct-acting agents for hepatitis C and liver stiffness changing after sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jun 26;2019:jgh.14707. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.14707>
 101. Poynard T, Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, et al. Age and platelet count: A

- simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* 1997;4(3):199–208.
102. Chrostek L, Przekop D, Gruszevska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019 May 5;2019:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/3646975/>
103. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Bello BD, Filice G, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 28;20(16):4787–96.
104. Gherlan GS. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1595–600.
105. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis & portal hypertension: Imaging, non-invasive markers of fibrosis & liver biopsy [Internet]. Vol. 5, *Gastroenterology Report*. 2017 [cited 2019 Dec 19]. p. 79–89. Available from: <https://academic.oup.com/gastro/article-lookup/doi/10.1093/gastro/gox012>
106. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. *Ultrason Imaging* [Internet]. 1991 Apr 2;13(2):111–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0161-7346\(91\)90079-W](http://dx.doi.org/10.1016/0161-7346(91)90079-W)
107. Schmillevitch J, Mincis R, Mincis R, Mincis D. Atualização tecnológica da elastometria do fígado [Internet]. Vol. 35, *GED - Gastreenterologia Endoscopia*

- Digestiva. 2016 [cited 2019 Dec 19]. p. 36–9. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2016/v35n1/a5598.pdf>
108. Moraes PHDM, Sigrist R, Takahashi MS, Schelini M, Chammas MC. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules: Evolution of a promising diagnostic tool for predicting the risk of malignancy. Vol. 52, Radiologia Brasileira. Colegio Brasileiro de Radiologia; 2019. p. 247–53.
 109. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications [Internet]. Vol. 7, Theranostics. 2017 [cited 2019 Dec 19]. p. 1303–29. Available from: <http://www.thno.org>
 110. da Silva L de CM, de Oliveira JT, Tochetto S, de Oliveira CPMS, Sigrist R, Chammas MC. Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease. Radiol Bras. 2020;53(1):47–55.
 111. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343–50.
 112. Bouchet P, Gennisson J-L, Podda A, Alilet M, Carrié M, Aubry S. Artifacts and Technical Restrictions in 2D Shear Wave Elastography. Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound [Internet]. 2020 Jun 21;41(03):267–77. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0805-1099>

113. Sohail A, Bég OA, Li Z, Celik S. Physics of fractional imaging in biomedicine [Internet]. Vol. 140, Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2018. p. 13–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079610717303115>
114. Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Ito T, Kumada T. Dynamic Evaluation of Liver Fibrosis to Assess the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Who Achieved Sustained Virologic Response. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1208–14.
115. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H. Association Between Sustained Virological and Advanced Hepatic Fibrosis. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2012;308(24):2584–93. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1487498>
116. Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. Systematic review: Current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(12):1276–92.
117. Trivedi HD, Lin SC, Lau DTY. Noninvasive assessment of fibrosis regression in hepatitis c virus sustained virologic responders. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(10):587–95.
118. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Morishita N, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response. *Hepatol Res*. 2019;49(5):570–8.
119. Hill A, Cooke G. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost? *Science* (80-) [Internet]. 2014 Jul

- 11;345(6193):141–2. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1257737>
120. Markova AA, Mihm U, Schlaphoff V, Lunemann S, Filmann N, Bremer B, et al. PEG-IFN Alpha but Not Ribavirin Alters NK Cell Phenotype and Function in Patients with Chronic Hepatitis C. Polyak SJ, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Apr 21;9(4):e94512. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0094512>
 121. Wang XX, Luo BF, Jiang HJ, Cong X, Jin Q, Ma DL, et al. Recovery of natural killer cells is mainly in post-treatment period in chronic hepatitis C patients treated with sofosbuvir plus ledipasvir. World J Gastroenterol. 2018;24(40):4554–64.
 122. Clark VC, Peter JA, Nelson DR. New therapeutic strategies in HCV: Second-generation protease inhibitors [Internet]. Vol. 33, Liver International. 2013 [cited 2019 Dec 16]. p. 80–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12061>
 123. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med. 2013;368(1):34–44.
 124. Jiménez Galán R, Albacete Ramírez Á, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. Vol. 38, Farmacia Hospitalaria. 2014. p. 231–47.
 125. Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals

- for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 Dec 16];58(7):928–36. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu012>
126. Jiménez-Macías FM, Cabanillas-Casafranca M, Maraver-Zamora M, Romero-Herrera G, García-García F, Correia-Varela-Almeida A, et al. Experiencia en práctica clínica real con los nuevos antivirales de acción directa en hepatitis crónica C. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017 Nov 9 [cited 2019 Dec 21];149(9):375–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317302282>
 127. Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(2):461–511. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
 128. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
 129. Iredale JP, Bataller R. Identifying molecular factors that contribute to resolution of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1160–4.
 130. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303–

13.

131. Suda T, Okawa O, Masaoka R, Gyotoku Y, Tokutomi N, Katayama Y, et al. Shear wave elastography in hepatitis C patients before and after antiviral therapy. *World J Hepatol*. 2017;9(1):64–8.
132. D'Ambrosio R, Colombo M. Should surveillance for liver cancer be modified in hepatitis C patients after treatment-related cirrhosis regression? *Liver Int*. 2016;36(6):783–90.
133. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018;67(5):1683–94.
134. Chen Yi Mei SLG, Thompson AJ, Christensen B, Cunningham G, McDonald L, Bell S, et al. Sustained virological response halts fibrosis progression: A long-term follow-up study of people with chronic hepatitis C infection. Liu C-H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Oct 24;12(10):e0185609. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185609>
135. Huang CF, Yeh ML, Huang CI, Liang PC, Lin YH, Lin ZY, et al. Post-treatment fibrotic modifications overwhelm pretreatment liver fibrosis in predicting HCC in CHC patients with curative antivirals. *Hepatol Int* [Internet]. 2018 Nov 13;12(6):544–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-018-9908-4>
136. Piñero F, Mendizabal M, Ridruejo E, Herz Wolff F, Ameigeiras B, Anders M, et al. Treatment with direct-

acting antivirals for HCV decreases but does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019 Jun 1;39(6):1033–43.

137. Forbes SJ, Gupta S, Dhawan A. Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory. *J Hepatol* [Internet]. 2015;62(S1):S157–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.040>

Imagem da capa:

Hepatitis C Online. Natural History of Hepatitis C Infection. Available from: <https://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all>. Apud: Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44:717-34.

