










Efetividade do tratamento com drogas antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C atendidos em um centro de referência no estado do Pará, Brasil, de 2017 a 2019

Effectiveness of treatment with direct-acting antiviral drugs in patients with hepatitis C treated at a referral center in the Pará State, Brazil, from 2017 to 2019

Francisco das Chagas Borges Neto¹, Madson Guilherme Lobato de Souza¹, Inah Camila do Rosário Barata Novaes¹, Vinícius Sousa da Silveira¹, Mayara Pantoja Nunes¹, Gabriel Castelo Branco Melo Miranda², Lizomar de Jesus Maués Pereira Moia³, Maria Sílvia de Brito Barbosa³, Esther Castelo Branco Mello Miranda³

¹ Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

² Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

³ Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Grupo do Fígado, Belém, Pará, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a efetividade e a tolerabilidade do tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta em pacientes portadores de hepatite C crônica, atendidos no Ambulatório de Hepatologia da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, em Belém, estado do Pará, Brasil. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo transversal, realizado com 305 pacientes em tratamento com sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DAC) ou simeprevir (SMV) de maio de 2017 a março de 2019. Foram analisados os prontuários de 250 pacientes que concluíram o tratamento nesse período, dos quais foram avaliados dados demográficos e clínicos. **RESULTADOS:** Observou-se predomínio do gênero masculino (50,40%), idade média de 61,21 anos e procedência de Belém (69,20). A maioria (54,00%) era portador de cirrose, e 40,80% relatou tratamento anterior. O genótipo 1 foi encontrado em 73,60%, e o genótipo 3, em 23,20% dos casos. O esquema de tratamento mais utilizado foi SOF, DAC e ribavirina (RBV) por 12 semanas. A taxa de resposta virológica sustentada (RVS) geral encontrada foi de 97,2%. Os não respondedores eram quatro do genótipo 3 e três do genótipo 1, sendo utilizados três esquemas com SOF+DAC+RBV por 12 semanas; dois esquemas com SOF+DAC por 12 semanas; um esquema com SOF+DAC por 24 semanas; e um esquema com SOF+SMV por 12 semanas. **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo mostraram uma população predominantemente urbana, masculina, a maioria de cirróticos, com predomínio do genótipo 1. Ressalta-se a boa tolerância e a elevada efetividade dos novos antivirais de ação direta, com uma taxa global de RVS de 97,2%.

Palavras-chave: Hepatite C Crônica; Antivirais; Sofosbuvir; Simeprevir; Ribavirina; Combinação de Medicamentos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and tolerability of treating hepatitis C with direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C treated at the Hepatology Outpatient Clinic of Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, in Belém, Pará State, Brazil. **MATERIALS AND METHODS:** Cross-sectional study with 305 patients treated with sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) or simeprevir (SMV) from May 2017 to March 2019. The medical records of 250 patients who completed treatment during this period were analyzed, of which demographic and clinical data were evaluated. **RESULTS:** There was a predominance of males (50.40%), mean age of 61.21 years old and from Belém (69.20). Most of them (54.00%) had cirrhosis, and 40.80% reported previous treatment. Genotype 1 was found in 73.60%, and genotype 3 in 23.20% of cases. The standard treatment regimen was SOF, DCV and ribavirin (RBV) for 12 weeks. The rate of sustained virologic response (SVR) was 97.2%. Four non-responders from genotype 3 and three from genotype 1, using three schemes with SOF+DCV+RBV for 12 weeks; two regimens with SOF+DCV for 12 weeks; a SOF+DCV regimen for 24 weeks; and a regimen with SOF+SMV for 12 weeks. **CONCLUSION:** The results of this study showed a predominantly urban population, most of them were men and cirrhotic, with a predominance of genotype 1. It is important to notice the good tolerance and high effectiveness of the new direct-acting antivirals with an overall SVR rate of 97.2%.

Keywords: Chronic Hepatitis C; Antivirals; Sofosbuvir; Simeprevir; Ribavirin; Combination of Drugs.

Correspondência / Correspondence:

Francisco das Chagas Borges Neto
Universidade do Estado do Pará
Rua do Una, 156. Bairro: Telégrafo. CEP: 66050-540 – Belém, Pará, Brasil – Tel.: +55 (91) 98867-1261
E-mail: fco.borges@gmail.com

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) constitui, a nível mundial, um grave problema de saúde pública. Globalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 71 milhões de pessoas vivam com a forma crônica da infecção pelo VHC (prevalência global de 1%), e que surjam 1,75 milhões de novos casos anualmente¹.

No Brasil, 359.673 casos foram notificados entre 1999 e 2018. Na análise da distribuição dos casos por regiões, 63,1% ocorreram no Sudeste, 25,2% no Sul, 6,1% no Nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte. O estado do Pará ficou em terceiro lugar entre os estados da Região Norte, com 2.659 casos confirmados no período citado².

A taxa de cronificação da doença, considerada como a permanência da infecção por um período igual ou superior a seis meses, é alta, em torno de 50–80%. A forma crônica pode ocasionar graves problemas hepáticos, como a evolução para estágios avançados de fibrose e cirrose, em aproximadamente 20% dos casos, e câncer hepático, complicações que aumentam a possibilidade de óbito³. Por esse motivo, o tratamento deve ser recomendado para todo paciente diagnosticado.

O tratamento da hepatite C passou por diversos estágios até alcançar os moldes atuais. Anteriormente, preconizava-se o uso do interferon- α , da ribavirina e do interferon peguilado em diversos esquemas, a depender do genótipo do vírus⁴. Tais esquemas terapêuticos tinham longa duração, ocasionavam diversos eventos adversos de difícil tolerância, como fadiga, depressão e exacerbação de doenças autoimunes, e apresentavam baixa eficácia, com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em torno de 50%⁵. A partir de 2011, ensaios clínicos demonstraram que a associação com agentes antivirais de ação direta eram uma estratégia eficaz para o tratamento, aumentando ligeiramente a taxa de RVS. Dessa forma, o boceprevir e o telaprevir foram opções incorporadas ao tratamento da hepatite C, em associação com a ribavirina e o interferon peguilado, formando um esquema tríptico que, no entanto, continuava apresentando efeitos indesejáveis⁶. A partir de 2014, uma segunda geração de antivirais de ação direta passou a ser utilizada, tendo como representantes o sofosbuvir, o daclatasvir e o simeprevir, o que representou um marco importante no tratamento da hepatite C, pois esses novos fármacos apresentavam taxas de RVS em torno de 90% e possibilitavam uma terapia sem a necessidade de utilização do interferon, dessa forma, reduzindo drasticamente os eventos adversos antes encontrados, simplificando o tratamento e encurtando sua duração^{5,7}.

No Brasil, desde 2015, o Ministério da Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções, preconiza o uso dos novos agentes antivirais de ação direta. Os fármacos incorporados foram o sofosbuvir, o simeprevir e o daclatasvir⁸. Posteriormente, novos PCDT incluíram novos fármacos ao arsenal terapêutico e removeram outros. Atualmente, os fármacos propostos pelo PCDT

2019⁹ são: daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, elbasvir, glecaprevir e velpatasvir.

A eficácia dos novos fármacos foi comprovada por ensaios clínicos realizados em populações e locais variados em todo o mundo. No entanto, mesmo com experiências de sucesso em diversas localidades, há uma grande necessidade de estudos brasileiros, e particularmente regionais, após a implementação do novo tratamento para a hepatite C pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de pesquisar o impacto e benefício também na população brasileira e, especificamente, amazônica. Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar o impacto do tratamento para a hepatite C, proposto pelo PCDT para hepatite C e coinfecções 2017¹⁰, quanto à taxa de RVS de pacientes com hepatite C crônica, atendidos no Ambulatório de Hepatologia da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), referência do tratamento no estado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo transversal, foram coletados dados a partir de 305 prontuários de pacientes com hepatite C crônica, atendidos no Ambulatório de Hepatologia da FSCMPA, em Belém, entre maio de 2017 e março de 2019. A coleta dos dados observou os preceitos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FSCMPA, sob o parecer nº 2.085.121, em 26 de maio de 2017.

Foram incluídos, na amostra, pacientes maiores de 18 anos de idade que tiveram tratamento completo, entre maio de 2017 e março de 2019, com os agentes sofosbuvir, daclatasvir ou simeprevir, associados ou não a ribavirina, com qualquer genótipo viral, estágio de fibrose ou experiência pregressa com esquemas alternativos. Pacientes com ausência de dados relativos ao seguimento foram excluídos da pesquisa. O regime de tratamento proposto era de responsabilidade do médico assistente vinculado à FSCMPA, de acordo com as drogas disponíveis pelo SUS, segundo o PCDT 2017, não havendo participação dos pesquisadores nessa decisão. Foram avaliados dados demográficos e clínicos, como sexo, idade, procedência por município, grau de fibrose, experiência de tratamento anterior, genótipo e carga viral, esquema de tratamento proposto, presença de eventos adversos e a efetividade do esquema de acordo com a RVS, por meio de protocolo de pesquisa próprio. Em concordância com o PCDT 2017, a RVS foi considerada como ausência de VHC-RNA em exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) na 12^a ou 24^a semana após o término do tratamento medicamentoso. Os exames moleculares PCR via transcriptase reversa (RT-PCR) (VHC-RNA) em tempo real (Abbott[®]) e genotipagem do VHC por técnicas de sequenciamento ou INNO-LiPA[®] foram realizados no Laboratório Central do Pará. O grau de fibrose foi mensurado por meio de biópsia hepática, registrada em prontuário, ou de métodos não invasivos como o escore AST to Platelet Ratio Index (APRI), o escore Fibrosis-4 (FIB-4) e o exame de elastografia hepática FibroScan[®], correlacionados com o escore histológico METAVIR.

As informações obtidas foram organizadas e submetidas à análise estatística por protocolo pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates. Os softwares Microsoft Office Excel 2010 e BioEstat v5.3 foram utilizados para a análise dos dados.

RESULTADOS

Dentre os 305 prontuários, 55 foram excluídos devido à ausência de informações relativas ao seguimento, resultando em uma amostra final de 250 pacientes.

Informações clínicas e demográficas da população estudada, de acordo com o esquema de tratamento proposto, são mostradas na tabela 1. Dentre os 250 pacientes analisados, 126 (50,40%) eram do sexo masculino. A média de idade encontrada foi de 61,21 anos; 155 (62%) tinham idade igual ou superior a 60 anos, 92 (36,80%) possuíam entre 40 e 59 anos

e três (1,20%) tinham menos de 40 anos. A maioria, 173 (69,20%), era residente em Belém. Quanto aos dados clínicos, 93 (37,20%) tinham carga viral anterior ao tratamento maior que 800.000 UI/mL; 175 (70,00%) receberam tratamento com sofosbuvir e daclatasvir, 69 (27,60%) com sofosbuvir e simeprevir e seis (2,40%) com outros esquemas. O genótipo 1 foi o mais frequente (73,60%), seguido do genótipo 3 (23,20%) e do genótipo 2 (3,20%). Do total de pacientes analisados, 102 (40,80%) tiveram alguma experiência anterior de tratamento e 135 (54,00%) eram portadores de cirrose hepática. A ribavirina foi adicionada em 121 (48,40%) casos; e 212 (84,80%) pacientes tiveram duração do tratamento de 12 semanas. A taxa de RVS geral encontrada foi de 97,20%, havendo falha terapêutica em apenas sete (2,80%) casos. Eventos adversos foram relatados por 54 (21,60%) indivíduos.

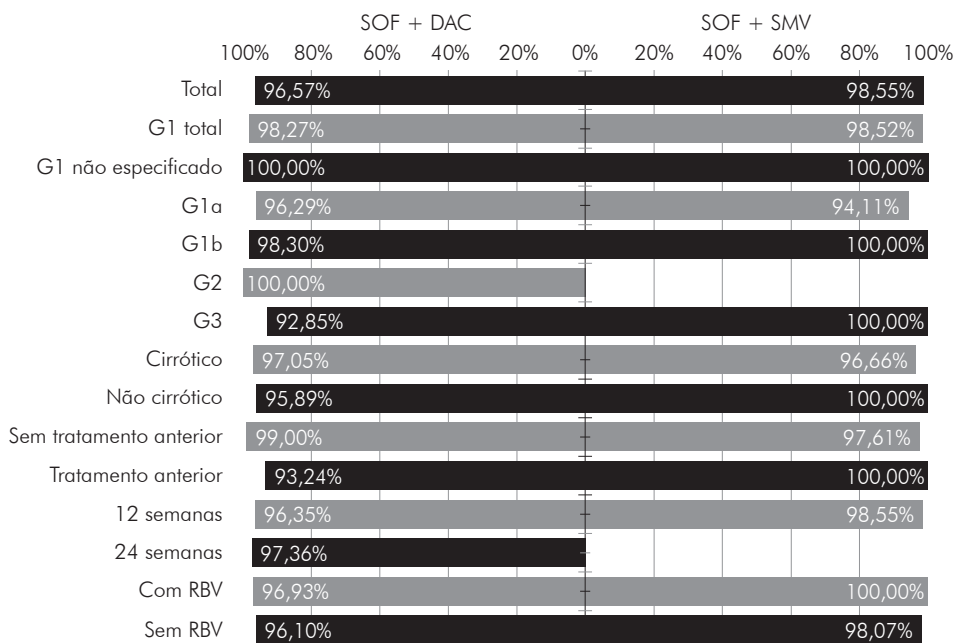
Tabela 1 – Características clínicas e demográficas, por esquema de tratamento, de pacientes com hepatite C crônica tratados com agentes antivirais de ação direta na FSCMPA em Belém, estado do Pará, Brasil, entre maio de 2017 e março de 2019

Variáveis	SOF+DAC±RBV		SOF+SMV±RBV		Outros		Total		p-valor*
	Média	Mín.–máx.	Média	Mín.–máx.	Média	Mín.–máx.	Média	Mín.–máx.	
Idade	61,55	38–81	60,21	30–76	62,66	48–73	61,21	30–81	0,559000
	N = 175	%	N = 69	%	N = 6	%	N = 250	%	
Sexo									
Masculino	91	52,00	35	50,72	3	50,00	126	50,40	0,857519
Feminino	84	48,00	34	49,28	3	50,00	124	49,60	
Genótipo									
1 total	116	66,29	68	98,55	–	–	184	73,60	< 0,00001
1 não especificado	30	25,86	12	17,65	–	–	42	22,83	0,963072
1a	27	23,28	17	25,00	–	–	44	23,91	0,091977
1b	59	50,86	39	57,35	–	–	98	53,26	0,001065
2	3	1,71	–	–	5	83,33	8	3,20	NA
3	56	32,00	1	1,45	1	16,67	58	23,20	0,000001
Carga viral (UI/mL)									
< 800.000	105	60,00	49	71,01	3	50,00	157	62,80	0,108294
≥ 800.000	70	40,00	20	28,99	3	50,00	93	37,20	
Tratamento anterior									
Sim	74	42,29	27	39,13	1	16,67	102	40,80	0,652236
Não	101	57,71	42	60,87	5	83,33	148	59,20	
Fibrose									
F0–F3	73	41,71	39	56,52	3	50,00	115	46,00	0,036585
F4	102	58,29	30	43,48	3	50,00	135	54,00	
Duração do tratamento									
12 semanas	137	78,29	69	100,00	6	100,00	212	84,80	NA
24 semanas	38	21,71	–	–	–	–	38	15,20	
Adição de RBV									
Sim	98	56,00	17	24,64	6	100,00	121	48,40	0,000010
Não	77	44,00	52	75,36	–	–	129	51,60	
RVS									
Sim	169	96,57	68	98,55	6	100,00	243	97,20	0,683030
Não	6	3,43	1	1,45	–	–	7	2,80	
Eventos adversos									
Sim	38	21,71	15	21,74	1	16,67	54	21,60	0,996618
Não	137	78,29	54	78,26	5	83,33	196	78,40	
Cidade									
Belém							173	69,20	
Outros							77	30,80	

SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; NA: não se aplica; RVS: resposta virológica sustentada. *Comparação entre SOF + DAC ± RBV e SOF + SMV ± RBV. Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

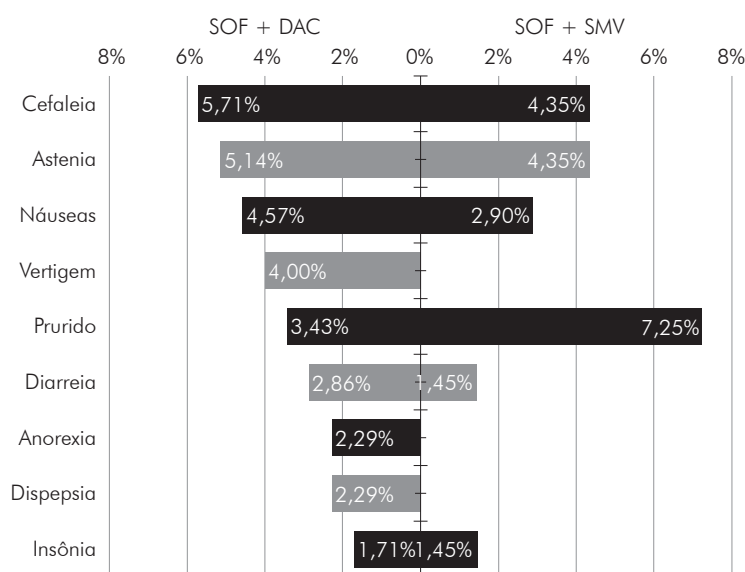
Os pacientes que receberam tratamento com sofosbuvir e daclatasvir, em sua maioria, apresentavam infecção pelo genótipo 1 (66,29%) e pelo genótipo 3 (32,00%); 102 (58,29%) eram portadores de cirrose hepática; e 74 (42,29%) experimentaram outros tratamentos anteriormente. Informações sobre a taxa de RVS total e categorizada por algumas características clínicas desse grupo de pacientes podem ser encontradas na figura 1. A taxa de RVS

total encontrada nesse subgrupo foi de 96,57%. Esse esquema demonstrou uma ligeira superioridade na taxa de RVS para pacientes com genótipo 1 (98,27%), em comparação aos pacientes com genótipo 3 (92,85%); porém, tal diferença não demonstrou relevância estatística ($p > 0,05$). Todos os pacientes com o genótipo 2 apresentaram RVS. A frequência de efeitos adversos foi de 21,71%, sendo os principais mostrados na figura 2.



* Total e de acordo com as características clínicas dos pacientes. SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; SMV: simeprevir; G1: genótipo 1; G2: genótipo 2; G3: genótipo 3; RBV: ribavirina.

Figura 1 – Taxas de RVS, por esquema de tratamento, de pacientes com hepatite C crônica tratados com agentes antivirais de ação direta na FSCMPA em Belém, estado do Pará, Brasil, entre maio de 2017 e março de 2019*



SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; SMV: simeprevir.

Figura 2 – Frequência de eventos adversos, por esquema de tratamento, de pacientes com hepatite C crônica tratados com agentes antivirais de ação direta na FSCMPA em Belém, estado do Pará, Brasil, entre maio de 2017 e março de 2019

Os pacientes que receberam tratamento com sofosbuvir e simeprevir estavam infectados em quase sua totalidade pelo genótipo 1 (98,55%), havendo apenas um paciente infectado pelo genótipo 3 e nenhum com o genótipo 2; 30 (43,48%) eram portadores de cirrose hepática; e 27 (39,13%) experimentaram algum tratamento anteriormente. Informações sobre a taxa de RVS total e categorizada por características clínicas desse grupo de pacientes podem ser encontradas na figura 1. A taxa de RVS total encontrada nesse subgrupo foi de 98,55%, ligeiramente maior que a taxa para os que receberam sofosbuvir e daclatasvir; no entanto, sem significância estatística ($p > 0,05$). A frequência de efeitos adversos nesse esquema foi de 21,74%, muito semelhante à encontrada no grupo que recebeu sofosbuvir e daclatasvir. Os mais frequentes foram cefaleia, astenia e prurido, como mostra a figura 2.

Um total de seis pacientes recebeu esquemas alternativos, sendo cinco deles com sofosbuvir e ribavirina, todos infectados pelo genótipo 2, e um com sofosbuvir, interferon peguilado e ribavirina, infectado pelo genótipo 3. Todos apresentaram RVS. Informações clínicas sobre esse subgrupo podem ser encontradas na tabela 2.

Neste estudo, foram encontrados sete pacientes não respondedores, sendo, em sua maioria, mulheres (71,43%), com idade média de 62 anos, infectados pelo genótipo 3 (57,14%), pacientes portadores de cirrose (57,14%), com tratamento com duração de 12 semanas (85,71%). A taxa de RVS no genótipo 3 foi a menor entre todos (93,10%). Outras características clínicas e demográficas acerca desses pacientes são mostradas no quadro 1 e na tabela 3.

Análises estatísticas foram realizadas para buscar possíveis associações entre características clínicas e a existência de RVS. As variáveis analisadas foram sexo, idade maior ou menor que 60 anos, genótipo, existência de tratamento anterior, cirrose, tempo de tratamento entre 12 e 24 semanas, esquema de tratamento com sofosbuvir e daclatasvir ou sofosbuvir e simeprevir, carga viral maior ou menor que 800.000 UI/mL e adição de ribavirina. Nenhuma associação demonstrou significância estatística ($p > 0,05$). Detalhes acerca dessas análises podem ser vistos na figura 3.

DISCUSSÃO

Os antivirais de ação direta de segunda geração demonstraram alta efetividade na população em tratamento na FSCMPA, com uma taxa geral de RVS de 97,20%. Esse resultado está em concordância com estudos internacionais, como o COSMOS¹¹ e o OPTIMIST-1¹², e também aqueles realizados a nível nacional e em diversas regiões do Brasil. Na Região Sul, estudos realizados por Ferreira et al.¹³, Holzmann et al.¹⁴ e Molinar et al.¹⁵ encontraram taxas de RVS de 91,60%, 93,40% e 94,20% nos estados do Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, respectivamente. Na Região Nordeste, Rolim et al.¹⁶ encontraram um percentual de 95% na cidade de Fortaleza, estado do Ceará. Na Região Sudeste, Azevedo¹⁷ constatou um percentual de 96,30% na cidade do Rio de Janeiro. Um estudo de abrangência nacional realizado por Cheinquer et al.¹⁸, no qual foram avaliados pacientes de várias cidades, mostrou a mesma tendência, com taxas de RVS variando entre 88% e 97%, a depender do genótipo do vírus. Todos esses dados ratificam a efetividade dessas drogas.

Tabela 2 – Taxas de resposta virológica sustentada e características clínicas de pacientes que receberam esquemas alternativos para hepatite C crônica na FSCMPA em Belém, estado do Pará, Brasil, entre maio de 2017 e março de 2019

Esquema proposto	SOF+INF+RBV	SOF+RBV
Número de pacientes	1	5
Duração em semanas	12 (100,00%)	12 (100,00%)
Genótipo	3 (100,00%)	2 (100,00%)
Cirrose (%)	100,00%	80,00%
Tratamento anterior (%)	100,00%	–
RVS (%)	100,00%	100,00%

SOF: sofosbuvir; INF: interferon alfa; RBV: ribavirina; RVS: resposta virológica sustentada. Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

Sexo	Idade	Tratamento anterior	Fibrose	Genótipo	Esquema proposto	Duração	Carga viral pré-tratamento
F	56	PEG+RBV	F4	3	SOF+DAC	12 semanas	7.313.026
M	57	Sem tratamento anterior	F1	3	SOF+DAC+RBV	12 semanas	1.591.431
F	59	Sem tratamento anterior	F4	1a	SOF+SMV	12 semanas	2.108.187
F	62	INF+RBV	F2	1a	SOF+DAC	24 semanas	4.859
F	63	INF+RBV	F4	3	SOF+DAC+RBV	12 semanas	578.306
M	67	INF+RBV	F1	3	SOF+DAC	12 semanas	2.049.930
F	75	PEG+RBV	F4	1b	SOF+DAC+RBV	12 semanas	175.540

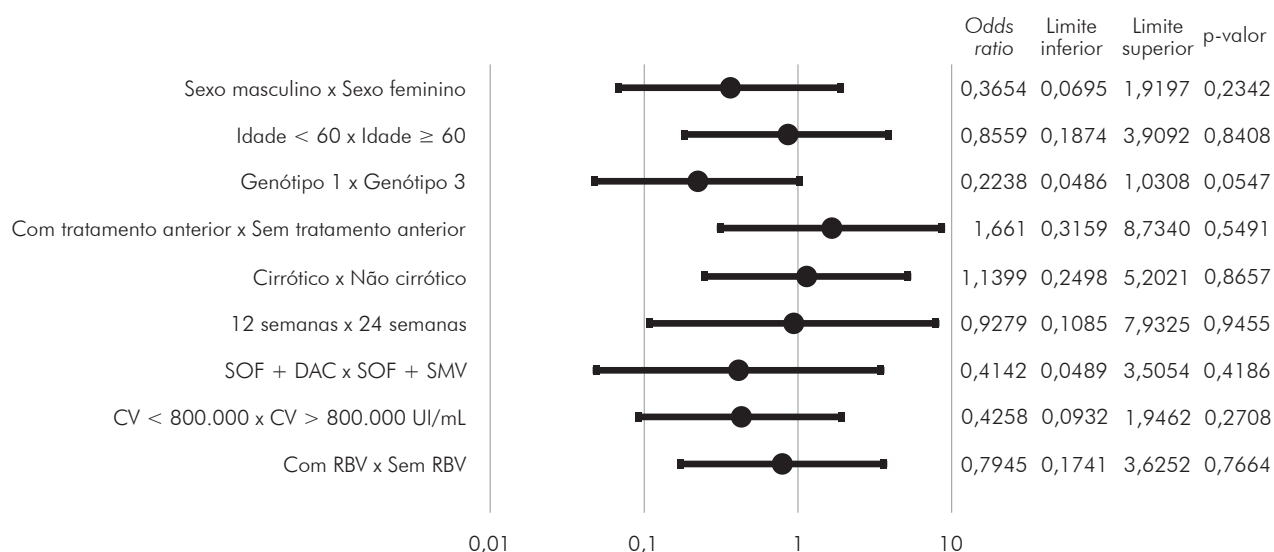
F: feminino; M: masculino; PEG: interferon peguilado; RBV: ribavirina; SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; SMV: simeprevir; INF: interferon alfa.

Quadro 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes não respondedores aos agentes antivirais de ação direta na FSCMPA em Belém, estado do Pará, Brasil, entre maio de 2017 e março de 2019

Tabela 3 – Características clínicas e demográficas de pacientes não respondedores aos agentes antivirais de ação direta na Fundação Santa Casa de Misericórdia em Belém, Pará, entre maio de 2017 e março de 2019, por esquema de tratamento

Variáveis	SOF + DAC ± RBV		SOF + SMV ± RBV		Total	
	Média	Mín.–máx.	Média	Mín.–máx.	Média	Mín.–máx.
Idade	63,33	56–75	59	59	62,71	56–75
	N = 6	%	N = 1	%	N = 7	%
Sexo						
Masculino	2	33,33	–	–	2	28,57
Feminino	4	66,67	1	100,00	5	71,43
Genótipo						
1 total	2	33,33	1	100,00	3	42,86
1a	1	50,00	1	100,00	2	66,67
1b	1	50,00	–	–	1	33,33
2	–	–	–	–	–	–
3	4	66,67	–	–	4	57,14
Carga viral (UI/mL)						
< 800.000	3	50,00	–	–	3	42,86
≥ 800.000	3	50,00	1	100,00	4	57,14
Tratamento anterior						
Sim	5	83,33	–	–	5	71,43
Não	1	16,67	1	100,00	2	28,57
Fibrose						
F0–F3	3	50,00	–	–	3	42,86
F4	3	50,00	1	100,00	4	57,14
Duração do tratamento						
12 semanas	5	83,33	1	100,00	6	85,71
24 semanas	1	16,66	–	–	1	14,29
Adição de RBV						
Sim	3	50,00	–	–	3	42,86
Não	3	50,00	1	100,00	4	57,14

SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir. Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.



SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; SMV: simeprevir; CV: carga viral; RBV: ribavirina.

Figura 3 – Análise estatística de possíveis preditores de RVS de pacientes com hepatite C crônica tratados com agentes antivirais de ação direta na FSCMPA em Belém, estado do Pará, Brasil, entre maio de 2017 e março de 2019

A população estudada também mostrou características clínicas e demográficas semelhantes às das populações analisadas em outros estudos, como os estudos nacionais citados anteriormente^{13,14,15,16,17,18}, mostrando uma população predominantemente masculina, idosa, urbana, com elevado percentual de cirróticos e pacientes experimentados com tratamentos anteriores.

No que diz respeito ao genótipo, a maior prevalência correspondeu ao genótipo 1 (73,60%), seguido pelo genótipo 3 (23,20%), em acordo com a prevalência desses genótipos a nível nacional¹⁹. A infecção pelo genótipo 3 tem sido considerada de difícil tratamento, principalmente quando associada a cirrose, com menores taxas de RVS, demonstradas em estudos internacionais, como FISSION²⁰, POSITRON²¹ e ALLY-3²². Na presente análise, quatro dos sete pacientes não respondedores estavam infectados pelo genótipo 3, e apenas dois desses pacientes eram cirróticos. A taxa de RVS no genótipo 3 foi a menor entre todos (93,10%). No entanto, o número reduzido de pacientes neste estudo dificulta a análise.

É importante ressaltar que a maioria dos pacientes (54,00%) eram portadores de cirrose hepática. Possivelmente, esses achados estão associados à dificuldade em diagnosticar a hepatite C nos estágios iniciais devido ao seu caráter majoritariamente assintomático, e também pela baixa eficácia e tolerabilidade dos tratamentos com interferon utilizados anteriormente. Na presente amostra, 40,80% dos pacientes já haviam experimentado, sem sucesso, alguma dessas modalidades de tratamento.

Os principais eventos adversos encontrados em pacientes que receberam sofosbuvir e daclatasvir foram cefaleia (5,71%), astenia (5,14%) e náuseas (4,57%). Resultado semelhante foi encontrado nos estudos realizados por Sulkowski et al.²³ e Medeiros et al.²⁴ com pacientes que receberam o mesmo esquema de tratamento, havendo demonstrado, com maior frequência, os mesmos eventos adversos citados. Nos pacientes que receberam sofosbuvir e simeprevir, o efeito adverso mais frequente foi o prurido (7,25%), seguido dos demais já referidos. Tais resultados confirmam a boa tolerabilidade dos antivirais de ação direta e reduzida frequência de eventos adversos.

No que tange à adição de ribavirina ao esquema terapêutico, essa não pareceu ser um fator importante no alcance de RVS, havendo pouca diferença proporcional nas taxas de RVS tanto no grupo que recebeu sofosbuvir e daclatasvir (96,93% vs. 96,10%) quanto no que recebeu sofosbuvir e simeprevir (100,00% vs. 98,07%).

É importante notar que, dentre os pacientes que receberam sofosbuvir e simeprevir, um deles era infectado pelo genótipo 3, e, para esse genótipo, nos termos do PCDT 2017 (vigente à época do início da pesquisa) o simeprevir não era recomendado, demonstrando possível falha na assistência. Ainda assim, o paciente em questão apresentou RVS, não resultando em prejuízo. Além

disso, desde fevereiro de 2019, o simeprevir deixou de ser recomendado pelo PCDT do Ministério da Saúde⁹ e foi excluído do arsenal farmacológico do SUS devido à introdução de novas alternativas terapêuticas de maior efetividade, como o glecaprevir/pibrentasvir e o velpatasvir/sofosbuvir, por exemplo, que são considerados esquemas pangênótipicos por tratarem todos os genótipos do VHC, enquanto o simeprevir era indicado apenas para pacientes monoinfectados com genótipo 1 do VHC, sem cirrose ou com cirrose Child-A²⁵.

A hepatite C crônica persiste ainda como uma das principais causas de cirrose e de transplante hepático em adultos na maioria dos países^{26,27}. Frente a esse cenário, a OMS adotou como alvo eliminar o VHC até 2030²⁸. Dessa forma, é importante que sejam voltadas atenções à prevenção da doença bem como ao diagnóstico e tratamento precoces, evitando-se complicações decorrentes da infecção crônica pelo VHC. A adoção de antivirais de ação direta de última geração no Brasil poderia corroborar com a meta de eliminação do vírus, bem como aumentar o número de pacientes tratados por não especialistas, ampliando assim o acesso ao tratamento²⁹.

As limitações do presente estudo podem ser algum viés de seleção devido à impossibilidade de avaliar todos os pacientes tratados com antivirais de ação direta no período da coleta de dados, em decorrência da falta de informações de seguimento (desfecho) de muitos pacientes, os quais tiveram de ser excluídos da amostra final, impossibilitando identificar, com precisão, o número de pacientes respondedores e não respondedores ao novo tratamento.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo observacional, em uma amostra de pacientes cronicamente infectados pelo VHC no estado do Pará, mostrou que os antivirais de ação direta de segunda geração (daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir) apresentaram elevada taxa de RVS, refletindo excelente efetividade e tolerabilidade em plena concordância com estudos prévios realizados em outros países e outras regiões do Brasil.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses na execução da pesquisa.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

FCBN e MGLS foram idealizadores do estudo, responsáveis pela coleta de dados e redação do manuscrito. ICRBN contribuiu com coleta de dados, elaboração do projeto inicial e revisão final do texto. VSS, MPN, GCBMM, LJMPM e MSBB contribuíram com coleta de dados e revisão final do texto. ECBMM contribuiu com orientação acadêmica, por meio da escolha do desenho do estudo, revisão de literatura, análise e interpretação estatística, análise da redação e revisão final do texto.



REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Hepatitis C: fact sheets. Geneva: World Health Organization; 2019.
- 2 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites virais 2019. *Bol Epidemiol.* 2019 jul;50(17):1-71.
- 3 Li HC, Lo SY. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol.* 2015 Jun;7(10):1377-89.
- 4 Coelho ME. Progressos terapêuticos na hepatite C [dissertação]. Porto (PT): Universidade do Porto, Faculdade de Medicina; 2015.
- 5 Mello CEB. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C: novas perspectivas. *J Bras Med.* 2014 jan-fev;102(1):23-32.
- 6 Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol.* 2014 Jul;37(3):263-76.
- 7 Islam MMSU, Sarker MN, Rahman M, Uddin MR, Rahman ATMA, Biswas G. Management of hepatitis C virus infection – new era has been started. *Faridpur Med Coll J.* 2014 Jul;9(2):92-7.
- 8 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- 9 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- 10 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 11 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014 Nov;384(9956):1756-65.
- 12 Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology.* 2016 Aug;64(2):370-80.
- 13 Ferreira VL, Borba HHL, Wiens A, Pedroso MLA, Radunz VFC, Ivantes CAP, et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2018 May-Jun;22(3):186-92.
- 14 Holzmann I, Tovo CV, Minmé R, Leal MP, Kliemann MP, Ubirajara C, et al. Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2018 Jul-Aug;22(4):317-22.
- 15 Molinar E, Oliveira JV, Biff MM, Bez PR. Perfil epidemiológico e resposta virológica sustentada de pacientes com hepatite C crônica em resposta ao tratamento com os novos antivirais de ação direta em dois serviços de referência do extremo sul catarinense. *Arq Catarin Med.* 2019 jan-mar;48(1):10-21.
- 16 Rolim FE, Braga LLBC, Lima JMC, Mello FSF, Pinho CS, Hyppolito EB. Hepatite crônica pelo vírus C: avaliação da resposta virológica ao tratamento com os novos antivirais de ação direta. *Rev Med UFC.* 2018 dez;58(4):8-12.
- 17 Azevedo DAF. Tratamento de hepatite C crônica com drogas antivirais de ação direta de segunda geração: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir – resposta virológica sustentada no ambulatório de doenças do fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; 2018.
- 18 Cheinquer H, Coelho HS, Aires RS, Quintela ED, Lobato C, Medeiros Filho JE, et al. New direct action antivirals containing regimens to treat patients with hepatitis C chronic infection: first results from a national real-world registry of the Brazilian Hepatology Society. *J Hepatol.* 2017;66(1 Suppl):S508.
- 19 Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Jan;8(1):41-9.
- 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.* 2013 May;368(20):1878-87.
- 21 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013 May;368(20):1867-77.
- 22 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015 Jan;61(4):1127-35.

- 23 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan;370(3):211-21.
- 24 Medeiros T, Salviato CM, do Rosário NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J Clin Pharm*. 2017 Oct;39(6):1304-11.
- 25 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Simeprevir para o tratamento da hepatite C. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Relatório de recomendação, n.º 428.
- 26 World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
- 27 World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- 28 World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Dez 11]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>.
- 29 Cohn J, Roberts T, Amorosa V, Lemoine M, Hill A. Simplified diagnostic monitoring for hepatitis C, in the new era of direct-acting antiviral treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Sep;10(5):369-73.

Recebido em / Received: 23/8/2019
Aceito em / Accepted: 8/6/2020

Como citar este artigo / How to cite this article:

Borges Neto FC, Souza MGL, Novaes ICRB, Silveira VS, Nunes MP, Miranda GCBM, et al. Efetividade do tratamento com drogas antivirais de ação direta em pacientes com hepatite C atendidos em um centro de referência no estado do Pará, Brasil, de 2017 a 2019. *Rev Pan Amaz Saude*. 2020;11:e202000468. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223202000468>