



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

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.

Daniella Almeida Fernandes Azevedo

RIO DE JANEIRO

2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV**

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.

Daniella Almeida Fernandes Azevedo

Sob a Orientação do Professor:

Carlos Eduardo Brandão-Mello

e Co-orientação da Professora:

Alessandra Mendonça de Almeida Maciel

Dissertação submetida como requisito parcial da obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais.

RIO DE JANEIRO

2018

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

- A994 Azevedo, Daniella Almeida Fernandes
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 / Daniella Almeida Fernandes Azevedo. -- Rio de Janeiro, 2018.
98 f.
- Orientador: Carlos Eduardo Brandão-Mello.
Coorientador: Alessandra Mendonça de Almeida Maciel.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2018.
1. Hepatite C. 2. Antivirais de ação direta. 3. Sofosbuvir. Simeprevir. Daclatasvir. 4. Resposta virológica sustentada. 5. Evento adverso. I. Brandão-Mello, Carlos Eduardo, orient. II. Maciel, Alessandra Mendonça de Almeida, coorient. III. Título.

UNIRIO

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DANIELLA ALMEIDA FERNANDES AZEVEDO

Dissertação submetida como requisito parcial da obtenção do Grau de Mestre em **Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais.**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 24/05/2018.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão-Mello.

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof.^a Márcia Maria Amêndola Pires.

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. Lucas Pereira Jorge Medeiros.

Universidade de Volta Redonda.

Prof.^a Alessandra Mendonça de Almeida Maciel.

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO (Suplente).

Prof. Dr. Cláudio Figueiredo Mendes.

Universidade Estácio de Sá/UNESA (Suplente).

Dedicatória

Ao meu esposo, Paulo Henrique, por todo companheirismo, ajuda e incentivo. Aos meus pais, Marina e José, por todo amor e por acreditarem em mim. Às minhas irmãs, por estarem ao meu lado. Ao professor Carlos Eduardo Brandão-Mello por todo ensinamento e carinho. À Érika, por sua cooperação e amizade nessa trajetória. À Deus por mais uma conquista.

Agradecimentos

Agradeço ao meu esposo, Paulo Henrique, pelo cuidado, auxílio, carinho e ânimo nos momentos que necessitei. Por me ajudar a prosseguir e obter essa conquista.

Aos meus pais, Marina e José, por todo esforço e dedicação para eu seguir minha trajetória profissional, sempre confiando em mim e se alegrando com cada sonho alcançado.

Ao professor Carlos Eduardo Brandão-Mello, grande mestre, agradeço pela confiança e estímulo para iniciar essa jornada que agora termina. Obrigada por toda a paciência e ajuda quanto as dificuldades que tive ao longo do caminho, e por todos os momentos que tive oportunidade de aprender com o senhor.

Agradeço a Érika, uma grande amiga que na gastroenterologia do HUGG encontrei. Sempre alegre, divertida e dedicada. Obrigada pela contribuição neste trabalho.

À minhas irmãs, Elizabeth e Fernanda, minhas amigas e companheiras.

À professora Alessandra Mendonça Maciel, pela sua contribuição na minha formação, além de todo incentivo e orientação para início desse projeto.

À Dra. Márcia Amêndola, Dra. Cibele Franz, Dra. Márcia Lyrio, Dr. Marcus Delfraro e toda equipe da gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, minha admiração e meus agradecimentos.

À Deus, sobretudo, por permitir a realização desse trabalho.

Resumo

Introdução: Em 2015, no Brasil, foram incorporadas ao arsenal terapêutico para hepatite C crônica três agentes antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs), representadas pelo Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. A associação dessas drogas denota grande avanço, pois permitiu alcançar taxas de resposta virológica sustentada (RVS) superiores a 90%, administração exclusivamente oral e mínimos eventos adversos de menor gravidade. Trata-se de estudo de vida real no Brasil que nos permitiu avaliar e demonstrar a eficácia e segurança desses agentes em nosso meio.

Objetivos: 1- Determinar a taxa de RVS e descrever os eventos adversos relacionados à terapia em pacientes com hepatite C crônica tratados com Sofosbuvir, Simeprevir e/ou Daclatasvir no ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). 2- Descrever as características demográficas, epidemiológicas e relacionadas à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e determinar os fatores preditores de resposta aos DAAs. **Materiais e métodos:** Estudo de vida real, com avaliação prospectiva e retrospectiva de prontuários de pacientes mono infectados cronicamente pelo HCV, acompanhados no ambulatório de doenças do Fígado do HUGG, no período entre outubro de 2015 e junho de 2017, sendo analisados dados demográficos (idade e sexo), epidemiológicos, antropométricos, clínicos, laboratoriais, histológicos, virológicos (genotipagem e carga viral) e de segurança. **Resultados:** Dos 171 pacientes estudados, 54% eram do sexo feminino, 63% de cor branca, média de idade de 63 anos ($\pm 9,25$), maioria com IMC ≥ 25 (57,3%). A provável via de infecção foi em 52% histórico de hemotransfusão e 20,5% com via ignorada. A média de carga viral do HCV RNA foi de 1.543.796 UI/ml, sendo 57% com carga viral baixa (<800.000 UI/ml). 56,7% eram previamente experimentados a tratamento com Peg-IFN \pm RBV. 91 % do genótipo 1 e o restante genótipo 3. 68% eram cirróticos, sendo 87% Child-Pugh A. Do total, 161 pacientes tiveram avaliação de resposta na semana 12 pós-tratamento, sendo verificada RVS de 96,3%. A avaliação de RVS por genótipo encontrou: 1b com RVS de 98%; 1a de 93%; e genótipo 3 de 93%. A RVS alcançada em pacientes virgens de tratamento foi de 99% e em experimentados de 95%. Os cirróticos alcançaram 95% de RVS e não cirróticos de 98%. Resposta virológica rápida (RVR) foi considerada fator preditor de RVS. Anemia (35%), fadiga (32%) e cefaleia (16%) foram os principais efeitos colaterais apresentados. **Conclusão:** Nesse estudo de vida real encontramos elevadas taxas de RVS à semelhança da obtida em estudos internacionais. Os eventos adversos mais frequentes foram anemia, fadiga e cefaleia, sendo que nenhum paciente interrompeu a terapia por efeito colateral grave, sendo portanto, drogas com bom perfil de segurança. A RVR foi a única variável associada a RVS.

Palavras-chave: Hepatite C. Antivirais de ação direta. Sofosbuvir. Simeprevir. Daclatasvir. Resposta virológica sustentada. Evento adverso.

Abstract

Introduction: In Brazil, second generation direct acting antiviral agents (DAAs), represented by Sofosbuvir, Simeprevir and Daclatasvir, were incorporated into the therapeutic arsenal for chronic hepatitis C in 2015. The combination of these drugs represented a great advance, since they allowed to achieve rates of sustained virological response (SVR) of more than 90%, exclusively oral administration and minimal adverse events of lower severity. This is a real-life study that allowed us to evaluate and demonstrate the efficacy and safety of these agents in Brazil.

Objectives: 1- To determine the rate of SVR and describe the adverse events related to therapy in patients with chronic hepatitis C treated with Sofosbuvir, Simeprevir and/or Daclatasvir in the Liver Disease Clinic of the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG); 2- Describe the demographic, epidemiological and related characteristics of hepatitis C virus (HCV) infection and determine the predictive factors of response to DAAs.

Materials and methods: Real-life study with prospective and retrospective evaluation of medical records of chronically monoinfected HCV patients, followed at the HUGG Liver Disease outpatient clinic, between October 2015 and June 2017. Demographic, epidemiological, anthropometric, clinical, laboratory, morphological, virological and safety data were analyzed.

Results: Of the 171 patients studied, 54% were female, 63% white, mean age 63 years ($\pm 9,25$), most with BMI ≥ 25 (57,3%). Probable route of infection: 52% with a history of blood transfusion and 20,5% with unknown route. Mean viral load of HCV RNA was 1.543.796 IU/ml, 57% with low viral load (<800.000 IU/ml). 56,7% were experienced to Peg-IFN \pm RBV. 91% of genotype 1 and the remaining genotype 3. 68% were cirrhotic, being 87% Child-Pugh A. Out of 171, 161 patients had a response evaluation at week 12 post-treatment, with SVR of 96,3%. The SVR according to genotype were: 1b with SVR 98%; 1a of 93%; and genotype 3 of 93%. SVR was achieved in 99% of NAIVES patients and 95% of experienced. SVR was achieved by 95% of cirrhotics and 98% of non-cirrhotic. Rapid Virological Response (RVR) at week 4 was considered a predictor of SVR. Anemia (35%), fatigue (32%) and headache (16%) were the main side effects presented.

Conclusion: In this study we found high rates of SVR, similar to those reported by international studies. The most frequent adverse events were anemia, fatigue and headache, with no patient discontinuing therapy due to severe side effects, being the treatment with these drugs with a good safety profile. RVR was the only variable associated with SVR.

Key words: Hepatitis C. Direct acting antivirals. Sofosbuvir. Simeprevir. Daclatasvir. Sustained virological response. Adverse event.

Lista de abreviaturas e siglas empregadas no texto

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpos contra o vírus da hepatite C
APRI	Índice de relação de AST e plaqueta
AST	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
DAAs	Antivirais de ação direta
DCV	Daclatasvir
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FIB4	Fibrosis-4 score
GGT	Gama glutamil transpeptidase
HCV	Vírus da hepatite C
HCV-RNA	Ácido ribonucléico do vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN- α	Interferon- α
IMC	Índice de massa corporal
INR	Razão normalizada internacional
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
Peg-IFN	Interferon peguilhado
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido ribonucleico
RVR	Resposta virológica rápida
RVS	Resposta virológica sustentada
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TAP	Tempo e atividade de protrombina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Avaliação da RVS global dos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG	50
Gráfico 2 - Avaliação da RVS segundo genótipo dos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG	51
Gráfico 3 - Avaliação da RVS segundo histórico de terapia prévia nos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG	52
Gráfico 4 - Avaliação da RVS em cirróticos x não cirróticos com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG	53
Gráfico 5 - Eventos adversos em pacientes tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG	56

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação de Metavir (Bedossa, Pierre)	25
Tabela 2 - Tratamento no genótipo 1a segundo PCDT 2017.....	30
Tabela 3 - Tratamento no genótipo 1b segundo PCDT 2017.....	30
Tabela 4 - Tratamento no genótipo 2 segundo PCDT 2017	31
Tabela 5 - Tratamento no genótipo 3 segundo PCDT 2017	31
Tabela 6 - Tratamento no genótipo 4 segundo PCDT 2017.....	31
Tabela 7 - Tratamento nos genótipos 5 ou 6 segundo PCDT 2017	32
Tabela 8 - Escore de Child-Pugh (Child & Turcotte, 1964).....	41
Tabela 9 - Tratamento no genótipo 1 segundo PCDT 2015.....	42
Tabela 10 - Tratamento no genótipo 2 segundo PCDT 2015.....	43
Tabela 11 - Tratamento no genótipo 3 segundo PCDT 2015.....	43
Tabela 12- Tratamento no genótipo 4 segundo PCDT 2015.....	43
Tabela 13 - Pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG, segundo a idade e o gênero (n=171).....	45
Tabela 14 - Frequências dos fatores de risco em pacientes com HCV em tratamento com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG (n=171).....	46
Tabela 15 - Frequências das comorbidades em pacientes com HCV em tratamento com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG (n=171).....	46
Tabela 16 - Características laboratoriais baseline dos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG.....	47
Tabela 17 - Características laboratoriais na semana 12 pós-tratamento com DAAs, nos pacientes tratados no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG.....	48
Tabela 18 - Análise estatística de fatores preditores de resposta.....	55

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do genoma do HCV	17
---	----

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS	16
2.1	O vírus da hepatite C	16
2.2	Epidemiologia	20
2.3	História Natural e Manifestações clínicas	21
2.4	Estadiamento	23
2.5	Tratamento	25
2.6	Drogas antivirais de ação direta	32
2.6.1	Simeprevir	32
2.6.2	Daclatasvir	33
2.6.3	Sofosbuvir	35
3	OBJETIVOS	37
3.1	Objetivo Primário	37
3.2	Objetivos Secundários	37
4	MATERIAL E MÉTODO	38
4.1	Delineamento do estudo	38
4.2	Casuística	38
4.3	Métodos	39
4.3.1	Variáveis demográficas	39
4.3.2	Variáveis epidemiológicas	39
4.3.3	Variáveis antropométricas	40
4.3.4	Variáveis clínicas	40
4.3.5	Variáveis laboratoriais	40
4.3.6	Variáveis virológicas	41
4.3.7	Variáveis histológicas	42

4.3.8 Dados de segurança.....	42
4.4 Protocolo de tratamento	42
4.5 Avaliação estatística.....	44
5 RESULTADOS	45
5.1 Grupo de estudo	45
5.1.1 Dados demográficos	45
5.1.2 Características epidemiológicas.....	45
5.1.3 Características laboratoriais	47
5.1.4 Características da infecção pelo HCV	48
5.1.5 Características histológicas	49
5.2 Avaliação da resposta virológica.....	50
5.3 Preditores de resposta virológica sustentada	53
5.4 Eventos adversos	55
6 DISCUSSÃO	57
7 CONCLUSÕES	64
BIBLIOGRAFIA	65
ANEXO A – Comprovante de Aprovação do Projeto na Plataforma Brasil	71
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	72
ANEXO C – Ficha para Coleta dos Dados	77
ANEXO D – Artigos Publicados no: Arquivos de Gastroenterologia, número 4, suplemento 2017	82
ANEXO E – Abstract	85

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública mundial. É uma importante causa de hepatite crônica (80% dos infectados), além de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), sendo considerada a principal causa de indicação de transplante hepático no mundo (KOHLLI, A. et al., 2014).

Estima-se que existam 71 milhões de pessoas no mundo vivendo com a infecção crônica pelo HCV (*World Health Organization*, 2017).

Após ser identificado em 1989 por CHOO, Q.L. et al (1989), várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada (RVS), que é definida por HCV-RNA indetectável na 24ª semana após o término do tratamento (ASSELAH, T.; MARCELLIN, P., 2013).

Na década de 80, o tratamento que era realizado com Interferon- α (IFN- α) convencional nas doses de 3 milhões UI, três vezes por semana, por período variável de 6 a 12 meses, levava a uma remissão em 10% a 15% dos pacientes (DAVIS, G. et al., 1989). Posteriormente, a associação de IFN- α convencional com Ribavirina (RBV) demonstrou superioridade à monoterapia com IFN- α , com RVS de 35% a 40% (POYNARD, T. et al., 1998; MCHUTCHISON, J. et al., 1998).

Com o advento do Interferon-Peguilado (Peg-IFN), que apresentava maior meia-vida em relação ao convencional, houve aumento nas taxas de RVS, tanto na forma de monoterapia como combinado à RBV, respectivamente 30% e 56% (ZEUZEM, S. et al., 2000; FRIED, M. et al., 2002).

A partir de 2011, a utilização de terapia tripla baseada em inibidores da protease serina NS3/4A de primeira geração (Telaprevir e Boceprevir), associados ao Peg-IFN e RBV, levou a um incremento adicional nas taxas de RVS em mono infectados pelo HCV genótipo 1, atingindo RVS de 60% a 70% em pacientes virgens de tratamento, e 50% a 66% em pacientes tratados previamente (POORDAD, F. et al., 2011; JACOBSON, I. M. et al., 2011; ZEUZEM, S. et al., 2011).

Em 2015, no Brasil, o Ministério da Saúde incorporou 3 novas drogas para o tratamento da hepatite C crônica, conhecidas como antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs), que são representadas pelo Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. O Sofosbuvir (SOF) é um análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase NS5B do HCV; o Simeprevir (SMV) um inibidor de protease NS3/4A de segunda geração; e o Daclatasvir (DCV), um inibidor do complexo de replicação NS5A. Essas novas drogas representaram um avanço, pois estão associadas a maior facilidade posológica, tempo reduzido de tratamento, maior efetividade, e melhor perfil de segurança com menos efeitos colaterais.

Em 2017, o Ministério da Saúde atualizou seu protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções (PCDT), sendo acrescentado ao arsenal terapêutico vigente o Ombitasvir, Veruprevir, Ritonavir e Dasabuvir (3D), com ou sem RBV, para pacientes do genótipo 1. Foram realizadas ainda, mudanças quanto ao regime terapêutico e tempo de tratamento com esquemas contendo Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir.

2 REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 O vírus da hepatite C

Inicialmente denominada de hepatite não-A não-B, o HCV foi identificado apenas em 1989, com a descoberta do seu agente etiológico (CHOO, Q.L. et al., 1989).

É um vírus do gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviridae*. A partícula viral possui cerca de 65 nm, sendo dotada de um envelope lipoproteico, contendo duas lipoproteínas de envelope (E1 e E2), e um nucleocapsídeo proteico, composto pela proteína de capsídeo C, que envolve o genoma viral. O genoma do HCV é constituído por uma única molécula de ácido ribonucleico (RNA) de polaridade positiva que possui aproximadamente 9600 bases (9,6Kb) (MANUAL TÉCNICO PARA DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS, 2015).

O ciclo de vida do HCV se inicia com sua ligação ao receptor específico na superfície do hepatócito e posterior endocitose. O genoma do HCV-RNA serve como um modelo para replicação viral, sendo traduzido em uma poliproteína que será clivada por proteases (ASSELAH, T.; MARCELLIN, P., 2013). Essa poliproteína ao ser clivada origina: as proteínas estruturais, que incluem a proteína do nucleocapsídeo C (core) e duas glicoproteínas do envelope (E1 e E2); e as proteínas não estruturais, que são representadas pelas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B. As proteínas não estruturais e estruturais são separadas pelo peptídeo de membrana p7 (PENIN, F. et al., 2004).

As proteínas não estruturais estão relacionadas funcionalmente com várias etapas do ciclo reprodutivo viral (PENIN, F. et al., 2004). Assim, todas as enzimas do HCV, NS2-3 e NS3-4A polimerase, NS3 helicase, NS5A e NS5B RNA polimerase dependente de RNA, são essenciais para a replicação viral e são alvos para desenvolvimento de terapias (ASSELAH, T.; MARCELLIN, P., 2013).

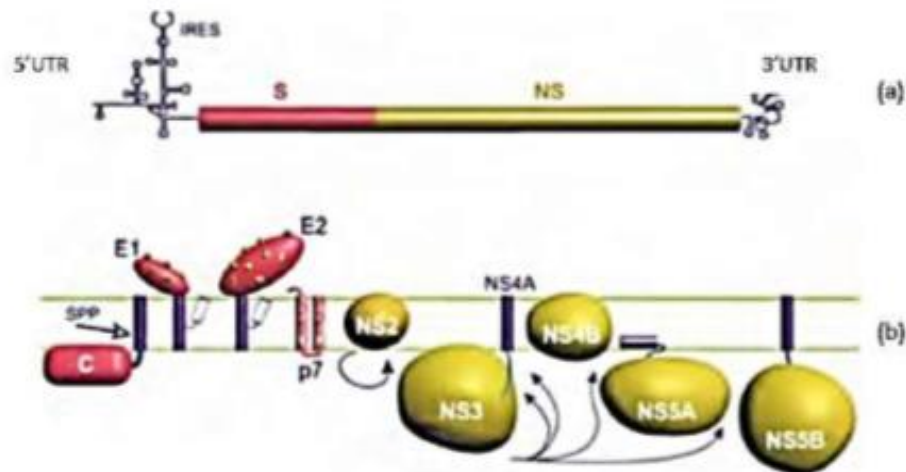


Figura 1 - Representação esquemática do genoma do HCV (a), evidenciando regiões gênicas codificadoras das proteínas estruturais (vermelho) e não estruturais (amarelo), flanqueadas pelas duas regiões não traduzidas (5'UTR com IRES e 3'UTR); (b) poliproteína viral sintetizada com as proteínas core, E1 e E2 (vermelho) e não estruturais (amarelo) (Adaptado de Penin, F. et al, 2004).

Existem 7 genótipos conhecidos, que possuem variabilidade genética entre si de 30% a 35%, sendo denominados de 1 a 7. Cada genótipo pode ser subdividido em subtipos que são identificados por letras (MANUAL TÉCNICO PARA DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS, 2015).

O HCV possui uma variação geográfica quanto ao genótipo (MCOMISH, F. et al., 1994). Os genótipos 1, 2 e 3 são encontrados em todo o mundo (SULKOWSKI, M.S. et al., 2014), sendo estes genótipos (1, 2 e 3) encontrados principalmente no Japão, Europa e Estados Unidos da América, o genótipo 4 no Egito e Zaire, o genótipo 5 na África do Sul, e genótipo 6 na Ásia (MCOMISH, F. et al., 1994). No Brasil há predomínio do genótipo 1, sendo o genótipo 3 o segundo mais frequente.

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado (MANDELL, G.; BENNETT, J.; DOLIN, R., 2009). Em um percentual considerável dos casos a via de infecção não é encontrada ou é desconhecida. São populações de risco para infecção pelo HCV: pessoas que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, usuários de

drogas injetáveis (cocaína, anabolizantes, complexos vitamínicos), drogas inaláveis (cocaína) ou pipadas (crack), pessoas com tatuagem, piercings ou outros tipos de transmissão percutânea (procedimento odontológicos, podologia que não obedecem as normas de biossegurança). Transmissão sexual é pouco frequente, menos de 1% em parceiros estáveis, sendo sua frequência maior em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco, sendo que a coexistências de doenças sexualmente transmissíveis (DST) facilita a transmissão. (MANUAL TÉCNICO PARA DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS, 2015). A presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um facilitador da transmissão sexual (GORGOS, L., 2013). A transmissão vertical é rara, sendo maior em mulheres com carga viral elevada ou coinfectadas com HIV (MANUAL TÉCNICO PARA DIAGNÓSTICO DAS HEPATITES VIRAIS, 2015).

Os métodos para diagnóstico da infecção pelo HCV começaram a ser utilizadas nos bancos de sangue brasileiros em 1993. Antes dessa implementação, para prevenir doenças de transmissão parenteral, o governo proibiu a doação de sangue remunerada a partir de 1988. Até essas medidas serem adotadas, muitas pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C perpetuaram a transmissão do vírus por meio de doações de sangue, compartilhamento de objetos pessoais, seringas e agulhas entre usuários de drogas, e eventualmente por transmissão sexual desprotegida (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2017).

O HCV-RNA é detectado precocemente na infecção (2 semanas), seguido de aparecimento de anticorpos anti-HCV dias a semanas depois (média 6 semanas). A detecção de anticorpos é mais tardia ou não ocorre em imunodeprimidos. A presença de anticorpos anti-HCV na ausência de detecção de HCV-RNA indica infecção resolvida ou tratada (WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M., 2015).

O diagnóstico laboratorial da hepatite C pode ser realizado através de testes rápidos, imunoensaio e testes moleculares. Os testes rápidos determinam de forma qualitativa a presença do anticorpo anti-HCV através de método imunocromatográfico, utilizando antígenos sintéticos e recombinantes imobilizados na

membrana para identificação seletiva do anticorpo anti-HCV em amostra mínima de soro ou sangue. O imunoensaio é o exame sorológico para a detecção de anticorpos anti-HCV. Os anticorpos anti-HCV podem estar negativos na hepatite C aguda e em casos de imunodepressão profunda. O diagnóstico confirmatório da hepatite C se baseia na detecção do HCV-RNA que é feito por método molecular e estão indicados após testes rápidos e de imunoensaios positivos, para confirmação da hepatite C através da detecção de ácidos nucleicos do vírus (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a mensuração do HCV-RNA deve ser realizada por metodologia de PCR em tempo real com limite de detecção menor que 12 UI/ml (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2017).

A genotipagem do HCV utiliza testes moleculares que se baseiam em amplificação do RNA viral, sendo capaz de identificar os genótipos e subgenótipos do vírus (ZEIN, N.N., 2000). Esse teste é recomendado para casos com indicação de tratamento (HCV GUIDANCE: RECOMMENDATIONS FOR TESTING, MANAGING, AND TREATING HEPATITIS C, 2017).

O estadiamento da doença hepática é fundamental, sendo importante para decisão de tratamento. Pode ser estabelecido através da biópsia hepática que é considerada o método padrão-ouro ou através de métodos não invasivos como o Fibrosis-4 score (FIB 4) e o índice de relação de aspartato aminotransferase e plaqueta (APRI) que utilizam dados laboratoriais (alanina aminotransferase - ALT, aspartato aminotransferase - AST e plaquetas), e a elastografia hepática que utiliza tecnologia de ultrassom (GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION, 2014).

Não existe nenhuma vacina contra o HCV, entretanto, a hepatite C crônica é potencialmente curável nos dias de hoje. A maioria dos pacientes que adquirem o vírus (80% a 85%) não consegue eliminar espontaneamente o HCV e evoluem para infecção crônica (WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M., 2015).

2.2 Epidemiologia

Segundo a World Health Organization 2017 (WHO), 1.75 milhões de pessoas adquirem a infecção pelo vírus C a cada ano.

Em 2015, a prevalência global da infecção pelo HCV era de 1%. Porém, diferente das estimativas anteriores, análises mais recentes sobre a prevalência global do HCV indicam que há menos pessoas infectadas pelo vírus. Em 2013, estipulava-se que 184 milhões de pessoas teriam anti-HCV positivo, sendo que desses, 130-150 milhões poderiam ser cronicamente infectados. Dados posteriores de uma revisão sistemática (WHO, 2016) estimou que 115 milhões de pessoas apresentariam anti-HCV positivo e destes, 80 milhões teriam a infecção crônica. Essa menor estimativa pode ser explicada por um declínio da incidência, assim como por uma melhora nos testes sorológicos para diagnóstico da infecção, com menos resultados falso-positivos. Em 2017, a WHO fez mais uma atualização, sendo estimado que 71 milhões de pessoas apresentam hepatite C crônica.

Pereira et al (2013), avaliaram a prevalência de anticorpos anti-HCV nas principais capitais brasileiras no período entre 2005-2009, encontrando um resultado de 1,38%. Porém, segundo dados mais atuais, estima-se que até o ano de 2016, a prevalência de pessoas sororreagentes para anti-HCV seja de aproximadamente 0,7% (1.032.000 pessoas). Desse total, 657.000 seriam virêmicos e necessitariam de tratamento (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018).

Entre 1999 e 2016, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 182.389 casos de hepatite C em território brasileiro. Em relação a distribuição dos casos com anti-HCV e HCV-RNA reagentes por regiões, 64,1% ocorreram na região sudeste, 24,5% no Sul, 5,5% no Nordeste, 3,3% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS, 2017).

Entre os 182.389 casos confirmados de hepatite C, 106.637 (58,5%) ocorreram em indivíduos do gênero masculino e 75.683 (41,5%) no gênero feminino.

Os casos confirmados de hepatite C ocorreram em sua maioria, na faixa etária acima de 60 anos (18,8%). Quando avaliados segundo o sexo, observou-se que entre os homens a maioria dos casos ocorreram em indivíduos com idade entre 45 e 49 anos (16,4%); e entre as mulheres, a maior parte ocorreu naquelas com 60 anos ou mais (24,2%) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS, 2017).

A maior causa de óbito entre as hepatites virais no Brasil é representada pelo HCV e o número de óbitos por ele vem se elevando ao longo dos anos. Um total de 46.314 óbitos relacionados ao vírus ocorreu entre 2000 e 2015 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS, 2017).

Entre o ano de 2015 e 2017, foram disponibilizados cerca de 57 mil tratamentos no território brasileiro com os DAAs, com taxas de cura de 95% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS, 2017).

2.3 História Natural e Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes que adquirem o HCV não conseguem eliminar espontaneamente o vírus e evoluem para infecção crônica em 80-85% dos casos. A história natural da hepatite crônica é marcada por uma evolução silenciosa, pois o desenvolvimento de fibrose ocorre de forma assintomática nos estágios iniciais, fazendo com que o diagnóstico ocorra em fase mais avançada, quando já pode ter desenvolvido cirrose e suas complicações. (WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M., 2015).

Desta forma, o HCV é responsável por quase 1/3 (27%) dos casos de cirrose no mundo e 1/4 (25%) dos casos de CHC (WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M., 2015).

A forma aguda da hepatite C é na maioria das vezes assintomática e anictérica, sendo que destes, apenas 15% a 20% dos pacientes irão clarear espontaneamente o vírus (WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M., 2015). Uma proporção de cerca de 25% de infectados agudamente pelo HCV desenvolverão icterícia (LAVANCHY, D., 2009).

A evolução da hepatite C crônica para cirrose ocorre em décadas. Dez a 20% dos pacientes desenvolvem cirrose ao final de 20-30 anos (MANAGEMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION – REVISED VERSION, 2013).

O risco de desenvolvimento de cirrose é maior nos indivíduos com história de abuso de álcool, naqueles que adquirem a doença em idade avançada, nos obesos, nos coinfetados com HIV, e naqueles com recorrências do HCV após transplante hepático (WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M., 2015). Gênero masculino, resistência insulínica, diabetes tipo 2, imunossupressão por transplante de órgãos sólidos, tabagismo podem aumentar a inflamação e também são considerados cofatores capazes de acelerar o processo de fibrose (MANAGEMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION – REVISED VERSION, 2013).

Alguns pacientes desenvolverão complicações da cirrose ocasionada pelo HCV como: hipertensão porta com o desenvolvimento de varizes de esôfago, hemorragia digestiva alta e insuficiência hepática com ascite, encefalopatia, plaquetopenia, além do CHC.

A taxa anual de descompensação nos cirróticos é estimada em 4%, e a taxa anual de morte nos cirróticos descompensados é de 15% em países desenvolvidos e 30% nos em desenvolvimento (LAVANCHY, D., 2009).

A cirrose é um importante fator de risco para o CHC, sendo esse risco mais elevado em pacientes com hepatite viral crônica. No geral, 1/3 dos cirróticos desenvolverão CHC ao longo de sua vida (SANGIOVANNI, A. et al., 2006). Estudos estimaram que aproximadamente 1-8% dos pacientes com cirrose de diferentes etiologias desenvolvem CHC por ano, sendo esse valor de 3-8% ao ano na cirrose por HCV (IOANNOU, G.N. et al., 2007).

O risco de aparecimento de CHC permanece mesmo após a erradicação do vírus (STEVEN FLAMM, 2017).

Dentre os pacientes com infecção crônica pelo HCV, sintomas extra-hepáticos são relatados em até 74% dos casos (BICHUETTI, D.; OLIVEIRA, A., 2005).

O vírus da hepatite C se associa a inúmeras manifestações extra-hepáticas, que podem levar a pior qualidade de vida e aumento da mortalidade extra-hepática. Dentre as manifestações encontramos: crioglobulinemias, glomerulonefrites, tireoidite autoimune, linfoma não-Hodgkin de células B, porfiria cutânea tarda, líquen plano, síndrome seca, diabetes melitus tipo 2, prurido, poliartrites (STEVEN FLAMM, 2017).

Alterações neurocognitivas podem ocorrer em mais de 50% dos pacientes infectados, podendo se manifestar como fadiga e comprometimento da cognição (SHERMAN, A., SHERMAN, E., 2015). A depressão foi documentada em 28% dos pacientes, podendo ser resultante de alterações de neurotransmissores serotoninérgicos e dopaminérgicos (CACOUB, P. et al., 2016).

A maioria das manifestações neurológicas envolve o sistema nervoso periférico, com relatos de neuropatia periférica, mononeurite múltipla e poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, sendo também quase metade dos casos associados à presença de crioglobulinas. Em relação ao sistema nervoso central, são descritos casos de encefalopatias crônicas evolutivas com sintomas demenciais e manifestações epilépticas, hidrocefalia de pressão normal e doença encefalovascular isquêmica (BICHUETTI, D.; OLIVEIRA, A., 2005).

2.4 Estadiamento

O estadiamento da infecção crônica pelo HCV é importante para a identificação de candidatos ao tratamento. A biópsia tem tradicionalmente sido utilizada para avaliar o grau de fibrose e presença de cirrose nas doenças hepáticas crônicas. Entretanto, é um método invasivo, com possibilidade de erro de amostra e variação interobservador (PATEL, K.; WILDER, J., 2014).

A biópsia fornece dados sobre estadiamento e atividade inflamatória, concomitância de doenças hepáticas e processos metabólicos associados, além de ter valor na avaliação prognóstica e no monitoramento terapêutico. Possui letalidade de 0,03% e morbidades em 1% a 2% dos casos, representada principalmente pela hemorragia. Apresenta como limitações erros de amostragem ligados ao local de coleta e tamanho do fragmento hepático; discordância entre patologistas,

principalmente para os graus intermediários de fibrose. Entretanto, esta continua sendo o padrão-ouro para o estadiamento da hepatite C crônica, mas deixa de ser a primeira opção, podendo ser substituída por métodos não-invasivos na maioria dos pacientes. (CONSENSO SOBRE HEPATITE C DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014).

O FibroScan® (Echosens, França) foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia. É um método não invasivo e indolor. O dispositivo é baseado na elastografia transitória unidimensional, técnica que utiliza ondas elásticas (50Hz) e ultrassons de baixa frequência. O aparelho é composto por uma sonda, um sistema de ultrassom acoplado e uma central eletrônica de processamento de dados. A sonda produz vibrações de leve amplitude e baixa frequência que são transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático, através do qual elas se propagam. Ao mesmo tempo, o sistema de ultrassom emite pulsos que permitem acompanhar e medir a velocidade de propagação das ondas no interior do parênquima. Isto equivale a aproximadamente 1/500 do volume hepático, uma extensão significativamente maior do que a de um fragmento obtido através da biópsia hepática (1/50.000). A velocidade de propagação da onda de ultrassom está diretamente relacionada à elasticidade, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado em quilopascals (kPa), maior o grau de fibrose do parênquima hepático. Os valores do FibroScan® podem variar de 2,5 a 75,0 kPa. O valor final é a mediana das aquisições válidas, que é considerada como representativa da elasticidade hepática. (CARDOSO, A.C.; FIGUEIREDO-MENDES, C.; CARVALHO-FILHO, R.J.)

Algumas condições limitam o método FibroScan® como: examinador com pouca experiência, ALT em níveis cinco vezes acima do limite superior da normalidade, presença de ascite e obesidade que podem diminuir a acurácia do método. (CONSENSO SOBRE HEPATITE C DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2014).

Vários são os sistemas histológicos de estadiamento, sendo um deles a classificação de Metavir que quantifica tanto a fibrose quanto a atividade da doença pela intensidade de lesões necroinflamatórias presentes.

Tabela 1 - Classificação de Metavir (Bedossa, Pierre)

Atividade inflamatória
A0 - Ausente
A1 - Atividade leve
A2 - Atividade moderada
A3 - Atividade intensa
Estágio de fibrose
F0 - Ausente
F1 - Fibrose leve com fibrose portal sem septos
F2 - Fibrose portal com raros septos
F3 - Numerosos septos sem cirrose
F4 - Cirrose

Existem ainda, métodos não invasivos bioquímicos para identificar a fibrose avançada e a cirrose, podendo ser usados para permitir o acesso ao tratamento. Segundo o PCDT, desde 2015, esses métodos podem ser utilizados para indicação terapêutica, preferencialmente em mono infectados pelo HCV, com valores de APRI >1,5 ou FIB 4 >3,25.

Segundo a WHO 2014, sugere-se que o APRI ou FIB4 sejam utilizados para a avaliação da fibrose hepática em vez de outros testes não invasivos que requerem mais recursos como elastografia.

2.5 Tratamento

Desde sua identificação, várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada (ASSELAH, T.; MARCELLIN, P., 2013).

O objetivo primário do tratamento da hepatite C crônica é a cura da infecção, ou seja, alcançar RVS, que é definida por HCV-RNA indetectável 12 ou 24 semanas após completar o tratamento (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016) através de técnica de biologia molecular (PCR quantitativo).

Na década de 80, o tratamento que era realizado com IFN- α convencional nas doses de 3 milhões UI, três vezes por semana, por período variável de 6 a 12 meses, levava a uma remissão em 10% a 15% dos pacientes (DAVIS, G. et al., 1989). Posteriormente, a associação de IFN- α convencional com RBV demonstrou superioridade à monoterapia com IFN- α , com RVS de 35% a 40% (POYNARD, T. et al., 1998; MCHUTCHISON, J. et al., 1998).

Com o advento do Peg-IFN, que apresentava maior meia-vida em relação ao convencional, houve aumento nas taxas de RVS, tanto na forma de monoterapia como combinado à RBV, respectivamente 30% e 56% (ZEUZEM, S. et al., 2000; FRIED, M. et al., 2002).

A associação do Peg-IFN a RBV ainda proporcionava resultados de RVS abaixo dos desejados: cerca de 50% no genótipo 1 e 70% nos genótipos 2 e 3 (MANNNS, M.P. et al., 2001; FRIED, M. et al., 2002).

Apesar da introdução de RBV em terapia combinada com Peg-IFN ter aumentado as taxas de resposta ao tratamento, o verdadeiro aumento se deu com o desenvolvimento de DAAs. A primeira geração de DAAs em combinação com Peg-IFN e RBV mostrou um aumento na RVS, porém acompanhado de vários eventos adversos que impediram pacientes de se beneficiarem da terapia (JAKE LIANG, T.; GHANY, M.G., 2014).

As primeiras DAAs foram incorporadas em 2011 ao arsenal terapêutico do HCV, sendo elas o Telaprevir e o Boceprevir (inibidores da protease serina NS3/4A de primeira geração). Apesar de elevarem as taxas de RVS, estes esquemas se destinavam exclusivamente ao tratamento do genótipo 1, levando ainda a frequentes e, por vezes, graves eventos adversos, e necessitavam da associação ao Peg-IFN e RBV por um período total de 24 a 48 semanas.

A associação de Telaprevir ou Boceprevir ao Peg-IFN e RBV, levou a um incremento adicional nas taxas de RVS em mono infectados pelo HCV genótipo 1, elevando RVS para 60-70% em pacientes virgens de tratamento, e 50-66% em

pacientes tratados previamente (POORDAD, F. et al., 2011; JACOBSON, I. M. et al., 2011; ZEUZEM, S. et al., 2011).

Em 2013, dois DAAs de segunda geração (Sofosbuvir e Simeprevir) foram aprovados e recomendados pela *American Association for The Study of Liver Disease* para o tratamento da hepatite C. Os esquemas preconizados podiam contemplar Peg-IFN e/ou RBV de acordo com genótipo viral. Estes novos DAAs mostraram-se superiores aos de primeira geração, por apresentarem melhora nas taxas de RVS, facilidade posológica, diminuição dos eventos adversos, além de permitirem terapia por menor tempo.

No estudo de fase III Neutrino, foram selecionados 327 pacientes portadores do vírus HCV virgens de tratamento, com genótipos 1, 4, 5 e 6 para receber o Sofosbuvir (400mg uma vez ao dia por via oral) associado a PEG-IFN alfa 2a e RBV por período de 12 semanas. A RVS encontrada foi de 89% nos pacientes genótipo 1, e 97% nos demais. Dos 17% com cirrose, 80% obtiveram RVS (LAWITZ, E. et al., 2013).

No estudo Valence, foi avaliada a RVS em pacientes com HCV genótipo 2 tratados com Sofosbuvir e RBV por 12 semanas, e genótipo 3 tratados com Sofosbuvir e RBV por 24 semanas, sendo encontrado elevadas taxas de RVS: 93% para pacientes genótipo 2; e RVS global de 85% para genótipo 3, sendo maior em pacientes sem cirrose (91%), do que em cirróticos (68%) (ZEUZEM, S. et al., 2014).

O estudo QUEST-1, avaliou a eficácia do Simeprevir associado ao Peg-IFN e RBV em portadores do HCV genótipo 1, e demonstrou RVS na semana 12 pós-tratamento de 80% vs 50% alcançada pelo grupo placebo (PEG-IFN e RBV) (JACOBSON, I. M. et al., 2014).

Esquemas terapêuticos sem o Peg-IFN também foram avaliados. No estudo Cosmos, a associação de Sofosbuvir e Simeprevir com ou sem RBV por 12 a 24 semanas foi analisada em duas coortes de pacientes genótipo 1: a primeira com fibrose leve a moderada (F0 - F2) com resposta nula ao tratamento anterior realizado com Peg-IFN e RBV; e a segunda, em pacientes virgens de tratamento ou com

resposta nula prévia, mas com fibrose avançada F3 ou F4. Na primeira coorte as taxas de RVS foram de 96% e 93%, com e sem RBV, respectivamente. Na segunda coorte, os resultados revelaram taxas de RVS de 100% nos pacientes virgens de tratamento e nulos de resposta sem a RBV; e de 100% nos virgens de tratamento e 93% nos respondedores nulos com RBV (LAWITZ, E. et al., 2014).

O estudo da BMS AI444-040 de SULKOWSKI, M. S. et al. (2014) avaliou a terapia com Daclatasvir e Sofosbuvir em pacientes portadores de hepatite C crônica genótipos 1 tratados previamente com Telaprevir ou Boceprevir ou virgens de tratamento; e genótipos 2 e 3, sem tratamento prévio. Foi encontrado RVS na semana 24 pós-tratamento de 93% em pacientes genótipo 2 e 3, e RVS na semana 12 pós-tratamento de 98% para pacientes genótipo 1. Taxas de RVS na semana 12 pós-tratamento foram similares em subgrupos de acordo com: genótipo viral (1a - 98%; 1b - 100%); genótipo IL28B (CC - 93%; não CC - 98%); raça (brancos - 97%; negro - 96%; outras raças - 90%); inclusão de RBV ao esquema (com RBV - 94%; sem RBV - 98%); falha a terapia prévia com inibidor de protease - 98%. Resistência virológica foi encontrada em 1 paciente, e os principais efeitos colaterais foram fadiga, cefaleia e náusea.

Os dados dos estudos acima demonstram como a introdução dos DAAs de segunda geração representaram um grande avanço terapêutico, com verdadeira superioridade sobre os tratamentos anteriores.

Em 2015, o Ministério da Saúde incorporou três DAAs ao arsenal terapêutico da hepatite C: Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. Através do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções” foram estabelecidos os esquemas de tratamento da hepatite C com os novos DAAs, assim como as indicações e contraindicações ao tratamento.

Em 2017, o Ministério da Saúde fez uma nova atualização do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções”. Algumas indicações terapêuticas do protocolo anterior foram mantidas, porém, foram acrescentados novos esquemas terapêuticos (Viekira Pak® - Dasabuvir, Veruprevir, Ritonavir e Ombitasvir),

atualizadas situações clínicas que necessitaram de ampliação do tempo de tratamento e adicionado esquemas de tratamento para genótipos 5 e 6.

O Viekira Pak® é composto por comprimidos revestidos contendo Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir em combinação em dose fixa e comprimidos revestidos contendo Dasabuvir. O Ombitasvir trata-se de um inibidor de NS5A; o Veruprevir é um inibidor da protease NS3/4^a; o Ritonavir é um potencializador farmacocinético; e o Dasabuvir um inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B.

Pelo novo protocolo do Ministério da Saúde de 2017, esta nova droga está indicada para pacientes mono infectados com HCV genótipo 1a sem cirrose, e para genótipos 1b sem ou com cirrose Child-Pugh A.

A associação Viekira Pak ± RBV, teve sua eficácia e segurança avaliada através do estudo TOPAZ III, um estudo de fase IIIb, no Brasil. Nesse estudo, dos 222 pacientes incluídos, a taxa de RVS 12 global foi de 96,4%. Quando dividido em grupos, o grupo F3 alcançou RVS₁₂ de 97%, e o F4 de 96%. Quanto ao grupo de virgens de tratamento e experimentados, o primeiro teve RVS₁₂ de 96% x 97% do segundo.

A seguir, o esquema terapêutico atual por genótipos segundo o último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (2017):

Tabela 2 - Tratamento no genótipo 1a segundo PCDT 2017

Genótipo 1a	Esquema Terapêutico	Tempo de Tratamento
HCV sem cirrose	SOF + SMV ± RBV SOF + DCV ± RBV Viekira Pak®	12 semanas
HCV com cirrose Child-Pugh A	SOF + SMV ± RBV SOF + DCV ± RBV	12 semanas
HIV/HCV sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + DCV ± RBV	12 semanas
HCV ou HIV/HCV em experimentado com Telaprevir ou Boceprevir sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + DCV ± RBV	12 semanas
HCV ou HIV/HCV ou em experimentado com Telaprevir ou Boceprevir com cirrose Child-Pugh B ou C	SOF + DCV ± RBV	24 semanas

Tabela 3 - Tratamento no genótipo 1b segundo PCDT 2017

Genótipo 1 b	Esquema Terapêutico	Tempo de Tratamento
HCV sem ou com cirrose Child-Pugh A	Viekira Pak®	12 semanas
HIV/HCV sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + DCV ± RBV	12 semanas
HCV ou HIV/HCV em experimentados com Telaprevir ou Boceprevir sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + DCV ± RBV	12 semanas
HCV ou HIV/HCV ou em experimentados com Telaprevir ou Boceprevir com cirrose Child-Pugh B ou C	SOF + DCV ± RBV	24 semanas

Pacientes coinfectados com insuficiência renal devem fazer uso do Viekira Pak® após ajuste dos antirretrovirais.

A indicação do uso preferencial do esquema com Sofosbuvir e Daclatasvir em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C é devido ao maior risco de descompensação hepática ao utilizar esquemas com inibidores de protease como Simeprevir ou Veruprevir.

Tabela 4 - Tratamento no genótipo 2 segundo PCDT 2017

Genótipo 2	Esquema Terapêutico	Tempo de Tratamento
Tolerantes a RBV sem cirrose	SOF + RBV	12 semanas
Intolerantes a RBV sem cirrose	SOF + DCV	12 semanas
Com cirrose	SOF + DCV ± RBV	12 semanas

Tabela 5 - Tratamento no genótipo 3 segundo PCDT 2017

Genótipo 3	Esquema Terapêutico	Tempo de Tratamento
Sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + PEG IFN + RBV	12 semanas
Peg-IFN contraindicado sem cirrose	SOF + DCV ± RBV	12 semanas
Peg-IFN contraindicado com cirrose Child-Pugh A, B ou C	SOF + DCV ± RBV	24 semanas

Tabela 6 - Tratamento no genótipo 4 segundo PCDT 2017

Genótipo 4	Esquema Terapêutico	Tempo de Tratamento
Sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + DCV ± RBV SOF + SMV ± RBV	12 semanas
Com cirrose Child-Pugh B ou C	SOF + DCV ± RBV	24 semanas

Tabela 7 - Tratamento nos genótipos 5 ou 6 segundo PCDT 2017

Genótipo 5 ou 6	Esquema Terapêutico	Tempo de Tratamento
Sem ou com cirrose Child-Pugh A	SOF + DCV ± RBV	12 semanas
Com cirrose Child-Pugh B ou C	SOF + DCV ± RBV	24 semanas

A recomendação ao uso da RBV, quando opcional, é particularmente recomendada aos pacientes com cirrose ou experimentados, para aumentar a RVS.

2.6 Drogas antivirais de ação direta

2.6.1 Simeprevir

Propriedades Farmacodinâmicas:

O mecanismo de ação do SMV ocorre através da inibição da protease NS3/4A do HCV, a qual é essencial para a replicação viral, atuando contra os genótipos 1a e 1b.

Propriedades Farmacocinéticas:

O SMV é administrado por via oral, uma vez ao dia com a refeição. Sua biodisponibilidade absoluta média após uma dose única oral de 150 mg em condições pós-prandiais é de 62%. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas, tipicamente, entre 4 a 6 horas após a administração.

O SMV se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (>99,9%), principalmente à albumina e, em menor extensão, à alfa-1 glicoproteína ácida. A ligação à proteína plasmática não é alterada de forma significativa em pacientes com comprometimento renal ou hepático.

Quanto a metabolização, esta se dá no fígado. Experimentos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que o SMV sofre, principalmente, metabolismo oxidativo pelo sistema do CYP3A hepático. A eliminação do SMV ocorre via excreção biliar. A depuração renal representa um papel insignificante em sua eliminação.

Não é necessário ajustar a dose do SMV em pacientes com insuficiência hepática leve. Entretanto, sua segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes infectados pelo HCV com insuficiência hepática moderada ou severa (Child-Pugh classe B ou C), não sendo recomendado sua administração nessas situações (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016).

Não é necessário ajuste de dose do SMV em pacientes idosos; em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa; nem em relação ao gênero, peso corporal, índice de massa corporal ou raça.

Reações adversas:

Pode promover eventos adversos específicos como fotossensibilidade e elevação da bilirrubina indireta não acompanhada de outras alterações de parâmetros hepáticos. Em combinação com outras drogas como RBV, pode-se observar rash, prurido e náusea (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016).

2.6.2 Daclatasvir

Propriedades Farmacodinâmicas:

O DCV é um inibidor altamente seletivo do complexo de replicação NS5A do HCV, uma proteína multifuncional. Esta droga inibe a replicação do RNA viral e a montagem do vírion, pois, interage com a terminação N no Domínio 1 da proteína, o que pode causar distorções estruturais que interferem nas funções de NS5A.

Tem uma ação antiviral potente e eficácia clínica contra múltiplos genótipos do HCV. É geralmente uma medicação segura, bem tolerada e com baixo potencial para interação com outras drogas. Porém, apresenta baixa barreira genética para resistência, onde a substituição de um ou dois pares de bases da NS5A podem conferir resistência a medicação (BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K., 2015).

Propriedades Farmacocinéticas:

O DCV é administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos, na dose de 60 mg, com as concentrações plasmáticas máximas ocorrendo entre 1 e 2 horas.

Essa droga é um substrato de CYP3A, sendo que CYP3A4 é a principal isoforma de CYP responsável pelo metabolismo.

Como substrato da CYP3A4, o nível plasmático e a dose de exposição diária ao DCV são alteradas quando coadministrada com alguns agentes antirretrovirais que são fortes indutores ou inibidores da CYP3A4. Com o efavirenz, um indutor da enzima, a dose do DCV deve ser elevada para 90 mg uma vez ao dia. Com o atazanavir/ritonavir, inibidores da enzima, a dose do DCV deve ser reduzida para 30 mg ao dia (BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K., 2015).

Sua eliminação se dá principalmente através das fezes (88%) e 6,6% são excretados na urina (principalmente como medicamento inalterado).

Não é necessário ajuste de dose em indivíduos com insuficiência renal, insuficiência hepática, nem com relação a raça, sexo ou idade.

Reações adversas:

Os eventos adversos mais frequentes são fadiga, cefaleia e náusea (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016).

2.6.3 Sofosbuvir

Propriedades Farmacodinâmicas:

O SOF é um inibidor da polimerase NS5B do RNA do HCV, RNA-dependente, a qual é essencial para a replicação viral. É um nucleotídeo pró-fármaco que é submetido ao metabolismo intracelular para formar o trifosfato análogo de uridina farmacologicamente ativo (GS-461203), o qual pode ser incorporado ao RNA do HCV pela polimerase NS5B e atuar como um finalizador de cadeia (ABRAHAM, G.; SPOONER, L., 2014).

Tem ação contra todos os genótipos do HCV, com elevada eficácia em combinação com outros DAAs. É uma droga potente, com poucos efeitos colaterais e elevada barreira genética (BHATIA, H. et al, 2014).

Propriedades Farmacocinéticas:

O SOF é uma droga de administração oral, uma vez ao dia, na dose de 400 mg, com ou sem alimentos. Após sua administração é absorvido com um pico de concentração plasmática observado em aproximadamente 0,5-2 horas após a administração.

O SOF se liga em aproximadamente 61% a 65% às proteínas plasmáticas humanas e esta ligação ocorre independentemente da concentração de medicamento ao longo de uma faixa de 1 µg/mL a 20 µg/mL.

O SOF é altamente metabolizado no fígado para formar o análogo do nucleosídeo farmacologicamente ativo trifosfato GS-461203.

A eliminação da droga ocorre em cerca de 80%, 14% e 2,5% via urinária, fecal e pelo ar expirado, respectivamente. A maior parte da dose de SOF recuperada na urina (78%) é na sua forma GS-331007 (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016). As meias-vidas terminais medianas do SOF e do GS-331007 foram de 0,4 e 27 horas, respectivamente.

Não é necessário realizar nenhum ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. (HCV GUIDANCE: RECOMMENDATIONS FOR TESTING, MANAGING, AND TREATING HEPATITIS C, 2017). Em pacientes com doença renal grave ou terminal, o emprego de SOF deve ser aplicado com cautela e de forma individualizada, considerando-se os riscos e benefícios, não havendo recomendação de dose devido a elevada exposição ao metabólito GS-331007 (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016).

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave, nem em razão de sexo ou raça.

Reações adversas:

Os eventos adversos mais comuns quando em combinação com RBV são fadiga e cefaleia. Discretas elevações de creatinina, amilase e lipase sem impacto clínico foram observadas (EASL RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF HEPATITIS C, 2016).

Nenhum evento adverso grave foi associado ao tratamento com o Sofosbuvir (BHATIA, H. et al, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Determinar a taxa de resposta virológica sustentada em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C submetidos à terapia com drogas antivirais de ação direta de segunda geração (Sofosbuvir, Simeprevir e/ou Daclatasvir).

3.2 Objetivos Secundários

- 1) Descrever as características demográficas, epidemiológicas e da doença crônica pelo HCV (genótipo, fibrose hepática e carga viral);
- 2) Determinar os fatores preditores associados à RVS;
- 3) Descrever os efeitos colaterais desencadeados durante a terapia com DAAs.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo de vida real, com avaliação prospectiva e retrospectiva de prontuários de pacientes mono infectados cronicamente pelo HCV, acompanhados no ambulatório de doenças do fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

Este estudo foi realizado no período compreendido entre outubro de 2015 e junho de 2017 no ambulatório de doenças do fígado do HUGG da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). O projeto foi aprovado pelo comitê de Ética em pesquisa (CEP) desta instituição (CAAE 55445116.1.0000.5258). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) para iniciar o tratamento.

4.2 Casuística

A composição da amostra deste estudo é de pacientes mono infectados pelo HCV que preencheram os critérios apresentados abaixo. Todos os pacientes foram tratados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (2015) com as drogas antivirais de ação direta.

- Critérios de inclusão:
 - Indivíduos com idade ≥ 18 anos;
 - Infecção crônica pelo HCV determinada por HCV-RNA detectável há mais de 6 meses;
 - Mono infecção pelos genótipos 1, 2, 3 ou 4 do HCV;
 - Pacientes virgens de tratamento ou previamente tratados (com IFN convencional e RBV; Peg-IFN e RBV; e/ou Peg-IFN, RBV e Telaprevir/Boceprevir);
 - Grau de fibrose hepática pela classificação de Metavir: F2 há pelo menos 3 anos, F3 ou F4 por biópsia, fibroscan, APRI ou FIB4;

- Pacientes que apresentem manifestação extra-hepática pelo HCV, independente do grau de fibrose hepática;
 - Receber terapia para hepatite C crônica com os novos agentes (Sofosbuvir, Simeprevir e/ou Daclatasvir) no Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle entre 2015 e 2017;
 - Quantificação do HCV-RNA antes (*Baseline*), na 4ª semana de terapia, no final, e 4 e 12 semanas após o término do tratamento.
- Critérios de exclusão:
 - Anti-HIV positivo;
 - HBsAg positivo;
 - Hepatite C aguda.

4.3 Métodos

Variáveis demográficas, epidemiológicas, antropométricas, clínicas, laboratoriais, histológicas e virológicas foram analisadas; assim como dados de segurança.

4.3.1 Variáveis demográficas

Foram coletados dados sobre idade, sexo e cor, registrados em prontuários e inseridos em programa informatizado de dados.

4.3.2 Variáveis epidemiológicas

Foram coletados dados sobre etilismo, potenciais fontes de aquisição da infecção pelo HCV, como história prévia de hemotransfusão, uso de drogas ilícitas injetável e/ou inalável, tatuagem, cirurgias prévias, comportamento sexual de risco etc; registrados em prontuários e inseridos em programa informatizado de dados.

4.3.3 Variáveis antropométricas

Foram coletados dados de peso, altura e índice de massa corporal (IMC) registrados em prontuários e inseridos em programa informatizado de dados.

4.3.4 Variáveis clínicas

Foram coletados dados de sinais e estigmas de insuficiência hepática crônica, como icterícia, *spiders*, eritema palmar, hepatomegalia, esplenomegalia; e de hipertensão porta, como ascite, circulação colateral e varizes esofagianas. Informações sobre comorbidades pré-existentes como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, dislipidemia, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, depressão, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmia, insuficiência renal crônica (IRC). Dados de manifestações extra-hepáticas pelo HCV também foram obtidos. Ainda, coletados informações sobre histórico de tratamento prévio para o HCV (esquema e resposta terapêutica). Estes dados foram inseridos em programa informatizado de dados. Como essas informações foram coletadas retrospectivamente através de análise de prontuário, não podemos descartar a existência de viés de registro.

4.3.5 Variáveis laboratoriais

- Avaliação hematológica, funcional e bioquímica hepática:

Compreende a realização de hemograma completo com contagem de plaquetas, creatinina, determinação do tempo e atividade de protrombina (TAP), razão normalizada internacional (INR), dosagem da bilirrubina total, albumina, determinação de AST, ALT e gama glutamil transpeptidase (GGT). Os valores de referência utilizados para cada exame foram: hemoglobina 12 a 16 g/dL para gênero feminino e 13,5 a 18 g/dL para masculino; plaquetas 150.000 a 450.000/mm³; creatinina 0,6 a 1,2 mg/dL; TAP 70% a 100%; INR 0,8 a 1,2; bilirrubina total 0,3 a 1,2 mg/dL; albumina 3,5 a 5,2 g/dL; AST 5 a 40 U/L; ALT 9 a 41 U/L; e GGT 7 a 60U/L.

- Classificação de Child-Turcotte-Pugh:

É um sistema de estadiamento, com um escore que varia de 5 a 15. É utilizado para avaliar o prognóstico da cirrose e orienta para inscrição no cadastro de transplante hepático. A classificação de Child-Pugh é um fator preditivo razoavelmente confiável de sobrevida de várias doenças hepáticas e antecipa a probabilidade de complicações importantes da cirrose, como sangramento por varizes e peritonite bacteriana espontânea.

Tabela 8 - Escore de Child-Pugh (Child & Turcotte, 1964)

Indicadores	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Bilirrubina sérica (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumina sérica (g/dl)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Ascite	nenhuma	Fácil controle	mal controlada
Encefalopatia hepática	nenhum	Mínima	coma avançado
Tempo de protrombina (segundos) ou INR	0-4 ou < 1,7	4-6 ou 1,7-2,3	>6 ou >2,3

O escore de Child-Pugh é calculado somando os pontos dos cinco fatores e varia de 5 a 15. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a “descompensação” é indicada por um escore de Child-Pugh ≥ 7 (classe B), e este nível é um critério aceito para inclusão no cadastro do transplante hepático.

4.3.6 Variáveis virológicas

Foram coletados dados quanto ao genótipo, carga viral (HCV-RNA quantitativo realizados antes do tratamento, na semana 4, no final do tratamento e 12 semanas após o término da terapia) registrados em prontuários e inseridos em programa informatizado de dados.

Os pacientes com anticorpo anti-HCV positivo, identificados através de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), foram submetidos a realização do PCR quantitativo para confirmação da infecção, utilizando-se a técnica do *Real Time PCR* (Abbott™), com limite mínimo de detecção < 12 UI/ml. A presença de PCR quantitativo

há mais de seis meses identificou os pacientes com a forma crônica da hepatite C. A genotipagem do HCV foi realizada pela técnica *HCV Real Time Genotype II* (AbbottTM).

4.3.7 Variáveis histológicas

Foram coletados dados quanto a graduação da fibrose hepática segundo a classificação de Metavir, definida por meio de biópsia hepática. Métodos indiretos como a elastografia hepática, o APRI e o FIB4 também foram empregados. Estes dados foram inseridos em programa informatizado de dados.

4.3.8 Dados de segurança

Foram coletados dados quanto a eventos adversos desenvolvidos com a terapia com DAAs. Estes dados foram inseridos em programa informatizado de dados.

4.4 Protocolo de tratamento

Os pacientes que preenchessem os pré-requisitos acima expostos foram tratados com o seguinte esquema terapêutico segundo as normas do Ministério da Saúde do Brasil (2015):

Tabela 9 - Tratamento no genótipo 1 segundo PCDT 2015

Genótipo 1	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento
Monoinfecção pelo HCV	SOF + SMV SOF + DCV	12 semanas
Coinfecção HIV/HCV sem cirrose Child B ou C	SOF + DCV	12 semanas
Cirrose Child B ou C	SOF + DCV	24 semanas
Experimentados com Boceprevir ou Telaprevir	SOF + DCV	24 semanas
HIV/HCV com cirrose Child B ou C	SOF + DCV	24 semanas

Tabela 10 - Tratamento no genótipo 2 segundo PCDT 2015

Genótipo 2	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento
Único	SOF + RBV	12 semanas

Tabela 11 - Tratamento no genótipo 3 segundo PCDT 2015

Genótipo 3	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento
Peg-IFN + RBV autorizado	SOF + Peg-IFN + RBV	12 semanas
Peg-IFN + RBV contraindicado	SOF + DCV	12 semanas

Tabela 12- Tratamento no genótipo 4 segundo PCDT 2015

Genótipo 4	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento
Peg-IFN + RBV autorizado	DCV + Peg-IFN + RBV	24 semanas *
Peg-IFN + RBV contraindicado	SOF + DCV	12 semanas

*Terapia guiada por resposta: se carga viral negativa nas semanas 4 e 10, interromper DCV na semana 12 e manter Peg-IFN + RBV até semana 24; ou se carga viral detectável na semana 4 e indetectável na semana 10, manter as três medicações até a semana 24.

Nos casos onde o acréscimo da RBV era opcional, sua adição ao esquema terapêutico ficou a critério do médico assistente, sendo utilizada principalmente em cirróticos e pacientes falhados à terapia prévia.

As medicações foram utilizadas nas seguintes doses: RBV comprimidos de 250 mg, 11mg/Kg/dia ou 1g se < 75Kg e 1,25 g se > 75Kg VO; Sofosbuvir comprimidos de 400 mg/dia VO; Daclatasvir comprimidos de 60mg/dia VO; e Simeprevir comprimidos de 150mg/dia VO.

A dose de RBV foi reduzida nos casos em que ocorreram queda dos níveis séricos de hemoglobina abaixo de 10 mg/dl e interrompida quando menor que 8 mg/dl.

Todos os pacientes foram avaliados pré-tratamento, durante e após o término do mesmo.

Foram considerados para análise de resultados os seguintes critérios:

- Resposta virológica sustentada: HCV-RNA indetectável na semana 12 pós-tratamento;
- Recidiva: ressurgimento do HCV-RNA após o término do tratamento;
- Não respondedor: ausência de resposta virológica durante todo o tratamento.

4.5 Avaliação estatística

A principal análise realizada avaliou a frequência de RVS e as variáveis associadas a esta.

Para avaliação da associação das variáveis com a RVS foram utilizados teste de Fischer e correlação de Spearman através de software SPSS.

Para análise descritiva dos indivíduos, variáveis contínuas (laboratoriais) foram expressas em média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos; e variáveis categóricas (demográficas, epidemiológicas e clínicas) foram expressas como número absoluto e percentagens.

O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Grupo de estudo

Após análise de prontuários e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, a amostra de conveniência do estudo foi constituída de 171 pacientes mono infectados pelo HCV em tratamento com Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir, com ou sem RBV.

5.1.1 Dados demográficos

Dos 171 pacientes envolvidos no estudo, 78 (46%) eram do gênero masculino e 93 (54%) do feminino. Cento e sete (63%) pacientes eram de cor branca, 35 (20%) pardos, 18 (11%) negros e 11 (6%) sem informação. A média de idade foi de 63 anos ($\pm 9,25$) com variação de 36 a 87 anos.

Tabela 13 - Pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG, segundo a idade e o gênero (n=171)

Idade	Total		Masculino		Feminino	
	N	%	N	%	n	%
36 a 53 anos	21	12	15	9	6	4
54 a 70 anos	119	70	57	33	62	36
71 a 87 anos	31	18	6	4	25	15
Total	171	100,0	78	46	93	54
Média (Desvio-padrão)	63 (9,2)		60,5 (8,6)		65,2 (9,3)	

5.1.2 Características epidemiológicas

Em relação ao IMC, 57 com IMC menor que 25 (33,3%), 98 (57,3%) maior ou igual a 25, e 16 (9,4%) sem informação.

Dentre os 171 pacientes avaliados, 89 (52%) já foram submetidos à hemotransfusão, 16 (9,4%) com histórico de uso de drogas ilícitas injetáveis e/ou inaláveis, 12 (7%) com via sexual como provável meio de infecção pelo HCV, 19

(11,1%) com outras vias (tatuagem, acidente com material perfuro cortante, procedimentos cirúrgicos prévios) e 35 (20,5%) com fonte de contaminação ignorada.

Tabela 14 - Frequências dos fatores de risco em pacientes com HCV em tratamento com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG (n=171)

Fatores de risco para hepatite C	N	%
Sexual	12	7
Drogas ilícitas injetáveis e/ou inaláveis	16	9,4
Outras	19	11,1
Ignorada	35	20,5
Hemotransfusão	89	52

Dentre os 171 pacientes, 53 (21,8%) apresentavam diabetes mellitus e 94 (38,7%) hipertensão arterial crônica.

Tabela 15 - Frequências das comorbidades em pacientes com HCV em tratamento com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG (n=171)

Comorbidades	N	%
ICC	1	0,4
Arritmia	2	0,8
DRC	2	0,8
Dislipidemia	7	2,9
Depressão	12	4,9
Hipotireoidismo	18	7,4
DM	53	21,8
HAS	94	38,7
Outras	54	22,2

Com relação a histórico de etilismo, 43 com relato de uso (25%) e 119 (69,6%) negaram, restante desconhecido.

Manifestações extra-hepáticas foram observadas em 6% (10 pacientes) do total da amostra.

5.1.3 Características laboratoriais

Na avaliação pré-tratamento, as médias de hemoglobina, plaquetas e creatinina foram: 13,5 g/dL; 147.466/mm³ e 0,9 mg/dL. Quando avaliamos os marcadores de síntese hepática, encontramos média de: TAP 82,1%; INR 1,2; albumina 3,9 g/dL; e bilirrubina total 1,0 mg/dL. A média de enzimas hepáticas foram: AST 73,1 U/L; ALT 77,1U/L; e GGT 103 U/L. As medianas encontradas para os dados expostos acima foram: hemoglobina 13,4 g/dL; plaquetas 130.500/ mm³; creatinina 0,7 mg/dL; TAP 76 %; INR 1,1; albumina 3,9 g/dL; bilirrubina total 0,8 mg/dL; AST 56 U/L; ALT 58 U/L; e GGT 65,5 U/L.

Tabela 16 - Características laboratoriais baseline dos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG

Elementos	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	159	13,5	13,4	7,8	18,8
Plaquetas	159	147.466	130.500	8.200	407.000
Creatinina	145	0,9	0,7	0,3	10,5
TAP	132	82,1	76	40	114
INR	133	1,2	1,1	0,9	2,0
Albumina	146	3,9	3,9	2,1	4,8
Bilirrubina	155	1,0	0,8	0,2	3,6
AST	158	73,1	56	15	226
ALT	159	77,1	58	10	520
GGT	150	103	65,5	10	659

Na avaliação pós-tratamento, realizada em média doze semanas após o término dos DAAs, as médias de hemoglobina, plaquetas e creatinina foram: 13,7 g/dL; 155.793/mm³ e 0,9 mg/dL. Em relação aos marcadores de síntese hepática encontramos média de: TAP 75,2%; INR 1,2; albumina 4,3 g/dL; e bilirrubina total 0,8 mg/dL. A média das enzimas hepáticas foram: AST 29,5 U/L; ALT 27,7 U/L; e GGT 39,8 U/L. As medianas encontradas para os dados expostos acima foram:

hemoglobina 13,7 g/dL; plaquetas 149.000/ mm³; creatinina 0,9 mg/dL; TAP 77 %; INR 1,2; albumina 4,4 g/dL; bilirrubina total 0,6 mg/dL; AST 24 U/L; ALT 20 U/L; e GGT 29 U/L.

Tabela 17 - Características laboratoriais na semana 12 pós-tratamento com DAAs, nos pacientes tratados no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG

Elementos	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	59	13,7	13,7	7,4	17,1
Plaquetas	59	155.793	149.000	47.000	300.000
Creatinina	44	0,9	0,9	0,59	1,7
TAP	40	75,2	77	21,6	111
INR	45	1,2	1,2	0,94	2,86
Albumina	47	4,3	4,4	3,1	5,3
Bilirrubina	48	0,8	0,6	0,2	2,21
AST	53	29,5	24	15	134
ALT	53	27,7	20	10	187
GGT	49	39,8	29	13	170

5.1.4 Características da infecção pelo HCV

A infecção pelo HCV foi confirmada em todos os 171 pacientes pela presença do HCV-RNA pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). A determinação da carga viral do HCV-RNA pela técnica de PCR quantitativo foi realizada em todos os 171 pacientes, obtendo média de 1.543.796 UI/ml, mediana de 612.972 UI/ml, com mínima de 3.957 UI/ml, e máximo de 34.819.437 UI/ml.

Quando estratificados em carga viral alta ou baixa (≥ 800.000 UI/ml ou < 800.000 UI/ml) a maioria dos pacientes apresentava carga viral baixa (43% x 57 %).

Quanto ao genótipo e subgenótipo do HCV, todos foram tipados pela técnica de sequenciamento nos laboratórios acreditados com os seguintes resultados: genótipo 1 sem subgenotipagem – 30 pacientes (18%); genótipo 1a – 61 (36%); genótipo 1b – 64 (37%) e genótipo 3 – 16 (9%).

Os pacientes com cirrose hepática foram avaliados através do escore de Child-Turcotte-Pugh correspondendo estes a um total de 116 pacientes (68%). Destes, 101 classificados como Child-Pugh A (87%) e os outros 15, Child-Pugh B (13%).

Do total de cirróticos compensados (Child-Pugh A), 33 pacientes tinham hipertensão portal com endoscopia digestiva alta demonstrando varizes de esôfago; e dos cirróticos descompensados (Child-Pugh B), 12 tinham varizes esofagianas.

Avaliando o tratamento prévio da infecção pelo HCV com Interferon (convencional ou peguilado) + RBV, Peg-IFN, RBV e Telaprevir ou Boceprevir, 74 pacientes eram virgens de tratamento (43,3%) e 97 (56,7%) eram experimentados. Destes, 38 (39,2%) foram recidivantes, 40 (41,2%) não respondedores, 15 (15,5%) tiveram *breakthrough* e 4 (4,1%) não tinham informação sobre o tipo de resposta.

5.1.5 Características histológicas

Os pacientes envolvidos no estudo foram avaliados quanto às características histológicas através de biópsia hepática ou determinação do grau de fibrose através de métodos indiretos como a elastografia hepática, APRI ou FIB4. Pacientes com sinais clínicos e/ou evidências ecográficas e/ou endoscópicas compatíveis com cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática etc) não foram submetidos a esses métodos.

Para melhor compreensão do estadiamento, as categorias de fibrose foram divididas em: ausente (F0); fibrose leve com fibrose portal sem septos (F1); fibrose portal com raros septos (F2); numerosos septos sem cirrose (F3) e cirrose (F4).

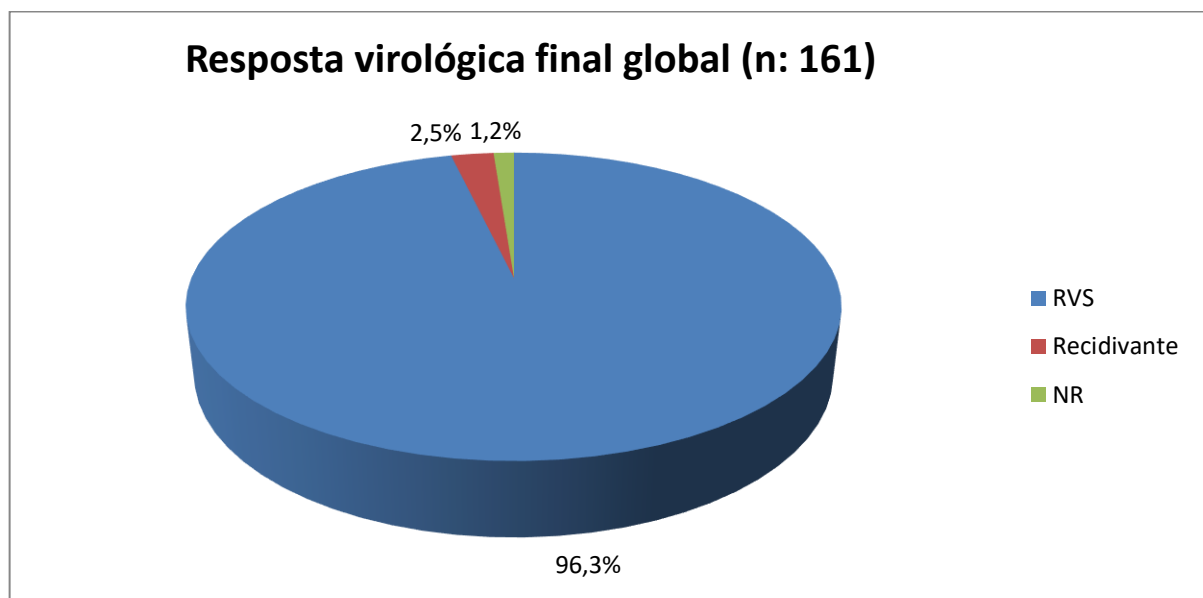
Dos 171 pacientes envolvidos no estudo, três (2%) pertenciam ao grupo F1, vinte e um (12%) ao grupo F2, trinta e um (18%) pertenciam ao grupo F3 e cento e dezesseis (68%) ao grupo F4; sendo que destes, dezenove (16,4%) já tinham sinais indiretos (clínicos, endoscópicos e/ou ultrassonográficos) de cirrose.

5.2 Avaliação da resposta virológica

Quanto ao esquema terapêutico realizado: 69% receberam SOF + DCV ± RBV por 12 semanas; 18% SOF + DCV ± RBV por 24 semanas e 13% SOF + SMV ± RBV.

Dos 171 pacientes analisados nesse estudo, 161 tiveram avaliação de RVS na semana 12 pós-tratamento. Entre os 161 avaliados, 155 (96,3%) alcançaram a RVS, 4 (2,5%) pacientes recidivaram e 2 (1,2%) foram não respondedores, como mostra o gráfico a seguir:

Gráfico 1 - Avaliação da RVS global dos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG



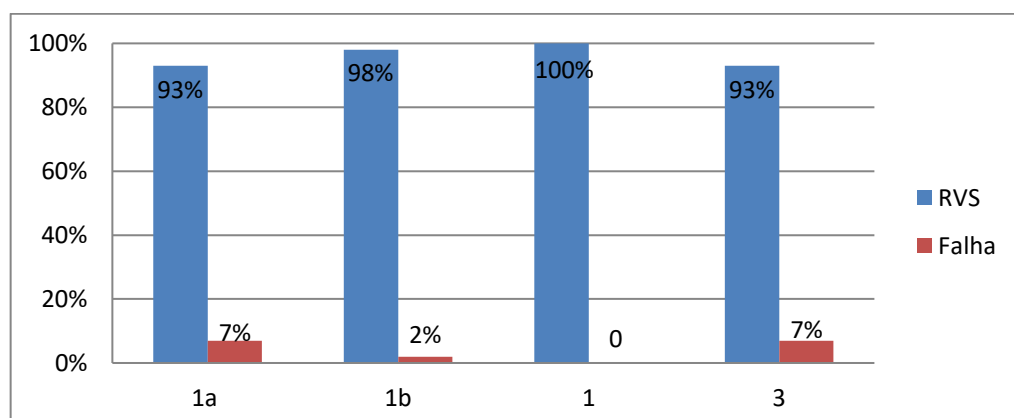
Dos pacientes não respondedores, um tinha genótipo 1b, era virgem de terapia prévia e tinha grau de fibrose 3 pela classificação de Metavir; o segundo paciente era cirrótico, Child-Pugh A, experimentado, com genótipo 3. Os pacientes que apresentaram recidiva da infecção eram cirróticos, sendo 3 Child-Puh A e 1 Child-Puh B, eram experimentados à terapia prévia e com genótipo 1a.

Entre os 10 pacientes sem análise de RVS, 6 não tiveram avaliação da carga viral pós-tratamento até o término desta pesquisa e 4 evoluíram com óbito sem realização de follow-up na semana 12. Dos pacientes que evoluíram com óbito, 3 faleceram após término do tratamento, 2 com síndrome hepatorenal e um por complicações no pós-transplante hepático imediato, sendo que este realizou carga viral na quarta semana pós-tratamento e esta encontrava-se indetectável, e provavelmente este resultado se manteria na semana 12 de *follow-up*, determinando RVS. O quarto paciente que evoluiu com óbito, faleceu durante o tratamento por complicações da cirrose. Dos 6 pacientes restantes, tivemos acesso em uma análise atual ao resultado de carga viral pós-tratamento de apenas 1 deles, e o PCR quantitativo do HCV-RNA de aproximadamente um ano após término do tratamento encontrava-se negativo, configurando RVS. Não encontramos resultado de carga viral dos 5 restantes, sendo considerado perda de seguimento.

Quando avaliamos a carga viral na semana quatro de tratamento com os DAAs, 98 (57,3%) tinham carga viral indetectável ou < 12 UI/ml, 58 (33,9%) com carga viral \geq 12 UI/ml e 15 (8,8%) sem análise.

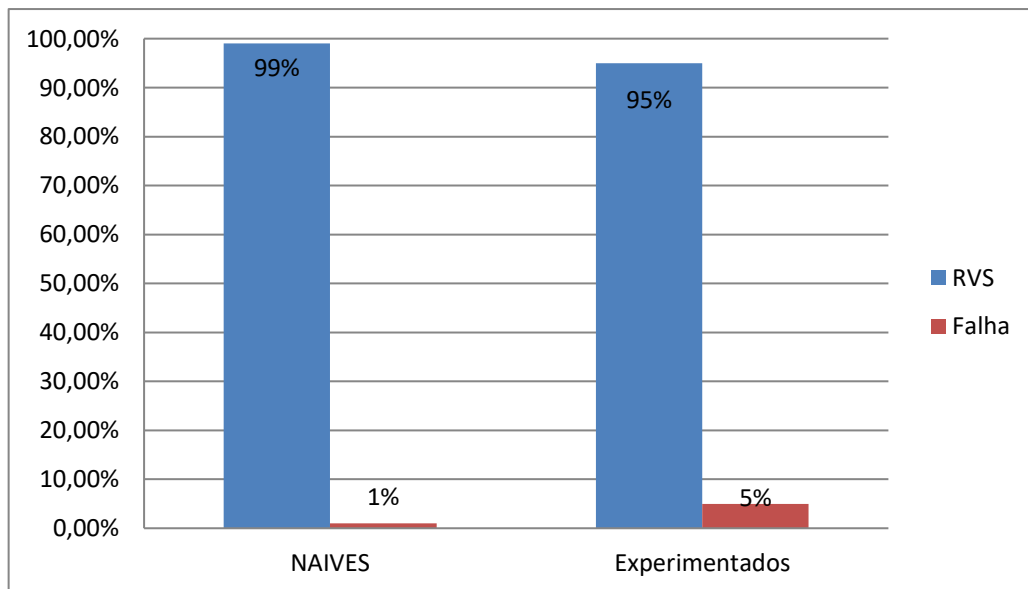
Ao avaliarmos a RVS por genótipo, encontramos: genótipo 1b com RVS em 98% e 2% de não respondedores (n: 61). Genótipo 1a, 93% de RVS e 7% de recidivantes (n: 58); genótipo 1 com 100% de RVS (n: 27) e genótipo 3 com 93% de RVS e 7% de não respondedores (n: 15).

Gráfico 2 - Avaliação da RVS segundo genótipo dos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG



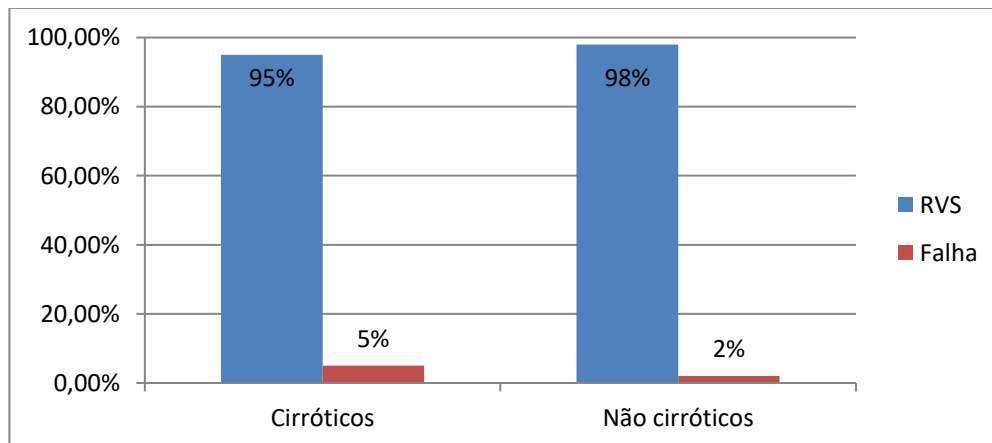
A RVS segundo histórico de terapia prévia, revelou os seguintes resultados: virgens com RVS em 99% e 1% de não respondedor (n: 68); pacientes experimentados com RVS de 95%, 4% de recidivantes e 1% de não respondedor (n: 93).

Gráfico 3 - Avaliação da RVS segundo histórico de terapia prévia nos pacientes com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG



A análise de RVS em pacientes cirróticos x não cirróticos demonstrou: RVS de 95% nos cirróticos, com 4% de recidivantes e 1% de não respondedor (n: 109). Não cirróticos com 98% de RVS e 2% de não respondedores (n: 52).

Gráfico 4 - Avaliação da RVS em cirróticos x não cirróticos com HCV tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG



5.3 Preditores de resposta virológica sustentada

Para a análise dos fatores preditivos de resposta virológica sustentada relacionados ao tratamento com Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir foram utilizadas as seguintes variáveis para teste: idade, gênero, cor, IMC, comorbidades, genótipo do HCV, carga viral basal do HCV, resposta virológica rápida (RVR), classificação de Child-Pugh, resposta ao tratamento prévio para o HCV e grau de fibrose hepática (Metavir).

Foram realizadas análises através da aplicação do Teste de Fisher e Correlação de Spearman, utilizando o *Software* SPSS.

Cada variável foi dividida em dois grupos:

- Idade: constituída de grupo com < 50 anos (N:15, todos com RVS) e grupo \geq 50 anos (N:146, com 95,9 % de RVS);
- Gênero: com grupo feminino (N:87 com RVS de 96,5%) e masculino (N:74, RVS de 95,9%);
- Cor: pacientes brancos (N:100, RVS de 94%) e não brancos (N:61, todos com RVS);
- IMC: < 25 (N: 53, com RVS de 92,5%) e \geq 25 (N:108, RVS de 98,1%);

- Comorbidades: grupo com nenhuma ou uma comorbidade (N:94, com RVS de 96,8%) e grupo com duas ou mais (N:67, RVS de 95,5%);
- Genótipo 1 / 3: Grupo genótipo 1 (N:146, com RVS de 96,6%) e genótipo 3 (N:15, RVS de 93,3%);
- Genótipo 1a / 1b: grupo genótipo 1a (N: 58, com 93,1% de RVS) e genótipo 1b (N:61, RVS de 98,3%);
- Carga viral: <800000 UI/ml (N:91, RVS de 97,8%) e ≥ 800000 UI/ml (N:70, RVS de 94,3%);
- RVR: grupo com RVR (N:94, todos com RVS) e sem RVR (N: 53, com RVS de 92,5%);
- Child-Pugh: A (N:96, com RVS de 95,3%) e B/C (N:13, RVS de 92,3%);
- Cirrose: grupo sem cirrose (N:52, RVS de 98%) e com cirrose (N:109, RVS de 95,4%);
- Respondedor nulo a terapia prévia: grupo respondedor nulo (N:37, com 91,9% de RVS) e grupo de *breakthrough*/recidivante (N:56, com 96,4% de RVS);
- Recidivante a terapia prévia: grupo recidivante (N:37, com 94,6% de RVS) e grupo de *breakthrough*/respondedor nulo (N:56, com 94,6% de RVS);
- *Breakthrough* a terapia prévia: grupo *breakthrough* (N:15, todos com RVS) e grupo de recidivante/respondedor nulo (N:78, com 93,6% de RVS);
- *NAIVES*: grupo de pacientes virgens (N:68, com RVS de 98,5%) e grupo de experimentados (N:93, com RVS de 94,6%);
- Fibrose leve / avançada: grupo grau de fibrose F1/F2 (N:22, com 100% de RVS) e grupo F3/F4 (N:139, com RVS de 95,7%).

Tabela 18 - Análise estatística de fatores preditores de resposta

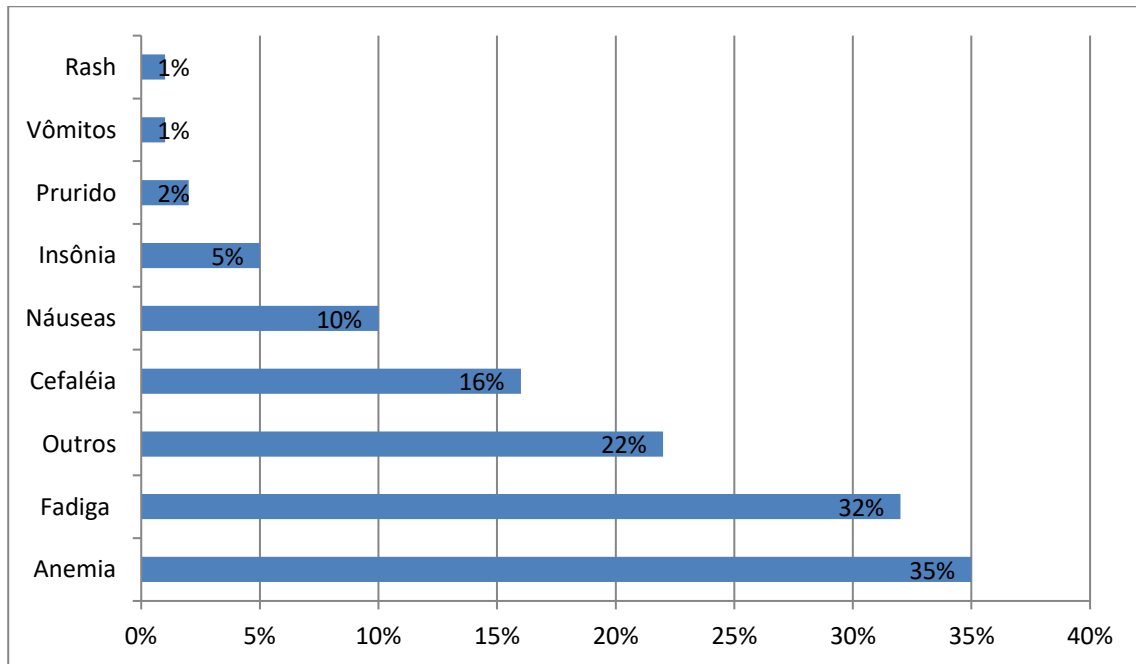
Variáveis	Valor-P (teste de Fisher)	Correlação de Spearman	Significância aproximada
RVS x Idade	p=1,00	-0,063	43%
RVS x Gênero	p=1,00	-0,016	84%
RVS x Cor	p=0,084	0,154	5%
RVS x IMC	p=0,092	0,141	7%
RVS x Comorbidades	p=0,694	-0,33	67%
RVS x Genótipo 1 / 3	p=0,449	-0,5	53%
RVS x Genótipo 1a / 1b	p=0,199	0,131	16%
RVS x Carga Viral	p=0,405	-0,092	25%
RVS x RVR	p=0,016	-0,233	1%
RVS x Child-Pugh A / B	p=0,477	-0,055	57%
RVS x Cirróticos / não cirróticos	p=0,665	-0,066	41%
RVS x Responder nulo	p=0,383	-0,098	35%
RVS x Recidivante	p=1,00	-0,001	99%
RVS x <i>Breakthrough</i>	p=0,588	0,105	32%
RVS x <i>NAIVES</i>	p=0,402	-0,102	20%
RVS X Fibrose leve / fibrose avançada	p=1,00	-0,074	35%

Encontramos significância estatística para a variável RVR como fator preditor de RVS ($p=0,016$). Dos seis pacientes falhados nesse estudo, um F3 e cinco F4 (4 destes Child-Pugh A), quatro foram avaliados quanto a presença ou não de RVR, sendo que em nenhum deles esta foi alcançada. A variável cor apresentou tendência à significância estatística, com nível de significância de 5%, mas com $p=0,084$. Nas demais variáveis não houve significância para predizer RVS.

5.4 Eventos adversos

Os eventos adversos mais encontrados com o tratamento com os novos DAAs foram: anemia (35%), fadiga (32%) e cefaleia (16%).

Gráfico 5 - Eventos adversos em pacientes tratados com DAAs no período de outubro/2015 à junho/2017 no HUGG



Entre os 59 pacientes que fizeram uso da RBV, 42 (71%) tiveram necessidade de redução de dose, sendo que dentre estes, 3 evoluíram com suspensão da medicação. Destes três, 1 paciente faleceu após o tratamento por descompensação por Síndrome Hepatorrenal, não sendo realizada carga viral no follow-up. Os outros 2 pacientes tiveram análise de carga viral pós-tratamento, e ambos apresentaram RVS.

Dos pacientes que falharam à terapia com os DAAs, 4 deles fizeram uso de RBV, sendo que em apenas 1 deles houve necessidade de redução da dose desta medicação.

Nenhum paciente teve o tratamento com DAAs interrompido por evento adverso grave.

6 DISCUSSÃO

A hepatite C representa um sério problema de saúde pública mundial, não apenas pela sua prevalência, mas também pelas consequências que a infecção crônica pode levar, como a cirrose e o CHC. É a principal causa de transplante hepático no mundo ocidental e importante causa de mortalidade.

Inicialmente denominada de hepatite não-A não-B, o vírus da hepatite C foi identificado apenas em 1989.

A grande maioria dos pacientes que se infectam pelo HCV (80-85%) não conseguem clarear espontaneamente o vírus, evoluindo para a forma crônica.

A história natural da hepatite C crônica caracteriza-se por uma evolução silenciosa, com a progressão para cirrose ocorrendo em décadas. Os sinais e sintomas costumam se manifestar apenas em fases mais avançadas da infecção e são comuns a demais doença parenquimatosas crônicas do fígado, fazendo com que muitas vezes o diagnóstico ocorra nesse momento.

Várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV, objetivando uma resposta virológica sustentada.

A partir da década de 80, terapias surgiram na tentativa de promover a cura da hepatite C. Inicialmente, o tratamento disponível era realizado com IFN- α convencional com taxas de RVS ruins. Posteriormente, a associação de IFN- α convencional com RBV melhorou os resultados de RVS. Com o advento do Peg-IFN, houve aumento nas taxas de RVS para 56%, porém ainda não ideal.

Em 2011, os inibidores de protease de primeira geração (Telaprevir e Boceprevir) foram aprovados pela FDA e em 2013 incorporados ao arsenal terapêutico no Brasil para pacientes mono infectados pelo HCV genótipo 1. A associação desses inibidores de protease serina NS3/4a de primeira geração ao Peg-IFN e RBV, levou a um incremento adicional nas RVS, chegando a 60% a 70% em *NAIVES*, e 50% a 66% em experimentados.

A partir de 2015, 3 antivirais de ação direta de segunda geração passaram a ser disponibilizados para o tratamento da hepatite C crônica pelo Ministério da Saúde, representadas pelo Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir. Essas drogas representaram um grande avanço, pois apresentaram importante melhora nos resultados de RVS (superiores a 90%), facilidade posológica, diminuição dos eventos adversos, além de permitirem terapia por menor tempo.

O objetivo deste estudo foi avaliar a RVS em pacientes mono infectados pelo HCV tratados com os DAAs, analisando fatores preditores associados a RVS, a segurança com o uso dessas drogas e as características da população estudada.

Avaliando o perfil da população (N:171), a amostra é composta por discreta maioria do gênero feminino (54%), predomínio de cor branca (63%), seguida de 20% de pardos e 11% de negros, com média de idade de 63 anos ($\pm 9,25$) e 57,3% com IMC maior ou igual a 25. Alguns resultados são consistentes com os de nível nacional, que demonstram maioria de cor branca (61,3%) e na faixa etária acima de 60 anos, porém com predomínio de homens (30% a mais que mulheres), segundo dados do Ministério da Saúde.

As principais comorbidades apresentadas pelos pacientes foram hipertensão arterial crônica (38,7%) e diabetes mellitus (21,8%). Manifestações extra-hepáticas foram vistas em 6% do total da amostra.

Sobre a provável via de infecção pelo HCV, cerca de metade da nossa população (52%) tinha hemotransfusão prévia, seguida de histórico de uso de drogas injetáveis e/ou inaláveis, representando 9,4% da amostra, e 7% com a via sexual. 20,5% do total não tinham uma via conhecida de contaminação. O predomínio de hemotransfusão como via de contaminação pelo HCV reflete os casos de infecção anterior ao ano de 1993, quando não havia sido introduzido os testes de triagem para o anticorpo anti-HCV nos bancos de sangue brasileiros. Apesar da infecção por via sexual ser descrita como pouco frequente, sendo mais elevadas em pessoas que praticam atividade sexual de risco ou que apresentem coexistência de outras DSTs, encontramos um resultado de 7% em nossa amostra, podendo, entretanto, esse

resultado ter sido superestimado e a contaminação ter ocorrido por uma via desconhecida.

Dados do Boletim Epidemiológico de 2017 mostraram que em 52,1% dos casos não havia informação quanto à provável fonte ou mecanismo de infecção, e entre os casos em que esse dado foi informado, verificou-se que a via mais frequente foi relacionada ao uso de drogas (29,2%), seguida de transfusão sanguínea (25,3%) e da relação sexual desprotegida (18,3%). Resultados referentes ao ano de 2016 mostraram que o percentual de infecções relacionadas ao uso de drogas foi de 24,8%, e a proporção de infecções por via sexual foi maior que por via transfusional: 24,2% e 21,7%, respectivamente.

Em nossa amostra, 56.7% eram experimentados, com discreto predomínio de não respondedores (41,2%). Perfil semelhante ao estudo Valence (2014), onde 58% dos pacientes já haviam sido previamente tratados, sendo que destes 30% foram não respondedores.

Dos 171 pacientes, 2% apresentavam grau de fibrose F1 pela classificação de Metavir, 12% F2, 18% F3 e 68% F4. Com maioria da amostra composta por pacientes cirróticos, estes eram representados por 87% Child-Pugh A e 13% Child B.

Quanto às características da infecção pelo HCV, a maioria (57%) apresentava carga viral basal baixa (< 800.000 UI/ml), com média de carga viral de 1.537.162 UI/ml e mediana de 612.972 UI/ml. Com relação ao genótipo, 18% do genótipo 1 (sem subgenotipagem), 36% do genótipo 1a, 37% do genótipo 1b e 9% genótipo 3. Não houve genótipo 2 nesse estudo.

Quanto ao esquema terapêutico realizado: 69% fizeram SOF + DCV ± RBV por 12 semanas; 18% SOF + DCV ± RBV por 24 semanas e 13% SOF + SMV ± RBV.

A RVS global encontrada foi de 96,3%. Quando avaliamos por grupos como genótipo, histórico de terapia prévia, e quanto a presença ou não de cirrose, encontramos: RVS em genótipo 1a de 93%, 1b de 98%, 1 com 100% e genótipo 3

com RVS de 93%; RVS em *NAIVES* de 99% e em experimentados de 95%; RVS em cirróticos de 95% x 98% em não cirróticos.

No estudo BMS AI444040 de Sulkowski, M.S. et al (2014), realizado em paciente virgens e experimentados não cirróticos tratados com SOF + DCV, foram encontrados resultados de RVS elevados assim como nosso estudo. No global, pacientes genótipo 1 tiveram RVS de 98% e genótipos 2 e 3 de 91%. A RVS quando avaliada por subgenótipo foi: genótipo 1a de 98% e genótipo 1b de 100%. RVS em pacientes previamente experimentados com inibidores de protease foi elevada (98%).

Em nossa população estudada, encontramos elevadas taxas de RVS tanto em cirróticos como em não cirróticos. De forma semelhante, o estudo Cosmos também encontrou elevados resultados de RVS em pacientes tanto com fibrose leve a moderada, quanto com fibrose avançada. A associação de SOF e SMV com ou sem RBV por 12 a 24 semanas em pacientes genótipo 1 resultou em: pacientes F0 – F2, com resposta nula a tratamento anterior, RVS de 96% e 93%, com e sem Ribavirina, respectivamente; pacientes com grau de fibrose F3 ou F4, virgens de tratamento ou com resposta nula prévia, com RVS de 100% sem a RBV, e 100% dos virgens de tratamento e 93% nos respondedores nulos com RBV (LAWITZ, E. et al., 2014).

Recentemente foram apresentados os resultados de registro brasileiro de casos de vida real da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), onde os dados preliminares evidenciaram uma RVS global de 97% nos pacientes com genótipo 1 e de 91% no genótipo 3. Quando avaliaram pacientes cirróticos, a RVS alcançada foi de 95% para o genótipo 1 e de 85% para o 3 (SILVA, G. F. et al, 2017).

Um estudo realizado no sul do Brasil avaliou a resposta de pacientes com infecção crônica pelo HCV tratados com diferentes regimes de DAAs (SOF + SMV, SOF + DCV, Viekira Pak® e SOF + Ledipasvir) com um total de 219 pacientes. A RVS global foi de 95%. Quando avaliada a RVS em relação a presença ou ausência de cirrose, a taxa de RVS atingida foi de 92,7% e de 96,7%, respectivamente. A RVS global segundo genótipo foi de 95,8% para genótipo 1 e 90,7% para o genótipo 3 (SETTE-JR, H. et al, 2017).

Outro estudo brasileiro, retrospectivo, observacional, que incluiu 296 pacientes com infecção crônica pelo HCV, independente de genótipo, estágio de fibrose ou histórico de terapia prévia, tratados com SOF + DCV ou SOF + SMV, encontrou RVS global de aproximadamente 91,6% (FERREIRA, V. et al, 2018).

O estudo ALLY-1, prospectivo, fase 3, envolvendo todos os genótipos, pacientes *NAIVES* ou experimentados, submetidos ao tratamento com SOF + DCV + RBV por 12 semanas e divididos em duas coortes: pacientes cirróticos compensados/descompensados (Child-Pugh A, B ou C) e transplantados de fígado. Nesse estudo, o grupo dos cirróticos alcançou 83% de RVS global e o dos transplantados de fígado 94%. Quando avaliado por genótipo, pacientes cirróticos genótipo 1a obtiveram 76% de RVS, 1b 100% e genótipo 3 RVS de 83,3%. Pacientes transplantados com genótipo 1a tiveram 97% de RVS, 1b 90% e genótipo 3 RVS de 91% (POORDAD, F. et al, 2016).

O estudo OPTIMIST-1, multicêntrico, randomizado, fase 3, envolveu pacientes genótipo 1 (1a e 1b) não cirróticos, *NAIVES* ou experimentados, que foram tratados com SOF + SMV por 8 ou 12 semanas. A avaliação global da RVS no grupo tratado por 12 semanas foi de 97% e no grupo tratado por 8 semanas de 83%. Ao avaliarem a RVS segundo histórico de terapia prévia para o HCV, observou-se o seguinte: no braço tratado por 12 semanas os pacientes experimentados tiveram RVS de 95% e os virgens de terapia RVS de 97%. No braço submetido a terapia por 8 semanas, pacientes previamente experimentados obtiveram 77% de RVS e os *NAIVES* RVS de 85% (KWO, P. et al, 2016).

O OPTIMIST-2, um estudo de fase 3, que incluiu pacientes com genótipo 1, cirróticos, virgens de tratamento prévio ou experimentados, submetidos a terapia com SOF + SMV por 12 semanas. A taxa de RVS encontrada foi de 88% para *NAIVES* e de 79% para experimentados (LAWITZ, E. et al, 2016).

Esses estudos, de nível nacional e internacional, demonstram valores elevados de RVS, independente do genótipo, histórico de terapia prévia e presença ou não de cirrose. Achados consistentes ao que encontramos em nossa análise.

Ao avaliarmos a RVS segundo o genótipo, observamos que em nossa amostra os pacientes com genótipo 1b tiveram uma resposta um pouco superior aos com genótipo 1a. Essa diferença de resposta pode ser explicada pela barreira genética, que é definida como o número de mutações necessárias para o desenvolvimento de resistência primária à droga antiviral. No caso do genótipo 1a, o limiar de barreira genética é inferior ao do 1b, fazendo com que maiores taxas de RVS sejam observadas neste último.

Do total da amostra, foi realizada análise de carga viral na semana quatro de tratamento de 156 pacientes, sendo encontrada carga viral indetectável ou < 12 UI/ml em 98 (62,9%) e carga viral ≥ 12 UI/ml em 58 (37,1%). Resultado diferente do demonstrado no estudo de Valence, onde 99% dos pacientes apresentavam carga viral menor que 25 UI/ml na quarta semana com SOF + RBV em pacientes genótipo 2 e 3 (ZEUZEM, S. et al, 2014).

Na análise dos fatores preditores de resposta virológica sustentada, apenas a RVR apresentou significância estatística ($p=0,016$). Dos 6 pacientes que falharam a terapia, quatro tiveram análise da carga viral na 4ª semana de tratamento, e nenhum desses alcançou RVR. A variável cor apresentou nível de significância de 5%, porém com $p=0,084$.

ZEUZEM, S. et al. (2014), encontrou em seu estudo quatro possíveis preditores de RVS em pacientes com genótipo 3, que são: sexo feminino, jovem, carga viral basal baixa e ausência de cirrose.

Segundo JAKE LIANG, T.; GHANY, M.G (2014), quando a terapia para a hepatite C era baseada em esquemas com interferon, fatores como cor, genótipo IL28B e carga viral basal influenciavam na RVS. Entretanto esses fatores não demonstraram papel importante na determinação de RVS em terapias com esquemas com DAAS (Sofosbuvir e Ledipasvir).

Ferreira, V. et al (2018) encontrou significância estatística, assim como em nosso estudo, para a variável RVR como fator preditor de resposta ao tratamento.

Outro fator preditivo de resposta encontrado nesse estudo foi o genótipo 1 quando comparado ao genótipo 3.

Quanto aos dados laboratoriais pré-tratamento, as médias de Hb, plaquetas, creatinina, TAP, INR, albumina, bilirrubina total, TGO, TGP e GGT foram respectivamente: 13,5 g/dL; 147.466/mm³; 0,9 mg/dL, 82,1%; 1,2; 3,9 g/dL; 1,0 mg/dL, 73,1 U/L; 77,1 U/L e 103 U/L. As médias dos mesmos valores analisadas no pós-tratamento foram: 13,7 g/dL; 155.793/mm³; 0,9 mg/dL; 75,2%; 1,2; 4,3 g/dL; 0,8 mg/dL; 29,5 U/L; 27,7 U/L; 39,8 U/L. Os dados demonstram estabilidade dos parâmetros hematológicos e apesar de a maioria da população estudada ser composta de cirróticos, a maior parte corresponde a pacientes com doença compensada, com média de plaquetas, INR, albumina e bilirrubina próximos ou dentro da normalidade. Podemos observar ainda, discreta melhora desses parâmetros no *follow-up*, além de redução dos níveis das enzimas hepáticas.

Os eventos adversos mais observados em nosso estudo foram: anemia (35%), fadiga (32%), cefaleia (16%) e náusea (10%). Esses são achados similares ao estudo de Sulkowski, M.S. et al (2014), onde os principais eventos adversos encontrados foram fadiga, cefaleia e náuseas. ZEUZEM, S. et al (2014) também encontrou cefaleia e fadiga como principais efeitos colaterais. No estudo OPTIMIST-1, os eventos adversos mais frequentes foram náusea, cefaleia e fadiga (KWO, P. et al, 2016). Assim como, no OPTIMIST-2 os principais efeitos colaterais foram: cefaleia (20%), fadiga (20%) e náusea (11%) (LAWITZ, E. et al, 2016).

No trabalho de vida real da SBH, cerca de 8,5% do total de pacientes tratados apresentaram um evento adverso a terapia com DAAs, sendo a anemia relacionada ao uso de RBV o principal efeito colateral apresentado (SILVA, G. F. et al, 2017).

Dos pacientes que fizeram uso da RBV, 42 (71%) tiveram necessidade de redução de dose, sendo que dentre estes, 3 evoluíram com suspensão da medicação. Não houve necessidade de suspensão dos DAAs por evento adverso grave em nenhum paciente. Esses dados corroboram para os DAAs serem drogas com bom perfil de segurança.

7 CONCLUSÕES

1) Nesse estudo, encontramos uma RVS global elevada de 96,3%. Quando avaliada RVS segundo genótipo, resposta a terapia prévia e quanto a presença ou não de cirrose, encontramos RVS de 93% no genótipo 1a, 98% no 1b, 100% no 1 e 93% no genótipo 3. A resposta também foi elevada quando analisada RVS em NAIVES x experimentados (99% x 95%); e em cirróticos x não cirróticos (95% x 98%). Esses resultados são semelhantes aos encontrados em estudos de registro e de vida real nacionais e internacionais.

2) A RVR foi a única variável com significância estatística para predizer resposta virológica sustentada.

3) Os principais eventos adversos encontrados em nosso estudo foram anemia (35%), fadiga (32%), cefaleia (16%) e náusea (10%). Esses dados são consistentes com a literatura e demonstram que os efeitos colaterais mais comuns são de pouca gravidade, confirmando a segurança dos DAAs.

BIBLIOGRAFIA

ABRAHAM, G.; SPOONER, L. Sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C: New Dog, New Tricks. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 59, p. 411-415, 2014.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE. Hcv guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2017.

ASSELAH, T.; MARCELLIN, P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. *Liver International*, vol. 33, p. 93-104, 2013.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, vol. 24, p. 289-293, 1996.

BHATIA, H. et al. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, vol. 5, p. 278-284, 2014.

BICHUETTI, D.; OLIVEIRA, A. Manifestações neurológicas nas hepatites virais. *Revista neurociências*, v. 13, p. 133-137, 2005.

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 42, p. 258-272, 2015.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, vol. 3, p. 3-14, 2016.

CARDOSO, A.C.; FIGUEIREDO-MENDES, C.; CARVALHO-FILHO, R.J. Elastografia hepática transitória. *Sociedade Brasileira de Hepatologia*.

CHOO, Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral 66eporto f genome. *Science*, vol. 244, p. 359-362, 1989.

DAVIS, G. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized controlled trial. *The New England Journal of Medicine*, vol. 321, n. 22, p.1501-1506, 1989.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Management of hepatitis C virus infection – revised version. 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. 2016.

FERREIRA, V. et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2018.

FRIED, M. et al. Pegylated Interferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, p.975-982, 2002.

GORGOS, L. Sexual transmission of viral hepatitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 27, p. 811-36, 2013.

IOANNOU, G.N. et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 5, p. 938–945, 2007.

JACOBSON, I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, p. 2405-16, 2011.

JACOBSON, I. M. et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, 66eporto f66, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, vol 384, p. 403–13, 2014.

JAKE LIANG, T.; GHANY, M.G. Therapy of Hepatitis C – Back to the Future. *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, p.2043-7, 2014.

KOHLI, A. et al. Treatment of Hepatitis C, A Systematic Review. *JAMA*, vol. 312, n. 6, p.631-640, 2014.

KWO, P. et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 And 8 Weeks) in Hepatites C Vírus Genotype 1 – Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase3, Randomizes Study. *Hepatology*, vol. 64, n. 2, p. 370-380, 2016.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*, vol. 29, p. 74-81, 2009.

LAWITZ, E. et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, p.1878-87, 2013.

LAWITZ, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype-1 prior null-responder / treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with METAVIR F3-4 (Cohort 2). *Journal of Hepatology*, vol. 60, p. 524, 2014.

LAWITZ, E. et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir in Patients With Chronic Hepatites C Vírus Genotype 1 Infection and Cirrhosis: A Phase 3 Study (OPTIMIST-2). *Hepatology*, vol. 64, n. 2, p. 360-369, 2016.

MANDELL, G; BENNETT, J.; DOLIN, R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier, 2009.

MANNS, M.P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*, vol. 358, p. 958-65, 2001.

MCHUTCHISON, J. et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 339, p.1485-92, 1998.

MCOMISH, F. et al. Geographical Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Blood Donors: an International Collaborative Survey. *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 32, n. 4, p. 884-892, 1994.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico, hepatites virais 2017. Brasília: Editora MS, vol. 48, n. 24, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual técnico para diagnóstico das hepatites virais. Brasília: Editora MS, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2018.

PATEL, K.; WILDER, J. Fibroscan. *Clinical Liver Disease*, vol. 4, n. 5, p. 97-100, 2014.

PENIN, F. et al. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, vol. 39, p. 5-19, 2004.

PEREIRA, L. et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infections Diseases*, vol. 13, 2013.

POORDAD, F. et al, 2016. Daclatasvir with Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection with Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplantation Recurrence. *Hepatology*, vol. 63, n. 5, p. 1493-1505, 2016.

POORDAD, F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, p. 1195–206, 2011.

POYNARD, T. et al. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. Lancet*, vol. 352, p. 1426-32, 1998.

SANGIOVANNI, A. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, vol. 43, p. 1303–1310, 2006.

SETTE-JR, H. et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirais (DAA): First 69eporto f a Real World Experience in Southern Brazil. *Annals of Hepatology*, vol. 16, n. 5, p. 727-733, 2017.

SHERMAN, A., SHERMAN, E. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection: Navigating CHASM. *Current HIV/AIDS Reports*, vol. 12, p. 353-361, 2015.

SILVA, G. F. et al. Regimes com os novos DAAs para tratar pacientes com hepatite C crônica: primeiros resultados de registro nacional de casos de vida real da SBH. *Arquivos de gastroenterologia*, n. 4, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Consenso sobre hepatite C da sociedade brasileira de hepatologia. 2014.

STEVEN FLAMM. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Everyone Should Be Treated. *Clinical Liver Disease*, vol. 10, n. 3, p. 72-74, 2017.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously treated or Untreated Chronic HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, p. 211-21, 2014.

WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO G.M. Hepatitis C. Lancet, vol. 385, p. 1124-35, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Hepatitis Report. 2017.

ZEIN, N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Clinical Microbiology Reviews, vol. 13, p. 223-235, 2000.

ZEUZEM, S. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. The New England Journal of Medicine, vol. 343, p. 1666-1672, 2000.

ZEUZEM S. et al. Telaprevir for the retreatment of HCV infection. The New England Journal of Medicine, vol. 364, p. 2417-2428, 2011.

ZEUZEM, S. et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. The New England Journal of Medicine, vol. 370, n.21, p. 1993-2001, 2014.

ANEXO A – Comprovante de Aprovação do Projeto na Plataforma Brasil

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento de Hepatite C Crônica com Drogas Antivirais de Ação Direta de Segunda Geração: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir - Resposta Viroológica Sustentada no Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Graffrée e Guinle.

Pesquisador: Daniella Almeida Fernandes Azevedo

Versão: 1

CAAE: 55445116.1.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 034429/2016

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Tratamento de Hepatite C Crônica com Drogas Antivirais de Ação Direta de Segunda Geração: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir - Resposta Viroológica Sustentada no Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Graffrée e Guinle. que tem como pesquisador responsável Daniella Almeida Fernandes Azevedo, foi recebido para análise ética no CEP UNIRIO - Hospital Universitário Gaffree e Guinle / HUGG- UNIRIO em 25/04/2016 às 11:11.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Tratamento de Hepatite C Crônica com Drogas Antivirais de Ação Direta de Segunda Geração: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir - Resposta Viroológica Sustentada no Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Graffrée e Guinle.

Médico Do Estudo: Daniella Almeida Fernandes Azevedo

Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, Rio De Janeiro-RJ – Cep:20270-004

Telefone: (21) 22643240

1- Introdução:

Você está sendo convidado a participar voluntariamente deste estudo por ser portador de hepatite C crônica com indicação de tratamento com Sofosbuvir, Simeprevir e/ou Daclatasvir. Antes de concordar em participar, é importante que você leia (ou peça a alguém que leia para você) as informações contidas neste documento, chamado termo de consentimento livre e esclarecido. Caso tenha qualquer dúvida, peça ao pesquisador do estudo para explicar qualquer informação que você não tenha entendido. Se após total compreensão deste documento você aceitar participar deste estudo, você deverá assiná-lo e datá-lo, e uma cópia lhe será entregue.

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é um problema de saúde mundial. Estima-se que cerca de 185 milhões de pessoas estejam infectadas pelo mundo. É uma importante causa de hepatite crônica (80% cronicam), além de cirrose (ocorre em 20% dos casos) e carcinoma hepatocelular (1-5% dos casos), sendo considerada a principal causa de indicação de transplante hepático no mundo. Seu diagnóstico se dá por meio de exames de biologia molecular que são capazes de identificar o tipo e a quantidade de vírus no sangue. O tratamento da hepatite C depende do tipo do vírus e do comprometimento do fígado (fibrose) e tem como objetivo destruir estes microrganismos e prevenir o agravamento da doença.

A partir do ano de 2015, o Ministério da Saúde acrescentou três novas drogas às opções de tratamento da hepatite C crônica: Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir, que são drogas antivirais de ação direta de segunda geração. Com essas drogas, a chance de cura da doença se elevou, o tempo de tratamento se encurtou e o risco de efeitos adversos reduziu.

2- Objetivos do Estudo:

Determinar a eficácia do tratamento da hepatite C com as drogas antivirais de ação direta de segunda geração (**Sofosbuvir / Simeprevir / Daclatasvir**) realizado no Ambulatório de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle entre 2015 e 2017.

Além disso, descrever as características do histórico médico dos portadores de hepatite C e da doença crônica pelo VHC (genótipo, fibrose hepática, carga viral etc); determinar os fatores associados à resposta ao tratamento e descrever os efeitos colaterais que possam ocorrer com essas drogas.

3- Procedimentos a Serem Seguidos Durante o Estudo:

Os participantes deste estudo serão submetidos aos seguintes procedimentos:

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e entrevista para elaboração de histórico médico na primeira consulta.
- Exame físico e avaliação de medicações de uso contínuo na primeira e demais consultas até o período de acompanhamento depois do término do tratamento.
- Coleta de amostra de sangue para realização de exames necessários à pesquisa.
- O pesquisador realizará análise do seu prontuário médico para obter informações sobre a hepatite C e de resultados de exames.

4- Benefícios:

Você poderá não se beneficiar diretamente deste estudo. Porém, as informações obtidas nele terão utilidade científica, e poderão beneficiar outros pacientes em tratamentos futuros.

5- Medicações Utilizadas Para Tratamento da Hepatite C:

A escolha das medicações a serem utilizadas para o tratamento da hepatite C será de acordo com “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, do Ministério da Saúde – 2015”, sendo essa escolha feita pelo seu médico assistente. As medicações contempladas são as drogas antivirais de ação direta de segunda geração (Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir), que podem ser associadas com Ribarivina ou Alfapeginterferon conforme a orientação do protocolo. O tempo de tratamento pode variar de 12 a 24 semanas.

6- Confidenciabilidade:

A sua identidade e informações de contato não serão divulgadas. As mesmas serão substituídas por um código, tal como um número, garantindo seu anonimato.

Seus registros médicos poderão ser consultados pela equipe de saúde, pesquisadores deste estudo e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG, mas sempre de forma anônima.

7- Possíveis Riscos e Desconfortos:

- Coleta de sangue: As amostras de sangue necessárias serão coletadas por equipe treinada através da punção de uma veia no braço por uma agulha. Você será submetido a pelo menos 2 coletas de sangue, uma antes do início do tratamento e outra no término do mesmo. Cerca

de 30ml de sangue serão coletados a cada vez. A coleta da amostra poderá causar além do desconforto de uma picada de agulha, hematomas (manchas roxas), sangramento do local após a agulha ser retirada, desconforto local, infecção, e formação de coágulo sanguíneo, existindo também a possibilidade de dificuldades na coleta com necessidade de mais de uma tentativa para obter a amostra de sangue.

- **Interações Medicamentosas:** Algumas medicações podem interagir com as drogas utilizadas para tratamento da hepatite C, sendo por vezes, necessário troca ou suspensão. Assim, é importante você informar todas as medicações que faz uso contínuo ao ser tratado para hepatite C.
- **Gestação:** As medicações utilizadas para o tratamento da hepatite C são contraindicadas durante a gestação devido aos efeitos teratogênicos da ribavirina e da alfapeguinterferona e a ausência de estudos que garantam a segurança do Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir durante a gravidez. As pacientes em idade fértil e os pacientes do sexo masculino com parceira sexual em idade fértil devem utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento e após 6 meses do término do mesmo.
- **Amamentação:** não é recomendado durante o tratamento.
- **Principais efeitos colaterais das drogas:**
Os novos medicamentos para tratamento da hepatite C apresentam como eventos adversos mais frequentes sintomas comuns e leves. Deve-se evitar exposição solar excessiva durante o uso dessas medicações.
 - a) Sofosbuvir: os eventos adversos mais comuns para a terapia combinada de sofosbuvir com ribavirina foram fadiga e dor de cabeça. Os eventos adversos mais comuns para a terapia combinada de sofosbuvir com alfapeguinterferona e ribavirina foram fadiga, dor de cabeça, náusea, insônia e anemia.
 - b) Daclatasvir: fadiga, náusea e dor de cabeça. Em associação com alfapeguinterferona e ribavirina os eventos mais comuns são rash cutâneo, fotossensibilidade, prurido e náuseas.
 - c) Simeprevir: fotossensibilidade, exantema, prurido, elevação de bilirrubina, náusea.
 - d) Ribavirina: sintomas dermatológicos, fadiga decorrente principalmente de anemia em grau leve a intenso.
 - e) Interferon Peguilado: alterações hematológicas, sintomas que se assemelham a gripe (dor de cabeça, fadiga, febre e mialgia), sintomas psiquiátricos, disfunção tireoidiana, sintomas dermatológicos, além de doenças autoimunes.

8- Custos e Ressarcimento:

Você não receberá qualquer forma de compensação financeira por participar deste estudo.

As medicações utilizadas para tratamento da hepatite C serão fornecidas pelo Sistema Único de Saúde – SUS, assim como os exames laboratoriais necessários durante e após o tratamento também serão realizados pelo sistema público.

As consultas médicas e a realização de exames complementares serão definidas pelo seu médico assistente e seguirá a rotina de pacientes em tratamento para hepatite C no ambulatório de Doenças do Fígado do HUGG.

9- Desistência e Participação Voluntária:

A participação neste estudo é voluntária. Você poderá decidir não participar ou parar de participar deste estudo a qualquer momento. Se você decidir não participar do estudo ou retirar-se do mesmo, a qualidade da sua assistência médica ou quaisquer benefícios aos quais você tem direito não serão afetados agora ou no futuro e não haverá qualquer penalidade para você.

Os pesquisadores deste estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CEP-HUGG) ou as autoridades reguladoras podem encerrar o estudo a qualquer momento com ou sem sua autorização.

10- Responsabilidades do Participante da Pesquisa:

Caso aceite participar do estudo, é muito importante que você forneça informações ao pesquisador do estudo da forma mais confiável e verdadeira possível, compareça às consultas agendadas, realize os exames necessários durante o tratamento e no período de seguimento após o término do mesmo.

11- Garantia de Esclarecimento:

A qualquer momento você poderá fazer perguntas relacionadas ao estudo, seja durante as consultas médicas; com a médica do estudo Daniella Almeida Fernandes Azevedo através do telefone (21) 22643240; ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CEP-HUGG), localizado na Rua Mariz e Barros, número 775, 2º andar, prédio da Direção, bairro Tijuca, Rio de Janeiro, pelo telefone 2264-5177, Fax: 2264-5366 ou e-mail cephugg@gmail.com.

12- Consentimento de Participação:

Declaro ter lido e entendido todo o conteúdo do termo de consentimento livre e esclarecido. Tive oportunidade de discutir com o pesquisador e me sinto suficientemente familiarizado com o estudo para dar o meu consentimento voluntário para a minha participação. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos realizados e possíveis desconfortos, bem como as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que a minha participação não me trará despesas e que a qualquer momento eu posso retirar o consentimento da minha participação no estudo sem prejuízos ao acompanhamento médico que eu tenha direito na instituição.

Concordo, voluntariamente, em participar do Projeto de Pesquisa: “Tratamento de Hepatite C Crônica com Drogas Antivirais de Ação Direta de Segunda Geração: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir - Resposta Viroológica Sustentada no Ambulatório de Doenças do Fígado Do Hospital Universitário Graffrée e Guinle”. Eu recebi uma via assinada e datada deste consentimento e entendo que a outra via também assinada e datada deste termo de consentimento será armazenada nos arquivos do estudo.

Data	
Nome do Participante	
Nome do Responsável Legal	
Documento do Responsável Legal	
_____ Assinatura do Participante ou de seu Responsável Legal	
Médico do Estudo: Daniella Almeida Fernandes Azevedo	
_____ Assinatura do Médico do Estudo	

ANEXO C – Ficha para Coleta dos Dados

**FICHA DE PACIENTES EM TRATAMENTO PARA HEPATITE C CRÔNICA COM DROGAS
ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA – SOFOSBUVIR / SIMEPREVIR / DACLATASVIR.**

1. IDENTIFICAÇÃO:

- a. Nome: _____
- b. Matrícula: _____
- c. Data de Nascimento: __/__/_____
- d. Sexo: ()F ()M
- e. Cor: ()Branco ()Pardo ()Negro ()Outro: _____
- f. Peso: _____Kg / Altura: _____m / IMC: _____

2. DADOS CLÍNICOS:

- a. Comorbidades:
- ()HAS ()DM ()Hipotireoidismo ()IRC ()Arritmia ()ICC ()Dislipidemia
- ()Depressão
- ()Outras Qual? _____
- b. HIV:
- ()SIM ()NÃO
- c. Manifestação extra-hepática pelo HCV:
- ()SIM ()NÃO
- Se sim, Qual? _____
- d. Cirrose:
- ()SIM ()Não
- Se sim:
- Child:
- ()A5 ()A6 ()B7 ()B8 ()B9 ()C10 ()C11 ()C12 ()C13 ()C14 ()C15

Meld: _____

Varizes esofágicas: ()SIM () NÃO

Se sim, () pequeno calibre () médio calibre () grosso calibre

e. Descompensação hepática prévia ao tratamento:

()SIM ()NÃO Qual? _____

f. Tabagismo:

()SIM ()NÃO

g. Etilismo:

()SIM ()NÃO

h. Via de infecção pelo HCV:

() Hemotransusão () Droga injetável e/ou inalável () Tatuagens () Piercings

() Sexual () Ignorada () Outra. Qual? _____

3. VARIÁVEIS ASSOCIADAS À HEPATITE C:

a. Grau de fibrose pela Classificação de Metavir:

() F1 () F2 () F3 () F4

b. Grau da fibrose foi estabelecido através de:

() Biópsia hepática

() Elastografia Hepática – Valor: ____ kPa Data: __/__/__

() APRI – Valor: _____

() FIB4 - Valor: _____

() Sinais indiretos de cirrose

c. Genótipo:

() 1, subtipo () a () b / () 2 / () 3

d. Tratamento de HCV prévio?

() SIM () NÃO

Se sim, qual/quais?

() IFN CONV + RBV - () Recidivante () Breakthrough () Responder nulo

() PEG INF + RBV - () Recidivante () Breakthrough () Responder nulo

() PEG IFN + RBV + TELA - () Recidivante () Breakthrough () Responder nulo

() PEG IFN + RBV + BOC - () Recidivante () Breakthrough () Responder nulo

4. TRATAMENTO COM DAAS:

a. Data de início: ___/___/___

b. Data de término: ___/___/___

c. Medicação:

() Sofosbuvir

() Simeprevir

() Daclatasvir

() Ribavirina - Dose? _____

d. Tempo de tratamento:

() 12 semanas () 24 semanas

e. Laboratório:

	Carga Viral (UI/ml + log)
Pré-tratamento	
4ª semana de tratamento	
Final do tratamento	
Semana 4 pós-tratamento	
Semana 12 pós-tratamento	

	Pré- tratame nto	Semana 4 de tratame nto	Semana 8 de tratame nto	Semana 12 de tratame nto	Semana 16 de tratame nto **	Semana 20 de tratame nto **	Semana 24 de tratame nto**	Semana 4 pós tratame nto	Semana 12 pós tratame nto
HB									
HTO									
Plaquetas									
Leucócitos									
TAP / INR									
PTT									
Ur									
Cr									
TGO									
TGP									
FA									
GGT									
BT (D/I)									
PT (A/G)									

** Para pacientes submetidos a tratamento por 24 semanas.

f. Reações adversas (informar intensidade → Leve – L / Moderada – M / Grave - G):

() Cefaleia - L / M / G

() Náuseas - L / M / G

() Vômitos - L / M / G

() Fadiga - L / M / G

() Anemia - L / M / G

() Insônia - L / M / G

() Rash - L / M / G

() Fotossensibilidade - L / M / G

() Prurido- L / M / G

() Arritmia Qual? _____

() Outras?, Citar: _____

g. Ajuste de dose de medicação:

() Ribavirina

Dose ajustada _____ / Motivo: _____

h. Interrupção do tratamento:

() SIM () NÃO

Se sim, motivo:

() Evento adverso importante – Qual? _____

() Falta de adesão ao tratamento

() Identificação de situação que contraindique o tratamento - Qual? _____

ANEXO D – Artigos Publicados no: Arquivos de Gastroenterologia, número 4, suplemento 2017

PO-4691

Avaliação da RVS em pacientes com hepatite C crônica tratados com os novos DAAs num ambulatório de referência em hepatologiaDaniella Almeida Fernandes **Azevedo**, Érika Jordânia de **Souza**, Bárbara Dondoni Reis **Surjus**, Mariana Derminio **Donadel**, Márcia Maria Amêndola **Pires**, Alessandra Mendonça de Almeida **Maciel**, Carlos Eduardo **Brandão-Mello**

Contexto - A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde pública mundial. Estima-se que 185 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo. É uma importante causa de hepatite crônica, além de cirrose e hepatocarcinoma, sendo considerada a principal indicação de transplante hepático no mundo. Várias estratégias foram empregadas para o tratamento contra o HCV objetivando uma resposta virológica sustentada (RVS), porém com resultados aquém do desejado. Em 2015 no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) incorporou 3 novas drogas antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs) para o tratamento da hepatite C crônica, representadas pelo sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV) e daclatasvir (DCV), podendo ser associadas ou não à Ribavirina (RBV) conforme o protocolo do MS, e que mostraram taxas de RVS superiores à 90%. **Objetivo** - Determinar a taxa de RVS em pacientes com hepatite C crônica submetidos à terapia com DAAs no ambulatório de hepatologia de um hospital universitário. **Métodos** - Trata-se de estudo prospectivo através de análise de prontuários de pacientes mono infectados cronicamente pelo HCV, submetidos à terapia oral com DAAs conforme o protocolo do MS, no período de novembro de 2015 a fevereiro de 2017. **Resultados** - Dos 230 pacientes tratados nesse período, 165 prontuários foram objeto de análise, dos quais temos até o momento resultado de carga viral na 12ª semana pós-tratamento de 104 pacientes, sendo que destes 95,19% alcançaram RVS, 3,85% recidivaram e 0,96% foi não respondedor. Dos 104 pacientes analisados, 13 foram tratados com SOF + SMV ± RBV, sendo que 92,31% tiveram RVS e 1 (7,69%) foi não respondedor, este com fibrose F3 genótipo 1b. 77 pacientes tratados com SOF + DCV ± RBV por 12 semanas, 97,41% alcançaram RVS e 2,59% com recidiva, sendo 2 pacientes com fibrose F4 e genótipo 1a. 14 pacientes que foram tratados com SOF + DCV ± RBV por 24 semanas, 85,71% alcançaram RVS e 14,29% recidivaram, representados por 2 casos de fibrose F4 e genótipo 1a. 22 pacientes ainda se encontram em *follow-up* de 12 semanas, porém com análise de carga viral da 4ª semana pós-tratamento, e todos apresentam carga viral indetectável. **Conclusão** - Os resultados encontrados nessa casuística de vida real com pacientes difíceis de tratar (maioria cirróticos, experimentados, genótipo 1) são consistentes com os estudos publicados de ensaios clínicos, demonstrando a eficácia dos DAAs, que representam um grande avanço, com superioridade sobre as terapias prévias.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

PO-4677

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes cronicamente infectados com HCV submetidos ao tratamento com DAAs em um serviço de referênciaDaniella Almeida Fernandes **Azevedo**, Érika Jordânia de **Souza**, Bárbara Dondoni Reis **Surjus**, Mariana Derminio **Donadel**, Márcia Maria Amêndola **Pires**, Alessandra Mendonça de Almeida **Maciel**, Carlos Eduardo **Brandão-Mello**

Contexto - A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) representa um importante problema de saúde pública devido a sua prevalência e graves consequências (cirrose e carcinoma hepatocelular). Até recentemente, a terapia disponível para esta enfermidade baseava-se em esquemas com interferon-peguilado e ribavirina com resultados de resposta virológica sustentada (RVS) abaixo do desejado. Desde 2015 estão disponíveis no Sistema Único de Saúde os novos agentes antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs), representados pelo sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir, que estão associadas à posologia mais simples, menor tempo de tratamento, maior efetividade, com RVS superior a 90%, além de menos efeitos colaterais. **Objetivo** - Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos portadores de hepatite C crônica submetidos à terapia com DAAs num ambulatório de hepatologia de um hospital universitário. **Métodos** - Foram analisados prontuários de pacientes mono infectados cronicamente pelo HCV, maiores de 18 anos, submetidos à terapia com DAAs no período de novembro de 2015 a fevereiro de 2017, sob o ponto de vista demográfico, epidemiológico e virológico. **Resultados** - Dos 230 pacientes tratados nesse período, foram analisados os resultados de 165. Destes, 53,33% eram mulheres; 61,82% brancos, 19,39% pardos, 10,9% negros e 7,89% cor não informada. A média de idade de 63,3 anos (\pm 8,4 anos). 23,64% com história de etilismo e 26,67% de tabagismo. Média de IMC de 26,5 (\pm 4,6). Quanto a provável via de infecção, 51,52% por hemotransfusão, 9,7% droga ilícita injetável e/ou inalável, 7,27% sexual, 20,61% desconhecida, 10,9% outras (acupuntura, tatuagem, profissionais de saúde com acidente de trabalho, cirurgia etc.). O grau de fibrose avaliado por biópsia e/ou elastografia hepática revelou: 1,82% F1, 12,12% F2, 17,58% F3 e 68,48% F4, sendo entre os cirróticos 86,73% Child-Pugh A e 13,27% B. Quanto ao genótipo 35,76% eram 1A, 38,18% 1B, 18,18% 1 e 7,88% do tipo 3. Do total, 56,36% eram experimentados. **Conclusão** - Em nosso estudo de vida real, a população é predominantemente representada por mulheres em 53,33%, maioria com mais de 55 anos, cor branca, predomínio de genótipo 1 e fibrose avançada (F3/F4), sendo um maior número de pacientes já experimentados. Cerca de metade tem a hemotransfusão como provável via de infecção. O predomínio de via de contaminação parenteral, maioria de genótipo 1 e cor branca, são dados consistentes com os resultados epidemiológicos achados a nível nacional.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

PO-4674

Prevalência de eventos adversos em pacientes com HCV tratados com DAAs num Ambulatório de Hepatologia de um Hospital Universitário

Daniella Almeida Fernandes **Azevedo**, Érika Jordânia de **Souza**, Bárbara Dondoni Reis **Surjus**, Mariana Derminio **Donadel**, Márcia Maria Amêndola **Pires**, Alessandra Mendonça de Almeida **Maciel**, Carlos Eduardo **Brandão-Mello**

Contexto - As terapias prévias para hepatite C crônica apresentavam posologia complexa, duração prolongada e eram marcadas por inúmeros eventos adversos (EAs), por vezes graves, que podiam levar até a suspensão do tratamento. A partir de 2015, foram incorporados no Brasil pelo Ministério da Saúde (MS) 3 novas drogas contra o vírus da hepatite C (HCV), conhecidas como drogas antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs), representadas pelo sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMV) e daclatasvir (DCV), podendo ser associados a Ribavirina (RBV), conforme orientação do protocolo. Os DAAs representam um avanço, pois além de maior facilidade posológica, administração exclusivamente oral, tempo reduzido de tratamento e maior efetividade, possuem melhor perfil de segurança, causando menos efeitos colaterais, que também são de menor gravidade em relação às terapias anteriores. **Objetivo** - Identificar os principais efeitos colaterais desencadeados com a terapia com DAAs e determinar sua prevalência. **Métodos** - Trata-se de estudo prospectivo com análise de prontuários de pacientes mono infectados cronicamente pelo HCV, submetidos à terapia oral com DAAs conforme o protocolo do MS, no período de novembro de 2015 a fevereiro de 2017. **Resultados** - 230 pacientes foram tratados nesse período, sendo 165 prontuários analisados, dos quais obtivemos dados de EAs de 162. Trata-se de maioria com fibrose avançada, 17,58% F3 e 68,48% F4, sendo que entre os cirróticos 86,73% eram Child-Pugh A e 13,27% B. Média de idade de 63,3 anos. Os efeitos colaterais encontrados foram: anemia 35,19%, fadiga 32,72%, cefaléia 15,43%, náuseas 10,49%, insônia 4,94%, prurido 1,85% e vômitos 1,23%. 22,84% relataram outros sintomas como inapetência, irritabilidade, artralgia, mialgia etc. Nos 57 pacientes que apresentaram anemia, todos em uso de RBV, foi necessário redução de dose de RBV em 40 (70,18%). Destes, 3 pacientes necessitaram de suspensão da RBV por piora da anemia, mantendo os DAAs. Um cirrótico Child-Pugh B foi a óbito durante o tratamento por descompensação devido à peritonite bacteriana espontânea. Nenhum paciente interrompeu o tratamento por EAs. **Conclusão** - Neste estudo de vida real os efeitos colaterais mais encontrados foram anemia, fadiga e cefaléia. 70,18% dos pacientes com anemia tiveram que reduzir dose de RBV. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por EAs. Os resultados encontrados demonstram a segurança dos DAAs, com efeitos colaterais de menor gravidade e maior tolerabilidade.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

TL-4673

Taxas de resposta virológica sustentada (RVS12) em pacientes cirróticos compensados virgens e experimentados tratados com os novos DAAs

Érika Jordânia de **Souza**, Daniella Almeida Fernandes **Azevedo**, Bárbara Dondoni Reis **Surjus**, Mariana Derminio **Donadel**, Márcia Maria Amêndola **Pires**, Alessandra Mendonça de Almeida **Maciel**, Carlos Eduardo **Brandão-Mello**

Contexto - A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) crônica-se em cerca de 80% dos casos. A infecção crônica pelo HCV na maioria das vezes tem caráter progressivo ao longo dos anos e pode levar a cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e necessidade de transplante hepático. O tratamento visa a erradicação do HCV-RNA caracterizada pela RVS, que é definida pela negatificação do HCV-RNA 12 semanas após a interrupção do tratamento. A terapia atual é composta pelos antivirais de ação direta (DAAs), representados pelo sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir, com regimes livre de interferon e altamente eficazes para a erradicação da infecção. Conforme o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) a indicação do tratamento é preconizada para pacientes *naive*, experimentados, com fibrose igual ou maior do que 2, compensados ou descompensados e na presença de manifestações extrahepáticas. **Objetivo** - Avaliar as taxas de RVS nos pacientes cirróticos e infectados pelo HCV tratados com os novos DAAs, virgens ou experimentados de tratamento em centro de referência em hepatologia. **Métodos** - Estudo prospectivo, através da análise de prontuário de pacientes cirróticos com infecção pelo HCV, virgens ou experimentados tratados com os novos DAAs conforme o PCDT do MS. **Resultados** - Avaliamos neste estudo um total de 113 pacientes cirróticos, sendo 70 (62%) experimentados e 42 virgens de tratamento. Dos 113 cirróticos, 98 eram compensados (Child-Pugh A), sendo 63 experimentados. Destes últimos, 40/63 já realizaram a visita de follow-up 12, sendo que 37/40 alcançaram RVS (92,5%) e 3 pacientes recidivaram (7,5%). Dos outros 35 pacientes *naive*, 20/35 realizaram a visita de *follow-up* 12 e todos alcançaram RVS. Além desses pacientes, ainda temos um grupo de 11 pacientes em *follow-up* com avaliação da carga viral 4 semanas pós tratamento negativa, tanto nos experimentados (6/11), quanto nos *naives* (5/11). **Conclusão** - Os resultados encontrados neste estudo de vida real demonstraram que as taxas de RVS em pacientes com cirrose *naive* e experimentados de tratamento foram elevadas, sendo maior no grupo *naive* do que experimentado.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

PO-4679

Taxas de resposta virológica sustentada (RVS 12) no tratamento de mono infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) com fibrose avançada com os novos DAAs

Érika Jordânia de Souza, Daniella Almeida Fernandes Azevedo, Bárbara Dondoni Reis Surjus, Mariana Derminio Donadel, Márcia Maria Amêndola Pires, Alessandra Mendonça de Almeida Maciel, Carlos Eduardo Brandão-Mello

Contexto - A infecção crônica pelo HCV atinge cerca de 170 milhões de pessoas no mundo e é seguido de aumento progressivo da morbi/mortalidade, podendo evoluir para cirrose e CHC. O tratamento com peginterferon- α e ribavirina(RBV) era associado à baixa taxas de RVS(40%) nos pacientes com genótipo 1. Com o advento dos inibidores de protease de 1ª geração, telaprevir e boceprevir, houve melhora da resposta (70%), associada, porém, a muitos efeitos adversos. A partir de 2015, o novo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) incluiu os novos DAAs: Sofosbuvir (SOF), Dacatasvir (DCV) e Simeprevir (SMV) ao arsenal terapêutico do HCV, drogas pangenotípicas, com administração oral e poucos efeitos adversos, além de altas taxas de RVS (98%). **Objetivo** - Avaliar as taxas de RVS em mono infectados pelo HCV com fibrose avançada (F3 e F4) tratados com os novos DAAs em hospital de referência no Rio de Janeiro. **Métodos** - No período de novembro de 2015 a fevereiro de 2017 foram, prospectivamente, analisados os pacientes submetidos a tratamento com os novos DAAs, conforme PCDT do Ministério da Saúde. Foram incluídos pacientes que tinham fibrose avançada F3 e F4 compensados, virgens e experimentados. **Resultados** - Nesse período foram tratados 230 pacientes, sendo que 165 tiveram seus dados analisados. A média de idade de $63,3 \pm 8,4$ anos e 92,12% eram genótipo1. Destes 165,142 eram F3/F4, sendo 29 (20,5%) F3 e 113 (79,5%) F4, sendo 98 cirróticos compensados (86,73%). Dos 127 pacientes F3/F4 compensados, 78 concluíram o tratamento e tiveram a análise da RVS12. Destes, 60 cirróticos e 18 F3. Dos 60 pacientes F4 tratados, 57(95%) alcançaram RVS12 e 3 recidivaram. Dos 18 pacientes F3, 17 (94,4%) obtiveram RVS12. Dos 18 pacientes F3, 4 foram tratados com SOF+SIM \pm RBV, sendo 1 não respondedor. Dos 14 pacientes F3 tratados com SOF+DCV \pm RBV por 12 semanas todos alcançaram RVS, sendo 1 tratado por 24 semanas. Dos 60 pacientes F4, 3 foram tratados com SOF+SIM \pm RBV todos com RVS. Dos 47 pacientes F4 tratados com SOF+DCV \pm RBV por 12 semanas, 2 deles recidivaram e 45 alcançaram RVS. Dos 10 pacientes F4 tratados com DCV+SOF+RBV por 24 semanas, 9 alcançaram RVS e 1 foi recidivante. **Conclusão** - Neste estudo houve elevada taxa de RVS (95%) nos pacientes com fibrose avançada F3/F4, confirmando os dados dos estudos de registro e de vida real. A combinação de um inibidor de NS5B com inibidor de protease NS3/4A ou da região NS5A foi associada a elevadas taxas de cura (RVS).

Hospital Universitário Galfreé e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**EFFICACY AND SAFETY OF SOFOSBUVIR AND DACLATASVIR OR
SOFOSBUVIR AND SIMEPREVIR IN BRAZILIAN PATIENTS WITH ADVANCED
LIVER DISEASE MONOINFECTED BY HEPATITIS C VIRUS (HCV)**

Daniella Almeida Fernandes Azevedo, Érika Jordânia Souza, Márcia Maria Amêndola Pires,
Alessandra Mendonça Almeida Maciel, Cibele Franz, Carlos Eduardo Brandão-Mello.

Abbreviations:

BMI, body mass index; CHC, hepatocellular carcinoma; DAAs, direct acting antiviral agents; DCV, daclatasvir; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HUGG, Graffré and Guinle University Hospital; Peg-IFN, interferon-Peguilado; RBV, ribavirin; RVR, rapid virological response; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virological response.

Abstract

In Brazil, second generation direct acting antiviral agents (DAAs), represented by Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SMV) and Daclatasvir (DCV), were incorporated into the therapeutic arsenal for chronic hepatitis C in 2015. The combination of these drugs represented a great advance, since they allowed to achieve rates of sustained virological response (SVR) of more than 90%, exclusively oral administration and minimal adverse events of lower severity. The objectives of this study were: to determine the rate of SVR₁₂ and describe the adverse events related to therapy in patients with chronic hepatitis C treated with the DAAs in Brazil, as well as to describe the demographic, epidemiological and related characteristics of hepatitis C virus (HCV) infection and determine the predictive factors of response to DAAs. This was a real-life study with prospective and retrospective evaluation of medical records of chronically monoinfected HCV patients, followed at the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG) liver disease outpatient clinic, between October 2015 and June 2017. Demographic, epidemiological, anthropometric, clinical, laboratory, morphological,

virological and safety data were analyzed. Of the 171 patients studied, 54% were female, 63% white, mean age 63 years (± 9.25), most with body mass index (BMI) ≥ 25 (57.3%). Probable route of infection was history of blood transfusion (52%) and unknown route (20.5%). Mean viral load of HCV RNA was 1.543.796 IU/ml, 57% with low viral load (<800.000 IU/ml). 56.7% were experienced to Pegylated-interferon (Peg-IFN) \pm ribavirin (RBV), including patients previously treated with Boceprevir or Telaprevir. 91% of genotype 1 and the remaining genotype 3. 68% were cirrhotic (87% Child-Pugh A). Out of 171, 161 patients had a response evaluation at week 12 post-treatment, with SVR₁₂ of 96.3%. The SVR₁₂ according to genotype was: 1b 98%; 1a 93%; and genotype 3 of 93%. SVR₁₂ was achieved in 99% of NAIVES patients and 95% of experienced. SVR₁₂ was achieved by 95% of cirrhotics and 98% of non-cirrhotic. Rapid virological response (RVR) at week 4 was considered a predictor of SVR. Anemia (35%), fatigue (32%) and headache (16%) were the main side effects presented. In conclusion we found in high rates of SVR₁₂, similar to those reported by international trials. The most frequent adverse events were anemia, fatigue and headache, with no patient discontinuing therapy due to severe side effects. RVR was the only variable associated with SVR₁₂.

Introduction

HCV infection is a worldwide public health problem. It is estimated that about 71 million people are infected worldwide (1) and in Brazil, the prevalence of anti-HCV antibody positive is approximately 0.7% of the population until the year 2016 (2). HCV is an important cause of chronic hepatitis (80% of those infected), in addition to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (CHC), and is considered the main cause of liver transplantation worldwide (3).

Since 1989, several strategies were used to treat HCV, aiming a SVR, which is defined as an undetectable HCV-RNA at the 12-24th week after the end of treatment (4).

In the 90s, therapies emerged in an attempt to promote hepatitis C healing. Initially, available treatment was performed with conventional IFN with low SVR results. Subsequently, the association of conventional IFN with RBV improved SVR results. With the advent of Peg-IFN, there was an increase in global SVR rates to 56%, but still not ideal (5-8).

In 2015, in Brazil, the public health system incorporated 3 new drugs for the treatment of chronic hepatitis C, known as DAAs, which were represented by SOF, SMV and DCV (9). These drugs represented a great advance because they are associated with an ease dosage, reduced treatment time, greater effectiveness, and a better safety profile with fewer side effects.

The primary objectives of this real-life study were to determine the rate of SVR₁₂ and to describe the adverse events related to therapy with the DAAs. We still described the demographic, epidemiological and related characteristics of HCV infection and determined the predictive factors of response to DAAs.

This type of study is important to evaluate the effectiveness and safety of second generation DAAs in patients with chronic hepatitis C in Brazilian's hospital and to compare the results with international trials.

Patients and Methods

This is a prospective/retrospective study concerning medical records analysis of chronically monoinfected HCV patients, followed at the liver disease outpatient unit at Gaffrée and Guinle University Hospital, Rio de Janeiro.

This study was carried out between October 2015 and June 2017.

All patients were treated with the DAAs according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis C and Coinfections (2015) of the Brazilian Healthcare System and all patients given and signed Ministry of Health Consent Inform.

Patients

Patients eligible for the trial were adults ≥ 18 years with chronic HCV infection determined by HCV-RNA detectable for more than 6 months; mono-infection by HCV genotypes 1, 2, 3 or 4; treatment-naïve or pre-treated patients (with conventional IFN and RBV, Peg-IFN and RBV, and/or Peg-IFN, RBV and Telaprevir/Boceprevir); liver fibrosis by Metavir classification grade F2 for at least 3 years, F3 or F4 determined by biopsy, fibroscan, APRI or FIB4; patients with extrahepatic HCV manifestation, regardless of the degree of liver fibrosis, were allowed.

Patients were excluded if they had a positive screening test result for human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis B surface antigen (HBsAg).

HCV-RNA viral load was performed by Real Time PCR (Abbott™), LLD <12 UI/ml.

Treatment

The patients received a therapeutic regimen according to the Brazilian healthcare system of 2015 (7). For genotype 1, patients without or with Child-Pugh A cirrhosis received SOF + DCV or SOF + SMV ± RBV. The choice of the scheme was at the discretion of the medical assistant. For Child-Pugh B or C cirrhotic genotypes 1 and for those experienced with Telaprevir or Boceprevir, SOF + DCV ± RBV was performed for 24 weeks. Genotype 3 were treated with SOF + DCV ± RBV for 12 weeks. The choice of adding the RBV was at discretion of the medical assistant.

The patients received the DAAs in the following doses: Sofosbuvir tablets of 400 mg/day; Daclatasvir tablets 60mg/day; Simeprevir tablets of 150mg/day and RBV 250 mg tablets, 11 mg/kg/day or 1 g if < 75 kg and 1.25 g if > 75 kg orally.

Results

Of the 171 patients involved in the study, 93 (54%) were female; one hundred and seven (63%) were white and the mean age was 63 years (\pm 9.25), ranging from 36 to 87 years. 57.3% had a BMI greater than or equal to 25.

The probable route of infection were blood transfusion in 52%, history of injecting and/or inhaled illicit drugs in 9.4%, sexual in 7% and 20.5% ignored. The mean viral load of HCV-RNA was 1.543.796 IU/ml, with median of 612.972 IU/ml, a minimum of 3.957 IU/ml, and a maximum of 34.819.437 IU/ml. The majority of patients had low viral load (57% < 800.000 UI/ml).

Eighteen percent were genotype 1 without subgenotyping; 36% genotype 1a; 37% genotype 1b and 9% genotype 3.

Patients with cirrhosis were evaluated using the Child-Turcotte-Pugh score, corresponding to a total of 116 patients (68%). Of these, 101 were classified as Child-Pugh A (87%) and the other 13%, Child-Pugh B. 56.7% were experienced.

Of the 171 patients involved in the study, three (2%) belonged to the F1 group, twenty-one (12%) to the F2, thirty-one (18%) F3 and one hundred and sixteen (68%) F4.

Efficacy

Sixty nine percent of pacientes received SOF + DCV ± RBV for 12 weeks; 18% SOF + DCV ± RBV for 24 weeks and 13% SOF + SMV ± RBV.

Of the 171 patients analyzed in this study, 161 performed HCV-RNA viral load at week 12 of follow-up. Among the 161 evaluated, 96.3% achieved SVR₁₂, 2.5% patients relapsed and 1.2% were nonresponders (Figure 1).

When evaluating SVR₁₂ according to genotype: genotype 1b 98% (n: 61); 1a 93% (n: 58); genotype 1 100% (n: 27) and 3 93% (n: 15) (Figure 2). According to previous therapy history revealed the following SVR₁₂ rates: NAIVES 99%; and experienced 95% (Figure 3).

SVR₁₂ analysis in cirrhotic x non-cirrhotic patients showed: 95% in cirrhotic and 98% in non-cirrhotic (Figure 4).

Safety

The most frequent adverse events were: anemia (35%), fatigue (32%) and headache (16%) (Figure 5).

Among the 59 patients who used RBV, 71% had to reduce the dose of RBV, and among these, 3 had to discontinue the medication.

No patient interrupted the treatment with DAAs due to serious adverse events.

Predictors of sustained virological response

The influence of several parameters on treatment response were analyzed. Rapid virological response (RVR) at week 4 was the only predictor of SVR₁₂ (p = 0.016). Overall six patients had virological failure: one F3 and five F4 (4 of these Child-Pugh A). Out of four were evaluated for the presence of RVR, and in none of them RVR was achieved. The variable race presented a tendency to statistical significance, with a significance level of 5%, but with p = 0.084. In the other variables there was no significance to predict SVR (Table 1).

Discussion

The efficacy of DAAs has been demonstrated in several studies that have shown high rates of SVR₁₂ regardless genotype, fibrosis stage, presence or absence of cirrhosis, and previously treated or untreated patients.

In our real-life study, with 161 patients, we found global SVR₁₂ rate of 96.3%. When we analyzed the SVR₁₂ regarding to the genotype, previous history of therapy, and the presence or absence of cirrhosis, we found: 93% SVR₁₂ in genotype 1a, 98% in 1b, 100% in genotype 1 unspecified and genotype 3 with 93%; 99% in NAIVES and 95% in experienced patients; 95% in cirrhotic and 98% in non-cirrhotic.

Genotype 1, the most prevalent in Brazil, used to be the most difficult to treat. With the second generation DAAs, SVR rates achieved values uper than 90%, as we can demonstrate with our results. We also found elevated SVR in cirrhotics and those who were previously treated.

These findings are much similar to those found in international and also in Brazilian studies (10-12).

In multivariate analysis of predictive factors of SVR, only RVR was statistically significant in our study ($p = 0.016$). Of the 6 patients who failed therapy, four had viral load analysis at the 4th week of therapy, and none of them achieved RVR. Race variable presented significance level of 5%, however with $p = 0.084$. International trials found as predictors factors: female gender, young, low baseline viral load and absence of cirrhosis (13). Moreover, parameters as baseline viral load, IL28B genotype or ethnic background, that influenced interferon based therapy, do not play a important role in therapies with the DAAs (14). The DAAs were well tolerated. We observed anemia in 35%, fatigue in 32%, headache in 16% and nausea in 10%. These findings are much similar to the clinical trials by Sulkowski and Zeuzem (2014) who also founded headache and fatigue as the main side effects (10,13). In the OPTIMIST-1 and 2 studies, the most frequent adverse events were nausea, headache and fatigue (15-16). In a real life study of Brazil, anemia related to the use of RBV was the main side effect presented (17).

In our sample, of those patients prescribed with RBV, 71% had a dose reduction, and among these, 3 had to discontinued.

No patient discontinued the DAAs due to severe adverse events, corroborating that DAAS are safe drugs with minimal adverse events.

In conclusion, DAAs have been shown to be drugs with a good safety profile and to promote high rates of SVR₁₂ in our country despite genotype, prior therapy and presence of advanced liver disease in majority of the patients.

References

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Hepatitis Report. 2017.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2018.
3. KOHLI, A. et al. Treatment of Hepatitis C, A Systematic Review. JAMA, vol. 312, n. 6, p.631-640, 2014.
4. ASSELAH, T.; MARCELLIN, P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. Liver International, vol. 33, p. 93-104, 2013.
5. POYNARD, T. et al. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Lancet, vol. 352, p. 1426-32, 1998.
6. MCHUTCHISON, J. et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis. The New England Journal of Medicine, vol. 339, p.1485-92, 1998.
7. ZEUZEM, S. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. The New England Journal of Medicine, vol. 343, p. 1666-1672, 2000.
8. FRIED, M. et al. Pegylated Interferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. The New England Journal of Medicine, vol. 347, p.975-982, 2002.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções. Brasília, 2015.
10. SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously treated or Untreated Chronic HCV Infection. The New England Journal of Medicine, vol. 370, p. 211-21, 2014.

11. LAWITZ, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype-1 prior null-responder / treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with METAVIR F3-4 (Cohort 2). *Journal of Hepatology*, vol. 60, p. 524, 2014.
12. SETTE-JR, H. et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. *Annals of Hepatology*, vol. 16, n. 5, p. 727-733, 2017.
13. ZEUZEM, S. et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, n.21, p. 1993-2001, 2014.
14. JAKE LIANG, T.; GHANY, M.G. Therapy of Hepatitis C – Back to the Future. *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, p.2043-7, 2014.
15. KWO, P. et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 And 8 Weeks) in Hepatitis C Virus Genotype 1 - Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase3, Randomized Study. *Hepatology*, vol. 64, n. 2, p. 370-380, 2016.
16. LAWITZ, E. et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Cirrhosis: A Phase 3 Study (OPTIMIST-2). *Hepatology*, vol. 64, n. 2, p. 360-369, 2016.
17. SILVA, G. F. et al. Regimes com os novos DAAs para tratar pacientes com hepatite C crônica: primeiros resultados de registro nacional de casos de vida real da SBH. *Arquivos de gastroenterologia*, n. 4, 2017.

Figure Legends:**Figure 1. Global SVR₁₂****Figure 2. SVR₁₂ by genotype****Figure 3. SVR₁₂ according to previous therapy history****Figure 4. SVR₁₂ in cirrhotic x non-cirrhotic****Figure 5. Adverse events with the DAAs**

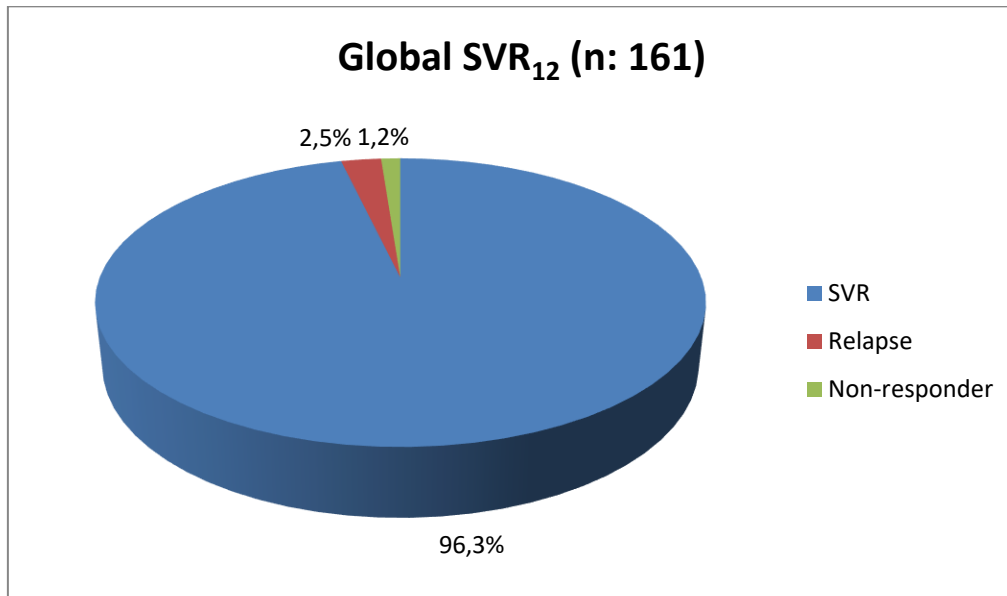
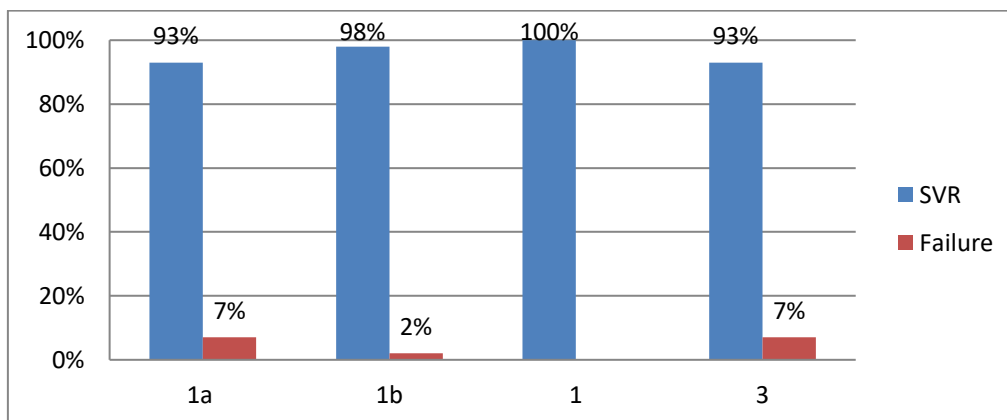
Figure 1. Global SVR₁₂**Figure 2. SVR₁₂ by genotype**

Figure3. SVR₁₂ according to previous therapy history

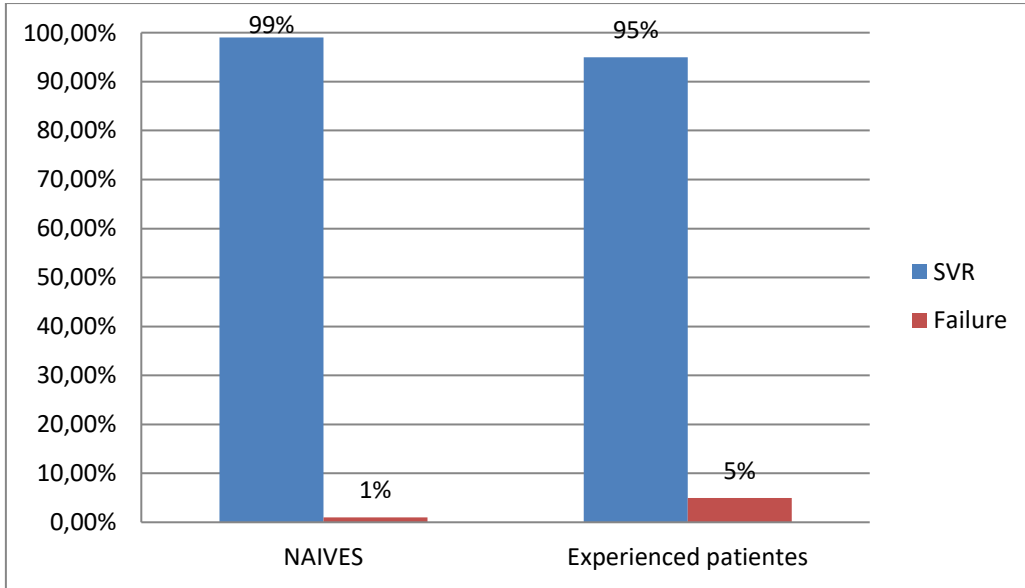


Figure 4. SVR₁₂ in cirrhotic x non-cirrhotic

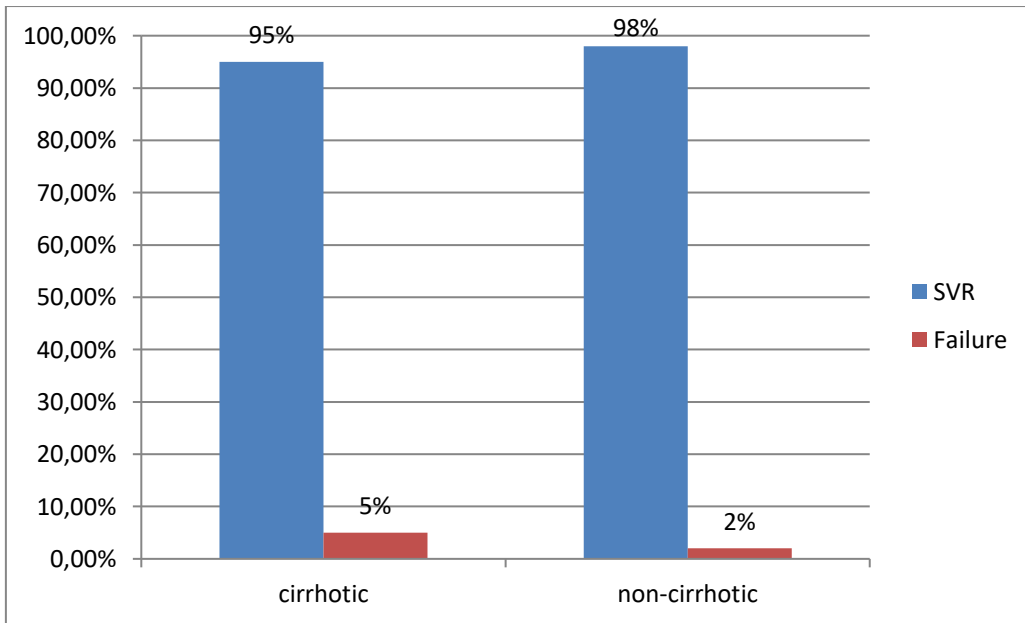
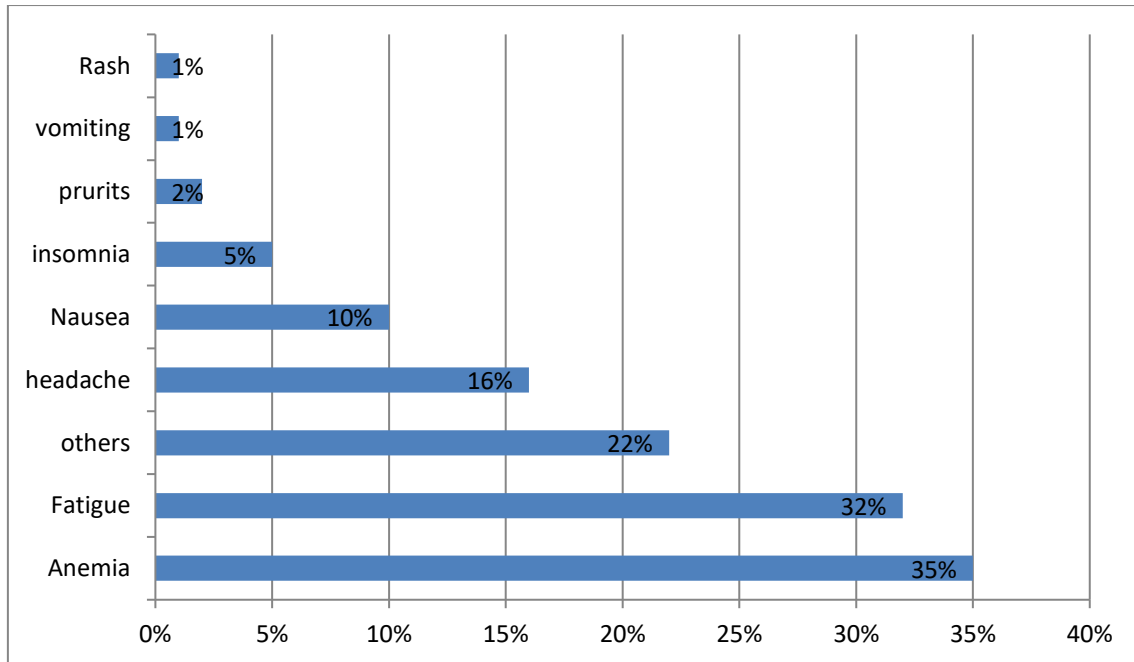


Figure 5. Adverse events with the DAAs

Tables

Table 1. Predictors of sustained virological response

Table 1. Predictors of sustained virological response

Variables	p-Value (Fisher test)	Spearman Correlation	Approximate significance
SVR x Age	p=1,00	-0,063	43%
SVR x Gender	p=1,00	-0,016	84%
RVS x Race	p=0,084	0,154	5%
RVS x BMI	p=0,092	0,141	7%
RVS x Comorbidities	p=0,694	-0,33	67%
RVS x Genotype 1 / 3	p=0,449	-0,5	53%
RVS x Genotype 1a / 1b	p=0,199	0,131	16%
RVS x Carga Viral	p=0,405	-0,092	25%
RVS x RVR	p=0,016	-0,233	1%
RVS x Child-Pugh A / B	p=0,477	-0,055	57%
RVS x Cirrhotic / non cirrhotic	p=0,665	-0,066	41%
RVS x Null responder	p=0,383	-0,098	35%
RVS x Recurrence	p=1,00	-0,001	99%
RVS x Breakthrough	p=0,588	0,105	32%
RVS x NAIVES	p=0,402	-0,102	20%
RVS X Mild fibrosis / Advanced fibrosis	p=1,00	-0,074	35%