

Hepatite crônica pelo vírus C: avaliação da resposta virológica ao tratamento com os novos antivirais de ação direta

Hepatitis C: evaluation of virological response to new DAA treatment

Flavio Esmeraldo Rolim¹. Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga². José Milton de Castro Lima³. Flavia Siqueira Furtado Mello⁴. Cibele Silveira Pinho⁴. Elodie Bomfim Hyppolito⁵.

1 Médico, Hospital Haroldo Juaçaba, residente do programa de Gastroenterologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Doutora em Gastroenterologia, Chefe do serviço de Gastroenterologia, Preceptora do programa de Gastroenterologia, Professora, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Médico, Preceptor do programa de Gastroenterologia, Professor, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Médica, residente do programa de Gastroenterologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Médica, Serviço de Transplante Hépatico do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

A hepatite C passa por uma revolução quanto ao tratamento livre de Interferon, através do uso de novos medicamentos antivirais, que aumentaram significativamente as taxas de cura e reduziram o índice de efeitos colaterais relacionados ao uso do Interferon. **Objetivos:** analisar as taxas de resistência viral à terapia combinada com uso dos antivirais Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir, avaliando ainda se existe diferença significativa entre pacientes experimentados e virgens de tratamento, quanto à eficácia dos novos medicamentos em cada um destes grupos. **Metodologia:** incluídos 290 pacientes, em 3 hospitais na cidade de Fortaleza-CE, dos genótipos 1, 2 e 3 que concluíram o tratamento segundo as novas diretrizes, sendo então discriminados entre aqueles que atingiram resposta virológica e aqueles que não obtiveram sucesso após o uso das novas drogas. **Resultados:** 87% dos pacientes foram submetidos ao tratamento de 12 semanas, 29% daqueles submetidos ao tratamento já haviam sido transplantados e 60% já encontravam-se no estágio de cirrose hepática. 95% dos pacientes obtiveram êxito no tratamento. Dos 5% resistentes, contando no total 15 pacientes, 66% eram do genótipo 3, e 80% virgens de tratamento, sendo os 20% restantes já experimentados. **Conclusões:** o estudo em questão evidencia que os tratamentos da Hepatite C com os novos antivirais realizados nos serviços do Hospital Universitário Walter Cantídio encontram-se em sincronia com os resultados obtidos em estudos internacionais, com altas taxas de resposta virológica sustentada após o uso dos novos antivirais.

Palavras-chave: Hepatite C. Gastroenterologia. Hepatologia. Genótipo. Tratamento. Resistência a medicamentos.

ABSTRACT

Hepatitis C has gone through a revolution when it comes to its treatment in the latest years. The use of new antiviral drugs and Interferon-free regimens have allowed patients to achieve higher rates of successful treatments, with the benefit of shorter and less straining cycles of medication, since the new drugs have less documented side effects. **Objectives:** to evaluate the resistance rates to the new treatment protocols adopted in Brazil, while also analyzing differences between naive and experimented patients, and their different genotypes. **Methods:** In total, 290 patients with genotypes 1, 2 and 3, who successfully concluded treatment with Daclatasvir, Sofosbuvir and Simeprevir were evaluated in three major hospitals. **Results:** 87% of the patients were submitted to 12 weeks treatment. 29% of the total number was consisted of post-transplant patients, and 60% were cirrotic. After 24 weeks, 95% of the patients achieved sustained virological response (SVR). From the 5% who were resistant, 66% were from genotype 3, and 80% were naive. **Conclusions:** this review shows consistency of data with international and other national centers in regards to the success rate of the new treatment for Hepatitis C in our hospitals.

Keywords: Hepatitis C. Gastroenterology. Hepatology. Genotype. Treatment. Drug resistance.

Autor correspondente: Flavio Esmeraldo Rolim, Rua Dr. José Lourença, 555, Meireles, Fortaleza, Ceará. Telefone: +55 85 99706-1075. E-mail: flavioesmeraldo@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 19 Jun 2017; Revisado em: 24 Jan 2018; Aceito em: 04 Mar 2018.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C infecta cerca de 1,5 milhões de brasileiros,¹ sendo uma das grandes causas de cirrose hepática em nossa população. Nos últimos anos, o tratamento desta afecção vem passando por uma verdadeira revolução, com o surgimento de novas drogas antivirais de ação direta (DAAs) que melhoraram os indicadores de resposta a terapia, além de reduzir os efeitos colaterais nos pacientes submetidos ao tratamento. No Brasil, um novo protocolo com diretrizes terapêuticas para a hepatite C e coinfeções foi lançado em 2015, aprovado pelo Ministério da Saúde.

Os resultados iniciais em vida real do tratamento demonstraram alto índice de resposta virológica sustentada (RVS) com os DAAs, em praticamente todos os genótipos. O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para tratamento de hepatite C e coinfectados do Ministério da Saúde (MS) contempla a terapêutica de acordo com o genótipo do paciente, sendo eles 1, 2, 3 ou 4, embora já tenha sido identificado 7 genótipos e mais de 50 subtipos no mundo. As medicações que constam no PCDT-HVC (vírus da hepatite C) e coinfectados do MS são: Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir e Viekira-Pak (Ombitasvir, Veruprevir, Ritonavir, Dasabuvir) utilizados durante 12 semanas nos pacientes que não se submeteram ao tratamento anterior a base de Telaprevir ou Boceprevir, e que sejam Child-Pugh A, ou 24 semanas naqueles que não responderam ao esquema com Telaprevir ou Boceprevir, ou naqueles Child-Pugh B ou C. Aguarda-se uma nova portaria aumentando o tempo de tratamento de 12 para 24 semanas nos pacientes cirróticos genótipo 3 que não responderam ao tratamento prévio com Interferon peguilado e Ribavirina. No Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, os tratamentos tiveram início em meados de 2015, após aprovação do novo protocolo. No mesmo período, houve início o tratamento de pacientes acompanhados no Hospital São José, hospital especializado em doenças infecciosas no estado. Desde então, centenas de pacientes que se encaixaram nas indicações foram submetidos ao novo tratamento, com elevados índices de sucesso, compatíveis com outros países e estudos laboratoriais de eficácia.

Até o momento, vários tipos de mutações já foram identificados como responsáveis pela resistência ao uso dos novos antivirais, sejam eles inibidores da NS5A ou NS5B, como o Daclatasvir e Sofosbuvir, respectivamente, ou inibidores da NS3, como o Simeprevir. Para esses pacientes, novos esquemas, com outras drogas como Ledipasvir, estão sendo aventados.²

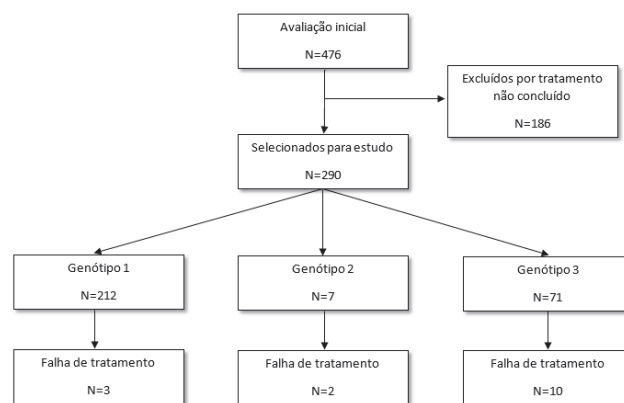
O objetivo deste estudo é analisar a resposta virológica sustentada (RVS) e a falha terapêutica do tratamento dos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C de acordo com o PCDT-HVC e coinfectados do MS com os novos DAAs. Como objetivo secundário, avaliar se existe diferença na RVS entre os genótipos (1, 2 e 3), uma vez que não tivemos casos com genótipo 4, 5, 6 ou 7 em nossa casuística. Visa-se ainda avaliar se houve diferença no sucesso terapêutico entre pacientes virgens de tratamento e aqueles que já haviam sido experimentados ao uso de outros antivirais, como Telaprevir, Boceprevir ou regimes com Interferon peguilado e Ribavirina.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se por uma revisão de prontuário de pacientes acompanhados por hepatite C crônica nos ambulatórios de Hepatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, ambulatórios do Serviço de Transplante Hepático do mesmo hospital, e pacientes do Hospital São José de doenças infecciosas. Todos os pacientes foram informados sobre a realização do estudo. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética local. Todos os pacientes preencheram fichas com dados epidemiológicos, datas de início e término do tratamento, genótipos, exames complementares, carga viral antes do início, após 4 semanas, ao fim do tratamento e 12 semanas após o término, bem como descreveram todos os efeitos adversos.

Foram excluídos pacientes que não haviam concluído o tratamento até o momento da avaliação de dados. A seguir, foram então selecionados todos aqueles com realização do tratamento completo, e que realizaram dosagens de carga viral: início do tratamento, resposta virológica final do tratamento (RVFT) e resposta virológica sustentada (RVS) obtida na 12ª semana após o início do regime terapêutico, no intuito de avaliar a presença de resposta virológica sustentada (RVS). O algoritmo de seleção encontra-se na Figura 1.

Figura 1. Algoritmo de seleção dos pacientes.



Os pacientes selecionados eram dos genótipos 1, 2 e 3, e abrangiam aqueles virgens de tratamento, bem como experimentados a regimes anteriores que não incluíssem o uso das novas drogas aprovadas pelo protocolo brasileiro. Grande parte daqueles selecionados já se encontravam em estágio de cirrose, e na grande maioria, compensada (Child-Pugh A).

Os dados foram colocados em planilha do programa Microsoft Excel, e então realizada análise, com criação de tabelas e realização do teste qui-quadrado para avaliação dos dados.

O grau de fibrose foi determinado através de métodos não-invasivos, como ARFI, Fibroscan, APRI e FIB4, e também por biópsia hepática com cálculo do escore de METAVIR, cujo grau de fibrose varia de F0 a F4. De acordo com as diretrizes do

Ministério da Saúde, pacientes que se encaixam nos estágios F3 e F4, ou aqueles com grau F2 há mais de 3 anos na biópsia hepática, são elegíveis para o início do tratamento.

Todos os pacientes foram submetidos a regimes terapêuticos que incluem associações de Sofosbuvir, Daclatasvir e/ou Simeprevir, adicionados ou não do uso de Ribavirina, de acordo com cada caso. O tempo de tratamento variou de 12 a 24 semanas. É importante lembrar que o Simeprevir apenas pode ser utilizado por pacientes do genótipo 1.

As dosagens de carga viral foram realizadas antes do início do tratamento, após 4 semanas, ao final, e 12 semanas após o término para avaliar a RVS, utilizando-se o método de PCR quantitativo, colhido no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) da cidade de Fortaleza, Ceará. Pacientes que obtiveram cargas virais negativas (menos de 12 UI/mL) foram considerados como resposta virológica sustentada, e portanto, sucesso terapêutico. Foram considerados como não-respondedores ao regime aqueles que, ao final de 12 semanas após o tratamento, ainda apresentavam carga viral positiva (mais de 12 UI/ml). A segurança e tolerabilidade das

drogas foi avaliada através de consultas periódicas e exames complementares realizados ao longo do período de tratamento.

RESULTADOS

No total, 476 pacientes submetidos ao tratamento foram analisados. Destes, 183 foram excluídos por ainda estarem em vigência do regime terapêutico, ou por ausência de dados quanto à carga viral da 12ª semana após o término do tratamento. 3 pacientes foram a óbito durante o período do tratamento, por complicações da cirrose ou infecção. 290 pacientes foram então selecionados para o estudo.

Quanto às características epidemiológicas, a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (66%), e provenientes de Fortaleza – Ceará (88%). A média de idade foi de 59 anos (32 a 81 anos). 29% daqueles submetidos ao tratamento já haviam sido transplantados, sendo 84 pacientes submetidos a transplante hepático, e 02 ao transplante renal. 60% dos pacientes selecionados já se encontravam em estado de cirrose (grau F4 em métodos de estadiamento). Os dados epidemiológicos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Características epidemiológicas.

	Genótipo 1 n=212	Genótipo 2 n=7	Genótipo 3 n=71	Total n=290
Parâmetros				
Média de idade (em anos)	59,2	60,1	57,7	59
Sexo				
Masculino (%)	138 (65,0)	5 (71,4)	49 (69,0)	192 (66,2)
Feminino (%)	74 (34,9)	2 (28,6)	22 (31,0)	98 (33,8)
Procedência				
Fortaleza - CE (%)	188 (88,6)	6 (85,7)	59 (83,0)	253 (87,2)
Outras cidades (%)	24 (11,4)	1 (14,3)	12 (17,0)	37 (12,8)
Status de Fibrose				
F1/F2 (%)	58 (27,4)	3 (42,8)	23 (32,4)	84 (29,0)
F3/F4 (%)	154 (72,6)	4 (57,2)	48 (67,6)	206 (71,0)
Tratamentos prévios				
Virgens de tratamento (naive)	170 (80,0)	4 (57,0)	44 (62,0)	218 (75,0)
Experimentados	42 (20,0)	3 (43,0)	27 (38,0)	72 (25,0)
Tempo de tratamento				
12 semanas (%)	177 (83,5)	7 (100,0)	69 (97,0)	253 (86,0)
24 semanas (%)	35 (16,5)	0 (0,0)	2 (3,0)	37 (14,0)
Uso de Ribavirina				
Com Ribavirina (%)	113 (53,0)	7 (100,0)	50 (70,0)	170 (59,0)
Sem Ribavirina (%)	99 (47,0)	0 (0,0)	21 (30,0)	120 (41,0)
Transplante hepático				
Não-transplantados (%)	150 (70,0)	5 (71,0)	51 (72,0)	206 (72,0)
Transplantados (%)	62 (30,0)	2 (29,0)	20 (28,0)	84 (28,0)

Em relação ao tratamento, 77% dos pacientes avaliados foram submetidos ao regime de 12 semanas, 75% eram virgens de tratamento (naive). Os resultados de cada genótipo encontram-se discriminados na Tabela 2. A grande maioria dos pacientes era do genótipo 1 (74% dos submetidos ao tratamento), 24% do genótipo 3 e apenas 2% do genótipo 2. A utilização de Ribavirina associada aos novos antivirais foi instituída em 57% dos pacientes. Destes, 37% já haviam sido submetidos a transplante hepático.

Dos pacientes selecionados, 5% não responderam ao tratamento (total de 15 pacientes). Os dados de cada paciente encontram-se na Tabela 3. Todos os que apresentaram falha

eram cirróticos, com classificação de Child-Pugh entre A e B. Dos pacientes, 66% (10 pacientes) eram do genótipo 3 e 80% virgens de tratamento, 73% utilizaram Ribavirina no esquema terapêutico. Todos os pacientes com falha que haviam sido experimentados previamente utilizaram o esquema com Interferon peguilado e Ribavirina, sem uso documentado de outros antivirais.

Dos 15 pacientes considerados como não-respondedores, 11 (74%) chegaram a apresentar negativação da carga viral durante o curso do tratamento (em cargas virais colhidas na 4^a e 12^a semanas), porém, apresentaram recidiva quando da dosagem do PCR na 24^a semana (vide Tabela 2).

Tabela 2. Resposta virológica.

	Genótipo 1 n=212	Genótipo 2 n=7	Genótipo 3 n=71	Total n=290
RVS (%)	209 (98,0)	5 (71,0)	61 (85,0)	275 (95,0)
Falha de tratamento (%)	3 (2,0)	2 (29,0)	10 (15,0)	15 (5,0)
Não responderam (%)	1 (33,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	4 (26,0)
Recidiva (%)	2 (67,0)	2 (100,0)	7 (70,0)	11 (74,0)

Tabela 3. Características dos pacientes com falha terapêutica.

Paciente (idade/sexo)	Genótipo	Duração de tratamento	Tratamento anterior	Carga viral pré	Carga viral pós
60, M	3	12 semanas	Experimentado	33 UI/ML	871.262 UI/ml
59, M	3	12 semanas	Naive	não disponível	845.732 UI/ml
46, M	3	12 semanas	Naive	<12 UI/ML	87.619 UI/ml
70, M	1	12 semanas	Naive	7.394.642 UI/ML	250.000 UI/ml
62, M	3	12 semanas	Naive	909.604 UI/ML	28 UI/ml
53, M	1	12 semanas	Naive	8.810.952 UI/ML	199.771 UI/ml
61, M	2	12 semanas	Experimentado	1.900.000 UI/ML	43.100 UI/ml
50, M	3	12 semanas	Naive	23 UI/ML	11.302.637 UI/ml
52, M	3	12 semanas	Naive	não disponível	34.140 UI/ml
62, M	1	12 semanas	Naive	não disponível	240.000 UI/ml
62, M	3	12 semanas	Naive	não disponível	151.366 UI/ml
63, M	3	12 semanas	Naive	14 UI/ML	23 UI/ml
51, M	2	12 semanas	Naive	1.462.330 UI/ML	48.694 UI/ml
55, F	3	12 semanas	Naive	27.340 UI/ML	135.989 UI/ml
57, M	3	12 semanas	Naive	1.084.801 UI/ML	4.830 UI/ml

DISCUSSÃO

Nossos dados são compatíveis com o descrito na literatura, obtivemos 95% de RVS e apenas a análise após realização de tratamento da hepatite C com os novos DAAs evidenciou altos índices de sucesso quanto a RVS, visto que 95% dos pacientes apresentaram carga viral negativa após 12 semanas do fim do tratamento. Apenas 15 pacientes (5%) apresentaram

falha de resposta. Tal número é consistente com os dados da literatura internacional³ de eficácia dos novos antivirais, com o benefício adicional da redução importante na incidência de eventos adversos, alguns inclusive fatais, que ocorriam com os tratamentos anteriores.

Todos os pacientes que apresentaram falha eram cirróticos, com doença hepática em estágios mais avançados, porém,

ainda compensada. A maioria dos pacientes (86%) era virgem de tratamento, o que corrobora a ideia de que a utilização de tratamentos anteriores não tem importância quanto às chances de sucesso com as novas drogas, pelo menos no que diz respeito ao uso prévio de Interferon e Ribavirina, uma vez que nenhum dos pacientes resistentes avaliados havia feito uso de outros antivirais.

A grande maioria dos pacientes que apresentaram falha eram do genótipo 3, um genótipo que ainda apresenta desafios no alvo terapêutico.⁴ No Brasil, o regime inicial indicado para tais pacientes ainda inclui o uso de Interferon peguilado associado a Sofosbuvir e Ribavirina. Aqueles que tem contraindicações ao uso de Interferon são então submetidos ao esquema com Sofosbuvir e Daclatasvir. Nenhum dos pacientes avaliados neste estudo fizeram uso de Interferon. Os protocolos americano e europeu já incluem a combinação de Sofosbuvir e Daclatasvir como primeira escolha para o tratamento de pacientes do genótipo 3⁵ e ampliando o tempo de tratamento para 24 semanas, como tem sido proposto pela Sociedade Brasileira de Hepatologia e Sociedade Brasileira de Infectologia, e que se encontra em fase de consulta pública pelo MS. Os pacientes do genótipo 2 apresentaram também altas taxas de resistência, se comparados aos outros genótipos (29%). Porém, levando em consideração o pequeno número de pacientes avaliados, no caso apenas 7, é difícil estabelecer uma conclusão. Dados da literatura mostram que o genótipo 2 é usualmente o que melhor responde aos novos antivirais, e por isso o tratamento destes pacientes se resume ao uso de Sofosbuvir e Ribavirina por 12 semanas. Tendo em vista os altos índices de eficácia

terapêutica, são poucos os estudos que conseguem avaliar falha de tratamento e resistência nesses pacientes.

Quanto ao tempo de tratamento, todos os pacientes com falha utilizaram as medicações por 12 semanas. Estudos anteriores não mostram benefício do prolongamento do tempo de tratamento em relação a resposta virológica, porém, ainda existem poucos ensaios significativos que estendam o tratamento do genótipo 3 a um período maior que 16 semanas. Um estudo francês⁶ que realizou o uso de Sofosbuvir, Daclatasvir e Ribavirina por 24 semanas em pacientes de genótipo 3 mostrou taxas de sucesso de 86%, portanto, sem ganho importante quando comparado ao regime de tratamento de 12 ou 16 semanas, avaliados em outros estudos.

Em conclusão, a hepatite C tem passado por um grande salto quanto ao sucesso terapêutico em pacientes portadores crônicos da doença, e as novas drogas aprovadas para uso desde 2015 tem aumentado em grande escala os índices de resposta virológica sustentada. Uma minoria dos pacientes não responde ao uso desses novos DAAs, e estudos que avaliam polimorfismos existentes no alvo dos novos antivirais já estão sendo realizados ao redor do mundo, na tentativa de descobrir-se outros mecanismos de erradicação do vírus.

Os dados de revisão dos prontuários dos pacientes submetidos ao tratamento em nossas instituições mostram uma taxa de sucesso compatível com outros centros,⁷ e a prevalência de resistência nos pacientes de genótipo 3 se mantém como um desafio a ser enfrentado.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 88p.
2. Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2017;55:56-71.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107-15.
4. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016;63(5):1430-41.
5. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;62(3):932-54.
6. Hezode C, De Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV genotype 3 infection: interim analysis of a french multicenter compassionate use program. *Hepatology.* 2015;62(Supl 2):S265-6.
7. Cheinquer H, Sette H Jr, Wolff FH, de Araujo A, Coelho-Borges S, Soares SR, et al. Treatment of chronic HCV infection with the new Direct acting antivirals (DAA): first report of a real world experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol.* 2017;16(5):727-33.

Como citar:

Rolim FE, Braga LL, Lima JM, Mello FS, Pinho CS, Hyppolito EB. Hepatite crônica pelo vírus C: avaliação da resposta virológica ao tratamento com os novos antivirais de ação direta. *Rev Med UFC.* 2018 out-dez;58(4):8-12.