

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

RAFAEL NUNES MALTA

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA  
SUSTENTADA DE ACORDO COM O GENÓTIPO EM PACIENTES  
PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM NOVAS  
DROGAS DE AÇÃO DIRETA**

VITÓRIA

2019

RAFAEL NUNES MALTA

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA  
SUSTENTADA DE ACORDO COM O GENÓTIPO EM PACIENTES  
PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM NOVAS  
DROGAS DE AÇÃO DIRETA**

Monografia apresentada como  
requisito parcial à conclusão do  
curso de residência médica em  
Infectologia pela Universidade  
Federal do Espírito Santo

Orientadora: Dra. Tania Reuter

VITÓRIA

2019

RAFAEL NUNES MALTA

**ANÁLISE DESCRITIVA DA TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA  
SUSTENTADA DE ACORDO COM O GENÓTIPO EM PACIENTES  
PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA TRATADOS COM  
NOVAS DROGAS DE AÇÃO DIRETA**

Relatório final, apresentado a  
Universidade Federal do Espírito  
Santo, como parte das exigências  
para a obtenção do título de  
Infectologista.

Vitória, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Tania Queiroz Reuter Motta

Médico Infectologista do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias e  
Chefe do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Cassiano  
Antônio Moraes

---

Dr. José Américo Carvalho

Médico Infectologista do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do  
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

---

Dr. Ulisses Horst Duque

Médico Infectologista do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do  
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

A Deus, que nos criou e foi criativo nesta tarefa. Seu fôlego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado a oportunidade de expandir a compreensão do sofrimento e então oferecer alívio, aliviando a mim mesmo.

A esta Universidade e seu Hospital, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram o meu crescimento humano e intelectual, sendo parte indivisível da minha ação em prol do outro.

Ao minha orientadora Dra. Tania Reuter, pelo suporte irrestrito, pelas suas correções, incentivos e confiança.

Aos meus pais, família, esposa e filha, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## RESUMO

A infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) é atualmente, uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. No Brasil, estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes seja de aproximadamente 0,7%, o que corresponde aproximadamente a cerca de 1.032.000 pessoas sororreagentes para o HCV no Brasil. A distribuição genotípica atual global demonstra o genótipo 1 como mais comum, responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3, com aproximadamente 30%. Objetiva-se neste estudo avaliar a taxa Resposta Viroológica Sustentada (RVS) nos diferentes genótipos do Vírus causador da Hepatite C (HCV) identificados em indivíduos portadores de Hepatite C Crônica, tratados no período de Julho de 2016 a Julho de 2018 no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Foi realizado levantamento de todos os indivíduos portadores de Hepatite C crônica, para os quais foram prescritos tratamento com DAA's e distribuídos os dados em planilhas para análise descritiva de taxas de sucesso alcançada com o tratamento proposto. O grupo de indivíduos portadores do vírus de genótipo 1 apresentou 96% de cura, Dos indivíduos curados, 22% eram cirróticos e destes, 95% alcançaram a cura. Os indivíduos de genótipo 2 apresentaram 100% de cura, sendo 1 cirrótico. No grupo de genótipo 3, a taxa de cura foi de 94%, destes, 8 eram cirróticos e 100% alcançou a RVS. Um indivíduo cujo genótipo foi determinado com 3 e 4, outro com genótipo 4, e ainda outro, com genótipo desconhecido, alcançaram a RVS com o tratamento recomendado e todos eram cirróticos, conferindo um taxa de cura de 100%. A taxa global de cura independente do genótipo e/ou status de fibrose, foi de 95,57%. As taxas encontradas nesta análise são consonantes com os dados globais para a eficácia das novas drogas de ação direta entre os diferentes genótipos analisados. Estão alinhados com os resultados encontrados em análises nacionais e internacionais que relatam o excelente resultado geral advindo da administração de DAA em ambiente de vida real.

**Palavras-chave:** Hepatite C, Resposta Viroológica Sustentada, Genótipos, Drogas de Ação Direta

## ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection is currently one of the leading causes of chronic liver disease worldwide. In Brazil, it is estimated that the prevalence of seroreagent people is approximately 0.7%, which corresponds to approximately 1,032,000 people seroreagent for HCV in Brazil. Overall genotypic distribution demonstrates genotype 1 as the most common, accounting for 46% of all HCV infections, followed by genotype 3, with approximately 30%. The objective of this study was to evaluate the rate of sustained virological response (SVR) in the different genotypes of the Hepatitis C virus (HCV) identified in individuals with chronic hepatitis C treated from July 2016 to July 2018 at the Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. A survey of all individuals with chronic Hepatitis C was performed, for which treatment with AADs was prescribed and the data were distributed in spreadsheets for the descriptive analysis of the success rates achieved with the proposed treatment. The group of individuals with genotype 1 virus presented 96% cure. Of the individuals cured, 22% were cirrhotic and of these, 95% achieved cure. The individuals of genotype 2 presented 100% cure, being 1 cirrhotic. In the genotype 3 group, the cure rate was 94%, of these, 8 were cirrhotic and 100% reached SVR. One individual whose genotype was determined with 3 and 4, one with genotype 4, and another with an unknown genotype, reached SVR with the recommended treatment and all were cirrhotic, conferring a cure rate of 100%. The overall cure rate independent of genotype and / or fibrosis status was 95.57%. The rates found in this analysis are consonant with the global data for the efficacy of the new direct acting drugs among the different genotypes analyzed. They are in line with the results found in national and international analyzes that report the excellent general result of the administration of AAD in real life environment.

**Keywords:** Hepatitis C, Sustained Virologic Response, Genotypes, Direct Action Drugs

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – REPRESENTAÇÃO DE IDADES MÁXIMA E MÍNIMA, MÉDIA, MEDIANA E DESVIO PADRÃO.....	17
<b>FIGURA 2</b> - PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HCV DISTRIBUÍDOS CONFORME SEXO.....	18
<b>FIGURA 3</b> - PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HCV DISTRIBUÍDOS CONFORME NÍVEL EDUCACIONAL .....	19
<b>FIGURA 4</b> - PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HCV DISTRIBUÍDOS CONFORME FATOR DE TRANSMISSÃO.....	20
<b>FIGURA 5</b> - PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HCV DISTRIBUÍDOS CONFORME GENÓTIPO.....	21
<b>FIGURA 6</b> - PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO HCV DISTRIBUÍDOS CONFORME GRAU DE FIBROSE HEPÁTICA.....	22
<b>FIGURA 7</b> – QUANTITATIVO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS SOLICITADOS CONFORME PRESCRIÇÃO MÉDICA.....	23
<b>FIGURA 8</b> - QUANTITATIVO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PRESCRITOS CONTENDO RIBAVIRINA.....	24
<b>FIGURA 9</b> - CLASSIFICAÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GENÓTIPO 1 QUANTO AO DESFECHO TERAPÊUTICO.....	25
<b>FIGURA 10</b> - REPRESENTAÇÃO DA TAXA DE RVS NOS INDIVÍDUOS DO GENÓTIPO 1 .....	26
<b>FIGURA 11</b> - REPRESENTAÇÃO DA TAXA DE RVS NOS INDIVÍDUOS DO GENÓTIPO 1 COM FIBROSE GRAU 4.....	27
<b>FIGURA 12</b> - CLASSIFICAÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GENÓTIPO 2 QUANTO AO DESFECHO TERAPÊUTICO.....	28
<b>FIGURA 13</b> - CLASSIFICAÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GENÓTIPO 3 QUANTO AO DESFECHO TERAPÊUTICO.....	29
<b>FIGURA 14</b> - REPRESENTAÇÃO DA TAXA DE RVS NOS INDIVÍDUOS DO GENÓTIPO 3.....	30
<b>FIGURA 15</b> - REPRESENTAÇÃO DA TAXA DE RVS GLOBAL NOS INDIVÍDUOS INDEPENDENTE DO GENÓTIPO.....	31

## LISTA DE SIGLAS

CHC	– Carcinoma Hepatocelular
DAA	– Drogas de Ação Direta
HCV	– Vírus da Hepatite C
IFN	– Interferon
IFNa	– Interferon Alfa
OMS	– Organização Mundial de Saúde
RVS	– Resposta Viroológica Sustentada

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1	AGENTE ETIOLÓGICO.....	12
1.2	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	12
1.3	ROTA DE TRANSMISSÃO.....	13
1.4	EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.5	SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DOS GENÓTIPOS.....	14
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
3.1	LOCAL DO ESTUDO.....	16
3.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	16
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	16
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
4.1	POPULAÇÃO GERAL.....	18
4.2	COMPARAÇÃO ENTRE INDIVÍDUOS CONFORME SEUS GENÓTIPOS E TAXA DE CURA.....	25

<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 AGENTE ETIOLÓGICO

A infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) é atualmente, uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo (1).

Inicialmente identificado como Hepatite não-A não-B, foi pela primeira vez associado com a transfusão sanguínea e o uso de drogas injetáveis em 1989 (2), e sabe-se que é uma causa importante de doença hepática crônica em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. (3)

O vírus da hepatite C (HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae* e é composto por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. Existem, pelo menos, sete genótipos e 67 subtipos do vírus identificados atualmente (4).

### 1.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A hepatite crônica causada pelo HCV é uma doença de caráter insidioso e se caracteriza por um processo inflamatório persistente, haja vista seu processo replicativo acontecer principalmente no citoplasma celular. (5)

O impacto a longo-prazo da infecção pelo HCV é altamente variável, e pode partir de mínimas alterações histológicas até extensa fibrose e cirrose com ou sem manifestação de Carcinoma Hepatocelular (CHC). (6)

Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5%. O risco anual de descompensação hepática é de 3% a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20% (3).

### 1.3 ROTA DE TRANSMISSÃO

É bem estabelecido que o modo de transmissão prioritário do HCV é por exposição parenteral, sendo evidente a importância do contato sangue-sangue na transmissão do mesmo, como avaliado por estudos que demonstram sua alta prevalência entre indivíduos que receberam hemotransfusão, ou com histórico de uso de drogas injetáveis, bem como reutilização de material para realização de tatuagem (7,8,9), entre outras formas que envolvem sangue contaminado como reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos e falha de esterilização de equipamentos de manicure. (3)

A via sexual também é relatada como via de transmissão apesar de ser, de modo geral, pouco eficiente como avaliada em diversos casos de casais heterossexuais (10). Porém, alguns casos de infecção aguda pelo HCV têm sido observados em homens que fazem sexo com homens (HSH) desde o início dos anos 2000 em todo o mundo, (11,12) corroborando com o conhecido fato de que o vírus pode ser encontrado em níveis capazes de causar infecção no sêmen e em secreções retais. (13)

### 1.4 EPIDEMIOLOGIA

Conforme o relatório mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV em todo o mundo, e aproximadamente 399.000 pessoas morrem a cada ano principalmente devido as complicações de cirrose hepática e CHC. (14)

No Brasil, estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes (anti-HCV positivo) seja de aproximadamente 0,7%, o que corresponde aproximadamente a cerca de 1.032.000 pessoas sororreagentes para o HCV no Brasil. Desses casos, estima-se que 657.000 sejam virêmicos e que realmente necessitem de tratamento (15).

A distribuição genotípica atual global demonstra o genótipo 1 como mais comum, responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3, com aproximadamente 30% e genótipos 2 e 4 com 13% cada. (16).

O mesmo se observa no Brasil, com pequenas variações na proporção de prevalência desses genótipos. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais comumente detectado na região Sul (43%) (17).

### 1.5 SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DOS GENÓTIPOS

Sabe-se que os níveis sérios de HCV-RNA são maiores em pacientes infectados com o vírus de genótipo 1 em relação àqueles com genótipo 2, e na era de tratamento com IFN, a diferença mais relevante entre os genótipos em questão era a sua responsividade ao IFN. (18,19)

A redução de níveis séricos de HCV RNA de indivíduos infectados pelo genótipo 2 era 4 vezes maior do que em indivíduos infectados pelo Genótipo 1 (18). Isso demonstrou a importância clínica do conhecimento prévio dos genótipos antes do início de um tratamento baseado em INF-a.

Nos anos recentes da última década, o desenvolvimento de Antivirais de Ação Direita (DAA's) tem permitido a quase total eliminação do vírus HCV em pacientes infectados (20), ainda que existam muitos empecilhos para a erradicação da Hepatite C devido ao alto custo dos DAA's, a grande parcela de indivíduos sem diagnóstico e a expansão de cepas resistentes às novas drogas (21,22).

## **2. OBJETIVOS**

Como desfecho desta análise, objetiva-se avaliar a taxa Resposta Viroológica Sustentada (RVS) nos diferentes genótipos do Vírus causador da Hepatite C (HCV) identificados em indivíduos portadores de Hepatite C Crônica, tratados no período de Julho de 2016 a Junho de 2018, no Serviço de Doenças Infecciosas no Hospital das Clínicas em Vitória, Espírito Santo, considerando RVS como Carga Viral Indetectável após 12 semanas do término do tratamento indicado conforme protocolo nacional para cada genótipo.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Antonio Cassiano Moraes, em Vitória-ES, que é um dos centros de Referência para doenças infecciosas no estado.

#### **3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Tendo em vista o conhecimento das particularidades de cada genótipo do HCV e interação com o organismo humano, propõe-se avaliar retrospectivamente o volume pacientes submetidos ao tratamento com DAA's e seus respectivos desfechos conforme o genótipo identificado em período pré-estabelecido.

#### **3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi realizado levantamento de todos os indivíduos portadores de Hepatite C crônica, para os quais foram prescritos tratamento com DAA's no período de 01 de Julho de 2016 a 30 de Junho de 2018.

Foram arrolados nesta análise, 168 pacientes para os quais foram solicitados o tratamento adequado conforme recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente no período. Os prontuários foram revistos retrospectivamente e dados referentes a características sócio demográficas, comorbidades, quantificação de carga viral, forma de contágio e esquema terapêutico correspondente foram inseridos em planilhas eletrônicas.

Os dados foram apresentados de maneira descritiva sendo idade da amostra apresentada com o gráfico de caixas e bigodes de forma a ilustrar dados de média, mediana, e desvio padrão. Demais dados foram apresentados em forma

de frequência absoluta (n) e relativa (%), nas formas gráficas de barra e pizza. Os dados foram apreciados o software R (Cran).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 POPULAÇÃO GERAL

No ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, foram prescritos 168 indivíduos eletivos para o tratamento de Hepatite C Crônica. A média de idade dos indivíduos foi de 57,8 anos, dentro de uma faixa de 25 a 88 anos de idade, sendo a mediana, 58 anos e desvio padrão de 15,5 anos. (Figura 1)



Figura 1 – Distribuição dos Pacientes com infecção Crônica pelo HCV, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018 por Idade em gráfico representando Idades Máxima e Mínima, Média, Mediana e Desvio Padrão

A maioria dos pacientes eram indivíduos masculinos (66%), sendo 57 pacientes do sexo feminino (34%). (Figura 2)

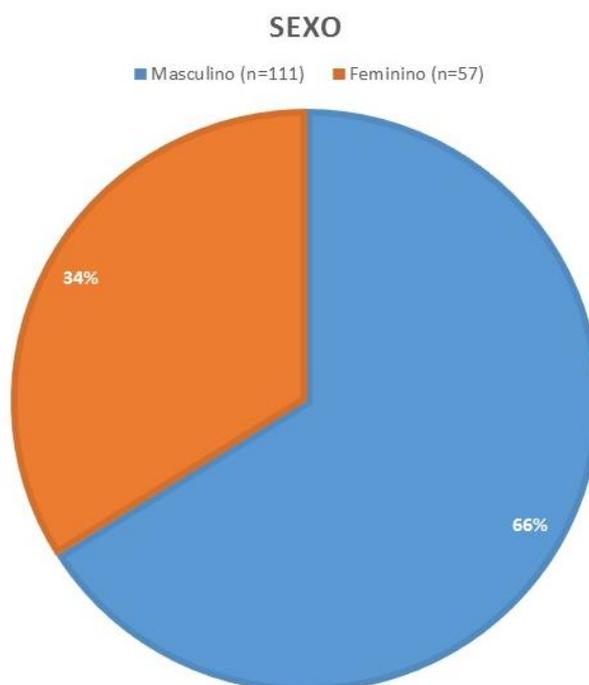


Figura 2 – Pacientes com infecção Crônica pelo HCV, distribuídos conforme sexo, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

Em relação à nível educacional, a maior parte dos indivíduos possuía mais de 12 anos de instrução educacional, tendo completado Ensino Médio e/ou Ensino de Nível Superior (51%). Cerca de 28% não alcançaram 12 anos de estudo, e 10% não possuíam nenhum grau de escolaridade. Os demais indivíduos arrolados nesta análise, não possuíam registro em prontuário de grau de escolaridade, representando 17% da população total deste estudo. Os dados estão dispostos na Figura 3.

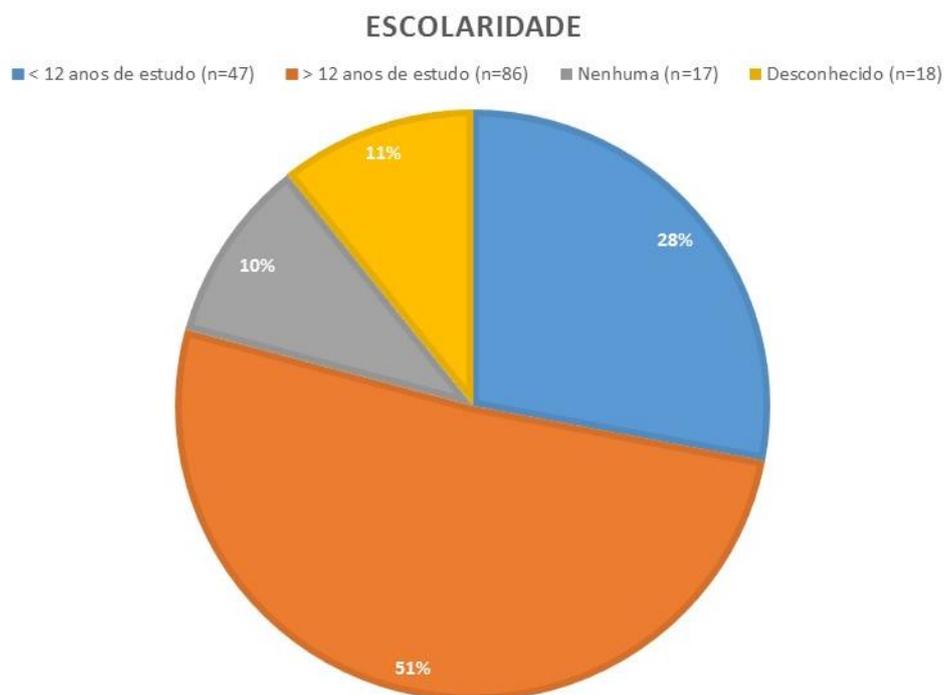


Figura 3 – Pacientes com infecção Crônica pelo HCV, distribuídos conforme nível educacional, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

A forma de contágio era na maior parte, de fonte desconhecida (59%). Dentre os indivíduos cujo vínculo epidemiológico pode ser fidedignamente estabelecido, 17% foram infectados a partir de Hemotransusão e aproximadamente 16% por uso de drogas injetáveis e inalatórias. Exposição Profissional, compreendendo acidentes perfuro-cortantes em procedimento laboral, compreende cerca de 1%, tal qual procedimentos cirúrgicos e outras formas não especificadas. A forma sexual corresponde a 3% dentre os indivíduos, e através de realização de tatuagens, 2% foram infectados pelo HCV. Todos os dados estão configurados na Figura 4.

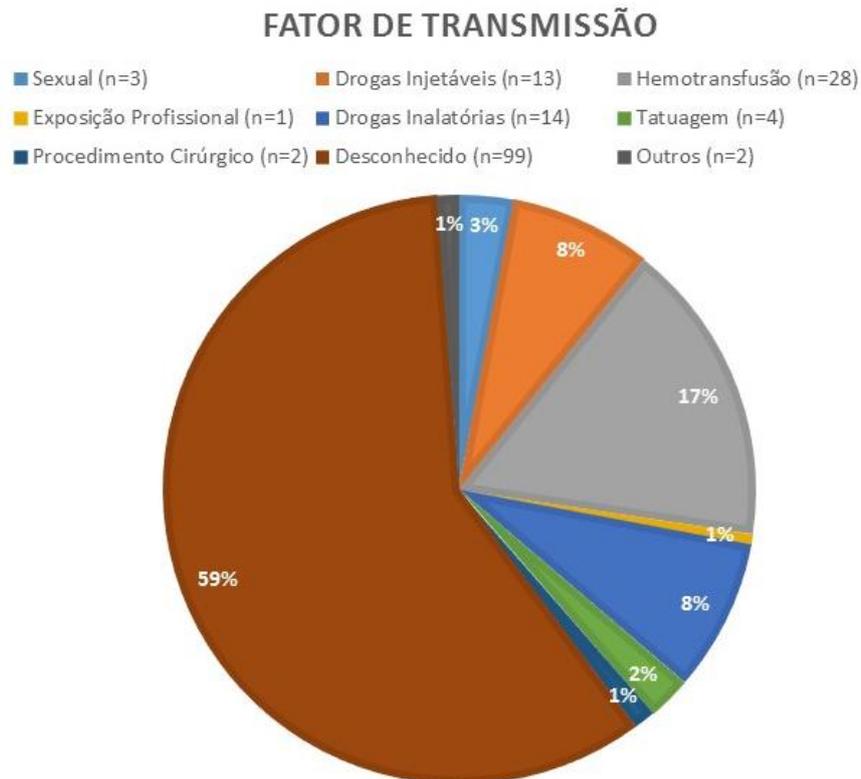


Figura 4 – Pacientes com infecção Crônica pelo HCV, distribuídos conforme Forma de Contágio/Fator de Transmissão, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

O genótipo mais prevalente foi o genótipo 1 (incluindo 1a e 1b) (77%), em sequencia, genótipo 3 (18%) e 2 (2%). Foram incluídos 1 indivíduo de Genótipo 3 e 4 , 1 indivíduo de Genótipo 4, correspondendo a 1% cada, no total de indivíduos. (Figura 5)

A mediana da quantificação da carga viral expressa em Logarítmo na base de 10 foi de 5,92 (DP:  $\pm 0,85$ ).

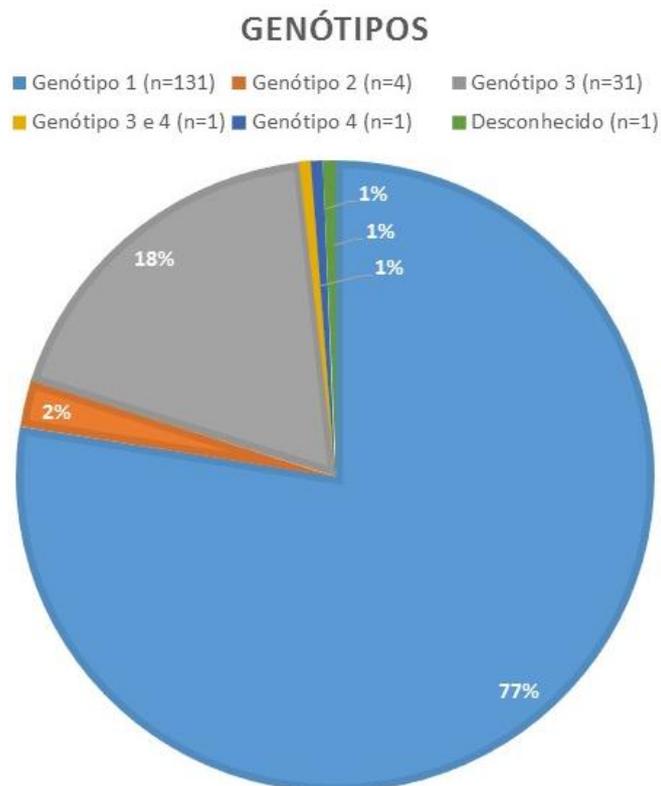


Figura 5 – Pacientes com infecção Crônica pelo HCV, distribuídos conforme Genótipo, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

Quanto ao estágio de acometimento hepático por fibrose hepática, determinados por biópsia hepática, elastografia hepática, ou métodos indiretos de avaliação por avaliação laboratorial (APRI e FIB4), os pacientes foram classificados entre F0 e F4, sendo F0 ausência de Fibrose Hepática e F4, cirrose hepática. Com base nesta análise, observa-se que 3% dos indivíduos possuíam grau F0 ou F1, cerca de 20% apresentavam-se com grau 2 de Fibrose (F2), 29% estavam no estágio de F3 e 27%, eram cirróticos, nos estágio F4 de fibrose. Do total de indivíduos arrolados, 21% não possuíam registro do estadiamento de Fibrose Hepática. Os dados referentes ao grau de fibrose estão dispostos na Figura 6.

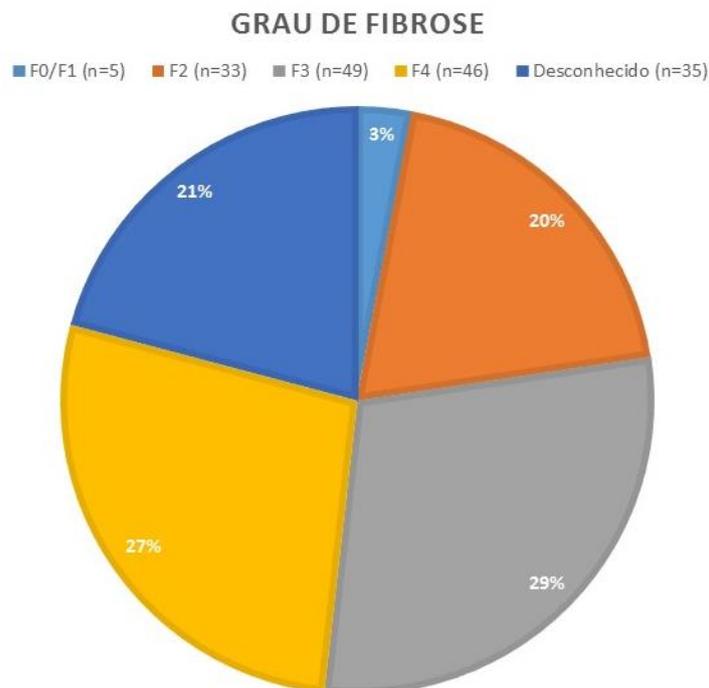


Figura 6 – Pacientes com infecção Crônica pelo HCV, distribuídos conforme o Grau de Fibrose Hepática, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

Dentre os esquemas terapêuticos baseados nas Novas Drogas de Ação Direta, 74% foram tratados com a combinação de Inibidores da polimerase NS5B e do complexo de replicação NS5A (Sofosbuvir e Daclatasvir, respectivamente), 18% com Sofosbuvir e o inibidor de protease NS3/4A Simeprevir, 6% com a combinação de Veruprevir, Ritonavir, ombitasvir e Dasabuvir (3D) e apenas 2% com monoterapia com Sofosbuvir. (Figura 7)

Quase metade de todos os indivíduos tratados (48%) receberam a associação de Ribavirina conforme esquematizado na Figura 8.

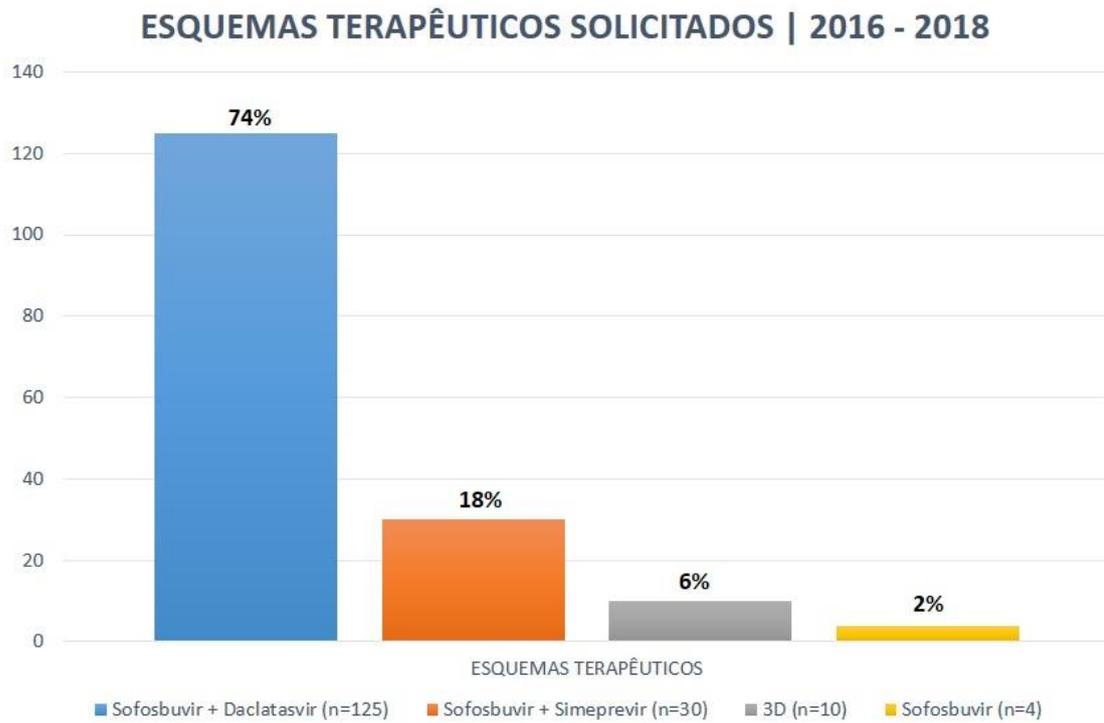


Figura 7 – Quantitativo de esquemas terapêuticos solicitados com prescrição médica para indivíduos com infecção Crônica pelo HCV, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

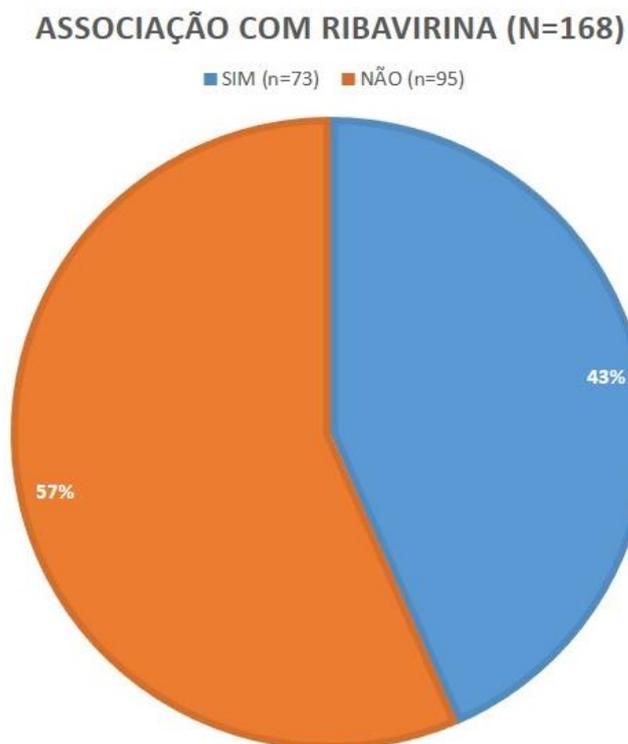


Figura 8 – Quantitativo de esquemas terapêuticos solicitados com prescrição médica para indivíduos com infecção Crônica pelo HCV, contendo RIBAVIRINA, HUCAM, Julho de 2016 a Julho de 2018

#### 4.2 COMPARAÇÃO ENTRE INDIVÍDUOS CONFORME SEUS GENÓTIPOS E TAXA DE CURA

Considerando a cura da Hepatite C Crônica como RVS representada pela quantificação de menos de 12 cópias de vírus detectáveis por milímetro cúbico ou ausência de cópias virais detectáveis, a avaliação por grupo de genótipo demonstrou taxas concernentes com a performance pré-especificada de 95% de cura com as novas drogas de ação direta.

Dentre o grupo de 130 indivíduos portadores do vírus de genótipo 1, que inclui subtipo 1a, 1b e não subtipados, os indivíduos curados (RVS) com o esquema terapêutico adequado, representam 66%, enquanto que os que apresentaram falha virológica correspondem a 5% deste total. Indivíduos cujo tratamento não

foi realizado apesar de prescrito pelo médico assistente, pacientes que perderam acompanhamento médica e/ou não se submeteram à coleta de carga viral para avaliar RVS, foram classificados como Status pós tratamento desconhecido, correspondendo neste grupo a 28% do total de indivíduos. Apenas 1 apresentou resolução espontânea antes mesmo de ser tratado. (Figura 9)

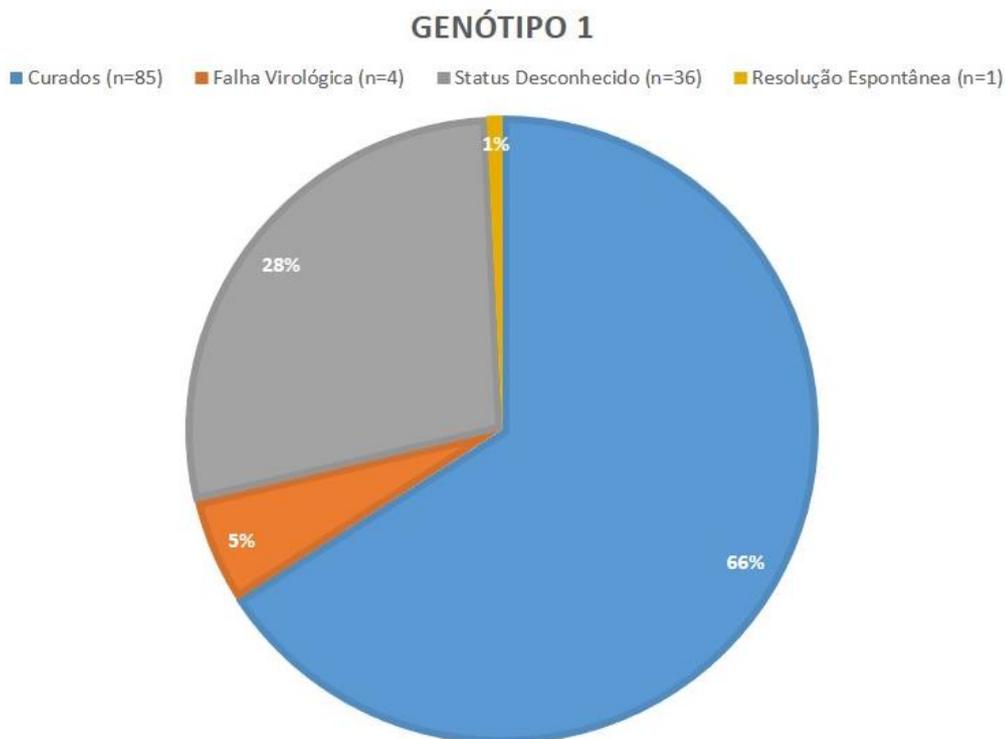


Figura 9 – Classificação dos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV do genótipo 1 quanto ao desfecho terapêutico, HUCAM, Julho de 2016 a Julho de 2018

Dentre os indivíduos efetivamente tratados, excluindo os de status sorológicos desconhecido e o que apresentou resolução espontânea, temos 89 indivíduos, dos quais, 4 apresentaram falha virológica pós tratamento (4%) e 85 alcançaram RVS correspondendo a cerca de 96% de cura. (Figura 10)

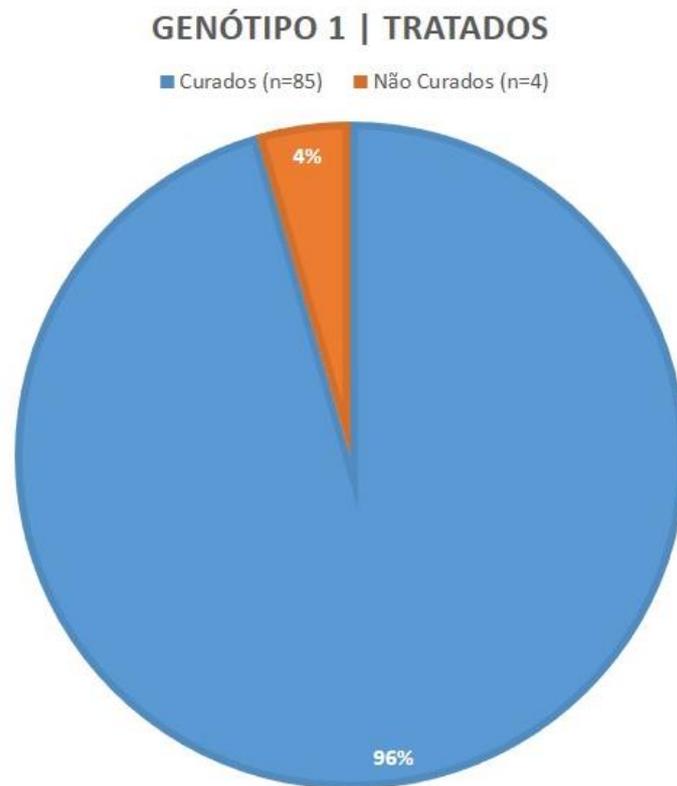


Figura 10 – Representação da Taxa de RVS Nos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV do genótipo 1, HUCAM, Julho de 2016 a Julho de 2018

Dos 130 indivíduos portadores da infecção crônica pelo HCV do Genótipo 1, 31 eram cirróticos (24%), porém, apenas 19 foram efetivamente tratados, correspondendo a aproximadamente 22% dos 89 pacientes do Genótipo 1 que foram tratados adequadamente e apresentando RVS confirmada laboratorialmente. Dos 19 pacientes cirróticos tratados, 95% alcançou a cura com RVS, e apenas 1 (5%) apresentou falha virológica. (Figura 11)



Figura 11 – Representação da Taxa de RVS nos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV do genótipo 1 com estadiamento F4, HUCAM, Julho de 2016 a Julho de 2018

Os indivíduos de genótipo 2 apresentaram 100% de cura, sendo um total de 4 e desses, 1 cirrótico. (Figura 12).

Figura 12 – Classificação dos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV do genótipo 2 quanto ao desfecho terapêutico, HUCAM, Julho de 2016 a Julho de 2018

No grupo de genótipo 3 (n=31), 52% apresentaram RVS. Indivíduos cujo tratamento não foi realizado apesar de prescrito pelo médico assistente, pacientes que perderam acompanhamento médico e/ou não se submeteram à coleta de carga viral para avaliar RVS, foram classificados como Status pós

tratamento desconhecido correspondendo neste grupo a 45% do total de indivíduos. Apenas 1 indivíduo apresentou falha virológica após o tratamento correspondendo a 3% do total. Não houveram participantes que apresentaram resolução espontânea. (Figura 13)

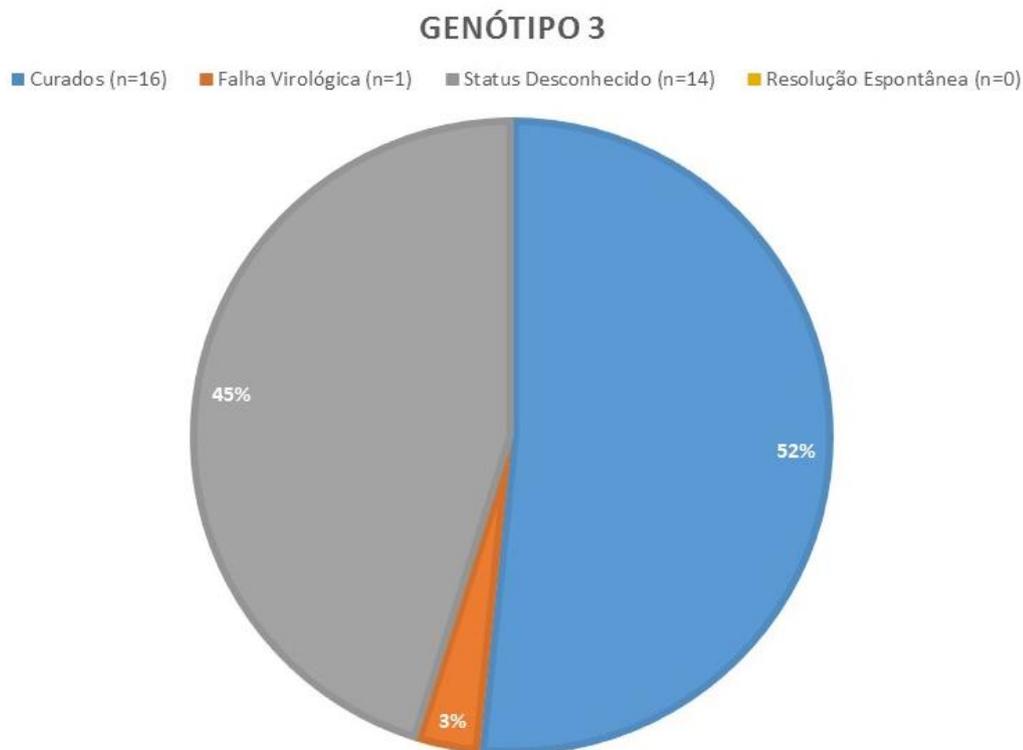


Figura 13 – Classificação dos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV do genótipo 3 quanto ao desfecho terapêutico, HUCAM, Julho de 2016 a Julho de 2018

Dentre os indivíduos efetivamente tratados, excluindo os de status sorológicos desconhecido, temos 17 indivíduos, dos quais, 1 apresentou falha virológica pós tratamento (6%) e 16 alcançaram RVS correspondendo a cerca de 94% de cura. (Figura 14). Destes, 8 eram cirróticos, correspondendo a 59% do total de cirróticos (n=12). Dos 8 indivíduos cirróticos tratados, todos alcançaram RVS confirmada laboratorialmente.

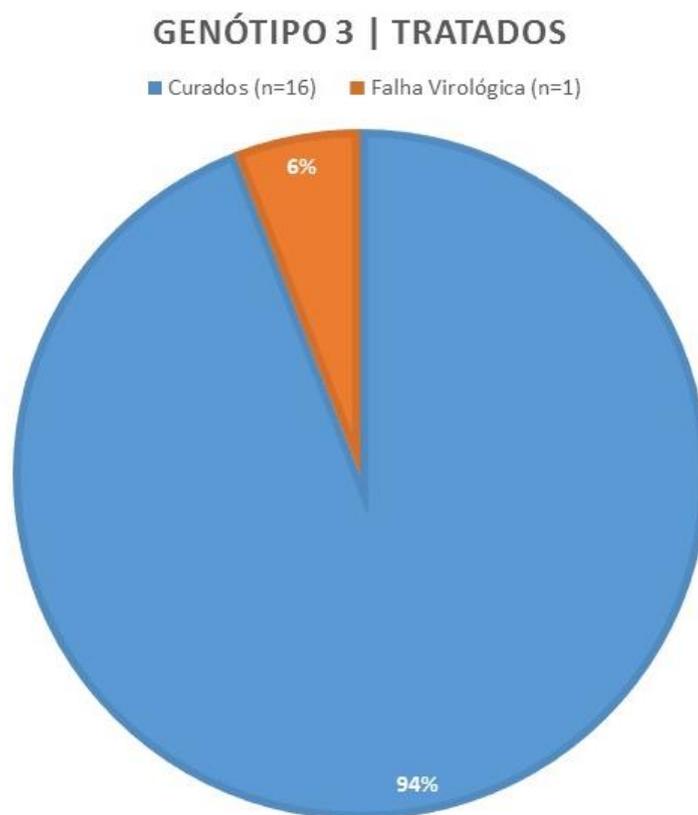


Figura 14 – Representação da Taxa de RVS nos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV do genótipo 3, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

Um indivíduo cujo genótipo foi determinado com 3 e 4, outro com genótipo 4, alcançaram a RVS com o tratamento recomendado e ambos eram cirróticos, conferindo um taxa de cura de 100%. Um indivíduo cujo genótipo é desconhecido, também alcançou RVS.

A taxa global de cura considerando todos os indivíduos, independente do genótipo e/ou status de fibrose, que apresentam RVS laboratorialmente confirmada após tratamento adequado, documentando a resolução total da doença (n=113) foi de 96%. Esses dados estão organizados na Figura 15.

## CURA GLOBAL - GENÓTIPOS | TRATADOS

■ Curados (n=108) ■ Falha Viroológica (n=5)

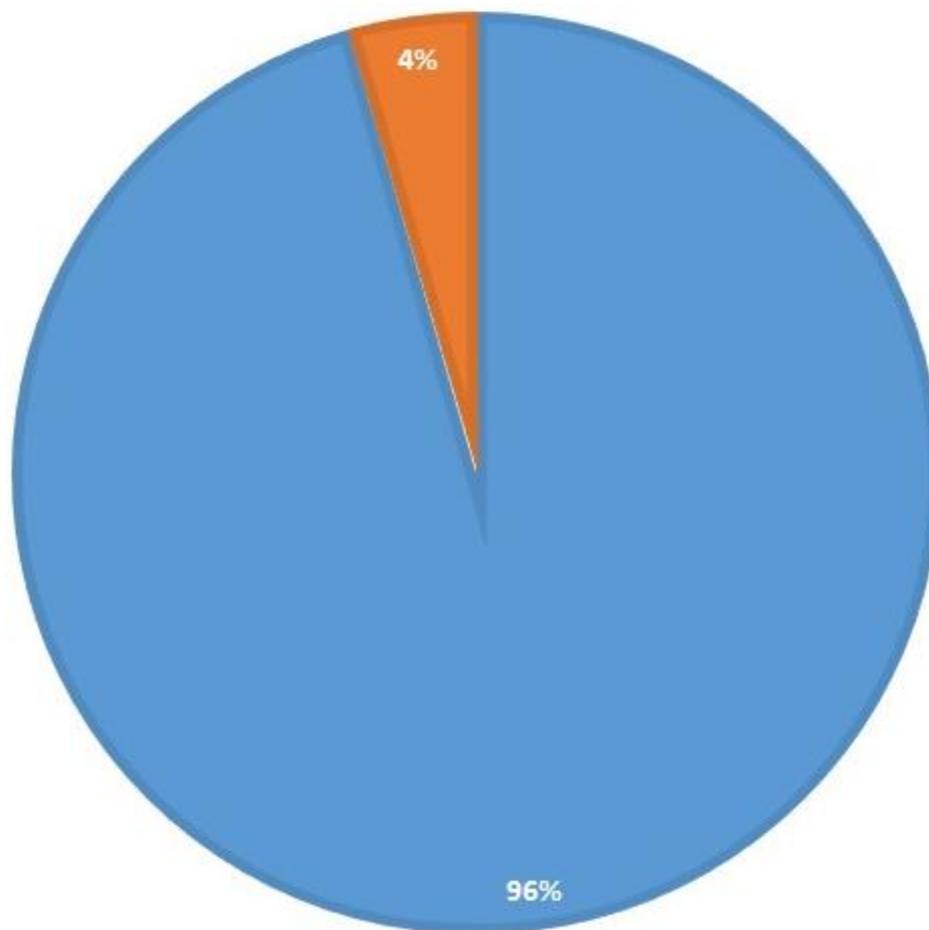


Figura 15 – Representação da Taxa de RVS nos indivíduos portadores de infecção crônica pelo HCV independente do Genótipo, HUCAM, Julho de 2016 a Junho de 2018

## 5. DISCUSSÃO

De todos os 170 milhões de pacientes que são cronicamente infectados pelo Vírus da Hepatite C em todo o mundo, aproximadamente metade possui outro genótipo não-1. (23)

Os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis para tratamento contendo drogas de ação direta, não são igualmente efetivos contra todos os genótipos, sendo clara a importância da determinação genotípica previamente, para a seleção da melhor terapia. (24)

Existem seis genótipos de HCV conhecidos, que são distribuídos geograficamente. O HCV-1 é o mais prevalente em todo o mundo, especialmente nos EUA e no norte da Europa, e é responsável por aproximadamente 70% da população global de hepatite C crônica (CHC). (25) No Brasil, estudos têm mostrado o genótipo 1 como o mais prevalente, seguido pelo genótipo 3 (26,27).

Encontramos similaridade representativa entre os indivíduos analisados neste estudo com os dados epidemiológicos oficiais que determinam a prevalência dos genótipos mais circulantes no país. Na presente análise os genótipos mais prevalentes foram o genótipo 1 e o genótipo 3, com 77% e 18% de representação, respectivamente.

No presente estudo, onde foram avaliados retrospectivamente a taxa de cura entre os diversos genótipos, considerando RVS 12 semanas após o fim do tratamento, a taxa de cura global foi de 95,5%, e para cada grupo de genótipo com mais de um indivíduo arrolado, as taxas de cura sobrepujaram a marca dos 90% de taxa de cura por genótipo.

A viremia por vírus da hepatite C (HCV) é incomum (<5%) após o tratamento bem-sucedido, definido como resposta virológica sustentada (RVS) ou PCR do HCV indetectável 12 a 24 semanas após a terapia. (28). Desta forma, é assertivo compreender a cura absoluta da doença após o tratamento adequado estabelecida após 12 semanas do término do tratamento, nos pacientes avaliados no presente estudo, cuja taxa de cura global se equipara à taxa mencionada, considerando viremia como falha terapêutica.

Terapias livres de IFN para hepatite C são geralmente utilizadas por promoverem melhor adesão à terapia, por despendem menor tempo de tratamento e menor carga doses/comprimidos. Para a escolha da melhor terapia para tratamento do VHC, algumas características do paciente infectado devem ser observadas, tais como: genótipo, grau de cirrose, experiência prévia com terapias anteriores e carga viral, pois diferenças nas taxas de eficácia podem ser vistas. (29)

Um estudo conduzido pelo DNDi, demonstrou em resultados publicados em Abril de 2018 que após 12 semanas de tratamento, 97% dos 301 envolvidos no estudo foram curados. (95% CI: 94.4- 98.6). As taxas de cura foram extremamente altas, mesmo para os paciente mais difíceis de tratar, a saber, pacientes com diversos fatores de risco e comorbidades. Nenhum sinal inesperado relacionado à segurança foram detectados. (30)

Mediante os resultados encontrados na presente análise, observam-se valores equiparados aos de taxa global de cura em estudos relevantes como os supra citados, ainda que a análise retrospectiva aqui apresentada, possua menor amostragem populacional, discrepância entre o número de indivíduos que integram cada grupo de genótipo e limitações por se tratar puramente de uma análise descritiva sem inferências estatísticas

Ainda assim, se aproxima dos valores demonstrados em estudos atuais, com 95,5% de taxa de cura global, acolhendo em nosso escopo terapêutico diversos esquemas de DAA's, e paciente multiplamente diversos em questões sócio-demográficas e biológicas.

Outro fator a ser envolvido nesta análise no que tange à população estudada, é o que se refere ao acesso ao tratamento. O acesso ao tratamento com DAA e a implicação de custos muito altos da terapia é um desafio mundial para os pacientes com HCV, bem como para os sistemas de saúde (31). Limitações de acesso foram introduzidas em muitos países (32). No Brasil, até meados do ano de 2016, o tratamento era limitado para pacientes que tinham histologicamente verificada, fibrose avançada ou cirrose (Metavir F3 ou F4), ou mais de 3 anos com fibrose em estágio 2 confirmada.

A partir de meados de 2017, indivíduos com estágio 2 de fibrose foram incluídos na indicação terapêutica, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Nacional, independentemente do tempo.

E então, a partir do ano de 2018, todos os indivíduos portadores do vírus da Hepatite C independente do estágio de fibrose foram considerados eletivos para o tratamento com as novas Drogas de Ação Direta.

É de importante compreensão, que isso, pode ser considerado um fator de limitação desta análise, na aquisição de dados de amostragem representativa que possam se equiparar a grandes estudos multicêntricos referenciais, partindo do pressuposto que muitos indivíduos que poderiam compor nosso quadro de participantes ainda não eram permitidos pelo programa nacional, serem tratados, excluindo pacientes que poderiam complementar as colunas de genótipos menos frequentes, diferentemente da realidade de outros países.

Por fim, a média de seguimento de pacientes após o alcance da Resposta Viroológica Sustentada é variável, e foi determinada pelo estágio de fibrose, comorbidades e práticas sociais de risco, determinando a alta do ambulatório para a maioria dos pacientes. Mas, é bem documentando que a recrudescência ou viremia transitória pós RVS é extremamente incomum. (33)

Em suma, as taxas encontradas nesta análise são consonantes com os dados globais para a eficácia das novas drogas de ação direta entre os diferentes genótipos analisados. Estão alinhados com os resultados encontrados em análises nacionais e internacionais que relatam o excelente resultado geral para o uso de DAA em ambiente de vida real.

Pacientes que apresentam recrudescência ou falha Viroológica, podem, na maioria dos casos, ser tratados novamente com sucesso. Limitações de acesso e condições psicossociais podem impedir a terapia ideal em alguns pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Lavanchy, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 107–115
2. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359–62
3. WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 61, n. 1, Suppl, p. S58-68, nov. 2014.
4. Smith, D.B.; Bukh, J.; Kuiken, C.; Muerhoff, A.S.; Rice, C.M.; Stapleton, J.T.; Simmonds, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014, 59, 318–327.
5. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *K Int J Mol Sci.* 2017 Dec 22;19(1).
6. EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 153-194, jun. 2017
7. MacDonald M, Crofts N, Kaldor J. Transmission of hepatitis C virus: Rates, Routes and Cofactors. *Epidemiol Rev* 1996;18:137–48
8. Haley R, Fischer P. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection: clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Medicine* 2001;80:134–51
9. Thaikruea L, Thongsawat S, Maneeakarn N, Netski D, Thomas D, Nelson K. Risk factors for hepatitis C infection in blood donors in northern Thailand. *Transfusion* 2004;44:1433–40
10. Virlogeux V, Zoulim F, Pugliese P, et al. Modeling HIV-HCV coinfection epidemiology in the direct-acting antiviral era: the road to elimination. *BMC Medicine* 2017; 15(1):217
11. Giraudon I, Ruf M, Maguire H, et al. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002–2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect* 2008;84:111–15.2

12. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:66–72.
13. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, et al. Shedding of Hepatitis C Virus Into the Rectum of HIV-infected Men Who Have Sex With Men, *Clinical Infectious Diseases* 2017; 64(3):284–8
14. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Hepatitis C [On-line]. Atualizado 18 jul. 2018. Disponível em: Acesso em: 09 fez. 2019.
15. BENZAKEN, A. et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 68, p. S193, 1 abr. 2018.
16. Gower E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61: S45-S57
17. CAMPIOTTO, S. P. J. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medicine and Biology Research*, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 41-9, jan. 2005
18. Kohara, M.; Tanaka, T.; Tsukiyama-Kohara, K.; Tanaka, S.; Mizokami, M.; Lau, J.Y.; Hattori, N. Hepatitis C virus genotypes 1 and 2 respond to interferon-alpha with different virologic kinetics. *J. Infect. Dis.* 1995, 172, 934–938.
19. Orito, E.; Mizokami, M.; Mizoguchi, N.; Ohba, K.; Tohnai, M.; Yamanaka, H.; Oguri, T.; Hirashima, N.; Koide, T.; Kano, H.; et al. Hepatitis C virus serotype II responds more favorably to interferon-alpha therapy. *J. Hepatol.* 1994, 21, 130–132.
20. Spengler, U. Direct antiviral agents (DAAs)—A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol. Ther.* 2017.
21. Halfon, P.; Locarnini, S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J. Hepatol.* 2011, 55, 192–206.
22. Pilot-Matias, T.; Tripathi, R.; Cohen, D.; Gaultier, I.; Dekhtyar, T.; Lu, L.; Reisch, T.; Irvin, M.; Hopkins, T.; Pithawalla, R.; et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ABT-450. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 988–997.

23. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:Suppl: S45-S57.
24. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C (<http://www.hcvguidelines.org>)
25. Hnatyszyn HJ Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* 2005;10:1–11
26. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):41-9.
27. Martins RBM, Teles SA, Freitas NR, Motta-Castro ARC, Souto FJD, Mussi A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2006;48(1):53-5.
28. Lu Y, Andonov A, Wong DK. Hepatitis C virus late relapse after sustained virologic response from interferon and ribavirin treatment as confirmed by RNA sequencing. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):367-9.
29. Ferreira, Vinicius Linset al. Revisão sistemática da eficácia e da segurança das terapias livres de interferon para hepatite C crônica em pacientes coinfetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana. *Saúde em Debate* [online]. 2017, v. 41, n. 115 [Acessado 25 Março 2019] , pp. 1212-1223.
30. Andrieux-Meyer, I. et al. Safety and efficacy of ravidasvir plus sofosbuvir 12 weeks in noncirrhotic and 24 weeks in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3 and 6: The STORM-C-1 phase II/III trial. *Journal of Hepatology* , Volume 68 , S123 - S124
31. Gentile I, Maraolo AE, Niola M, Graziano V, Borgia G, Paternoster M. Limiting the access to direct-acting antivirals against HCV: an ethical dilemma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(11):1227–34.
32. Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, Bergamin I, Kunzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score

and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 2017;37(3):369–76

33. Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ, Kumada H, Toyota J, Chayama K, et al. Long-term follow-up of clinical trial patients treated for chronic HCV infection with daclatasvir-based regimens. *Liver Int.* 2017 Sep 21