

Novos medicamentos para a Hepatite C: caracterização dos usuários e resultados terapêuticos

New drugs for hepatitis C: characterization of users and therapeutic results

Recebido em: 18/03/2022

Aceito em: 15/05/2022

**Amanda dos Santos Teles CARDOSO¹; Patrícia dos Santos COSTA²;
Valdinéa Santos DIAS²; Cinara Vasconcelos da SILVA³;
Edith Cristina Laignier CAZEDEY¹**

*¹Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR); ²Núcleo de Pesquisa e Análise de Medicamentos (NuPAM); ^{1,2,3}Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA). Rua Barão do Jeremoabo, n° 147, Ondina, CEP 40170-115. Salvador, Bahia, Brasil.
E-mail: edith.cazedey@ufba.br*

ABSTRACT

According to the World Health Organization, more than 170 million people are infected with the hepatitis C virus (HCV). Direct-acting antiviral drugs have revolutionized the treatment of hepatitis C. Assessing the profile of these new treatments can provide information regarding their effectiveness. The present study aimed to characterize the clinical profile and describe the epidemiological and demographic aspects of HCV carriers treated with sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, and ribavirin, assisted by the Supplementary Health Care Plan of the State of Bahia (PLANSERV), in 2015 and 2016. The design of this study was observational, cross-sectional, and descriptive, with an analysis of secondary data obtained through the PLANSERV database. The epidemiological profile was in line with other works in the literature, except for the predominance of females (58%) aged 60 years and over. The clinical profile showed positive therapeutic results with the new drugs. Most patients completed treatment (64%), even with a degree of advanced fibrosis, within 12 weeks and with a low rate of adverse reactions. In general, this study indicated that the treatment was well tolerated among patients with hepatitis C, strengthening the safety of using these drugs and the need for ways to expand access to therapy.

Keywords: hepatitis C antivirals; health profile.

RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 170 milhões de pessoas estão infectadas com o vírus da hepatite C (HCV). Os fármacos antivirais de ação direta revolucionaram o tratamento da hepatite C. A avaliação do perfil destes novos tratamentos pode fornecer informações relativas à sua efetividade. O presente trabalho teve como objetivo caracterizar o perfil clínico e descrever os aspectos epidemiológicos e demográficos de portadores do HCV tratados com sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir e ribavirina, atendidos

por Plano de Assistência à Saúde Suplementar do Estado da Bahia (PLANSERV), em 2015 e 2016. O desenho deste estudo foi observacional transversal e descritivo com análise de dados secundários obtidos por meio do banco de dados do PLANSERV. O perfil epidemiológico do estudo esteve alinhado com outros trabalhos da literatura, exceto pela predominância do sexo feminino (58%) com faixa etária de 60 anos ou mais. O perfil clínico demonstrou que os resultados terapêuticos com os novos fármacos foram positivos. A maioria dos pacientes finalizou o tratamento (64%), ainda que com grau de fibrose avançada, em 12 semanas e com baixo índice de reações adversas. De maneira geral, este trabalho indicou que o tratamento foi bem tolerado entre os portadores de hepatite C, fortalecendo a segurança no uso destes medicamentos e a necessidade de formas que ampliem o acesso à terapia.

Palavras-chave: hepatite C; antivirais; perfil de saúde.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV), família Flaviviridae e gênero Hepacivirus, é uma importante causa de doença hepática crônica em todo o planeta, com acometimento de cerca de 3% da população mundial e responsável por aproximadamente 399.000 mortes anuais (1,2). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas com o HCV (2).

No Brasil, a hepatite C é a mais prevalente das hepatites virais, apresentando taxa de incidência/detecção crescente nos últimos cinco anos, quando houve a mudança de definição de caso de hepatite C para fins de vigilância epidemiológica (3). O vírus C também é responsável pela grande maioria (76,1%) dos óbitos por hepatite viral. Na análise da distribuição dos casos entre as cinco regiões brasileiras, o Nordeste concentra a 2ª menor proporção das infecções pelo vírus C (10,8%). Em 2019, a Bahia e Salvador apresentaram a menor taxa de detecção de hepatite C do país (com 3,2% e 3,3% casos, respectivamente) (3).

O HCV é classificado em genótipos (GT) de 1 a 6, com mais de 50 subtipos, sendo os mais importantes a, b e c (4,5). A hepatite C, é uma doença de evolução subclínica e assintomática, podendo evoluir, em um período de 10 a 20 anos, para fibrose hepática (15-30%), cirrose (20-33%) e carcinoma hepatocelular (~2%) (1,6,8,19).

Os novos fármacos Antivirais de Ação Direta (AAD), de primeira e segunda geração, revolucionaram o tratamento para a hepatite C. Os tratamentos anteriores, primeiramente com

interferon, ribavirina e interferon peguilado e, mais recentemente, com boceprevir e telaprevir, possuíam, de maneira geral, inconvenientes, a exemplo da falha em mostrar atividade pangênica, via de administração injetável, baixa resposta virológica sustentada (RVS), longo período de aplicação para produzir efeito terapêutico (48 semanas ou mais), efeitos colaterais sistêmicos e frequentes recidivas, os quais prejudicavam a aceitabilidade da terapia pelos pacientes, além do baixo índice de cura – todos relacionados a esses fármacos antigos (1,7,9,13).

Os AAD de segunda geração - daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir - foram aprovados em 2015 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), gerando expectativa de cura e erradicação da doença no Brasil. Esses novos medicamentos trazem vantagens, como a menor resistência viral (considerada esporádica e clinicamente sem importância, devido ao fato de ser encontrado em apenas 0,3-2,8% dos pacientes infectados) (10,11), poucos efeitos adversos, melhoria no esquema posológico, eficácia acima de 90% e aumento das taxas de RVS, resultados que demonstram avanços na adesão e na farmacoterapia (12,15,38).

Apesar do promissor sucesso terapêutico, o custo médio por paciente ainda é alto; o lançamento do sofosbuvir pela empresa Gilead, por exemplo, correspondeu a um custo de 56 mil euros por tratamento (16). O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece o novo tratamento para portadores que se adequam ao Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (17,39) e os planos de saúde também

têm a responsabilidade de ofertar a terapia para seus clientes, possuindo, cada qual, seu próprio protocolo.

A avaliação do perfil clínico e epidemiológico dos usuários deste tratamento no Estado da Bahia pode fornecer informações importantes relativas à sua efetividade, tornando este conhecimento notório no apoio ao controle da doença e no direcionamento da gestão de recursos na saúde pública.

Por conseguinte, o presente trabalho tem como objetivo descrever o perfil clínico e sócio-epidemiológico de portadores do vírus da hepatite C, tratados com sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir e ribavirina, atendidos pelo Plano de Assistência à Saúde Suplementar do Estado da Bahia (PLANSERV), nos anos 2015 e 2016.

MÉTODO

O desenho deste estudo foi do tipo epidemiológico observacional, transversal e de caráter descritivo, com abordagem quantitativa. Na pesquisa foram incluídos todos os pacientes (n=31) tratados para hepatite C com AAD (sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir e ribavirina), por 12 ou 24 semanas, atendidos pelo PLANSERV, no período de setembro de 2015 a dezembro de 2016.

O PLANSERV é caracterizado pela prestação de serviços à saúde dos servidores estaduais no âmbito da promoção, prevenção, assistência curativa e reabilitação, diretamente pelo Estado ou por meio de instituições parceiras.

Para a realização deste trabalho foram coletados dados secundários, relativos às características epidemiológicas e clínicas dos pacientes da amostra, disponíveis em uma base de dados pertencente ao próprio PLANSERV, cujo acesso foi permitido aos autores. Um formulário foi utilizado para o registro das informações coletadas.

O perfil epidemiológico foi descrito com base nas variáveis categóricas nominais: sexo, faixa etária, estado civil, ocupação, município de residência e forma de aquisição do AAD (ação judicial ou dispensação excepcional). Para fins deste trabalho, “dispensação excepcional” significou a dispensação realizada para pacientes que atenderam aos critérios de inclusão do PCDT de tratamento para hepatite C do plano de saúde.

As variáveis clínicas selecionadas foram: especialidade médica no diagnóstico da Hepatite C e na prescrição do medicamento, genótipo, progressão da doença, segundo a escala METAVIR - *Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis, comorbidades* apresentadas pelos pacientes do estudo, regime terapêutico para hepatite C, duração do tratamento, mudança no tratamento com o AAD por reação adversa ou intolerância e desfecho do tratamento com o AAD. A categoria “Ignorado” se referiu a ausência do dado.

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio da frequência absoluta e relativa (%) com relação às variáveis e os resultados foram expostos no texto e em gráficos e tabelas, utilizando o *software* Microsoft Excel® – versão 2016. A análise estatística de inferência (teste t pareado e análise de variância *one-way* (ANOVA), seguidos de sua comparação pelo teste de Tukey) foi realizada pelo programa Past, versão 2.16, utilizando nível de significância de 5%.

A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob o Parecer nº 2.578.262, em 03 de abril de 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As novas terapias para o tratamento da Hepatite C, integradas recentemente ao protocolo, vêm modificando o panorama epidemiológico da doença no Brasil. No período de 2015 a 2016, foram atendidos 31 pacientes portadores de hepatite C pelo PLANSERV, em todo o Estado.

No que tange o cenário epidemiológico da hepatite C no Estado da Bahia, conforme dados obtidos na presente pesquisa, a população estudada se declarou, em maioria, do sexo feminino (58,06%), com idade superior a 60 anos (45,16%) e residentes na capital baiana (61,29%) (Tabela 1).

O estadiamento mais encontrado entre os participantes do estudo foi o F3, pela escala METAVIR (32,26%). A maior parte dos portadores de hepatite C, neste trabalho, finalizou o tratamento em 12 semanas (64,52%) e sem modificação da farmacoterapia por motivo de reação adversa (100%).

A Tabela 1 contém os resultados do perfil epidemiológico e sociodemográfico dos portadores de hepatite C envolvidos no estudo. A proporção

para os gêneros, masculino e feminino, diferiu estatisticamente no teste t pareado, com p -valor menor de que 0,05 ($2,43 \times 10^{-32}$). Para as idades pesquisadas, obteve-se o p -valor de $1,5 \times 10^{-4}$, pela ANOVA, demonstrando que existem diferenças significativas entre faixas etárias. Os resultados obtidos com o teste de Tukey indicam que as faixas de 50-59 e acima de 60 anos são semelhantes, diferindo, ambas, das duas primeiras.

No que concerne o estado civil dos sujeitos, claramente as respostas foram diferentes, com maior número de casados. Por outro lado, para o critério ocupação, apesar de próximos, os resultados apresentaram diferença estatística ($1,06 \times 10^{-6}$), sendo a maioria de servidores ativos, para nível de confiança de 0,05.

No que se refere ao município de residência, o resultado da maioria (capital – 61,29%), destoou dos demais resultados encontrados.

Por fim, quanto à forma para aquisição do tratamento com os AAD, apesar de os resultados mostrarem-se muito semelhantes, o tratamento estatístico rejeita a hipótese nula.

No tocante aos aspectos clínicos, o diagnóstico da doença foi dado, principalmente, por gastroenterologistas (51,61%). A análise estatística apontou que todas as porcentagens de respostas diferiram, estatisticamente ($2,49 \times 10^{-26}$), a exceção do hepatologista e daqueles que não tinham este critério descrito no formulário.

O genótipo mais prevalente foi o GT 1a e, estatisticamente, todos os marcadores diferiram entre si ($2,97 \times 10^{-32}$), tanto pela ANOVA, quanto pelo teste de Tukey. Outros genótipos não foram indicados nos formulários de coleta de dados. Genótipos sem classificação somaram 9,78%.

Para o estadiamento da Hepatite C, apenas F1/F2 e F2/F3 apresentaram-se similares (p -valor igual a 1), sendo o estadiamento mais prevalente o F3, com 32,26% dos casos (Tabela 2).

A maioria das comorbidades não existiram ou não foram destacadas nos prontuários dos servidores da Bahia que procuraram o tratamento com AAD, para o período (80,65%). Entre as comorbidades indicadas, a mais frequente foi a hipertensão arterial, representando 6,45%. As demais tiveram seus resultados considerados iguais (p -valor igual a $1,59 \times 10^{-4}$).

Tabela 1. Características epidemiológicas e sociodemográficas dos pacientes tratados para hepatite C com AAD*, por plano de assistência à saúde suplementar do Estado da Bahia (2015-2026).

Variáveis	N (n=31)	%	p-valor				
Sexo							
Masculino	13	41,94	$2,43 \times 10^{-32}$				
Feminino	18	58,06					
Faixa etária (anos)			(A)	(B)	(C)	(D)	
30-39 (A)	2	6,45	$1,5 \times 10^{-4}$	1,00	9,2 x 10-4	4,4 x 10-3	
40-49 (B)	2	6,45		0,00	9,2 x 10-4	4,4 x 10-3	
50-59 (C)	13	41,94		7,68	7,68		0,72
60 anos ou mais (D)	14	45,16		6,19	6,19	1,49	
Estado civil			(a)	(b)	(c)	(d)	
Solteiro (a)	0	0	$1,35 \times 10^{-29}$	2,31 x 10-4	1	2,31 x 10-	
Casado (b)	19	61,29		1,50 x 104	2,31 x 10-	2,31 x 10-	
Separado/divorciado (c)	0	0		0	1,50 x 104	2,31 x 10-	
Ignorado (d)	12	38,71		9479	5534	9479	
Ocupação							
Aposentado	14	45,16	$1,06 \times 10^{-6}$				
Empregado	17	54,84					
Município de residência			(x)	(y)		(z)	
Salvador-Bahia (x)	19	61,29	4,96 x 10-21	2,27 x 10-4		2,27 x 10-4	
Outros municípios (y)	6	19,35	7264			1	
Ignorado (z)	6	19,35	7264	0			
Forma para aquisição do AAD							
Ação Judicial	15	48,39	$2,51 \times 10^{-10}$				
Dispensação excepcional	16	51,61					

*AAD (antivirais de ação direta).

O tempo de tratamento foi majoritariamente de 12 semanas (64,52%) e, apesar de próximos, os resultados para as formas de aquisição dos AAD foram, estatisticamente, diferentes (p -valor = $9,70 \times 10^{-6}$), sendo que a maior parte dos pacientes teve acesso aos medicamentos por dispensação excepcional pelo plano de saúde.

Para o período de estudo, não houve mudança no tratamento com AAD por reação adversa ou

intolerância (100%) e a taxa de finalização do tratamento ficou em 87,10%, sendo notificado apenas 1 caso de óbito.

As associações de AAD presentes neste trabalho foram: (1) daclatasvir com sofosbuvir e ribavirina; (2) daclatasvir com sofosbuvir; (3) sofosbuvir com simeprevir; e (4) sofosbuvir com ribavirina, sendo o mais prevalente entre os pacientes o regime 1 (41,9%).

A predominância dos regimes terapêuticos para o tratamento da hepatite C nos pacientes do presente estudo é mostrada na Figura 1.

Para os resultados da frequência do regime terapêutico, obteve-se o p -valor de $1,38 \times 10^{-28}$, pela ANOVA, com o teste de Tukey demonstrando que existem diferenças significativas entre todos os números dos protocolos disponíveis.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes tratados para hepatite C com AAD1 por plano de assistência à saúde suplementar do Estado da Bahia (2015-2026)

Variáveis	N (n=31)	%
Especialidade médica*		
Hepatologista	4	12,90
Gastroenterologista	15	48,39
Ignorado	4	12,90
Outros	8	25,81
GT		
1 ^a	13	41,94
1b	5	16,13
2	1	3,23
3	9	29,03
Sem classificação	3	9,78
Estadiamento da hepatite C**		
F1	1	3,23
F2	8	25,81
F3	10	32,26
F4	2	6,45
F1/F2	1	3,23
F2/F3	1	3,23
Ignorado	8	25,81
Comorbidades		
HIV	1	3,23
Von Willebrand	1	3,23
Hipertensão arterial	2	6,45
Doença coronariana	1	3,23
Linfoma de Hodgkin	1	3,23
Ignorado	25	80,65
Tempo de tratamento		
12 semanas	20	64,52
24 semanas	11	35,48
Mudança no tratamento com AAD por reação adversa ou intolerância		
Sim	0	0
Não	31	100,00
Desfecho do tratamento		
Interrompido	3	9,68
Finalizado	27	87,10
Óbito	1	3,23

1AAD (antivirais de ação direta); *Especialidade médica envolvida na prescrição do medicamento; AAD (antivirais de ação direta); GT = genótipo; **escala METAVIR; F1 (Fibrose portal sem septos); F2 (Poucos septos); F3 (Numerosos septos sem cirrose); F4 (Cirrose).

A expectativa de erradicação da hepatite C, advinda da introdução dos novos AAD no tratamento da doença, demonstra que é imperativo avaliar o perfil de utilização destes fármacos na população, a despeito das pesquisas clínicas realizadas atestarem níveis aceitáveis de segurança e eficácia (15,17). Isto se deve, principalmente, porque os novos medicamentos ainda estão sob farmacovigilância, ou seja, efeitos adversos ou outros problemas relacionados aos medicamentos podem ser identificados e necessitam de compreensão, ainda que a indicação e utilização sejam adequadas (17,18). Assim, a notificação pós-comercialização é indispensável para o monitoramento de eventos indesejados e para a identificação de sinais de segurança.

Dentro dos aspectos relacionados às características epidemiológicas, o resultado de maior frequência de hepatite C no sexo feminino (58,06%), encontrado nesta pesquisa (Tabela 1), revelou um perfil diferente de alguns estudos, nos quais a doença foi predominante no sexo masculino (3,4,8,18,24), mas, trabalhos como os de Cruz e cols. (2009) e o de Espíndola e cols. (2016) também identificaram o sexo feminino como mais prevalente para o vírus HCV (25,26).

Uma possível explicação para a maior proporção de mulheres nesses estudos, pode estar relacionada às características inerentes

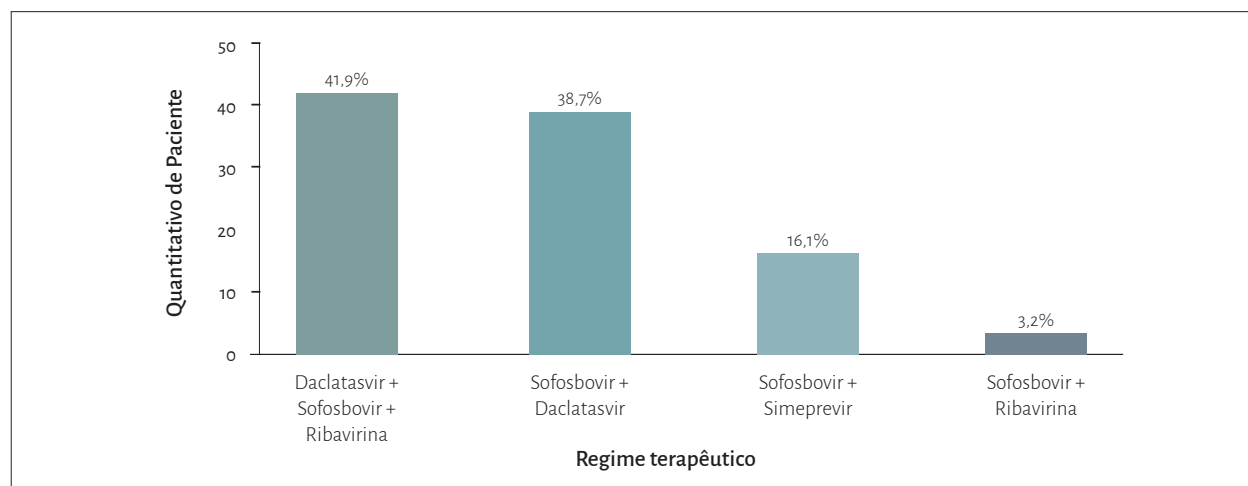
aos homens, que buscam menos os serviços de saúde e não necessariamente reflita a epidemia por sexo reversa no Estado (27). De fato, não existem evidências que comprovem a relação de suscetibilidade do sexo masculino ou feminino ao vírus. Apesar disso, parece que os homens são mais expostos ao vírus, em atividades como o uso de drogas injetáveis ou inaláveis, o consumo de álcool e relações sexuais desprotegidas ou aqueles que inadvertidamente receberam hemotransfusão até a década de 1990 (8,22). Entretanto, ainda não há consenso na literatura científica.

As principais faixas etárias com a doença estiveram entre 50-59 anos e mais de 60 anos no presente estudo. O quantitativo de portadores com hepatite C com idade acima de 50 anos ratificou os achados recentes da literatura científica (3,8,14,18,21,24,28), sendo a faixa etária acima de 60 anos a mais prevalente.

Conjectura-se que essa maior incidência em idosos reflita a maior procura por atendimento médico pela população sênior, em conjunto com o fato de exposição aumentada a materiais contaminados até o ano de 1993 (23).

Para essa pesquisa foi encontrada que a maioria dos pacientes era casada. No estudo de Silva e cols. (2013), a maioria dos homens era solteira e as mulheres casadas e em 2014 houve mais homens casados e mulheres solteiras, não havendo diferença estatística ($p=0,55$) (24).

Figura 1. Frequência do regime terapêutico de AAD* empregado aos pacientes tratados para hepatite C, por plano de assistência à saúde suplementar do Estado da Bahia (2015-2026) (n= 31)



*AAD (antivirais de ação direta);

Indivíduos solteiros, divorciados e viúvos têm probabilidade maior de ter hepatite do que indivíduos casados ou que vivem em união consensual (28). Os estudos apontaram para uma reduzida transmissão intradomiciliar e entre casais monogâmicos, apontando para o baixo risco de adquirir o vírus de portadores infectados em parceiros sexuais estáveis, cujo risco se encontra entre 0% e 0,6% durante o ano, enquanto na presença de múltiplos parceiros aumenta para 0,4 a 1,8% (24).

Para o público estudado, a grande parte foi representada por servidores ativos, mesmo que a diferença tenha sido pouca. Resultado similar foi reportado no estudo desenvolvido por Mello e cols. (2011), em que autônomos/empregados somaram 35,8% e os indivíduos aposentados, 37,8% (23).

O acesso aos novos AAD por portadores de hepatite C, neste estudo, ocorreu com maior frequência entre moradores da capital baiana, com 61,29%. Esse resultado pode ser efeito da facilidade de acesso ao serviço de saúde e não necessariamente uma demonstração verdadeira da distribuição da doença na Bahia.

Quanto à forma de aquisição do AAD, aquelas obtidas por ação judicial (48,39%) dos novos medicamentos para a hepatite C foi bem próxima da dispensação excepcional (51,61%), consideradas estatisticamente iguais ($p=2,5 \times 10^{-10}$).

O alto custo do tratamento para hepatite C dificultou o acesso a esse tratamento mesmo em países ricos, como Estados Unidos, quando apenas o tratamento com o sofosbuvir foi lançado no valor de US\$84 mil dólares (29). Esses valores, considerados extorsivos, oneram o sistema de saúde causando dificuldades para a aquisição dos AAD por parte dos planos, bem como pelo Sistema Único de Saúde, o que, provavelmente, contribuiu para a judicialização encontrada neste estudo.

Em 2016, o Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas para Hepatite C do plano de saúde envolvido no estudo incluía como portadores de hepatite C passíveis de receber o tratamento com AAD aqueles com diagnóstico de hepatite C, identificado pelo teste qualitativo de RNA HCV, além de biópsia hepática com presença de fibrose intensa, o que limitava o acesso aos

demais casos de hepatite C (30). Atualmente, a previsão de acesso aos AAD encontra-se mais ampliada. O Protocolo de Diretrizes Clínicas e Terapêuticas para Hepatite C do Ministério da Saúde, atualizado em 2019, inclui nos critérios todos os portadores diagnosticados com hepatite C (17).

No que tange as características clínicas, a especialidade médica mais envolvida no diagnóstico de hepatite C foi a gastroenterologia, provavelmente, pela triagem geralmente feita por este especialista do exame anti-HCV, cuja alteração laboratorial gera solicitação de confirmação com o exame de HCV-RNA quantitativo, carga viral.

Quanto ao diagnóstico, o ideal seria identificar a infecção pelo HCV em fases precoces com o apoio da atenção primária, testando grupos de risco (usuários que fazem compartilhamento de agulhas e seringas no uso de drogas injetáveis, reutilização de equipamentos médicos/odontológicos, especialmente seringas e agulhas não esterilizadas adequadamente em ambientes de assistência à saúde, procedimentos cirúrgicos, uso de sangue e seus derivados (via transfusional); relações sexuais perigosas e/ou desprotegidas; contatos domiciliares com portadores da doença; realização de tatuagens e colocação de *piercings* em estabelecimentos não regulamentados; escova de dente e lâmina de barbear de uso coletivo; procedimento invasivo com material contaminado; contato com secreções e fluidos corporais; ambiente de trabalho, no caso dos profissionais de saúde, e indivíduos hemodialisados, transplantados etc (17,23,25,31).

Em relação ao perfil genotípico do HCV, os dados encontrados nesta pesquisa corresponderam à tendência mundial (2,3), sendo o tipo 1 o mais frequente (58,07%), seguido do tipo 3 (29,03%). O genótipo 2 apareceu pouquíssimo, representando 3,23% dos pacientes atendidos pelo Plano.

De acordo com Pybus e cols.(2001), existem diferenças significativas no comportamento epidêmico de diferentes genótipos de HCV (32). Para esses autores, os genótipos 1 e 3 se espalharam rapidamente, antes que os métodos de triagem de doadores de sangue fossem ado-

tados, enquanto as infecções com os genótipos 4 e 6 seguiram um padrão de doenças adquiridas na comunidade por uma variedade de rotas sociais e domésticas indefinidas (32). Isto se aplica também para o caso de genótipos mistos de HCV, os quais não foram identificados no formulário e/ou no presente estudo. Igualmente, infecções com genótipos mistos de HCV não são relatadas com frequência (33).

Corroborando os resultados encontrados, na pesquisa desenvolvida por Silva e cols. (2000), também no território baiano, o genótipo 1 do vírus mostrou-se, igualmente, o mais prevalente, representando 62,7% (24,1% subtipo 1^a e 38,6% subtipo 1b) do total de infectados pesquisados, seguido dos genótipos 3 e 2, com 21,7% e 3,6%, respectivamente (34).

Além dos dados do Ministério da Saúde (3), foram observados em variados estudos de diversas regiões do Brasil o mesmo perfil genotípico, em que a prevalência fica com o genótipo 1, seguida de 3 e 2 (8,24,33). O conhecimento do genótipo do HVC torna-se relevante no momento em que informa sobre a epidemiologia da doença e, por conseguinte, as rotas específicas de transmissão. Adicionalmente, a genotipagem contribui para a adequação da terapia antiviral (8). Nesse mesmo sentido, a confirmação da distribuição genotípica homogênea no País (frequência e distribuição dos genótipos), poderá contribuir com o desenvolvimento de políticas de vigilância em saúde pública (22,33,34).

Quanto ao estadiamento da Hepatite C dos pacientes dispostos nesse estudo, pela escala METAVIR de progressão da doença, a mais frequente foi a F3, o que indica fibrose avançada, tal como relatado em outros estudos (8,20,21,24,25,28,35).

Nacionalmente, a principal forma clínica dos casos de hepatite C, notificados no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), é a crônica (3). Este perfil, em que a detecção da hepatite C envolve pessoas com idade elevada e em fase mais grave de estadiamento, pode estar relacionado a característica assintomática da doença, que resulta em um diagnóstico tardio (5). Entre as pessoas com HCV em estágio agudo da infecção, de 70 a

90% não apresentam sinais clínicos e de 10 a 30% manifestam sintomas inespecíficos, tais como perda de apetite, sinais de gripe comum ou dores musculoesqueléticas (1).

A baixa notificação em relação as variáveis de comorbidades da doença (80,65%) foi um empecilho para uma análise mais aprofundada desse parâmetro. Tais distorções da informação necessitam ser mais investigadas em sua origem, tanto naquele que recolhe quanto em quem fornece os dados, para que seja possível direcionar adequadamente ações de melhoramento da qualidade da coleta e, conseqüentemente, desenvolver melhor o atendimento integral aos pacientes. A elevada porcentagem na ausência de respostas nos registros clínicos (ignorado), também foi reportado na literatura por outros pesquisadores. Esse resultado pode ser conseqüência da debilidade na coleta dos dados pelo profissional da saúde envolvido (24).

Segundo dados do Ministério da Saúde (3), no período de 2007 a 2019, 8,8% do total de casos notificados de hepatite C apresentaram coinfeção com o HIV. Outros autores também relataram a coinfeção pelo HIV (8,20). No entanto, observou-se, ao longo desses anos, uma redução no percentual de coinfeção, que passou de 10,1% em 2009 para 6,6% em 2019 (3). Destaca-se, ainda, que foi encontrado neste estudo uma frequência elevada do tratamento para hepatite C com curta duração (12 semanas) (64,52%) (Tabela 2).

Pinho e cols. (2018) também relataram o tratamento de curta duração em 79,8% dos pacientes estudados, com terapia com sofosbuvir, daclatasvir e/ou simeprevir associados ou não a ribavirina (28). De fato, para os novos regimes terapêuticos, com a introdução dos DAA, espera-se que a resposta virológica sustentada (RVS) não exceda 12 semanas e que as recidivas de infecções por HCV sejam esporádicas e ocorram imediatamente após o término da terapia (1). Da mesma maneira, a OMS recomenda, para o tratamento da Hepatite C, em sua maioria, o esquema de 12 semanas, com sofosbuvir + ledipasvir, para os GTs 1, 4, 5 e 6 e sofosbuvir + ribavirina, para o GT2. Somente para o GT3, essa Organização indica sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas (2).

Os resultados encontrados por Bonfim e cols (2020) ratificaram a melhoria significativa na efetividade dos esquemas terapêuticos atuais com AAD, os quais reduziram o tempo de tratamento em comparação as terapias anteriores (8). No estudo desses autores, 71,1% dos pacientes foram tratados por 12 semanas (com os esquemas terapêuticos sofosbuvir + ledipasvir, sofosbuvir + daclatasvir com/sem ribavirina, sofosbuvir + velpatasvir e sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina) e 28,9% por 24 semanas (principalmente com sofosbuvir + daclatasvir com/sem ribavirina, sofosbuvir + ribavirina e sofosbuvir + velpatasvir (8).

No trabalho desenvolvido por Silva e cols. (2017), foi observado que parte significativa dos pacientes, 13 de 63, foram submetidos a 24 semanas de tratamento com o que chamaram de terapia tripla (telaprevir, interferon peguilado e ribavirina) (24). É possível que o tratamento antigo, com interferon e ribavirina, tenha influenciado a dilatação do tempo de tratamento nessa análise.

Para o tratamento com a associação do interferon e da ribavirina era necessário um período prolongado de administração (24 a 48 semanas – dependendo do genótipo do HCV), para além de apresentarem baixa eficácia (10-20% para o GT1). Ademais, havia o risco de indução de efeitos colaterais indesejados que demandavam monitorização clínica e/ou abandono da terapêutica, tais como fadiga crônica, dores musculares e articulares, febre, dor de cabeça, alterações na morfologia hematológica (p. ex.: anemia, neutropenia, trombocitopenia, hiperuricemia, hiperbilirrubinemia, aumento da concentração de ferro e níveis elevados de reticulócitos no sangue), distúrbios psíquicas (tais como, disforia, insônia, depressão), disfunções no trato gastrointestinal (dor de estômago), broncoespasmo e outros distúrbios do trato respiratório (durante as inalações), alergias, erupção cutânea, xero-mucosa, tosse e pele seca (1, 5, 36, 37). A ribavirina apresenta, ainda, ação teratogênica e embriotóxica e é contra-indicada para pacientes asmáticos, devido à função pulmonar prejudicada (37).

Pela efetividade encontrada nos novos AAD, a OMS afirmou que o tratamento com

regimes baseados em interferon não devem mais ser usados (2).

Quanto ao tratamento com os novos fármacos antivirais, nesta pesquisa, houve predominância do regime terapêutico com a associação de daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina (41,9%) (Figura 1), a qual pode estar relacionada com a maior prevalência do genótipo 1. Isso porque, para portadores do HCV não cirróticos com GT1, este é o esquema terapêutico adotado pelo Ministério da Saúde, no PCDT de Hepatites Virais (17), posto que esse genótipo é o mais resistente à terapia com interferon, quando comparado aos outros genótipos de HCV (1). O outro regime terapêutico muito utilizado pelo grupo estudado foi a associação dos medicamentos sofosbuvir e daclatasvir (38,7% – sem diferença estatística com o primeiro regime terapêutico).

A recomendação para o tratamento da Hepatite C pela OMS, para indivíduos com 18+ anos, é o uso do regime pan-genotípico AAD (2).

Resultado similar ao deste estudo foi encontrado por Bonfim e cols. (2020), sendo os tratamentos mais prescritos o sofosbuvir + ledipasvir, com 33% das prescrições, seguido dos AADs sofosbuvir + daclatasvir com ou sem ribavirina com 26% (8).

Para o mesmo período estudado neste trabalho, ao final de 2016, Pragosa estudou 513 pacientes, sendo que 74% destes integraram os esquemas terapêuticos com a coformulação de dose fixa ledipasvir + sofosbuvir, 16% em esquemas que incluíam sofosbuvir, 6% em esquemas com ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir e 4% em esquemas que incluíam daclatasvir + sofosbuvir (20).

No que tange o desfecho do tratamento, pela análise dos dados secundários dos pacientes envolvidos neste trabalho, não foram encontrados casos de mudanças no tratamento para a hepatite C por motivos de reações adversas com os AAD, como era recorrente com a terapia antiga. Este fato pode ter contribuído para a maior adesão dos usuários à farmacoterapia, já que este estudo revelou que 87,10% dos pacientes conseguiram finalizá-la. Em outros estudos, o resultado do tratamento farmacológico também

mostrou-se positivo com os AAD, com altas taxas de cura, superior a 80%, e necessidade de retratamento baixas (8,20,21).

De fato, em um estudo que avaliou a RVS de pacientes em uso de AAD, os autores observaram uma redução significativa dos eventos adversos (21). Outro trabalho, que avaliou a tolerabilidade dos novos antivirais (ledipasvir, sofosbuvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir e daclatasvir), mostrou que somente 32% das reações adversas notificadas foram classificadas como “severa” pelos pacientes e que o número de notificações reduziu após as primeiras 4 semanas de tratamento (20). Em geral, as reações adversas mais comuns com os AAD são distúrbios gastrointestinais e hematopoiéticos, fadiga, cefaleia e prurido, efeitos manejáveis, que costumam não atrapalhar a atual farmacoterapia (14).

Foi possível observar, neste estudo, que os resultados terapêuticos obtidos corroboraram com as expectativas para os novos antivirais de ação direta no tratamento da hepatite C em termos de redução da progressão da doença, do tempo de duração do tratamento, de efeitos adversos, no aumento do índice de cura e finalização da terapia, e se aproximam da realidade evidenciada por outros trabalhos. Isso pode demonstrar modificações profundas nas metas para a saúde pública relacionadas à incidência e prevalência da Hepatite C, cooperando para a eliminação desse agravo como problema de saúde pública. Além disso, de maneira geral, o perfil epidemiológico e sociodemográfico da população estudada neste trabalho apontou semelhança com outros estudos nacionais, bem como para a importância do desenvolvimento de estratégias capazes de promover a detecção precoce da hepatite C, inclusive em pessoas que não se encontram nos grupos vulneráveis, de modo a permitir o tratamento ainda nas fases iniciais da doença e evitar a proliferação do vírus na população.

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico encontrado neste estudo para portadores de hepatite C tratados com AAD foi similar ao de outros estudos nacionais, exceto pelo maior número de pacientes do sexo feminino. O estudo demonstrou que o tratamento farmacológico foi bem tolerado entre os pacientes, o que fortalece a segurança no uso destes medicamentos. A terapêutica com AAD instituída com maior frequência foi o uso de daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina em associação e, apesar de se tratar de um tratamento polimedicamentoso, o estudo demonstrou boa adesão à farmacoterapia entre os pacientes, possivelmente associada à maior tendência na utilização de esquemas terapêuticos de curta duração e ao baixo perfil de reações adversas também encontrados no estudo.

De maneira geral, os resultados desse estudo corroboraram com outros trabalhos que apontaram que a possibilidade de tratar infecções por HCV com o uso de AAD aumentou a taxa de sucesso para uma doença que representa um problema de saúde pública mundial. Tais avanços na farmacoterapia para a hepatite C apontam para a necessidade de se investir em formas de tornar a terapia mais acessível ao sistema de saúde, de modo a aumentar o acesso e ampliar os estudos de utilização com os novos fármacos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao PLANSERV, por possibilitar o acesso à base de dados secundários, contribuindo com a realização da pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não apresentar qualquer conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Zajac M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C – New drugs and treatment prospects. *Eur J Med Chemistry*. 2019; 165-225. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.025
- WHO. Hepatitis C Foundation. 2021; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis>.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Número especial. Brasília: Ministério da Saúde. 2020.
- Morais M, Oliveira T. Perfil epidemiológico e sociodemográfico de portadores de hepatite C de um município do sudoeste baiano. *RSC*. 2015; 11(2):137-146. DOI: 10.22481/rsc.v14i1.537
- Strauss E. Hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34(1):69-82. DOI: 10.1590/S0037-86822001000100011
- Chao OWH. Perfil epidemiológico de portadores de hepatite c notificados em hospitais de referência em Fortaleza, Ceará [Dissertação]. Ceará: Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará. 2014.
- Varaldo C. Manual de convivência: Experiências e Informações de um portador do vírus. 2ª ed. Rio de Janeiro (RJ). 2003.
- Bonfim KLF, Nascimento Jr, W, Nascimento WL, Costa JAS, Souza RP, Lacerda MGC, Bezerra WBS, Figueredo AKFB, Affonso CRG. Perfil clínico-epidemiológico de portadores de Hepatite C do estado do Piauí. *Braz J Surg Clin Res*. 2020; 30(2):6-10.
- Attar BM, Thiel DHV. Hepatitis C virus: A time for decisions. Who should be treated and when? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(1):33-40. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.33.
- Ahmed A, Felmler DJ. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals. *Viruses*. 2015; 7(12):6716-6729. DOI: 10.3390/v7122968.
- Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011; 53(5):1742-1751. DOI: 10.1002/hep.24262.
- BRASIL. Biblioteca Virtual. Ministério da Saúde. <https://bvsms.saude.gov.br/novos-medicamentos-para-hepatite-c-comecam-a-ser-distribuidos/>. 2019.
- Fagundes RN, Ferreira LEVVC, Pace FHL. Health-related quality of life in patients with hepatitis C in double and triple therapy. *Rev Esc Enferm USP*. 2015; 49(6): 939-945. DOI: 10.1590/S0080-62342015000600009
- BRASIL. Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. Relatório de Recomendação, Nº 164, Brasília: Ministério da Saúde. 2015.
- SBH. Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2014; 3-15. 2021. <https://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf>.
- Bermudez JAZ, Oliveira MA, Chaves GC. Novos medicamentos: quem poderá pagar? *Cad. Saude Publica*. 2016; 32(Sup 2). DOI: 10.1590/0102-311X00025215
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. Nº 68, Brasília: Ministério da Saúde. 2019.
- Oliveira TJB, Reis LAP, Barreto LSL, Gomes JG, Manhique EJC. Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil. *Rev Panamazônica Saude*. 2018; 9(1): 51-57. DOI: 10.5123/s2176-62232018000100007
- Amaral TLM, Rodrigues AU, Queiroz MMC. Perfil clínico e epidemiológico da Hepatite C em Rio Branco, Acre, Brasil. *Revista saude.com*. 2013; 9(2): 64-79.
- Pragosa A. Tratamento do Doente com Hepatite C: a Importância Do Seguimento Farmacoterapêutico e o papel do Farmacêutico Hospitalar. *Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca*. 2016; 4(1/2):10-13.
- Rolim FE, Braga LLBC, Lima JMC, Mello FSF, Pinho CS, Hyppolito EB. Hepatite crônica pelo vírus C: avaliação da resposta virológica ao tratamento com os novos antivirais de ação direta. *Rev Med. UFC*. 2018; 58(4):8-12. DOI: 10.20513/2447-6595.2018v58n4p8-12
- Gomes DT, Tocantins FR, Souza FBA. Perfil de portadores de hepatite c e a vulnerabilidade da população: potencialidades para a enfermagem. *R. Pesq. Cuid. Fundam. Online*. 2010; (2):512-515. DOI: 10.9789/2175-5361.2010.voio.%625p
- Mello JC, Motta TP, Santos MC. Perfil epidemiológico de portadores de hepatite C do núcleo hospitalar

- epidemiológico do sul do Brasil. *Ensaio e Ciências*. 2011;15(3):55–64.
24. Silva ECS, Marques SFP, Carrijo JB, Silva CTX, Arruda JT, Guillo LA. Perfil clínico-epidemiológico dos portadores do vírus da hepatite C no município de Anápolis - GO no período de 2013 a 2014. *Rev Educ Saúde*. 2017;5(1):46–55. DOI: 10.29237/2358-9868.2017v5i1.
 25. Cruz CRB, Shirassu MM, Martins WP. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites b e c em um serviço público de São Paulo. *Arq Gastroenterol*. 2009;6(3):225–229. DOI: 10.1590/S0004-28032009000300016
 26. Espíndola OM, Vizzoni AG, Lampe E, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQC, Leite AC. Hepatitis C virus and human T-cell lymphotropic virus type 1 co-infection: impact on liver disease, virological markers, and neurological outcomes. *Int J Infect Dis*. 2017;(57):116-122. DOI:10.1016/j.ijid.2017.01.037
 27. Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):565–574. DOI: 10.1590/S0102-311X2007000300015
 28. Pinho CS, Braga LLBC, Lima JMC, Hypolito EB, Mello FSF, Rolim FE, Lima RVC. Hepatite C: avaliar a correlação da resposta virológica na 4ª semana de tratamento com a resposta virológica sustentada em um hospital terciário no Ceará. *Rev Med UFC*. 2018;58(3):54-58. DOI: 10.20513/2447-6595.2018V58N3P54-58.
 29. Rodrigues Neto J, Cubas MR, Kusma SZ, Olandoski M. Prevalência da hepatite viral C em adultos usuários de serviço público de saúde do município de São José dos Pinhais - Paraná. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):627–638. DOI: 10.1590/S1415-790X2012000300016
 30. Leal EC, Barros JC, Pagotto MC, Silva N, Luiza VL. Desafios do acesso a medicamentos no Brasil. 1ª ed. Rio de Janeiro 2020. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41803>
 31. PLANSERV. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Tratamento da Hepatite Crônica C. 2017;2:5-28. https://www.planserv.ba.gov.br/wp-content/uploads/docs-planserv/prestadores/protocolo_clinico/Protocolo%20Tratamento%20Hepatite%20C%20Maio%202017. Março de 2019.
 32. Zatti CA, Dazzi MC. Notificações De Casos De Hepatite C no Brasil no Período De 2009 à 2012. *Braz J Surg Clin Res*. 2014;6(1):17–21.
 33. Pybus OG, Charleston MA., Gupta S, Rambaut A, Holmes EC, Harvey PH. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science*. 2001;292(5525):2323–2325. DOI: 10.1126/science.1058321.
 34. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, Pereira LMML, Coelho HSM, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CMC, Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(1):41–49. DOI: 10.1590/S0100-879X2005000100007
 35. Silva LK, Paraná R, Souza SP, Berby F, Kay A, Trepó C, Santana N, Cotrim H, Lyra LG, Reis MG. Hepatitis C virus genotypes in a northeastern area of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62(2):257–260. DOI: 10.4269/ajtmh.2000.62.257.
 36. Molinar E, Oliveira JV, Biff MM, Bez PR. Epidemiological Profile and Sustained Virological Response of Patients With Chronic Hepatitis C in Response To Treatment With the New Direct Action Antivirals in Two Reference Services of the Extreme South of Santa Catarina. *Arq Catarin Med*. 2019;48(1):10–21.
 37. Li G, Clercq ED. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Rev antiviral*. 2017;142:83–122. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.02.014.
 38. Paul D, Madan V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus RNA replication and assembly: Living on the fat of the land. *Cell Host Microbe*. 2014;16(5):569–579. DOI: 10.1016/j.chom.2014.10.008
 39. BRASIL. Nota técnica. Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/nota-tecnica-esclarece-materia-veiculada-pela-revista-exame-da-editora-abril-que-questiona>