UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

BRUNA FORTE AGUIAR

**Avaliação da efetividade e segurança dos novos fármacos de
ação direta indicados no tratamento da hepatite C**

Ribeirão Preto

2018

BRUNA FORTE AGUIAR

**Avaliação da efetividade e segurança dos novos fármacos de ação
direta indicados no tratamento da hepatite C**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

**Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis
Leira Pereira**

Ribeirão Preto

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Forte Aguiar, Bruna

Avaliação da efetividade e segurança dos novos fármacos de ação direta indicados no tratamento da hepatite C. Ribeirão Preto, 2018.

87 p. ; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira

1. Hepatite C. 2. Daclatasvir. 3. Simeprevir. 4. Sofosbuvir.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruna Forte Aguiar

Avaliação da efetividade e segurança dos novos fármacos de ação direta indicados no tratamento da hepatite C.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Mario e Vane, que nunca mediram esforços para que eu e meu irmão recebêssemos a melhor educação possível. Meus maiores incentivadores.

Ao meu irmão, Renato, pelo apoio e amizade que conservamos em todos os momentos da vida.

À minha avó, Elvira, pelo cuidado e carinho sempre dedicado.

Ao meu amor, Renato, pelo companheirismo e cumplicidade em todas as fases pelas quais passamos juntos.

Agradecimento

Ao Pr. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, por todos os ensinamentos e orientação durante o desenvolvimento deste projeto.

Ao colega João Paulo Vilela Rodrigues, pelo auxílio e parceria durante todas as etapas deste projeto.

À colega Marília Silveira de Almeida Campos, pela colaboração durante as análises estatísticas.

Aos meus colegas do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF), pela colaboração e parceria.

À equipe profissional do ambulatório de hepatites do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, pelo apoio e suporte que tornaram o trabalho possível.

Aos pacientes do ambulatório de hepatites, que concordaram em participar da pesquisa.

À equipe do Laboratório de Estudos Genômicos da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – São José do Rio Preto –SP, pela realização dos testes genéticos, especialmente ao Guilherme.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FCFRP – USP, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de mestrado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

RESUMO

FORTE AGUIAR, B. **Avaliação da efetividade e segurança dos novos fármacos de ação direta indicados no tratamento da hepatite C.** 2018. 87f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introdução: A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 71 milhões de pessoas estejam vivendo infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV), o que corresponde a 1% da população mundial. A infecção crônica pelo HCV é uma das principais causas de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O tratamento farmacológico visa a erradicação do vírus e melhora da atividade inflamatória. Em 2015, três fármacos de ação direta (DAA), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF) e daclatasvir (DCV), foram incluídos no protocolo brasileiro de tratamento da hepatite C crônica. Estudos demonstram que o uso destes medicamentos está associado a elevadas taxas de resposta ao tratamento e a menor incidência de reações adversas em relação às terapias baseadas no uso do interferon e de inibidores de protease de primeira geração. Outros trabalhos indicam que pode haver associação entre a presença de determinadas mutações de resistência viral com a resposta ao tratamento farmacológico. **Objetivos:** Verificar a efetividade e a segurança dos esquemas de tratamento da hepatite C crônica que envolvem os DAA e analisar se a presença das mutações de resistência impacta negativamente na resposta ao tratamento. **Casuística e Métodos:** Trata-se de um estudo quase experimental de braço único realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, infectados pelo genótipo 1 do HCV, que iniciaram tratamento com esquema que continha SOF em associação com DCV ou SMV. Foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos e realizou-se levantamento da ocorrência de reações adversas durante o tratamento, por meio do sistema informatizado do hospital. A coleta de sangue, para verificação da presença de mutações de resistência viral, foi realizada em até 15 dias antes do início do tratamento. O principal desfecho considerado foi a RVS12, definida como a ausência de carga viral detectável na 12ª semana após o fim do tratamento. **Resultados:** 262 indivíduos foram incluídos no estudo, dos quais 58,0% eram do sexo masculino e 79,4% foram classificados como brancos. A média de idade calculada para a amostra foi 55 anos, com desvio padrão de 10 anos. Quanto aos esquemas de tratamento propostos, 49,6% dos pacientes receberam tratamento com SOF e DCV e 50,4% fizeram uso de SOF e SMV. A taxa global de RVS12 foi de 92,7% (93,9% para SOF + DCV e 91,7% para SOF + SMV). Não foram identificados fatores associados a RVS, segundo a análise estatística. As reações adversas mais comuns foram anemia, náuseas, cefaleia e fadiga. Não foi encontrada evidência de associação entre a presença de mutações associadas a resistência ao tratamento e a falha no tratamento. **Conclusão:** O uso de esquemas de tratamento compostos por SOF e DCV ou SOF e SMV apresentou alta taxa de RVS e bom perfil de tolerabilidade em pacientes com genótipo 1 do HCV.

Palavras-chave: Hepatite C. Daclatasvir. Simeprevir. Sofosbuvir.

ABSTRACT

FORTE AGUIAR, B. **The effectiveness and safety assessment of new direct-acting antiviral agents indicated for the treatment of hepatitis C.** 2018. 87f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Background: The World Health Organization estimates that about 71 million people are living with hepatitis C virus (HCV), which accounts for 1% of the world population. Chronic HCV infection is one of the major causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The pharmacological treatment aims to eradicate the virus and improve inflammatory activity. In 2015, three direct-acting antivirals (DAA), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF) and daclatasvir (DCV) were included in the Brazilian protocol for the treatment of chronic hepatitis C. Studies have shown that the use of these drugs is associated with higher rates of response to treatment and to lower incidence of adverse reactions, compared to therapies based on the use of interferon and first-generation protease inhibitors. Other studies indicate that there may be an association between the presence of certain viral resistance mutations and the response to pharmacological treatment. **Aims:** To verify the effectiveness and safety of chronic hepatitis C treatment regimens involving DAA and to analyze whether the presence of resistance mutations negatively affects SVR rates. **Methods:** It is an almost experimental single-arm study performed at the Clinics Hospital of the Ribeirão Preto Medical School. We included individuals older than 18 years old, infected with HCV genotype 1, who started treatment with a regimen containing SOF in combination with DCV or SMV. Sociodemographic, anthropometric and clinical data were collected and the occurrence of adverse reactions during the treatment was investigated through the computerized system of the hospital. Blood collection for search for viral resistance mutations was performed within 15 days prior to initiation of treatment. The main outcome was SVR12, defined as the absence of detectable viral load at the 12th week after the end of treatment. **Results:** 262 subjects were included in the study, of which 58.0% were male and 79.4% were white. The mean age calculated for the sample was 55 years, with standard deviation of 10 years. Regarding the treatment regimens, 49.6% of the patients received SOF and DCV and 50.4% used SOF and SMV. The SVR12 rate was 92.7% (93.9% for SOF + DCV and 91.7% for SOF + SMV). No factors associated with SVR were identified according to the statistical analysis. The most common adverse reactions were anemia, nausea, headache and fatigue. No evidence of association was found between the presence of mutations associated with treatment resistance and treatment failure. **Conclusion:** The use of treatment regimens composed of SOF and DCV or SOF and SMV showed a high rate of SVR and a good tolerability profile in patients with HCV genotype 1.

Keywords: Hepatitis C. Daclatasvir. Simeprevir. Sofosbuvir

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Formação das proteínas virais a partir do genoma do vírus HCV ...	2
Figura 2.	Alvos de ação dos antivirais de ação direta em estudo	17
Figura 3.	Fluxograma do estudo	29
Figura 4.	Descrição dos pacientes incluídos no estudo e esquema de tratamento utilizado	34
Figura 5.	Descrição das taxas de RVS verificadas para cada esquema de tratamento utilizado	43
Figura 6.	Ocorrência de substituições relacionadas à resistência ao tratamento dentro de cada esquema terapêutico utilizado	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação METAVIR baseada em achados de histologia hepática	11
Tabela 2.	Escore de Child-Turcotte-Pugh	12
Tabela 3.	Categorização da TFG a partir da equação CKD-EPI creatinina ...	26
Tabela 4.	Descrição das características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com o esquema de tratamento prescrito	35
Tabela 5.	Análise descritiva de exames laboratoriais anteriores ao tratamento (n = 262)	39
Tabela 6.	Descrição das taxas de RVS dentro de cada variável analisada (n = 262)	45
Tabela 7.	Análises da associação de variáveis clínicas categorizadas com a RVS (n = 262)	48
Tabela 8.	Descrição das frequências absoluta e relativa das RAMs observadas em cada esquema de tratamento utilizado. Análises de associação entre as RAMs e o esquema de tratamento indicado, ajustado pelo uso de ribavirina	50
Tabela 9.	Análises da associação de variáveis do hospedeiro com a ocorrência de RAMs	53
Tabela 10.	Análise descritiva da prevalência de mutações pré-tratamento para cada esquema de tratamento realizado	56
Tabela 11.	Análise da associação entre tipo de tratamento prévio, subgenótipo do HCV e presença de mutações	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BOC	Boceprevir
BT	Bilirrubina total
APRI	<i>Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index</i>
cDNA	DNA complementar
CH	Cirrose hepática
CHC	Carcinoma hepatocelular
DAA	Antivirais de ação direta
DCV	Daclatasvir
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
EH	Encefalopatia hepática
FIB4	<i>Fibrosis-4</i>
GAGs	Glicosaminoglicanos
GAMA-GT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBV	Vírus da hepatite B
HCA	Hepatite C aguda
HCC	Hepatite C crônica
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HP	Hipertensão portal
IL28B	Interleucina-28B
IFN	Interferon
IMC	Índice de massa corporal
INR	Índice normalizado internacional
IPs	Inibidores de protease

LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MEC	Matriz extracelular
MEH	Manifestações extra-hepáticas
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MS	Ministério da Saúde
NS	Proteínas não-estruturais
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEG-IFN	Interferon peguilado
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RAM	Reação adversa a medicamentos
RBV	Ribavirina
RE	Retículo endoplasmático
RNA	Ácido ribonucleico
RVS	Resposta virológica sustentada
RVS12	Ausência de carga viral detectável na 12ª semana após o fim do tratamento
SAR	Substituições associadas à resistência
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Tempo de protrombina
TVR	Telaprevir
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
VR	Variantes resistentes
VE	Varizes esofágicas
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	v
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 O vírus da hepatite C	1
1.2 Epidemiologia	3
1.3 Transmissão	5
1.4 Evolução da doença	6
1.5 Tratamento farmacológico	14
1.6 Resistência ao tratamento	20
1.7 Justificativa para o desenvolvimento do trabalho	22
2. OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo Geral	23
2.2 Objetivos Específicos	23
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
3.1 Desenho e local do estudo	24
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	24
3.3 Cálculo amostral	24
3.4 Delineamento experimental	25
3.5 Coleta de dados	27
3.6 Testes genéticos de resistência viral	30
3.7 Desfechos do estudo	32
3.8 Análise Estatística	32
3.9 Aspectos Éticos	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	62

1. INTRODUÇÃO

1.1 O vírus da hepatite C

Durante a década de 1970, ocorreu a descoberta e identificação dos vírus das hepatites A, B e Delta, porém, vários casos de hepatite pós-transfusional continuaram a ser descritos. Diante desta condição, algumas medidas foram estabelecidas na tentativa de reduzir o número de casos da doença em questão, como a implementação de testes que detectavam o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) em doadores de bancos de sangue. Ainda assim, as medidas implantadas não cessaram a ocorrência de novos casos de hepatite em pacientes que recebiam sangue ou derivados (GOCKE; GREENBERG; KAVEY, 1970). A esta doença desconhecida, designou-se o nome de hepatite não A e não B, classificação que foi mantida até a identificação do vírus C no ano de 1989, por Choo e colaboradores (CHOO et al., 1989).

O vírus da hepatite C (HCV) pertence filogeneticamente à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivírus*. Seu genoma é composto por uma cadeia simples de ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo, que contém aproximadamente 9600 nucleotídeos (SHARMA, 2010). O vírus é envolvido por um envelope lipídico, composto por lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Nesta membrana lipídica, encontram-se as glicoproteínas E1 e E2 e partículas heterogêneas, que diferem na morfologia, tamanho, densidade e infectividade, e em associação com lipoproteínas, conferem características particulares ao HCV (GASTAMINZA et al., 2010; KAITO et al., 1994).

As glicoproteínas E1 e E2 participam da interação com receptores de células do hospedeiro e ajudam a promover a fusão do vírus com estas células. Por sua vez, as células do hospedeiro possuem proteínas de superfície que participam da adsorção e entrada do vírus, como por exemplo, glicosaminoglicanos (GAGs), receptores de proteínas de baixa densidade, receptores *scavenger* B1, CD81, e as proteínas claudina 1 e ocludina (CHEVALIEZ; PAWLITSKY, 2012).

Após a entrada do vírus na célula hospedeira, ocorre a liberação do RNA viral no citoplasma. O RNA é usado nos processos de replicação e tradução de proteínas. A fita de RNA contém duas extremidades não codificantes (regiões 3' e 5' não traduzidas) e uma região central codificante. A tradução do RNA ocorre no retículo

endoplasmático (RE) e inicia-se com a ligação da região 5' não traduzida ao ribossomo, gerando uma poliproteína precursora de aproximadamente 3000 aminoácidos. Esta poliproteína possui uma porção terminal N, composta por proteínas estruturais e uma porção terminal C, composta por proteínas não estruturais. A poliproteína é encaminhada à membrana do RE, onde é clivada por proteases da célula hospedeira e do vírus em três proteínas estruturais (proteína *core* e duas proteínas de envelope, E1 e E2) e sete proteínas não-estruturais (NS) p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. Estas proteínas estão envolvidas na morfogênese de partículas, na replicação de RNA e na regulação das funções celulares (HONDA et al., 1999; LI; LO, 2015; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007) (Figura 1).

Figura 1. Formação das proteínas virais a partir do genoma do vírus HCV.

Proteínas estruturais: C, E1 e E2. Proteínas não estruturais: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B. mRE: membrana do retículo endoplasmático. Adaptado de PRECIADO et al., 2014.

A primeira protease que, assim como uma das proteínas formadas, denomina-se NS2, é uma metaloproteinase dependente de zinco que quebra a poliproteína no sítio entre NS2 e NS3. A protease viral NS3/4A, que cliva a poliproteína nas regiões de junção NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B, é essencial para a

infectividade viral e é um dos alvos dos medicamentos antivirais. Após a clivagem, a proteína NS5A interage com a proteína *core* e inicia a fase inicial de formação da partícula viral. Também contribui para a replicação do HCV, patogênese do vírus, modulação para as vias de sinalização celular e resposta ao interferon. A proteína não estrutural NS4B promove a formação de uma rede membranosa ou complexo de replicação, local onde a NS5B exerce sua atividade de RNA polimerase RNA dependente (HONDA et al., 1999; LI; LO, 2015; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007).

A nova fita de RNA de sentido positivo recém-sintetizada é encapsulada, formando um nucleocapsídeo, que se associa com a proteína de envelope, formando uma partícula imatura, que é secretada da célula através da membrana citoplasmática. Os novos vírus são transportados por meio do complexo de Golgi para finalizar a maturação. Pequenas moléculas de gordura presentes no citoplasma da célula hospedeira suportam a etapa final de estruturação das partículas virais e as proteínas p7, NS2, NS3 e NS5A também atuam neste momento (BARTENSCHLAGER et al., 2011).

O HCV é classificado em genótipos, que diferem entre si em cerca de 25-35% ao nível de nucleotídeos. Os genótipos, por sua vez, são divididos em subtipos, que apresentam variabilidade de cerca de 15-25% ao nível de nucleotídeos (SIMMONDS et al., 2017). Esta alta variabilidade genética se deve a erros naturais associados às substituições de nucleotídeos, não corrigidas pela RNA dependente RNA polimerase, que resultam na formação de diferentes genótipos e subgenótipos virais. Existem sete genótipos designados de 1 a 7 e mais de 80 subtipos confirmados, que são identificados por letras do alfabeto (SMITH et al., 2014; SMITH et al., 2018). A região 5' não traduzida do genoma viral é a mais conservada entre os genótipos do HCV. Por outro lado, a glicoproteína de envelope E2 abriga regiões hipervariáveis, que auxiliam o vírus a evadir o sistema imune do hospedeiro e o desenvolvimento de infecção crônica (LI; LO, 2015).

1.2 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano de 2015, cerca de 71 milhões de pessoas estavam vivendo cronicamente infectadas pelo HCV, o que corresponde a 1% da população mundial (WHO, 2017). Ainda segundo a OMS, ocorrem aproximadamente 700 mil mortes no mundo a cada ano em consequência de

complicações associadas à infecção, como a cirrose hepática (CH), insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (WHO, 2016a, 2016b). Dados publicados pelo Ministério da Saúde (MS), por meio do Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais do ano de 2015, indicaram que cerca de 1,5 milhão de pessoas estariam infectadas pelo HCV no Brasil (BRASIL, 2015b). Considerando o total de casos com anti-HCV positivo e carga viral sanguínea reportados no Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais de 2017, entre 1999 e 2016, 62,2% foram observados no Sudeste, 25,6% no Sul, 5,7% no Nordeste, 3,4% no Centro-Oeste e 3,1% no Norte. De 2000 a 2015, foram detectados pelo MS 46.314 óbitos associados à infecção pelo HCV, que se consolidou como a maior causa de morte entre as hepatites virais (BRASIL, 2017a).

A distribuição mundial do vírus HCV é heterogênea e a prevalência varia entre os países, sendo as regiões da Europa e do Mediterrâneo Oriental as mais afetadas, com prevalências de 2,3% e 1,5% respectivamente. De acordo com o país, a infecção pelo HCV pode se concentrar em determinadas populações, por exemplo, em usuários de drogas injetáveis, ou na população em geral. Os genótipos do vírus também variam de acordo com a região (WHO, 2017). Os genótipos 1 e 3 são os mais prevalentes, correspondendo a 46% e 30% de todas as infecções, respectivamente (MESSINA et al., 2015). Os genótipos 2, 4, 5, e 6 são responsáveis por 9%, 8%, 1%, e 6% das infecções, respectivamente. O genótipo 7 foi identificado em somente alguns indivíduos da região central da África (MURPHY et al., 2015). Na Europa, o genótipo 1 é o mais prevalente na maioria dos países, seguido pelos genótipos 2 e 3. O genótipo 2 apresenta maior prevalência na África Central e o genótipo 3 está relacionado ao maior número de infecções na Índia, Paquistão, Bangladesh, Birmânia, Nepal, Tailândia e países do norte europeu. Os genótipos 4 e 5 se tornaram mais prevalentes devido a emigração do Oriente Médio e África e a disseminação destes subtipos específicos dentro de populações de usuários de drogas intravenosas. A prevalência do genótipo 4 é mais alta na África Central e Oriente Médio, enquanto o genótipo 5 se encontra mais presente somente no sul da África. O genótipo 6 é mais prevalente no leste e sudeste da Ásia, e é o genótipo dominante no Laos e Vietnã (TSUKIYAMA-KOHARA; KOHARA, 2017). No Brasil, podem ser encontrados os genótipos 1, 2, 3, 4 e 5, com maior prevalência dos genótipos 1 e 3 (CAMPIOTTO et al., 2005).

1.3 Transmissão

A transmissão do HCV ocorre predominantemente por via parenteral, em situações como transfusão sanguínea ou de hemoderivados, compartilhamento de agulhas e seringas no uso de drogas injetáveis ou qualquer outra exposição percutânea a material biológico contaminado (BRANDÃO; FUCHS, 2002; BRASIL, 2015c). Embora esteja associada a um risco menor, a exposição de mucosas também pode transmitir o vírus. Nos últimos anos, a transmissão sexual tem sido associada à ocorrência de hepatite C aguda (HCA) em homens que fazem sexo com outros homens (SCHMIDT et al., 2014; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). De forma geral, práticas sexuais com múltiplos parceiros, relações sexuais sem uso de preservativo e a presença de outras morbidades, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), são condições facilitadoras da transmissão por essa via (BRASIL, 2015c; CHAN et al., 2016; HAGAN et al., 2014).

Existe ainda a possibilidade de transmissão vertical que ocorre em cerca de 5,0% dos casos de gestantes infectadas. Os fatores de risco para transmissão vertical incluem elevada carga viral da mãe, trabalho de parto prolongado, monitoração fetal interna e coinfeção HIV-HCV (EL-SHABRAWI; KAMAL, 2013). A transmissão também pode ocorrer através do transplante de órgãos sólidos provenientes de doadores infectados ou durante procedimentos estéticos, culturais e religiosos como: tatuagem; *piercing*; serviços de barbearia; manicure; pedicure; rituais de escarificação; circuncisão e acupuntura (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2010). O uso de drogas por via inalatória também pode transmitir o HCV (BRASIL, 2015c). O não compartilhamento de objetos pessoais como lâminas de barbear e escovas de dente previne a transmissão do vírus (BRASIL, 2015c).

A fonte de contaminação pelo HCV e a idade dos indivíduos acometidos pode variar de acordo com cada país. Por exemplo, o uso de drogas injetáveis é o principal fator de risco em países desenvolvidos como Austrália, Rússia e Portugal, e geralmente acomete a faixa etária dos 30 anos, enquanto em países onde as infecções iatrogênicas são dominantes, a faixa etária mais acometida é a dos 50-60 anos. Diferença que é explicada pelo fato de que os usuários ativos de drogas são geralmente mais jovens, enquanto a maioria das infecções iatrogênicas foram contraídas antes da década de 1990, quando o exame diagnóstico para o HCV foi disponibilizado (MANNS et al., 2017). Em países em desenvolvimento, o suprimento

de materiais esterilizados pode ser inadequado ou inexistente. Além disso, fora dos centros médicos, terapias injetáveis podem ser realizadas por indivíduos não habilitados; assim, ao longo da vida, uma pessoa pode receber múltiplas injeções com material contaminado, o que aumenta significativamente o risco acumulado de infecção pelo HCV (HAURI; ARMSTRONG; HUTIN et al., 2004). As principais causas de infecção iatrogênica são transfusões sanguíneas ou de hemoderivados contaminados, hemodiálise, compartilhamento de seringas por mais de um indivíduo e reuso de seringas de vidro em procedimentos médicos, fatores de risco ainda presentes em alguns locais do mundo, como o Paquistão (MANNS et al., 2017).

A prevalência da infecção pelo HCV é mais alta na população carcerária, que pode contrair o vírus durante a realização de tatuagens, compartilhamento de materiais injetáveis e outras atividades que envolvam potencial contato com sangue contaminado, como barbear-se e lutas corporais (TEUTSCH et al., 2010). No Brasil, em trabalho que avaliou a prevalência do anti-HCV em usuários de drogas injetáveis na cidade de Santos-SP, demonstrou-se taxa de 75% de soroprevalência, enquanto observou-se prevalência de 2% em doadores de sangue utilizados como comparação (DE CARVALHO et al., 1996).

No início da década de 1990, testes para detecção de anticorpos anti-HCV foram disponibilizados, proporcionando maior segurança e uma redução considerável do risco de transmissão do vírus por meio de transfusões sanguíneas (WONG et al., 2001). Ainda não existe vacina disponível para hepatite C, assim, a principal forma de prevenção é através da diminuição do risco de exposição ao vírus (WHO, 2017).

1.4 Evolução da doença

Atualmente, a hepatite C é uma das principais causas de doença hepática, e pode se manifestar na forma aguda ou crônica. A história natural da doença vem sendo investigada, porém, os estudos apresentam como limitação a evolução subclínica da enfermidade, em que tanto a fase aguda, quanto a fase crônica da infecção pelo vírus C podem ser assintomáticas, o que dificulta o diagnóstico e a inclusão dos pacientes em estudos observacionais (THIMME et al., 2001). Além disso, com os avanços no tratamento ao longo dos últimos anos, se torna eticamente impossível estudar a evolução a longo prazo da doença, sem oferecer aos pacientes intervenção terapêutica (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012).

Outro obstáculo para o estudo da hepatite C é a via de transmissão comum com outras doenças, pois muitos pacientes com HCV apresentam coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV, o que dificulta a caracterização clínica do HCV. Ademais, não é possível levantar com precisão o momento exato da exposição ao vírus e a via de transmissão, impossibilitando a investigação do tempo de evolução da doença. Por fim, dados corretos sobre consumo de álcool para todos os casos são escassos e havia dificuldade no diagnóstico da infecção durante a década de 1990, com estudos menos sensíveis para detecção de RNA viral e determinação do genótipo (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012).

1.4.1 Fase Aguda

De acordo com a análise histológica, a HCA caracteriza-se pela presença predominante de alterações necroinflamatórias no parênquima hepático (BRASIL, 2011). Entre 7 e 21 dias após a transmissão do vírus, o nível de HCV RNA aumenta rapidamente e se torna detectável no soro (MOSLEY et al., 2005). Entretanto, pode ocorrer um longo período de incubação, especialmente nos casos em que uma pequena carga viral foi contraída, sugerindo que este parâmetro pode sofrer influência da via de transmissão. Quatro a doze semanas após a infecção, pode ocorrer aumento na concentração sérica de alanina aminotransferase (ALT) indicando lesão hepática. O nível de ALT frequentemente atinge valores mais de dez vezes superiores ao seu limite superior normal com aumento concomitante da bilirrubina sérica (BERTOLETTI; FERRARI, 2003).

Alguns pacientes começam a desenvolver sinais clínicos entre duas e 12 semanas após a transmissão do vírus. Porém, de modo geral, a HCA apresenta evolução subclínica, em que cerca de 80% dos casos tem apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico (ORLAND; WRIGHT; COOPER, 2001). Menos de 20% dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos mais intensos, como anorexia, astenia, mal-estar, febre, coceira e dor abdominal. Ainda entre os sintomáticos, a icterícia acomete entre 50,0 e 84,0% dos pacientes, sendo o sinal clínico característico da doença hepática mais frequente (LOOMBA et al., 2011). Quando esses sintomas inespecíficos estão presentes, o diagnóstico diferencial é possível apenas com a realização de testes rápidos ou sorológicos para detecção de anticorpos (BRASIL, 2015c; CHEN; MORGAN, 2006; THIMME et al., 2001).

O diagnóstico da infecção pelo HCV baseia-se no teste de detecção de anticorpos anti-HCV. A soroconversão com detecção de anticorpos anti-HCV em indivíduos imunocompetentes ocorre normalmente de 32 a 46 dias após a viremia, tempo que pode se estender para até 48 semanas em indivíduos imunodeprimidos (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). O diagnóstico da HCA é definido se houver soroconversão recente e documentada do anti-HCV, dentro de um período inferior a seis meses. Como há pacientes que não apresentam níveis detectáveis de anti-HCV na fase aguda, particularmente em períodos mais precoces, a dosagem de HCV RNA deve ser solicitada sempre que observado um quadro clínico sugestivo de hepatite aguda e/ou identificada uma história de possível transmissão recente com anti-HCV negativo. Nestes casos, faz-se o diagnóstico se há carga viral detectável (BRASIL, 2015a; EASL, 2017).

A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 25% a 50% dos casos. Alguns fatores do hospedeiro estão associados à eliminação viral espontânea, tais como idade inferior a 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B) (MICALLEF; KALDOR; DORE, 2006). A infecção aguda pelo HCV pode ser uma condição grave, mas a falência hepática fulminante é rara (EASL, 2017; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). O principal objetivo do tratamento da HCA é evitar a evolução para hepatite C crônica (HCC). Quando indicada, a terapia farmacológica envolve interferon (IFN) alfa-2a ou IFN alfa-2b em monoterapia ou o uso de uma das duas apresentações farmacêuticas citadas associadas com a ribavirina (RBV) (BRASIL, 2015c).

1.4.2 Fase Crônica

Diferentemente da HCA, que se caracteriza pela presença de alterações no parênquima hepático, a HCC se apresenta como um quadro inflamatório predominantemente portal (BRASIL, 2011). Estudos indicam que entre 54,0 e 86,0% dos adultos infectados evoluem para HCC pois a oferta de tratamento farmacológico e o clareamento viral espontâneo são situações observadas em escasso número de pessoas com HCA (SEEFF, 2002; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012).

Na maior parte dos casos, a hepatite C evolui durante décadas sem diagnóstico, o qual geralmente ocorre após testes sorológicos de rotina ou após doação de sangue.

Nestes casos, a evolução da HCC é assintomática ou ocorrem alguns sintomas inespecíficos como náusea, mialgia e dor abdominal, e a maior parte dos sinais e sintomas relacionados ao comprometimento hepático só são observados em estágios avançados de fibrose (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). O diagnóstico da HCC é confirmado pelo anti-HCV reagente por mais de seis meses e HCV RNA detectável (BRASIL, 2015a).

O desenvolvimento de fibrose no fígado é consequência da doença hepática crônica de diferentes etiologias. Em indivíduos saudáveis, há um equilíbrio entre os fatores envolvidos na manutenção do tecido conjuntivo. Estímulos inflamatórios promovem um desequilíbrio, que aumenta a produção de matriz extracelular (MEC), e assim se estabelece uma condição favorável para a formação de tecido fibroso. A deposição contínua de MEC e a proliferação de hepatócitos levam ao desenvolvimento de nódulos fibróticos e ao consequente desarranjo da arquitetura do fígado associado à perda de função. Se a causa da doença crônica não é tratada, a fibrose pode evoluir para CH e para CHC (JANG, 2009; CAMPANA; IREDALE, 2017). Na ausência de tratamento, ocorre cronificação da doença em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para CH, e de 1% a 5% dos pacientes desenvolvem CHC (CHARLTON, 2001; LOK, et al., 2009). Cerca de 28,0% de todos os casos de CH no mundo são atribuídos à infecção pelo HCV (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013).

Vários fatores parecem influenciar a progressão da fibrose: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfecção pelo HBV e/ou HIV; imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997). Há evidências de que as menores taxas de progressão para CH apresentadas por mulheres estariam relacionadas à fatores hormonais (BISSELL, 1999; YASUDA et al., 1999). Obesidade, níveis séricos de ALT, principalmente se os valores são superiores a três vezes o limite superior da normalidade, e genética do paciente acometido também estariam associados ao desenvolvimento de CH (PRADAT et al., 2007; ASSIS; LIM, 2012; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). Com relação aos fatores virais, não há evidências bem estabelecidas de associação da carga viral pré-tratamento ou do subgenótipo do vírus tipo 1 com a progressão da HCC (SEEFF, 2002). Além disso, a hepatite C afeta de forma negativa a evolução clínica de outras doenças, como a infecção pelo HIV (PIROTH et al., 2000).

A infecção crônica pelo vírus C também pode levar ao desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas (MEH). Estudos indicam que 40-74% dos pacientes portadores do HCV desenvolvem ao menos uma MEH ao longo de sua vida (ZIGNEGO et al., 2007). A manifestação mais fortemente relacionada ao HCV é a crioglobulinemia mista, definida pela presença de crioglobulinas no sangue, as quais são imunoglobulinas que se precipitam em temperaturas inferiores a 37°C. As crioglobulinas podem ser encontradas em 19-55% dos portadores do HCV. A maior parte dos pacientes que apresentam crioglobulinemia mista são assintomáticos e esta condição não afeta o curso natural da HCC (PISCHKE; CORNBERG; MANNS, 2008).

O HCV também parece afetar o sistema metabólico, pois estudos apontam que a prevalência de resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 é maior com HCC (WHITE; RATZIU; EL-SERAG, 2008). A resistência à insulina impacta de forma negativa o curso natural da HCC, pois acelera a progressão da fibrose hepática e aumenta a prevalência de CHC (PATTULLO; HEATHCOTE, 2010).

Uma outra MEH importante é o acometimento do sistema neural. Entre 20% e 80% dos pacientes com HCC apresentam fadiga, que representa uma das principais reclamações, pois afeta a qualidade de vida. Os pacientes também podem desenvolver depressão ou comprometimento cognitivo geral, independentemente do estágio em que se encontra a doença hepática, condições que podem estar relacionadas à neuroinflamação induzida por HCV e disfunção cerebral (BOKEMEYER et al., 2011). Outros exemplos de MEH incluem o acometimento renal, dermatológico (porfiria cutânea tardia e líquen plano, entre outros), ocular, cardiovascular, psiquiátrico e da tireoide (ZIGNEGO et al., 2007).

O estadiamento da atividade necroinflamatória e, principalmente, da fibrose hepática são uma conduta fundamental para que estratégias de acompanhamento e tratamento da hepatite C sejam definidas. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções, publicado em 2015 pelo MS (BRASIL, 2015c), recomenda a utilização do algoritmo METAVIR, proposto por um grupo de pesquisadores franceses de mesmo nome, para que se estabeleça o estágio de fibrose (BEDOSSA, 1993).

Tabela 1 – Classificação METAVIR baseada em achados de histologia hepática.

Atividade necroinflamatória	Fibrose (Alteração da arquitetura)
A0 – sem atividade	F0 – sem fibrose
A1 – atividade leve	F1 – fibrose portal sem septos
A2 – atividade moderada	F2 – fibrose moderada, poucos septos
A3 – atividade grave	F3 – fibrose avançada, numerosos septos
	F4 – cirrose

Adaptado de GAGGINI et al., 2015.

O METAVIR é similar a outros algoritmos de classificação, pois analisa características histológicas, como atividade periportal, atividade lobular e o estágio de fibrose hepática, para realizar o estadiamento (BRASIL, 2011). A definição do estágio de fibrose é possível por meio de biópsia hepática, por exames baseados em técnicas não invasivas ou por meio de índices que utilizam resultados de exames laboratoriais. A biópsia é o exame padrão-ouro para o estadiamento da fibrose. Entre as técnicas não invasivas, cita-se a elastografia transitória. Este procedimento, por meio de ultrassonografia, define o estágio de fibrose pela avaliação da velocidade da propagação de ondas de baixa frequência através do fígado (EASL, 2015). Em locais onde há algum tipo de limitação para a realização da biópsia e da elastografia, os índices *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index* (APRI) e *Fibrosis-4* (FIB4), podem ser aplicados. Estes escores são obtidos por meio de cálculo matemático simples, que utiliza os resultados de exames laboratoriais realizados durante o acompanhamento do paciente com HCC (BRASIL, 2015c; XIAO; YANG; YAN, 2015; WHO, 2016b). A avaliação do estágio de fibrose hepática não é necessária se há manifestações clínicas que permitem o diagnóstico da CH, como varizes esofágicas e esplenomegalia, além de outros que evidenciam hipertensão portal (EASL, 2017).

Existem diferentes formas de se avaliar a gravidade da CH e de classificá-la como compensada ou descompensada. Alguns autores referem que há descompensação se observadas icterícia, ascite, encefalopatia hepática (EH) e/ou hemorragia varicosa, particularmente hemorragia de varizes esofágicas (QI et al., 2011; NUSRAT et al., 2014; WHO, 2016b). A CH pode ser classificada em quatro estágios: o primeiro estágio caracteriza-se pela ausência de varizes esofágicas (VE) e de ascite, o segundo estágio pela presença de VE e ausência de ascite, o terceiro pela presença de ascite associada ou não à VE e o quarto estágio se caracteriza por história de sangramento gastrointestinal associada ou não à ascite. Segundo os

mesmos autores, os estágios 1 ou 2 determinam um quadro compensado de CH e os estágios 3 ou 4 definem cirrose descompensada (D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006).

O escore Child-Turcotte-Pugh (Child-Pugh), índice amplamente utilizado, avalia o grau de deterioração da função hepática e é utilizado como marcador prognóstico, com base em informações clínicas e laboratoriais (PUGH et al., 1973). O cálculo do escore é realizado considerando valores de albumina, bilirrubina e tempo de protrombina (na tabela representado por seu índice normalizado internacional - INR), além de presença e gravidade de ascite e encefalopatia hepática. Pacientes com escore Child-Pugh A (escore de 5 a 6) têm quadro clínico mais leve e a cirrose é compensada. Indivíduos com Child-Pugh B (7 a 9) e C (acima de 10) têm cirrose descompensada e apresentam quadros mais graves de doença hepática. Em geral, a descompensação indica cirrose com um escore > 7 (classe B ou C), sendo este um critério para inclusão do paciente no cadastro de transplante hepático (BRASIL, 2011; AASLD, 2016; EASL, 2015) (Tabela 2).

Tabela 2 – Escore de Child-Turcotte-Pugh.

Pontuação	1	2	3
BT ¹ sérica (mg/dL)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Ascite	Ausente	Controlada	Refratária
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Encefalopatia Hepática	Ausente	Mínimo	Avançado
INR ²	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3

¹BT: Bilirrubina total. ²INR: Índice Normalizado Internacional. Adaptado de WHO (2016b).

O escore *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) também é amplamente utilizado para avaliação clínica e prognóstica da CH. A versão atual do MELD considera valores de bilirrubina total (BT), creatinina e do índice normalizado internacional (INR) para o cálculo do escore. O MELD é uma ferramenta empregada na definição de prioridade relacionada ao transplante hepático (PENG; QI; GUO, 2016). Como a hiponatremia está associada à CH e suas complicações, foi proposto um novo índice MELD cujo cálculo demanda o valor do sódio sérico do paciente (MELD-Na) (DURAND; VALLA, 2008).

A hipertensão portal (HP) é um distúrbio hemodinâmico desencadeado pela CH e está relacionada a outras complicações, incluindo ascite, EH e VE. Valores do

gradiente de pressão da veia porta superiores a 5 mmHg definem HP, enquanto que valores superiores a 10 mmHg definem HP clinicamente significativa (RIPOLL et al., 2007; BARI; GARCIA-TSAO, 2012). Entre as complicações, que são consequência da HP, a ascite é o evento mais comumente observado como condição inicial da descompensação e a principal causa de internação hospitalar de pacientes cirróticos (LUCENA et al., 2002). VE são complicações cuja fisiopatologia está diretamente relacionada à HP (ABRALDES; GARCIA-TSAO, 2017). Em geral, não há varizes no estágio inicial da cirrose, sendo assim, o seu diagnóstico está relacionado à gravidade da doença hepática e a sua prevalência é maior em pacientes Child B ou C em relação a pacientes Child A (ZOLI et al., 2000; ZAMAN et al., 2001). Apesar dos avanços terapêuticos recentes, a hemorragia de varizes é uma emergência médica de elevada mortalidade (entre 10,0 e 20,0% em seis semanas) (DE FRANCHIS, 2015).

Entre 30,0 e 45,0% dos pacientes com CH desenvolvem EH, condição neuropsiquiátrica complexa que pode variar de um estado confusional leve sem alterações de eletroencefalograma até um quadro de coma e morte (POORDAD, 2007; NUSRAT et al., 2014). Esplenomegalia e alterações hematológicas, como, por exemplo, a plaquetopenia; infecções bacterianas, especialmente a peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatopulmonar, são outras complicações conhecidas da CH e da HP (MARTINELLI, 2004; POORDAD, 2015). Síndrome hepatorrenal, hiponatremia, icterícia resultante da insuficiência hepática, quadros recorrentes de hemorragia varicosa e de EH e ascite refratária são manifestações da HP que caracterizam um quadro avançado de descompensação (ABRALDES; GARCIA-TSAO, 2017). Considerando os pacientes diagnosticados com cirrose, o risco anual de descompensação da doença hepática é de 3,0 a 6,0% e o risco de óbito no ano seguinte à ocorrência de um quadro de descompensação é de 15,0 a 20,0% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Estima-se ainda, que a infecção crônica pelo HCV seja responsável por aproximadamente 25,0% dos casos de CHC no mundo (TANAKA et al., 2006) e que entre 1,0 e 5,0% dos indivíduos com CH evoluem para CHC a cada ano (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Embora seja uma conhecida complicação da CH, o CHC pode também se manifestar em indivíduos com HCC não cirróticos, principalmente se há fibrose avançada (LOK et al., 2009). O transplante hepático é uma abordagem terapêutica para indivíduos com CHC e uma opção em situações de

descompensação grave da doença hepática sem CHC concomitante (NUSRAT et al., 2014).

1.5 Tratamento farmacológico

O principal objetivo do tratamento farmacológico é a erradicação do vírus, que é alcançada quando ocorre resposta virológica sustentada (RVS), que é definida como a não detecção do RNA do HCV no sangue, 12 ou 24 semanas após o fim do tratamento, conforme o regime terapêutico utilizado (EASL, 2015). O sucesso da terapia proporciona a melhora da atividade inflamatória, regressão da fibrose hepática, redução da probabilidade de evolução para cirrose, CHC e óbito, redução das taxas de transmissão do vírus e aumento da expectativa e da qualidade de vida do paciente (AASLD, 2016). A erradicação do HCV pode reverter ainda quadros de MEH. A RVS tem impacto positivo também no prognóstico de indivíduos com CH, entretanto, estes mantêm um risco de evolução para complicações graves e, portanto, necessitam de maior cuidado, mesmo após a cura. A terapia medicamentosa e o tempo de tratamento variam conforme o genótipo do vírus, condições clínicas do paciente e tipo de reposta a tratamento prévio (BRASIL, 2015c; AASLD, 2016).

1.5.1 Histórico da Terapia Antiviral

1.5.1.1 Terapias baseadas no uso de interferon

O IFN foi o primeiro fármaco aprovado para tratamento da hepatite C no início da década de 1990 e significou um grande avanço, pois não havia nenhuma terapia disponível na época. Porém, o uso deste medicamento foi associado à baixas taxas de RVS (< 10% em pacientes portadores do genótipo 1) e reduzido perfil de tolerabilidade e segurança (POORDAD; DIETERICH, 2012; POYNARD et al., 1996).

Em 1998, aprovou-se a associação de RBV ao IFN convencional, para tratamento de HCC, e essa combinação elevou as taxas de RVS relacionadas ao genótipo 1 para valores entre 30,0 e 40,0% (MCHUTCHISON et al., 1998; BURSTOW et al., 2017). Ainda no final da década de 1990, o perfil farmacocinético do IFN convencional foi melhorado por meio da adição de moléculas de polietilenoglicol à sua estrutura, gerando o IFN peguado (PEG-IFN). Esta alteração proporcionou aumento

no tempo de ação do fármaco e permitiu que o PEG-INF fosse administrado por injeção subcutânea uma única vez por semana, enquanto o INF convencional devia ser administrado três vezes por semana (LIM; TAN; MUTIMER, 2014). Durante a primeira década dos anos 2000, utilizou-se a associação entre PEG-INF e RBV como terapia padrão para tratamento da HCC. Alguns estudos apontam que essa combinação apresentava RVS média entre 40% a 50% para infectados pelo genótipo 1 do vírus e de 70% a 80% para os genótipos 2 e 3 (MANNIS et al., 2001; FRIED et al., 2002).

O uso do IFN está relacionado a uma vasta quantidade de reações adversas, como sintomas neuropsiquiátricos, resposta autoimune, isquemia, sintomas *flu-like* e desordens hematológicas, além de possuir diversas contraindicações. Em alguns casos, as complicações podem não se resolver, mesmo quando o tratamento é descontinuado. Da mesma forma, a RBV está associada a eventos indesejados como *rash* cutâneo, hemólise, teratogênese, anemia severa e agravamento de doenças cardíacas. Dessa maneira, muitos infectados são intolerantes ou não podem fazer uso dessa associação (WARD; KUGELMAS, 2005). A limitação desses medicamentos tanto em relação à eficácia quanto à segurança estimulou a busca por novas opções de terapias.

1.5.1.2 Inibidores de Protease de Primeira Geração

Em 2011, foram aprovados os primeiros antivirais de ação direta, os inibidores de protease (IPs) de primeira geração, boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), atuantes contra o genótipo 1. O alvo desses dois medicamentos é a protease NS3/4A, envolvida na replicação viral (KWO et al., 2010). A combinação de um destes dois medicamentos com PEG-INF e RBV, constituindo um esquema triplo, elevou as taxas globais de RVS de menos de 50% para aproximadamente 70%, o que indicava um promissor aumento da chance de cura em relação à terapia dupla com PEG-INF e RBV, conforme demonstrado em estudos clínicos de fase 3 (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Em 2012, o MS definiu que TVR e BOC em associação com RBV e PEG-INF, seriam disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV, que apresentassem estágios avançados de fibrose (classificados como F3 ou F4, segundo o algoritmo METAVIR) (BRASIL, 2013).

As taxas de efetividade dos esquemas triplos encontradas em estudos de vida real, foi inferior às taxas relatadas em estudos clínicos de fase 3. Hézode e colaboradores, durante um estudo denominado CUPIC, analisaram uma coorte de vida real francesa que incluiu pacientes tratados com TVR ou BOC, com estágio de fibrose avançado e que já haviam recebido tratamento prévio com PEG-IFN e RBV. Foi verificado que, dentre os 299 pacientes tratados com TVR, 51,8% alcançaram RVS; enquanto dentre os 212 pacientes tratados com BOC, 42,9% alcançaram RVS. Além disso, foram relatadas reações adversas severas em 40% dos pacientes do estudo, como hospitalizações, infecções severas, descompensação da doença hepática, alterações dermatológicas, cutâneas e morte (HÉZODE et al., 2013).

Estudos realizados no Brasil demonstraram resultados similares para os esquemas triplos, com taxas de RVS inferiores às reportadas pelos estudos de fase 3 e perfil de reações adversas semelhante ao descrito pela coorte francesa. Em estudo realizado em 15 centros de referência de diferentes regiões brasileiras, foram avaliados 715 pacientes que receberam tratamento com esquema triplo que continha TVR ou BOC. Verificou-se taxa de RVS média de 56,6% (51,9% para BOC e 58% para TVR) e reações adversas severas ocorreram em 44,2% dos pacientes, com seis mortes registradas (CALLEFI et al., 2017). Em outro estudo multicêntrico brasileiro, realizado por Lobato e colaboradores, encontrou-se taxa global de RVS de 54,2% e observou-se ocorrência de reações adversas em 87,5% dos pacientes (LOBATO et. al., 2018). Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com uma amostra de 115 pacientes que receberam terapia tripla, 61,7% alcançaram RVS (58,3% para BOC e 62,1% para TVR) (RODRIGUES, 2017).

Além das taxas de RVS insatisfatórias encontradas e da elevada incidência de reações adversas, a terapia com os IPs de primeira geração apresentava um alto custo e esquemas posológicos complicados, onde tanto BOC quanto TVR deveriam ser administrados diversas vezes ao dia e sua absorção no trato gastrointestinal dependia da quantidade de alimentos gordurosos ingeridos concomitantemente, fatores que dificultavam a adesão ao tratamento (LOBATO et. al., 2018). Diante deste cenário e com os novos avanços da medicina na assistência à hepatite C, e de questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade, optou-se por retirar os IPs de primeira geração BOC e TVR do protocolo de tratamento oferecido pelo SUS (BRASIL, 2015c).

1.5.1.3 Terapias Farmacológicas interferon-free

Os antivirais de ação direta (DAA) de segunda geração revolucionaram a terapia da hepatite C, pois após grande investimento na pesquisa de novas moléculas, pela primeira vez foi possível realizar tratamentos sem o uso do IFN e inteiramente por via oral. Avanços no conhecimento do ciclo de replicação do HCV e de proteínas essenciais para a replicação viral, permitiram o desenvolvimento de medicamentos mais específicos, que atuavam diretamente nestes alvos potenciais (Figura 2).

Figura 2. Alvos de ação dos antivirais de ação direta em estudo.

Adaptado de SCHINAZI et al., 2014.

No PCDT para Hepatite C e Coinfecções publicado no ano de 2015, o MS passou a recomendar o uso dos DAA, simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF) e daclatasvir (DCV), em substituição às terapias com os IPs (BRASIL, 2015c). As novas opções apresentavam vantagens, como posologia mais simples, tratamento por menor período de tempo, perfil de reações adversas menos grave, menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento e melhor perfil de resposta do que as modalidades de tratamento antes indicadas (KOHLLI et al., 2014). A RBV pode ser usada em associação aos DAA anteriormente citados para aumentar as taxas de RVS ou para diminuir a duração do tratamento, pois previne recidivas através

de mecanismos desconhecidos. Portanto, pode continuar a ser usada como complemento em algumas terapias IFN-free (PAWLOTSKY, 2014).

Os DAA diferem quanto a barreira genética à resistência viral, que é definida como o número de substituições em aminoácidos, necessário para que uma variante viral adquira resistência completa a determinado medicamento. Geralmente, DAA com baixa barreira genética à resistência necessitam de apenas uma ou duas substituições em aminoácidos para adquirir resistência. DAA com alta barreira à resistência geralmente requerem três ou mais substituições em aminoácidos para conferir resistência (SARRAZIN; ZEUZEM, 2010; SCHINAZI et al., 2014).

O SMV é um inibidor da protease NS3/4A do HCV, que se liga ao sítio catalítico da enzima e bloqueia o processo pós-traducional da poliproteína nos sítios de clivagem NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A e NS5A/NS5B, prevenindo a liberação de proteínas funcionais não estruturais. Possui atividade contra os genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 e baixa barreira genética à resistência viral (FRIED et al., 2013). O SMV atua no mesmo sítio de ligação dos IPs de primeira geração TVR e BOC, portanto, seu uso não é recomendado em pacientes que falharam a esta terapia prévia, por risco de resistência cruzada. O SMV apresenta como vantagens em relação aos IPs de primeira geração a atividade contra maior número de genótipos, exceto o genótipo 3, taxas mais altas de RVS, esquemas posológicos mais convenientes e melhor perfil de segurança e tolerância, contribuindo para melhorar a adesão dos pacientes (JACOBSON et al., 2013).

O SOF é um análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase viral NS5B, uma enzima essencial para a replicação do vírus. Os análogos de nucleotídeo atuam como falsos substratos para a enzima RNA-dependente-RNA-polimerase e encerram a cadeia após serem incorporados ao RNA viral recém-sintetizado. Por possuir um mecanismo de ação de amplo espectro, o SOF é indicado para o tratamento de todos os genótipos do HCV e apresenta alta barreira genética à resistência viral (PAWLOTSKY, 2014).

O DCV é um inibidor de primeira geração da proteína NS5A, na qual se liga ao seu primeiro domínio e bloqueia sua ação na regulação da replicação viral, impedindo a montagem e liberação de partículas virais (MCGIVERN et al., 2013; PAWLOTSKY, 2013). O DCV pode fazer parte de esquemas de tratamento para pacientes infectados pelos seis genótipos principais do HCV e possui baixa barreira genética à resistência viral (EASL, 2015; LOK, 2013; PAWLOTSKY, 2014).

Medicamentos pertencentes à mesma classe podem apresentar resistência cruzada, portanto, a combinação de DAA que possuam mecanismos de ação distintos potencializa a resposta ao tratamento e aumenta a barreira genética à resistência viral (PAWLOTSKY, 2014). Childs-Kean e colaboradores demonstraram que esquemas de tratamento compostos por SMV e SOF em associação, melhoravam a chance de RVS em menor período de tempo, quando comparados aos tratamentos previamente disponibilizados e eram uma opção de terapia livre de IFN. SMV e SOF fazem parte de esquemas terapêuticos que são padrão de tratamento nos mais diversos *guidelines* publicados no mundo (CHILDS-KEAN; HAND, 2015). Estes dois fármacos são boas opções de tratamento para pacientes cirróticos compensados, infectados pelo genótipo 1a. A taxa de RVS de 12 semanas com esquemas compostos por SMV e SOF (93%) foi superior à taxa de RVS de 12 semanas com esquemas com SOF, PEG-INF e RBV (75%) (PEARLMAN; EHLEBEN; PERRY, 2015).

Em um estudo randomizado de fase 2, denominado COSMOS, avaliou-se a combinação de SMV e SOF, com ou sem RBV, por 12 ou 24 semanas em pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV. A primeira coorte desse estudo foi composta por amostra de 80 pacientes não respondedores a tratamento prévio com escore METAVIR F0-F2 e apresentou RVS de 12 semanas de 90%. A segunda coorte do estudo contou com amostra de 87 pacientes não respondedores a tratamento prévio e pacientes virgens de tratamento, com fibrose avançada (F3-F4), e apresentou RVS de 12 semanas de 94% (LAWITZ, et al., 2014).

A resposta a esquemas terapêuticos compostos por DCV e SOF foi estudada em pacientes com o genótipo 1, previamente tratados com terapia tripla. Após 24 semanas de terapia medicamentosa, 94% dos pacientes tratados com SOF e DCV associados à RBV atingiram RVS, enquanto 98% dos pacientes tratados com SOF e DCV sem RBV apresentaram tal resposta (SULKOWSKI, 2014). No estudo ALLY1, um estudo de fase 3, avaliou-se a efetividade e segurança de DCV em combinação com SOF e RBV, por 12 semanas. No grupo de pacientes cirróticos, com genótipo 1 encontrou-se taxa de RVS de 82%. Foram verificadas taxas de cura mais altas dentre os pacientes classificados como Child-Pugh A ou B (93%) em relação aos pacientes classificados como Child-Pugh C (56%). Não foram relatadas reações adversas graves durante o estudo (POORDAD, et al., 2016).

O MS, por meio do PCDT de 2015, preconizava diferentes esquemas de tratamento para pacientes com HCC infectados pelo genótipo 1 do HCV: SOF

associado a SMV por 12 semanas ou SOF em associação com DCV, por 12 ou 24 semanas. Recomendava-se a terapia por 24 semanas para pacientes com tentativa falha de tratamento com IPs de primeira geração, pacientes cirróticos com escore Child-Pugh B ou C ou em coinfeção HCV/HIV. Diante da possibilidade de resistência cruzada de SMV com outros IPs previamente utilizados, recomendava-se a terapia com DCV neste caso. O tratamento com os antivirais de ação direta era contraindicado para pacientes portadores de arritmia cardíaca e durante a gestação, mediante a ausência de estudos que comprovassem a segurança destes medicamentos durante este período (BRASIL, 2015c).

1.6 Resistência ao tratamento

Devido à grande capacidade de replicação do HCV e a atividade propensa a erros de sua polimerase NS5B, o HCV possui predisposição intrínseca à mutação e existe dentro do mesmo hospedeiro uma população de variantes virais ligeiramente diferentes, conhecidas como “*quasispecies*” (OGATA et al., 1991). A resistência viral a determinado DAA consiste na seleção, durante o tratamento, destas variantes virais, que carregam substituições na sequência de aminoácidos. Estas substituições alteram o alvo de ação dos fármacos e tornam o vírus menos susceptível a sua atividade inibitória (RIBEIRO et al., 2012). Porém, em alguns pacientes, estas variantes podem ocorrer naturalmente antes da realização do tratamento (HARRINGTON et al., 2017).

As variantes resistentes (VR) são caracterizadas pela presença de uma ou mais substituições associadas à resistência (SAR). A classificação de uma substituição de aminoácido específica como SAR é realizada por meio de análises genótípicas e fenótípicas, que determinam a frequência em que as substituições aparecem dentro das *quasispecies*. Em ensaios clínicos, somente as SAR com frequência superior a 15% mostraram-se clinicamente relevantes, enquanto SAR encontradas em uma frequência inferior, podem não conferir resistência suficiente para reduzir as taxas de RVS dentre os regimes de DAA atualmente disponíveis (AASLD, 2018).

Conforme indicado pelos *guidelines* mais atuais, antes de definir uma substituição como SAR, é necessário identificar qual o genótipo do HCV e seu subtipo, a proteína do HCV em que está localizada (por exemplo, NS5A), e a posição do aminoácido (AASLD, 2018). Cada SAR é indicada por uma primeira letra que

especifica o aminoácido original, seguida por um número que mostra a posição do aminoácido na sequência da proteína, e uma segunda letra que representa o aminoácido efetivamente encontrado na sequência analisada (por exemplo, Y93H). Alguns pacientes podem estar simultaneamente infectados por múltiplas VR, que carregam diferentes aminoácidos em posições associadas a resistência aos medicamentos (SORBO et al., 2018).

VR eram rapidamente selecionadas durante a terapia com os IPs, e este padrão dependia do medicamento utilizado e do genótipo viral (SARRAZIN et al., 2007). Segundo a literatura, variantes naturalmente resistentes aos IPs, foram relatadas em baixa frequência, porém, substituições no aminoácido 80K, localizado na região NS3, são altamente prevalentes no genótipo 1a do HCV (20% - 34%) (BARTELS et al., 2008; SARRAZIN et al., 2015). Em estudo conduzido com pacientes portadores do genótipo 1, que não atingiram RVS com tratamentos anteriores compostos por esquemas duplos ou triplos, investigou-se a presença de SAR nas regiões NS3/4A e NS5A. Constatou-se que VR aos inibidores da NS5A estavam presentes em 14% dos pacientes em estudo e que VR aos inibidores da protease NS3/4A estavam presentes em 71% dos pacientes que receberam tratamento anterior com IPs de primeira geração (AFDHAL et al., 2014).

Apesar da alta barreira genética à resistência viral dos inibidores da polimerase NS5B, foram identificadas substituições em algumas posições de aminoácidos, que podem contribuir para falha do tratamento com SOF. As substituições relacionadas à NS5B, L159F (algumas vezes em combinação com L320F ou C316N) e V321A, foram identificadas em 2,2% a 4,4% dos indivíduos que haviam falhado ao tratamento com SOF durante ensaios clínicos (DONALDSON et al., 2015).

Segundo revisão sistemática realizada por Sorbo e colaboradores no ano de 2018, as principais SAR relacionadas ao SMV, observadas em pacientes com o genótipo 1a que falharam ao tratamento, incluíam V36M, R155K/G/T, Q80K/R, S122R e D168A/E/H/V. Pacientes com genótipo 1b que falharam ao tratamento apresentavam SAR nas posições 168 (D168A/E/F/H/N/T/V) e 122 (S122R/T). Para os dois subgenótipos, substituições em múltiplas posições foram observadas com frequência (SORBO et al., 2018; DI MAIO et al., 2017; LONTOK et al., 2015). Segundo a mesma revisão, as SAR mais significantes relacionadas ao DCV foram M28A/T, Q30E/H/K/R, L31I/M/V, H58D e Y93C/H/N no genótipo 1a; L31F/M/V e Y93C/H/I/R no genótipo 1b (SORBO et al., 2018; DI MAIO et al., 2017; WONG et al., 2013). A

ocorrência de SAR relacionadas ao SOF é mais rara, porém, foram relatadas nas posições S282T, L159F (algumas vezes em combinação com L320F ou C316N) e V321A (SORBO et al., 2018; DI MAIO et al., 2017; SVAROVSKAIA et al., 2016).

Diversos trabalhos têm evidenciado a associação da resposta à terapia farmacológica com a presença de variantes resistentes. Estudos conduzidos com pacientes que possuem genótipo 1, pesquisaram a presença de mutações em pacientes não tratados, a emergência de mutações durante o tratamento e a relação destas mutações com a resposta à terapia farmacológica. Alterações estruturais na proteína NS5A, relacionadas à resistência, foram detectadas em variantes virais do HCV presentes em pacientes não previamente expostos aos novos DAA (MURAKAMI et al., 2014; HIROTSU et al., 2015). Kosaka e colaboradores demonstraram relação entre a falha no tratamento farmacológico e a emergência de substituições nos aminoácidos L31 e Y93 da NS5A e no aminoácido D168 da proteína NS3. Tal trabalho envolveu pacientes com genótipo 1b submetidos à terapia com DCV em associação com asunaprevir, um IP com ação na região NS3 da enzima (KOSAKA et al., 2015).

1.7 Justificativa para o desenvolvimento do trabalho

Esta pesquisa justifica-se pela necessidade de avaliar a resposta da população brasileira a esquemas terapêuticos que envolvam SMV, SOF e DCV, frente a escassez de estudos de vida real que avaliem a efetividade e segurança dos DAA no Brasil e na América Latina e pelo alto impacto financeiro causado pela implantação destes medicamentos no protocolo de tratamento oferecido pelo SUS. Diante disso, cabe ao presente estudo testar as seguintes hipóteses: as terapias farmacológicas baseadas nos novos DAA, tais como DCV, SMV e SOF são mais efetivas e mais seguras do que os tratamentos previamente ofertados no Brasil; e determinadas mutações pré-existentes no vírus interferem na resposta ao tratamento farmacológico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a efetividade e a segurança dos esquemas de tratamento da hepatite C crônica no genótipo 1, que envolvem os fármacos de ação direta DCV, SMV e/ou SOF, correlacionando estes achados com as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a influência das comorbidades associadas à hepatite C na resposta ao tratamento;
- Verificar a associação de história de tratamento prévio e tipo de resposta com a RVS;
- Avaliar a relação entre carga viral pré-tratamento e estágio de fibrose hepática com a RVS;
- Analisar a associação entre a presença de cirrose hepática com as taxas de RVS;
- Analisar a associação entre presença de varizes esofágicas com a RVS;
- Mensurar as taxas de RVS de acordo com o esquema de tratamento farmacológico prescrito;
- Comparar as taxas de RVS entre os subgenótipos do vírus tipo 1;
- Mensurar a incidência de reações adversas aos novos DAA;
- Descrever a prevalência de mutações de resistência ao SMV, SOF e DCV em pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV;
- Analisar se a presença das mutações de resistência impacta negativamente nas taxas de RVS.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo quase-experimental de braço único, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Todos os indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, infectados pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C, que estavam em acompanhamento no HCFMRP-USP e que iniciaram tratamento com esquema que continha, pelo menos, um dos novos DAA (DCV, SMV, SOF) entre dezembro de 2015 e junho de 2017 foram convidados a participar do estudo. Tanto pacientes virgens de tratamento quanto pacientes que não alcançaram a RVS com tratamentos prévios foram convidados. Não foram incluídos no estudo pacientes coinfectados pelos vírus HIV e/ou HBV.

3.3 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado por meio da fórmula apresentada a seguir (MEDRONHO et al., 2006):

$$n = \frac{z_{(1-\alpha)/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

Utilizou-se a média da taxa de RVS 12 semanas após o fim do tratamento, considerando seis artigos publicados previamente ao início deste trabalho (POL et al., 2017; SULKOWSKI et al., 2014; JI et al., 2016; WERNER et al., 2016; BECK; KIM; KHALILI, 2016; DAHARI et al., 2016). Estes artigos referem-se a estudos realizados com objetivos similares e em um contexto semelhante ao proposto por esta pesquisa. Considerou-se ainda um nível de significância (α) de 5% para uma população infinita. Dessa forma, verificou-se que o tamanho amostral necessário seria de 46 indivíduos.

3.4 Delineamento experimental

Após a inclusão do paciente no estudo, foram coletadas as informações demográficas (idade, gênero, cor da pele), os dados antropométricos (peso e altura) e informações referentes a história clínica prévia ao tratamento, sendo estas: presença de comorbidades; como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade; consumo de álcool; tabagismo; cirrose hepática; classificação da cirrose de acordo com o escore Child-Turcotte-Pugh; estágio de fibrose hepática; presença de manifestações clínicas que permitiam o diagnóstico de cirrose (varizes esofágicas, ascite, esplenomegalia); ocorrência de manifestações extra-hepáticas; história de tratamento prévio para o HCV e tipo de resposta ao último tratamento realizado; subgenótipo do vírus HCV e carga viral prévia ao tratamento. Além disso, verificou-se a ocorrência de transplante de fígado prévio ao tratamento, desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC), transplante renal e realização de hemodiálise. A partir dos valores de peso e altura, realizou-se o cálculo do índice de massa corporal (IMC) e a classificação de acordo com os intervalos preconizados pela OMS. Foram considerados obesos os indivíduos com IMC acima de 30,0 (WHO, 2000). Com relação às MEHs, DM tipo 2 e insuficiência renal não foram consideradas MEHs da hepatite viral C pela dificuldade de se estabelecer temporalidade e causalidade entre as condições.

Na apresentação dos resultados, foram considerados o último tratamento realizado pelo paciente e a respectiva resposta obtida. Foram considerados não respondedores os pacientes cujos fármacos foram descontinuados durante o tratamento por não atingirem resposta virológica e indivíduos que apresentaram HCV RNA detectável ao final da terapia. Caracterizou-se como recidivantes os pacientes que alcançaram carga viral indetectável durante o tratamento, mantiveram o HCV RNA abaixo do limite de detecção até o final do mesmo e que apresentaram carga viral detectável após o fim da terapia (AASLD, 2016; EASL, 2015).

Para o estadiamento da doença hepática e verificação do estágio de fibrose hepática, levaram-se em consideração os resultados da biópsia ou da elastografia hepática, o cálculo dos índices APRI e FIB4 ou a presença de manifestações que permitiam diagnóstico de cirrose (varizes esofágicas, ascite e esplenomegalia). Para cada paciente, foram seguidos os critérios de estadiamento da doença hepática adotados pelo médico no momento da solicitação do tratamento.

Foram levantados ainda os resultados dos seguintes exames laboratoriais relevantes: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), quantificação de plaquetas, gama glutamil transferase (gama-GT), albumina, bilirrubina total (BT), tempo de protrombina (TP), creatinina e carga viral pré-tratamento do vírus HCV. Consideraram-se os valores dos últimos exames coletados antes do início do tratamento. A partir dos valores de BT, creatinina e do índice normalizado internacional (INR), calculou-se o escore MELD.

O cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) foi realizado por meio da equação CKD-EPI creatinina: $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} [\times 1,018 \text{ se mulher}] [\times 1,159 \text{ se negro}]$. Onde, SCr corresponde a creatinina sérica (em mg/dl), κ é substituído por 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é substituído por -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, *min* corresponde ao mínimo de SCr/ κ ou 1, e *max* é o máximo de SCr/ κ ou 1 (KDIGO, 2012). Após o cálculo da TFG, os pacientes foram classificados segundo as categorias apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 – Categorização da TFG¹ a partir da equação CKD-EPI creatinina.

Categorias TFG (ml/min/1,73m²)		
G1	Normal ou alta	≥ 90
G2	Levemente diminuída	60 – 89
G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45 – 59
G3b	Moderadamente a severamente diminuída	30 – 44
G4	Severamente diminuída	15 – 29
G5	Falência renal	< 15

¹TFG: taxa de filtração glomerular. Fonte: KDIGO, 2012.

Os pacientes foram acompanhados por meio dos prontuários registrados em cada consulta durante o uso dos DAA para verificação da incidência de reações adversas. Acompanharam-se os valores dos exames de creatinina, hemoglobina, plaquetas e neutrófilos, para verificação de possíveis alterações renais ou hematológicas, decorrentes do tratamento. A ocorrência de anemia foi definida como hemoglobina sérica inferior 13,9 g/dL para homens e inferior a 12,0 g/dL para mulheres. Neutrófilos abaixo de 1.700/mm³ de sangue caracterizaram a neutropenia. Plaquetopenia foi definida como número de plaquetas inferior a 150.000/mm³ de sangue. Sobre os pacientes que já apresentavam número reduzido de hemoglobina e plaquetas previamente ao tratamento, considerou-se anemia e trombocitopenia, como

reação aos DAA, qualquer queda da contagem de hemoglobina e plaquetas em relação ao valor pré-tratamento. Disfunção renal foi definida como elevação da creatinina sérica para valores superiores a 1,5 mg/dL. Para pacientes que já apresentavam valores de creatinina acima da referência, realizou-se uma comparação entre o valor prévio ao tratamento e o maior valor encontrado durante a terapia com os DAA, e qualquer elevação foi classificada como piora da função renal. Foram adotados os mesmos valores de referência considerados pelo HCFMRP-USP.

Com relação ao tratamento com os DAA, foram coletadas as seguintes informações: esquema terapêutico proposto a cada paciente, duração do tratamento e datas de início e fim do mesmo. A fim de verificar-se a resposta à terapia, a quantificação do HCV-RNA (carga viral) foi realizada na quarta semana de terapia, ao final do tratamento e na 12^a e 24^a semanas após o fim do tratamento. Para pacientes tratados por 12 semanas, a carga viral de final de tratamento foi coletada na 12^a semana de terapia. No caso de pacientes que receberam terapia por 24 semanas, a coleta da carga viral de final de tratamento foi realizada na 24^a semana de terapia.

Os esquemas terapêuticos foram elaborados de acordo com as necessidades de cada paciente e eram compostos por SOF em associação com DCV ou SMV, por 12 ou 24 semanas. O SOF foi utilizado na dose de 400 mg, 1 vez ao dia; SMV foi utilizado na dose de 150 mg, 1 vez ao dia; e DCV foi utilizado na dose de 60 mg, também 1 vez ao dia. O acréscimo de RBV aos regimes SOF + DCV e SOF + SMV, foi realizado em casos de pacientes com cirrose hepática e pacientes com resposta nula à terapia prévia (EASL, 2015). A posologia recomendada de RBV foi de 11mg/kg/dia, porém, também poderia ser administrada na dose diária de 1000 mg para pacientes com peso inferior a 75kg e de 1250 mg para pacientes com peso superior a 75kg (BRASIL, 2015c).

3.5 Coleta de dados

Os dados laboratoriais e clínicos descritos anteriormente foram coletados por meio do acesso ao sistema informatizado do hospital. A coleta dos exames e o registro de todas as informações descritas fazem parte da rotina de acompanhamento de pacientes no ambulatório de hepatites virais do HCFMRP-USP. Após cada consulta médica, foi realizada, por meio do sistema informatizado do hospital, busca por informações sobre a evolução clínica do paciente, particularmente relacionadas à

incidência de possíveis reações adversas aos medicamentos. Todos os dados coletados foram dispostos em planilha do Microsoft® Excel®, para posterior análise.

Os métodos descritos são detalhados por meio de fluxograma na figura 3.

Figura 3. Fluxograma do estudo

ALT: alanina aminotransferase. AST: aspartato transaminase. CEP: comitê de ética em pesquisa. CH: cirrose hepática. DAA: fármacos de ação direta. DCV: daclatasvir. DM: diabetes mellitus. HAS: hipertensão arterial sistêmica. HCV: vírus da Hepatite C. INR: índice normalizado internacional. MEH: manifestação extra-hepática. RVS: resposta virológica sustentada. SMV: simeprevir. SOF: sofosbuvir. TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os dados citados foram coletados por meio de acesso ao sistema informatizado do hospital. A coleta dos exames e o registro de todas as informações descritas faziam parte da rotina de acompanhamento de pacientes no ambulatório de hepatites virais do HCFMRP-USP. Fonte: Autoria própria.

3.6 Testes genéticos de resistência viral

3.6.1 Tempos de coleta e de realização dos testes de resistência

Com o intuito de se identificar possíveis mutações associadas a resistência aos fármacos em estudo no genoma viral, coletas de sangue dos pacientes foram realizadas antes do início do tratamento farmacológico. O sangue coletado foi colocado em tubo de coleta a vácuo com capacidade para 8,5 ml, próprio para a separação do soro. Posteriormente, o sangue foi centrifugado e o soro obtido, transferido para um criotubo, o qual foi armazenado em biorrepositório a - 80°C. As amostras foram mensalmente encaminhadas para o Laboratório de Estudos Genômicos da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – São José do Rio Preto -SP para a realização dos testes genéticos. O transporte ocorreu em caixa térmica com gelo seco e foi realizado exclusivamente pelos pesquisadores responsáveis.

A realização dos testes genéticos de resistência será detalhada a seguir.

3.6.2 Extração de RNA e Síntese de DNA complementar

A extração de RNA viral foi realizada a partir do soro dos pacientes utilizando o kit QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN) seguindo as instruções do fabricante.

O DNA complementar (cDNA) foi sintetizado utilizando o High Capacity cDNA Archive Kit (LifeTechnologies) também conforme as instruções do fabricante.

3.6.3 Amplificação

As regiões genômicas que correspondem às proteínas alvo dos DAA (NS3/4A, NS5A e NS5B) foram amplificadas por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) a partir das amostras coletadas antes do início do tratamento. A região NS5A foi amplificada em amostras de todos os pacientes que utilizaram o DCV e a região NS5B em amostras de pacientes que utilizaram esquemas que continham o SOF. Com relação ao SMV, a amplificação ocorreu na região NS3/4A em amostras de indivíduos que utilizaram este fármaco.

Para a amplificação, foi utilizada a estratégia de NESTED-PCR que consiste em 2 reações de PCR em sequência que utilizam oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) diferentes para otimizar a amplificação. A reação de PCR foi realizada utilizando a enzima com atividade corretiva Long PCR Enzyme Mix (Thermo Scientific) e tal reação foi otimizada de acordo com as instruções do fabricante e *primers* utilizados.

Para a amplificação da região NS5A completa foram utilizados *primers* específicos para cada genótipo (BITTAR et al., 2013). Com relação às regiões NS3 e NS5B, *primers* específicos para cada genótipo foram desenhados de forma a flanquear toda a região de ocorrência de mutações de resistência.

3.6.4 Sequenciamento

As amostras amplificadas foram purificadas utilizando o kit de purificação de produto de PCR Zymoclean™ Gel DNA Recovery Kit (Zymo Research).

Após a purificação, foi realizada a reação de sequenciamento utilizando BigDye Terminator v3.1 (Life Technologies) e *primers* específicos para cada região.

As mutações de resistência para o DCV concentram-se na região N-terminal da proteína NS5A, no domínio I. Assim, foi sequenciado um fragmento que compreende os primeiros 100 aminoácidos desta proteína (BITTAR et al., 2010).

Para a NS5B, não há uma região específica para a concentração das mutações. As substituições ocorrem distribuídas pela proteína como um todo. Dessa forma, foram utilizados *primers* para sequenciar a região NS5B completa das amostras selecionadas visando identificar possíveis mutações de resistência ao SOF. Sobre o SMV, o mesmo caso se aplica à protease NS3/4A, onde o sequenciamento visa identificar as mutações já descritas, distribuídas por toda a proteína viral.

As leituras foram realizadas no equipamento ABI 3130 XL Genetic Analyzer (Life Technologies) e as sequências geradas foram analisadas utilizando o software BioEdit 7.1.11 (HALL et al., 1999). Essa plataforma permitiu o alinhamento, tradução e comparação das sequências obtidas com a sequência referência de genótipo 1A (GenBank NC 004102.1) e de genótipo 1B (GenBank D50481.1) em busca das mutações.

3.7 Desfechos do estudo

Os principais desfechos considerados foram a RVS 12, definida como a ausência de carga viral detectável na 12ª semana após o fim do tratamento, e incidência de reações adversas decorrentes do tratamento.

3.8 Análise Estatística

Primeiramente, realizou-se a estatística descritiva dos dados. As variáveis quantitativas, foram sumarizadas em medidas de tendência central, acompanhadas por suas medidas de dispersão. Para cada variável quantitativa, encontrou-se a média e seu desvio padrão (DP), a mediana e seu intervalo interquartil, o valor mínimo e o máximo; e os resultados foram apresentados de acordo com a medida que descrevia o conjunto de forma mais adequada. Para valores de média e mediana semelhantes, a variável foi expressa na forma de média; para valores de média e mediana distantes, a variável foi expressa na forma de mediana.

As variáveis qualitativas foram categorizadas e procedeu-se a descrição das frequências absolutas e relativas e as taxas de RVS para cada categoria: idade, gênero, cor da pele, IMC, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, consumo de álcool e tabagismo, AST, ALT, CH, escore Child-Pugh, estadiamento da fibrose, manifestações clínicas que permitem diagnóstico de cirrose, MEH, história de tratamento prévio, resposta ao último tratamento realizado, genótipo do HCV, carga viral pré-tratamento e presença de mutação prévia ao tratamento.

Considerando o desfecho de efetividade do tratamento, foram descritas as taxas de RVS global e por esquema de tratamento utilizado. Com relação à segurança dos fármacos SOF, DCV e SMV, foram descritas as frequências de todas as RAMs observadas por esquema de tratamento utilizado. Realizou-se a pesquisa de mutações prévias ao tratamento com os fármacos em estudo e as substituições encontradas foram descritas na forma de frequência absoluta e relativa.

O teste Exato de Fisher e o cálculo de *Odds Ratio* (OR) foram propostos para verificação de associação de RVS com as variáveis que foram categorizadas, para verificação de associação de todas as RAMs descritas com o esquema terapêutico utilizado e para pesquisa de associação entre mutação pré-tratamento e variáveis relacionadas ao paciente. Para realização das análises considerou-se o resultado de

RVS global e as análises foram realizadas por intenção de tratar. Para todas as análises de associação realizadas, foi fixado um nível de significância (α) de 5% e utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS Inc., versão 17.1.0).

3.9 Aspectos Éticos

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, parecer 1.398.168 de 11/11/2015. Todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos na pesquisa 262 indivíduos que iniciaram tratamento no período compreendido entre dezembro de 2015 e junho de 2017, com esquema terapêutico composto pelos DAA em estudo e que atendiam aos critérios de inclusão. Um total de 130 pacientes (49,6%) receberam indicação de tratamento pelo esquema composto por SOF em associação com DCV, enquanto 132 pacientes (50,4%) receberam a prescrição do esquema SOF e SMV. Estes tratamentos poderiam ser prescritos por 12 ou 24 semanas, com ou sem o acréscimo de RBV, de acordo com as condições de cada indivíduo. O número de pacientes que recebeu indicação para cada tipo de tratamento é apresentado de forma detalhada na figura 4.

Figura 4. Descrição dos pacientes incluídos no estudo e esquema de tratamento utilizado.

DCV: daclatasvir. RBV: ribavirina. SMV: simeprevir. SOF: sofosbuvir. Fonte: Autoria própria.

Para fins de comparação entre os fármacos de interesse no estudo, os resultados são apresentados conforme o uso de SOF + DCV ou SOF + SMV. Dentre os 262 indivíduos, 152 (58,0%) eram do sexo masculino e 208 (79,4%) foram classificados como brancos. A média de idade calculada para a amostra foi 55 anos,

variando entre 29 e 85 anos, com desvio padrão de 10 anos. A caracterização demográfica e clínica da população em estudo é apresentada na tabela 4, para cada esquema de tratamento utilizado.

Tabela 4 – Descrição das características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com o esquema de tratamento prescrito.

Variável; n (%)	SOF¹ + DCV² (n = 130)	SOF + SMV³ (n = 132)
Idade (anos)		
< 40	3 (2,31)	9 (6,82)
[40 - 49]	27 (20,77)	21 (15,91)
[50 - 59]	53 (40,77)	56 (42,42)
[60 - 69]	32 (24,62)	26 (19,70)
≥ 70	15 (11,54)	20 (15,15)
Gênero		
Masculino	83 (63,85)	69 (52,27)
Feminino	47 (36,15)	63 (47,73)
Cor da Pele		
Branco	102 (78,46)	106 (80,30)
Mulato	14 (10,77)	14 (10,61)
Negro	13 (10,00)	11 (8,33)
Amarelo	1 (0,77)	1 (0,76)
IMC⁴ (Kg/m²)		
< 18,5	1 (0,77)	0
[18,5 - 24,99]	20 (15,38)	15 (11,36)
[25 - 29,99]	44 (33,85)	31 (23,48)
[30 - 34,99]	13 (10,00)	17 (12,88)
[35 - 39,99]	9 (6,92)	6 (4,55)
≥ 40	8 (6,15)	3 (2,27)
Dado indisponível	35 (26,92)	60 (45,45)
Diabetes Mellitus		
Sim	41 (31,54)	43 (32,58)
Não	89 (68,46)	89 (67,42)
Hipertensão Arterial Sistêmica		
Sim	72 (55,38)	61 (46,21)
Não	58 (44,62)	71 (53,79)
Consumo de álcool pré-tratamento		
Sim	55 (42,31)	51 (38,64)
Não	13 (10,00)	8 (6,06)
Dado indisponível	62 (47,69)	73 (55,30)

(Continua)

(Continuação)

Variável; n (%)	SOF + DCV (n = 130)	SOF + SMV (n = 132)
Tabagismo pré-tratamento		
Sim	55 (42,31)	49 (37,12)
Não	12 (9,23)	7 (5,30)
Dado indisponível	63 (48,46)	76 (57,58)
AST ⁵		
< 3 vezes em relação ao LSN	112 (86,1)	109 (82,6)
≥ 3 vezes em relação ao LSN	18 (13,8)	23 (17,4)
ALT ⁶		
< 3 vezes em relação ao LSN	110 (84,6)	104 (78,8)
≥ 3 vezes em relação ao LSN	20 (15,4)	28 (21,2)
Cirrose Hepática		
Sim	95 (73,08)	67 (50,76)
Não	35 (26,92)	65 (49,24)
Escore MELD ⁷ . Média ± DP	10,10 ± 4,08	8,11 ± 2,42
Escore Child-Pugh		
A	65 (50,00)	58 (43,94)
B	26 (20,00)	3 (2,27)
C	2 (1,54)	0
Estágio de fibrose		
F0/F1/F2	19 (14,62)	32 (24,24)
F3	14 (10,77)	32 (24,24)
F4	95 (73,08)	67 (50,76)
Dado indisponível	2 (1,54)	1 (0,76)
Manifestações clínicas que permitem diagnóstico de cirrose		
Sim	72 (55,38)	50 (37,88)
Não	58 (44,62)	82 (62,12)
MEH ⁸		
Sim	18 (13,85)	11 (8,33)
Não	112 (86,15)	121 (91,67)
Histórico de tratamento prévio		
Paciente naïve ⁹	42 (32,31)	72 (54,55)
Último tratamento PEG-IFN ¹⁰ /RBV ¹¹	43 (33,08)	59 (44,70)
Último tratamento IP ¹²	45 (34,62)	1 (0,76)
Resposta ao último tratamento realizado		
Recidivante	35 (26,92)	24 (18,18)
Não respondedor	53 (40,77)	34 (25,76)
Não disponível	0	2 (1,52)

(Continua)

(Conclusão)

Variável; n (%)	SOF + DCV (n = 130)	SOF + SMV (n = 132)
Genótipo HCV ¹³		
1a	70 (53,85)	65 (49,24)
1b	51 (39,23)	53 (40,15)
1 não subgenotipado ¹⁴	9 (6,92)	14 (10,61)
Carga viral pré-tratamento		
< 800.000 UI/ml	72 (55,38)	64 (48,48)
≥ 800.000 – 2x10 ⁶ UI/ml	29 (22,31)	39 (29,55)
≥ 2x10 ⁶ – 6x10 ⁶ UI/ml	22 (16,92)	24 (18,18)
≥ 6x10 ⁶ UI/ml	7 (5,38)	5 (3,79)
Tem mutação pré-tratamento ¹⁵ ?		
Sim	24 (16,7)	46 (31,9)
Não	45 (31,2)	29 (20,1)
Duração da Terapia		
12 semanas	63 (48,5)	132 (100,0)
24 semanas	67 (51,5)	0
Uso associado de RBV ¹⁶	109 (83,8)	62 (46,9)

Os resultados são apresentados na forma de N (%). ¹SOF: sofosbuvir. ²DCV: daclatasvir. ³SMV: simeprevir. ⁴IMC: índice de massa corporal. ⁵Razão entre o resultado do último exame de AST (aspartato aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁶Razão entre o resultado do último exame de ALT (alanina aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁷MELD: *Model for End-stage Liver Disease*. ⁸MEH: manifestação extra-hepática. ⁹Pacientes que não receberam tratamento prévio para hepatite C. ¹⁰PEG-IFN: interferon-peguilado. ¹¹RBV: ribavirina. ¹²IP: inibidor de protease. ¹³HCV: vírus da hepatite C. ¹⁴Pacientes que não foram classificados quanto ao subgenótipo ou infectados pelos subtipos 1a e 1b concomitantemente. ¹⁵Considerou-se como n total 144 indivíduos, para os quais realizou-se coleta de sangue prévia ao tratamento e pesquisa de substituições associadas à resistência aos fármacos em estudo. ¹⁶RBV: ribavirina.

Dentre o total de 29 pacientes que apresentavam MEH, a mais frequentemente observada foi a crioglobulinemia, acometendo 17 pacientes (6,5%), seguida pela porfria cutânea, com nove indivíduos (3,4%). Um dos pacientes apresentava líquen plano (0,4%) e dois (0,8%) eram acometidos por uma combinação de MEH, sendo elas crioglobulinemia e neuropatia ou crioglobulinemia e líquen plano. Estudos apontam que 40-74% dos pacientes com hepatite C crônica desenvolvem ao menos uma MEH ao longo de sua vida, número superior ao encontrado em nosso estudo, em que 11% dos pacientes eram acometidos. Para alguns tipos de MEH, a relação causal com a hepatite C é bem estabelecida, como é o caso da crioglobulinemia, porém, pode haver dificuldade para relacionar outros tipos de condições, dificultando o diagnóstico (CACOUB et al., 1999; ZIGNEGO et al., 2007).

Quanto às manifestações clínicas que permitem o diagnóstico da CH, analisou-se a ocorrência de varizes esofágicas, ascite, esplenomegalia ou um conjunto delas, sendo que, 43 pacientes (16,4%) apresentavam exclusivamente varizes esofágicas, sete (2,7%) apresentavam ascite e 45 (17,2%) esplenomegalia. Um total de 27 pacientes (10,3%) eram acometidos pelas três manifestações de forma concomitante.

Dentre o total de 262 pacientes, 17 (6,5%) desenvolveram CHC antes do início do tratamento, três (1,1%) após a realização do tratamento, quatro (1,5%) já haviam realizado transplante hepático e oito (3,0%) já haviam realizado transplante renal, enquanto cinco (1,9%) pacientes estavam em tratamento com hemodiálise. A presença de manifestações clínicas da cirrose hepática, desenvolvimento de CHC e acometimento renal, estão relacionados aos quadros de doença hepática em estágio avançado e sua presença na amostra do estudo é decorrente dos grupos preconizados para tratamento pelo *guideline* brasileiro (BRASIL, 2015c).

O consumo de álcool e o tabagismo estão associados com a progressão da fibrose hepática (AASLD, 2018). Estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que pacientes com hepatite C fumavam quase três vezes mais do que indivíduos sem hepatite C e a análise multivariada evidenciou associação entre hepatite C e tabagismo com quadros de depressão e hipertensão (KIM et al., 2018). Zarski e colaboradores avaliaram a progressão de fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica, e demonstraram que o consumo de 1-50g de álcool por dia ou mais está associado com fibrose severa (ZARSKI et al., 2003). Estes dados demonstram a importância de levantar este tipo de informações em pacientes com hepatite C crônica, para acompanhar o desenvolvimento da doença e a terapia medicamentosa. Na amostra do presente estudo, a quantidade de dados indisponíveis para as duas condições se destacou, pois não foram encontradas informações sobre consumo de álcool em 47,69% dos prontuários e sobre tabagismo em 48,46% dos registros médicos.

Em relação às variáveis quantitativas, para as quais foram calculadas medidas resumo, os resultados são descritos na tabela 5 para cada esquema de tratamento utilizado.

Tabela 5 – Análise descritiva de exames laboratoriais anteriores ao tratamento (n = 262).

	SOF¹ + DCV² (n = 130)	SOF + SMV³ (n = 132)
AST ⁴	2,2 ± 1,7 (0,4 - 14,2)	2,1 ± 1,6 (0,4 - 13,7)
ALT ⁵	2,0 ± 1,4 (0,5 - 10,3)	2,3 ± 1,8 (0,4 - 10,9)
Plaquetas ⁶ (10 ³ /μL)	144,0 ± 71,0 (35,0 - 337,0)	175,7 ± 86,2 (15,0 - 451,0)
Albumina ⁷ (g/dL)	3,8 ± 0,5 (2,2 - 4,9)	4,0 ± 0,4 (2,9 - 5,5)
Gama-GT ⁸ (U/L)	98,0 ± 127,0 (14,0 - 1176,0)	90,5 ± 110,7 (13,7 - 746,0)
Bilirrubina total ⁹ (mg/dL)	1,2 ± 0,8 (0,3 - 4,6)	0,9 ± 0,6 (0,2 - 4,2)
INR ¹⁰	1,2 ± 0,2 (0,9 - 2,7)	1,1 ± 0,1 (0,9 - 1,6)
Creatinina ¹¹ (mg/dL)	1,3 ± 1,5 (0,6 - 12,3)	1,0 ± 0,3 (0,5 - 2,8)
TFG ¹² (ml/min/ 1.73 m ²)		
G1 (≥ 90)	55 (42,3)	63 (47,7)
G2 (60 – 89)	48 (36,9)	48 (36,4)
G3a (45 – 59)	16 (12,3)	13 (9,8)
G3b (30 – 44)	6 (4,6)	4 (3,0)
G4 (15 – 29)	1 (0,8)	4 (3,0)
G5 (< 15)	4 (3,1)	0

Os valores são apresentados na forma de média ± desvio padrão (valor mínimo – valor máximo). ¹SOF: sofosbuvir. ²DCV: daclatasvir. ³SMV: simeprevir. ⁴Razão entre o resultado do último exame de AST (aspartato aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁵Razão entre o resultado do último exame de ALT (alanina aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁶Valor de referência: 166-389 (10³/μL) para homens e 150-450 (10³/μL) para mulheres. ⁷Valor de referência: 3,5 a 4,8 mg/dL. ⁸Resultado apresentado na forma de mediana, acompanhada de seu intervalo interquartil. Valor de referência: 11,0 a 50,0 U/L. ⁹Valor de referência: 0,2 a 1,2 mg/dL. ¹⁰INR: índice normalizado internacional, valor de referência: até 1,3. ¹¹Valor de referência: 0,7 a 1,5 mg/dL. ¹²TFG: taxa de filtração glomerular, classificação realizada de acordo com KDIGO, 2012.

De forma geral, a média calculada para os exames laboratoriais estava dentro dos valores de referência, com exceção do valor de plaquetas, que estava abaixo do limite inferior normal, e o valor de gama-GT, que se encontrava acima do limite superior normal. Dados da literatura mostram que estes parâmetros se encontram dentro do esperado para a presente amostra de pacientes, já que plaquetopenia é uma das principais alterações hematológicas em pacientes que doença hepática crônica e a elevação nos níveis da enzima gama-GT pode ocorrer em indivíduos com disfunção hepática (POORDAD, 2015; WHITFIELD, 2001)

Com relação ao desfecho de efetividade do tratamento, determinado como a RVS, considerou-se o total de 262 indivíduos incluídos no estudo. Destes, 243 pacientes (92,7%) alcançaram RVS 12 semanas após o fim do tratamento (RVS12). Dentre os 243 pacientes com RVS12, 222 (91,4%) apresentavam resultado da carga viral de 24 semanas pós-tratamento disponível e todos mantiveram o HCV RNA

indetectável. Grandes coortes europeias, realizadas com extenso número de pacientes no contexto da vida real, demonstram resultados semelhantes. Em estudo realizado na França, 768 pacientes que utilizaram SOF e DCV, com ou sem associação de RBV, foram acompanhados. Constatou-se que a taxa global de RVS12 foi de 95%. Em coorte alemã, que acompanhou 6606 pacientes com genótipo 1 do HCV, que fizeram uso de terapias compostas por DAA, encontrou-se taxa global de RVS12 de 93,7% (POL et al., 2017; WERNER et al, 2016).

O primeiro estudo de vida real brasileiro, um estudo de coorte observacional, foi publicado no final do ano de 2017 e envolveu 219 pacientes, tratados em três diferentes centros, sendo um em São Paulo-SP e dois em Porto Alegre-RS. A população era predominantemente composta por indivíduos do sexo masculino, branca e infectada pelo genótipo 1 do HCV. Dentre os 219 pacientes, 208 (95%) alcançaram RVS (SETTE-JR et al., 2017). Em outro estudo observacional brasileiro, que analisou 296 pacientes acompanhados em centros de cinco diferentes cidades do estado do Paraná, identificou-se taxa de RVS global de aproximadamente 91,6% (FERREIRA et al., 2018).

Quanto aos 19 pacientes que não apresentaram RVS12, quatro (1,6%) vieram a óbito e não concluíram o período completo de terapia com os DAA, dois (0,8%) pacientes abandonaram o tratamento por conta própria, um (0,4%) paciente utilizou os medicamentos na posologia incorreta no início da terapia (dose dobrada) e o médico responsável optou pela interrupção do tratamento, oito (3,0%) pacientes perderam seguimento durante ou após a conclusão do tratamento e não apresentavam quantificação da carga viral para confirmação de cura, e quatro (1,5%) pacientes concluíram o tratamento e recidivaram, apresentando carga viral positiva na 12ª semana após o fim do tratamento. Ressalta-se que nenhum tratamento foi descontinuado por ordem médica, devido ocorrência de RAM, diferente do observado durante a terapia tripla.

Em estudo anterior realizado por nosso grupo de pesquisa, avaliou-se a efetividade e segurança de esquemas de tratamento compostos por IPs de primeira geração. Uma amostra de 115 pacientes foi avaliada, dentre os quais 61,7% alcançaram RVS (58,3% para BOC e 62,1% para TVR) e 15 (13,0%) tiveram seu tratamento suspenso devido ocorrência de RAM. As principais RAMs desenvolvidas pelos pacientes, que motivaram a interrupção do tratamento foram rash cutâneo,

anemia, neutropenia, descompensação da doença hepática, disfunção renal, distúrbios gastrointestinais e manifestação psiquiátrica (RODRIGUES, 2017).

Sobre os quatro pacientes recidivantes, não foram observadas características comuns a todos, que os diferenciassse da população curada e pudessem explicar o motivo da falta de sucesso do tratamento. A primeira paciente era do sexo feminino, 34 anos, apresentando genótipo 1a do HCV. Recebeu tratamento com SOF e SMV por 12 semanas e apresentava beta talassemia major, por este motivo, o uso de RBV era contraindicado, apesar de haver recebido tratamento prévio. Apresentava peso normal e não tinha MEH. Havia recebido tratamento prévio com terapia dupla e não respondeu ao tratamento. Seus exames laboratoriais prévios ao tratamento apresentavam valores dentro dos limites de referência, com BT ligeiramente aumentada e TFG normal. Os valores das enzimas ALT e AST eram menores que três vezes em relação ao limite superior da normalidade. O escore MELD calculado foi 12. Não apresentava cirrose hepática e nem comorbidades. A carga viral pré-tratamento quantificada foi de 638 UI/ml, sendo zerada na quarta semana de terapia, e retomada com 112 UI/ml na 12ª semana após o fim do tratamento. Não apresentou reações adversas aos DAA, apenas cefaleia leve no início do tratamento e manteve o quadro de anemia, que já fora relatado antes do início do tratamento.

A segunda paciente recidivante também era do sexo feminino, 53 anos, com genótipo 1a do HCV. Recebeu tratamento com SOF, SMV e RBV por 12 semanas. Apresentava quadro de obesidade severa e não tinha relato de MEH. Havia sido previamente tratada com terapia dupla, sem resposta ao tratamento. Quanto aos exames laboratoriais prévios ao tratamento, apresentava número reduzido de plaquetas, gama GT e BT aumentadas; albumina, creatinina, INR e TFG normais. Os valores das enzimas ALT e AST eram menores que três vezes em relação ao limite superior da normalidade. O escore MELD calculado foi 10, apresentava cirrose hepática (Child-Pugh A5) e varizes esofágicas. Não possuía DM, mas era hipertensa. A carga viral pré-tratamento quantificada foi de 976.108 UI/ml, sendo zerada na quarta semana de tratamento, e retomada com 110.245 UI/ml na 12ª semana após o fim do tratamento. Apresentou elevada quantidade de RAM, com anemia, dores em vários pontos do corpo e descontrole pressórico.

A terceira paciente recidivante, também do sexo feminino, tinha 76 anos e apresentava genótipo 1b do HCV. Recebeu tratamento com SOF, SMV e RBV por 12 semanas. Segundo o cálculo do IMC, estava acima do peso. Não apresentava MEH

e nunca havia recebido tratamento prévio para hepatite C. Quanto aos exames laboratoriais prévios ao tratamento, apresentava número reduzido de plaquetas, gama GT e BT aumentadas; albumina, creatinina e INR normais. Sua TFG foi classificada como 3a (levemente a moderadamente diminuída). O valor da enzima ALT era menor que três vezes em relação ao limite superior da normalidade, enquanto o valor da enzima AST era maior que três vezes em relação ao limite superior da normalidade. O escore MELD calculado foi 11, apresentava cirrose hepática (Child-Pugh A6) e varizes esofágicas. Não apresentava comorbidades. A carga viral pré-tratamento quantificada foi de 365.535 UI/ml, sendo zerada na 12ª semana de terapia, e retomada com 589.888 UI/ml na 12ª semana após o fim do tratamento. Apresentou poucas reações adversas, com cefaleia leve e prurido.

Por fim, o quarto paciente recidivante era do sexo masculino, 53 anos e diagnosticado com genótipo 1a do HCV. Recebeu tratamento com SOF, DCV e RBV por 12 semanas. Apresentava peso normal e não tinha MEH. Já havia sido previamente tratado com terapia dupla, sendo recidivante ao tratamento. Quanto aos exames laboratoriais prévios ao tratamento, apresentava número reduzido de plaquetas, gama GT bastante elevada; albumina, creatinina, BT, INR e TFG normais. Os valores das enzimas ALT e AST eram menores que três vezes em relação ao limite superior da normalidade. O escore MELD calculado foi 6 e apresentava cirrose hepática (Child-Pugh A5). Não possuía DM, mas era hipertensa. A carga viral pré-tratamento quantificada foi de 2.245.951 UI/ml, sendo zerada na 12ª semana de terapia, e retomada com 103.970 UI/ml na 12ª semana após o fim do tratamento. Não apresentou RAM durante o tratamento com os DAA.

As características observadas nestes quatro pacientes que não alcançaram RVS, eram também compartilhadas por indivíduos curados. Assim como na amostra de pacientes recidivantes, a amostra de pacientes que alcançaram RVS apresentava indivíduos obesos, hipertensos, de diferentes faixas etárias, que já haviam recebido outros tipos de tratamento para hepatite C ou não, com diferentes estágios de fibrose e cargas virais pré-tratamento baixas ou altas. Alguns pacientes curados, apresentavam quadros mais graves de doença hepática, com MEHs e exames laboratoriais mais seriamente alterados, que não os impediu de responder ao tratamento.

Na coorte brasileira avaliada por SETTE-JR e colaboradores, 11 dentre os 219 pacientes incluídos no estudo não alcançaram RVS. Esta população recidivante era

heterogênea; sendo composta por indivíduos tanto do sexo masculino, quanto feminino; com faixa etária variando entre 39 e 64 anos; infectados pelos genótipos 1a, 1b ou 3a; acometidos ou não por cirrose hepática; experimentados ou não e que receberam tratamento com SOF + DCV ou SOF + SMV, com ou sem uso associado de RBV, por 12 ou 24 semanas. De forma similar ao apresentado no presente estudo (SETTE-JR et al., 2017).

Levando-se em consideração as taxas de RVS dentro de cada esquema de tratamento em estudo; dentre os 130 pacientes que utilizaram SOF + DCV, 122 (93,9%) alcançaram RVS12, enquanto oito (6,1%) não apresentavam RVS, e dentre os 132 pacientes tratados com SOF + SMV, 121 (91,7%) alcançaram RVS12, enquanto 11 não apresentavam RVS (Figura 5).

Figura 5. Descrição das taxas de RVS verificadas para cada esquema de tratamento utilizado.

DCV: daclatasvir. RVS: resposta virológica sustentada. RVS12: resposta virológica sustentada 12 semanas após o fim do tratamento. SMV: simeprevir. SOF: sofosbuvir. Fonte: autoria própria.

Se desconsiderássemos os oito pacientes que perderam seguimento durante ou após a conclusão do tratamento e não apresentavam quantificação da carga viral para confirmação de cura, teríamos uma amostra composta por 254 pacientes.

Calculando-se a taxa global de RVS, teríamos 243 (95,7%) de indivíduos curados. Dentre os 129 pacientes que utilizaram SOF + DCV, 122 (94,6%) alcançaram RVS12, enquanto sete (5,4%) não apresentavam RVS, e dentre os 125 pacientes tratados com SOF + SMV, 121 (96,8%) alcançaram RVS12, enquanto quatro (3,2%) não apresentavam RVS.

Estas taxas de RVS são semelhantes às encontradas em estudos clínicos, como o estudo A1444040, que investigou a efetividade de esquemas de tratamento compostos por SOF e DCV por 12 semanas, e encontrou taxas de RVS12 de 98% (SULKOWSKI et al., 2014). O estudo COSMOS, para esquemas de tratamento compostos por SOF e SMV, com ou sem RBV, identificou taxas de RVS12 de 90% em pacientes com escore METAVIR F0-F2 e de 94% em pacientes com fibrose avançada (F3-F4) (LAWITZ, et al., 2014). No estudo OPTIMIST-1, que avaliou a eficácia do uso de SOF em associação com SMV em pacientes sem cirrose hepática, encontrou-se taxa de RVS12 de 97% em pacientes tratados por 12 semanas (KWO et al., 2016). Em revisão sistemática realizada por Ferreira e colaboradores, foram avaliadas as taxas de RVS alcançadas durante ensaios clínicos de diversos esquemas terapêuticos IFN-free. Após o uso de esquemas compostos por SOF e SMV por pacientes com genótipo 1, 90% dos pacientes avaliados alcançaram RVS12. Com o uso de SOF e DCV por pacientes com genótipo 1, 98% dos pacientes alcançaram RVS (FERREIRA et al., 2017).

Em estudo de vida real francês, que avaliou a efetividade do uso de SOF e DCV em 768 pacientes com genótipo 1, 95% dos pacientes alcançaram RVS12. Este estudo também demonstrou que a duração ideal do tratamento para pacientes não cirróticos é de 12 semanas e para pacientes cirróticos é de 24 semanas (POL et al., 2017). Um estudo de coorte alemão demonstrou que 92% dos pacientes que utilizaram SOF e DCV alcançaram RVS, enquanto 93% dos pacientes que utilizaram SOF e SMV alcançaram RVS (WERNER et al., 2016). Em estudo de vida real brasileiro realizado por Ferreira e colaboradores, o uso de tratamentos compostos por SOF e DCV proporcionou taxas de RVS de aproximadamente 95%, enquanto as taxas de RVS com o uso de SOF e SMV foram de aproximadamente 92% (FERREIRA et al., 2018).

A tabela 6 descreve as taxas de RVS dentro de cada variável analisada, separadas por esquema de tratamento utilizado.

Tabela 6 – Descrição das taxas de RVS¹ dentro de cada variável analisada (n = 262).

Variável	SOF ² + DCV ³ (n = 130)		SOF + SMV ⁴ (n = 132)	
	n (%)	RVS, n (%)	n (%)	RVS, n (%)
Idade (anos)				
< 40	3 (2,3)	3 (100,0)	9 (6,8)	7 (77,8)
[40 - 49]	27 (20,8)	27 (100,0)	21 (15,9)	21 (100,0)
[50 - 59]	53 (40,8)	51 (96,2)	56 (42,4)	50 (89,3)
[60 - 69]	32 (24,6)	29 (90,6)	26 (19,7)	26 (100,0)
≥ 70	15 (11,5)	12 (80,0)	20 (15,1)	17 (85,0)
Gênero				
Masculino	83 (63,8)	77 (92,8)	69 (52,3)	64 (92,8)
Feminino	47 (36,1)	45 (95,7)	63 (47,7)	57 (90,5)
Cor da Pele				
Branco	102 (78,5)	96 (94,1)	106 (80,3)	96 (90,6)
Mulato	14 (10,8)	13 (92,9)	14 (10,6)	13 (92,9)
Negro	13 (10,0)	12 (92,3)	11 (8,3)	11 (100,0)
Amarelo	1 (0,8)	1 (100,0)	1 (0,8)	1 (100,0)
IMC ⁵ (Kg/m ²)				
< 18,5	1 (0,8)	1 (100,0)	0	
[18,5 - 24,99]	20 (15,4)	18 (90,0)	15 (11,4)	14 (93,3)
[25 - 29,99]	44 (33,8)	41 (93,2)	31 (23,5)	30 (96,8)
[30 - 34,99]	13 (10,0)	13 (100,0)	17 (12,9)	17 (100,0)
[35 - 39,99]	9 (6,9)	9 (100,0)	6 (4,5)	5 (83,3)
≥ 40	8 (6,1)	8 (100,0)	3 (2,3)	3 (100,0)
Dado indisponível	35 (26,9)		60 (45,4)	
Diabetes Mellitus				
Sim	41 (31,5)	38 (92,7)	43 (32,6)	39 (90,7)
Não	89 (68,5)	84 (94,4)	89 (67,4)	82 (92,1)
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Sim	72 (55,4)	64 (88,9)	61 (46,2)	58 (95,1)
Não	58 (44,6)	58 (100,0)	71 (53,8)	63 (88,7)
Consumo de álcool pré-tratamento				
Sim	55 (42,3)	53 (96,4)	51 (38,6)	48 (94,1)
Não	13 (10,0)	10 (76,9)	8 (6,1)	8 (100,0)
Dado indisponível	62 (47,7)		73 (55,3)	

(Continua)

(Continuação)

Variável	SOF + DCV (n = 130)		SOF + SMV (n = 132)	
	n (%)	RVS, n (%)	n (%)	RVS, n (%)
Tabagismo pré-tratamento				
Sim	55 (42,3)	52 (94,5)	49 (37,1)	45 (91,8)
Não	12 (9,2)	10 (83,3)	7 (5,3)	7 (100,0)
Dado indisponível	63 (48,5)		76 (57,6)	
AST ⁶				
< 3 vezes em relação ao LSN	112 (86,1)	104 (92,9)	109 (82,6)	101 (92,7)
≥ 3 vezes em relação ao LSN	18 (13,8)	18 (100,0)	23 (17,4)	20 (87,0)
ALT ⁷				
< 3 vezes em relação ao LSN	110 (84,6)	103 (93,6)	104 (78,8)	95 (91,3)
≥ 3 vezes em relação ao LSN	20 (15,4)	19 (95,0)	28 (21,2)	26 (92,9)
Cirrose Hepática				
Sim	95 (73,1)	87 (91,6)	67 (50,8)	59 (88,1)
Não	35 (26,9)	35 (100,0)	65 (49,2)	62 (95,4)
Escore MELD ⁸ . Média ± DP ⁹	10,1 ± 4,1		8,1 ± 2,4	
Escore Child-Pugh				
A	65 (50,0)	61 (93,8)	58 (43,9)	51 (87,9)
B	26 (20,0)	23 (88,5)	3 (2,3)	2 (66,7)
C	2 (1,5)	1 (50,0)	0	
Estágio de fibrose				
F0/F1/F2	19 (14,6)	19 (100,0)	32 (24,2)	32 (100,0)
F3	14 (10,8)	14 (100,0)	32 (24,2)	29 (90,6)
F4	95 (73,1)	87 (91,6)	67 (50,8)	59 (88,1)
Dado indisponível	2 (1,5)		1 (0,8)	
Manifestações clínicas que permitem diagnóstico de cirrose				
Sim	72 (55,4)	66 (91,7)	50 (37,9)	43 (86,0)
Não	58 (44,6)	56 (96,5)	82 (62,1)	78 (95,1)
MEH ¹⁰				
Sim	18 (13,8)	18 (100,0)	11 (8,3)	11 (100,0)
Não	112 (86,1)	104 (92,9)	121 (91,7)	110 (90,9)
História de tratamento prévio				
Paciente naíve ¹¹	42 (32,3)	41 (97,6)	72 (54,5)	66 (91,7)
Último tratamento PEG-IFN ¹² /RBV ¹³	43 (33,1)	38 (88,4)	59 (44,7)	54 (91,5)
Último tratamento IP ¹⁴	45 (34,6)	43 (95,6)	1 (0,8)	1 (100,0)

(Continua)

(Conclusão)

Variável	SOF + DCV (n = 130)		SOF + SMV (n = 132)	
	n (%)	RVS, n (%)	n (%)	RVS, n (%)
Resposta ao último tratamento realizado				
Recidivante	35 (26,9)	31 (88,6)	24 (18,2)	24 (100,0)
Não respondedor	53 (40,8)	50 (94,3)	34 (25,8)	29 (85,3)
Dado indisponível	0		2 (1,5)	
Genótipo HCV ¹⁵				
1a	70 (53,8)	63 (90,0)	65 (49,2)	58 (89,2)
1b	51 (39,2)	50 (98,0)	53 (40,1)	51 (96,2)
1 não subgenotipado ¹⁶	9 (6,9)	9 (100,0)	14 (10,6)	12 (85,7)
Carga viral pré-tratamento				
< 800.000 UI/ml	72 (55,4)	68 (94,4)	64 (48,5)	59 (92,2)
≥ 800.000 – 2x10 ⁶ UI/ml	29 (22,3)	26 (89,7)	39 (29,5)	37 (94,9)
≥ 2x10 ⁶ – 6x10 ⁶ UI/ml	22 (16,9)	21 (95,5)	24 (18,2)	21 (87,5)
≥ 6x10 ⁶ UI/ml	7 (5,4)	7 (100,0)	5 (3,8)	4 (80,0)
Tem mutação pré-tratamento ¹⁷ ?				
Sim	24 (16,7)	22 (91,6)	46 (32,4)	44 (95,6)
Não	45 (31,2)	43 (95,5)	29 (20,4)	29 (100,0)
Duração da Terapia				
12 semanas	63 (48,5)	59 (93,6)	132 (100,0)	121 (91,7)
24 semanas	67 (51,5)	63 (94,0)	0	
Uso associado de RBV ¹⁸	109 (83,8)	103 (94,5)	62 (46,9)	54 (87,1)

Os resultados são apresentados na forma de N (%). ¹RVS: resposta virológica sustentada. ²SOF: sofosbuvir. ³DCV: daclatasvir. ⁴SMV: simeprevir. ⁵IMC: índice de massa corporal. ⁶Razão entre o resultado do último exame de AST (aspartato aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁷Razão entre o resultado do último exame de ALT (alanina aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁸MELD: *Model for End-stage Liver Disease*. ⁹DP: desvio padrão. ¹⁰MEH: manifestação extra-hepática. ¹¹Pacientes virgens de tratamento. ¹²PEG-IFN: interferon-peguilado. ¹³RBV: ribavirina. ¹⁴IP: inibidor de protease. ¹⁵HCV: vírus da hepatite C. ¹⁶Pacientes que não foram classificados quanto ao subgenótipo ou infectados pelos subtipos 1a e 1b concomitantemente. ¹⁷Considerou-se como n total 144 indivíduos, para os quais realizou-se coleta de sangue prévia ao tratamento e pesquisa de substituições associadas à resistência aos fármacos em estudo. ¹⁸RBV: ribavirina.

A maior parte das taxas de RVS para cada categoria encontravam-se entre 90 e 100%, com pouca variação quando comparadas entre os dois regimes terapêuticos. Corroborando com este achado, Ferreira e colaboradores também não identificaram diferença significativa quando compararam as taxas de RVS de pacientes tratados com SOF e DCV e pacientes tratados com SOF e SMV para as variáveis: subgenótipo

viral, presença de cirrose hepática, história de tratamento prévio e carga viral pré-tratamento. O mesmo estudo também não identificou diferenças nos resultados de RVS de pacientes que foram tratados por 12 ou 24 semanas, e que fizeram ou não uso de RBV associada aos esquemas de tratamento (FERREIRA et al., 2018).

Os resultados da análise de associação da RVS com as variáveis clínicas que foram categorizadas são apresentados na tabela 7. Na primeira análise realizada, não foi encontrada evidência de associação entre o esquema de tratamento utilizado e as taxas de RVS. As demais análises de associação foram realizadas levando-se em consideração a taxa de RVS global da amostra do estudo.

Tabela 7 – Análises da associação de variáveis clínicas categorizadas com a RVS¹ (n = 262).

Variável	OR ²	IC ³ 95%	p ⁴
Esquema de tratamento utilizado ⁵	0,780	0,204; 2,977	0,748
Idade ⁶	1,621	0,396; 6,635	0,735
Gênero ⁷	1,112	0,291; 4,245	1,000
Obesidade	1,792	0,362; 8,877	0,373
Diabetes Mellitus	3,802	0,467; 30,943	0,166
Hipertensão arterial sistêmica	0,513	0,125; 2,098	0,274
AST ⁸	0,705	0,086; 5,807	0,100
ALT ⁹	**		0,366
Cirrose hepática	0,186	0,023; 1,513	0,094
Estágio de fibrose			
F4 vs F0/F1/F2	**		0,608
F4 vs F3	0,416	0,051; 3,417	0,608
Cirrose clínica	0,398	0,097; 1,631	0,306
Varizes de esôfago	0,313	0,076; 1,282	0,161
História de tratamento prévio	0,358	0,073; 1,762	0,166
Tipo de resposta a tratamento prévio ¹⁰	1,809	0,338; 9,670	0,700
Subgenótipo viral ¹²	0,172	0,021; 1,419	0,138
Carga viral pré-tratamento ¹²	0,877	0,230; 3,347	1,000
Mutação pré-tratamento	0,451	0,040; 5,089	0,467

¹RVS: resposta virológica sustentada. ²OR: Odds Ratio. ³IC: intervalo de confiança. ⁴Valores obtidos por meio do teste exato de Fisher. ⁵SOF + DCV x SOF + SMV. ⁶< 55 anos x ≥ 55 anos. ⁷Masculino x feminino. ⁸Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ⁹Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ¹⁰Recidivante x não respondedor. ¹¹a x 1b. ¹²< 800.000 UI/mL x ≥ 800.000 UI/mL. ** Não foi possível calcular o OR devido à frequência de uma das variáveis ser igual a zero.

Não foram identificados preditores de resposta no presente estudo. Ferreira e colaboradores também pesquisaram a influência de possíveis variáveis no sucesso do tratamento. Corroborando com o observado, identificaram que as variáveis sexo, idade, presença de cirrose hepática, história de tratamento prévio, duração do tratamento atual, uso associado de RBV, carga viral pré-tratamento e tipo de esquema terapêutico composto por DAA que foi utilizado, não estavam associadas ao sucesso do tratamento (FERREIRA et al., 2018). Num estudo italiano que avaliou a eficácia do tratamento com DAA em amostra de pacientes infectados predominantemente pelo genótipo 1, coinfectados ou não pelo vírus HIV, também não foram identificados possíveis fatores preditores de resposta. As análises de associação demonstraram que as variáveis cirrose hepática, carga viral pré-tratamento, tipo de resposta a tratamento prévio e coinfeção com o vírus HIV não estavam relacionadas à RVS (MILAZZO et al., 2017). Em estudo português, que avaliou se a presença de mutações relacionadas a resistência ao tratamento impactava no sucesso do mesmo, não foram encontradas evidências de associação (BRANDÃO et al., 2018).

Sobre o perfil de segurança relacionado ao uso dos DAA em estudo, a tabela 8 descreve todas as RAMs observadas em cada esquema de tratamento e traz a análise de associação das RAMs com o uso de SOF + DCV ou SOF + SMV. Reações adversas foram apresentadas por 173 (66,0%) pacientes, dentre os 262 indivíduos em estudo. As reações adversas mais comuns, com frequência superior a 10%, foram as alterações hematológicas, anemia, neutropenia e plaquetopenia; desordens relacionadas ao trato gastrointestinal, como náuseas e diarreia; e também cefaleia e fadiga. Perfil semelhante ao observado em estudo de coorte alemão, que relatou cefaleia e fadiga como as RAMs mais comuns, seguidas por anemia, frequentemente associada ao uso de RBV (ZU SIEDERDISSEN et al, 2018). Em estudo multicêntrico realizado no Egito, a reação adversa mais relatada foi a anemia, principalmente em pacientes que receberam tratamento com SOF e RBV (ATTIA et al., 2018). Coorte francesa relatou astenia, cefaleia e insônia como RAMs mais comuns (Pol et al., 2017).

Tabela 8 – Descrição das frequências absoluta e relativa das RAMs¹ observadas em cada esquema de tratamento utilizado. Análises de associação entre as RAMs e o esquema de tratamento indicado, ajustado pelo uso de ribavirina.

RAM	SOF ² + DCV ³ (n = 130)	SOF + SMV ⁴ (n = 132)	OR ⁵ (IC ⁶ 95%)	p ⁷
Óbito	4 (3,1%)	0 (0%)	**	
Anemia	83 (63,8%)	51 (38,6%)	1,720 (0,987; 2,997)	0,056
Neutropenia	25 (19,2%)	13 (9,8%)	2,134 (0,971; 4,689)	0,059
Plaquetopenia	50 (38,5%)	26 (19,7%)	2,207 (1,209; 4,028)	0,010
Dor abdominal	9 (6,9%)	6 (4,5%)	0,922 (0,306; 2,776)	0,885
Náuseas e/ou vômito	24 (18,5%)	14 (10,6%)	1,262 (0,592; 2,689)	0,546
Diarreia	14 (10,8%)	4 (3,0%)	2,723 (0,824; 9,001)	0,100
Constipação	2 (1,5%)	5 (3,8%)	0,518 (0,086; 3,134)	0,474
Melena	0 (0%)	3 (2,3%)	**	
Hematêmese	1 (0,8%)	0 (0%)	**	
Distensão abdominal	3 (2,3%)	3 (2,3%)	0,975 (0,167; 5,675)	0,977
Pirose	5 (3,8%)	4 (3,0%)	1,283 (0,297; 5,544)	0,738
Falta de apetite	15 (11,5%)	8 (6,1%)	1,252 (0,490; 3,203)	0,638
Disfagia	0 (0%)	1 (0,8%)	**	
Cefaleia	33 (25,4%)	29 (21,9%)	1,014 (0,545; 1,885)	0,965
Tontura	7 (5,4%)	5 (3,7%)	1,040 (0,300; 3,611)	0,950
Fadiga	41 (31,5%)	32 (24,2%)	0,871 (0,478; 1,588)	0,653
Tremores	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1,378 (0,063; 30,007)	0,839
Sonolência	6 (4,6%)	6 (4,5%)	0,823 (0,238; 2,848)	0,759
Insônia	5 (3,8%)	3 (2,3%)	1,521 (0,316; 7,324)	0,601
Distúrbios psiquiátricos ⁸	7 (5,4%)	2 (1,5%)	2,626 (0,495; 13,924)	0,257
Dor lombar	2 (1,5%)	1 (0,8%)	1,103 (0,098; 12,419)	0,937
Dores articulares	4 (3,1%)	5 (3,8%)	0,499 (0,125; 1,990)	0,324
Dores musculares	10 (7,7%)	7 (5,3%)	1,405 (0,474; 4,166)	0,539
Edema em MI ⁹	6 (4,6%)	5 (3,8%)	1,075 (0,290; 3,987)	0,914
Câimbras em membros	5 (3,8%)	3 (2,3%)	1,521 (0,316; 7,324)	0,601
Lesões na mucosa oral	3 (2,3%)	0 (0%)	**	
Reações Cutâneas	10 (7,7%)	15 (11,4%)	0,408 (0,168; 0,992)	0,048
Dificuldade para respirar	3 (2,3%)	2 (1,5%)	1,848 (0,252; 13,574)	0,546
Piora da função renal	20 (15,4%)	7 (5,3%)	4,878 (1,777; 13,390)	0,002
Tosse seca	10 (7,7%)	3 (2,3%)	3,412 (0,829; 14,041)	0,089
Sangramento nasal	0 (0%)	1 (0,8%)	**	
Xerostomia/ gosto amargo na boca	7 (5,4%)	1 (0,8%)	5,889 (0,651; 53,248)	0,115

(Continua)

(Conclusão)

RAM	SOF + DCV (n = 130)	SOF + SMV (n = 132)	OR (IC95%)	p
Alterações na acuidade visual	3 (2,3%)	2 (1,5%)	1,848 (0,252; 13,574)	0,546
Arritmia cardíaca	4 (3,1%)	0 (0%)	**	
Descontrole pressórico	4 (3,1%)	1 (0,8%)	2,248 (0,245; 20,579)	0,473
Cólica nefrética	2 (1,5%)	0 (0%)	**	
Encefalopatia hepática	6 (4,6%)	0 (0%)	**	
Queda de cabelo	3 (2,3%)	0 (0%)	**	
Tenesmo vesical	1 (0,8%)	0 (0%)	**	
Descompensação da CH ¹⁰	6 (4,6%)	0 (0%)	**	
Disfunção erétil	0 (0%)	1 (0,8%)	**	

¹RAMs: reações adversas a medicamentos. ²SOF: sofosbuvir. ³DCV: daclatasvir. ⁴SMV: simeprevir. ⁵OR: *Odds Ratio* ajustado pela RBV. ⁶IC: intervalo de confiança. ⁷Valores obtidos por meio do teste exato de Fischer. ⁸Distúrbios psiquiátricos: depressão, ansiedade, irritabilidade. ⁹MI: membros inferiores. ¹⁰CH: cirrose hepática. ** Não foi possível calcular o OR devido à frequência de uma das variáveis ser igual a zero.

Não foram encontradas evidências de associação entre os esquemas de tratamento indicados e a ocorrência de RAMs. Com exceção da RAM piora da função renal, em que o uso do esquema SOF + DCV apresentou 4,8 vezes mais chance de desenvolver esta condição, em relação aos pacientes que usaram SOF + SMV. Taramasso e colaboradores demonstraram, em uma coorte composta por pacientes em monoinfecção pelo HCV ou em coinfecção HCV/HIV, que receberam tratamento com DAAs, que durante as quatro primeiras semanas de terapia ocorre declínio da taxa de filtração glomerular (TARAMASSO; MONTANARI; DI BIAGIO, 2018). Em um estudo de vida real chinês, que avaliou a segurança do uso de esquemas compostos por SOF em associação com DCV ou ledipasvir, identificou-se que, ao final do tratamento, os níveis de creatinina sérica e ácido úrico estavam significativamente aumentados em comparação ao início do tratamento, indicando alterações na função renal decorrentes do tratamento. Como este tipo de alteração não foi identificada durante os ensaios clínicos, o estudo atribui a potenciais interações medicamentosas entre os DAAs usados na terapia e demais medicamentos usados para outras enfermidades, no contexto da vida real (CHEN et al., 2017).

Os quatro pacientes que vieram a óbito estavam no grupo que recebeu tratamento com SOF e DCV e apresentavam quadro avançado de doença hepática, com manifestações clínicas da doença, antes do início da terapia. Portanto, não é

possível estabelecer se as mortes estavam relacionadas à terapia ou se ocorreram devido o curso natural da doença hepática.

Apesar da análise de associação não ter demonstrado diferença significativa entre a ocorrência de RAMs nos dois diferentes tratamentos, pacientes que utilizaram SOF e DCV pareceram desenvolver maior queda nos parâmetros hematológicos em relação a pacientes que foram tratados com SOF e SMV (Anemia: 63,8% vs 38,6%, neutropenia: 19,2% vs 9,8%, plaquetopenia: 38,5% vs 19,7%). Esta diferença pode ser explicada pelo fato de que 83,8% dos pacientes que utilizaram SOF e DCV tiveram RBV associada ao seu tratamento, enquanto 46,9% dos pacientes que utilizaram SOF e SMV também receberam RBV. Estudos demonstram que o uso de RBV está associado a quadros de anemia e queda na contagem de glóbulos brancos (WU et al., 2016). As RAMs fadiga, sonolência e tontura estão relacionadas ou podem ser uma consequência da anemia, por isso, foram comumente relatadas.

Em estudo brasileiro que avaliou a ocorrência de RAMs em 102 pacientes que foram tratados com SOF e DCV ou SOF e SMV, 90% dos pacientes relataram ao menos uma RAM. As mais frequentes foram fadiga, cefaleia, anemia, distúrbios psiquiátricos e náusea. Ao comparar as frequências de RAMs para cada esquema de tratamento utilizado, foram identificadas frequências similares para ambos os grupos, exceto por náusea, que foi mais prevalente em pacientes que utilizaram SOF e SMV, e diarreia, mais prevalente no grupo tratado com SOF e DCV. Este mesmo estudo identificou que a alta frequência de RAMs não estava relacionada com história de tratamento prévio para o HCV, cirrose hepática, genótipo viral, idade, tipo de DAA utilizado e comorbidades (MEDEIROS et al., 2017).

Com o objetivo de verificar se alguns fatores do hospedeiro e características do tratamento estavam relacionados à ocorrência de RAMs, realizou-se análise de associação, que é apresentada na tabela 9.

Tabela 9 - Análises da associação de variáveis do hospedeiro com a ocorrência de RAMs¹.

Variável	OR ²	IC ³ 95%	p ⁴
Idade ⁵	0,549	0,325; 0,928	0,033
Gênero ⁶	0,225	0,122; 0,414	0,001
Obesidade	1,457	0,756; 2,807	0,331
Diabetes Mellitus	1,179	0,671; 2,073	0,670
Hipertensão Arterial Sistêmica	2,216	1,301; 3,773	0,004
AST ⁷	1,212	0,604; 2,431	0,591
ALT ⁸	1,774	0,934; 3,370	0,090
Cirrose Hepática	2,479	1,454; 4,227	0,001
Estágio de fibrose			
F4 x F1	2,113	0,539; 8,277	0,283
F4 x F2	1,871	0,908; 3,852	0,089
F4 x F3	2,401	1,182; 4,878	0,015
Cirrose Clínica	1,803	1,059; 3,073	0,034
MEH ⁹	0,925	0,410; 2,088	0,837
Subgenótipo viral ¹⁰	1,103	0,638; 1,908	0,780
Esquema de tratamento utilizado ¹¹	1,661	0,982; 2,808	0,064
Associação de RBV ¹²	3,016	1,754; 5,185	0,001
Carga viral pré-tratamento ¹³	1,190	0,708; 2,001	0,596
Mutação pré-tratamento	1,149	0,572; 2,307	0,726

¹RAMs: reações adversas a medicamentos. ²OR: Odds Ratio. ³IC: intervalo de confiança. ⁴Valores obtidos por meio do teste exato de Fisher. ⁵< 55 anos x ≥ 55 anos. ⁶Masculino x feminino. ⁷Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ⁸Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ⁹MEH: manifestação extra-hepática. ¹⁰1a x 1b. ¹¹SOF + DCV x SOF + SMV. ¹²RBV: ribavirina. ¹³< 800.000 UI/mL x ≥ 800.000 UI/mL. ** Não foi possível calcular o OR devido à frequência de uma das variáveis ser igual a zero.

A partir da análise de associação realizada, verificou-se que indivíduos com cirrose hepática, estágio de fibrose F4 segundo a classificação METAVIR, apresentam 2,4 vezes mais chance de desenvolver RAM do que indivíduos com estágio de fibrose menos avançado. Em semelhança a este resultado, estudo realizado por Attia e colaboradores demonstrou que a incidência de RAMs é maior em pacientes cirróticos (ATTIA et al., 2018). Esquemas terapêuticos que incluem RBV foram previamente associados a anemia severa, em pacientes com hepatite C crônica (WU et al., 2016). Corroborando com esta informação, os pacientes que utilizaram RBV associada ao esquema de tratamento apresentaram três vezes mais chance de apresentar RAM do que aqueles que não usaram.

Novas associações foram identificadas no presente estudo, entre a ocorrência de RAMs e sexo feminino (mulheres apresentam 20% mais chance de apresentar RAM do que indivíduos do sexo masculino) e entre RAMs e a comorbidade HAS (pacientes diagnosticados com HAS apresentam 2,2 vezes mais chance de desenvolverem RAM quando comparados àqueles que não possuem HAS). Salvo melhor juízo, em busca pela literatura, nosso grupo não encontrou artigos que trouxessem informações semelhantes as descritas.

Dentre os 262 indivíduos incluídos no estudo, realizou-se coleta de sangue e a investigação da presença de mutações relacionadas à resistência ao tratamento em 144 deles. Para o grupo que utilizou o esquema SOF + DCV, investigou-se a ocorrência de mutações relacionadas à NS5A e NS5B. Dentre os pacientes que fizeram uso de SOF + SMV, investigou-se a ocorrência de mutações relacionadas à NS3 e NS5B.

Verificou-se que, dentre os 144 pacientes para os quais pesquisou-se a presença de mutações prévias ao tratamento, 70 (48,6%) as apresentavam. Dentre os pacientes que utilizaram SOF + DCV, 24 (34,8%) deles apresentavam substituições relacionadas à resistência ao tratamento, enquanto 46 (61,3%) dos pacientes que utilizaram SOF + SMV apresentavam tais substituições. A ocorrência de mutações relacionadas às regiões específicas dentro de cada grupo de tratamento é detalhada na figura 6.

Figura 6. Ocorrência de substituições relacionadas à resistência ao tratamento dentro de cada esquema terapêutico utilizado.

DCV: daclatasvir. SMV: simeprevir. SOF: sofosbuvir.

Dentre os 144 pacientes para os quais pesquisou-se a presença de mutações prévias ao tratamento, 76 (52,8%) estavam infectados pelo subgenótipo 1a do HCV, 63 (43,7%) pelo subgenótipo 1b e 5 (3,5%) apresentavam o genótipo 1 não subgenotipado. A ocorrência de mutações foi confirmada em 25 (32,9%) dos pacientes subgenótipo 1a e em 41 (65,1%) dos pacientes subgenótipo 1b. Quanto as regiões específicas em que foram localizadas mutações nestes pacientes, dentre os pacientes com subgenótipo 1a, 11 (14,5%) apresentavam mutações na região NS3, 2 (2,6%) na região NS5A e 15 (19,7%) na região NS5B. Em relação aos pacientes com subgenótipo 1b, 26 (41,3%) apresentavam mutações na posição NS3, 3 (4,8%) na posição NS5A e 17 (27,0%) na posição NS5B.

Em estudo realizado por Malta e colaboradores, pesquisou-se a ocorrência de mutações localizadas na região NS5A em pacientes que nunca haviam recebido tratamento prévio para hepatite C e as frequências observadas foram superiores ao encontrado em nosso estudo. No estudo de Malta, 14,6% dos pacientes genótipo 1a apresentavam tais mutações, sendo as mais frequentemente descritas M28V e Q30H/R; enquanto 6,0% dos pacientes genótipo 1b as apresentava, com predominância de L31F/V e Y93H (MALTA et al., 2017). Em nosso estudo observamos somente a mutação Y93H em dois dos pacientes testados.

Em relação as mutações localizadas na região NS5B, em estudo realizado por Noble e colaboradores, identificou-se a presença de tais mutações em 20,1% dos pacientes com subgenótipo 1a, semelhante a frequência encontrada em nosso estudo, que foi de 19,7%; e em 16,3% dos pacientes com subgenótipo 1b, inferior ao encontrado em nosso estudo, que foi de 27,0%. As mutações observadas por Noble foram L159F, C316N e A421V, também observadas no presente estudo (NOBLE et al., 2017).

A tabela 10 apresenta o estudo de prevalência de mutações realizado dentre os 144 pacientes analisados e detalha todas as mutações encontradas dentro de cada esquema de tratamento utilizado.

Tabela 10 – Análise descritiva da prevalência de mutações pré-tratamento para cada esquema de tratamento realizado.

	SOF ¹ + DCV ² (n = 69)		SOF + SMV ³ (n = 75)	
	n	%	n	%
Mutação relacionada à NS3				
T54I	-	-	1	1,3
T54S	-	-	2	2,7
V55A	-	-	2	2,7
V55I	-	-	2	2,7
Y56F	-	-	13	17,3
Q80K	-	-	2	2,7
Q80L	-	-	1	1,3
S122G	-	-	5	6,7
S122N	-	-	2	2,7
G122S	-	-	21	28,0
G122T	-	-	2	2,7
G122N	-	-	2	2,7

(Continua)

(Conclusão)

	SOF + DCV (n = 69)		SOF + SMV (n = 75)	
	n	%	n	%
Mutação relacionada à NS3				
V132I	-	-	11	14,7
V132V	-	-	1	1,3
I170V	-	-	17	22,7
Mutação relacionada à NS5A				
L28V	1	1,4	-	-
L28M	3	4,3	-	-
R30Q	6	8,7	-	-
L31M	1	1,4	-	-
Q30L	1	1,4	-	-
H58P	1	1,4	-	-
P58H	4	5,8	-	-
P58S	1	1,4	-	-
P58T	1	1,4	-	-
Q62E	4	5,8	-	-
Y93H	2	2,9	-	-
Mutação relacionada à NS5B				
L159F	4	5,8	5	6,7
C316N	4	5,8	5	6,7
V321F	0	0	2	2,7
V321N	0	0	1	1,3
A421V	5	7,2	10	13,3
Y448H	1	1,4	0	0
A553G	0	0	1	1,3
A553S	0	0	1	1,3
A553V	0	0	1	1,3
S556G	4	5,8	1	1,3
S556T	0	0	1	1,3

¹SOF: sofosbuvir. ²DCV: daclatasvir. ³SMV: simeprevir.

Segundo dados da literatura, as principais mutações relacionadas ao SMV, incluem V36M, R155K/G/T, Q80K/R, S122R e D168A/E/H/V na posição NS3 (SORBO et al., 2018). Em nosso estudo, não foram identificadas tais mutações previamente descritas, sendo que as mais prevalentes foram G122S, seguida por I170V, Y56F e V132I. Segundo dados da literatura, a mutação Q80K na posição NS3 é uma das mais comumente descritas e confere baixa resistência ao SMV. Porém, na população do presente estudo, esta mutação foi pouco frequente, sendo observada em somente

dois pacientes. Corroborando com este achado, em estudo realizado por Vidal e colaboradores, constatou-se baixa prevalência da mutação 80K (0,4%) em pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV no Brasil (VIDAL; SANTOS; SOARES, 2015).

Em relação a resistência ao DCV, foram relatadas as mutações M28A/T, Q30E/H/K/R, L31I/M/V, H58D e Y93C/H/N na posição NS5A (SORBO et al., 2018). Em nosso estudo, também identificamos as mutações L31M, H58, porém com substituição por P e Y93H; no entanto, as mais prevalentes foram R30Q, seguida por P58H e Q62E. A ocorrência de mutações relacionadas ao SOF é mais rara, porém, foram relatadas nas posições S282T, L159F e V321A na posição NS5B (SORBO et al., 2018). Em nosso estudo também identificamos a mutação L159F e na posição V321, porém substituído por F ou N. A mutação mais frequentemente identificada foi A421V, que estava presente em cinco (7,2%) pacientes que utilizaram SOF + DCV e em 10 (13,3) pacientes que utilizaram SOF + SMV. As mutações L159F e C316N foram as outras mais comuns.

Brandão e colaboradores pesquisaram a prevalência de mutações relacionadas a região NS5 em pacientes com genótipo 1 do HCV, virgens de tratamento. Dentre os 81 pacientes em estudo, 31 (38,3%) apresentavam tais mutações. Sendo que as mutações relacionadas a região NS5A estavam presentes em 28,4% dos pacientes, com maior frequência da mutação Y93C/H. As mutações relacionadas a região NS5B demonstraram prevalência de 14,8%. Corroborando com nossos resultados, Brandão demonstrou que a presença de mutações de resistência relacionadas a região NS5 não comprometeu a eficácia de medicamentos inibidores das enzimas NS5A e NS5B, visto que grande parte dos pacientes que carregavam estas mutações alcançaram RVS (BRANDÃO et al., 2018).

A tabela 11 apresenta análise realizada para pesquisa de possíveis variáveis associadas à presença de mutações associadas à resistência ao tratamento.

Tabela 11 - Análise da associação entre tipo de tratamento prévio, subgenótipo do HCV e presença de mutações.

Variável	OR ¹	IC ² 95%	p ³
TTO ⁴ prévio com terapia dupla	0,825	0,425; 1,600	0,615
TTO prévio com IP ⁵	0,213	0,068; 0,670	0,004
Subgenótipo viral ⁶	0,230	0,112; 0,473	0,001

¹OR: *Odds Ratio*. ²IC: intervalo de confiança. ³Valores obtidos por meio do teste exato de Fisher. ⁴TTO: tratamento. ⁵IP: inibidor de protease. ⁶1a x 1b.

Segundo a análise realizada, pacientes que receberam tratamento prévio com IPs de primeira geração têm 20% mais chance de possuírem mutações associadas a resistência ao tratamento do que pacientes que não receberam terapia com os IPs. Este dado corrobora com estudo realizado por Afdhal e colaboradores, que demonstraram que variantes associadas a resistência aos inibidores da protease NS3/4A estavam presentes em 71% dos pacientes que receberam tratamento anterior com IPs de primeira geração (AFDHAL et al., 2014).

Pacientes com genótipo 1b do HCV têm 20% chance de carregar mutações associadas a resistência ao tratamento do que pacientes com genótipo 1a. Resultado semelhante ao encontrado em coorte portuguesa, que identificou a presença de mutações relacionadas a posição NS5 em 26,8% dos pacientes genótipo 1a, enquanto 64,0% dos pacientes genótipo 1b as carregava (BRANDÃO et al., 2018).

Dentre os quatro pacientes recidivantes, para dois deles realizou-se a pesquisa por mutações prévias ao tratamento. No primeiro paciente, que possuía o genótipo 1a e recebeu tratamento com SOF, SMV e RBV; verificou-se a ocorrência da mutação S122N, na posição NS3. Esta mutação, que confere resistência intermediária ao SMV, também foi identificada em pacientes genótipo 1a em estudo realizado na Espanha (PATIÑO-GALINDO et al., 2016). No outro paciente, também com genótipo 1a, que recebeu tratamento com SOF, DCV e RBV, localizou-se a mutação A421V, na posição NS5B, também observada em 21,4% dos pacientes genótipo 1a de outro estudo brasileiro (NOBLE et al., 2017).

Estudos demonstraram que a presença da mutação Q80K na posição NS3 ou mutações relacionadas a posição NS5A prévias ao tratamento podem estar associadas a reduzida eficácia do tratamento para muitos esquemas compostos por DAAs, porém, seu impacto é frequentemente minimizado com o uso de um regime de tratamento intensivo, como uma maior duração do tratamento e/ou adição de RBV (HARRINGTON et al., 2017).

Nosso estudo apresenta algumas limitações, dentre elas, o próprio desenho do estudo, que foi realizado por meio de busca nos prontuários eletrônicos, podendo ocorrer ausência de informação ou então problemas na atualização e veracidade das informações. Observou-se grande diferença no número amostral do grupo de pacientes que alcançaram RVS e que não alcançaram RVS, fato que pode ter prejudicado algumas análises estatísticas. O estudo foi realizado em um ambulatório no Estado de São Paulo, entretanto, convém destacar que os medicamentos

utilizados para o tratamento da hepatite C são fornecidos para tratamento ambulatorial em todos os estados da federação. Além disso, são os mesmos medicamentos utilizados em tratamentos de primeira linha nos demais países do mundo, o que permite a generalização e a comparação dos resultados com outros estudos realizados em outros países.

Em adição, pode-se destacar outras fortalezas dessa pesquisa, pois este é um dos primeiros estudos de vida real brasileiro que avaliou efetividade e segurança dos DAAs, incluindo o maior número de pacientes em estudos nacionais. Além disso, este trabalho apresentou contribuições inéditas descritas na literatura, tais como a maior possibilidade de mulheres e hipertensos apresentarem mais chance de desenvolver RAM durante o tratamento farmacológico com DAAs.

5. CONCLUSÃO

Diante do estudo realizado, concluímos que:

- Em nossa população, as mutações mais prevalentes foram G122S, I170V, Y56F e V132I, relacionadas a resistência ao SMV; R30Q, P58H e Q62E, relacionadas a resistência ao DCV e A421V, L159F e C316N, relacionadas a resistência ao SOF;
- A presença de mutações relacionadas a resistência ao tratamento não interfere no sucesso do mesmo;
- A presença de comorbidades não interfere na resposta ao tratamento;
- História de tratamento prévio e tipo de resposta a este tratamento não interfere na resposta ao tratamento atual;
- A presença de alta carga viral pré-tratamento e o estágio de fibrose hepática não influenciam na RVS;
- A presença de cirrose hepática não interfere na resposta ao tratamento;
- A presença de varizes esofágicas não interfere na resposta ao tratamento;
- Reações adversas foram apresentadas por 66,0% dos pacientes, sendo as mais comuns, anemia, neutropenia, plaquetopenia, náuseas, diarreia, cefaleia e fadiga;

- Dentre os pacientes que utilizaram SOF + DCV, 93,9% alcançaram RVS12, e dentre os pacientes tratados com SOF + SMV, 91,7% alcançaram RVS12;
- Não foi encontrada diferença nas taxas de RVS entre os subgenótipos do vírus 1 do HCV.

A partir de nossos resultados, podemos confirmar a hipótese inicial de que as terapias farmacológicas baseadas nos DAA, DCV, SMV e SOF são mais efetivas e mais seguras do que os tratamentos previamente ofertados no Brasil; e rejeitamos a hipótese inicial de que determinadas mutações pré-existentes no vírus interferem na resposta ao tratamento farmacológico.

Portanto, podemos concluir que o uso de esquemas de tratamento compostos por SOF e DCV ou SOF e SMV apresentou alta taxa de RVS e bom perfil de tolerabilidade em pacientes com genótipo 1 do HCV.

REFERÊNCIAS

- ABRALDES, J. G.; GARCIA-TSAO, G. The Design of Clinical Trials in Portal Hypertension. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 37, n. 1, p. 73-84, 2017.
- AFDHAL, N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, England, v. 370, n. 16, p. 1483-1493, 2014.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. p. 1–51. Virginia, 2016.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. p. 1–263. Virginia, 2018.
- ASSIS, D. N.; LIM, J. K. New pharmacotherapy for hepatitis C. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Saint Louis, v. 92, n. 3, p. 294-305, 2012.
- ATTIA, D. et al. The adverse effects of interferon-free regimens in 149 816 chronic hepatitis C treated Egyptian patients. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 47, n. 9, p. 1296-1305, 2018.
- BACON, B.R. et al. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1207-17, 2011.
- BARTELS, D. J. et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3/4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 198, n. 6, p. 800-807, 2008.
- BARI, K.; GARCIA-TSAO, G. Treatment of portal hypertension. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 18, n. 11, p. 1166-75, 2012.
- BARTENSCHLAGER, R. et al. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. **Trends in microbiology**, Cambridge, v. 19, n. 2, p. 95-113, 2011.
- BECK, K. R.; KIM, N.; KHALILI, M. Sofosbuvir-Containing Regimens for Chronic Hepatitis C Are Successful in the Safety-Net Population: A Real-World Experience. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 61, n. 12, p. 3602–3608, 2016.
- BEDOSSA, P. Presentation of a grid for computer analysis for compilation of histopathologic lesions in chronic viral hepatitis C. Cooperative study of the METAVIR group. **Annales de Pathologie**, Paris, v. 13, n. 4, p. 260-5, 1993.
- BERTOLETTI, A.; FERRARI, C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. **Hepatology**, Baltimore, v. 38, n. 1, p. 4-13, 2003.
- BISSELL, D.M. Sex and hepatic fibrosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 988-9, 1999.

BITTAR, C. et al. On Hepatitis C Virus Evolution: The Interaction between Virus and Host towards Treatment Outcome. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 8, n. 4, 2013.

BITTAR, C. et al. Genetic diversity of NS5A protein from hepatitis C virus genotype 3a and its relationship to therapy response. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 10, n. 1, p. 36, 2010.

BOKEMEYER, M. et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. **Gut**, London, v.60, n.3, p. 370-7, 2011.

BRANDÃO, A. B. M.; FUCHS, S. C. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. **BMC gastroenterology**, London, v. 2, p. 18, 2002.

BRANDÃO, R. et al. Characterization of NS5A and NS5B Resistance-Associated Substitutions from Genotype 1 Hepatitis C Virus Infected Patients in a Portuguese Cohort. **Viruses**, Basel, v. 10, n. 5, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília: MS, 2011. 142p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**: manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Suplemento 1. Brasília: MS, 2013. 52p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. Brasília: MS, 2015a. 72p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico**: Hepatites Virais. Brasília: MS, 2015b. 25p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: MS, 2015c. 101p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico**: Hepatites Virais. Brasília: MS, 2017a. 68p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: MS, 2017b. 143p.

BURSTOW, N. J. et al. Hepatitis C treatment: where are we now? **International Journal of General Medicine**, Auckland, v. 10, p. 39-52, 2017.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. **Arthritis & Rheumatology**, Malden, v. 42, n. 10, p. 2204-2212, 1999.

CALLEFI, L. A. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. **Clinics**, São Paulo, v. 72, n. 6, p. 378-385, 2017.

CAMPANA, L.; IREDALE, J.P. Regression of Liver Fibrosis. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 37, n. 1, p. 1-10, 2017.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 41–49, 2005.

CHARLTON, M. Hepatitis C infection in liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 1, n. 3, p. 197-203, 2001.

CHAN, D.P. et al. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 49, p. 47-58, 2016.

CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **International Journal of Medical Sciences**, Australia, v. 3, n. 2, p. 47–52, 2006.

CHEN, J. H. et al. Efficacy and safety of combined directly acting antivirals for treatment of Chinese chronic hepatitis C patients in a real-world setting. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 23, n. 22, p. 4072-4079, 2017.

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J.M. Virology of hepatitis C virus infection. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 26, n. 4, p. 381-9, 2012.

CHILDS-KEAN, L. M.; HAND, E. O. Simeprevir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C infection. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v. 37, n. 2, p. 243-267, 2015.

CHOO, Q. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, New York, v. 244, n. 4902, p. 359–362, 1989.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 44, n. 1, p. 217-31, 2006.

DAHARI, H. et al. HCV kinetic and modeling analyses indicate similar time to cure among sofosbuvir combination regimens with daclatasvir, simeprevir or ledipasvir. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 64, n. 6, p. 1232–1239, 2016.

DE CARVALHO, H.B. et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**, New York, v. 12, n. 1, p. 84-92, 1996.

DE FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 63, n. 3, p. 743-52, 2015.

DI MAIO, V. C. et al. Multiclass HCV resistance to direct-acting antiviral failure in real-life patients advocates for tailored second-line therapies. **Liver International**, Oxford, v. 37, n. 4, p. 514-528, 2017.

DONALDSON, E. F. et al. Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir. **Hepatology**, Baltimore, v. 61, n. 1, p. 56-65, 2015.

DURAND, F.; VALLA, D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 28, n. 1, p. 110-22, 2008.

EL-SHABRAWI, M.H.; KAMAL, N.M. Burden of pediatric hepatitis C. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 19, n. 44, p. 7880-8, 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 199-236, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 66, n. 1, p. 153-94, 2017.

FERREIRA, V. L. et al. Efficacy of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a systematic review of all randomized clinical trials. **Clinical Drug Investigation**, Auckland, v. 37, n. 7, p. 635-646, 2017.

FERREIRA, V. L. et al. Effectiveness and tolerability of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C patients in a Southern state of Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, 2018. No prelo.

FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, England, v. 347, n. 13, p. 975-982, 2002.

FRIED, M. W. et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. **Hepatology**, Baltimore, v. 58, n. 6, p. 1918-1929, 2013.

GAGGINI, M.C.R. et al. Correlation between METAVIR scores and Raman spectroscopy in liver lesions induced by hepatitis C virus: a preliminary study. **Lasers in medical science**, London, v. 30, n. 4, p. 1347-55, 2015.

GASTAMINZA, P. et al. Ultrastructural and biophysical characterization of hepatitis C virus particles produced in cell culture. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 84, n. 21, p. 10999-11009, 2010.

GOCKE, D. J.; GREENBERG, H. B.; KAVEY, N. B. Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 212, n. 5, p. 877-879, 1970.

HALL, T. A. et al. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. **Nucleic acids symposium series**, London, v. 41, p. 95-98, 1999.

HAGAN, H. et al. Hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men: protocol for a systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, London, v. 3, n. 1, p. 31, 2014.

HAJARIZADEH, B.; GREBELY, J.; DORE, G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, London, v. 10, n. 9, p. 553-62, 2013.

HARRINGTON, P. R. et al. Impact of Hepatitis C Virus Polymorphisms on Direct-Acting Antiviral Treatment Efficacy: Regulatory Analyses and Perspectives. **Hepatology**, Baltimore, v. 67, n. 6, p. 2430-2448, 2017.

HAURI, A. M.; ARMSTRONG, G. L.; HUTIN, Y. J. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 15, n. 1, p. 7-16, 2004.

HÉZODE, C. et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)–NCT01514890. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 59, n. 3, p. 434-441, 2013.

HIROTSU, Y. et al. HCV NS5A resistance-associated variants in a group of real-world Japanese patients chronically infected with HCV genotype 1b. **Hepatology International**, New York, v. 9, n. 3, p. 424–430, 2015.

HONDA, M. et al. A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. **Journal of virology**, Baltimore, v. 73, n. 2, p. 1165-74, 1999.

JACOBSON, I. M. et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 25, p. 2405-16, 2011.

Jacobson I. M., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials. AASLD 2013. Abstract 1122.

JANG, J.W. Current status of liver diseases in Korea: liver cirrhosis. **The Korean Journal of Hepatology**, Seoul, v. 15, p. S40-S49, 2009. Supplement 6.

Jl, D. et al. Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients. **Hepatology International**, New York, v. 10, n. 5, p. 789–798, 2016.

KAITO, M. et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. **Journal of General Virology**, London, v. 75, n. 7, p. 1755-1760, 1994.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. p. 1-163, Bruxelles, 2012.

KIM, R. S. et al. Cigarette Smoking in Persons Living with Hepatitis C: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2014. **The American Journal of Medicine**, Alexandria, v. 131, n. 6, p. 669-675, 2018.

KOHLI, A. et al. Treatment of Hepatitis C. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 312, n. 6, p. 631-640, 2014.

KOSAKA, K. et al. Emergence of resistant variants detected by ultra-deep sequencing after asunaprevir and daclatasvir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. **Journal of Viral Hepatitis**, Boston, v. 22, n. 2, p. 158–165, 2015.

KWO, P. Y. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **The Lancet**, London, v. 376, n. 9742, p. 705-716, 2010.

KWO, P. et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. **Hepatology**, Baltimore, v. 64, n. 2, p. 370-380, 2016.

LAWITZ, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. **The Lancet**, London, v. 384, n. 9956, p. 1756-1765, 2014.

LI, H. C.; LO, S. Y. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. **World journal of hepatology**, Beijing, v. 7, n. 10, p. 1377-89, 2015.

LIM, T. R.; TAN, B. H.; MUTIMER, D. J. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 43, n. 1, p. 17-25, 2014.

LOBATO, C. M. O. et al. Effectiveness of first-wave protease inhibitors in hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter study in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 1, p. 14-20, 2018.

LOK, A. S. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, n. 1, p. 138-148, 2009.

LOK, A. S. HCV NS5A Inhibitors in Development. **Clinics in Liver Disease**, Philadelphia, v. 17, p. 111–121, 2013.

LONTOK, E. et al. Hepatitis C virus drug resistance—associated substitutions: state of the art summary. **Hepatology**, Baltimore, v. 62, n. 5, p. 1623-1632, 2015.

LOOMBA, R. et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 33, n. 5, p. 559-65, 2011.

LUCENA, M. I. et al. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 58, n. 6, p. 435-40, 2002.

MALTA, F. et al. Prevalence of naturally occurring NS5A resistance-associated substitutions in patients infected with hepatitis C virus subtype 1a, 1b, and 3a, co-infected or not with HIV in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 17, n. 1, p. 716, 2017.

MANNS, M. P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **The Lancet**, London, v. 358, n. 9286, p. 958-965, 2001.

MANNS, M. P. et al. Hepatitis C virus infection. **Nature Reviews. Disease Primers**, London, v. 3, n. 17006, 2017. doi: 10.1038/NRDP.2017.6.

MARTINELLI, A. C. L. Hipertensão Portal. **Medicina. Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 253-61, 2004.

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. D. L. [Epidemiology of hepatitis C virus infection]. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 105–110, 2010.

MAASOUMY, B.; WEDEMEYER, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 26, n. 4, p. 401-412, 2012.

MCHUTCHISON, J.G. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 339, n. 21, p. 1485-92, 1998.

MEDEIROS, T. et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Dordrecht, v. 39, n. 6, p. 1304-1311, 2017.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu; 2006.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, Baltimore, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.

MCGIVERN, D. R. et al. Kinetic analyses of antiviral suppression by NS5A inhibitors reveal early and potent inhibition of viral assembly and release of infectious virus. **Hepatology**, Baltimore, v. 58, n. Suppl 1, p. 246A, 2013.

MICALLEF, J.; KALDOR, J.; DORE, G. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. **Journal of viral hepatitis**, Boston, v. 13, n. 1, p. 34-41, 2006.

MILAZZO, L. et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. **HIV Medicine**, Oxford, v. 18, n. 4, p. 284-291, 2017.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C.M. Replication of hepatitis C virus. **Nature reviews. Microbiology**, London, v. 5, n. 6, p. 453-63, 2007.

MOSLEY, J. W. et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. **Hepatology**, Baltimore, v. 42, n. 1, p. 86-92, 2005.

MURAKAMI, E. et al. Ultradeep sequencing study of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients treated with daclatasvir, peginterferon, and ribavirin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 58, n. 4, p. 2105–2112, 2014.

MURPHY, D. G. et al. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 53, n. 3, p. 967-972, 2015.

NOBLE, C. F. et al. Natural occurrence of NS5B inhibitor resistance-associated variants in Brazilian patients infected with HCV or HCV and HIV. **Archives of Virology**, Vienna, v. 162, n. 1, p. 165-169, 2017.

NUSRAT, S. et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 20, n. 18, p. 5442-60, 2014.

OGATA, N. et al. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 88, n. 8, p. 3392-3396, 1991.

ORLAND, J. R.; WRIGHT, T. L.; COOPER, S. Acute hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, n. 2, p. 321-327, 2001.

PATIÑO-GALINDO, J. A. et al. Comprehensive screening for naturally-occurring Hepatitis C virus resistance to direct-acting antivirals in the NS3, NS5A and NS5B genes in worldwide isolates from viral genotypes 1-6. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 60, n. 4, p. 2402–2416, 2016.

PATTULLO, V.; HEATHCOTE, J. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases? **Liver International**, Oxford, v. 30, n. 3, p. 356-364, 2010.

PAWLOTSKY, J. M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, Baltimore, v. 59, n. 2, p. 375-382, 2013.

PAWLOTSKY, J. M. New hepatitis C therapies: The toolbox, strategies, and challenges. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 146, p. 1176–1192, 2014.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; PERRY, M. The combination of simeprevir and

sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 148, n. 4, p. 762-770, 2015.

PENG, Y.; QI, X.; GUO, X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 8, p. 2877, 2016.

PIROTH, L. et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. **Journal of Viral Hepatitis**, Boston, v. 7, n. 4, p. 302-308, 2000.

PISCHKE S.; CORNBERG M.; MANNS M. [Hepatitis associated cryoglobulinemia]. **Internist (Berl)**, Berlin, v. 49, n. 3, p. 297–304, 2008.

POL, S. et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 66, n. 1, p. 39-47, 2017.

POORDAD, F. F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 25, p. 3-9, 2007. Supplement 1.

POORDAD, F. et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1195-206, 2011.

POORDAD, F.; DIETERICH, D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. **Journal of Viral Hepatitis**, Boston, v. 19, n. 7, p. 449-464, 2012.

POORDAD, F. F. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. **Current Medical Research and Opinion**, London, v. 31, n. 5, p. 925-37, 2015

POORDAD, F. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. **Hepatology**, Baltimore, v. 63, n. 5, p. 1493-505, 2016.

POYNARD, T. et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. **Hepatology**, Baltimore, v. 24, n. 4, p. 778-789, 1996.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. **Lancet**, London, v. 349, n. 9055, p. 825-32, 1997.

POYNARD, T. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 34, n. 5, p. 730-9, 2001.

PRADAT, P. et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. **Liver international**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 335-9, 2007.

PRECIADO, M. V. et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 20, n. 43, p. 15992-16013, 2014.

PUGH, R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **The British Journal of Surgery**, Bristol, v. 60, n. 8, p. 646-49, 1973.

QI, X. et al. Occlusive portal vein thrombosis as a new marker of decompensated cirrhosis. **Medical hypotheses**, Penrith, v. 76, n. 4, p. 522-6, 2011.

RIBEIRO, R. M. et al. Quantifying the diversification of hepatitis C virus (HCV) during primary infection: estimates of the in vivo mutation rate. **PLoS Pathogens**, San Francisco, v. 8, n. 8, p. e1002881, 2012.

RIPOLL, C. et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensate cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 133, n. 2, p. 481-8, 2007.

RODRIGUES, J. P. V. **Efetividade e segurança dos inibidores da protease de primeira geração indicados ao tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV**. 2017. 101 f. Dissertação (Mestrado em Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

SARRAZIN, C. et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 132, n. 5, p. 1767-1777, 2007.

SARRAZIN, C.; ZEUZEM, S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 138, n. 2, p. 447-462, 2010.

SARRAZIN, C. et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 116, p. 10-16, 2015.

SCHINAZI, R. et al. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. **Liver International**, Oxford, v. 34, n. 1, p. 69-78, 2014.

SCHMIDT, A. J. et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection?. **BMC Public Health**, London, v. 14, n. 1, p. 3, 2014.

SEEFF, L.B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 36, n. 5, p. S35-S46, 2002. Supplement 1.

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

SHARMA, S. D. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. **Indian Journal of Medical Research**, Mumbai, v. 131, n. 1, p. 17-34, 2010.

SIMMONDS, P. et al. ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. **Journal of General Virology**, London, v. 98, n. 1, p. 2-3, 2017.

SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, Baltimore, v. 59, n. 1, p. 318–327, 2014.

SMITH, D.B. et al. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). HCV Classification. 2018. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification>. Acesso em: 28 abr. 2018.

SORBO, M. C. et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: Update 2018. **Drug Resistance Updates**, Edinburgh, v. 37, p. 17-39, 2018.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 370, n. 3, p. 211–221, 2014.

SVAROVSKAIA, E. S. et al. L159F and V321A sofosbuvir-associated hepatitis C virus NS5B substitutions. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 213, n. 8, p. 1240-1247, 2015.

TANAKA, Y. et al. Molecular Tracing of the Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 130, n. 3, p. 703-14, 2006.

TARAMASSO, L.; MONTANARI, L.; DI BIAGIO, A. Hepatitis C virus direct acting antivirals impact on renal function in the first 4 weeks of treatment. **Aids**, London, v. 32, n. 9, p. 1202-1203, 2018.

TEUTSCH, S. et al. Incidence of primary hepatitis C infection and risk factors for transmission in an Australian prisoner cohort. **BMC Public Health**, London, v. 10, n. 1, p. 633, 2010.

THIMME, R. et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 194, n. 10, p. 1395-1406, 2001.

TSUKIYAMA-KOHARA, K.; KOHARA, M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. **International Journal of Molecular Sciences**, Basileia, v. 19, n. 1, p. 23, 2017.

VIDAL, L. L.; SANTOS, A. F.; SOARES, M. A. Worldwide distribution of the NS3 gene 80K polymorphism among circulating hepatitis C genotype 1 viruses: implication for simeprevir usage. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 70, n. 7, p. 2024-2027, 2015.

WARD, R. P.; KUGELMAS, M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. **American Family Physician**, Kansas, v. 72, n. 4, p. 655-662, 2005.

WERNER, C. R. et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 22, n. 35, p. 8050–8059, 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 61, p. S58-S68, 2014. Supplement 1.

WHITE, D. L.; RATZIU, V.; EL-SERAG, H. B. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 49, n. 5, p. 831-844, 2008.

WHITFIELD, J. B. Gamma glutamyl transferase. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, London, v. 38, n. 4, p. 263-355, 2001.

WONG, D. K. et al. Detection of diverse hepatitis C virus (HCV)-specific cytotoxic T lymphocytes in peripheral blood of infected persons by screening for responses to all translated proteins of HCV. **Journal of Virology**, Baltimore v. 75, n. 3, p. 1229–1235, 2001.

WONG, K. A. et al. Characterization of hepatitis C virus resistance from a multiple-dose clinical trial of the novel NS5A inhibitor GS-5885. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 57, n. 12, p. 6333-6340, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic**. Geneva: WHO, 2000. 268p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global report on access to hepatitis C treatment: Focus on overcoming barriers**. Geneva: WHO, 2016a. 68p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection**. Geneva: WHO, 2016b. 138p. ISBN 978 92 4 154961 5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global hepatitis report, 2017**. Geneva: WHO, 2017. 83p.

WU, L. S. et al. Modeling Ribavirin-Induced Anemia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, New York, v. 5, n. 2, p. 65-73, 2016.

XIAO, G.; YANG, J.; YAN, L. Comparison of Diagnostic Accuracy of Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Adult Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. **Hepatology**, Baltimore, v. 61, n. 1, p. 292-302, 2015.

YASUDA, M. et al. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. **Hepatology**, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 719-27, 1999.

ZAMAN, A. et al. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 161, n. 21, p. 2564-70, 2001.

ZARSKI, J. P. et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 38, n. 3, p. 307-314, 2003.

ZEUZEM, S. et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 25, p. 2417-28, 2011.

ZIGNEGO, A. L. et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. **Digestive and Liver Disease**, Roma, v. 39, n. 1, p. 2-17, 2007.

ZOLI, M. et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 95, n. 2, p. 503-8, 2000.

ZU SIEDERDISSEN, C. H. et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 infection in Germany: effectiveness and safety of antiviral treatment in a real-world setting. **United European Gastroenterology Journal**, London, v. 6, n. 2, p. 213-224, 2018.