



Perspectivas

Evolução do tratamento farmacológico da Hepatite C crônica: da monoterapia com o Interferon convencional aos novos fármacos de ação direta

João Paulo Vilela Rodrigues^{1,2*}, Bruna Forte Aguiar², Leonardo Régis Pereira^{1,2}

1 - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;
2 - Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil. * Autor correspondente: jpvilela@fcfrp.usp.br

Isolado e identificado em 1989 [1], o vírus da hepatite C (HCV) é um retrovírus que causa doença hepática crônica na maioria dos infectados. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), mundialmente, cerca de 110 milhões de pessoas apresentam anticorpos contra o HCV, dentre as quais pouco mais de 80 milhões têm hepatite C crônica (HCC), e ocorrem, a cada ano, aproximadamente 400 mil mortes associadas ao vírus cuja transmissão é predominantemente parenteral [2, 3]. Ainda de acordo com a OMS, nos países de baixa e média renda, onde vivem 70,0% dos doentes crônicos, o número de indivíduos que se infectam anualmente é consideravelmente superior ao número de pessoas tratadas e curadas nestas mesmas regiões, no mesmo período. Dados publicados pelo Ministério da Saúde (MS), por meio do Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais do ano de 2015, indicaram que 1,5 milhão de pessoas estariam infectadas pelo HCV no Brasil [4].

Com relação aos tipos virais, o genótipo 1, que compreende 46,2% de todos os casos, é o mais prevalente no mundo, o genótipo 3 é o segundo mais prevalente (30,1%), os genótipos 2, 4 e 6 são responsáveis por 22,8% das infecções e menos de 1% dos indivíduos infectados têm o genótipo 5 [5].

Em geral, a evolução da HCC é assintomática ou ocorrem sinais e sintomas inespecíficos durante anos ou décadas e as condições clínicas evidentemente relacionadas ao comprometimento do fígado só são observadas em estágios avançados da fibrose hepática [6]. A cirrose hepática (CH) é o grau mais avançado de fibrose e está relacionada a outras complicações, como, hipertensão portal, ascite, varizes esofágicas, esplenomegalia, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). A tabela 1 descreve a escala METAVIR, proposta para o estadiamento da HCC, de acordo com a atividade inflamatória e a fibrose hepáticas [7].

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 [8].

A infecção crônica pelo HCV é responsável por aproximadamente 25,0% dos casos de CHC no mundo [9] e o tratamento de escolha para a doença hepática em estágio final é o transplante de fígado [10]. No Brasil, cada transplante hepático, procedimento de alta complexidade, tem um custo médico direto (serviços hospitalares e profissionais) ao Sistema Único de Saúde (SUS) de cerca de R\$69.000,00 [11].

A resposta virológica sustentada (RVS), que representa a cura virológica e que é entendida como a não detecção do vírus 12 ou 24 semanas após o tratamento, reduz a incidência de complicações e o custo com o manejo destas, além de impactar positivamente na qualidade de vida do paciente tratado com sucesso [10, 12]. A efetividade do tratamento farmacológico da HCC aumentou drasticamente com a evolução do mesmo, desde o início da década de 1990 até a oferta dos novos fármacos de ação direta (FAD) cujo uso é atualmente recomendado pelos principais *guidelines* internacionais e pelo protocolo clínico brasileiro [10, 12, 13].

As taxas de RVS de pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV tratados com interferon convencional (INF) em monoterapia, primeira terapia medicamentosa disponibilizada ao tratamento da HCC, não superavam 20,0%. Em 1998, a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o uso da ribavirina (RBV) que, associada ao INF, aumentou as taxas de cura virológica relacionadas ao genótipo 1 para valores que, em geral, variavam de 30,0 a 40,0%.

O desenvolvimento do INF peguilado (Peg-INF), também no final da década de 1990, por meio de alterações na estrutura molecular do INF convencional, permitiu a indicação de esquemas duplos mais seguros e de posologia mais simples. A utilização do regime composto por RBV e Peg-INF alfa-2a ou Peg-INF alfa-2b, tratamento padrão da HCC durante toda a década de 2000, relaciona-se a uma efetividade de 40,0 a 50,0%, portanto, discretamente superior àquela encontrada com RBV e INF convencional [14, 15]. O INF age modulando a resposta imunológica ao promover, entre outros efeitos, uma potencialização da ação de linfócitos. A RBV, fármaco originalmente planejado e desenvolvido para o tratamento de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), não apresenta um mecanismo de ação contra o HCV completamente elucidado [15, 16]. Além das insatisfatórias taxas de efetividade relacionadas às terapias duplas citadas, a prescrição destas associa-se a ocorrência de importantes reações adversas, como, eventos hematológicos, neuropsiquiátricos, distúrbios da tireoide e sintomas *flu-like* [17].

Licenciados para o tratamento da HCC pelo FDA em 2011 e registrados no Brasil no mesmo ano, os inibidores da protease (IP) de primeira geração boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR) representaram a primeira possibilidade de terapia direta contra o HCV. Ambos atuam inibindo a protease viral NS3/4A e, conseqüentemente, a replicação viral.

Ensaio clínico prévio à comercialização mostraram taxas de RVS de aproximadamente 70,0%, o que indicava um promissor aumento da chance de cura em relação à terapia dupla com Peg-INF e RBV [18]. Em 2013, TVR e BOC, indicados para pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV em associação com RBV e Peg-INF, foram incorporados ao SUS. Pelo perfil de segurança desfavorável, elevado custo e pelas taxas de RVS, sob condições de vida real, inferiores às observadas nos estudos pré-comercialização, TVR e BOC foram retirados das diretrizes brasileiras dois anos após sua incorporação [19]. Considerando somente custos diretos relacionados à aquisição dos fármacos, a oferta das terapias triplas com BOC e TVR representou um custo para o SUS, por tratamento de 48 semanas, de cerca de R\$60.000,00 e R\$52.000,00, respectivamente [20, 21, 22].

Os FAD sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) e simeprevir (SMV) que, assim como TVR e BOC, agem inibindo proteínas e enzimas não estruturais essenciais para a replicação do HCV, foram aprovados para o tratamento da HCC em 2014 pelo *FDA*. SOF e DCV possuem ação pangenotípica, enquanto que o SMV é formalmente indicado a indivíduos com infecção crônica pelos genótipos 1 ou 4 [10].

Em 2015, o MS publicou um novo protocolo clínico que permitiu, no âmbito do sistema público de saúde, a prescrição e o uso de esquemas farmacológicos envolvendo estes três fármacos em substituição aos IP de primeira geração. DCV, SMV e SOF propiciam possibilidades de esquemas associados ou não à RBV, a depender da história e da condição clínica do paciente. Todas as combinações de medicamentos recomendadas ao genótipo 1 são livres de Peg-INF [19]. Estudos, que analisaram efetividade e segurança de SOF associado a DCV ou a SMV, evidenciaram taxas de RVS superiores a 90,0% e incidências de eventos adversos significativamente inferiores em relação às terapias farmacológicas previamente disponibilizadas [10, 12, 13]. Dados de aquisições realizadas pelo MS no ano de 2016 demonstram que os custos por tratamento da HCC, causada pelo genótipo 1, com os FAD que substituíram BOC e TVR, embora ainda elevados, foram inferiores em relação aos custos das terapias triplas com os IP de primeira geração. O esquema que exigiu do SUS o menor aporte financeiro, no ano citado, representou um custo três vezes menor em relação ao esquema com BOC [23, 24, 25].

A figura 1 resume a evolução do tratamento para a HCC e a efetividade dos esquemas farmacológicos.

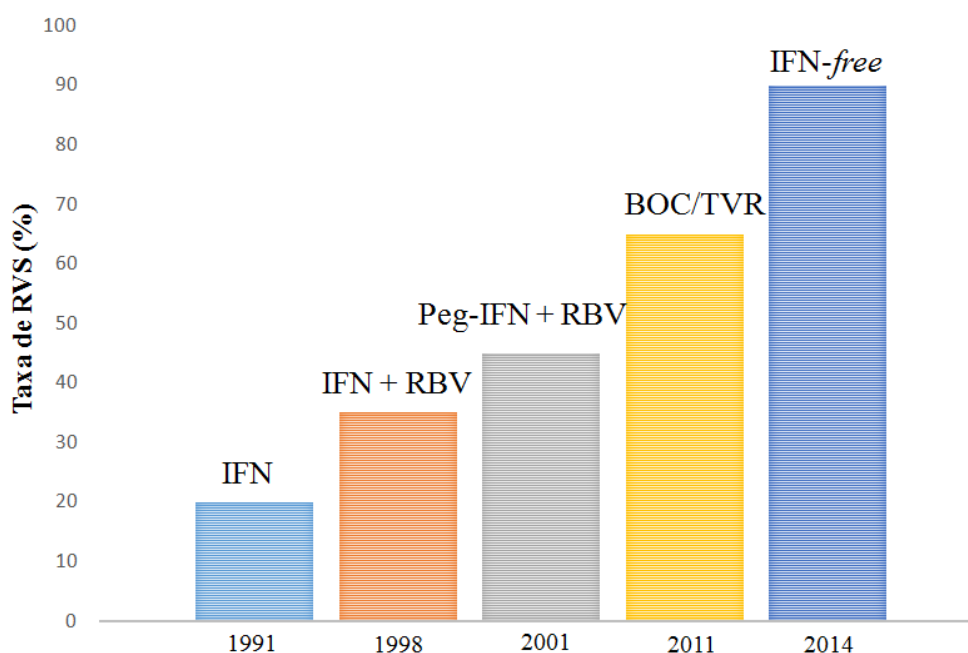


Figura 1. Taxas de RVS ao longo da evolução da terapia farmacológica. RVS: Resposta Viroológica Sustentada, IFN: Interferon, Peg-IFN: Interferon Peguilado, RBV: Ribavirina, BOC: Boceprevir, TVR: Telaprevir, INF-free: era dos novos fármacos de ação direta que permitem a indicação de esquemas de tratamento livres de interferon.

Segundo a *European Association for the Study of the Liver*, todos os pacientes com HCC devem ser considerados para o tratamento. Entretanto, refere que os indivíduos classificados, de acordo com o estadiamento da fibrose hepática, em F2, F3 ou F4, incluindo os cirróticos descompensados, pacientes com manifestação extra-hepática importante, pacientes com recorrência da infecção após transplante hepático e indivíduos que apresentam elevado risco de transmitirem o vírus devem ser priorizados [10].

Considerando a escassez de recursos do SUS, as diretrizes do MS de 2015 recomendavam a indicação de terapia farmacológica somente a pessoas cronicamente infectadas pelo HCV que apresentavam fibrose hepática avançada (F3 ou F4) ou pacientes classificados como F2, desde que o exame tenha sido realizado há mais de três anos, ou para pacientes que apresentavam determinadas condições clínicas concomitantes à HCC, como, coinfeção pelo HIV, doença renal

crônica e determinadas manifestações extra-hepáticas, como, a crioglobulinemia. Nestes casos, a terapia medicamentosa poderia ser prescrita, independentemente do grau de fibrose hepática [19].

No segundo semestre de 2017, o MS publicou um novo protocolo com indicações de tratamento mais compatíveis com os *guidelines* internacionais. Ao contrário do documento de 2015, o novo protocolo brasileiro preconiza a prescrição de esquemas farmacológicos a indivíduos com HCC causada pelos genótipos 5 ou 6 do HCV, permite que pacientes classificados como F2, com base em exame de qualquer data, sejam tratados e que o tratamento de pacientes cirróticos, que têm o genótipo 3, tenha duração de 24 semanas o que aumenta a chance de cura virológica destes (de acordo com o protocolo de 2015, todos os indivíduos que apresentavam o genótipo 3 só poderiam ser tratados por 12 semanas). As diretrizes de 2017 preconizam ainda o uso do regime terapêutico formado

pelos FAD veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de doentes crônicos acometidos pelo genótipo 1 do HCV. A inclusão destes fármacos não implicou na retirada de DCV, SOF ou SMV, permitindo, assim, a ampliação do arsenal terapêutico. De forma similar ao estabelecido em 2015, mantém-se a recomendação de tratamento, independentemente do estadiamento do dano hepático, se diagnosticadas determinadas condições clínicas concomitantes, como, coinfeção pelo HIV e/ou vírus da hepatite B, crioglobulinemia, pós-transplante de fígado ou outros órgãos sólidos, insuficiência renal crônica, doenças hematológicas malignas, entre outras [12].

Conforme mencionado, as novas opções de tratamento farmacológico atualmente disponíveis e recomendadas são mais efetivas e mais seguras em relação ao que havia disponível até o início da presente década. Por outro lado, ainda há importantes desafios relacionados à hepatite C. O primeiro destes desafios é diagnosticar aqueles pacientes que têm HCC e que desconhecem sua condição. Embora não existam dados absolutamente confiáveis, estima-se que, em países de baixa e média renda, menos de 5% dos indivíduos infectados pelo HCV conheçam seu *status* sorológico, o que estaria relacionado à falta de informação sobre a doença e de acesso a instituições de saúde que realizam exames que confirmam o diagnóstico [2]. As características inerentes à evolução clínica da HCC são outro fator que limita o diagnóstico precoce.

Sabe-se que o tratamento em estágios menos avançados de fibrose hepática é mais efetivo, ou seja, a chance de cura é maior se não há complicações, como, por exemplo, a CH. Nesse sentido, outro desafio é ampliar o acesso à terapia farmacológica para todos os pacientes, independentemente do grau de comprometimento hepático. A RVS reduz o risco de evolução para complicações e diminui a transmissão do HCV [10, 12, 13]. No Brasil, uma possível disponibilização da terapia medicamentosa para todos os indivíduos com

HCC, por meio do SUS, está relacionada à negociação para aquisição dos fármacos por preços mais acessíveis.

Além das questões que envolvem o diagnóstico e o tratamento, de acordo com a OMS, a hepatite C poderia deixar de ser uma ameaça à saúde pública até 2030, se adotadas medidas públicas efetivas de prevenção [3]. O controle da disseminação de doenças infecciosas pode ser alcançado por meio de programas de imunização em massa, dessa forma, o investimento em pesquisas que resultem no desenvolvimento de uma vacina se estabelece como um desafio adicional e como uma estratégia para redução da incidência da hepatite C e de suas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244(4902): 359-62.
2. World Health Organization (WHO). Global report on access to hepatitis C treatment: Focus on overcoming barriers [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [Citado 25 jul. 2017]. 68p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250625/1/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf?ua=1>.
3. World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report, 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [Citado 31 jul. 2017]. 83p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 25p.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1): 77-87.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 61(Suppl 1): S58-68.
7. 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. *Ann pathol*. 1993; 13(4): 260-5.
8. Gaggini MC, Navarro RS, Stefanini AR, Sano RS, Silveira L Jr. Correlation between METAVIR scores and Raman spectroscopy in liver lesions induced by hepatitis C virus: a preliminary study. *Lasers in medical science*. 2015; 30(4): 1347-55.
9. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, et al. Molecular Tracing of the Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. *Gastroenterology*. 2006; 130(3): 703-14.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66(1): 153-94.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Tabela Unificada DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2017 [Citado 08 ago. 2017]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 138p.
13. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Hepatitis C Guidance: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62(3): 932-54.
14. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017; 10: 39-52.
15. Carter W, Connelly S, Struble K. Reinventing HCV Treatment: Past and Future Perspectives. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(3): 287-96.
16. Micromedex®. Truven Health Analytics [Internet]. 2017 [Citado 15 ago 2017]. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>.
17. Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Štimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2):CD005441.

18. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 101p.
20. Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF) 2015 mar 03; Seção 3 [Internet]. [Citado 26 ago. 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=86&data=03/03/2015>.
21. Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder executivo, Brasília (DF), 2015 jul 03; Seção 3 [Internet]. [Citado 26 ago. 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=112&data=03/07/2015>.
22. Mattana ABB. Efetividade e segurança dos inibidores de protease para o tratamento da Hepatite C [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Hepatologia; 2016.
23. Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF) 2016 jul 28; Seção 3 [Internet]. [Citado 28 ago. 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=83&data=28/07/2016>.
24. Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF) 2016 ago 23; Seção 3 [Internet]. [Citado 28 ago. 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=94&data=23/08/2016>.
25. Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF) 2016 jul 29; Seção 3 [Internet]. [Citado 28 ago. 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=88&data=29/07/2016>.