

## O que há de novo?

# Novos antivirais para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica

Hepatite C é uma doença que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C (VHC), cuja transmissão ocorre principalmente por contato com sangue de pessoa infectada, em especial entre usuários de drogas injetáveis<sup>1</sup>. A doença é uma das principais indicações para transplante de fígado, no mundo ocidental<sup>2,3</sup>. Se não houver tratamento, a infecção torna-se crônica em 60% a 85% dos casos. Pode ainda evoluir para cirrose hepática em 20% dos pacientes, e para carcinoma hepatocelular em 1% a 5% deles<sup>1</sup>.

Estima-se em aproximadamente 130 a 150 milhões o número de pessoas com hepatite C crônica (HCC) no mundo<sup>2,3</sup>. No Brasil, há cerca de 2 a 3 milhões de infectados, sendo que a maioria não foi ainda diagnosticada<sup>4</sup>.

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sinais e sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem detecção. Em geral, o diagnóstico específico ocorre após teste sorológico de rotina ou por ocasião de doação de sangue<sup>1</sup>.

Antes de iniciar o tratamento, recomenda-se identificar o genótipo do VHC (teste de genotipagem) e mensurar a carga viral<sup>2,5</sup>. A genotipagem complementa a avaliação clínico-laboratorial na definição da estratégia de tratamento<sup>1</sup>.

O principal objetivo do tratamento da HCC é prevenir morte por cirrose e/ou carcinoma hepatocelular<sup>4</sup>. Usualmente, a eficácia do tratamento contra HCC é avaliada a partir do desfecho Resposta Viroológica Sustentada (RVS)<sup>1,4</sup>, definido como redução da concentração sérica de RNA do VHC, para níveis indetectáveis, pelo método de reação em cadeia de polimerase (PCR), no prazo de 12 a 24 semanas após o término da terapia. O alcance da RVS diminui a chance de evolução para cirrose, insuficiência hepática, transplante de fígado e carcinoma hepatocelular<sup>4</sup>.

O alcance de RVS em 24 semanas após o término do tratamento pode ser considerado padrão ouro para prever cura, especialmente em esquemas com alfafepeginterferona. Recomendações mais recentes consideram RVS a partir de 12 semanas como padrão, principalmente em esquemas sem alfafepeginterferona<sup>1,4,6</sup>.

A probabilidade de alcançar RVS é maior quanto mais baixa for a carga viral inicial e menor o grau de fibrose, independentemente do genótipo. O prognóstico também está relacionado à intensidade da fibrose<sup>1,3</sup>. Os fatores preditores de má resposta ao tratamento antiviral são: carga viral basal superior a 800.000 UI/mL, presença de fibrose avançada, resistência insulínica e sobrepeso (IMC > 25)<sup>4</sup>.

O tratamento antiviral inespecífico com alfapeginterferona + ribavirina (terapia dupla), durante 48 semanas, produz RVS em até 50% dos pacientes com HVC genótipo 1 virgens de tratamento<sup>2,3,7</sup>. A adição de inibidor da protease viral NS3/4a a esta combinação (boceprevir por 24 a 44 semanas ou telaprevir por 12 semanas) aumenta o índice de RVS em cerca de 30% em termos absolutos, mas também aumenta os efeitos adversos, incluindo transtornos hematológicos e cutâneos graves<sup>7</sup>.

Segundo evidências disponíveis, em infecção pelo genótipo 1, o uso de associações entre sofosbuvir e simeprevir ou daclatasvir produzem índice de RVS de 95% a 100%<sup>8</sup>.

Em pacientes infectados pelo genótipo 2, o uso da associação sofosbuvir + ribavirina, por 12 semanas, resultou em taxas de RVS de 90% a 97% entre os sem cirrose e de 80% a 88% naqueles com cirrose. Na infecção pelo genótipo 3, o uso da associação daclatasvir + sofosbuvir, por 12 semanas, produziu índices de RVS maiores que 90% em pacientes virgens de tratamento e 86% em indivíduos previamente tratados, não cirróticos. Entre aqueles com cirrose, o uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas apresentou taxas de resposta de 92% e 60% para os virgens de tratamento e previamente tratados, respectivamente<sup>8</sup>.

Revisão narrativa independente<sup>7</sup>, que analisou as evidências contemporâneas relativas à eficácia e segurança dos novos antivirais, concluiu que a terapia combinada de alfapeginterferona + ribavirina + sofosbuvir é uma opção razoável para adultos que requeiram tratamento para infecção por VHC genótipo 1, a depender do estado clínico ou do risco de progressão, mas recomenda monito-

ramento dos efeitos adversos. A combinação sofosbuvir + ribavirina é uma alternativa quando a alfapeginterferona ocasionar efeitos adversos inaceitáveis ou não puder ser empregada, e quando a progressão da doença requerer mudança de tratamento<sup>7</sup>.

Em pacientes infectados com VHC genótipos 2 ou 3, a associação sofosbuvir + ribavirina não é mais efetiva que alfapeginterferona + ribavirina, mas pode ocasionar menos efeitos adversos. Porém, ainda não está claro se o uso de sofosbuvir reduz a duração do tratamento e se é efetivo para pacientes infectados com VHC genótipos 4, 5 e 6<sup>7</sup>.

Em pacientes com genótipo 1 do VHC que não tenham respondido à terapia inicial com alfapeginterferona + ribavirina, a adição de simeprevir a um novo curso da mesma associação foi quase tão efetiva quanto a adição de boceprevir ou telaprevir<sup>7</sup>.

Em 2013, o boceprevir e o telaprevir foram incluídos no protocolo de tratamento da hepatite C do Ministério da Saúde do Brasil, para pacientes infectados com o genótipo 1 e com fibrose avançada ou cirrose hepática<sup>1</sup>. Os novos antivirais (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) foram introduzidos em 2015 no mesmo protocolo, em substituição a boceprevir e telaprevir. Segundo o Ministério da Saúde, as alterações foram atribuídas a questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade do tratamento<sup>1</sup>.

Todavia, salienta-se que os estudos que avaliaram eficácia e segurança dos novos antivirais apresentam importantes limitações metodológicas, tais como ausência de cegamento, ausência de grupo controle, curto prazo de seguimen-

to após tratamento (12 semanas para a maioria deles) e uso de placebo como controle<sup>7,8</sup>. Dessa forma, espera-se que sejam realizados estudos com melhor desenho metodológico (menor risco de viés), com seguimento mais longo e que avaliem a redução de incidência de desfechos de maior relevância clínica, tais como cirrose hepática, transplante hepático e mortalidade, para se estabelecer a segurança e a efetividade dos novos antivirais.

### Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/PCDT-FINAL-HEPATITE-C-FINAL-01.pdf>
2. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164, July 2012 updated in July 2015. [citado em 16 Jul 2012] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
3. Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Boceprevir: Informe de Evaluación N°19, Marzo 2012. [acesso em 17 Jul 2012]; Disponível em: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime\\_ambito\\_hospitalario/es\\_cevime/adjuntos/boceprevir\\_informe.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/boceprevir_informe.pdf)
4. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre hepatite C crônica. 2014. Disponível em: <http://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf>
5. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
6. American Association for the Study of Liver Diseases. Practice guidance: Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology 2015. DOI 10.1002/hep.27950.
7. Sofosbuvir (Sovaldi): Active against hepatitis C virus, but evaluation is incomplete. Prescrire International January 2015; 24(156): 5-10.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, abril 2015. [acesso em 4 Set 2015]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Antivirais\\_HCV\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antivirais_HCV_CP.pdf)