



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES

CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**PROGNÓSTICO COMPARATIVO MEDICAMENTOSO DO PROTOCOLO
CLÍNICO NOVO VS O CLÁSSICO EM PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA NO MUNICÍPIO DE VENÂNCIO AIRES-RS**

Maquéli Andressa Streich dos Santos

Lajeado, junho de 2017

Maquéli Andressa Streich dos Santos

**PROGNÓSTICO COMPARATIVO MEDICAMENTOSO DO PROTOCOLO
CLÍNICO NOVO VS O CLÁSSICO EM PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA NO MUNICÍPIO DE VENÂNCIO AIRES - RS**

Artigo original apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário UNIVATES, para viabilização do Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Vanderlei Biolchi

Lajeado, junho de 2017

PROGNÓSTICO COMPARATIVO MEDICAMENTOSO DO PROTOCOLO CLÍNICO NOVO VS O CLÁSSICO EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA NO MUNICÍPIO DE VENÂNCIO AIRES - RS

Maquéli Andressa Streich dos Santos ¹; Vanderlei BIolchi ¹

¹ Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Centro Universitário UNIVATES, Avelino Tallini 171, Bairro Universitário, 95900-000, Lajeado, RS, Brasil.

Correspondência

Centro Universitário UNIVATES, Avelino Tallini 171, Bairro Universitário, 95900-000, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: mastreich@universo.univates.br

Conflito de interesses

Não houve conflito de interesses.

Resumo:

Introdução: As hepatites virais são doenças hepáticas que acometem uma parcela significativa da população, podendo ser de forma aguda ou crônica. A hepatite C (HC) é considerada um problema de saúde pública a nível mundial, estimando-se que 3% da população seja portadora do vírus da hepatite C. A progressão para forma crônica da doença ocorre em 60% a 85% dos indivíduos infectados, podendo ainda evoluir para cirrose ou hepatocarcinoma celular. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções é uma forma de padronizar o manejo de portadores atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde o diagnóstico até o desfecho do tratamento. O arsenal terapêutico recomendado pelo protocolo clássico possuía certas desvantagens, devido à via de administração subcutânea além da ingestão de vários comprimidos por dia, além da incidência de reações adversas aos medicamentos. O novo protocolo acrescenta ao arsenal terapêutico novos fármacos, com maior efetividade, segurança e custo-efetivos. **Objetivos:** O presente estudo avaliou o prognóstico dos pacientes submetidos ao novo protocolo por meio de biomarcadores utilizados no monitoramento da terapia (perfil hepático, carga viral e biopsia), comparando com o perfil de portadores submetidos ao protocolo clássico. Os dados foram coletados de prontuários de pacientes atendidos pelo Centro de Atendimento de Doenças Infecciosas (CADI). **Metodologia:** Foi realizada a análise de biomarcadores registrados em prontuários de pacientes portadores de HC submetidos aos PCDT clássico e novo no período de setembro de 2009 à março de 2017. Foi avaliado a aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), a carga viral obtida pelo PCR em tempo real e o escore METAVIR obtido via elastografia hepática. Os dados foram tabuados e analisados pelo SPSS versão 20.0. **Resultados e discussão:** Houve a redução das transaminases hepáticas AST, ALT e a carga viral nos casos submetidos aos protocolos clássico e novo que

atingiram a resposta virológica sustentada. Em contrapartida no grupo de portadores submetidos ao protocolo clássico, que não obteve o clareamento viral, não foi observada a diminuição dos biomarcadores. O tratamento com as drogas de ação antiviral direta foi mais eficaz entre pacientes cirróticos no grupo respondedor ao protocolo novo em relação ao clássico. A frequência de cura também foi maior ao compararmos os genótipos 1 e 2 dos portadores dos grupos respondedores ao protocolo clássico e novo. **Conclusão:** O protocolo novo possui maiores benefícios para o tratamento da hepatite C crônica devido a maior frequência de cura em portadores cirróticos e não-cirróticos e dos genótipos 1 e 2, além de possibilitar um tempo de administração menor e utilizar a via oral.

Palavras-chave: hepatite C crônica, biomarcadores, drogas de ação antiviral direta, tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A hepatite C (HC) é uma doença infecciosa transmitida pela via parenteral, cujo agente etiológico é o vírus da hepatite C (VHC) pertencente à família *Flaviviridae*. Quanto à sua morfologia, possui diâmetro entre 45 e 65 nanômetros, trata-se de um vírus envelopado por uma bicamada lipídica e nucleocapsídeo complexo, no qual está contida uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), que origina o RNA mensageiro (1).

A infecção atinge aproximadamente 177,5 milhões de indivíduos no mundo. Dos seis genótipos existentes a maioria dos casos notificados globalmente pertencem ao genótipo 1, somando 83.4 milhões de portadores e prevalece nas Américas, Europa e Austrália, enquanto que o genótipo 3 é o segundo mais comum, com 54.3 milhões de notificações (2,3). É a hepatite viral com maior incidência de óbitos no período de 1999 a 2010, onde foram registrados 14.873 casos de mortalidade no mesmo período (4). Entre 2004 e 2014 as regiões Sudeste e Sul lideraram o ranking de casos notificados de HC, sendo responsáveis por 86% das notificações (5)

A infecção aguda pelo VHC assintomática possui um potencial maior de evoluir para a forma crônica da doença, que prevalece em aproximadamente 75 a 85% dos casos (1). Devido a esse quadro, a HC somente é detectada em sua fase crônica, na qual o anti-HCV reagente permanece detectável por mais de seis meses no ensaio imunoenzimático e confirmada pela detecção do HCV RNA utilizando a técnica molecular da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR), que possui alta sensibilidade (6,7).

O objetivo do tratamento da HC crônica é erradicar o vírus, proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes, reduzir sua transmissão e impedir a progressão da

infecção à cirrose hepática, hepatocarcinoma celular e ao óbito (7). O clareamento viral é obtido quando os níveis de HCV RNA permanecem indetectáveis de três a seis meses após o fim da terapia antiviral, caracterizando a resposta virológica sustentada (RVS) (2).

O arsenal terapêutico do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) clássico consiste na administração de imunomoduladores, interferon-alfa (IFN-alfa) convencional na dose de 3 milhões de unidades (UI) três vezes por semana, podendo durar até um ano e do interferon-peguilado (Peg-IFN) alfa 2a ou 2b, ambos via subcutânea, com a ribavirina (RBV), o que potencializava a eficácia (3,7,8).

O monofosfato de RBV é um análogo da guanosina, com um espectro de atividade contra os vírus de DNA e RNA, é fosforilado pela enzima adenosina kinase a forma trifosfato causando inibição e uma RNA polimerase viral específica, deteriorando o RNA mensageiro e a síntese de ácidos nucleicos (9). Também interfere na síntese de GTP e consequentemente de ácidos nucleicos através da inibição da iosina-5'-fosfato desidrogenase (10).

A combinação de administração via subcutânea combinada com a ingestão de vários comprimidos por dia, o baixo índice de cura, o tempo prolongado de tratamento e muitos efeitos adversos acabou prejudicando a qualidade de vida dos portadores (7).

O protocolo novo descontinua o uso de fármacos da primeira geração de ação antiviral direta, boceprevir (BOC) e telaprevir (TEL), garantindo-os para pacientes em uso destes conforme estabelecido no protocolo anterior. Inserem-se ao arsenal terapêutico do SUS os medicamentos sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) e simeprevir (SIM) (7).

Esses medicamentos são conhecidos como drogas de ação antiviral direta, e tem comprovadas melhor eficácia e tolerância no tratamento do VHC, além de possibilitarem

um regime terapêutico mais curto quando comparados aos baseados em interferon, além disso, sua administração dá-se pela via oral (VO) (11).

O DCV é um inibidor da proteína não-estrutural NS5A altamente seletivo que impede a replicação do VHC com ação sobre todos seus genótipos. É administrado por via oral com uma única dose diária e ativo em baixas concentrações (12, 13).

O SIM é um inibidor da protease NS3/4^a, de segunda geração, uma das proteínas não-estruturais essencial a replicação do agente viral. Os fármacos TEL e BOC também apresentam o mesmo mecanismo de ação, entretanto pertencem à primeira geração de inibidores de protease (2). O SOF é um análogo nucleotídeo, inibidor a polimerase NS5B. Ligando-se a esta RNA polimerase gera consequentemente o termino prematuro da cadeia (12).

O objetivo do presente trabalho é traçar um perfil do prognóstico dos pacientes portadores de hepatite C crônica submetidos aos novos tratamentos fornecidos pelo SUS de acordo com PCDT, observando se houve maior eficácia em relação aos esquemas terapêuticos utilizados anteriormente.

2. METODOLOGIA:

O estudo foi realizado por meio de análise de biomarcadores registrados em prontuários de portadores da HC que foram submetidos ao PCDT clássico e ao PCDT novo.

Foi avaliado os prontuários de portadores do VHC tratados no município de Venâncio Aires, no Centro de Atendimento a Doenças Infecciosas (CADI) pelo SUS, do

período de setembro de 2009 à março de 2017. Foi incluído portadores do VHC maiores de 18 anos que tenham monoinfecção viral pelo VHC, que administraram os arsenais terapêuticos pelos PCDT clássico ou novo.

2.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO:

A população de estudo foi dividida em dois grupos de portadores de VHC, classificada em submetidos ao PCDT clássico e ao PCDT novo. Em ambos os grupos foi incluído portadores de HC crônica experimentados, virgens de tratamento, com presença de fibrose e cirrose hepática, que tenham utilizado os arsenais terapêuticos preconizados pelos protocolos de setembro de 2009 até o mês de abril de 2017.

Dentro do grupo de portadores de HC submetidos ao PCDT clássico foi registrado um total de 27 prontuários que administraram o tratamento entre setembro de 2009 a janeiro de 2016. No grupo de portadores que utilizaram o PCDT novo foi analisado um total de 15 prontuários no período de fevereiro de 2016 até abril de 2017.

Os dados coletados foram obrigatoriamente de prontuários de portadores de monoinfecção pelo VHC e maiores de 18 anos. Dentro dos grupos os dados da população foram ainda classificados em categorias conforme o genótipo e de acordo com o escore METAVIR para avaliação de dano hepático obtido pela técnica de elastografia hepática, através da qual o avanço da fibrose hepática é verificado através do escore da escala METAVIR, onde F1 indica fibrose inicial, F2 intermediária, F3 avançada e F4 cirrose (15).

2.4 AMOSTRA:

Os biomarcadores coletados de prontuários foram as transaminases hepáticas, a carga viral, a genotipagem e o escore METAVIR

Foram analisados laudos com resultados dos biomarcadores do período anterior mais próximo ao início do tratamento e do período mais próximo ao fim do tratamento para atestar a cura, sendo possível realizar a comparação do prognóstico de antes e depois do tratamento.

As transaminases hepáticas analisadas nesse estudo foram alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A carga viral, determinada pela técnica do PCR em tempo real foi considerado um limite de detecção de 25 UI/ml até 100.000.000 UI/mL.

Para avaliação da lesão hepática, com finalidade de detectar fibrose ou cirrose hepática, foram usados dados obtidos pela técnica de elastografia hepática expressos pelo escore METAVIR.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os dados foram tabuados e analisados usando o software SPSS 20.0 obtendo o resultado de uma análise estatística descritiva. Para os dados com distribuição não normal, foi utilizado o teste de Kruskal Wallis seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn. Foi dado como significativo para um $P \leq 0,05$.

2.6 ASPECTOS ÉTICOS:

O trabalho obteve aprovação do Secretário de Saúde do município de Venâncio Aires – RS e do Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da UNIVATES com número de aprovação 59041516. O trabalho foi autorizado pela coordenadora do CADI onde foi feita a coleta de dados para o estudo.

Os dados foram mantidos sob sigilo absoluto, não sendo revelados dados pessoais dos pacientes. A pesquisadora ainda assegura seu uso somente para publicações científicas, destruindo-os após o período de 5 anos.

3. RESULTADOS:

O grupo com maior frequência de casos registrados foi o de portadores submetidos ao PCDT clássico, sendo os respondedores responsáveis pela maior parte, 44,2% dos casos estudados, e de não-respondedores foi de 20,9%, conforme a tabela 1. O grupo que foi submetido ao PCDT novo apresentou três categorias, a de respondedores, não-respondedores e que ainda estão em tratamento, com frequências de 18,6%, 2,3% e 14,0%, respectivamente, conforme o gráfico 1.

Dos resultados obtidos, foi registrado um total de 27 prontuários de portadores de HCV submetidos ao PCDT clássico que iniciaram o tratamento entre setembro de 2009 a janeiro de 2016. A frequência de cura nesse grupo foi de 70,38 %, enquanto que a taxa de não respondedores ao arsenal terapêutico foi de 29,62 % e de abandono foi de 3,70%. Até o final da coleta dos dados 37,5 % (n=3) dos portadores que não atingiram a cura tiveram acesso ao novo regime terapêutico.

Dentro do grupo de portadores do HCV submetidos ao PCDT novo foram analisados 15 prontuários, sendo registrado que o começo da administração do tratamento foi do período de fevereiro de 2016 ao mês de março de 2017, dos quais 40% dos portadores ainda seguem em tratamento. A análise dos dados ainda mostrou que 73,33 % da população nunca havia administrado nenhuma forma de tratamento para a HC, enquanto que 26,67% (n=4) da população é de portadores experimentados, sendo que não foi obtido o resultado do PCDT clássico de 1 caso.

Dos resultados obtidos, foi encontrado uma frequência de cura em 88,89% dos casos que concluíram o tratamento com o novo arsenal terapêutico até o final da coleta dos dados. Em contrapartida o clareamento viral não foi alcançado em 11,11% dos casos.

A análise da carga viral dos grupos respondedores aos PCDT clássico e novo foi zerada, enquanto que não houve a cura no grupo dos portadores não respondedores ao PCDT clássico, conforme o gráfico 1.

Foi verificado que o grupo dos portadores respondedores ao PCDT clássico obteve um resultado estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$) para os biomarcadores AST, ALT e carga viral ao comparamos antes e após o término do tratamento, onde $p < 0,001$ respectivamente. Esse resultado indica que houve eficácia do arsenal terapêutico empregado. Dos pacientes submetidos ao PCDT novo, que atingiram a cura, verificamos uma redução para os biomarcadores antes e após o tratamento ($p=0,043$ para a AST e $p=0,018$ para ALT e carga viral), conforme o gráfico 1. Nossos regimes terapêuticos mais frequentes no grupo de portadores respondedores ao PCDT clássico (Grupo 1) foram de Peg-IFN α 2A com RBV por 48 semanas e a terapia tripla administrando Peg-IFN α 2A e RBV por 48 semanas com TEL 12 semanas, com 42,10 % e 26,31 %, respectivamente. (8) (Tabela 2).

Foi analisado em duplicata um caso que foi submetido ao PCDT clássico e não atingiu a RVS, onde primeiramente administrou um regime terapêutico com Peg-IFN α 2A com RBV por 48 semanas e posteriormente administrou a terapia tripla com Peg-IFN α 2A com RBV por 48 semanas e BOC por 12 semanas, não obtendo o clareamento viral. O caso foi submetido ao PCDT novo usando um regime terapêutico com RBV, DCV e SOF por 12 semanas, o qual seguia em tratamento até o final da coleta de dados.

Um caso submetido ao regime terapêutico utilizando Peg-IFN α 2A com RBV por 48 semanas da categoria de não respondedores ao PCDT clássico, abandonou o tratamento devido à incidência de reações adversas como depressão e idealização suicida. O mesmo

foi submetido ao novo arsenal terapêutico com SOF e DCV por 12 semanas, onde obteve a RVS.

No grupo de portadores submetidos ao PCDT novo respondedores um dos regimes terapêuticos mais frequentes foi a combinação de SOF e SIM por 12 semanas, sendo 100% a frequência do genótipo 1 e de não cirróticos. Um caso portador de fibrose hepática avançada que utilizou esse regime terapêutico havia sido submetido ao PCDT clássico, entretanto não o aderiu (Tabela 2). Somente um caso que administrou SOF e DCV por 12 semanas era experimentado do PCDT clássico e atingiu o clareamento viral ao ser submetido ao PCDT novo.

Foi observado também que todos os regimes terapêuticos utilizados pelos portadores submetidos ao PCDT novo foram administrados pela VO e tiveram duração de 12 semanas, mais curto em relação ao PCDT clássico que durou 24, 48 ou 72 semanas (Tabela 2).

3.2 ANÁLISE DE FREQUÊNCIA DO ESCORE METAVIR

Ao analisamos o escore METAVIR do grupo não respondedor ao PCDT clássico (Grupo 2) foi verificado que 50%, 37,5% e 12,5% eram portadores de fibrose intermediária, avançada e cirrose, respectivamente. Verificamos que houve maior frequência de clareamento viral entre os portadores cirróticos e com fibrose hepática avançada submetidos ao PCDT novo em relação ao clássico. Observamos um caso era portador de cirrose hepática e obteve o clareamento viral pelo tratamento com SOF e RBV por 12 semanas, sem tratamento prévio para HC (Tabela .

3.3 ANÁLISE DE FREQUÊNCIA DO GENÓTIPO

No grupo que foi submetido ao PCDT clássico e não atingiu o clareamento viral, o genótipo 1 predominou em 88,89% dos casos, seguido pelo genótipo 3 em 11,11% dos registros. (Tabela 4).

Ao analisarmos os genótipos da população que administrou o tratamento do PCDT clássico, o genótipo 1 foi predominante em 68,43% da categoria que manteve RVS, seguido pelo genótipo 3 em 15,78% dos casos e pelo genótipo 2 frequente em 10,52% dos registros. Um caso ainda era portador concomitantemente dos genótipos 3 e 4, uma frequência de 5,27% (Tabela 4).

O genótipo 1 prevaleceu em 87,5%% dos casos que atingiram a RVS em portadores que receberam o PCDT novo e o genótipo 3 foi predominante no único caso que não atingiu a cura esperada. Foi observado no presente estudo que a frequência de portadores que atingiram a RVS e o clareamento viral foi mais frequente no genótipo 1 (68,43%) do que em relação aos genótipos 2 e 3 (10,52% e 15,78%) (Tabela 4).

4. DISCUSSÃO

A primeira geração de inibidores da protease NS3/4A BOC e TEL, utilizados em uma terapia tripla com as interferonas e RBV, melhoraram os resultados no tratamento da HC em de 40% para 64% e 75%, entretanto esses resultados permaneceram limitados ao genótipo 1 e seu uso foi associado com efeitos adversos frequentes e a necessidade da ingestão de comprimidos com refeições gordurosas a cada 8 horas (2). A carga viral inicial alta, fibrose hepática avançada, cirrose e o genótipo 1, são fatores ligados à doença que é preveem uma baixa chance de obter RVS (8). Ao decorrer do tratamento foi observado

uma diminuição dos níveis de ALT de 76 UI/L para 30 UI/L em duas semanas que foi sustentada após o tratamento utilizando SOF e RBV conforme Curry (14).

Goodman & Gilman (10) descrevem em literatura que os interferons convencionais podem desencadear sintomas de neurotoxicidade como sonolência, confusão mental, sendo o risco de depressão maior em portadores de VHC. As interferonas-peguiladas são mais bem toleradas, com menores taxa de interrupção, além disso representam uma resposta duradoura maior, entretanto não foi o observado no caso de abandono do tratamento com o PCDT clássico.

A combinação de SOF e SIM por 12 semanas tem se mostrado efetiva no tratamento dos genótipos 1 e 4 em pacientes com ou sem cirrose hepática, conforme Burstow (2). O estudo clínico de fase 2 A1444040, demonstrou uma taxa de 100% de RVS da população de portadores de HC experimentados que administraram SOF e DCV por 24 semanas (7). A importância de monitorar os danos histológicos através do escore METAVIR é devido ao fato de que indivíduos com fibrose avançada (F3/F4), apesar de respondedores, podem manifestar complicações da doença, como o hepatocarcinoma celular, por isso o acompanhamento médico deve ser mantido.

Conforme descrito por Nakamoto et al (16) em revisão bibliográfica, no estudo ADVANCE foi observado uma frequência de cura menor de cirróticos comparados aos pacientes não-cirróticos, 62% e 78% respectivamente, utilizando terapia tripla de TEL, RBV e Peg-IFN. O estudo RESPOND-2 também comprovou menor taxa de RVS de 35% em pacientes cirróticos que administraram BOC, RBV e Peg-IFN, em contrapartida a RVS em não cirróticos foi de 77%. O estudo clínico fase 3 FISSION (17), demonstrou que portadores não cirróticos submetidos a regime terapêutico com SOF e RBV por 12 semanas obtiveram uma taxa de cura de 97%, enquanto que nos cirróticos foi 83%.

Conforme descrito por Zoulim (18) e colaboradores, o genótipo 1 é o mais resistente aos regimes terapêuticos usando as citocinas imunomoduladoras. De acordo com Zeuzem (19) e colaboradores, o genótipo 3 é o mais resistente à ação das drogas de ação antiviral direta. Também é descrito como o mais agressivo e com maior potencial de desenvolvimento de hepatocarcinoma celular do que outros genótipos. Montgomery et al (20) descreveram os genótipos 2 e 3 e Mann (20) o genótipo não 1, como mais fáceis de responder ao PCDT clássico com uso de Peg-IFN e RBV em relação ao genótipo 1.

Mello (8) descreve taxas de RVS maiores em portadores do genótipo 2 e 3 do que em portadores do genótipo 1, de 76% e 46% respectivamente, com regimes terapêuticos de Peg-IFN $\alpha 2A$ e RBV por 48 semanas. Entretanto em nosso trabalho, a frequência de RVS foi maior em portadores do genótipo 1 em relação aos genótipos 2 e 3.

Foi concluído, baseado nos resultados encontrados, que o PCDT novo possui maiores benefícios para o tratamento da HC crônica devido a maior frequência de cura em portadores cirróticos e não-cirróticos e dos genótipos 1 e 2, além de possibilitar um tempo de administração menor e utilizar a via oral. Foi observado que o genótipo 1 obteve maior frequência de cura em relação aos outros nos grupos respondedores aos PCDT clássico e novo. Um caso ainda não obteve o clareamento viral dentro do grupo submetido ao PCDT novo, portador do genótipo 3.

Foi verificado que houve redução dos biomarcadores AST e ALT dos portadores respondedores ao tratamento do PCDT clássico e do PCDT novo. No caso de portadores submetidos ao PCDT clássico não respondedores não houve redução dos biomarcadores AST, ALT e carga viral.

O tratamento da HC tem evoluído ao longo dos anos, migrando de regimes terapêuticos administrados via subcutânea várias vezes por semanas, com alta incidência

de reações adversas e baixa taxa de cura com longa duração, para regimes administrados VO durante até 24 semanas e baixa incidência de reações adversas, mais seguro e eficaz

ANEXO A

Tabelas

Tabela 1 – Análise geral da população de portadores de HC crônica submetidos ao PCDT clássico e ao PCDT novo.

Grupo	Frequência	Percentual
PCDT clássico respondedor	19	44,2
PCDT clássico não-respondedor	9	20,9
PCDT novo respondedor	8	18,6
PCDT novo não respondedor	1	2,3
PCDT novo em TTO	6	14,0
Total	43	100,0

Tabela 2 – Análise de frequência dos regimes terapêuticos utilizados pelos grupos de portadores de HC.

Regime terapêutico	Grupo				
	1	2	3	4	5
Peg-IFN α 2A+RBV 48 semanas	8 42,10 %	3 37,5%			
Peg-IFN α 2A+RBV 72 semanas	1 5,27%	1 12,5%			
PegIFN α 2A+RBV 24 semanas	3 15,78 %	1 12,5%			
PegIFN α 2A+RBV 48 semanas+TEL 12 semanas	5 26,31 %	3 37,5%			
PegIFN α 2A+RBV 72 semanas+TEL 12 semanas	1 5,27%				
PegIFN α 2A	1 5,27%				
Peg-IFN α 2A+RBV 48 semanas+BOC 12 semanas		1 12,5%			
RBV+SOF+DCV 12 semanas				1 100 %	1 16,67%
SOF+DCV 12 semanas			4 50,00%		2 33,33%
SOF+RBV 12 semanas			1 12,50%		
SOF+SIM 12 semanas			3 37,50%		2 33,33%
Peg-IFN α 2A +RBV+SOF					1 16,67%
Total	18 100%	9 100%	8 100%	1 100 %	6 100%

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; PegIFN α 2A: Interferona-peguilada alfa 2 A; RBV: Ribavirina; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir.

1: PCDT clássico não respondedores; 2: PCDT clássico respondedores; 3: PCDT novo respondedores; 4: PCDT novo respondedores.

Tabela 3 – Análise de frequência do escore METAVIR em portadores de HC.

Grupo	Escore METAVIR			
	F1	F2	F3	F4
1	2	9	6	1
	11,11%	50,00%	33,34%	5,55%
2		4	3	1
		50%	37,5%	12,5%
3		2	3	1
		28,57%	42,86%	14,28%
4			1	
			100%	

1: PCDT clássico não respondedores; 2: PCDT clássico respondedores; 3: PCDT novo respondedores; 4: PCDT novo respondedores.

F1: fibrose hepática inicial; F2: fibrose hepática intermediária; F3: fibrose hepática avançada; F4: cirrose hepática.

Tabela 4 – Análise de frequência de genótipos submetidos aos PCDT clássico e novo.

Grupo	Genótipo				
	1	2	3	4	5
A	68,43%	10,52%	15,78%		5,27%
B	88,89%		11,11%		
C	87,5%	12,5%			
D			100%		

A: PCDT clássico não respondedores; B: PCDT clássico respondedores; C: PCDT novo respondedores; D: PCDT novo respondedores.

1: genótipo 1; 2: genótipo 2; 3: genótipo 3; 4: genótipo 4; 5: genótipo 3 e 4 concomitantemente.

5. REFERÊNCIAS:

1. Manns, M. P. et al. Hepatitis C virus infection. **Nat. Ver. Dis.** Primers 3, 17006 (2017).
2. Burstow, N. J. et al. Hepatitis C treatment: where are we now?. **Internacional Journal of General Medicine**. v. 10 p. 39-52. 2017.
3. Zanaga L.P. et al. Treatment of hepatitis C virus genotype 3 infection with direct-acting antiviral agents
4. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília – DF, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58210/_p_boletim
5. Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais – Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília – DF, nº 01, ano IV, 2015.
6. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília - DF, 2011. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coifecoes.pdf>. Acesso em: 10 de abril de 2017
7. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília - DF, 2015. Disponível em:

<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/arquivoweb_4_pcdt_17_05_2016_pdf_31085.pdf>. Acesso em: 10 de abril de 2017.

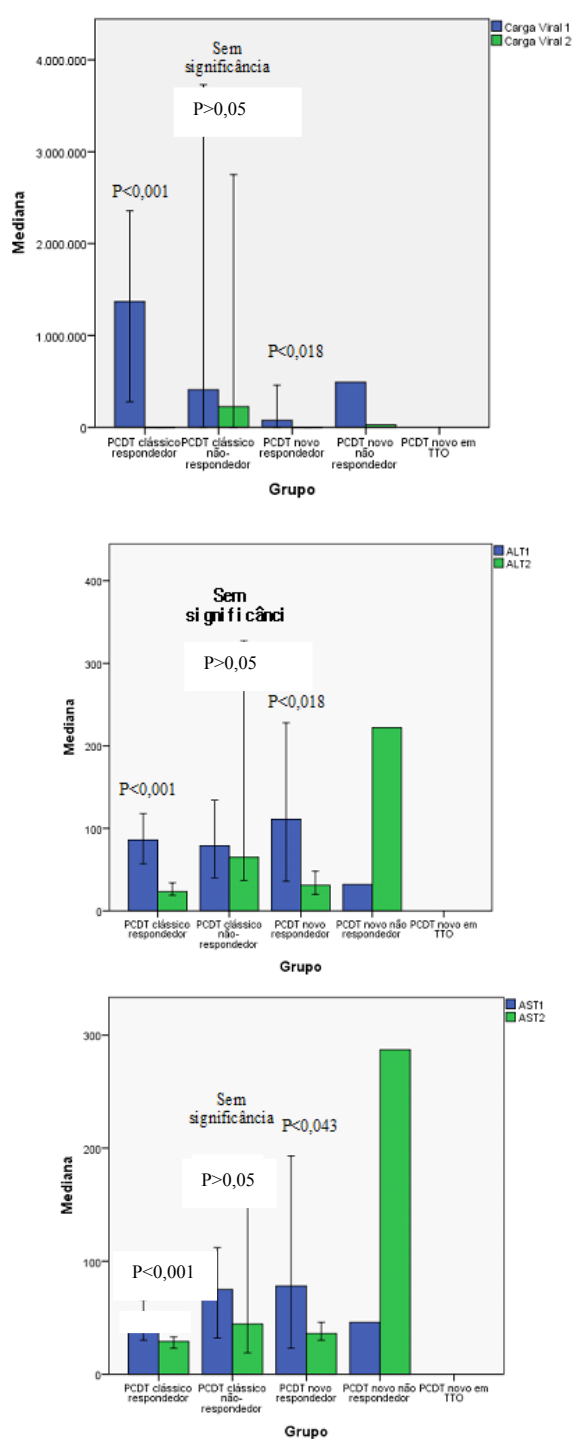
8. Mello, C. E.B. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C: Novas perspectivas. JBM, v. 102, n. 1, jan/fev, 2014. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n1/a4022.pdf>>. Acesso em: 25 de maio de 2017.
9. Williams, David A.; LEMKE, Thomas L. **Foye's principles of medicinal chemistry**. 6. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
10. Brunton, Laurence L. (Org). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
11. Sulkowski, Mark. et al. S. Short-duration treatment for chronic hepatitis C virus with daclatasvir, asunaprevir, beclabuvir and sofosbuvir (FOURward study) liver international 2016 p. 1-7.doi 10.1111/liv.13335
12. Mann, R.; MEER, A. J. Recent advances in managing chronic HCV infection: focus on therapy in patients with severe liver disease [version 1; referees: 3 approved] **F1000Research** 2016, 5(F1000 Faculty Rev):367 (doi:10.12688/f1000research.7399)
13. Pawlotsky, J.M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 59, p. 375–382, 2013.
14. Curry, M. P; Forns, X. et al. Sofosbuvir and Ribavirin Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation: An Open-Label Study. **Gastroenterology**, v.148, n.1, jan 2015.
15. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática. n 170, set. 2015.
16. Nakamoto, S.; Kanda, T.; shirasawa, H; yokosuka, O. Antiviral therapies for chronic hepatitis C virus infection with cirrosis. **World Journal of Hepatology**, v. 7, p. 1133-1141. 2015.

17. U.S. National Institutes of Health. (2014, March 4). *Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin(FISSION)*. Retrieved 05 12, 2015. Disponível em: <ClinicalTrials.gov:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497366> Acesso em: 26 de maio de 2017.
18. Zoulim F.; Liang T.J.; Gerbes A.L.; et al. Gut 2015;64:1824–1833.
19. 7. Zeuzem, S. Treatment options in hepatitis c – the current state of the art. DSTCH arztebl Int 2017; 114: 11-21. Doi: 10.3238/arztebl.2017.0011
20. Montgomery, M; H, N; Chung, E.; Marzella, N. Daclatasvir (Daklinza). **Drug Forecast**, v. 41, n. 12, dez. 2016.

ANEXO B

Gráficos

Gráfico 1 – Níveis de carga viral, ALT e AST em portadores de HC antes e após o tratamento.



Dados mostrados em mediana e distribuição em percentil 25% e percentil 75%.