

UNIVERSIDADE DE UBERABA

CURSO DE FARMÁCIA

CAMILLA ROCHA RAMOS

**TRATAMENTO PARA HEPATITE C DISPONIBILIZADO PELO SISTEMA ÚNICO
DE SAÚDE EM UBERABA NO PERÍODO DE 2015 A 2020**

UBERABA-MG

2023

CAMILLA ROCHA RAMOS

**TRATAMENTO PARA HEPATITE C DISPONIBILIZADO PELO SISTEMA ÚNICO
DE SAÚDE EM UBERABA NO PERÍODO DE 2015 A 2020**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade de Uberaba
como requisito parcial para a conclusão
do Curso de Graduação em Farmácia.

Orientador: Profa. Me. Isabel Cristina R.
Lopes

UBERABA-MG

2023

CAMILLA ROCHA RAMOS

**TRATAMENTO PARA HEPATITE C DISPONIBILIZADO PELO SISTEMA ÚNICO
DE SAÚDE EM UBERABA NO PERÍODO DE 2015 A 2020**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade de Uberaba
como requisito parcial para a conclusão
do Curso de Graduação em Farmácia.

Área de concentração:

Data da aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Me. Isabel Cristina R. Lopes – Orientadora

Universidade de Uberaba

Dedico este trabalho aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Meus primeiros agradecimentos vão aos meus pais, estes sempre me apoiaram na minha jornada acadêmica, mesmo com todas as dificuldades em mudar de município para estudar, e mesmo quando decidi abandonar o curso de Química para iniciar o curso de Farmácia, pelo qual me apaixonei desde o início. Obrigada por toda confiança que depositaram em mim, sem dúvidas foi um dos motivos por me fazer continuar e chegar até aqui.

Ao meu irmão que sempre foi meu melhor amigo, aquele que frequentemente pude mostrar as fraquezas e dificuldades de estar em uma universidade longe da minha família e amigos, e que me deu os melhores conselhos para aguentar firme essa jornada. Obrigada Victor, você é meu alicerce.

Minhas amigas que apesar da distância sempre estiveram ao meu lado e compreenderam a minha ausência nesse período de faculdade. Obrigada pelos conselhos, por me acalmarem nos momentos de dificuldade e também por me apoiarem nas minhas escolhas.

Aos farmacêuticos da Superintendência Regional de Saúde, local pelo qual tive o prazer de estagiar durante a graduação, estiveram sempre dispostos a me ajudar tanto com este trabalho de conclusão de curso e com minhas dúvidas durante o estágio. Obrigada, vocês são exemplos de profissionais que levo para a vida.

Ao Pedro, que entrou na minha vida durante a graduação e me deu forças para continuar o curso mesmo em momentos difíceis, que além de namorado, um futuro amigo de profissão que tem toda a minha admiração por sua dedicação e inteligência. Obrigada, você representa apoio e carinho, sempre pensarei em você ao lembrar da minha jornada acadêmica.

À Grazielle e a Clésia que estiveram por muito tempo juntas comigo na faculdade, não tenho dúvida que vocês fizeram com que esta graduação fosse mais leve, tivemos muitos momentos difíceis e várias risadas, são amigas da faculdade e futuras amigas de profissão que quero levar para toda a vida.

A minha orientadora de TCC e professora, que além de ser uma profissional que me inspira e esbanja sabedoria, sempre teve muita paciência tanto nas disciplinas ministradas, quanto na orientação deste trabalho. Obrigada Isabel, sem dúvida você teve um papel muito importante nessa jornada.

“Nada é tão nosso como os nossos sonhos”
Friedrich Nietzsche

RESUMO

As hepatites virais são divididas de acordo com o agente causador em: hepatite viral tipo A, tipo B, tipo C, tipo D e tipo E. No Brasil, as mais comuns são: tipo A, B e C. As hepatites são consideradas um grave problema de saúde pública, principalmente por se tratar, na maioria das vezes, de doenças silenciosas. Neste estudo, será abordada a hepatite C que está relacionada a cronificação e desenvolvimento de alterações hepáticas graves. Atualmente, são conhecidos 7 genótipos, nomeados em G1 a G7. Devido a essa variabilidade genética, causada pelas mutações que o vírus apresenta, torna-se difícil a criação de vacinas eficazes para esta patologia, além da necessidade de tratamento direcionado e específico. Acredita-se que 2,5% da população mundial esteja infectada pelo vírus tipo C. O objetivo desse trabalho é demonstrar o tratamento para hepatite C no Brasil disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde através de dados fornecidos pela Superintendência Regional de Saúde de Uberaba (SRS-URA). O tratamento da hepatite C é medicamentoso e teve início em meados da década de 80 com o Interferon – alfa (INF- α) e logo em seguida a associação com a Ribavirina. Apesar de apresentar certa taxa de cura, os sérios efeitos colaterais causados por esses medicamentos fizeram com que a procura e desenvolvimento de fármacos fossem evoluindo cada vez mais, até os medicamentos utilizados atualmente, antivirais de ação direta (DAA). Com as informações obtidas através da SRS-URA pode-se observar que os pacientes que realizaram tratamento para hepatite C no município de Uberaba no período de 2015 a 2020, mostraram predominância de genótipo G1, assim como gênero masculino. A taxa de cura foi de 55,66% e os não curados após tratamento ou que interromperam o mesmo representam 10,36% dos indivíduos, o medicamento mais utilizado durante esse período foi Sofosbuvir, um antiviral de ação direta que é dispensado como único ativo ou em combinação com os ativos Ledipasvir e Velpatasvir.

Palavras-chave: Hepatite; HCV; hepatite C; SUS; tratamento hepatite; IST.

ABSTRACT

Viral hepatitis is divided according to the causative agent into: type A, type B, type C, type D and type E viral hepatitis. In Brazil, the most common types are: type A, B and C. Hepatitis is considered a serious public health problem, mainly because it is, in most cases, a silent disease. In this study, hepatitis C will be addressed, which is related to chronicity and the development of severe liver alterations. At the moment, 7 genotypes are known, named in G1 to G7. Due to this genetic variability, caused by the mutations that the virus presents, it is difficult to create effective vaccines for this pathology, in addition to the need for targeted and specific treatment. It is believed that 2.5% of the world's population is infected with the type C virus. The objective of this work is to demonstrate the treatment for hepatitis C in Brazil provided by the Unified Health System through data provided by the Uberaba Regional Health Superintendence (SRS -URA). Hepatitis C treatment is drug-based and began in the mid-1980s with Interferon-alpha (INF- α) and soon after the association with Ribavirin. Despite presenting a certain cure rate, the serious side effects caused by these drugs made the search and development of drugs evolve more and more, until the drugs currently used, direct action antivirals (DAA). With the information obtained through the SRS-URA, it can be observed that the patients who underwent treatment for hepatitis C in the city of Uberaba in the period from 2015 to 2020, showed a predominance of the G1 genotype, as well as the male gender. The cure rate was 55.66% and those who were not cured after treatment or who interrupted it represent 10.36% of the individuals, the most used medicine during this period was Sofosbuvir, a direct action antiviral that is dispensed as the only active or in combination with ledipasvir and velpatasvir.

Key words: Hepatitis; HCV; hepatitis C; SUS; hepatitis treatment; IST.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Estrutura do vírus causador da hepatite C	13
Figura 02	Proteínas do polipeptídeo	14
Figura 03	Mecanismo de infecção do HCV	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Número de pacientes que realizaram o tratamento de hepatite C pela SRS-URA nos anos de 2015 a 2020.....	25
Tabela 02	Resposta e adesão ao tratamento da hepatite C nos anos de 2015 a 2020	26
Tabela 03	Medicamentos utilizados pelo SUS para o tratamento da Hepatite C em Uberaba nos anos de 2015 a 2020	26
Tabela 04	Genótipo dos pacientes que fizeram tratamento para hepatite C em Uberaba no período de 2015 a 2020.....	28
Tabela 05	Medicamentos utilizados pelos pacientes que não obtiveram cura com o tratamento.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

HCV	Vírus da hepatite C
IFN α	Interferon alfa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEG-IFN	Interferon peguilhado
SRS-URA	Superintendência Regional de Saúde de Uberaba

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVO.....	18
3	MÉTODO.....	19
4	DESENVOLVIMENTO.....	20
4.1	Interferon Alfa.....	20
4.2	Ribavirina.....	21
4.3	Inibidores de Proteases.....	21
4.4	Simeprevir.....	22
4.5	Sofosbuvir.....	22
4.6	Daclatasvir.....	23
4.7	Ombitasvir/ Veruprevir/ Ritonavir/ Dasabuvir.....	23
4.8	Glecaprevir/ Pibrentasvir.....	24
5	RESULTADOS/DISCUSSÃO.....	25
6	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças infecciosas que têm o ser humano como o único reservatório importante. As principais hepatites são A, B, C, D e E, variando de acordo com os agentes etiológicos, tendo respostas clínicas e alterações laboratoriais diferentes. (VIANA et.al., 2009).

De acordo com o Ministério da Saúde, as hepatites virais são consideradas um grave problema de saúde pública em todo o mundo, principalmente por se tratar de doenças silenciosas na maioria dos casos. No Brasil, os vírus mais comuns são os causadores das hepatites A, B e C, e os que acometem com menos frequência os brasileiros são D e E. (BRASIL. 2022)

Estima-se que esta doença infecciosa é responsável pela morte de 1,4 milhões de pessoas em todo o mundo anualmente. A taxa de mortalidade do vírus da hepatite C (HCV) compara-se com doenças como HIV e tuberculose. Por volta de 60% a 85% dos casos de infecção pelo HCV se tornam crônicos, sendo que 20% evolui para cirrose, aumentando o risco de carcinoma hepatocelular. (BRASIL. 2022)

As hepatites B e C têm como alvo o tecido hepático, desta forma geram diversas complicações crônicas como cirrose, hepatocarcinoma e insuficiência hepática. O elevado número de óbitos e os agravos da doença, tornaram-se preocupantes à Organização Mundial de Saúde (OMS) de tal forma que um dos seus objetivos é erradicar a doença até 2030. (DUARTE et al., 2021).

Acredita-se que 2,5% da população de todo o mundo esteja infectada pelo HCV, que possui atualmente pelo menos 7 genótipos conhecidos e classificados de G1 a G7, sendo o G7 o menos frequente. Cerca de 15% a 25% dos infectados podem apresentar imunidade espontânea e 75% a 85% pode se tornar crônica. Além disso, a hepatite C é a causa da morte de aproximadamente 399 mil pacientes por ano. (GAZE et al., 2020)

Sabe-se que a hepatite C e a alcoólica são as maiores causadoras de doença crônica no fígado, sendo o HCV vencedor em algumas regiões do mundo. Pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus*, o vírus causador da hepatite C foi identificado pela primeira vez em paciente com hepatite não-A não-B

em 1989. Anos mais tarde, em 1992 desenvolveu-se o primeiro teste para a identificação do vírus (BRASIL, 2018).

A transmissão da hepatite C ocorre, na maioria dos casos, por via parenteral através do contato com sangue contaminado, por exemplo, por meio do compartilhamento de agulhas e seringas durante o abuso de drogas, equipamentos com falha na esterilização em centros médicos, odontológicos, manicures e até mesmo em estúdios de tatuagem que não atendem às regras sanitárias. (VICENTIM, 2018). A transmissão do HCV pode ocorrer também por meio de transfusão de sangue e de relações sexuais sem o uso de preservativos e por transmissão transversal, na qual a criança é infectada durante a gestação, parto ou até amamentação. (BRASIL, 2018)

Os sintomas causados pelo HCV são raros, mas pode ocorrer anorexia, astenia, mal-estar e dor abdominal, e em alguns casos icterícia e urina escurecida. Fatores como pacientes menores de 40 anos, sexo feminino e fatores genéticos como polimorfismo CC da interleucina-28B (IL28B), podem estar associados à eliminação espontânea do vírus. (STRAUSS, 2001)

O HCV (figura 1) possui envelope e é formado geneticamente por uma fita única de RNA, a qual codifica um grande polipeptídeo. Esse polipeptídeo é dividido em proteínas estruturais (core, E1 e E2) e não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (figura 2) (MARTINS, 2008).

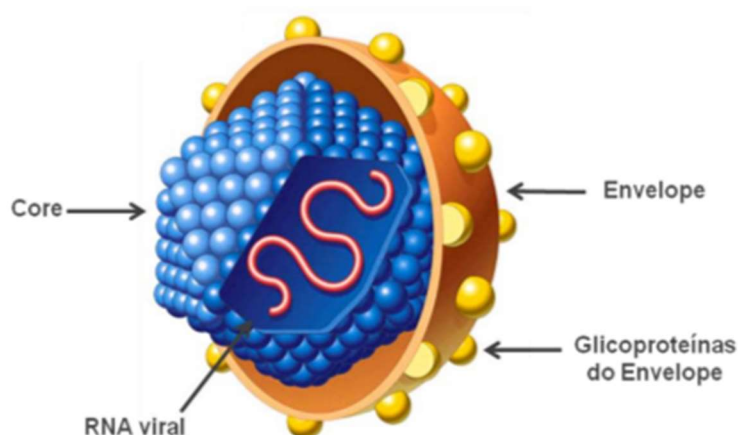


Figura 1 – Estrutura do vírus causador da hepatite C

Fonte: Clécia Caribé Martins, 2008.

Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/17363/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o-%20texto_ICS_%20Cl%C3%A9cia%20Carib%C3%A9%20Martins.pdf

Acesso em: 11 nov 2022

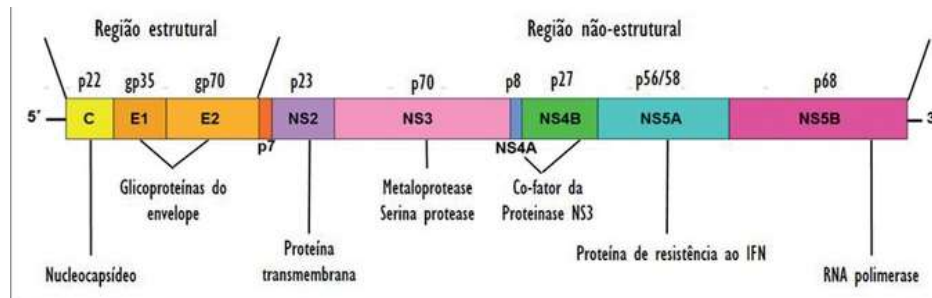


Figura 2: Proteínas do polipeptídeo viral
 Fonte: Natasha Silva Constancio et. al., 2019.
 Disponível em: <https://www.sanarmed.com/artigos-cientificos/hepatite-c-nas-unidades-de-hemodialise-diagnostico-e-abordagem-terapeutica>
 Acesso em: 5 nov 2022

As proteínas não estruturais (NS) são as responsáveis pela replicação viral que ocorre no citoplasma do hepatócito. Devido às replicações incompletas há o surgimento de mutações de HCV, estando relacionadas à pressão imunológica normalmente baixa no início da doença. O alto número de mutações é um dos obstáculos para se desenvolver vacinas eficazes. (SILVA, 2022).

O mecanismo de infecção do vírus HCV se dá quando o mesmo entra na célula hepática transferindo seu material genético que será lido e replicado pela célula infectada, produzindo novos vírus que serão capazes de afetar cada vez mais tecidos do fígado. Na figura 03, pode-se observar este mecanismo. (VICENTIM, 2018)

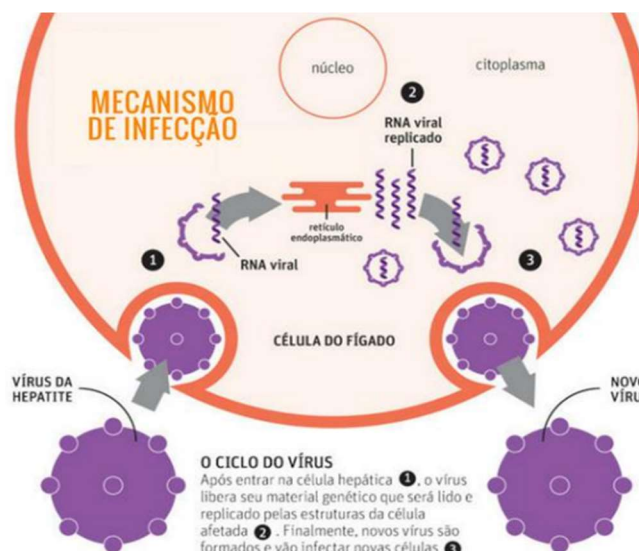


Figura 03 – Mecanismo de infecção do HCV
 Fonte: Bruno Borges et al., 2018.
 Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/arquivos/Boletins/Hepatite%20C%20-%20Boletim%20Informativo%20FINAL.pdf>
 Acesso em: 20 dez 2022

A resposta imune inata é a primeira linha de defesa do sistema imunológico contra patógenos, as células irão realizar o reconhecimento do vírus e iniciar uma série de processos para a destruição do patógeno. Receptores do tipo Toll-TLR e helicases vão induzir a produção de interferons do tipo 1 após se ligarem à célula infectada pelo vírus, provocando uma resistência antiviral. Porém, a resposta imune inata, na maioria dos casos não é eficiente, e a doença pode evoluir para a fase crônica. (MACHADO, 2019)

A resposta imune adaptativa é mediada por anticorpos e linfócitos T CD4 e T CD8 (linfócitos T helper e T citotóxico) impedindo que mais células do hospedeiro sejam infectadas pelo vírus. Já a imunidade humoral, baseia-se na produção de anticorpos que irão agir sobre as proteínas estruturais e não estruturais do vírus, sendo poucos os anticorpos capazes de inibir a replicação do HCV. (MACHADO, 2019)

Conforme informado pelo Ministério da Saúde (2018), grupos populacionais foram separados tendo como base a vulnerabilidade dessas classes, sendo que pessoas com AIDS ou que tiveram exposição ao HIV, àqueles que possuem múltiplos parceiros sexuais e/ou infecções sexualmente transmissíveis, transsexuais, trabalhadores do sexo e moradores de rua, devem ser testados periodicamente pelo menos uma vez ao ano. (BRASIL, 2018)

De acordo com a vigilância epidemiológica, a fim de controlar e prevenir a doença, qualquer caso confirmado ou surto de hepatites virais devem ser notificadas no máximo em sete dias após o diagnóstico, sendo classificadas no Brasil como doenças de notificação compulsória regular. (BRASIL, 2018)

A hepatite C normalmente é diagnosticada quando crônica, visto que sua fase aguda é de difícil diagnóstico por normalmente ser subclínica, ou seja, assintomática e anictérica, fazendo com que a doença consiga evoluir por décadas sem que seja percebida. Na maioria dos casos é diagnosticada ocasionalmente quando se faz exame sorológico de rotina ou através dos exames laboratoriais realizados durante o procedimento para doação de sangue. (MARTINS, 2008)

Pode-se notar alterações nos exames aspartato e a alanina aminotransferase (AST/TGO e ALT/TGP), devido às agressões hepatocelulares causadas pelo HCV.

Na fase aguda da doença os resultados desse marcador hepático podem chegar de 25 a 100 vezes maior que o normal, enquanto na fase crônica de até 15 vezes acima do valor de referência. Outro exame não específico que pode sofrer alterações é a dosagem de bilirrubina total e frações que se eleva logo após as aminotransferases, chegando na fase aguda da doença com valores de 20 a 25 acima do normal. Além disso, pode-se verificar mudanças em exames como fosfatase alcalina e discreta linfocitose. (BORGES, 2018)

Como exames específicos podem ser usados o sorológico anti-HCV, porém o mesmo indica se o paciente teve contato com o vírus, mas não é possível distinguir se a doença está na fase aguda, crônica ou se já houve cura. Desta forma, para complementar este teste, realiza-se exames de biologia molecular como o RNA-HCV. (PERLIN, et al. 2019)

Os testes de biologia molecular são capazes de indicar se há presença de RNA do vírus, a carga viral e até a genotipagem presente na amostra. Sendo assim, esses exames são utilizados em caso de diagnóstico inicial, acidentes ocupacionais, com o intuito de verificar se houve transmissão vertical, e durante o tratamento da doença com a finalidade de quantificar a carga viral. (BORGES, 2018). A presença de RNA do HCV no hospedeiro pode ser notada duas semanas após o contato com o vírus, e o aparecimento de anticorpos anti-HCV de 30 a 60 dias após a exposição, sendo um pouco tardia. Naqueles indivíduos que apresentam sintomas de hepatite C na fase aguda, estes costumam ocorrer dentro de 4 a 12 semanas após a infecção com o vírus, esta fase da doença pode-se prolongar por até 6 meses. (BRASIL, 2018)

Sabe-se que o paciente se encontra na fase aguda da doença quando apresenta soroconversão há menos de 6 meses e testagem de anti-HCV, logo após os sintomas, negativa e após em média de 90 dias, realizada segunda dosagem com resultado positivado, ou quando não há exame positivo para anti-HCV, mas se detecta RNA do vírus em até 90 dias do aparecimento dos sintomas. (BRASIL, 2018)

O tratamento para a hepatite C é medicamentoso, sendo que o primeiro medicamento a ser testado e utilizado para este fim foi o interferon alfa (IFN α) em

meados da década de 80, momento em que o vírus foi descoberto. Sendo este tratamento mais eficaz na fase crônica da doença. (BUTT, et al., 2017)

Anos mais tarde, em 1998, passaram-se a associar o uso do IFN α com a Ribavirina como tratamento padrão da hepatite C, a fim de obter uma maior taxa de cura e adesão, essa taxa passou a ser 41% para pacientes que não foram tratados anteriormente e 49% para reincidentes. (MACHADO, 2019)

Algum tempo depois foi desenvolvido um medicamento que utilizava o interferon alfa com a junção de uma molécula de polietilenoglicol (PEG-IFN). A diferença é que com o acréscimo desta nova molécula faz com que o tempo de meia vida do mesmo seja maior, devido a uma absorção subcutânea mais lenta, mas da mesma forma, o mecanismo de ação desses medicamentos imunomoduladores é compor a resposta inata do paciente, tendo efeitos antivirais e antiproliferativos. (MACHADO, 2019)

A adesão ao tratamento está relacionada a diversos fatores, e um desses fatores que dificultavam a continuidade do tratamento são os efeitos colaterais que tanto o interferon quanto a ribavirina podem causar. Esses fatores foram essenciais para continuarem as pesquisas e aperfeiçoamento do tratamento da hepatite C até chegarem às medicações que são utilizadas atualmente. (GOMES, 2015)

2. OBJETIVO GERAL

Realizar levantamento de dados sobre o tratamento para hepatite C disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde, com base em informações fornecidas pela Superintendência Regional de Saúde de Uberaba.

3. MÉTODO

Trata-se de um estudo qualitativo retrospectivo com base na análise de prontuários eletrônicos disponibilizados pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SESMG) mediante autorização por meio da assinatura de termo de responsabilidade e confidencialidade (LGPD) (ANEXO I), sobre os medicamentos liberados por este órgão para o tratamento da hepatite C. A Superintendência Regional de Saúde de Uberaba é responsável pela dispensação de medicamentos para os pacientes dos 27 municípios que compreendem a região Triângulo Sul, sendo eles: Araxá, Água Comprida, Campo Florido, Campos Altos, Carneirinho, Comendador Gomes, Conceição das Alagoas, Conquista, Delta, Fronteira, Frutal, Ibiá, Itapagipe, Iturama, Limeira do Oeste, Pedrinópolis, Perdizes, Pirajuba, Planura, Pratinha, Sacramento, Santa Juliana, São Francisco de Sales, Tapira, Uberaba, União de Minas e Veríssimo, sendo assim, o estudo realizado contemplou pacientes da região. Os dados solicitados para o presente trabalho foram: sexo, idade, genótipo do HCV, quais medicamentos foram dispensados e resposta ao tratamento de todos os pacientes que retiraram medicação no município em questão durante o período de 2015 a 2020.

4. DESENVOLVIMENTO

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HEPATITE C PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

4.1. INTERFERON ALFA

O interferon alfa foi o primeiro medicamento a ser utilizado para o tratamento da hepatite C, em meados da década de 80. Seu mecanismo de ação se dá como antiviral através da inibição da replicação de RNA e DNA, e antiproliferativo com ação antagônica às células em crescimento (este efeito é citostático e reversível). É um imunomodulador que age sobre os diversos componentes do sistema imune, como por exemplo, induzindo a atividade dos macrófagos, linfócitos NK e T citotóxicos sobre células infectadas. O medicamento está disponível nas dosagens de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI. A posologia para Hepatite C crônica é de 3.000.000 UI por via intramuscular ou subcutânea, 3 vezes por semana, durante 24 a 48 semanas. (FIOCRUZ, 2021)

As reações adversas com o uso desse medicamento variam de acordo com a dosagem e são reversíveis, entre elas estão as mais comuns: fadiga, cefaleia, mialgia, artralgias (dor nas articulações), dor nas pernas, dor nas costas, febre, calafrios, anorexia, pele seca, alopecia, secura nos olhos, diarreia, prurido, ressecamento nasal, disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar), ageusia (ausência de paladar), sonolência, secura na boca, enjoo, náuseas vômitos, dor abdominal, diarreia, tosse, tontura, sonolência, irritabilidade, perda da memória, ansiedade, insônia, depressão, alteração da visão). (FIOCRUZ, 2021)

4.2 RIBAVIRINA

Em meados de 1990 a Ribavirina foi incluída no tratamento da hepatite C em combinação com o interferon alfa. Esse medicamento é um análogo de guanossina, sintético que possui efeito antiviral e quando associado ao interferon alfa tem atividade sinérgica, mas não apresenta o mesmo resultado quando utilizado isoladamente. A ribavirina é comercializada em capsulas gelatinosas de 250mg. A posologia recomendada para o tratamento da hepatite C é de 1000mg diários para pacientes com peso abaixo de 75kg e 1200mg para pacientes com peso acima de 75kg, essas doses divididas em duas vezes ao dia. (FIOCRUZ, 2021)

Os principais efeitos adversos relatados com o uso da Ribavirina são: anemia hemolítica, cefaleias, insônia, congestão nasal, tosse, prurido e em alguns casos, aborto. Sendo a teratogenia um efeito importante, desta forma, o uso dessa medicação só pode ser iniciado após, em caso de mulheres em idade fértil, teste de gravidez realizado imediatamente antes do início da medicação. Além disso, deve ser utilizado durante as relações sexuais, dois métodos contraceptivos a fim de se evitar falhas, em todo o período de tratamento e quatro meses após a conclusão do mesmo. (FIOCRUZ, 2021)

4.3 INIBIDORES DE PROTEASES (1ª GERAÇÃO)

A primeira geração dos inibidores de protease é composta pelos medicamentos boceprevir e telaprevir, que foram incluídos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C no Brasil em 2011. O mecanismo de ação desses fármacos consiste em impedir que o vírus produza suas proteínas não estruturais durante a replicação, agindo sobre as proteases serinas NS3 e NS4. O boceprevir é comercializado em capsulas de 200mg e a dose recomendada é de 800mg (quatro cápsulas) a cada 8 horas. Já o telaprevir é comercializado em

cápsulas de 750mg, sua dose recomendada é de 750mg (duas cápsulas) a cada 8 horas. (GOMES, 2015)

O tratamento com esses inibidores de proteases é realizado em combinação com a ribavirina e interferon-alfa. Diversos efeitos adversos foram relatados com o uso desses fármacos, sendo eles: fadiga, anemia, náuseas, disgeusia, tremores, insônia, alopecia, neutropenia, diarreia, diminuição do apetite, irritabilidade, vômitos, artralgias, tonturas, pele seca, erupções cutâneas, astenia, trombocitopenia e dispneia aos esforços. Devido ao alto número de efeitos adversos e a complexidade do tratamento, esses medicamentos foram retirados da lista de tratamentos para hepatite C no SUS em 2016. (RIOS, 2017)

4.4 SIMEPREVIR

O Simeprevir, classe dos antivirais de ação direta, que age inibindo a serina-protease (NS3/4), é eficaz contra todos os genótipos do HCV. Esse medicamento é comercializado em cápsulas de 150mg e a dose recomendada é de uma cápsula por dia, via oral, com algum alimento, a duração do tratamento é de 12 a 24 semanas. (RIOS, 2017)

Os efeitos colaterais desse fármaco podem estar associados com a combinação de outros medicamentos durante o tratamento para a hepatite C crônica, os mais comuns foram aumento dos níveis de bilirrubina no sangue, sensibilidade à luz do sol (fotossensibilidade), constipação, prurido (coceira na pele), erupção na pele. (ANVISA, 2019)

4.5 SOFOSBUVIR

O Sofosbuvir pertence também a classe dos antivirais de ação direta, é um análogo do nucleotídeo inibidor da NS5B do HCV, indicado para o tratamento de hepatite C crônica mais eficaz contra os genótipos 1, 2 e 3 em combinação com outros fármacos com a mesma finalidade. Ele é comercializado em comprimidos

revestidos de 400mg e a dose indicada ao tratamento é de um comprimido uma vez ao dia por 12 a 24 semanas. (FIOCRUZ, 2022)

O sofosbuvir também é comercializado em combinação fixa com o ledipasvir 90mg ou velpatasvir 100mg, ambos inibidores da polimerase NS5A, a forma de uso é de 1 comprimido uma vez ao dia por 12 semanas. Como o tratamento é realizado em associação com outros fármacos como a ribavirina, os efeitos adversos podem estar relacionados a essa associação, os mais comuns relatados pelos pacientes foram fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia. (FIOCRUZ, 2022)

4.6 DACLATASVIR

Esse fármaco age inibindo a polimerase NS5A e tem ação contra todos os genótipos, principalmente os de 1 a 4. Seu uso para o tratamento da hepatite C é realizado em combinação com outros medicamentos. O daclatasvir é comercializado em comprimido de 30mg ou 60mg e a dose recomendada é de um comprimido uma vez ao dia por via oral. (MACHADO, 2019)

As reações adversas mais comuns: anemia, neutropenia, baixa do apetite, insônia, dor de cabeça, tosse, falta de ar, náuseas, diarreia, coceira, pele seca, queda de cabelo, erupções cutâneas, dores nas articulações, dores musculares, cansaço, estado gripal, irritabilidade, fraqueza, febre. (BRISTOL, 2019)

4.7 OMBITASVIR/ VERUPREVIR/ RITONAVIR/ DASABUVIR

Este medicamento é composto por um potencializador farmacocinético (ritonavir), que não tem ação direta contra o HCV, um inibidor da NS5A (ombitasvir), um inibidor da protease NS3/4A (veruprevir) e um inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B (dasabuvir), e é bastante eficaz contra o genótipo 1 em pacientes com ou não cirrose compensada. (ABBVIE, 2019)

Esta medicação é comercializada em caixa com 112 comprimidos revestidos separados em 4 embalagens semanais, cada embalagem apresenta 7 blisters com 4 comprimidos cada, sendo 2 comprimidos de Ombitasvir 12,5mg + Veruprevir 75mg + Ritonavir 50mg e 2 comprimidos de Dasabuvir 250mg. O modo de uso, de acordo com o laboratório, é de 2 comprimidos de Ombitasvir+Veruprevir+Ritonavir uma vez ao dia, pela manhã e 1 comprimido de Dasabuvir duas vezes ao dia, pela manhã e à noite. (ABBVIE, 2019)

A duração do tratamento é de 12 semanas. As reações adversas apresentadas de acordo com o laboratório, foram:

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: erupções cutâneas e bolhas graves ou letais (eritema multiforme) têm sido observadas. Distúrbios do sistema imune: reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade (como dificuldade para respirar ou engolir, tonturas ou queda de pressão arterial, inchaço no rosto, lábios, língua ou garganta, prurido (coceira) intenso, com erupção cutânea avermelhada ou protuberâncias) têm sido observadas. Distúrbios hepatobiliares: descompensação hepática e insuficiência hepática têm sido observadas. (ABBVIE, 2019, p. 09)

4.8 GLECAPREVIR/ PIBRENTASVIR

Este medicamento é formado pelo Glecaprevir que é um inibidor da protease NS3/4A e o Pibrentasvir, um inibidor de NS5A, e atuam em várias etapas do ciclo do vírus HCV apresentando eficácia contra os 6 genótipos. Ele é comercializado em caixa com 84 comprimidos revestidos contendo 100mg de glecaprevir e 40mg de pibrentasvir, são separados em 4 embalagens semanais cada uma contendo 7 blisters com 3 comprimidos cada. (ABBVIE, 2021)

A dose recomendada dessa medicação é de 3 comprimidos uma vez ao dia, junto com a alimentação e o tratamento pode durar de 8 a 16 semanas. A reações adversas relatadas foram náuseas, fadiga, cefaléia, prurido e astenia. (ABBVIE, 2021)

5. RESULTADOS/DISCUSSÃO

TRATAMENTO PARA HEPATITE C DISPONIBILIZADO PELA SRS-URA NOS ANOS DE 2015 A 2020

De acordo com as informações fornecidas pela Superintendência Regional de Saúde de Uberaba, nos anos de 2015 a 2020, aproximadamente 512 pacientes realizaram o tratamento para hepatite C retirando as medicações em Uberaba. A tabela 01 apresenta a quantidade de homens, mulheres e o total de pacientes em tratamento para hepatite C nesse período.

Tabela 01: Número de pacientes que realizaram o tratamento para hepatite C através da Superintendência Regional de Saúde de Uberaba nos anos de 2015 a 2020.

Ano	Sexo masculino	Sexo feminino	Total pacientes
2015	16 (72,72%)	6 (27,27%)	22
2016	36 (52,17%)	33 (47,82%)	69
2017	33 (64,70%)	18 (35,29%)	51
2018	89 (58,16%)	64 (41,83%)	153
2019	53 (58,88%)	37 (41,11%)	90
2020	87 (68,50%)	40 (31,49%)	127
Total	314 (61,32%)	198 (38,68)	512

Nos últimos três anos houve um aumento considerável de casos, tanto em homens quanto em mulheres, esse fato pode estar relacionado tanto à falta de proteção e orientação desses indivíduos nos últimos anos, quanto ao aumento do número de testes realizados para a hepatite C, o que pode ter ajudado no diagnóstico de pessoas que já possuíam o vírus.

Verificou-se, também, que o número de casos entre indivíduos do sexo masculino é maior, representando 61,32% enquanto em mulheres 38,68% dos casos. Um dos fatores que pode estar associado à essa diferença é a vulnerabilidade da classe de homens que fazem sexo com homens (HSH) independente da identidade sexual. De acordo com Andrade (2016, p.24):

“[...] a capacidade aumentada dos HSH em adquirir DST em comparação com a população em geral, devido a multiplicidade de parceiros, exposição da mucosa anorretal, do prepúcio ou uretra, a diversos patógenos, ao não uso de preservativo [...] A vulnerabilidade dessa população também pode ser contextualizada pela existência de violência física, verbal e psicológica, motivadas por homofobia, transfobia e intolerância da sociedade em geral, podendo acarretar o desenvolvimento de transtornos psíquicos [...]”

Além disso, com as informações fornecidas, pode-se analisar a quantidade de pacientes que foram curados (n=285), não curados (n=16), pacientes que interromperam o tratamento (n=37) e os pacientes que a SRS-URA não obteve os resultados após o uso dos medicamentos (174), devido ao fato de que foram transferidos para o Hospital de Clínicas da UFTM (tabela 02). Observa-se que nos últimos 3 anos, não há os resultados pós-tratamento de um grande número de indivíduos devido à não realização dos exames pelos mesmos, ou a falta de acesso pela Superintendência Regional de Saúde.

Tabela 02: Resposta e adesão ao tratamento da hepatite C nos anos de 2015 a 2020.

Ano	Curados	Não curados	Interromperam o tratamento	Sem resultados de exames
2015	19 (86,36%)	0 (0%)	1 (4,55%)	2 (9,09%)
2016	40 (57,97%)	7 (10,14%)	7 (10,14%)	15 (21,75%)
2017	38 (74,51%)	2 (3,92%)	4 (7,84%)	7 (13,73%)
2018	112 (73,20%)	5 (3,26%)	9 (5,88%)	27 (17,64%)
2019	58 (64,44%)	1 (1,11%)	8 (8,88%)	23 (25,55%)
2020	18 (14,17%)	1 (0,78%)	8 (6,29%)	100 (78,74%)
Total	285 (55,66%)	16 (3,12%)	37 (7,22%)	174 (33,98%)

Podem-se relacionar os medicamentos utilizados nos anos em questão, e a mudança de farmacoterapia desse período à medida que novos fármacos foram sendo descobertos e incorporados ao Sistema Único de Saúde. Na tabela 03, relaciona-se os medicamentos utilizados em cada ano e se houve a associação com Ribavirina.

Tabela 03: Medicamentos utilizados pelo SUS para o tratamento da Hepatite C em Uberaba nos anos de 2015 a 2020.

Ano	Farmacoterapia	Quantidade de pacientes	Associação com Ribavirina
2015	Daclatasvir + sofosbuvir	13	8
	Simeprevir + sofosbuvir	8	0
	Sofosbuvir	1	1
2016	Daclatasvir + sofosbuvir	40	12
	Simeprevir + sofosbuvir	24	6
	Sofosbuvir	5	5
2017	Daclatasvir + sofosbuvir	36	7
	Simeprevir + sofosbuvir	10	0
	Sofosbuvir	3	3
	Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir/dasabuvir	1	0
	Simeprevir + Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir/dasabuvir	1	1
2018	Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir/dasabuvir	103	32
	Daclatasvir + sofosbuvir	46	13
	Simeprevir + sofosbuvir	4	0
2019	Ledipasvir/ sofosbuvir	56	10
	Velpatasvir/ sofosbuvir	28	11
	Daclatasvir + sofosbuvir	1	0
	Glecaprevir/ pibrentasvir + sofosbuvir	4	1
	Sofosbuvir	1	1
2020	Ledipasvir/ sofosbuvir	95	10
	Velpatasvir/ sofosbuvir	27	3
	Glecaprevir/ pibrentasvir	1	0
	Glecaprevir/ pibrentasvir + sofosbuvir	2	0
	Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir/dasabuvir	1	0
	Daclatasvir + sofosbuvir	1	0

Nota-se que o medicamento mais utilizado de 2015 a 2020 é o Sofosbuvir, um análogo do nucleotídeo inibidor da NS5B do HCV, muito eficaz contra os genótipos 1, 2 e 3, os mais predominantes entre os pacientes desse trabalho. Ele é utilizado em medicação sendo o único ativo, ou em associação com os fármacos Ledipasvir ou Velpatasvir.

A Ribavirina é utilizada para o tratamento da hepatite C até os dias atuais em associação com outros fármacos em determinados casos, produzindo um efeito sinérgico. Observa-se na tabela 3 que esse medicamento foi utilizado por 24,22% dos pacientes e, no ano de 2020 houve uma diminuição do número de indivíduos que utilizaram a Ribavirina, representando 10,24% dos pacientes do ano em questão.

Os genótipos predominantes dos pacientes que realizaram o tratamento em Uberaba foram G1, G2 e G3, sendo que G1 foi o de maior predominância nos 6 anos e o G2 o menos comum. Dois pacientes foram diagnosticados com o HCV genótipo 4 nos anos de 2019 e 2020, além disso, devido às medidas que estavam sendo adotadas durante a pandemia de COVID-19, outros cinco indivíduos do ano de 2020 não conseguiram realizar o exame de genotipagem. A distribuição do número de pacientes genotipados pode ser observada na tabela 04.

Tabela 04: Genótipo dos pacientes que fizeram tratamento para hepatite C em Uberaba no período

Ano	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 3	Genótipo 4
2015	15 (68,18%)	1 (4,54%)	6 (27,27%)	-
2016	50 (72,46%)	5 (7,24%)	14 (20,28%)	-
2017	41 (80,39%)	3 (5,88%)	7 (13,72%)	-
2018	131 (85,62%)	7 (4,57%)	15 (9,80%)	-
2019	60 (66,67%)	5 (5,56%)	24 (26,67%)	1 (1,1%)
2020	99 (77,95%)	5 (3,94%)	17 (13,39%)	1 (0,79%)
Total	396	26	83	2

de 2015 a 2020.

O total de indivíduos que não apresentaram cura nos anos de 2015 a 2020 representam 16 (3,13%) dos pacientes, sendo a maior parte deles (68,75%) com genótipo 1. Ao relacionarmos com o gênero, o número de indivíduos não curados do sexo masculino foi de 10 (62,5%) sendo proporcional à maior quantidade de pacientes desse gênero. É importante ressaltar que o único indivíduo portador do genótipo 4 do HCV no ano de 2019 não apresentou cura, enquanto o de 2020 não foi possível obter acesso ao resultado do exame.

Em relação ao tratamento dos pacientes que não obtiveram cura, pode-se observar na tabela 05 os medicamentos que foram utilizados e se houve a associação com Ribavirina.

TABELA 05: Medicamentos utilizados pelos pacientes que não obtiveram cura com o tratamento

Fármacos	Quantidade de pacientes	Associação com Ribavirina
Sofosbuvir	1	1
Daclatasvir+sofosbuvir	4	2
Simeprevir+sofosbuvir	4	1
Ombitasvir/veruprevir/ ritonavir/dasabuvir	5	1
Velpatasvir/ sofosbuvir	1	0
Ledipasvir/ sofosbuvir	1	0

O número de indivíduos que interromperam o tratamento nesse período de 2015 a 2020 foi de 37, representando 7,22% dos pacientes. A não adesão ao tratamento pode estar relacionada a fatores como a ocorrência de efeitos adversos severos, e outros podem cessar o uso por ser um longo período de utilização da medicação, cerca de 12 a 24 semanas.

Por fim, a taxa de cura foi de 55,66%, não significando que os demais não foram curados. Como indicado no presente trabalho, não foi possível ter acesso ao resultado final do tratamento medicamentoso de cerca de 33,98% dos pacientes, os demais (10,36%) não obtiveram cura devido ao não sucesso da medicação utilizada, ou por terem interrompido o tratamento.

6. CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que o sucesso do tratamento da hepatite C, que tem uma longa duração, cerca de 12 a 24 semanas, depende não apenas de medicamentos que apresentam bons resultados, se faz necessário também, a orientação e adesão do paciente ao uso adequado da medicação fornecida.

Observa-se que à medida que novos fármacos foram sendo desenvolvidos, os mesmos foram incorporados ao Sistema Único de Saúde e atualmente os medicamentos utilizados, conhecidos como antivirais de ação direta (DAA), apresentam baixa complexidade de tratamento e diminuição dos efeitos adversos, principalmente se comparados aos fármacos utilizados nos primeiros casos de HCV.

Como não existem vacinas eficazes para a prevenção da hepatite C, é de extrema importância que todos os indivíduos tomem as devidas medidas de precaução, evitando o compartilhamento de perfurocortantes e objetos pessoais, utilizando preservativos durante as relações sexuais, certificando-se que estúdios de tatuagens, clínicas ou consultórios estejam de acordo com as normas da vigilância sanitária. Além disso, a realização do teste é indispensável, principalmente por se tratar de uma doença silenciosa na maioria dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFAINTERFERONA. Responsável técnico Maria da Luz F. Leal. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / Bio-Manguinhos, 2021. Bula de remédio.

ANDRADE, Andreia Alves de. **Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite c e práticas de risco em homens que fazem sexo com homens em Goiânia-Goiás, empregando o método Respondent-Driven Sampling (RDS)**. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Hepatite+C+em+homens&oq=#d=gs_qabs&t=1686342775015&u=%23p%3DiLQVJTIF1FYJ>. Acesso em: 03 fev 2023.

BORGES, Bruno et al. **Hepatite C enfermidades e cuidados**. 2018. Disponível em: <<http://www.fcf.usp.br/arquivos/Boletins/Hepatite%20C%20-%20Boletim%20Informativo%20FINAL.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. 2018. Disponível em: <https://qualitr.paginas.ufsc.br/files/2018/08/manual_tecnico_hepatites_08_2018_web.pdf>. Acesso em: 10 nov 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília, 2011. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf>. Acesso em: 10 nov 2022.

BUTT, Adeel A et al. **Comparing Child-Pugh, MELD, and FIB-4 to Predict Clinical Outcomes in Hepatitis C Virus-Infected Persons: Results From ERCHIVES**. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369305/>>. Acesso em: 16 jan 2023.

CONSTANCIO, Natasha Silva et al. **Hepatite C nas Unidades de Hemodiálise: diagnóstico e abordagem terapêutica**. 2019. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/artigos-cientificos/hepatite-c-nas-unidades-de-hemodialise-diagnostico-e-abordagem-terapeutica>>. Acesso em: 05 nov 2022.

DAKLINZA. Responsável técnico Dra. Elizabeth M. Oliveira. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA, 2019. Bula de remédio

DUARTE, Geraldo, et al. **Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais**. 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ress/a/tdp58qj9X5WC6VfbQ3pxJpS/?lang=pt>>. Acesso em: 05 nov 2022.

GAZE, Rosangela, VASCONCELLOS, Luiz Carlos Fadel de. **Exposição ocupacional à hepatite C: saber operário e rotas inexploradas de propagação do vírus**. 2020. Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/rbso/a/mTMpsdytmWP3pj58FHn8kHc/?lang=pt>. Acesso em: 05 nov 2022.

GOMES, Aline Rezende. **Interações medicamentosas com telaprevir e boceprevir nos portadores de hepatite C crônica: revisão sistemática.**

Disponível em:

<<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/18245/1/Aline%20Rezende%20Gomes.pdf>>.

Acesso em: 14 fev 2023.

MACHADO, Ana Margarida da Silva. **Tratamento da hepatite C.** 2019. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/8711/1/PPG_18496.pdf>. Acesso em: 15 jan 2023.

MARTINS, Clécia Caribé. **Dissertação ICS.** 2008. Disponível em:

<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/17363/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o-%20texto_ICS_%20Cl%C3%A9cia%20Carib%C3%A9%20Martins.pdf>.

Acesso em: 11 nov 2022.

MAVIRET. Responsável técnico Joyce M. C. Camargo. São Paulo: AbbVie Farmacêutica Ltda, 2021. Bula de remédio.

PERLIN, Cássio Marques, et al. **Hepatite C: revisão dos medicamentos utilizados no tratamento.** Disponível

em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/148051/157054>>. Acesso em: 17 nov 2022

RIBAVIRINA. Responsável técnico Rodrigo Fonseca da Silva Ramos. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / Bio-Manguinhos, 2021. Bula de remédio.

RIOS, Marcos Cardoso. **Análise do uso de medicamentos para hepatite c.** 2017. Disponível em:

<https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/3549/1/MARCOS_CARDOSO_RIOS.pdf>. Acesso em: 17 jan 2023

SILVA, Thalia Pavão, et al. **Estudo de propriedades eletrônicas com antivirais derivados da piperazinona bioativos contra o vírus da Hepatite C.** 2022.

Disponível em: <<https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220408698.pdf>>. Acesso em: 12 nov 2022.

SOFOSBUVIR. Responsável técnico Rodrigo Fonseca da Silva Ramos. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / Bio-Manguinhos, 2022. Bula de remédio

STRAUSS, Edna. **Hepatite C.** 2001. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/9YJQG633PW9FMF7Bcb7s48c/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 11 nov 2022.

VIANA, Daniel Rodrigues. et al. **Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento**. 2017. Disponível em:
<<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/4005>>.
Acesso em: 05 nov 2022.

VICENTIM, Johnny Marcelo, BERETTA, Ana Laura R. Zeni. **Hepatite C e as novas estratégias de tratamento: revisão de literatura**. 2018. Disponível em:
<<https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/12/RBAC-vol-51-3-2019-ref-764.pdf>>. Acesso em: 10 nov 2022.

VIEKIRA PAK. Responsável técnico Carlos E. A. Thomazini. Irlanda: AbbVie Ireland NL B.V, 2019. Bula de remédio.