



**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
BIOMEDICINA**

RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA PARA A HEPATITE C

Danielle Martins Guimarães

Thaisy Alves Matias

Orientador: Prof. Me. Neusa Mariana Costa Dias

Co-Orientador: Prof. João Batista Campos Correa

Trindade-GO

2016

**FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
BIOMEDICINA**

RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA PARA A HEPATITE C

Danielle Martins Guimarães

Thaisy Alves Matias

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Neusa Mariana Costa Dias

Co-Orientador: Prof. João Batista Campos Correa

Trindade - GO

2016

Danielle Martins Guimarães
Thaisy Alves Matias

RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA PARA A HEPATITE C

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina, aprovada pela seguinte
banca examinadora:

Orientador Prof. Me. NEUSA MARIANA COSTA DIAS
Faculdade União de Goyazes

Prof. Esp. LUCIANO GONÇALVES NOGUEIRA
Faculdade União de Goyazes

Convidado Externo Esp.
SIMONE ARLE HATSUGAI CHIESA

Trindade - GO
___/___/2016

Dedicamos em primeiro lugar a Deus, pois “o Senhor é fiel em todas as suas promessas e bondoso em tudo que faz” Salmos 145:13. “Bendiga o senhor a minha alma e não esqueça nenhuma de suas bênçãos!” Salmos 103:2.

Aos nossos familiares em especial aos nossos pais, avós, irmãos, tios, sobrinho e noivo que além do apoio nos dados aguentaram as difíceis convivências e momentos pelos quais passamos e tiveram paciência e compreensão para nos apoiar.

AGRADECIMENTOS- Danielle Martins Guimarães

Agradeço a Deus que em sua infinita bondade me capacitou a realizar este feito.

A minha mãe Celeste que é meu espelho de vida, sempre me apoiando nos momentos primordiais para que eu pudesse alcançar está tão esperada vitória, pois sem a sua garra, amor e dedicação à família jamais chegaria até aqui, obrigado pelos momentos difíceis que foi necessário aguentar ao meu lado.

Agradeço ao meu pai Marton pois além de ter me presenteado com o dom da vida aonde quer que esteja está olhando por mim e me fortalecendo a vencer.

A minha avó Generosa, que assim como o nome é uma das mulheres mais generosas que eu pude ter o privilégio de conhecer nessa terra, obrigada por nunca me desamparar.

Agradeço a minha Irmã Bruna por ser minha melhor amiga sempre me apoiando a crescer e estando ao meu lado me defendendo e amparando em todos os momentos, agradeço ainda por ter me dado a luz da minha vida meu querido sobrinho Kauê.

Ao meu pequeno Kauê, pois sua existência trouxe alegria que eu precisava para me fortalecer a continuar.

Ao meu noivo e companheiro de vida Maxwell pelo apoio nos momentos difíceis e por estar ao meu lado do início ao fim desta batalha.

Ao meu tio Aldo que foi como um pai para mim, me capacitando a chegar tão longe.

Agradeço ainda a todas as pessoas que apesar de não serem de meu parentesco são da minha família, pois me apoiaram com o maior bem que se pode oferecer amor, carinho e companheirismo! À vocês madrinha Lúcia, padrinho Seiji, Simone minha grande amiga, Paty, Ricardo e Lis e a toda essa família maravilhosa.

Agradeço a todos meus amigos que estiveram ao meu lado com palavras positivas e verdadeiras, em especial a minha companheira de TCC Thaisy Alves e minhas amigas Jhulia kamayenne, Pollyanna ketlyn, Thaynná Mayres, Nayara Carvalho.

Gostaria de agradecer ainda a minhas amigas Polyanna Carla, Daniela Oliveira e Raissa Rodrigues, esses três anos e meio ao lado de vocês foram ótimos.

Agradeço também a todo o corpo docente desta instituição que com privilegio e orgulho me tornaram academicamente a profissional que sou hoje, em especial a minha querida orientadora Neusa Mariana, por toda a paciência, auxilio, dedicação, ao meu Co-Orientador João Campos e aos professores Luciano Nogueira e Leonardo Izidório, assim como os demais componentes do corpo docente.

AGRADECIMENTOS- Thaisy Alves Matias

Agradeço primeiramente a Deus por ter me mantido firme ao longo dessa trajetória, não foi fácil! Mas Ele me manteve em pé.

Aos meus pais Walter, Eliane e minha madrastra Andréia que não mediram esforços para conclusão de mais essa etapa em minha vida.

Agradeço aos meus irmãos Laisy e Guilherme que tiveram paciência e me apoiaram em todas as decisões que tomei nesses quatro anos.

Aos meus avós Idalci e Orcini pelos conselhos, ensinamentos e força que sempre me transmitiram.

Gostaria de agradecer também a todos os meus familiares, minha madrinha Iris que acreditou nos meus sonhos e me apoiou desde então.

Aos meus amigos, em especial minha parceira de TCC Danielle, aos meus queridos professores Luciano Nogueira, Leonardo Izidório, Neusa Mariana e João Campos, assim como todos os profissionais da Faculdade União de Goyazes por terem nos compartilhado seus ensinamentos científicos que levaremos para toda vida, tais estes que nos fizeram crescer como pessoa e profissional.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original”

Albert Einstein

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....11

OBJETIVOS.....14

Objetivo Geral.....

Objetivos Específicos.....

METODOLOGIA.....15

RESULTADOS E DISCUSSÃO.....16

CONCLUSÃO.....25

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....26

RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA PARA A HEPATITE C

Danielle Martins Guimarães ¹

Thaisy Alves Matias ¹

Prof. Me. Neusa Mariana Costa Dias ²

Prof. João Batista Campos Correa ²

RESUMO

O vírus da hepatite C (VHC) é um grave problema de saúde pública mundial, afetando cerca de 170.000.000 de pessoas em todo o planeta, ao infectar o indivíduo e se tornando crônica a doença desencadeia vários problemas hepáticos como cirroses e carcinomas. Este RNA da família *Flaviviridae* possui 6 genótipos conhecidos, sabe-se que no Brasil os genótipos do VHC mais comuns são o 1,2 e 3. O diagnóstico do vírus é realizado através de marcadores sorológicos (Anti-HCV) e moleculares (HCV-RNA), assim como exames suplementares em busca de especificidade e sensibilidade para a detecção mais precisa. Existem constatações de várias células da resposta imune inata e adaptativa envolvidas na tentativa de combate ao vírus, como é o caso das células Natural Killer (NK), Linfócitos T e B, assim como várias outras mediações humorais. Foram desenvolvidas drogas capazes de elevar as chances de cura, conhecida como Resposta Virológica Sustentada (RVS), entre 40% a 90%, quando associadas à terapia tripla, tais drogas são caracterizadas como inibidores de proteases de primeira geração (Telaprevir e Boceprevir), inibidores de proteases de segunda geração (Simeprevir), inibidores de polimerase (Sofosbuvir) e inibidores da proteína NS5A do vírus (Daclatasvir), em conjunto com medicações já empregadas anteriormente a terapia tripla estão o uso de Ribavirina e Interferon-peguilhado, também conhecidos por terapia dupla, quando não inseridos o uso de inibidores. Em análise de 5 artigos de estudo percebe-se que apesar dos efeitos colaterais, grandes percentuais de indivíduos conseguiram RVS, em menores períodos de tratamento, as terapias triplas são capazes de promover cura, sejam elas feitas com qualquer tipo de inibidores, Velpatasvir.

PALAVRAS-CHAVE: Resposta Virológica Sustentada, Hepatite C, Hepatites Virais, Tratamento, Genótipos, Telaprevir, Boceprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir.

SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE FOR HEPATITIS C

ABSTRACT

The hepatitis C virus (HCV) is a serious public health problem worldwide, affecting about 170,000,000 people across the planet, by infecting the individual and becoming chronic the disease triggers various liver problems such as cirrhosis and carcinomas. This RNA of the Flaviviridae family has 6 known genotypes, it is known that in Brazil the most common HCV genotypes are 1,2 and 3. The virus is diagnosed by serological (Anti-HCV) and molecular (HCV- RNA), as well as additional tests for specificity and sensitivity for more accurate detection. There are findings of several cells of the innate and adaptive immune response involved in the attempt to combat the virus, such as Natural Killer (NK) cells, T and B lymphocytes, as well as several other humoral mediations. The drugs were able to increase the chances of cure, known as Sustained Virological Response (SVR), between 40% and 90%, when associated with triple therapy, such drugs are characterized as inhibitors of first generation proteases (Telaprevir and Boceprevir) (Simeprevir) inhibitors, polymerase inhibitors (Sofosbuvir) and inhibitors of the virus NS5A protein (Daclatasvir), along with medications already used previously to triple therapy are the use of Ribavirin and Interferon-pegged, also known as Dual therapy, when not inserted the use of inhibitors. In the analysis of 5 study articles, it was observed that despite the side effects, large percentages of individuals achieved SVR, in shorter periods of treatment, triple therapies are capable of promoting cure, whether they are done with any type of inhibitors.

KEYWORDS: Sustained Virological Response, Hepatitis C Viral Hepatitis, treatment, Genotype, Telaprevir, Boceprevir, sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Velpatasvir.

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade União de Goyazes

² Orientador: Prof. Mestre Neusa Mariana Costa Dias

³ Co- Orientador João Batista Campos Correa

INTRODUÇÃO

Identificada em 1989 a hepatite C (VHC) é uma patologia infecciosa viral que tem acometimento hepato-celular pela qual é alvo de muitas pesquisas científicas, apesar de pouco se saber sobre a mesma, estudos veem ampliando conhecimentos em relação a essa infecção. Entre as hepatites virais o VHC tem proeminência pelo acarretamento fibrótico hepático, além de levar a uma cirrose hepática e posteriormente a um hepato-carcinoma celular (MONACO et al., 2015)

O VHC pertence à família *Flaviviridae*, pelo qual o gênero é o *Hepacivirus*, sendo este um vírus com capsula e formato esférico, RNA de fita simples com 50nm, o qual possui uma sequência genômica de 6 genótipos, com os subtipos 1 (1a, 1b, 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a, 3b), 4, 5 (5a) e 6. Além dos subtipos existem variações individuais denominadas *quasispécies*, tais variações ocorrem pertinente a replicações imperfeitas do vírus, geradas devido pressões imunológicas recorrentes. (KHAN et al., 2014)

Considera-se na atualidade o VHC responsável por significativas taxas de mortalidade e morbidade, sabe-se ainda que existem em média 170 milhões de pessoas mundialmente infectadas, em percentual cerca de 3% da população mundial (INTENSIVO, 2014).

Conforme a publicação do Boletim Epidemiológico do Departamento de DSTs, Aids e Doenças Virais de 2012 cerca de 3.000.000 ocorrências de VHC crônica foram detectadas no Brasil entre os períodos de 1999 a 2011. Dentro destes valores ocorre uma variação de 2,5 e 10% no número de indivíduos contaminados, pelo qual existe ainda a predominância de 5,3% em pacientes que fazem hemodiálise com VHC no país. (CHAGAS et al., 2015)

Com a evolução no diagnóstico do HIV e a prevenção por meio de vacina da hepatite B, vem se elevando infecções pelo VHC, como principal fator entre pessoas transfundidas, usuários de drogas injetáveis que compartilham a mesma seringa, via vertical (de mãe para filho) e em compartilhamentos de alguns objetos pessoais como lamina de barbear, escova de dentes, alicate de unhas. Menos frequentemente ocorre a transmissão sexual, porém essa doença não é considerada como sexualmente

transmissível, devido ao baixo número de infecção por este contato. (OLIVER et al., 2013)

O contexto natural da doença mostra que por não apresentar sintomas na sua fase aguda, pela qual dura cerca de 6 meses, o diagnóstico se dá apenas por exames realizados no ato de doações sanguíneas ou em exames rotineiros de função hepática, sendo assim é descoberta basicamente na fase crônica, quando se nota ao realizar exames sorológicos de enzimas hepáticas, principalmente a alanina amino-transferase (ALT) elevações exacerbadas em cerca de 60% a 70%. A patologia ainda pode evoluir por décadas sem que o indivíduo venha a ter sintomatologia, agravando então a cronicidade e levando em uma média de 20% à cirrose e entre 1 a 5 % carcinoma hepato-celular (CARRILHO, 2015).

Segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, o diagnóstico do VHC se inicia clinicamente, apesar de que somente a aparência clínica não pode ser utilizada como investigação, pois é impossível discernir a presença do agente etiológico sendo então um importante método de alerta, pois na maioria das vezes o indivíduo apresenta características específicas como icterícia, dores abdominais e hepatomegalia, para a veracidade do diagnóstico são realizados exames mais detalhados como determinação dos níveis das enzimas hepáticas aspartato amino-transferase (AST), alanina amino-transferase (ALT), que acusam a presença de lesões hepáticas, a bilirrubina total e frações estarão aumentadas.

Para a constatação do vírus foram elaborados testes que possibilitam a identificação de anticorpos contra o VHC pelos quais são efetivados ensaios sorológicos e moleculares, o diagnóstico sorológico é realizado através de marcadores como Anti-HCV executado por meio da investigação de anticorpos presentes no kit, pela técnica de ELISA (ensaio imunoenzimático), tem se ainda a técnica suplementar RIBA (ensaio recombinante de imuno-blot) e os moleculares são HCV-RNA efetuado através da técnica de PCR (reação em cadeia polimerase) que tem como função quantificar e qualificar o RNA do vírus, a última opção para o diagnóstico do VHC é a biópsia de fígado, ela é a mais específica de todas as técnicas porém a mais invasiva (PEREIRA, 2011).

A atuação do sistema imune no organismo acometido pelo HCV se dá primeiramente pela resposta imune inata, pela qual determina-se uma

sucessão de acontecimentos que desencadearam um processo antiviral na células hepáticas comprometidas e levando ao longo do seu processo a uma produção de interferon alfa, este por sua vez é capaz de amplificar a resposta celular e prolongar a produção subsequente de interferon, induzindo a maturação de células imunes efectoras e levando indiretamente a ativação da resposta imune adaptativa. Ocorre ainda a ativação das células Natural Killer (NK) capazes de estimularem a produção de células dendríticas, ativando também a resposta imune adaptativa e gerando a produção de Linfócitos T. Com a ativação da resposta imune adaptativa é desencadeada a resposta humoral, capaz de produzir Linfócitos B com funções neutralizantes e a resposta imune celular, responsáveis pela ação dos Linfócitos T auxiliares CD4+ (Th – T helper) e dos Linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs – Cytotoxic T Lymphocytes). As subpopulações das células TCD4+ (th1 e th2) interferem de forma negativa, através da manipulação viral, pois as células th1 capazes de secretar interleucinas 2 e interferon gama estimulam no hospedeiro a resposta antiviral, enquanto as células th2 elaboram interleucinas 4 e 10 as quais são capazes de estimular formação de anticorpos capazes de inibir a resposta th1, provocando então um desequilíbrio entre as respostas, o que gera a incapacitação de eliminação do HCV (COIMBRA, 2012).

É conhecida por Resposta Viroológica (RV) a não detecção do vírus no indivíduo durante um período inferior a 24 semanas após a conclusão do tratamento, enquanto a Resposta Viroológica Sustentada (RVS) refere-se a um melhor prognóstico, pois esta se trata da não constatação de RNA do VHC durante o período de 24 semanas após o término do tratamento, o que confere um grande percentual de chances de cura ao indivíduo (ALVES; SILVA, 2014).

Atualmente o tratamento para o VHC é determinado a partir da qualificação do genótipo presente, idade, sexo, grau de fibrose hepática, assim como as quantidades de infecção pelo vírus, pelo qual a terapêutica se baseia em mono, dupla ou tripla, sabe-se ainda que os períodos de tratamento estão associados ao tipo de droga induzida, variando de 12 a 48 semanas. (FAGUNDES, 2016).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Apresentar as taxas de RVS, relacionadas as terapêuticas para o combate do VHC crônico, de modo a definir as evoluções relacionadas ao tratamento triplo e a qualidade de vida dos doentes.

Objetivos Específicos

- Relatar a importância da RVS, na cura do VHC;
- Dissertar sobre os tratamentos para hepatite C;
- Estabelecer comparativos das antigas terapêuticas relacionadas as atuais.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, executado no segundo semestre de 2016. Foram utilizados 22 artigos científicos realizados no Brasil e no exterior, tais artigos foram incluídos de acordo com os seguintes critérios: revisões ou estudos originais relacionados aos tratamentos capazes de proporcionar maior RVS, ou eliminação do HCV.

Após a criteriosa leitura dos artigos obtidos, o conteúdo foi separado por relevância para o assunto e categorizado em diferentes tópicos como: o aumento da RVS, as novas terapêuticas, funções e mecanismo de ação.

O seguinte trabalho foi feito através de pesquisas em bancos de dados como: Scielo, Fleury, PubMed e Google Acadêmico, Ministério da Saúde.

Os critérios de exclusão foram artigos publicados com período superior a 5 anos e que não corresponderam aos objetivos propostos.

O critério de inclusão foram artigos publicados nos períodos de 2011 à 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira linha de tratamento disponibilizada na década de 80 como única opção era o Interferon- α (IFN- α), pela qual eram utilizadas doses equivalentes a 3 milhões de μ L 3 vezes semanais em espaços de 6 a 12 meses, o que acarretavam a uma RVS entre 10% à 15%. Com a implantação do Interferon-peguilhado (PEG-IFN), em monoterapia, a RVS aumentou para cerca de 30%. Ao decorrer dos anos manifestou-se de maneira promissora o tratamento com Ribavirina (RBV) uma droga similar a guanosina com capacidade a levar as taxas de RVS a 30%. Com a junção da terapia dupla, se tornando este o tratamento padrão, de PEG-IFN e RBV os níveis de RVS se elevaram em média entre 30 à 56% (ROBERTO et al., 2009).

A terapia tripla é caracterizada pela terapia dupla padrão e a junção de uma das novas drogas, ou a junção apenas das drogas propiciadas a partir de 2011 até 2014.(FERNANDES, 2015)

Disponibilizado em 2011 a primeira terapia tripla composta por inibidores de protease da região viral NS3/4 (Telaprevir e Boceprevir), drogas capazes de desenvolver a RVS a um percentual de 65% a 70% em pacientes virgens ao tratamento e com apenas um tipo de infecção pelo VHC e de 30% a 55% em pacientes já tratados anteriormente sem resposta previa alta, iniciou-se uma inovação nas terapias com melhores prognósticos (CARRILHO F., CARVALHO I, MAZO D, 2014).

A partir de dezembro de 2013 foram disponibilizados o inibidor de protease de segunda geração Simeprevir e Sofosbuvir um semelhante nucleotídeo que veta a polimerase do vírus, ambos se destacaram por inferirem em >90% nas taxas de RVS, quando aliados a terapia dupla padrão, caracterizando então uma nova terapia tripla, estando o Simeprevir e o Sofosbuvir associados ou não um ao outro (CARLOS EDUARDO BRANDÃO MELLO, 2014).

É realizada também juntamente com o Sofosbuvir a introdução da droga Velpatasvir um inibidor da proteína NS5A do vírus, a junção dessas drogas traz um aumento significativo na RVS.(BONAVENTURA; MONTECUCCO, 2016)

Daclatasvir, um inibidor da proteína NS5A do vírus é caracterizado por ser uma importante droga para o tratamento do VHC, garantindo taxas de RVS superiores a 90%(EASL, 2015).

Na tabela 1, seguem estudos sobre os avanços no tratamento do VHC, indicadas por aumentos em RVS.

Autor/ Ano	Principais Resultados	Conclusões
SHERMAN et al., 2011	De 540 indivíduos infectados com VHC, em tratamento triplo (PEG-IFN, RBV e Telaprevir) realizado por 12 semanas e duplo (PEG-IFN e RBV), realizado por 12 semanas, 322 obtiveram RV rápida, 118 pacientes não obtiveram RV rápida, por tanto continuaram o tratamento duplo por mais 24 semanas, 100 doentes descontinuaram prematuramente o tratamento em um período inferior a 20 semanas.	A terapia tripla e dupla em paciente sem tratamento prévio, leva a uma melhor chance de cura já que ocorreu RVS em 72% dos casos (388 pacientes), dos 100 pacientes que descontinuaram o tratamento 23% obtiveram RVS.
(SULKOWSKI et al., 2014)	Foram divididos 3 grupos contendo no total 211 pacientes de genótipos 1, 2 e 3 do VHC para realizarem a terapêutica com Daclatasvir e Sofosbuvir associados ou não a RBV, a taxa de RVS do genótipo 2 foi de 92% e do genótipo 3 de 89%. Do genótipo1 98%. Os pacientes apresentavam diversos efeitos colaterais como náuseas, cefaleias e anemias.	Pacientes sem resposta previa com terapia tripla inicial, foram resignados a ingerir Daclatasvir e Sofosbuvir, incluindo ou não o uso da RBV, após a conclusão do tratamento foram notadas altas taxas de RVS.

(FAGUNDE S; FERREIRA; PACE, 2015)	Foram tratados 32 indivíduos, pelos quais 15 obtiveram terapia tripla (PEG-IFN, RBV e Telaprevir) e 17 terapia dupla (PEG-IFN e RBV), com objetivação em comparar a Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (QVRS), durante o período em que os pacientes foram tratados com terapia tripla apresentaram capacidade funcional física e mental baixas, comparados aos doentes tratados com terapia dupla, obtendo menor índice de QVRS e relacionados a doenças como depressão, distúrbios e vários efeitos colaterais.	Apesar do maior índice de cura relacionado ao aumento da RVS a terapia com Telaprevir é mais agressiva, levando a um grande índice de diminuição de QVRS, fator que leva muitos indivíduos infectados pelo VHC a desistirem ou abandonarem o tratamento precocemente.
(BACON; GORDON; LAWITZ, 2011)	Foi realizado um estudo da eficácia da terapia tripla de (PEG-IFN, RBV e Boceprevir) após o término da terapêutica dupla, em 403 doentes com VHC crônica de genótipo 1, os indivíduos foram divididos em 3 grupos: grupo 1 com 80 doentes, grupo 2 com 162 e o grupo 3 com 161, para avaliar a RVS em doentes com tratamento duplo falho.	A adição da terapêutica tripla no tratamento do genótipo 1 de VHC resultou num aumento relevante das taxas de RVS, tendo um aumento de 25%, 73% e 79% respectivamente nos grupos 1, 2 e 3 após a incisão do Boceprevir.
(FORNS et al., 2014)	Com o tratamento de 393 pacientes infectados pelo VHC, sendo um grupo de 260 pessoas tratadas com terapia tripla (PEG-IFN, RBV e Simeprevir) e 133 pacientes tratados com medicamentos placebos, 93,1% dos indivíduos do grupo de tratamento com Simeprevir completaram o tratamento,	A importância do Simeprevir está em elevar a RVS em pacientes com comparativos de falhas a curto prazo, realizando papel fundamental para o

	a taxa de falha no tratamento foi de 3,1% (8 de 260) e 27,1% (36 de 133) para placebo e 92,7% dos pacientes tratados com Simeprevir obtiveram RVS, sendo que 4,2% dos doentes deste grupo obtiveram RV.	tratamento de pacientes com METAVIR F3, F4.
(FELD et al., 2015)	De 740 pacientes com os genótipos 1, 2, 4, 5 ou 6 do VHC, 32% possuíam o genótipo 1a, 19% o genótipo 1b, 17% o genótipo 2, 19% genótipo 4, 6% genótipo 5 e 7% o genótipo 6. Desses 624 foram tratados com Velpatasvir e Sofosbuvir, com ou sem a inclusão de RBV, em um período de 12 semanas, sendo que 99% conseguiram RVS e 2% (15) obtiveram efeitos adversos graves. Outros 116 pacientes receberam tratamento placebo, em um período de 12 semanas e nenhum dos indivíduos possuíam RVS. Dos pacientes tratados com Velpatasvir e Sofosbuvir, Sabe-se ainda que 32% de todos os doentes tinham sido previamente tratados.	Notou-se que ao ingerir 1 vez ao dia por via oral o Sofosbuvir e o Velpatasvir durante 12 semanas pacientes infectados com o VHC possuíam altas taxas de RVS, tanto os que se já haviam recebido tratamento prévio com outras drogas, quanto os que eram virgens de tratamento.

Os resultados de 6 artigos originais contidos na tabela 1, constata a prevalência de tratamentos com novas drogas para o VHC em doentes cujo principal genótipo presente foi o de tipo 1, no entanto são relatados tratamentos também para portadores de genótipos 2 e 3.

O proposito primordial de avaliações nas terapêuticas do VHC é atingir as taxas de RVS o que idealiza as chances de cura em todos os tratamentos(CARLOS EDUARDO BRANDÃO MELLO, 2014)

No estudo realizado por (SHERMAN *et al.*, 2011), foram selecionados um total de 540 doentes contaminados com VHC, entre 18 a 70 anos, com genótipo 1, cujo o subtipo 1a foi predominante (388), matriculados em 74 centros de pesquisas da Bélgica, Países Baixos, Estados Unidos e Porto Rico, que ao realizarem inicialmente a terapia tripla contendo Telaprevir durante o período de 12 semanas, seguido pela terapia dupla por mais 12 semanas, observou-se um grande aumento nas taxas de RV rápida (322), sendo que a minoria (118) que não conseguiu atingir RV prosseguiu o tratamento duplo por um período de 24 semanas, que ao total decorreram 48 semanas. Denota-se a eficácia na terapêutica tripla com adição de Telaprevir ao observar que o número de indivíduos com RVS alcançou 72% de todos os doentes em tratamento, com inclusão aos que abandonaram ou descontinuaram o tratamento precocemente devido aos eventos mais diversos.

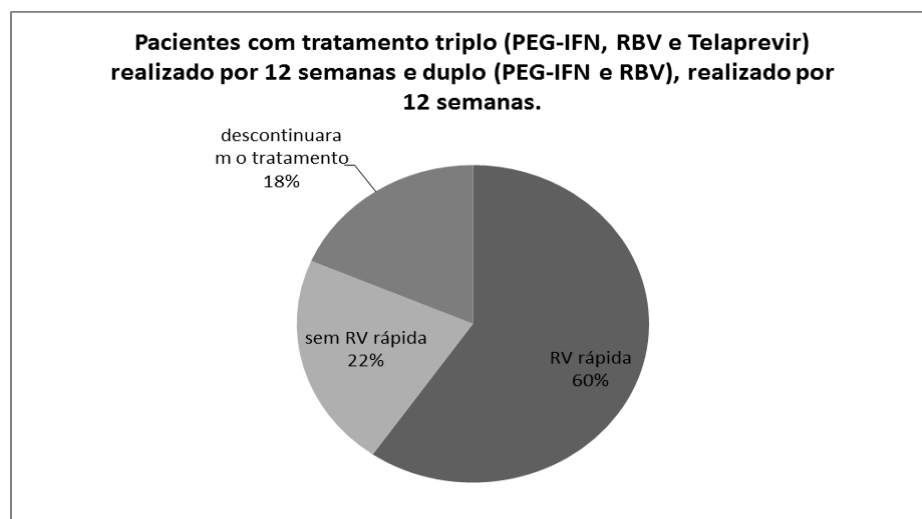


Figura 01- Resposta Virológica Rápida com introdução de terapia tripla PEG-IFN, RBV e Telaprevir por 12 semanas e dupla por 12 semanas, caracterizando altas porcentagens de chances de RVS e indicação de pacientes que descontinuaram o tratamento. Adaptado de SHERMAN *et al.*, 2011.

De acordo com (SULKOWSKI *et al.*, 2014) indivíduos contaminados com o VHC, de 18 centros de tratamento dos Estados Unidos, pelos quais tinham idades entre 18 e 70 anos, foram selecionados para a realização da terapia tripla com Daclatasvir e Sofosbuvir com associações ou não a RBV, dentro do grupo de estudo 167 possuíam o genótipo 1 do VHC, desses 126 não possuíam tratamento prévio e 41 não possuíam RVS ao tratamento com inibidores de protease de 1º geração (Telaprevir ou Boceprevir), 91% dos 44

pacientes com genótipo 2 e 3, sendo 26 pacientes com genótipo 2 e 18 pacientes com infecção pelo genótipo 3, conseguiram obter RVS após 12 semanas do fim do tratamento e 164 contaminados com o genótipo 1 obtiveram RVS em 12 semanas após o tratamento. Os períodos de tratamento de todos os genótipos foram de 24 semanas. Verificou-se que apesar da terapêutica elevar significativamente os níveis de RVS foram relatados inúmeros aumentos em efeitos colaterais como: náuseas, depressões, cefaleias e astenia, justamente devido a junção de duas drogas com teor potencialmente elevado para a destruição do RNA do vírus.

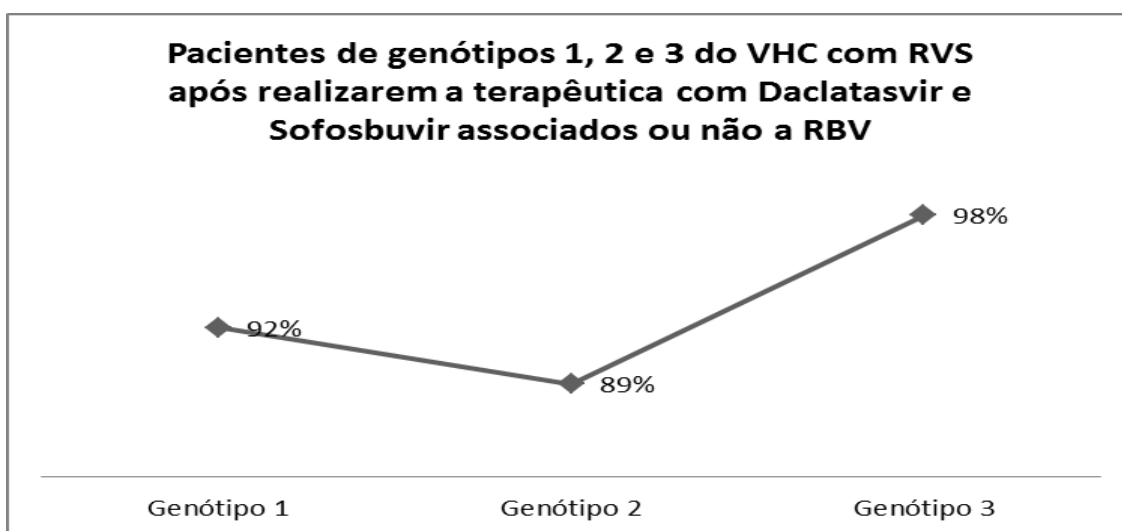


Figura 02- RVS em aumento após a introdução de Daclatasvir e Sofosbuvir, com ênfase no genótipo 3. Adaptado de SULKOWSKI et al., 2014.

Conforme (FAGUNDES; FERREIRA; PACE, 2015) foram selecionados 32 doentes com o VHC para receberem tratamento no Hospital Universitário Federal de Juiz de Fora em Minas Gerais no Brasil, os VHC-positivos tinham idade entre 18 e 75 anos, todo o tratamento foi disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o genótipo mais encontrado foi o do tipo 1, com predomínio de 75%, a finalidade do estudo se baseava em realizar um comparativo da QVRS entre os tratamentos duplos e triplos, para a terapia tripla a droga de escolha foi o Telaprevir, como principal resultado observou-se que a terapia com inibidor de protease de primeira geração diminuiu consideravelmente os níveis de QVRS, dos pacientes em tratamento, a terapia dupla também foi capaz de ocasionar tal consequência, porém em condições com menor teor de agressividade. O grupo de 15 indivíduos que realizaram a

terapia tripla ao findar do uso da medicação de 12 semanas, continuou o tratamento por mais 12 semanas com terapia dupla e notou-se um aumento na QVRS que foi capaz de se igualar ao grupo de 17 pessoas que realizou tratamento com terapia dupla durante 24 semanas, conferencia-se então que a qualidade de vida de pacientes tratados com inibidores de protease tem um grande declínio durante o período de tratamento, porém as chances de cura relevam o fator de agressividade ao organismo.

Mediante (BACON; GORDON; LAWITZ, 2011) foram realizados em 80 centros da América do Norte e Europa o tratamento de 403 pacientes com VHC de genótipo 1, durante o período de no máximo 48 semanas, a objetivação do estudo era aumentar o número de RVS em indivíduos recém tratados com terapia dupla, com a inserção da terapia tripla, observou se então níveis consideráveis de RVS, o que denota a eficácia no tratamento com Boceprevir, apesar do maior período de intervenção.

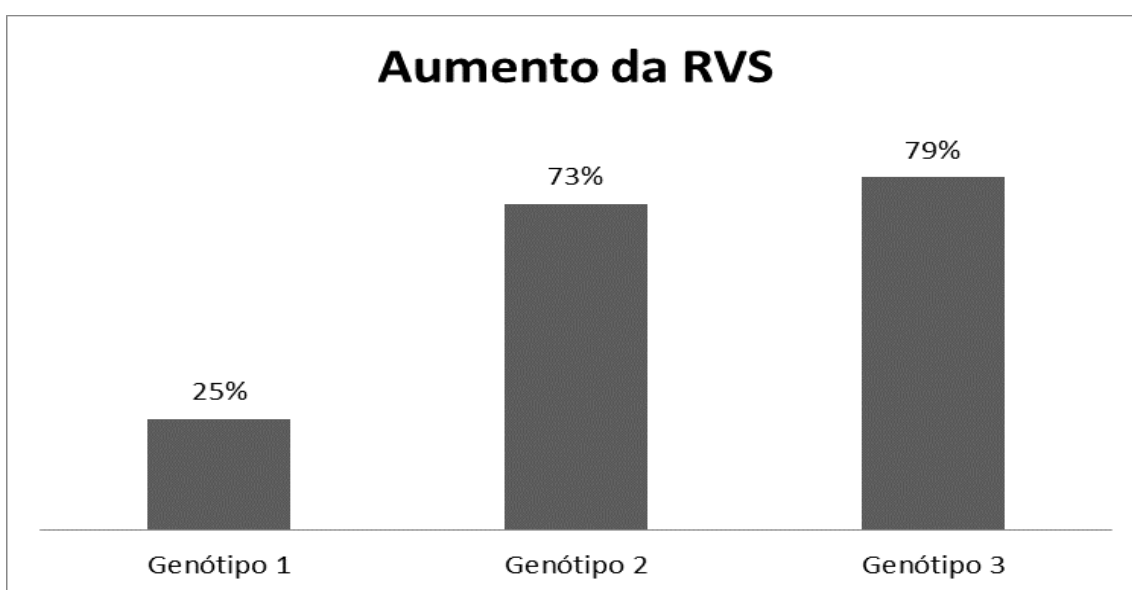


Figura 03- Aumento da RVS em pacientes que após a terapêutica dupla foram submetidos a adição da terapêutica tripla para VHC crônica de genótipos 1, 2 e 3. Adaptado de BACON; GORDON; LAWITZ, 2011.

(FORNS et al., 2014) relata que o Simeprevir é um importante inibidor de protease muito utilizado após tentativas fracassadas com tratamento triplo, pois este é capaz de realizar grande elevação da RVS em pacientes com histórico de falhas em tratamentos a curto prazo.

Segundo FELD et al., 2015, foi realizado um estudo em 81 centros de pesquisa dos Estados Unidos, Canadá, Europa e Hong Kong, entre pacientes contaminados com todos os genótipos do VHC de 18 anos ou mais, pelos quais 20% haviam sido previamente tratados e não obtiveram RVS anteriormente, 18% foram tratados com medicamentos placebos e não obtiveram nenhuma RVS, e 82% dos pacientes tratados com 99% dos pacientes tratados com Velpatasvir e Sofosbuvir obtiveram RVS.

Em todas os tratamentos com as novas drogas foram encontradas sintomatologias e relatos de efeitos adversos que reduziram significativamente a qualidade de vida de alguns pacientes, tais evidências são uns dos principais motivos para a desistência ou retirada de termo de autorização de tratamento, de doentes, segundo SHERMAN et al., 2011, os pacientes em terapia com Telaprevir apresentaram eventos adversos como: fadiga (68%), prurido (51%), náuseas (47%), anemia (39%), cefaléia (38%), erupção cutânea (37%) insônia (34%), diarreia (30%) e doença gripal (26%).

Já SULKOWSKI et al., 2014, relata que os principais e mais frequentes efeitos adversos foram náuseas, cefaléias e fa

digas, contudo apesar de menores os números dos efeitos adversos, deve se levar em conta que a terapêutica utilizada trata-se de um conjunto de duas drogas Daclatasvir e Sofosbuvir as quais em conjunto elevam as chances de cura. FAGUNDES; FERREIRA; PACE, 2015, observou que com a adição do Telaprevir houve diminuição da capacidade funcional física e mental, incluindo fadigas, cefaléias, náuseas, dores abdominais, ansiedade e depressão.

Enquanto BACON; GORDON; LAWITZ, 2011, afirma que a anemia foi consideravelmente significativa nos pacientes tratados com Boceprevir, sendo necessária a administração de eritropoietina (46%), os demais sintomas foram disgeusia, erupção cutânea e pele seca. Os efeitos adversos relatados por FORNS et al. 2014, a partir da introdução de Simeprevir são poucos, se resumindo em anemias e erupções cutâneas. Segundo FELD et al., 2015 os efeitos adversos foram ansiedade, dor de cabeça e dificuldade de concentração, sendo ainda que 15 pacientes obtiveram efeitos adversos graves, tais efeitos relatam abandonos significativos de tratamento.

Ressalta-se ainda o fato de que a RVS tem um índice de chances de cura com maior prevalência na terapia tripla relacionada a terapia dupla,

SHERMAN et al., 2011 alega que um total de 72% dos indivíduos tratados obteve RVS, confirmação feita por SULKOWSKI et al., 2014, que obteve uma media de 93% do total de doentes tratados com terapia tripla.

FAGUNDES; FERREIRA; PACE, 2015 destaca que apesar do aumento na queda de QVRS, à um incremento na RVS com a terapia tripla de cerca de 30% realacionado a terapia dupla. BACON; GORDON; LAWITZ, 2011 confirma que após a terapêutica tripla realizada sucessivamente a dupla o indice de aumento da RVS foi em media de 59%, por fim FORNS et al., 2014 afirma que 92,7% dos doentes em terapia tripla obtiveram RVS. FELD et al., 2015 aponta que dos pacientes que receberam Sofosbuvir associado a Velpatasvir 99% obtiveram RVS, indicando o maior indice de cura de todos os artigos revisados.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a partir do surgimento e disponibilização das novas drogas ocorreu grande melhoria na terapêutica do VHC, pois elevou-se as chances de cura em um percentual de aproximadamente 90%, ao que se relacionava a apenas 40% em tratamentos com terapia dupla, promovendo grande evolução aos indivíduos tratados.

O Telaprevir e o Boceprevir são indicados como primeira linha de tratamento em terapia tripla juntamente com Interferon-Peguilhado e Ribavirina, após o termino do tratamento com essas drogas observado em 24 semanas, casos não ocorra o desaparecimento do RNA do VHC caracterizado pela RVS, sucessivamente são indicados o uso de terapia tripla envolvendo Interferon Peguilhado, Ribavirina e Telaprevir e/ ou Sofosbuvir e/ou Daclatasvir.

Sabe-se ainda que após a associação de Velpatasvir com Sofosbuvir obteve-se o maior indicie de chances de cura até hoje avaliados em uma pesquisa de campo.

As antigas terapêuticas se baseavam apenas no uso de Interferon-Peguilhado e Ribavirina, apesar do tratamento triplo evidenciar o aumento nas chances de cura nota-se que o indicie de qualidade de vida relacionado a saúde é muito inferior ao do tratamento duplo, o que leva aos doentes tratados uma série de efeitos colaterais indesejáveis.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A.; SILVA, D. A. Universidade Federal Do Paraná Amanda Alves Da Silva Polimorfismos Do Gene Masp2 E Concentração Sérica Da Proteína Masp-2 Na Infecção Pelo Hcv Curitiba Polimorfismos Do Gene Masp2 E Concentração Sérica Da Proteína Masp-2 Na Infecção Pelo Hcv. 2014.
- BACON, B. R.; GORDON, S. C.; LAWITZ, E. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. **The New England journal of medicine**, 2011.
- BONAVENTURA, A.; MONTECUCCO, F. Sofosbuvir/velpatasvir: A promising combination. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 19, p. 785, 2016.
- CARLOS EDUARDO BRANDÃO MELLO. Tratamento da hepatite crônica pelo vírus C Novas perspectivas. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 102, n. n° 1, p. 23–32, 2014.
- CARRILHO, J. F. Simeprevir , sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. 2015.
- CARRILHO F., CARVALHO I, MAZO D, P. M. Mutações de resistência aos Inibidores de Protease em pacientes com Hepatite C crônica no Brasil Resistance-associated variants to Hepatitis C virus Protease Inhibitors in naïve DAA patients in Brazil. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 16, n. 1, p. 57–61, 2014.
- CHAGAS, A. L. et al. No Title. p. 1–9, 2015.
- COIMBRA, U. D. E. Infecção pelo vírus da hepatite C – diversidade genética e estudo molecular de mediadores da resposta imune Ana Cristina do Espírito Santo Henriques. 2012.
- EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p. 199–236, 2015.
- FAGUNDES, R. N. TRATAMENTO DA HEPATITE C PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO. p. 34–43, 2016.
- FAGUNDES, R. N.; FERREIRA, L. E. V. V. DE C.; PACE, F. H. DE L. Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C in double and triple therapy. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 6, p. 937–943, 2015.
- FELD, J. J. et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6

Infection ASTRAL-1. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 27, p. 2599–2607, 2015.

FERNANDES, J. Importância dos Novos Tratamentos Antivirais nas Índices. 2015.

FORNS, X. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: A phase 3 trial. **Gastroenterology**, v. 146, n. 7, p. 1669–1679.e3, 2014.

INTENSIVO, C. VIH / sida e Hepatites Víricas. 2014.

KHAN, N. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in pakistan. **Hepatitis Monthly**, v. 14, n. 10, p. 14–18, 2014.

MONACO, S. et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 42, p. 11974–11983, 2015.

OLIVER, J. C. et al. Hepatite C: prevenção e diagnóstico Hepatitis C: prevention e diagnostic. p. 19–29, 2013.

PEREIRA, F. M. Avaliação da utilização do teste immunoblot recobinante (RIBA) no diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em doadores de sangue com anti-VHC reagente. p. 79, 2011.

ROBERTO, P. et al. Artigo Original / Original Article Interferon Convencional Versus. **Arquivos de Gastroenterologia**, n. 2, p. 132–137, 2009.

SHERMAN, K. E. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 11, p. 1014–1024, 2011.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. **The New England journal of medicine**, v. 370, n. 3, p. 211–21, 2014.