
ARTIGO ORIGINAL

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO RIO DE JANEIRO**USAGE PROFILE OF NEW DIRECT-ACTION ANTIVIRALS FOR TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C AT A UNIVERSITY HOSPITAL IN RIO DE JANEIRO**Marcelo Torres Cardoso ¹Milene Rangel da Costa ²DOI: <https://doi.org/10.63845/7xx6t432>**RESUMO**

Objetivo: Analisar o perfil de utilização dos medicamentos antivirais de ação direta para tratamento da hepatite C crônica em um hospital universitário entre 2015 a 2020, caracterizar o perfil clínico e epidemiológico, identificar os esquemas terapêuticos e a conformidade com o PCDT para hepatite C. **Métodos:** Foi realizada uma análise descritiva para determinar o perfil demográfico e clínico dos pacientes, a descrição dos esquemas terapêuticos dispensados, o tempo de tratamento, e calculada a variável “tempo de espera” com o número de dias decorridos entre data de emissão do laudo e o início do tratamento, análise de adequação do tratamento e a carga viral após o tratamento. Os dados foram obtidos a partir do sistema de informação SIGME (Sistema de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados), o Pront HU (sistema de prontuário eletrônico do hospital), as pastas com a documentação dos pacientes arquivadas e os prontuários dos pacientes. **Resultados:** Um total de 692 pacientes foi incluído no estudo, com uma média de idade de 63 +/- 11 anos, sendo do sexo feminino (57,6%). Os genótipos 1A e 1B foram os mais predominantes. A maioria dos pacientes apresentava carga viral acima de 600.000 UI/ml no início do tratamento. A cirrose hepática foi a comorbidade mais prevalente. O esquema terapêutico mais dispensado foi daclatasvir + sofosbuvir. **Conclusão:** Os novos esquemas terapêuticos para tratamento da hepatite C têm demonstrado grande efetividade para o controle e erradicação da doença no Brasil. A assistência farmacêutica tem papel vital na manutenção e sucesso do tratamento.

Descritores: Antivirais de ação direta, Hepatite C, Assistência Farmacêutica.

ABSTRACT

Objective: To analyze the profile of use of direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C in a university hospital between 2015 and 2020, to characterize the clinical and epidemiological profile, to identify therapeutic regimens and compliance with the PCDT for hepatitis C. **Methods:** A descriptive analysis was carried out to determine the demographic and clinical profile

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: marcelotc@hucff.ufrj.br

² Professora Doutora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: milener.costa2@gmail.com

of the patients, the description of the therapeutic regimens dispensed, the treatment time, and the variable "waiting time" was calculated with the number of days elapsed between the date of issuance of the report and initiation of treatment, analysis of treatment adequacy and post-treatment viral load. Data were obtained from the information system SIGME (Specialized Medicines Management and Monitoring System), Pront HU (hospital electronic medical record system), folders with archived patient documentation and patient records. **Results:** A total of 692 patients were included in the study, with a mean age of 63 +/- 11 years, being female (57.6%). Genotypes 1A and 1B were the most predominant. Most patients had a viral load above 600,000 IU/ml at the start of treatment. Liver cirrhosis was the most prevalent comorbidity. The most used therapeutic regimen was daclatasvir + sofosbuvir. **Conclusion:** The new therapeutic regimens for the treatment of hepatitis C have shown great effectiveness for the control and eradication of the disease in Brazil. Pharmaceutical assistance plays a vital role in the maintenance and success of treatment.

Keywords: Direct-acting antivirals, Hepatitis C, Pharmaceutical Services.

INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença causada pelo vírus da hepatite C (HCV) que evolui de forma silenciosa e assintomática em sua fase aguda. Geralmente é descoberta tardiamente, quando o paciente passa a apresentar disfunções fisiológicas decorrentes do comprometimento das células hepáticas e inflamação do tecido. A evolução da doença pode resultar em cirrose e neoplasia hepática^(1,2), sendo uma importante causa de transplantes hepáticos^(3,4).

Várias gerações foram infectadas pelo HCV em todo o mundo, principalmente por meio de doações de sangue, compartilhamento de objetos pessoais, seringas e agulhas para uso de drogas, por transmissão nosocomial e relações sexuais desprotegidas⁽⁵⁻⁸⁾.

A hepatite C é uma doença de distribuição global e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1% da população mundial está infectada com o HCV⁽⁹⁾ e estima-se que cerca de 400.000 óbitos tenham ocorrido devido à doença em 2015⁽¹⁰⁾. No Brasil, entre 1999 e 2020, foram confirmados cerca de 260 mil casos de hepatite C com uma taxa de incidência de 4,4 casos por 100 mil habitantes em 2020, sendo as regiões sul e sudeste as mais atingidas⁽¹¹⁾. No que se refere à distribuição genotípica da infecção pelo HCV, o genótipo 1 é o mais prevalente sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%)^(12,13). Estima-se que existam cerca de 1 milhão de portadores soro reagentes anti-HCV, o que corresponde acerca de 0,7% da população brasileira na faixa entre 15 e 69 anos. Deste total, aproximadamente 700 mil têm infecção que necessita de tratamento⁽¹⁴⁾.

Em consonância com Plano para Eliminação da hepatite C no Brasil como problema de saúde pública até 2030⁽¹⁵⁾, os brasileiros com HCV recebem assistência à saúde de forma integral no SUS. As recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento destes pacientes são estabelecidas pelo Ministério da Saúde por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e, no que tange ao tratamento farmacológico, este é definido de acordo com características clínicas do paciente, como o genótipo e presença de comorbidades.

Na última década o tratamento da hepatite C passou por uma verdadeira revolução a partir de 2015 quando novos antivirais de ação direta como o sofosbuvir foram incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS). Os novos esquemas terapêuticos apresentam eficácia de até 100%, levando à cura do paciente, são administrados por via oral, requerem menor tempo de tratamento e apresentam maior tolerabilidade devido à menor incidência de reações adversas⁽¹⁶⁾. No entanto, a incorporação de novas tecnologias em saúde está quase sempre acompanhada do aumento da complexidade e dos custos da assistência e seu uso inadequado representa riscos para os pacientes e compromete a eficiência e a sustentabilidade do sistema de saúde. Além disso, considerando-se que os antivirais de ação direta para tratamento da hepatite C somam-se a outros medicamentos já disponíveis para o tratamento destes pacientes, os critérios de substituição e obsolescência são de definição complexa em um cenário em que a demanda por serviços em saúde é crescente.

Neste contexto, torna-se imprescindível monitorar o uso dos novos antivirais para tratamento da hepatite C bem como avaliar seu impacto em termos de saúde pública. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil de utilização uso dos novos antivirais incorporados no SUS para tratamento da hepatite C em um hospital universitário localizado no Rio de Janeiro. Além disso, verificar a adequação dos tratamentos sob a luz das recomendações dos Protocolos Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da hepatite C e investigar seus desfechos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de utilização de medicamentos de natureza descritiva e sobre o uso de medicamentos antivirais para tratamento de pacientes com hepatite C no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Foram incluídos no estudo todos os pacientes que receberam medicamentos para tratamento da hepatite C no período entre julho de 2015 e dezembro de 2020. Os dados sobre a dispensação de medicamentos para o tratamento de pacientes com hepatite C foram obtidos a partir da base de dados do Sistema de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) do hospital em que os pacientes aptos a iniciar o tratamento são cadastrados e relatórios gerenciais de prestação de contas elaborados pelo Serviço de Farmácia do hospital. Além disso, o prontuário dos pacientes foi consultado por meio do Sistema de Prontuário Eletrônico do HUCFF (Pront HU).

As variáveis de interesse foram: data de diagnóstico, idade, sexo, genótipo viral, presença e grau de acometimento hepático, data de início do tratamento, esquema terapêutico utilizado, duração do tratamento, justificativa de tratamento e carga viral antes e após o tratamento. Foi realizada análise descritiva dos dados a fim de determinar o perfil demográfico e clínico dos pacientes e os esquemas terapêuticos prescritos.

Os resultados foram expressos por meio de estatísticas descritivas apropriadas aos tipos de variáveis e pela distribuição percentual dos pacientes segundo as variáveis consideradas. A análise da adequação do esquema terapêutico considerou o medicamento prescrito, o tempo de tratamento e as recomendações dos Protocolos Clínicos e diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, de acordo com os seguintes critérios: genótipo do paciente, presença de cirrose, coinfeção por HIV e presença de insuficiência renal. A efetividade do tratamento foi avaliada pela análise do resultado de carga viral pós-tratamento. Foi considerado efetivo o tratamento que resultou em carga viral indetectável. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAEE: 90911418.7.0000.5257).

RESULTADOS

No período julho de 2015 a dezembro de 2020, um total de 927 pacientes com hepatite C receberam medicamentos para tratamento da doença no hospital. Observou-se uma redução contínua do número de pacientes tratados a partir de 2016, período de 2016 a 2019 de 323 pacientes para 151 pacientes, um decréscimo de aproximadamente 53% (Figura 1). A maioria dos pacientes é do sexo feminino (57,6%) e as idades variaram entre 16 e 86 anos, com média de 63 ± 11 anos.

Os dados clínicos estavam disponíveis para 74,6% (692) dos pacientes (Tabela 1). Os genótipos 1A e 1B foram predominantes e corresponderam a 88,7% dos casos, seguidos pelo genótipo 3 (10%). Cerca de 62% apresentavam carga viral alta no início do tratamento (>600.000 UI/ml). Pacientes que apresentavam fibrose hepática avançada, com índice da escala METAVIR F3 ou F4, representaram mais da metade dos pacientes (57,9%) e, conseqüentemente, a cirrose foi a comorbidade mais prevalente, estando presente em pelo menos 41% dos pacientes. Outras comorbidades relatadas foram insuficiência renal, coinfeção pelo HIV e pacientes transplantados.

Diferentes esquemas terapêuticos foram dispensados no período (Tabela 2). Esquemas contendo daclatasvir+sofosbuvir com ou sem ribavirina foram os mais frequentes, tendo sido prescritos para 54% dos pacientes, seguido pelo esquema sofosbuvir+simeprevir (19%) e esquema 3D (10,8%). Os esquemas terapêuticos mais recentemente incorporados e ledipasvir+sofosbuvir (N=87 e 9,6%) que juntos corresponderam a 93,3% do total de tratamentos dispensados.

Esquemas terapêuticos contendo daclatasvir foram os mais dispensados em todo o período analisado com frequência variando entre 31,6% e 93,8%. O ano de 2020 foi o único em que esquemas contendo daclatasvir não foram dispensados. O esquema 3D foi dispensado apenas nos anos de 2017 a 2019 e esquemas contendo simeprevir não foram mais dispensados a partir de 2018. Os esquemas ledipasvir+sofosbuvir e velpatasvir+sofosbuvir começaram a ser dispensados a partir de 2019 e glecaprevir+pibrentasvir apenas em 2020 quando representou a maioria das dispensações (69,7%) (Tabela 3).

Para os pacientes com genótipo 1A ou 1B foram dispensados todos os tipos de esquemas terapêuticos, com exceção daqueles contendo velpatasvir. Pacientes com genótipos 3 e 4 não foram tratados com esquema 3D ou esquemas contendo ledipasvir ou simeprevir. Portadores do genótipo 4, em especial, foram tratados apenas com esquemas contendo sofosbuvir e daclastavir. Esquemas contendo o antiviral velpatasvir foram dispensados apenas para pacientes com genótipo 3 (Tabela 4).

O tempo de espera entre a emissão do laudo do paciente e a primeira dispensação de medicamentos foi em média 125 ± 80 dias. Este tempo variou no período, em que a média máxima foi observada em 2020 (Tabela 5).

O esquema terapêutico glecaprevir+pibrentasvir foi aquele em que a média de dias entre a emissão do laudo e o início do tratamento foi maior (287 dias), seguido do velpatasvir+sofosbuvir (189 dias) e ledipasvir+sofosbuvir (172 dias) (Tabela 6).

A análise da adequação do esquema terapêutico foi realizada considerando-se as recomendações do PCDT quanto ao genótipo e presença de cirrose, insuficiência renal ou coinfeção por HIV. A indicação do esquema terapêutico foi considerada adequada para 96,5% dos pacientes e inadequadas em 1,3% dos casos. Em 2,2% dos casos não foi possível avaliar a adequação devido à falta de informações do paciente. As inadequações foram identificadas apenas nos anos de 2015 a 2017 e são descritas no Quadro 1. Foram identificadas informações sobre a carga viral após tratamento para 62,2% dos pacientes e para todos estes a carga viral foi indetectável.

DISCUSSÃO

Entre 2015 e 2020, um total de 927 pacientes recebeu tratamento para hepatite C no hospital. Foi observado um declínio contínuo no número de pacientes incidentes ao ano, que se reduziu de 323 pacientes em 2016 para 76 pacientes em 2020. Neste mesmo período, dados nacionais também mostraram uma redução do número de casos da doença no Brasil que variou de 25.421 casos em 2015 para 9.286 em 2020. Essa redução pode ser um dos reflexos do “Plano de Eliminação da Hepatite C no Brasil” proposto em 2017 pela Comissão Intergestora Tripartite. Esse plano propôs várias ações, dentre elas, estabelecer propostas de metas em relação a números de casos a serem testados, diagnosticados e tratados para atingir a meta pretendida de acordo com a orientação da Organização Mundial de Saúde⁽¹¹⁾. Além disso, a ampliação do acesso aos antivirais de ação direta para todos os pacientes, e não apenas aquele com fibrose avançada, aumentaram o percentual de sucesso dos tratamentos e consequentemente contribuindo para a redução da transmissão. Desde que o Ministério da Saúde assumiu o compromisso de eliminar a hepatite C no Brasil, houve uma ampliação significativa da distribuição de tratamentos.

O início da pandemia de COVID-19 em 2020 impactou profundamente o diagnóstico e tratamento do HCV. Nesse momento, a assistência farmacêutica passou por um grande desafio, visto que se fazia necessário a dispensação de medicamentos para novos tratamentos e manutenção daqueles que já estavam em andamento⁽¹¹⁾. Todos os estabelecimentos farmacêuticos tiveram que readaptar suas rotinas, seguindo protocolos emitidos pelas secretarias de saúde em todo o país, para que parâmetros de

segurança fossem mantidos, tanto para os colaboradores do serviço, quanto aos usuários⁽¹⁷⁾. Foi verificada uma redução do número de pacientes atendidos, assim como da quantidade de medicamentos dispensados durante o período mais crítico da pandemia no ano de 2020. Além das barreiras impostas pela pandemia aos serviços de saúde durante a pandemia, outros fatores também podem ter contribuído para dificultar o acesso dos pacientes aos medicamentos como seus efeitos na já precária mobilidade urbana para se chegar ao local de tratamento.

De acordo com dados do Ministério da Saúde⁽¹⁸⁾ existe uma maior taxa de detecção do HCV entre pacientes do sexo masculino que em 2020 foi de 5,2 casos por 100.000 habitantes contra 3,6 casos por 100.000 habitantes entre mulheres. No entanto, neste estudo a maioria dos pacientes era do sexo feminino. Com relação à idade, os resultados são semelhantes aos dados nacionais em que a maioria dos pacientes tem idade entre 50 e 60 anos. O maior índice de infecção nesta faixa etária pode estar associado ao menor grau de informação sobre a doença e às formas de transmissão das gerações anteriores visto que a divulgação sobre as formas de transmissão das DST tornou-se mais relevante a partir da década de 80, com o surgimento da AIDS. Além disso, o tempo de exposição ao HCV é cumulativo e o intervalo entre a primo-infecção e o aparecimento dos sintomas pode ser de décadas. Soma-se a isso, o fato de que no Brasil, o controle dos bancos de sangue e derivados passou a incluir a triagem do HCV apenas na década de 90, o que expôs os grupos populacionais de maior faixa etária a um maior risco de infecção^(5,11,15).

O Brasil segue a tendência mundial no que se refere à distribuição genotípica da infecção pelo HCV, sendo o genótipo 1, o mais prevalente, seguido pelo genótipo 3^(11-13,15). O mesmo perfil foi observado neste estudo em que cerca de 90% dos pacientes apresentavam o genótipo 1, sendo o genótipo 3 o segundo mais frequente. Mais da metade dos pacientes analisados nesse estudo apresentavam fibrose hepática avançada, a partir de 2019 o percentual de pacientes com fibrose inicial superou aquele de pacientes com fibrose avançada. Este perfil pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo fato de que até 2018 apenas pacientes com fibrose hepática avançada eram elegíveis ao tratamento com os novos antivirais de ação direta. A partir deste ano, a ampliação do acesso ao tratamento para todos os pacientes, independentemente do grau de fibrose, bem como a ampliação do acesso ao diagnóstico parecem ter contribuído para a detecção menos tardia dos casos. Estudo realizado em um hospital no Rio Grande do Sul demonstrou resultados semelhantes com o aumento do número de pacientes com fibrose inicial após a ampliação da população elegível ao tratamento^(15,19). A diretriz europeia e americana para tratamento da Hepatite C tem passado por atualizações constantes a fim de incluir novos grupos de elegibilidade e o PCDT brasileiro seguiu essa mesma tendência.

Neste estudo, a cirrose hepática foi a comorbidade mais frequente entre os pacientes, seguida pela insuficiência renal, HIV e pacientes transplantados. Pacientes com insuficiência renal submetidos à hemodiálise estão expostos a um maior risco de contraírem o HCV⁽²⁰⁾. Estudos demonstram que, apesar das diversas medidas de mitigação de risco adotadas nas unidades de hemodiálise, a hepatite C, ainda é a principal causa de doença hepática entre os doentes com doença renal crônica em tratamento dialítico.

Esse risco aumentado deve-se ao reuso de dialisadores, contaminação interna das máquinas de hemodiálise e contaminação das mãos de profissionais e de objetos compartilhados entre os pacientes⁽²¹⁾. Outra comorbidade comum no grupo de estudo, foi a coinfeção com HIV. Em todo mundo, estudos demonstram que 30% da população infectada com HCV são coinfectados com HIV, o que é explicado pelo fato de que ambas as doenças possuem as mesmas formas de transmissão através de vias parenterais e sexuais^(9,15,22).

Apesar da hepatite C ser uma doença de notificação compulsória no Brasil, a evolução da doença é subclínica e assintomática ou com sintomas escassos e inespecíficos, o que dificulta a detecção dos casos⁽²³⁾. Devido à subnotificação, estima-se que o número de tratamentos adquiridos pelo MS atenda apenas 5% do total de indivíduos com viremia ativa⁽¹⁵⁾. O fato de que até 2021 o acesso ao tratamento da hepatite C se dava por meio do componente especializado da Assistência Farmacêutica, também representou uma barreira ao acesso ao tratamento tendo em vista os trâmites impostos por este componente. Para ter acesso aos medicamentos deste componente é necessária autorização prévia do gestor o que exige que o paciente se dirija a uma unidade de saúde especializada, muitas vezes distante da sua residência ou local de trabalho, além de enfrentar uma série de burocracias como entrega de documentos que acabam por demandar maior número de deslocamentos e aumentar o tempo de espera para o início do tratamento. Neste estudo foi verificado que em 2019 o paciente esperava em média 175 dias para receber o medicamento e esse tempo chegou a 211 dias em 2020 quando a pandemia de Covid-19 se instalou. Felizmente, com a publicação da Portaria nº 1537/MS, de 12 de junho de 2020⁽¹⁸⁾, ocorreu um avanço importante para a assistência ao paciente com hepatite C. Esta portaria atribui à Atenção Básica o tratamento dos pacientes com hepatites virais, incluindo a hepatite C. Com isso, os medicamentos para tratamento da doença passaram a integrar o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, a exemplo dos antivirais para tratamento do HIV. Com isso, a aquisição continua sendo realizada pelo Ministério da Saúde, mas a dispensação passa a ser responsabilidade do programa em parceria com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Outra questão que interfere diretamente na disponibilidade de tratamento para a hepatite C, está relacionada ao custo do tratamento com os novos antivirais de ação direta e ao monopólio, através de proteção patentária em vários países. Frente aos altos preços destes medicamentos, países subdesenvolvidos e os em desenvolvimento, encontram uma barreira econômica relevante a fim de responder de forma eficiente ao combate a hepatite C, interferindo diretamente na política de acesso público a estes medicamentos⁽²⁴⁾. Com relação aos novos medicamentos para tratamento da hepatite C, foi realizado em 2016 um acordo entre a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a então empresa detentora da patente do sofosbuvir, o consórcio BMK. Este acordo permitiu a produção nacional do sofosbuvir e a sua distribuição no SUS, o que permitiu uma diminuição significativa dos valores gastos com esses medicamentos, passando de US\$ 84 mil para US\$ 7,5 mil⁽²⁵⁾. Entretanto, algumas instituições nacionais e internacionais protocolaram ações, junto aos seus órgãos reguladores, contra a concessão de patente do sofosbuvir, alegando que não se tratava de nenhuma novidade ou atividade inventiva. No Brasil, o

Instituto Nacional de Tecnologias de Fármacos (Farmanguinhos), assim como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), se manifestaram contra a concessão de patente junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Com isso, o governo brasileiro foi capaz de adquirir os medicamentos a um preço reduzido o que permitiu a ampliação do tratamento a todos os pacientes portadores de HCV. Análises econômicas sobre o tratamento da hepatite C têm demonstrado uma queda acentuada de gastos pelo governo federal, em 2015 o total de gastos ficou na faixa de 945 milhões de reais, sendo o sofosbuvir aquele com o maior volume de gastos, com aproximadamente, 72% do total⁽²⁶⁾. Nos anos seguintes esses gastos caíram para 59% em 2016 e 43% em 2017. O surgimento de novos esquemas antivirais mais custo-efetivos que aqueles incorporados em 2015, como as associações glecaprevir/pibrentasvir e velpatasvir/sofosbuvir também contribuíram para a redução dos custos dos tratamentos^(27,28).

Desde 2015, quando os primeiros antivirais de ação direta sofosbuvir, simeprevir e daclastavir para tratamento da hepatite C foram incorporados ao SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da hepatite C sofreu diversas atualizações. Em 2017 foi introduzido o esquema 3D (ombitasvir, dasabuvir, veruprevir e ritonavir), como uma alternativa para os pacientes com doença renal crônica grave e mono infectados com o genótipo 1 do vírus da hepatite C⁽²⁷⁾. No entanto, frente ao surgimento de novas opções terapêuticas, o esquema 3D foi reavaliado e decidiu-se pela sua exclusão do PCDT⁽²⁸⁾. A justificativa se baseou nas desvantagens dessa opção terapêutica, sobretudo da obrigatoriedade da associação a ribavirina, principalmente em pacientes com o genótipo 1a do HCV. Posteriormente foram incluídas novas associações de medicamentos no PCDT como ledipasvir e sofosbuvir, para aqueles infectados com o genótipo 1 e elbasvir e gazoprevir, para pacientes adultos infectados com genótipo 1 a 4. A última atualização do PCDT data de 2019, quando foram introduzidas as novas associações: glecaprevir e pibrentasvir além da associação de velpatasvir e sofosbuvir. Apesar das novas alternativas incorporadas não implicassem em diferenças significativas quanto à eficácia do tratamento, elas apresentam algumas vantagens em relação à cobertura de pacientes no que tange aos genótipos tratados por um mesmo medicamento, prescindibilidade de associação com ribavirina e comodidade posológica. Com isso, espera-se alcançar uma melhor adesão ao tratamento⁽¹⁵⁾. Além disso, estas novas opções terapêuticas mostraram-se mais custo-efetivas devido ao seu menor custo, o que favoreceu o acesso ao tratamento⁽²³⁾. Os PCDT brasileiros estão alinhados aos protocolos internacionais da OMS para tratamento da hepatite C prevendo os mesmos tratamentos, critérios de inclusão, indicações, posologia e tempo de tratamento. Neste estudo verificou-se que em 2020 as associações: glecaprevir/pibrentasvir e ledipasvir/sofosbuvir dominaram as dispensações, o que está de acordo com as recomendações do PCDT de 2019, no que tange as vantagens farmacológicas e econômicas destas novas associações.

O presente estudo confirmou o alto grau de efetividade dos novos antivirais de ação direta, em que 100% dos pacientes para os quais havia dados de carga viral pós-tratamento, a qual encontrava-se indetectável após 12 a 24 semanas de tratamento. Estudo retrospectivo realizado em dois hospitais que compõem o sistema público de saúde no Rio Grande do Sul a fim de comprovar a efetividade do

tratamento com os novos antivirais, e que incluiu cerca de mil pacientes com hepatite C crônica mostrou que após 12 a 24 semanas de tratamento uma expressiva redução da carga viral, assim como a redução do grau de cirrose e fibrose nesses pacientes^(15,19). Outro estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP), que incluiu 262 pacientes infectados com vírus da hepatite C com genótipo 1 tratados com os novos antivirais entre 2015 e 2017 constatou-se redução da carga viral em 92,7% dos pacientes após 12 semanas de tratamento e de 91,4% dos pacientes após 24 semanas de tratamento⁽²⁹⁾. Estudos realizados na Europa entre 2016 e 2017 demonstraram resultados semelhantes. Na França, dos 788 pacientes tratados com os novos antivirais, com ou sem ribavirina, 95% da apresentaram redução da carga viral. Assim como outro grande estudo alemão, que contou com a participação de aproximadamente 6.000 pacientes em que a redução da carga viral foi alcançada em 93,7% dos pacientes após 12 a 24 semanas de tratamento^(30,31). Conclui-se então que a disponibilidade de tratamento, em quantidade suficiente a todos, é um fator vital para o controle efetivo da doença no Brasil, gerando assim uma economia aos cofres públicos.

CONCLUSÃO

Os novos esquemas terapêuticos para tratamento da hepatite C têm demonstrado grande efetividade contribuindo, assim, para o controle da doença no Brasil e para o alcance das metas estabelecidas para a erradicação da doença. Observou-se neste estudo grande adesão dos prescritores às recomendações dos PCDT, mesmo durante um período em que ocorreram sucessivas alterações nos protocolos de uso, o que é fundamental para o uso racional destes medicamentos. Cabe também ressaltar o importante papel do profissional farmacêutico neste cenário em que desempenha uma contribuição vital para o sucesso do tratamento dos pacientes, sendo responsável por garantir a disponibilidade dos medicamentos e a dispensação adequada, além da orientação aos pacientes quanto ao seu tratamento. Com a inclusão dos medicamentos para tratamento da hepatite C no componente estratégico da assistência farmacêutica, o acesso aos medicamentos foi facilitado. Desta forma espera-se que um maior número de pacientes seja alcançado para iniciar o tratamento, devido à maior facilidade de acesso através da Atenção Básica.

REFERÊNCIAS

1. Friedman SL. **The cellular basis of hepatic fibrosis –mechanisms and treatment strategies.** *NEngJMed* [Internet]. 1993 [cited 2022 Aug 13];328(25):1828-35. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199306243282508>
2. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. **Fibrosis and disease progression in hepatitis C.** *Hepatology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 13];36(5 Suppl 1):S47-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12407576/>

3. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. **Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection.** Clinical Infectious Diseases [Internet].2001 [cited 2022 Aug 13];32(3):492-7.Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/32/3/492/284121>
4. Melo LOR, Monteiro D, Rodrigues NC. **Factors associated with treatment interruption for hepatitis C.** Rev Assoc Med Bras [Internet].2014 [cited 2022 Aug 13];60(1):29-34. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/YTm3RLF4JKfx65sZcxYpCVg/?lang=en>
5. De Carvalho HB, Mesquita F, Bueno RC, et al. **HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil.** J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol [Internet]. 1996 [cited 2022 Aug 13];12(1):84-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8624766/>
6. Mesquita F. **Aids e drogas injetáveis.** In: **Lancetti A, organizator.** Saúde loucura. São Paulo: Hucitec; 1991. p. 47-53.
7. Naveira M, Barbosa J, Sereno L, et al. **12 years of universal access to hepatitis C treatment: Brazil's comprehensive response.** J Int Assoc Provid AIDS Care [Internet].2014 [cited 2022 Aug 13];13(6):560-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158974/>
8. Sereno L, Mesquita F, Kato M, et al. **Epidemiology, responses, and way forward: the silent epidemic of viral hepatitis and HIV coinfection in Vietnam.** J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic) [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 13];11(5):311-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828983/>
9. World Health Organization. **Global hepatitis report 2017** [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2022 Aug 13]. 83 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
10. World Health Organization. **WHO updates patent information on treatments for hepatitis C.** World Health Organization [Internet]. 2016 Jul 19 [cited 2016 Oct 24];News:[about 2 screens]. Available from: <https://www.who.int/news/item/19-07-2016-who-updates-patent-information-on-treatments-for-hepatitis-c>
11. Brasil, Ministério da Saúde. **Hepatite C no Brasil: panorama atual e desafios face à pandemia de COVID-19** [Internet]. Brasília: MS; 2021[cited 2022 Aug 13]. 19 p.Available from: <https://www.lse.ac.uk/lacc/assets/documents/Brazil-nota-tecnica-hepatitis-c-PT.pdf>
12. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. **Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes.** Hepatology [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 13];61(1):77-87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069599/>
13. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. **Geneva: WHO; 2016** [cited 2022 Aug 13]. 140 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

14. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al. **Hepatitis C eliminatory by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach.** *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 13];23(3). Available from: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/LTRfFTQLx57m9hvV6kcKvhR/abstract/?lang=en>
15. Brasil, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções.** Brasília: MS; 2018.
16. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais** [Internet]. Brasília: MS; 2015 [cited 2022 August 13]. 100 p. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2015>
17. Conselho Federal de Farmácia. **Coronavírus, atuação do farmacêutico frente à pandemia da doença causada pelo Coronavírus: plano de resposta para farmácia privadas e públicas da Atenção Primária.** Brasília: CFF; 2020 [cited 2022 Aug 13]. 21 p. Available from: [https://www.cff.org.br/userfiles/Coronav%C3%ADrus%20orienta%C3%A7%C3%B5es%20a%20Farm%C3%A1cias%20da%20APS%20no%20SUS%20\(1\).pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/Coronav%C3%ADrus%20orienta%C3%A7%C3%B5es%20a%20Farm%C3%A1cias%20da%20APS%20no%20SUS%20(1).pdf)
18. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Portaria 1537 de 12 de Junho de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais e a Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017, para incluir os medicamentos do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.** Diário Oficial da União. 2020 Jun 15;(112 seção 1):140.
19. Holzmann I, Tovo CV, Minmé R, et al. **Effectiveness of chronic hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in the Public Health System in Brazil.** *Braz J Infec Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 13];22(4):317-22. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/pRym4rt9NSQn5yVQL5wCNTF/?lang=en>
20. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. **Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS.** *Kidney Int* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 13];65(6):2335-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149347/>
21. Leão JR, Pace FHL, Chebli JMF. **Infecção pelo vírus da hepatite c em pacientes em hemodiálise: prevalência e fatores de risco.** *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Aug 13];47(1). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000100006>
22. Rockstroh JK, Spengler U. **HIV and hepatitis C virus coinfection.** *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 13];4(7):437-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219554/>
23. Brasil, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções.** Brasília: MS; 2019. 72 p.
24. Chaves GC, Osorio-de-Castro CGS, Oliveira MA. **Compras públicas de medicamentos para hepatite C no Brasil no período de 2005 a 2015.** *Ciênc saúde colet* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug

13];22(8):2527-38. Available from:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/6bxdzr4VctWCbMQsX3J7C3Q/?format=pdf&lang=pt>

25. Gandra A. **Fiocruz e laboratórios privados desenvolvem medicamentos para hepatite C.**

Agência Brasil [Internet]. 2016 May 16 [cited 2022 Aug 13];Geral:[about 2 screens]. Available from: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-05/fiocruz-e-laboratorios-privados-desenvolvem-medicamento-para-hepatite-c>

26. GOMES, T. **Trabalho de conclusão de curso, Faculdade de Farmácia, UFRJ, Tema: Análise dos gastos federais com o tratamento da hepatite c no brasil: o caso dos antivirais de ação direta.** Rio de Janeiro, Brasil, 2019.

27. Brasil, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções.** Brasília: MS; 2017.

28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. **CONITEC** [Internet]. Brasília: CONITEC, 2019 [cited 2022 Aug 13]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

29. Aguiar B. **Avaliação da efetividade e segurança dos novos fármacos de ação direta indicados no tratamento da hepatite c** [master's thesis]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2018.87 p.

30. Pol S, Bourliere M, Lucier S, et al. **Safety and efficacy of daclastavir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients.** *J Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 13];66(1):39-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622858/>

31. Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, et al. **Second generation direct-acting-antiviral hepatitis c virus treatment: efficacy, safety and predictors of SVR12.** *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 13];22(35):8050-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672299/>

TABELAS, QUADROS E ILUSTRAÇÕES

Tabela 1. Características dos pacientes que receberam medicamentos para tratamento da hepatite C no período de 2015 a 2020

	Característica	N	Percentual (%)
Sexo	Feminino	399	57,6
	Masculino	293	42,4
Genótipo	1 ^a	332	47,9
	1B	283	40,8
	2	5	0,7
	3	69	10,0
	4	3	0,4
Grau de fibrose*	F0	5	0,7
	F1	66	9,5
	F2	73	10,5

	F3	117	16,9
	F4	284	41,0
	Não informado	148	21,2
Comorbidades	Cirrose	284	41,0
	Transplante	44	6,3
	Insuficiência renal	29	4,2
	HIV	37	5,3

Fonte: Elaboração própria.

Nota: A escala METAVIR indica o grau de fibrose ou cirrose hepática em pacientes infectados com HCV. Esta pode variar da seguinte forma F0: fígado em perfeito estado, F1: fibrose mínima, F2: fibrose moderada em algumas áreas do fígado, F3: fibrose avançada, F4: presença de cirrose.

Tabela 2. Distribuição percentual dos pacientes segundo tipo de esquema terapêutico no período entre 2015 e 2020

Esquema terapêutico	N	Percentual
Daclatasvir+sofosbuvir	303	33,4
Daclatasvir+sofosbuvir+ribavirina	187	20,6
Sofosbuvir+simeprevir	172	19,0
3D*	98	10,8
Ledipasvir+sofosbuvir	87	9,6
3D+ribavirina	28	3,1
Glecaprevir+Pibrentasvir	11	1,2
Velpatasvir+Sofosbuvir	11	1,2
Outros	30	1,1

Fonte: Elaboração própria.

Nota: 3D* ritonavir + veruprevir + ombitasvir + dasabuvir.

Tabela 3. Distribuição percentual dos pacientes segundo tipo de esquema terapêutico e ano de dispensação no período entre 2015 e 2020

Esquema terapêutico	Ano (%)					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Daclatasvir+sofosbuvir	59,4	29,4	40,4	25,6	44,4	0,0
Daclatasvir+sofosbuvir+ribavirina	34,4	32,8	24,1	6,0	5,3	0,0
3D	0,0	0,0	7,0	47,9	17,2	0,0
3D+ribavirina	0,0	0,0	4,8	8,5	4,6	0,0
Glecaprevir+pibrentasvir	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,5
Ledipasvir+sofosbuvir	0,0	0,0	0,0	0,0	22,5	69,7
Sofosbuvir+simeprevir	3,1	32,5	23,7	10,3	0,0	0,0

Velpatasvir+sofosbuvir	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	9,2
Outros	3,0	5,0	0,0	2,0	3,0	4,0

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Distribuição percentual das dispensações de acordo com esquema terapêutico e genótipo

Esquema terapêutico	Genótipo (%)			
	1A	1B	3	4
3D	0,9	18,7	0,0	0,0
3D+ribavirina	5,5	0,4	0,0	0,0
Daclatasvir+sofosbuvir+ribavirina	22,1	15,9	40,6	33,3
Daclatasvir+sofosbuvir	31,2	29,0	40,6	66,7
Glecaprevir+pibrentasvir	0,9	1,8	1,4	0,0
Ledipasvir+sofosbuvir	10,9	12,0	0,0	0,0
Velpatasvir+sofosbuvir+ribavirina	0,0	0,0	4,3	0,0
Velpatasvir+sofosbuvir	0,0	0,0	8,7	0,0
Sofosbuvir+simeprevir	26,4	20,5	0,0	0,0

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5. Número de dias entre a data de emissão do laudo e o início do tratamento

Ano	Média	Desvio padrão
2015	67,0	94,9
2016	139,3	64,9
2017	64,7	33,9
2018	142,9	94,0
2019	175,5	89,0
2020	211,7	44,6

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6. Número de dias entre a data de emissão do laudo e o início do tratamento para os esquemas terapêuticos mais frequentes

Ano	Média (dias)	Desvio padrão
Glecaprevir+pibrentasvir	287,3	105,9
Velpatasvir+sofosbuvir	189,0	120,3
Ledipasvir+sofosbuvir	172,1	63,5
Daclatasvir+sofosbuvir	144,2	77,9
Daclatasvir+sofosbuvir+ribavirina	138,9	87,8
Sofosbuvir+simeprevir	81,8	55,1
3D	79,1	32,3
3D+ribavirina	62,6	41,9

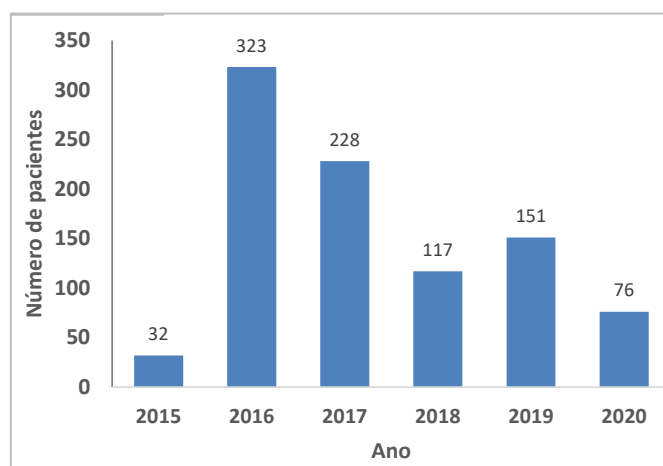
Fonte: Elaboração própria.

Quadro 1. Descrição das inadequações dos esquemas terapêuticos prescritos

Ano	Número de pacientes	Descrição
2016	06	Uso do esquema sofosbuvir/daclastavir/ribavirina não indicado para genótipos 3 e 4
2017	03	Uso do esquema 3D não indicado para pacientes com genótipo 1 ^a que apresentam cirrose

Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Número de pacientes que receberam tratamento para hepatite C no período de 2015 a 2020



Fonte: Elaboração própria.