

O USO DO HARVONI EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA DO GENÓTIPO TIPO 1: UMA NOVA PERSPECTIVA

Hyggor Henrique Bego¹; Marcela Carolina Passini¹; Marco Polo Assis da Motta¹; Rodrigo Seixas Dourado¹; Mariana Lemos Pereira Alves²; Rúbia Moresi Vianna de Oliveira³; Thaís Figueiredo Araújo³; Lucas Bernardes da Silveira Barbosa¹

Orientadora: Dra. Livia da Silveira Barbosa Ribeiro⁴

1. Acadêmico do 9º período do Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano – Unifenas-BH

2. Acadêmico do 8º período do Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano – Unifenas-BH

3. Residente de Clínica Médica do Hospital João XXIII – Belo Horizonte.

4. Médica - Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Metropolitano Odilon Behrens.

Autor correspondente: Rodrigo Seixas Dourado.

E-mail: rodrigodourado.2012@hotmail.com

Endereço institucional: Rua Líbano, 66, Itapoã, CEP 31710-030, Belo Horizonte/MG.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da hepatite C é um grande problema de saúde mundial que afeta cerca de 71 milhões de indivíduos. No Brasil, a doença também se constitui como um grande desafio, sendo que em 2018 aproximadamente 700 mil pessoas estavam infectadas pelo vírus. A doença é transmitida principalmente via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado e tem como fatores de risco bem estabelecidos o compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas, por exemplo. A transmissão por outras formas, como via sexual e vertical, apesar de menos comum, também pode ocorrer. Em geral, a enfermidade costuma ser diagnosticada em sua fase crônica, uma vez que a maioria dos casos agudos tem evolução subclínica. Dessa forma, o quadro pode evoluir durante anos sem suspeição clínica, podendo levar a cirrose, ao carcinoma hepatocelular e a falência hepática. Nos últimos anos, o manejo da hepatite C crônica foi revolucionado com a introdução de agentes antivirais de ação direta (DAA), como o Harvoni, que é uma combinação de duas substâncias denominadas Ledipasvir e Sofosbuvir. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do Harvoni no tratamento da Hepatite C crônica (genótipo tipo 1) e resumir as suas propriedades farmacológicas. **Material e Métodos:** Foi conduzida revisão de literatura utilizando as bases de dados SciELO, PubMed e Lilacs. A estratégia de busca foi à combinação dos seguintes termos: “Harvoni”; “hepatitis C”; “type 1 genotype”; “cost-benefit”; “pharmacology”. Não houve restrições quanto ao idioma de publicação. Foram considerados elegíveis os estudos originais dos últimos dez anos que compararam o Harvoni com o tratamento padrão da hepatite C. Por fim, foram selecionadas apenas revisões sistemáticas com meta-análises e analisada criticamente a literatura encontrada. **Resultados:** Os componentes do Harvoni atuam inibindo duas vias. O Ledipasvir inibe a proteína NS5A do vírus da hepatite C (VHC), enquanto o Sofosbuvir inibe a polimerase NS5B; ambas essenciais tanto para a replicação do RNA quanto para a montagem dos vírions do VHC. O Sofosbuvir demonstrou uma atividade antiviral pangenótica, o Ledipasvir, entretanto, apresentou potente atividade antiviral apenas contra o genótipo 1 do VHC. A dose oral recomendada inclui 90 mg de Ledipasvir e 400 mg do Sofosbuvir uma vez ao dia. Não há interação com alimentos. A concentração máxima plasmática ocorre 4 horas após a ingestão do medicamento. O Ledipasvir sofre um lento metabolismo oxidativo e o Sofosbuvir sobre um extenso metabolismo hepático. As principais rotas de eliminação envolvem a excreção biliar para o Ledipasvir e excreção urinária para o sofosbuvir. A dose não precisa ser ajustada para disfunção renal leve ou moderada ou disfunção hepática moderada ou grave. A farmacocinética do Ledipasvir e Sofosbuvir não foram alterados em uma extensão clinicamente relevante com base em raça, sexo, idade ou peso corporal dos indivíduos. Em geral, os medicamentos apresentam boa tolerância e possuem efeitos adversos leves a moderados, como fadiga, náusea, cefaleia e insônia. Os artigos incluídos na revisão resumiam os desfechos de outros estudos randomizados, multicêntricos de fase 3. Quatro estudos principais possuíam como principal parâmetro de eficácia o número de doentes cujas análises de sangue não revelaram qualquer sinal do vírus da hepatite após 12 semanas do término do tratamento. Isso foi denominado como resposta viral sustentada (RVS) e o uso do Harvoni obteve altas taxas de RVS independente da duração do tratamento (8, 12 ou 24 semanas) ou da administração concomitante da ribarvarina. Além disso, nesses mesmos estudos poucos pacientes apresentaram recidiva da doença, sendo que os pacientes que apresentaram era provavelmente devido a não adesão ao tratamento. **Conclusão:** Em conclusão, o Harvoni é um novo regime que representa um avanço no tratamento da hepatite C crônica. O mecanismo de inibição da replicação e montagem do vírus possui eficácia antiviral estabelecida (genótipo 1).

Palavras-chave: Harvoni. Hepatitis C. Type 1 genotype. Ledipasvir/sofosbuvir.

REFERÊNCIA:

1. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review of Its Use in Chronic Hepatitis C. Springer. Drugs. 2015,75(5):675-85.
2. Scott LJ. Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review in Chronic Hepatitis C. Drugs. 2018,78(2):245-256.
3. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014,383(9916): 515-523.
4. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. Gastroenterology, 2016, 151(6): 1131–40.
5. Afdhal N, Rajender KR, Nelson DR, Lawitz E, Stuart CG, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med, 2014, 370: 1483-1493.