

Avaliação das mutações de resistência ao tratamento com os novos antivirais de ação direta (DAA) em pacientes com hepatite C crônica

Autor(es): Luciano Kalabric Silva¹

Instituição(es): ¹Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

Os antivirais de ação direta (DAA) foram incorporadas para o tratamento da hepatite C crônica pelo Protocolo de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) desde 2015. Devido à natureza quasispécies do vírus da hepatite C (VHC), tempo de infecção, genótipo, mutações de resistência aos antivirais podem emergir levando a falha no tratamento. O presente estudo pretendeu rastrear e monitorar mutações de resistência aos DAAs em pacientes com hepatite C crônica. O estudo possui desenho descritivo de corte-transversal. Ao todo, 204 indivíduos com hepatite C crônica atendidos em dois centros de referência da Bahia, hemofílicos da Fundação HEMOBA (n = 23) e pacientes do Ambulatório de Hepatologia do Complexo HUPES (n = 181), experimentados e virgens de tratamento, foram recrutados. Todos assinaram ao TCLE, responderam a um questionário codificado. Dados clínico-laboratoriais foram obtidos por revisão de prontuário. Uma amostra de soro foi coletada para realização de detecção do VHC-RNA e sequenciamento das regiões subgenômicas NS3/4A, NS5A e NS5B, alvo da terapia com DAAs. Algumas características demográficas foram marcadamente diferentes entre os grupos: sexo masculino (96%), idade média 44.0 ± 12.4 (variando de 19 – 68 anos), predominantemente residente no interior do estado (61%) e classe social B-C entre os hemofílicos da HEMOBA; sexo masculino (51%), 55.7 ± 11.1 (variando de 31 – 84 anos), predominantemente residente em Salvador (66%) e classe social mais diversificada (B-C-D-E). No geral, a maioria dos pacientes foram pardos ou negros (cor da pele autoreferida, IBGE) e escolaridade primária completa. Em ambos os grupos de pacientes apresentaram alta taxa de co-infecção com VHB, sendo que no grupo hemofílicos essa frequência foi de 57% e nos pacientes HUPES foi de 17%. Apenas os pacientes do HUPES apresentaram co-infecção também pelo HIV (3%) e HTLV (18%). A maioria dos pacientes foram experimentados com terapia baseada em IFN e RBV (67%), sendo que três pacientes receberam terapia tripla que incluiu um dos inibidores de protease de 1. geração (BOC ou TLV). De acordo com a linha do tempo, os novos DAAs foram administrados nos últimos três anos para uma pequena população do estudo. No geral, 90% (184/204) das amostras dos participantes foram amplificadas e sequenciadas em pelo menos um dos genes NS3/4A, NS5A ou NS5B. A prevalência total de RAS foi de 52% (95/184, 95% IC 44% - 59%): RAS NS3/4A 46% (63/136, 95% IC 38% - 55%), RAS NS5A 27% (30/113, 95% IC 19% - 36%), RAS NS5B 2% (2/121, 95% IC 0% - 6%). Algumas amostras não amplificaram ou ainda estão sendo analisadas. Adicionalmente, 8% (14/184) dos participantes apresentaram RAS em mais de um gene alvo. Quando a predição da RAS incluiu apenas as drogas licenciadas e os genótipos do VHC circulantes no Brasil, 7 participantes apresentaram RAVs para a região NS3/4A (6 do HUPES e 1 da HEMOBA), 7 para a região NS5A (todos do HUPES e 3 para ambas regiões). Nenhum paciente apresentou RAV para a região NS5B. Nove padrões distintos de RAVs NS3/4A foram encontrados: R155K, T54S, Q80K, Q80L+V170I+S174F, T54S+V170I, V36L+Q41H, V55A, T54S+V55I+Q80L e T54S. O perfil de RAV mais frequente foi V36L+Q41H, 20% (2/10). Três padrões distintos de RAV NS5A foram encontrados: Y93H, A30K e A30M+Y93H. A RAV mais frequente foi a Y93H, 80% (8/10). Estas análises ainda são preliminares, mas podemos identificar RAS que podem ter repercussão sobre o sucesso terapêutico para diferentes drogas.