

Tratamento da Hepatite C num Hospital Distrital: Qual o Impacto da Pandemia SARS-CoV-2?

Hepatitis C Treatment: What is the Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic?

Catarina Medeiros¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9810-5027>), David Ferreira¹, Rita Serras Jorge¹ (<https://orcid.org/0000-0002-9465-1861>), Nuno Catorze² (<https://orcid.org/0000-0002-1975-3438>)

Resumo:

Introdução: O vírus da hepatite C (VHC) é uma causa importante de doença hepática, apresentando várias evoluções clínicas. A descoberta dos antivirais de ação direta revolucionou o seu tratamento, uma vez que permitem a erradicação do vírus em mais de 95% dos casos. A pandemia de SARS-CoV-2 alterou o normal funcionamento dos serviços de saúde, comprometendo esse objetivo.

Métodos: Análise retrospectiva dos doentes tratados e seguidos num hospital distrital entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2020.

Resultados: Foram 267 doentes, 77,9% homens com idade média de 50 ± 10,3 anos. O fator de risco mais frequente foi o consumo de drogas endovenosas (55%). O genótipo 1 foi o mais comum (64%), 27% apresentavam cirrose hepática, 32% já tinham experimentado outros tratamentos. O tempo médio de espera pelo tratamento foi de 3,19 meses, antes da pandemia 3,11 meses e 4,15 meses em 2020, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,017$). Houve uma diminuição do número de doentes tratados ao longo dos anos. O tratamento mais utilizado foi o ledipasvir/sofosbuvir. A taxa de resposta virológica sustentada foi de 99%. Tiveram alta 70% dos doentes.

Discussão: Este estudo retrospectivo é o primeiro, a nível nacional, a avaliar o impacto da pandemia de SARS-CoV-2 no tratamento da infeção por VHC. Mostrou-nos um aumento do tempo de espera pelo tratamento no ano 2020. O impacto da pandemia de SARS-CoV-2 sobre esta patologia ainda não é claro.

Conclusão: A pandemia de SARS-CoV-2 levou a um aumento do tempo de espera pelo tratamento e diminuição do número de doentes tratados, dificultando o objetivo da eliminação.

Palavras-chave: COVID-19; Hepatite C; Pandemia; SARS-CoV-2.

Abstract:

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) is an important cause of liver disease, presenting several clinical manifestations. The discovery of direct acting antivirals has revolutionized the treatment of this infection, these new antivirals allowed the eradication of the virus in more than 95% of the cases. The SARS-CoV-2 pandemic changed the normal functioning of health services, and this could compromise this goal.

Methods: Retrospective analysis of patients treated and followed in a district hospital between January 1, 2015, and December 31, 2020.

Results: We treated 267 patients, 77.9% men, the average age being 50 years old. History of intravenous drug use was de risk factor in 55%. Genotype 1 was the most common (64%), 27% had liver cirrhosis and 32% had been submitted to other treatments. The average of the waiting time for treatment was 3.19 months, before the pandemic it was 3.11 months and in 2020 it was 4.15 months, this difference is statistically significant ($p = 0.017$). The number of patients treated over the years has been decreasing. The most used treatment was ledipasvir/ sofosbuvir. The sustained virological response was 99%. Patients were discharged in 70% of the cases.

Discussion: This retrospective study is the first, at national level, to evaluate the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the treatment of HCV infection. It showed an increase in the waiting time for treatment in the year 2020. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on this pathology is still unclear.

Conclusion: The SARS-CoV-2 pandemic led to an increase in the waiting time for treatment and a decrease in the number of patients with HCV infection treated, making it difficult to eradicate the virus.

Keywords: COVID-19; Hepatitis C; Pandemics; SARS-CoV-2.

Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) continua a ser uma das principais causas de doença hepática.¹ É estimado que 58 milhões de pessoas no mundo estejam infetadas pelo VHC, surgindo 1,5 milhões de novos infetados por ano.² A história natural da infeção por VHC é variável, podendo manifestar-se desde

¹Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Abrantes, Portugal

²Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Abrantes, Portugal.

<https://doi.org/10.24950/rspm.314>

formas frustes até extensa fibrose, cirrose e surgimento de carcinoma hepatocelular.¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em 2019, 290 000 pessoas tenham morrido em consequência da infeção por VHC, seja por cirrose ou carcinoma hepatocelular.² Para além da doença hepática, a infeção VHC pode também ter manifestações extra-hepáticas.^{3,4} O vírus foi identificado em 1989, tendo-se posteriormente percorrido um rápido caminho, em pouco mais de 20 anos, até à descoberta dos primeiros antivirais de ação direta em 2010,⁵ que vieram revolucionar o tratamento desta infeção. Os tratamentos baseados em interferão e ribavirina, demorados, mal tolerados e pouco eficazes, deram lugar a tratamentos muito eficazes e com boa tolerância.^{4,6} Fundamentada por estes novos tratamentos, a OMS lançou, em 2016, o objetivo de reduzir em 80% até 2030 a incidência e em 65% a mortalidade por VHC.²

Em 2019, o surgimento da crise pandémica SARS-CoV-2, tornou-se um grande encargo para os sistemas de saúde.⁷ Houve necessidade de reajustar os serviços de saúde, mobilizando equipas e reestruturando atividades. Estas alterações surgiram num momento fulcral para poder alterar as dinâmicas necessárias para atingir os objetivos da OMS para o tratamento da infeção VHC.^{2,7} Apesar de ainda não existirem dados publicados, a prática clínica sugere uma diminuição do número de tratamentos solicitados, pressupondo uma diminuição do número de doentes tratados. No entanto, importa consolidar estes dados de forma a caracterizar o impacto que a pandemia terá sobre o tratamento da hepatite C e quais as causas para esta aparente diminuição de tratamentos.

O nosso estudo tem por objetivo analisar de forma retrospectiva o tratamento da hepatite C num hospital distrital, bem como avaliar o impacto da pandemia SARS-CoV-2 no tratamento da hepatite C.

Material e Métodos

Neste estudo, foram avaliados, retrospectivamente, os doentes tratados e seguidos no Centro Hospitalar do Médio Tejo, entre o dia 1 de janeiro de 2015 e o dia 31 de dezembro de 2020. A análise descritiva foi realizada a partir de *Microsoft Excel*[®]. As variáveis categóricas (sexo, fator de risco, genótipo, presença de cirrose, Classificação Child-Pugh e tratamento prévio) foram expressas em frequência e percentagem e as variáveis contínuas (idade, doentes tratados e tempo de espera) são expressas em média e desvio padrão. A diferença entre variáveis contínuas foi avaliada pelo teste Mann-Whitney para variáveis independentes (amostras sem distribuição normal). Um $p < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo. Foi utilizado IBM SPSS Statistics[®] para Windows[®], versão 20.0 para análise estatística.

Resultados

Durante o período estudado foram tratados 267 doentes (n = 267), 78% do sexo masculino e 22% do sexo feminino,

Tabela 1: Características demográficas.

Sexo	Feminino	22%
	Masculino	78%
Idade	Média (anos)	50,36 ± 10,3
	Mínimo (anos)	22
	Máximo (anos)	84

com idade de 50,36 ± 10,3 anos (Tabela 1). Aquando do diagnóstico de hepatite C, os doentes tinham em média 40,55 ± 12,16 anos.

O fator de risco para infeção mais vezes identificado foi o consumo de drogas endovenosas (55,1%), seguindo-se a transfusão de componentes sanguíneos (2,6%), o contacto sexual de risco (2,2%) e a transmissão vertical (0,4%). Em 39,7% não se conseguiu identificar o fator de risco para infeção VHC (Fig. 1).

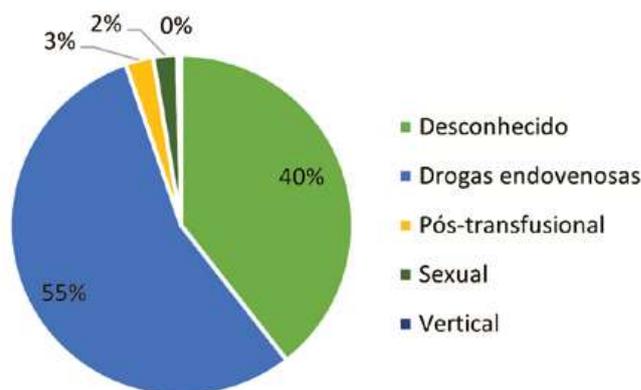


Figura 1: Distribuição dos fatores de risco para infeção por VHC.

Em relação ao genótipo, o mais comumente identificado foi o genótipo 1 (63,3%), seguindo-se o 3 (27%), o 4 (9,3%) e, em 0,4%, a combinação dos genótipos 1 e 4 (Fig. 2). Dentro do genótipo 1, 70,4% eram 1a, 29% 1b e 0,6% 1c. Dos doentes tratados, 27% apresentava cirrose hepática. Quando se avaliou a Classificação de Child-Pugh, 61% apresentavam-se em Classe A e 14% em Classe B, sendo que em 25% não foi possível apurar.

Em relação ao tratamento prévio, 32% dos doentes já tinha sido tentada outra abordagem, tendo realizado em média 1,30 ± 0,66 tratamentos prévios. Dos tratamentos prévios, o mais comum foi o interferão peguilado com ribavirina (72,5%), seguindo-se interferão (8,3%), o interferão com ribavirina (3,7%), interferão peguilado (1,8%), sofosbuvir com ribavirina (1,8%), ledipasvir com sofosbuvir (1,8%), sofosbuvir com interferão peguilado e ribavirina (1,8%), boceprevir com

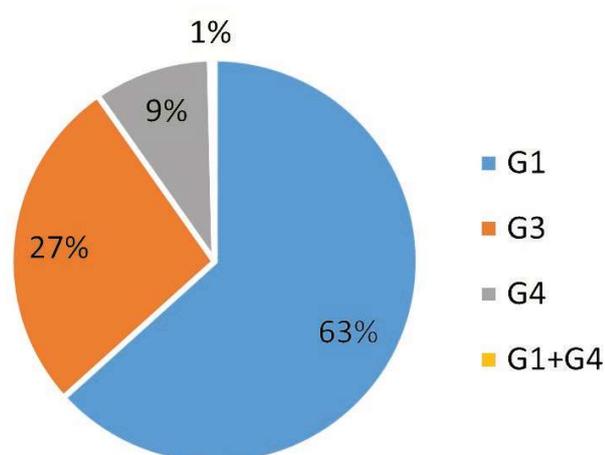


Figura 2: Distribuição do genótipo.

interferão peguilado e ribavirina (0,9%) e ledipasvir com sofosbuvir e ribavirina (0,9%). Em 6,4% dos doentes, não se conseguiu identificar o tratamento prévio.

Podemos observar na Fig. 3 que após o grande número de doentes tratados em 2016 (90 doentes), verificou-se uma diminuição paulatina, até se atingir o número mínimo de doente tratados em 2020 (20 doentes).

Os doentes esperaram em média $3,19 \pm 2,05$ meses pelo tratamento. O tempo de espera antes da pandemia SARS-CoV-2 (período compreendido entre 2015 e 2019), foi de $3,11 \pm 2,01$ meses. Por sua vez, o tempo de espera durante a pandemia, em 2020, foi de $4,15 \pm 2,36$ meses. Quando comparados estes dois grupos, pré-pandemia (2015-2019) e durante a pandemia (2020) foi possível verificar um aumento do tempo de espera estatisticamente significativo ($U = 1693$; $p = 0,017$).

A distribuição dos tratamentos pode ser observada na Tabela 2. O tratamento mais vezes utilizado foi o ledipasvir com

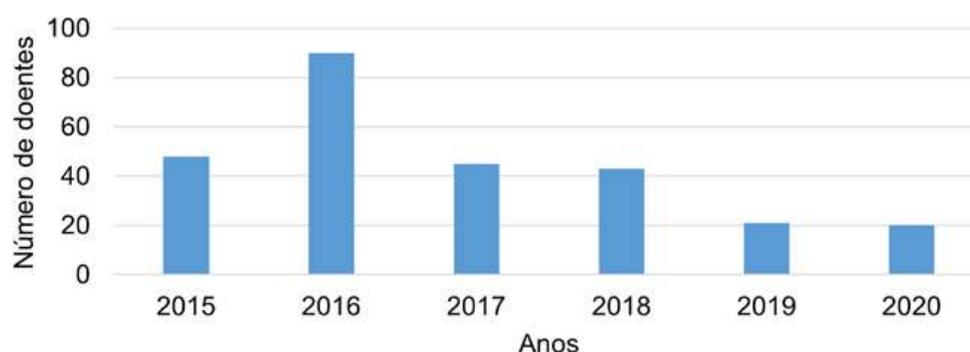


Figura 3: Distribuição dos doentes tratados.

Tabela 2: Distribuição dos tratamentos.

Tratamento	Terapêutica dupla			Total (n)
	Não	RIB	PegIFN+RIB	
Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir	7			7
Elbasvir + Grazoprevir	17	2		19
Glecaprevir + Pibrentasvir	47			47
Ledipasvir + Sofosbuvir	123	10		133
Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir		2		2
Sofosbuvir	1	21	11	33
Sofosbuvir + Daclatasvir	9	3		12
Sofosbuvir+ Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir		1		1
Sofosbuvir + Velpatasvir	7	6		13
Total (n)	211	45	11	267

sofosbuvir. Durante os anos de 2019 e 2020, foram usados exclusivamente glecaprevir com pibrentasvir e sofosbuvir com velpatasvir.

Dos doentes submetidos a tratamento, 225 terminaram o mesmo. Dos doentes que não terminaram, 8 faleceram e 34 faltaram ao seguimento. Dos doentes que terminaram o tratamento, 99,11% atingiu resposta virológica sustentada.

Dentro dos doentes com resposta virológica sustentada, 70% teve alta para o médico assistente, 19% mantém seguimento e 11% faltou ao seguimento.

Discussão

A OMS recomenda oferecer tratamento a todos os indivíduos com mais de 12 anos de idade com infeção por VHC.³ O objetivo principal do tratamento é alcançar a cura virológica com o intuito de prevenir complicações hepáticas e extra-hepáticas, bem como melhorar a qualidade de vida e prevenir a transmissão.¹

No nosso estudo retrospectivo, a população era na sua maioria constituída por homens, provenientes de grupos de risco, nomeadamente utilizadores de drogas endovenosas (55%), o que vai ao encontro dos dados nacionais.⁸ Em consonância com os dados mundiais³ e nacionais,⁸ o genótipo 1 foi o mais frequentemente identificado, seguindo-se o 3. A percentagem de doentes em estadio de cirrose foi de 28%, conforme o apresentado a nível nacional.⁸

Durante o período estudado, o número de doentes tratados diminuiu paulatinamente, sendo o seu máximo atingido em 2016, com 90 doentes tratados. Durante o ano de 2020 atingiu-se o número mais baixo de doentes tratados (20 doentes). Esta diminuição poderá ter estado relacionada com a menor afluência aos serviços de saúde durante a pandemia de SARS-CoV-2, com a mobilização dos profissionais de saúde para outras atividades clínicas, o que dificultou a observação de novos doentes, ou ainda com a diminuição do número de diagnósticos, eventualmente pelo menor número de doentes identificados ou mesmo infetados. De forma a garantir a eliminação do vírus é necessário criar parcerias com organizações governamentais e não governamentais, para tentar chegar aos doentes de maior risco, como os presidiários e os utilizadores de drogas endovenosas, permitindo assim eliminar o vírus nestes nichos de doentes.

Em relação ao tempo de espera pelo tratamento, este foi de $3,19 \pm 2,05$ meses, não existindo dados a nível nacional que permitam a comparação deste valor. Durante o ano de 2020 observou-se um aumento do tempo médio para $4,15 \pm 2,36$ meses, quando comparado com o tempo de espera pré-pandemia ($3,11 \pm 2,01$ meses). O aumento do tempo de espera do período pré-pandemia para o período durante a pandemia foi estatisticamente significativo. Este aumento do tempo de espera durante o ano 2020 foi muito provavelmente consequência da reorganização dos serviços de saúde durante a pandemia.

O impacto que o aumento do tempo de espera, bem como a diminuição do número de tratamentos terá a longo prazo ainda não é certo. No entanto, um estudo mostrou que um ano de paragem nos programas de luta para a eliminação da hepatite C poderá resultar num aumento de 72 300 mortes relacionadas com doenças do fígado e um aumento de 44 800 cancro do fígado a nível mundial nos próximos 10 anos.⁷ Mesmo em países onde atingir as metas da OMS era um objetivo real, a pandemia alterou essa realidade, tornando-se agora muito difícil atingi-lo.⁹

O uso de tratamentos pangenotípicos tem ganho relevo no tratamento destes doentes.^{1,3} Assim, apesar do tratamento mais frequentemente escolhido ter sido o ledipasvir com sofosbuvir, nos últimos dois anos optou-se exclusivamente pelos tratamentos pangenotípicos, o que está em conformidade com as recomendações internacionais.^{1,3} De acordo com evidência científica, os antivirais de ação direta demonstram alta eficácia, com taxas de resposta virológica sustentada acima dos 90%,³ o que também ficou demonstrado no nosso estudo.

O seguimento dos doentes é semelhante ao descrito por Anjo *et al*, que refere que dos doentes tratados, 79,5% deixaram de ser seguidos e 20% mantinham seguimento.⁸ De acordo com as recomendações europeias, deverão manter seguimento doentes com fibrose avançada ou cirrose, mesmo que apresentem resposta virológica sustentada, uma vez que apresentam risco de carcinoma hepatocelular.¹ Acrescentam-se a estes os doentes que mantêm comportamentos de risco, devido à possibilidade de reinfeção,¹ permitindo assim uma identificação e tratamentos mais céleres.

É necessária uma estratégia conjunta e sustentada de forma a conseguir identificar e tratar o máximo número de doentes. Apesar de ainda não ser possível observar as consequências da pandemia de SARS-CoV-2, no que diz respeito à infeção por VHC, atrasar os programas de eliminação do VHC irá contribuir para o aumento da morbimortalidade associada ao VHC nos próximos 10 anos.^{7,9}

Apesar do nosso estudo ser retrospectivo, com um número pequeno de doentes, consideramos que possibilita traçar uma amostra da realidade Portuguesa, permitindo observar umas das consequências diretas da pandemia de SARS-CoV-2 que foi o aumento do tempo de espera pelo tratamento. De forma a poder identificar o real impacto da pandemia no tratamento da hepatite C, torna-se necessário continuar a analisar os dados no futuro.

Conclusão

A infeção por VHC continua a representar um encargo grande a nível de saúde pública mundial e também em Portugal. Conseguir diagnosticar e tratar estes doentes de forma eficaz e rápida é fundamental, para conseguirmos interromper as cadeias de transmissão e atingir os objetivos de eliminação das hepatites propostos pela OMS para 2030. A pandemia veio inviabilizar muitos projetos pré-pandémicos que pretendiam

chegar, de forma eficaz, aos grupos de risco mais vulneráveis. Torna-se imperativo voltar à ação para que seja possível atingir as metas propostas pela OMS para 2030.

AGRADECIMENTOS / ACKNOWLEDGMENTS

À Dra. Janice Alves, pela ajuda com a colheita de dados para o estudo. ■

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement:

Catarina Medeiros – Desenho, Conceção, Pesquisa bibliográfica, Escrita do manuscrito.

David Ferreira, Rita Serras Jorge, Nuno Catorze – Revisão do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Catarina Medeiros - catarinafernandesmedeiros@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Abrantes, Portugal

Largo Engenheiro Biucas

2200-202 Abrantes

Received / Recebido: 01/02/2022

Accepted / Aceite: 16/03/2022

Publicado / Published: 23/06/2022

REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair: EASL Governing Board representative: Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*. J Hepatol. 2020;73:1170–218.
2. World Health Organization. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 29 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341652>
3. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado 29 de novembro de 2021]. 84 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273174>
4. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. Genes Immun. de 2019;20:436–46. doi: 10.1038/s41435-019-0066-z.
5. Hu W, Zhang C, Shi JJ, Zhang JY, Wang FS. Hepatitis C: milestones from discovery to clinical cure. Military Med Res. 2020;7:59. doi: s40779-020-00288-y.
6. Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Frankova S, Grgurevic I, Hunyady B, Jarcuska P, et al. Is elimination of HCV in 2030 realistic in Central Europe. Liver Int. 2021;41 Suppl 1:56-60. doi: 10.1111/liv.14834.
7. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. J Hepatol. 2021;74:31-6. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042. .
8. Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. GE J Port Gastrenterol. 2014;21:44–54.
9. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Impact of the COVID-19 pandemic on HCV elimination in Spain. J Hepatol. 2021;74:1246-8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.018.