LUCIANA AZEVEDO CALLEFI

**Efetividade e segurança da terapia tripla com boceprevir ou
telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em
pacientes atendidos em centros de referência no Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Cássia Jacintho
Mendes Corrêa

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Callefi, Luciana Azevedo

Efetividade e segurança da terapia tripla com boceprevir ou telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em pacientes atendidos em centros de referência no Brasil. Luciana Azevedo Callefi -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infeciosas e Parasitárias.

Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa.

Descritores: 1.Hepatite C crônica 2.Estudo de vida real 3.Inibidores de protease
4.Boceprevir 5.Telaprevir 6.Efetividade 7.Segurança 8.Terapêutica

USP/FM/DBD-155/17

Dedicatória

Aos meus pais, Jorge e Fátima Azevedo, que foram meus primeiros educadores e sempre me incentivaram no caminho dos estudos.

Ao meu marido, Elzio Callefi, pelo companheirismo, apoio e compreensão.

Agradecimentos

À Prof^a. Dr^a. Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa, pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que compartilha, além do conhecimento técnico, ensinamentos de caráter e ética, que contribuíram para minha formação profissional e pessoal.

Aos pesquisadores dos centros coparticipantes, Cristiane Alves Villela Nogueira, Simone de Barros Tenore, Dimas Carnaúba Júnior, Henrique Sérgio Moraes Coelho, Paulo de Tarso A. Pinto, Letícia Cancelli Nabuco, Mário Guimarães Pessoa, Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz, Paulo Roberto Abrão Ferreira, Ana de Lourdes Candolo Martinelli, Silvana Gama Florencio Chachá, Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, Alessandra Porto de Macedo Bisio, Carlos Eduardo Brandão Mello, Mário Reis Álvares da Silva, Tânia Reuter, Claudia Alexandra Pontes Ivantes, Renata de Mello Perez, por aceitarem o convite para participar deste estudo, terem acreditado na realização do mesmo, pela contribuição na coleta de dados e pelo conhecimento científico.

À estatística, Patrícia Emilia Braga, pela clareza, rigor e total disponibilidade na colaboração do tratamento estatístico dos resultados e em solucionar problemas e dúvidas que foram surgindo ao longo da realização deste estudo.

Aos Professores, Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz e Aline Gonzalez Vigani, pela colaboração científica no meu Exame de Qualificação.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para
que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas,
graças a Deus, não sou o que era antes.”*

(Martin Luther King)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C	2
1.2 Vírus da hepatite C e aspectos relativos à sua replicação.....	5
1.3 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C	7
1.4 Tratamento da hepatite C crônica	10
1.4.1 Tratamento com inibidores da protease de primeira geração.....	15
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	24
3.1 Objetivos secundários	24
4 MÉTODOS	25
4.1 Desenho do estudo e cálculo amostral.....	26
4.2 Local do estudo	26
4.3 Seleção da amostra.....	27
4.4 Critérios de inclusão	28
4.5 Critérios de exclusão	29
4.6 Coleta de dados e variáveis do estudo.....	29
4.7 Avaliação da efetividade do tratamento.....	33
4.8 Avaliação da segurança do tratamento	33
4.9 Aspectos éticos	33
4.10 Análise dos dados	34
4.10.1 Organização do banco de dados e softwares utilizados	34

4.10.2	Análise descritiva	34
4.10.3	Análise bivariada	35
4.10.4	Análise múltipla.....	36
5	RESULTADOS.....	37
5.1	Características demográficas e clínicas ao início do tratamento	38
5.2	Características demográficas e clínicas ao início do tratamento de acordo com o inibidor de protease utilizado	41
5.3	Avaliação da efetividade do tratamento.....	44
5.3.1	Análise bivariada da efetividade do tratamento	46
5.3.2	Análise múltipla da efetividade do tratamento	50
5.3.3	Avaliação da efetividade do tratamento no subgrupo dos pacientes cirróticos	51
5.4	Causas de descontinuação do tratamento	53
5.5	Avaliação da segurança do tratamento	54
5.5.1	Avaliação dos eventos adversos.....	54
5.5.2	Avaliação dos eventos adversos sérios	57
5.5.3	Análise bivariada da segurança do tratamento	59
5.5.4	Análise múltipla da segurança do tratamento	61
5.5.5	Avaliação da segurança do tratamento no subgrupo dos pacientes cirróticos	62
6	DISCUSSÃO	63
7	CONCLUSÃO	72
8	ANEXOS	74
9	REFERÊNCIAS.....	80

Listas

LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

aa	aminoácidos
ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
AVC	acidente vascular cerebral
BAVT	bloqueio atrioventricular total
BOC	boceprevir
BT	bilirrubina total
CAPPesq.	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDH	Centro de Doenças Hepáticas
CHC	hepatocarcinoma
CRT DST/AIDS-SP	Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida de São Paulo
DAA	agente antiviral de ação direta
DP	desvio padrão
EA	evento adverso
EAS	evento adverso sério
EPM-UNIFESP	Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo
GE	gastroenterologia
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
IC 95%	intervalo de confiança de 95%

IL28B	interleucina 28B
IMC	índice de massa corporal
IP	inibidor de protease
IRES	<i>Internal Ribosomal Entry Site</i>
LSN	limite superior da normalidade
máx.	máximo
MI	moléstias infecciosas
mín.	mínimo
NC	não-codificante
NS	não-estrutural
OR	<i>odds ratio</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
Peg-IFN	interferon peguilado
RBV	ribavirina
RdRp	RNA polimerase RNA dependente
RNA	ácido ribonucleico
RP	razão de prevalência
RP _{aj}	razão de prevalência ajustada
RP _{br}	razão de prevalência bruta
RVR	resposta viral rápida
RVRe	resposta viral rápida estendida
RVS	resposta viral sustentada
RVS12	resposta viral sustentada na semana 12
RVS24	resposta viral sustentada na semana 24
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	taxa de filtração glomerular
TVR	telaprevir
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
USP	Universidade de São Paulo
VHB	vírus da hepatite B
VHC	vírus da hepatite C
vs.	<i>versus</i>

LISTAS DE SÍMBOLOS

g/dL	grama por decilitro
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
log ₁₀	logaritmo da base 10
mg/dL	miligrama por decilitro
mL/min	mililitro por minuto
mm ³	milímetro cúbico
nm	nanômetro
n ^o	número
UI/mL	unidades internacionais por mililitro
>	maior que
≥	maior ou igual
<	menor que
≤	menor ou igual
%	por cento
±	mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Organização genômica e proteica do vírus da hepatite C.....	6
Figura 2 -	Genoma do vírus da hepatite C e potenciais alvos de drogas antivirais de ação direta	14
Figura 3 -	Fluxograma do estudo	38
Figura 4 -	Fluxograma da avaliação da taxa de resposta viral do estudo	44
Figura 5 -	Taxas de resposta viral sustentada dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração – Brasil – 2013 a 2015	45
Figura 6 -	Distribuição das causas de descontinuação do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica – Brasil – 2013 a 2015	53
Figura 7 -	Eventos adversos ocorridos em pacientes que resultaram na descontinuação do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica – Brasil – 2013 a 2015	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação das taxas de resposta viral sustentada entre os estudos de fase 3 e os estudos de vida real com boceprevir e telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1.....	16
Tabela 2 -	Comparação dos aspectos relativos à segurança entre os estudos de fase 3 e os estudos de vida real com boceprevir e telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1.....	18
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo as características demográficas e clínicas – Brasil – 2013 a 2015	39
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo as características demográficas e clínicas e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015.....	42
Tabela 5 -	Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo os exames laboratoriais pré-tratamento e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015 ...	43
Tabela 6 -	Razões de prevalências da efetividade do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica segundo as características demográficas e clínicas – Brasil – 2013 a 2015	47
Tabela 7 -	Razões de prevalências da efetividade do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica segundo os exames laboratoriais pré-tratamento e a avaliação clínica e virológica durante o tratamento – Brasil – 2013 a 2015	49
Tabela 8 -	Razões de prevalências da efetividade do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015	50

Tabela 9 -	Resultado das análises bivariada e múltipla dos fatores associados a resposta viral sustentada em pacientes cirróticos no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015	52
Tabela 10 -	Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo o número de eventos adversos durante o tratamento com inibidores de protease de primeira geração – Brasil – 2013 a 2015	54
Tabela 11 -	Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo a ocorrência de eventos adversos no tratamento com inibidores de protease de primeira geração e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015.....	56
Tabela 12 -	Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo a ocorrência de eventos adversos sérios no tratamento com inibidores de protease de primeira geração e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015.....	58
Tabela 13 -	Razões de prevalências de ocorrência de eventos adversos sérios no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica segundo as características demográficas, clínicas e os exames laboratoriais pré-tratamento – Brasil – 2013 a 2015	59
Tabela 14 -	Razões de prevalências de ocorrência de eventos adversos sérios no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015	61
Tabela 15 -	Resultado das análises bivariada e múltipla dos fatores associados a ocorrência de eventos adversos sérios em pacientes cirróticos no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015	62

Resumo

Callefi LA. *Efetividade e segurança da terapia tripla com boceprevir ou telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em pacientes atendidos em centros de referência no Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: No Brasil, no período compreendido entre 2013 a 2015, a terapia tripla com boceprevir (BOC) ou telaprevir (TVR) foi o tratamento padrão para pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) genótipo 1. **OBJETIVOS:** Avaliar a efetividade e a segurança da terapia tripla com BOC ou TVR, no contexto de vida real, em pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados em centros de referência no Brasil. Foi também objetivo deste estudo, investigar os fatores preditores para obtenção da resposta viral sustentada (RVS) e fatores preditores da ocorrência de eventos adversos sérios (EAS) associados a essa modalidade terapêutica. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo, que incluiu pacientes mono infectados pelo VHC genótipo 1 que iniciaram o tratamento com interferon peguilado (Peg-IFN), ribavirina e BOC ou TVR entre julho de 2013 a abril de 2014, procedentes de quinze centros de referência no Brasil. Dados demográficos, clínicos, virológicos e eventos adversos (EA) foram coletados durante o tratamento e seguimento. A análise dos fatores preditores da RVS e de EAS foi realizada por meio do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. **RESULTADOS:** Dos 715 pacientes analisados, 56,1% eram do sexo masculino, com média de idade de $54,1 \pm 10,1$ anos, 59% eram portadores de cirrose hepática e 67,1% tinham sido tratados previamente. Foram tratados com TVR, 557 pacientes (77,9%), e com BOC, 158 (22,1%). Pela análise de intenção de tratamento, a RVS geral foi de 56,6% (IC 95%, 52,9 – 60,3), com uma efetividade semelhante em ambos os grupos (51,9% [BOC] *versus* (vs.) 58% [TVR], $P = 0,190$). Os pacientes cirróticos tiveram uma menor taxa de RVS comparado aos não cirróticos (46,9% vs. 70,6%, $P < 0,001$). Na análise múltipla, a obtenção de RVS foi associada com a ausência de cirrose hepática ($P < 0,001$), antecedente de recidiva viral após tratamento prévio ($P < 0,001$), contagem de plaquetas no pré-tratamento acima de $100.000/\text{mm}^3$ ($P < 0,001$) e obtenção de resposta viral rápida ($P < 0,001$). A taxa de descontinuação do tratamento foi de 34,8%, sendo a ocorrência de EA (16,1%) e a falha virológica (15,9%) as principais causas. Em relação à segurança do tratamento, 90,1% dos pacientes (IC 95%, 87,6 – 92,2) apresentaram algum EA durante o tratamento, sendo que 44,2% dos pacientes (IC 95%, 40,5 – 47,9) apresentaram EAS. A anemia foi o EA mais comum em ambos os grupos (59,5% [BOC] vs. 74,5% [TVR], $P < 0,001$). Houve maior ocorrência de EAS nos pacientes cirróticos comparados aos não cirróticos (50,7% vs. 34,8%, $P < 0,001$). Sexo feminino ($P < 0,001$), idade acima de 65 anos ($P = 0,008$), diagnóstico de cirrose hepática ($P = 0,019$), concentração de hemoglobina pré-tratamento alterada ($P < 0,001$) e contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento ($P < 0,001$) foram associados à ocorrência de EAS. Seis óbitos (0,8%) ocorreram. **CONCLUSÃO:** A terapia tripla com BOC ou TVR apresentou uma taxa de RVS superior ao tratamento padrão anterior (Peg-IFN e ribavirina). Contudo, este tratamento apresentou uma alta taxa de EAS, principalmente em pacientes com doença hepática avançada.

Descritores: hepatite C crônica; estudo de vida real; inibidores de protease; boceprevir; telaprevir; efetividade; segurança; terapêutica.

Abstract

Callefi LA. *Effectiveness and safety of triple therapy with boceprevir or telaprevir in the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in patients attended at reference centers in Brazil* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: In Brazil, from 2013 until 2015, triple therapy with boceprevir (BOC) or telaprevir (TVR) was the standard treatment for patients infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1. **OBJECTIVES:** To evaluate the effectiveness and safety of triple therapy with BOC or TVR, in real life context, in patients with chronic hepatitis C genotype 1 treated at reference centers in Brazil. It was also the objective of this study to investigate the predictive factors for obtaining sustained viral response (SVR) and factors predictive of the occurrence of serious adverse events (SAE) associated with this therapeutic modality. **METHODS:** This was a multicenter, observational, retrospective study that included HCV infected patients genotype 1 who started treatment with pegylated interferon, ribavirin and BOC or TVR from July 2013 until April 2014, from 15 centers of reference in Brazil. Demographic, clinical, virological, and adverse events (AE) data were collected during treatment and follow-up. The analysis of predictive factors of SVR and SAE was performed using the Poisson regression model with robust variance. **RESULTS:** Of the 715 patients analyzed, 56.1% were males, mean age was 54.1 ± 10.1 years, 59% had hepatic cirrhosis and 67.1% had been previously treated. They were treated with TVR, 557 patients (77.9%), and with BOC, 158 (22.1%). By intention-to-treat analysis, overall SVR was 56.6% (95%CI, 52.9 - 60.3), with similar effectiveness in both groups (51.9% [BOC] versus (vs.) 58% [TVR], $P = 0.190$). Cirrhotic patients had a lower SVR rate compared to non-cirrhotic patients (46.9% vs. 70.6%, $P < 0.001$). In the multiple analysis, SVR acquisition was associated with absence of hepatic cirrhosis ($P < 0.001$), previous viral relapse after previous treatment ($P < 0.001$), pre-treatment platelet count above $100,000/\text{mm}^3$ ($P < 0.001$) and rapid viral response ($P < 0.001$). The treatment discontinuation rate was 34.8%, with the occurrence of AE (16.1%) and virological failure (15.9%) being the main causes. Regarding treatment safety, 90.1% of the patients (95%CI, 87.6 - 92.2) presented some AE during treatment, and 44.2% of the patients (95%CI, 40.5 - 47.9) presented SAE. Anemia was the most common AE in both groups (59.5% [BOC] vs. 74.5% [TVR], $P < 0.001$). There was a higher occurrence of SAE in cirrhotic patients compared to non-cirrhotic patients (50.7% vs. 34.8%, $P < 0.001$). Female gender ($P < 0.001$), age above 65 years ($P = 0.008$), diagnosis of hepatic cirrhosis ($P = 0.019$), altered pre-treatment hemoglobin concentration ($P < 0.001$) and platelet count below $100,000/\text{mm}^3$ in the pre-treatment ($P < 0.001$) were associated with the occurrence of SAE. Six deaths (0.8%) occurred. **CONCLUSION:** Triple therapy with BOC or TVR showed a higher SVR rate than the previous standard treatment (Peg-IFN and ribavirin). However, this treatment had a high EAS rate, especially in patients with advanced liver disease.

Descriptors: hepatitis C chronic; real life study; protease inhibitors; boceprevir; telaprevir; effectiveness; safety; therapeutics.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo¹. A Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 185 milhões de pessoas apresentem evidência de infecção pregressa pelo VHC (presença do anticorpo anti-VHC) e desses, 130 a 150 milhões estejam infectados cronicamente por esse vírus^{2,3}.

A hepatite C apresenta um elevado impacto na saúde pública global¹. A agressão hepatocelular causada por esse vírus pode levar ao desenvolvimento de fibrose hepática, de cirrose, de hepatocarcinoma (CHC) e ao óbito nas fases mais avançadas⁴. O número de mortes por ano devido a doenças relacionadas ao VHC continua aumentando. De acordo com a estimativa do estudo *Global Burden of Disease*, o número de mortes relacionadas ao VHC foi de 330.000 em 1990, 499.000 em 2010 e 704.000 em 2013^{5,6}.

A prevalência da infecção pelo VHC varia acentuadamente entre áreas geográficas e grupos populacionais^{3,7}. Segundo uma recente revisão sistemática, as regiões com maior prevalência de casos de infecção pelo VHC (> 5%) são a África Ocidental, Ásia Central, Paquistão e o Egito; e as regiões com menor prevalência (< 1,5%) são a América do Norte e Central, Europa Central, Índia, China, Japão, República da Coreia, África Oriental e alguns países da América Latina (Colômbia e Peru)⁸.

Nessa mesma revisão, estima-se que no Brasil a prevalência de anti-VHC reagente e de presença de viremia pelo VHC (infecção crônica pelo VHC) seja de 1,6 e 1,3% da população, respectivamente⁸. Um estudo nacional realizado em todas as macrorregiões brasileiras entre 2005 e 2009, utilizando uma amostra de 19.503 habitantes entre 10 e 69 anos, determinou uma soroprevalência, medida por meio da detecção do anti-VHC, de 1,38%

(intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 1,12 - 1,16)⁹. Em relação à distribuição da soroprevalência conforme as regiões brasileiras, as maiores taxas foram observadas nos estados da região Norte (2,1%), enquanto que a região Nordeste mostrou a menor prevalência de positividade para o anti-VHC (0,7%). As regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram taxas intermediárias (1,3%, 1,3% e 1,2%, respectivamente)⁹.

Um recente estudo publicado em 2016, propôs estimar a prevalência do anti-VHC no Brasil, por meio de dois métodos matemáticos, levando em consideração a taxa de notificação de infecções recém-diagnosticadas (incidência de notificação) e o tamanho da lista de espera de transplante hepático de pacientes com insuficiência hepática devido à infecção crônica pelo VHC. Ambas as abordagens convergiram para o mesmo resultado: 1,6 milhões de pessoas com infecção pelo VHC¹⁰.

Dados nacionais apontam que as regiões Sudeste e Sul concentram 86% dos casos notificados de hepatite C no Brasil, sendo a região Sudeste responsável por 60% dos casos. Esse número expressivo de casos nas regiões Sudeste e Sul pode ser devido a subnotificação de casos nas regiões Norte e Nordeste¹¹. A média de idade dos pacientes com infecção pelo VHC no país é de 46,3 anos¹¹.

Estudos mostram que a forma mais eficiente de transmissão do VHC ocorre por meio da exposição percutânea repetida ou a grandes volumes de sangue contaminado¹². No Brasil, a transfusão de sangue e hemoderivados de doadores não testados para VHC foi considerada uma forma importante de transmissão. Porém, a partir de 1993, após a padronização dos processos de triagem pré-doação, houve uma significativa redução na transmissão do VHC por meio transfusional¹³.

Um estudo brasileiro, publicado em 2013, encontrou como preditores da infecção pelo VHC: uso de drogas injetáveis (*odds ratio* (*OR*) = 6,65), uso de drogas inalatórias (*OR* = 2,59), hospitalização (*OR* = 1,90) e uso de seringas de vidro (*OR* = 1,52)⁹. Além desses fatores de risco, outras importantes fontes de transmissão do VHC são: hemodiálise, procedimentos

de manicure e pedicure, *piercings* e tatuagens, tratamentos odontológicos, procedimentos endoscópicos, transmissão vertical e transmissão sexual, principalmente em indivíduos portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e homens que fazem sexo com homens (HSH)^{2,14}.

O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo VHC, seguido pelo genótipo 3 (30%)^{2,15}. Os genótipos 2, 4 e 6 são responsáveis por 23% dos casos e o genótipo 5 por menos de 1%^{2,15}. De acordo com a distribuição geográfica, os genótipos 1, 2 e 6 são encontrados principalmente na Ásia Ocidental, o 3 no sul da Ásia, o 4 no norte da África e no Oriente Médio, o 5 na África Subsaariana¹⁵. Apenas uma infecção provocada pelo genótipo 7 foi relatada até o momento, o vírus foi isolado no Canadá em um imigrante da África Central^{15,16}.

Seguindo o padrão de distribuição dos genótipos nas Américas, o Brasil apresenta maior prevalência do genótipo 1, seguido do genótipo 3^{15,17}. Em um estudo realizado utilizando amostras obtidas em diferentes estados brasileiros, observou-se que a média de prevalência do genótipo 1 e 3 é de 65% e 30% dos casos respectivamente, mas a distribuição dos genótipos é irregular entre as regiões do país¹⁸. O genótipo 2 é mais prevalente na região Centro-Oeste (11% dos casos), especialmente no Mato Grosso (26%), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%)¹⁸.

Outras análises conduzidas no Brasil confirmam o genótipo 1 do VHC como o mais prevalente, identificado em 78% das amostras testadas no estado de Minas Gerais¹⁹, 70% em São Paulo²⁰, 67% em Pernambuco²¹ e 47% no Ceará²². Os genótipos 4 e 5 raramente são encontrados em pacientes brasileiros^{18,23,24}.

1.2 Vírus da hepatite C e aspectos relativos à sua replicação

Inicialmente denominada como hepatite não-A e não-B, a hepatite C foi elucidada em 1989, com a identificação do seu agente etiológico por Choo e colaboradores²⁵.

O VHC pertence ao gênero *Hepacivirus*, dentro da família *Flaviviridae*²⁶. Suas partículas são envelopadas e a estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. É um vírus de aproximadamente 50 a 60 nm de diâmetro, simetria icosaédrica, com espículas de 6 a 8 nm em sua superfície²⁷. Existem pelo menos 7 genótipos e 67 subtipos do vírus²⁸.

O genoma viral pode ser dividido em três regiões: uma região não-codificante na extremidade 5' (5' NC), uma fase de leitura aberta, que codifica uma poliproteína precursora de cerca de 3.000 aminoácidos (aa), e uma outra região não-codificante na extremidade 3' (3' NC)²⁹.

As região 5' NC contém dois domínios importantes: um sítio de entrada para o ribossomo denominado IRES (do inglês, *Internal Ribosomal Entry Site*), que é essencial para a tradução, e também dois sítios de reconhecimento pelo miR-122, que são essenciais para a replicação viral^{30,31}.

A poliproteína viral de 3.000 aa sofre clivagem por proteases celulares e virais, dando origem às proteínas estruturais e não-estruturais do vírus, repectivamente. As proteínas estruturais compreendem o nucleocapsídeo (*core*), que exibe o domínio mais conservado de toda a poliproteína, e as glicoproteínas do envelope 1 (E1) e 2 (E2) e p7. A proteína E2 contém em sua extremidade amino uma região que apresenta a maior variabilidade dentro do VHC, denominada região hipervariável³².

As proteínas não-estruturais, são reconhecidas pela sigla NS (do inglês, *non structural*) e exibem atividades diversas como as de protease,

helicase e RNA polimerase, além de possivelmente estarem envolvidas com mecanismos de persistência da infecção viral, desenvolvimento de cirrose hepática, carcinogênese e resposta aos imunomoduladores e antivirais. São representadas por seis proteínas: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B^{32,33} (Figura 1).

Figura 1 - Organização genômica e proteica do vírus da hepatite C (Adaptado de Lindenbach & Rice, 2005)³⁴

O ciclo biológico do VHC inicia-se com a entrada no hepatócito do hospedeiro por meio de endocitose mediada por receptores. Uma vez dentro do hepatócito, o vírus é desencapsulado e ocorre a liberação de um fita simples de RNA viral no citoplasma³⁵.

No retículo endoplasmático, tradução do RNA viral se inicia com a formação de um complexo estável entre o IRES na região 5' NC com a subunidade 40S ribossomal, fatores de iniciação da célula hospedeira e proteínas virais. O RNA viral é traduzido em uma única poliproteína precursora, que sofre clivagem por proteases celulares e virais, dando origem às proteínas estruturais e não-estruturais, respectivamente³¹.

As proteases virais NS2/3 e NS3/4A são as principais enzimas envolvidas no processo de tradução. A autoprotease NS2/3 cliva a junção NS2-NS3 e a protease NS3/4A inicialmente serve como autoprotease separando a junção NS3-NS4A, e subsequentemente cliva as demais proteínas não-estruturais³¹.

Uma vez que o genoma foi traduzido, inicia-se a replicação viral, mediada principalmente pela proteína não-estrutural NS5B RdRp (RNA polimerase RNA dependente). A replicação viral também depende da participação de cofatores do hospedeiro, como miR-122 e ciclofilina A. Em seguida, ocorre a montagem do vírion no complexo de Golgi e posteriormente este é liberado pela célula³¹.

1.3 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C

A infecção aguda pelo VHC na maioria das vezes é assintomática³⁶⁻³⁸. Cerca de 20 a 30% dos indivíduos apresentam sintomas inespecíficos como dor abdominal, febre, fadiga, hiporexia, náusea e vômitos, e menos de 10% apresentam icterícia. Portanto, como a maioria dos indivíduos é assintomático ou apresenta sintomatologia leve, o diagnóstico nessa fase torna-se difícil³⁶⁻³⁸.

O clareamento espontâneo da infecção aguda pelo VHC ocorre no prazo de seis meses após a infecção em 15 a 45% dos indivíduos infectados na ausência de tratamento³⁹. O restante das pessoas (55 a 85%) irá portar o vírus e será considerado infectado cronicamente pelo VHC³⁹. Os preditores de clareamento espontâneo são icterícia, concentração de alanina aminotransferase (ALT) elevada, presença concomitante do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), sexo feminino, idade abaixo de 40 anos, genótipo 1 do VHC e fatores genéticos, como polimorfismo da interleucina 28B (IL28B)³⁹⁻⁴¹.

De acordo com a última diretriz da Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL, do inglês *European Association for Study of Liver*)⁴², o diagnóstico da hepatite C crônica baseia-se na detecção de anticorpos anti-VHC e do RNA-VHC, assim como na presença de sinais clínicos ou histológicos de hepatite crônica. Uma vez que o clareamento viral espontâneo após 6 meses de infecção recém-adquirida pelo VHC é muito raro⁴³, o diagnóstico de hepatite C crônica pode ser feito após esse período⁴².

Nas primeiras duas décadas após a transmissão viral, a maioria dos pacientes apresenta uma evolução insidiosa, assintomática e a concentração sérica da ALT apresenta elevações intermitentes em 60 a 70% dos pacientes^{4,44,45}.

Ao longo dos anos, a infecção pelo VHC leva à progressão da fibrose, podendo levar ao surgimento de cirrose, falência hepática e desenvolvimento de CHC^{44,46}. Cerca de 7 a 18% dos pacientes evoluem para cirrose hepática após 20 anos de doença, podendo chegar a 41% aos 30 anos de doença. Em média, 1 a 3% dos pacientes desenvolvem CHC após 30 anos de infecção⁴⁷. No Brasil, um estudo publicado por Carrilho e colaboradores, mostrou que a principal etiologia da doença hepática nos pacientes portadores de CHC foi a infecção crônica pelo VHC, que foi descrita em 54% dos casos⁴⁸.

A progressão da fibrose hepática está fortemente relacionada a alguns fatores, como: sexo masculino, idade superior a 40 anos no momento da infecção, etilismo, coinfecção com o vírus da hepatite B (VHB) e/ou HIV, imunossupressão, resistência insulínica e maior carga viral infectante^{44,49-51}. Em 2009, uma significativa associação entre o genótipo 3 e uma acelerada progressão da fibrose hepática foi descrita por Bochud e colaboradores⁵². Uma recente revisão sistemática, identificou esteatose hepática como um dos mais consistentes preditores de progressão de fibrose⁵³.

Outros fatores possivelmente associados à progressão da doença hepática são índice de massa corporal (IMC) acima de 25 Kg/m² e valores

de ALT maiores que 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), embora os pacientes possam apresentar concentrações normais ou discretamente elevados de ALT, apesar da fibrose hepática ao longo do tempo^{54,55}.

Embora a infecção pelo VHC tenha como principal alvo o fígado, causando a hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose hepática e CHC, outros órgãos podem estar envolvidos⁵⁶. Especificamente, a infecção pelo VHC tem sido associada com a resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2⁵⁷, com o envolvimento do rim⁵⁸, da tireoide⁵⁹, do intestino⁶⁰, do sistema cardiovascular⁶¹, com doenças reumatológicas⁶², neuropsiquiátricas⁶³ e manifestações dermatológicas⁶⁴. Dessa forma, a infecção pelo VHC é cada vez mais considerada como uma doença sistêmica, e esse conceito é reforçado pela evidência de replicação desse vírus em macrófagos, linfócitos B, linfócitos T e outros tecidos extra-hepáticos⁶⁵.

Os mecanismos pelos quais a presença do VHC possa estar associada à presença de manifestações extra-hepáticas, ainda não são completamente esclarecidos. No entanto, é bem sabido que o VHC pode causar manifestações sistêmicas mediante inúmeros mecanismos, como por meio da inflamação hepática e/ou sistêmica, por meio de um processo imune mediado e/ou por meio da indução de distúrbio metabólico^{66,67}.

Os distúrbios neuropsiquiátricos são relatados em até 50% dos pacientes com infecção crônica pelo VHC. A disfunção cognitiva, depressão, ansiedade e fadiga são as principais condições neurológicas associadas ao VHC, mas também podem ocorrer eventos cerebrovasculares, encefalopatia, mielite e encefalomielite^{67,68}. Os mecanismos que explicam a patogênese do VHC nos distúrbios neuropsiquiátricos incluem a neurotoxicidade viral, o desarranjo de vias metabólicas de células infectadas, as alterações nos circuitos de neurotransmissores, doenças auto-imunes e inflamação cerebral ou sistêmica⁶⁷.

A infecção pelo VHC representa um fator de risco para a aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença cerebrovascular^{61,69}. É relatado uma maior mortalidade cardiovascular entre os indivíduos anti-VHC

positivos^{61,69}. Os estudos sobre a doença arterial coronariana e o VHC têm produzido resultados conflitantes⁷⁰⁻⁷⁴. Entretanto, os resultados de uma recente metanálise publicada em 2016⁶¹, sugerem que os indivíduos infectados com VHC apresentam um risco aumentado de doença cardiovascular e cerebrovascular. Os mecanismos patogênicos que ligam a infecção pelo VHC e a aterogênese não são completamente compreendidos⁶⁹. No entanto, tem-se a hipótese de que o VHC pode promover a aterogênese por meio da inflamação, ativação de citocinas, alteração da imunidade celular e humoral, distúrbios metabólicos, estresse oxidativo e esteatose e fibrose hepática⁶⁹.

O linfotropismo viral explica a associação com doenças linfoproliferativas⁷⁵ (linfoma não-Hodgkin de células B) e manifestações auto-imunes⁷⁶ (crioglobulinemia mista, síndrome de Sjögren).

Crioglobulinemia, glomerulonefrite, tireoidite, síndrome de Sjögren, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, porfiria cutânea tardia, psoríase e líquen plano são exemplos de manifestações extra-hepáticas do VHC^{57-59,62,64,77}. Estas manifestações influenciam a história natural da infecção, podendo agravar o espectro clínico da infecção hepática ou mesmo dominar o cenário clínico, independentemente da doença hepática, causando um grande impacto na morbimortalidade desses pacientes^{67,71}.

1.4 Tratamento da hepatite C crônica

O tratamento das pessoas portadoras de hepatite C crônica tem como objetivo principal a eliminação do vírus, a fim de aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente, diminuir a transmissão do VHC, reduzir os sintomas e mortalidade de manifestações extra-hepáticas graves e impedir a progressão da fibrose hepática e o desenvolvimento de complicações como cirrose e CHC^{42,78}.

A cura virológica é avaliada mediante a resposta viral sustentada (RVS), que consiste na ausência do RNA-VHC do soro, detectada por meio de método de biologia molecular, a PCR (do inglês, *polymerase chain reaction*), vinte e quatro semanas (RVS24) após a descontinuação da terapia dupla com interferon peguilado (Peg-IFN) e ribavirina (RBV)⁷⁹. Contudo, na era da terapia com agentes antivirais de ação direta (DAAs, do inglês *direct-acting antiviral agents*), essa resposta passou também a ser avaliada 12 semanas (RVS12) após o término da terapia^{42,78}. O estudo SOUND-C2, realizado em tratamentos livres de interferon, descreveu uma concordância superior a 98% entre a RVS12 e RVS24⁸⁰.

Em 1986, o interferon foi introduzido como o primeiro tratamento para o VHC, antes mesmo da identificação do vírus⁸¹, e a avaliação das taxas de resposta baseavam-se na normalização das transaminases⁸². Com os progressos sorológicos e de biologia molecular, o indicador de eficácia terapêutica passou a ser o desaparecimento do vírus C do soro, avaliado por meio da taxa de RVS. Com a utilização do interferon em monoterapia, apenas 10% dos pacientes tratados atingiam a RVS⁸³.

Os interferons são um grupo diverso de glicoproteínas que são produzidas por uma variedade de tipos de células em resposta a patógenos, como bactérias e vírus, e modulam a resposta imune contra esses patógenos⁸⁴. Existem três classes de interferon (tipos 1, 2 e 3), que são divididos com base na localização cromossômica, no receptor da superfície celular a que se ligam e no mecanismo de ação. Os interferons do tipo 1 incluem os interferons α , β e ω , e todos apresentam atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras⁸⁵. O interferon- α foi a forma comercialmente disponível utilizada para tratamento da hepatite C (α 2a e α 2b). O processo de peguilação, por meio da adição de polietileno glicol ao interferon, prolongou a meia-vida do interferon, que passou a ser utilizado uma vez por semana⁸⁶.

O interferon- α tem uma potente atividade antiviral, mas não atua diretamente no vírus ou no complexo de replicação. Pelo contrário, ele age

induzindo genes estimulados por interferon (ISGs, do inglês *interferon-stimulated genes*), que estabelecem um estado antiviral inespecífico dentro da célula^{87,88}. Em suma, o interferon- α circulante liga-se às subunidades do receptor de superfície celular do interferon, conduzindo a sua dimerização e a ativação de proteinoquinasas (Jak1, Tyk2)^{89,90}. As proteinoquinasas ativadas fosforilam o transdutor de sinal e ativador das proteínas de transcrição 1 e 2 (STAT1/2). O complexo STAT1/2 ativado é então translocado para o núcleo da célula, onde se une ao fator 9 regulador de interferon para formar um complexo que se liga a elementos de resposta estimulados por interferon no DNA celular, levando à expressão de múltiplos ISGs. Análises de microarranjo mostram que esses ISGs, além da atividade antiviral, também são envolvidos no metabolismo lipídico, apoptose, degradação protéica e na resposta celular inflamatória⁹¹.

O interferon- α recombinante fornecido exogenamente liga-se e ativa os receptores celulares, conduzindo a mesma cascata de resposta que ocorre com a produção endógena. Assim, supõe-se que o tratamento com interferon funciona por mecanismos semelhantes aos do interferon endógeno, sendo com maior eficácia devido às elevadas concentrações alcançadas⁸⁵.

Além das suas ações antivirais, o interferon tem importantes interações com a resposta imune. Os interferons do tipo 1 promovem a proliferação de células T de memória, previnem a apoptose das células T e estimulam a ativação das células *natural killer* e a maturação das células dendríticas⁹². O interferon também regula positivamente a produção de peptídeos do complexo principal de histocompatibilidade de classe I e de classe II, promovendo a expressão da resposta T-helper-1 sobre a resposta T-helper-2. Além da estimulação imunológica direta, pela diminuição da replicação do RNA-VHC, o interferon pode prevenir a exaustão imunológica e aumentar a resposta imunológica específica do VHC⁹³.

Em 1970, a RBV foi sintetizada como um análogo de guanosina e imediatamente foi reconhecida como possuindo atividade contra diversos

vírus RNA e DNA⁹⁴. Inicialmente, foi aprovada para utilização no tratamento de infecção grave por vírus sincicial respiratório em crianças. Sua ampla atividade antiviral levou a ensaios em monoterapia para o tratamento do VHC^{95,96}.

A monoterapia com RBV foi associada com melhoria nas concentrações das transaminases séricas em pelo menos metade dos pacientes, mas as concentrações virais não diminuíram e mesmo com o prolongamento do tempo de tratamento não houve eliminação viral^{95,96}. Surpreendentemente, a adição da RBV ao tratamento com interferon conduziu ao aumento significativo nas taxas de RVS, aumentando a proporção de pacientes que eliminaram o vírus e também diminuindo a taxa de recaída⁹⁷. Subsequentemente, a RBV foi aprovada para uso no tratamento da hepatite C, mas apenas como uma terapia combinada com interferon⁹⁷.

Alguns mecanismos de ação da RBV sobre a infecção do VHC são propostos, entre eles: inibição direta da replicação do VHC por meio da inibição da RNA polimerase; inibição competitiva da inosina monofosfato desidrogenase, necessária para síntese do RNA viral; imunomodulação promovendo uma maior expressão da resposta T-helper-1 sobre a T-helper-2, favorecendo o clareamento viral; e por fim, a RBV atua como um agente mutagênico viral, causando uma elevada frequência de mutações e resultando na redução da infectividade viral⁸⁵.

A associação Peg-IFN e RBV aumentou as taxas de RVS. Os estudos de fase 3 mostraram índices de cura em torno de 50% nos genótipos 1 e 4, e acima de 80% nos genótipos 2 e 3⁹⁸⁻¹⁰⁰. Em estudos de vida real, as taxas de RVS variaram entre 33 a 88%, dependendo do genótipo do vírus, da presença de cirrose hepática, da coinfeção com HIV e do histórico de tratamento¹⁰¹⁻¹⁰⁸. No entanto, esse regime era pobremente tolerado devido aos efeitos adversos, ao uso de medicação injetável e ao longo tempo de tratamento (ocasionalmente até 72 semanas), levando a significativas taxas de descontinuação (31% a 35%)^{107,109}.

Na última década, uma melhor compreensão sobre o genoma do VHC, permitiu o desenvolvimento de novos agentes antivirais que agem diretamente no ciclo replicativo do VHC. A terapia antiviral especificamente orientada contra o vírus C tem o potencial para ser mais eficaz e resultar em menos efeitos adversos¹¹⁰ (Figura 2).

Figura 2 - Genoma do vírus da hepatite C e potenciais alvos de drogas antivirais de ação direta (Adaptado de Schinazi, 2014)¹¹¹

Em 2011, foram introduzidos na prática clínica, os primeiros DAAs para o tratamento da hepatite C crônica¹¹²⁻¹¹⁵. Os inibidores de protease (IPs), boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR), foram os primeiros DAAs e se caracterizavam pela necessidade de serem coadministrados com Peg-IFN e RBV, constituindo dessa forma, a chamada terapia tripla. Eles agem por meio da inibição da protease serina NS3/4A do VHC, que inibe a clivagem e a atividade de outras proteínas não-estruturais. Os estudos de fase 3 com BOC e TVR alcançaram melhores taxas de RVS que a terapia dupla com

Peg-IFN e RBV¹¹²⁻¹¹⁵. No entanto, os eventos adversos (EA) secundários a esta terapia tripla são frequentes e sérios, principalmente em pacientes com doença hepática avançada⁴².

Em 2014, três novos DAAs para VHC foram licenciados. São eles: sofosbuvir, um inibidor da RNA polimerase análogo de nucleótido pangenotípico; simeprevir, um inibidor de protease NS3/4A de segunda geração e daclatasvir, um inibidor da proteína NS5A⁴².

Novos DAAs estão surgindo, até o momento temos: inibidores de protease (NS3/4A) de segunda geração (asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir), inibidores da NS5A (ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir) e inibidor da polimerase (NS5B) não-nucleotídeo (dasabuvir)^{2,78}. Além dessas medicações, atualmente existem novas drogas sendo avaliadas em estudos de fase 2 e de fase 3 (ABT-493 + ABT-530¹¹⁶⁻¹¹⁹, MK-3682¹²⁰, GS-9857¹²¹⁻¹²³).

Essa segunda geração de DAAs, de modo geral, é constituída de medicações mais seguras, permitem tratamentos com duração mais curta e dispensam a utilização de interferon^{2,42,78,124}. Além disso, a combinação dessas diferentes classes de medicamentos elevou de forma significativa as taxas de sucesso terapêutico no tratamento da hepatite C crônica. Por todas essas características, essa nova geração de DAAs constitui atualmente a terapia de eleição no tratamento da hepatite C crônica em todo o mundo^{42,79}.

1.4.1 Tratamento com inibidores da protease de primeira geração

Os estudos de fase 3 são ensaios clínicos controlados e randomizados, realizados para avaliar a eficácia e segurança das medicações e possuem rígidos critérios de elegibilidade e exclusão de pacientes¹²⁵.

Nos estudos de fase 3 do BOC e TVR, o número de pacientes cirróticos incluídos foi pouco representativo (6% a 27%), além disso foram

excluídos os pacientes com cirrose descompensada, com outra doença hepática, portadores de CHC, de insuficiência renal e de diabetes descontrolada, pacientes com contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, com número de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ e com concentração de hemoglobina $< 12\text{g/dL}$ para pacientes do sexo feminino e $< 13\text{g/dL}$ para pacientes do sexo masculino¹¹²⁻¹¹⁵. Essas informações são importantes porque a população avaliada nesses estudos de fase 3 não condiz com aquela encontrada na prática clínica e consequentemente os resultados provenientes dos estudos de vida real podem ser diferentes daqueles relatados nos estudos clínicos.

Na Tabela 1 podemos observar os resultados das taxas de RVS dos estudos de fase 3¹¹²⁻¹¹⁵ e de alguns estudos de vida real do BOC e do TVR¹²⁶⁻¹²⁹. De modo geral, nos estudos de vida real com BOC e TVR, as taxas de RVS foram menores que aquelas dos estudos de fase 3, mostrando a importância dos estudos de vida real.

Tabela 1 - Comparação das taxas de resposta viral sustentada entre os estudos de fase 3 e os estudos de vida real com boceprevir e telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1

BOCEPREVIR (RVS)	Virgem de tratamento	Recidivante	Não respondedor
Estudos de fase 3 ^{112,113}	66%	75%	52%
Estudos de vida real			
Hezode, 2014 ¹²⁶	...	54%	0 - 38%
Backus, 2014 ¹²⁷	53%	60%	23% - 39%
Sterling, 2015 ¹²⁸	52%	58%	21% - 29%
Mauss, 2015 ¹²⁹	55%	63%	14% - 35%

RVS, resposta viral sustentada

TELAPREVIR (RVS)	Virgem de tratamento	Recidivante	Respondedor parcial	Respondedor nulo
Estudos de fase 3 ^{114,115}	75%	83% - 88%	54% - 59%	29% - 33%
Estudos de vida real				
Hezode, 2014 ¹²⁶	...	74%	40%	19%
Backus, 2014 ¹²⁷	55%	77%	58%	18%
Sterling, 2015 ¹²⁸	55%	72%	52%	31%
Mauss, 2015 ¹²⁹	63%	75%	57%	25%

RVS, resposta viral sustentada

Nesses estudos foram consideradas as seguintes definições: recidivante (definido como RNA-VHC não detectado ao final do tratamento, com RNA-VHC detectado no período de seguimento), respondedor parcial (redução de pelo menos 2 $\log_{10}$ do RNA-VHC na semana 12 de tratamento, mas ainda com RNA-VHC detectável na semana 24) e respondedor nulo (redução abaixo de 2 $\log_{10}$ do RNA-VHC na semana 12 de tratamento)¹¹²⁻¹¹⁵. No estudo RESPOND-2 não havia pacientes respondedores nulos¹¹².

Na literatura internacional, foram publicados diversos estudos de vida real sobre a efetividade da terapia tripla com BOC e TVR¹²⁶⁻¹³⁷. A taxa de RVS geral nesses estudos variou entre 40% a 63%^{126,129,130}, e a proporção de pacientes cirróticos incluídos foi de 16% a 100%¹²⁶⁻¹³⁷, superior àquela dos estudos de fase 3 (6% a 27%)¹¹²⁻¹¹⁵.

No Brasil, em 2015, um estudo avaliou a efetividade da terapia tripla e a taxa de RVS encontrada foi de 50%¹³⁸. Contudo, esse estudo incluiu um pequeno número de pacientes ($n = 24$). Mais recentemente, foi publicado outro estudo brasileiro, realizado na cidade de Campinas, em São Paulo, o qual avaliou 151 pacientes que possuíam o resultado da carga viral do VHC disponível na semana 12 após o tratamento¹³⁹. A taxa de RVS encontrada foi de 27 e 57%, para BOC e TVR, respectivamente. Entre os pacientes que receberam o BOC, 47% dos pacientes virgens de tratamento, 41% dos recidivantes e 6% dos não respondedores alcançaram a RVS. Entre aqueles que receberam o TVR, 82% dos pacientes virgens de tratamento, 67% dos recidivantes e 56% dos não respondedores alcançaram a RVS¹³⁹.

A literatura descreve vários fatores que influenciam na efetividade da terapia antiviral com Peg-IFN e RBV associado a BOC ou TVR^{126-128,130,131,133-137,139}. Dentre os principais fatores, podemos destacar como fortemente associados à RVS: a ausência de cirrose hepática e contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³ no pré-tratamento^{126-128,130,133,135-139}.

Nos estudos de fase 3, a taxa de descontinuação precoce do tratamento foi de 19% a 26%^{114,115}, enquanto que nos estudos de vida real, essa taxa foi superior, variando entre 25% a 39%^{128,129,135,136}. Contudo, em

ambos tipos de estudo as principais causas de descontinuação foram por EA (9% a 21%) e falha virológica (11% a 24%)^{114,115, 128,129,135,136}.

Além da efetividade, a segurança da terapia tripla foi avaliada nos estudos de fase 3 e de vida real. O perfil de segurança da terapia com IPs reflete o perfil conhecido de Peg-IFN e RBV. No entanto, a adição do IP é responsável pelo aumento de EA como anemia e disgeusia com BOC, e anemia e rash cutâneo com TVR¹¹²⁻¹¹⁵.

Alta taxa de EA (> 90%) foi observada tanto em estudos de fase 3 como em estudos de vida real^{112-115,126,129,135,140}. Entretanto, quando comparamos as taxas de eventos adversos sérios (EAS) e a taxa de descontinuação por EA dos estudos clínicos *versus* (vs.) estudos de vida real, observamos que, de modo geral, essas as taxas foram maiores nos estudos de vida real^{112-115,126,129,135,140} (Tabela 2). A anemia foi o principal EA relacionado a descontinuação do tratamento^{126,130,139}.

Tabela 2 - Comparação dos aspectos relativos à segurança entre os estudos de fase 3 e os estudos de vida real com boceprevir e telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1

	EA	EAS	Descontinuação do tratamento por EA	Óbitos
Estudos de fase 3 ¹¹²⁻¹¹⁵	98 - 100%	9 - 14%	10 - 13%	2
Estudos de vida real				
Hezode, 2014 ¹²⁶	...	50%	21%	11
Calleja, 2015 ¹³⁵	...	37%	9%	2
Gordon, 2015 ¹⁴⁰	95%	12%	18%	5
Mauss, 2015 ¹²⁹	90 - 92%	9%	6%	3

EA, evento adverso; EAS, evento adverso sério

As taxas de EAS tiveram grande variação (9 a 50%) nos estudos de vida real^{126,129,135,140}. Essa diferença é justificada pela heterogeneidade das populações avaliadas. A quantidade de EAS é diretamente proporcional ao número de cirróticos que o estudo apresenta. No estudo CUPIC¹²⁶, no qual todos os pacientes eram cirróticos, a taxa de EAS foi de 50%, bem superior

àquela relatada nos estudos de fase 3, onde a população de pacientes com doença hepática avançada foi pouco representativa (6 a 27%)¹¹²⁻¹¹⁵.

Um estudo brasileiro analisou os preditores de descontinuação do tratamento por EA e de anemia grave (hemoglobina < 8,5g/dL) na terapia tripla com BOC e TVR¹³⁹. A taxa de descontinuação do tratamento relacionado a EA foi de 19% e a anemia foi responsável por 39% dessas interrupções. Os fatores de risco para esta descontinuação foram: alto índice de comorbidades para BOC, e alta concentração de bilirrubina no pré-tratamento e baixo IMC para TVR. A anemia grave ocorreu em 17% dos pacientes. Os preditores associados a esse desfecho foram: alto índice de comorbidades e alta dose da RBV no início do tratamento para BOC, e baixa TFG para TVR¹³⁹.

Alguns estudos de vida real avaliaram os fatores associados à ocorrência de EAS no tratamento com BOC e TVR^{126,132,135}. A presença de cirrose hepática, a concentração de albumina < 3,5g/dL e o contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³ no pré-tratamento foram os fatores associados a esse fim. Esses preditores corroboram com a associação entre a doença hepática avançada e a ocorrência de EAS^{126,132,135}. O estudo CUPIC adverte sobre o risco aumentado de complicações graves e óbito (51,4%) e baixa taxa de RVS (27%) em pacientes com essas características, e questiona o tratamento desses pacientes com a terapia tripla¹²⁶.

2 Justificativa

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, os DAAs de primeira geração foram aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em julho de 2012¹⁴¹ e incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) pelo Ministério da Saúde, após a publicação em julho de 2013, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções^{142,143}.

Entre 2013 e 2015, a terapia tripla com BOC e TVR foi o tratamento padrão para pacientes infectados pelo VHC genótipo 1 em nosso país^{142,143}. Dados do Ministério da Saúde do Brasil revelam que cerca de 7800 tratamentos com BOC ou TVR foram utilizados nesse período¹⁴⁴.

Na literatura internacional, encontram-se disponíveis grandes estudos que avaliam essa experiência medicamentosa, fora dos estudos de fase 3 que avaliaram estes medicamentos^{126-137,140}. Contudo, no Brasil são escassos os dados relativos a essa modalidade terapêutica^{138,139}.

Estudos de vida real servem para melhor mensurar a efetividade e segurança de medicamentos, e portanto aproximam-se da realidade observada na prática clínica, visto que muitas vezes os resultados dos estudos de fase 3 divergem daqueles vistos nos estudos de vida real.

Acreditamos que informações relativas à efetividade e segurança destas terapias sejam importantes como retorno à sociedade brasileira, que por meio do SUS disponibiliza frequentes e vultuosos recursos para o tratamento dessa doença em nosso país.

Acreditamos também que essas informações sejam fundamentais, não só para mensurar os resultados obtidos, mas também para auxiliar na condução de estratégias futuras e na condução das políticas públicas de saúde.

O estabelecimento de uma linha de atendimento exitosa na área das hepatites virais deveria ser prioridade em nosso país e informações como as

geradas neste estudo, poderiam auxiliar na construção de propostas mais adequadas às nossas necessidades.

Buscando contribuir em relação a esse tema é que propusemos apresentar a experiência brasileira com o uso da terapia tripla com BOC e TVR por meio de um estudo multicêntrico, no contexto de vida real.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e aspectos relacionados à segurança da terapia tripla com BOC ou TVR no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em pacientes atendidos em centros de referência no Brasil no contexto de vida real.

3.2 Objetivos secundários

- Investigar os fatores associados à obtenção de RVS ao tratamento;
- Estimar a taxa de RVS e os fatores associados no subgrupo dos pacientes cirróticos;
- Descrever as causas de descontinuação do tratamento;
- Investigar os fatores associados à ocorrência de EAS relacionados ao tratamento;
- Estimar a taxa de EAS e os fatores associados no subgrupo dos pacientes cirróticos.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e cálculo amostral

Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo sobre a efetividade e segurança da terapia tripla com BOC ou TVR em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 atendidos em diferentes centros de referência no Brasil.

Não foi realizado cálculo amostral para o desenvolvimento do presente estudo. Trata-se de estudo que utilizou uma amostra de conveniência, a partir da inclusão de casos pelos pesquisadores de cada um dos centros de referência incluídos neste estudo.

4.2 Local do estudo

Foram incluídos neste estudo pacientes procedentes de quinze centros de referência brasileiros, para atendimento de pacientes com hepatite C crônica. O centro proponente foi a Divisão de Moléstias Infecciosas (MI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), e os centros coparticipantes foram: Divisão de Gastroenterologia (GE) do HCFMUSP, Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), Disciplina de GE da EPM-UNIFESP, Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida de São Paulo (CRT DST/AIDS-SP), Divisão de GE do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Serviço de Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Disciplina de Clínica Médica e GE da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Setor de Hepatologia do Hospital

Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Serviço de GE da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Centro de Doenças Hepáticas (CDH), Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Ambulatório de HIV/AIDS/Hepatites Virais da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Centro de Orientação e Aconselhamento da Secretaria Municipal de Saúde do município de Curitiba (SMS-Curitiba) e Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Todos os centros de referências incluídos são de nível secundário ou terciário de tratamento da hepatite C crônica e estão localizados em seis estados brasileiros: São Paulo (6), Rio de Janeiro (5), Espírito Santo (1), Paraná (1), Rio Grande do Sul (1) e Maranhão (1).

4.3 Seleção da amostra

Os participantes deste estudo foram todos os pacientes cronicamente infectados pelo VHC genótipo 1, virgens de tratamento ou com tratamento prévio (terapia baseada em interferon), tratados de forma consecutiva com Peg-IFN, RBV e BOC ou TVR, de acordo com diretrizes específicas do Ministério da Saúde^{142,143}, procedentes de quinze centros de referência no Brasil.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções (2013)¹⁴², o uso do IP de primeira geração foi recomendado para pacientes que apresentavam todos os seguintes critérios:

- Monoinfecção pelo genótipo 1 do VHC;
- Fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4) ou evidências de hipertensão portal;
- Doença hepática compensada;
- Ausência de tratamento prévio com IP.

O suplemento 2 deste protocolo indicou também o tratamento para aqueles pacientes com manifestação extra-hepática do VHC, independentemente do grau de fibrose hepática; bem como para pacientes portadores de hepatite C crônica com diagnóstico histológico Metavir F2 há mais de três anos e previamente tratados com interferon¹⁴³.

A seleção da amostra foi realizada por meio de uma listagem de pacientes fornecida pelo pesquisador de cada centro de referência, na qual estavam incluídos todos os pacientes que receberam a terapia tripla com BOC ou TVR.

A decisão de início de tratamento assim como a escolha do regime de tratamento (BOC ou TVR) foram inteiramente a critério do médico assistente de cada centro participante, de acordo com orientações do Ministério da Saúde do Brasil^{142,143} e dos fabricantes desses produtos^{145,146}.

Com objetivo de assegurar a confiabilidade dos dados e garantir a representatividade da população acessível a ser incluída no estudo, todos os indivíduos que iniciaram o tratamento entre julho de 2013 e abril de 2014 e receberam pelo menos uma dose da medicação preconizada, foram incluídos na amostra analisada e seus desfechos foram analisados por intenção de tratamento (*intention-to-treat*).

4.4 Critérios de inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam satisfazer todos os seguintes critérios:

- Preencher os critérios de recomendação de tratamento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções (2013)^{142,143};
- Ter feito uso de pelo menos uma dose da medicação preconizada do tratamento prescrito;
- Ter iniciado o tratamento entre julho de 2013 e abril de 2014.

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes apresentaram pelo menos uma das seguintes condições:

- Coinfecção com HIV;
- Pacientes nos quais a avaliação da RVS não foi disponível devido a ausência do resultado do RNA-VHC após o tratamento.

4.6 Coleta de dados e variáveis do estudo

Mediante a listagem de pacientes fornecida pelo pesquisador de cada centro, foi realizado o levantamento dos prontuários médicos e procedeu-se a coleta de dados. A coleta foi realizada por meio de um questionário padronizado (ANEXO I). Esse questionário poderia ser preenchido por meio de uma ficha impressa ou por meio eletrônico, mediante uma planilha do programa Excel.

As variáveis selecionadas para análise foram agrupadas em diferentes categorias.

- Variáveis relacionadas ao paciente: idade, sexo, IMC e presença de comorbidades;
- Variáveis relacionadas à infecção pelo VHC antes do tratamento atual: subtipo do genótipo 1, presença de manifestação extra-hepática, presença de descompensação hepática prévia, o último valor registrado em prontuário relativo a RNA-VHC, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, INR, albumina, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), ALT e bilirrubina total, escores Child-Pugh¹⁴⁷ e MELD¹⁴⁸ e estadiamento da fibrose hepática;
- Variáveis relativas ao tratamento da hepatite C: histórico de tratamento e o tipo de resposta viral observado, IP utilizado (BOC ou

TVR) no tratamento atual, realização de “*lead in*” neste tratamento, tipo de resposta virológica observada no tratamento atual, causa de descontinuação do tratamento, ocorrência de EA e EAS no tratamento, redução da dose da RBV, uso de eritropoetina e realização de transfusão sanguínea durante o tratamento.

As variáveis analisadas em nosso estudo foram padronizadas de acordo com as seguintes definições:

Em relação aos exames laboratoriais no pré-tratamento, foram considerados alterados os seguintes resultados: concentração de hemoglobina < 12g/dL para pacientes do sexo feminino e < 13g/dL para pacientes do sexo masculino; contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³ e concentração de albumina < 3,5g/dL. Considerou-se o LSN para AST, ALT e BT, aquele fornecido pelo laboratório que executou o exame. A TFG foi calculada por meio da equação de Cockcroft-Gault¹⁴⁹ mediante a disponibilidade de dados de idade, sexo, peso corporal e creatinina no pré-tratamento e nas semanas 4, 12, 24 e 48 de tratamento.

Em relação ao estadiamento da fibrose hepática, foram considerados os resultados obtidos por meio da biópsia hepática, de acordo com a classificação de METAVIR Cooperative Study Group¹⁵⁰ e/ou da elastografia hepática. Os pontos de corte correspondentes da elastografia transitória para o Metavir foram 7,1 a 9,4kPa = F2, 9.5 a 12,4kPa = F3 e ≥ 12.5kPa = F4¹⁵¹. Os pacientes foram também definidos como F4 se apresentassem características clínicas de cirrose hepática definida pela presença evidências de hipertensão portal. Para este grupo não haveria obrigatoriedade de diagnóstico histológico ou elastográfico de cirrose hepática.

Em relação ao tipo de resposta observada em tratamentos prévios com Peg-IFN e RBV, foram considerados como “não respondedores” aqueles que nesses tratamentos prévios, apresentaram qualquer um dos seguintes tipos de resposta virológica: respondedor parcial, respondedor

nulo e escape viral (aumento $> 1 \log_{10}$ do RNA-VHC em relação ao valor do nadir do RNA-VHC durante o tratamento, ou uma concentração de RNA-VHC > 100 UI/ml em pacientes que tenham alcançado previamente o RNA-VHC indetectável)¹²⁶. Além disso, aqueles que não tinham uma resposta virológica definida no tratamento anterior também foram considerados como “não respondedores”¹²⁶.

Em relação à realização de *lead in*, foi considerado como o período de quatro semanas de tratamento com Peg-IFN e RBV antes de iniciar o IP. Esse período é obrigatório no BOC, e opcional nos tratamentos que contém o TVR, de acordo com o fabricante desses produtos^{145,146}.

Em relação ao tipo de resposta virológica observada no tratamento, foi realizado o monitoramento das concentrações de RNA-VHC nas semanas 4, 8, 12 e 24 de tratamento, ao final do tratamento e nas semanas 12 e/ou 24 após o término do tratamento. Para essas medidas utilizou-se o método de PCR em tempo real com limite de detecção de 12UI/mL (Abbott Molecular, Des Plaines, IL)¹⁵². A resposta viral rápida (RVR) foi definida como RNA-VHC indetectável (< 12 UI/ml) na semana 8 para aqueles tratados com BOC e na semana 4 para aqueles que trataram com TVR (quando realizado *lead in*, considerou-se a semana 8). A resposta virológica rápida estendida (RVRe) foi considerada como RNA-VHC indetectável (< 12 UI/ml) nas semanas 8 e 12 para aqueles tratados com BOC e nas semanas 4 e 12 para aqueles que trataram com TVR (quando realizado *lead in*, consideraram-se as semanas 8 e 16). A recidiva foi definida como RNA-VHC indetectável (< 12 UI/ml) ao final do tratamento e RNA-VHC detectado até 24 semanas após o término do tratamento.

Em relação às causas de descontinuação do tratamento, foram classificadas da seguinte forma: 1) por falha virológica, 2) devido a ocorrência de EA ou 3) por abandono de tratamento. A falha virológica foi definida por meio das regras de interrupção do tratamento estabelecidas pelos fabricantes do BOC e TVR^{145,146}.

Em relação à ocorrência de EA, foi definido como qualquer evento em que houve prescrição ou suspensão de medicação, ou resultou em redução da dose ou descontinuação do tratamento do VHC. Foram avaliados os seguintes EAs: anemia, rash, prurido, desconforto anorretal, neutropenia, plaquetopenia, complicação psiquiátrica, descompensação hepática (encefalopatia, hemorragia digestiva, ascite), diarreia, infecção, disgeusia, náusea e/ou vômito, alteração da função renal, CHC ou outro EA que necessite de prescrição médica para manejo. A alteração de função renal foi considerada de acordo com a avaliação do médico prescritor.

Em relação aos EAS, esses foram definidos como aqueles que resultassem em óbito, representassem ameaça à vida, necessitassem de hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização pré-existente, resultassem em incapacidade persistente ou significativa ou que promovessem malformação ou anomalia congênita, conforme já definido por outros autores¹⁵³. Baseado nessa definição foram considerados as seguintes variáveis como EAS: EA que resultou na descontinuação do tratamento, presença de anemia graus 3 ou 4, transfusão sanguínea, neutropenia grau 4, plaquetopenia graus 3 ou 4, rash graus 3 ou 4, descompensação hepática ou óbito durante o tratamento.

Em relação à presença eventos adversos laboratoriais graus 3 ou 4, foram definidos de acordo com o critério DAIDS¹⁵⁴: concentração de hemoglobina < 9,0g/dL, para anemia graus 3 ou 4; número de neutrófilos < 500/mm³, para neutropenia grau 4 e contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³, para plaquetopenia graus 3 ou 4.

Em relação à presença de rash graus 3 ou 4, também obedecemos às definições já estabelecidas na literatura a esse respeito¹⁵⁵.

4.7 Avaliação da efetividade do tratamento

A avaliação da efetividade foi realizada por intenção de tratamento. O desfecho primário do estudo foi a RVS, definida pela ausência de RNA-VHC do soro ($< 12\text{UI/ml}$)¹⁵² 12 ou 24 semanas após o término do tratamento, a critério do médico assistente.

4.8 Avaliação da segurança do tratamento

A segurança da terapia tripla com BOC ou TVR foi avaliada por meio da ocorrência de EA e EAS durante o tratamento.

4.9 Aspectos éticos

A consulta dos prontuários dos pacientes foi iniciada após aprovação do presente estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob protocolo número 706.687 (ANEXO II). Os centros coparticipantes do estudo foram incluídos de acordo com emenda específica, aprovada pela CAPPesq, sob o número 916.812.

Por se tratar de estudo que envolve apenas a análise de prontuários, foi solicitada dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.10 Análise dos dados

4.10.1 Organização do banco de dados e softwares utilizados

Inicialmente os questionários padronizados foram preenchidos por cada centro de referência. Após essa etapa, todos os dados foram enviados via e-mail ou correio para a pesquisadora principal, e inseridos em uma única planilha do programa Excel.

Caso houvesse alguma dúvida no preenchimento do questionário, a pesquisadora principal entrava em contato com pesquisador do centro participante a fim de elucidá-la.

Foi realizada uma revisão da planilha unificada pela pesquisadora principal e por uma digitadora profissional, a fim de descartar possíveis falhas no preenchimento do banco de dados. Esse banco originou o banco matriz, de onde foram extraídas as variáveis utilizadas para análise do estudo.

Os dados foram analisados no programa estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, *College Station*, Texas, USA).

4.10.2 Análise descritiva

Efetou-se a análise descritiva das características demográficas e clínicas ao início do tratamento. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas e, no que tange às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Mantivemos na análise as informações com, no máximo, 15% de dados ignorados¹⁵⁶. Em vista disso, foram excluídas as seguintes variáveis: MELD, em 17,8% dos pacientes cirróticos este dado era ignorado; RVRe,

em 21% dos pacientes este dado era ignorado; e as TFG das semanas 0, 4, 12, 24 e 48, que tiveram 32%, 52%, 55%, 63% e 80% dos dados ignorados, respectivamente.

Para comparar os pacientes segundo o tratamento administrado, utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson para as variáveis qualitativas. Para situações em que este teste não era apropriado, empregou-se o teste exato de Fisher. No que tange ao IMC, empregou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Calcularam-se as taxas de efetividade do tratamento, ocorrência de EA e de ocorrência de EAS e seus respectivos IC 95%. Para o subgrupo dos pacientes cirróticos, também foram calculadas as taxas de efetividade do tratamento e de ocorrência de EAS e seus respectivos IC 95%.

Realizou-se a análise descritiva das causas de descontinuação do tratamento.

4.10.3 Análise bivariada

A fim de investigar os fatores associados à efetividade do tratamento e à ocorrência de EAS em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 tratados com BOC ou TVR, procedeu-se a análise bivariada.

Considerando-se a elevada taxa encontrada nos dados avaliados para os desfechos de efetividade (56,6%) e da ocorrência de EAS (44,2%), a avaliação sobre a relação entre as diversas variáveis e cada desfecho foi realizada através do cálculo das razões de prevalência (RPs) e seus respectivos IC 95%. O modelo empregado nessa etapa foi o modelo de regressão de Poisson com variância robusta.

Essa mesma metodologia de análise foi empregada para o subgrupo de pacientes cirróticos, devido às elevadas taxas de RVS (46,9%) e ocorrência de EAS (50,7%) também observadas neste grupo.

A escolha dessa metodologia de análise levou em consideração a recomendação de que em análises transversais, quando a prevalência do desfecho é alta ($>10\%$), a associação entre a exposição e o desfecho deve ser estimada pela RP¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Os modelos de regressão logística, que produzem estimativas de *OR*, só devem ser utilizados nessas análises quando o desfecho é raro ($<10\%$), pois em situações em que a prevalência do desfecho é alta, o *OR* superestima o risco, sendo seu uso inadequado nesses casos¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

4.10.4 Análise múltipla

As variáveis que, à análise bivariada, apresentaram valor de *P* inferior a 0,20, foram selecionadas para análise múltipla utilizando o modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de *P* à análise bivariada e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de *P* inferior a 0,20, permanecendo nos modelos finais apenas as variáveis com nível descritivo inferior a 0,05 ($P < 0,05$). Finalmente foram estimadas as RPs para cada uma das variáveis de cada modelo final, com seus respectivos IC 95%.

Neste estudo adotou-se nível de significância de 5%.

5 Resultados

5 RESULTADOS

Um total de 735 pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica genótipo 1 iniciaram a terapia tripla com BOC ou TVR entre julho de 2013 a abril de 2014. Destes, setecentos e quinze pacientes (97,3%) preencheram os critérios de inclusão do estudo e foram avaliados (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma do estudo. BOC, boceprevir; TVR, telaprevir; RVS, resposta viral sustentada

5.1 Características demográficas e clínicas ao início do tratamento

Dos 715 pacientes, quatrocentos e um (56,1%) eram do sexo masculino e a média de idade foi de $54,1 \pm 10,1$ anos. Aproximadamente metade dos indivíduos (49,2%) era atendida em centros de referência do município de São Paulo (MI HCFMUSP, GE HCFMUSP, CRT Santa Cruz, MI EPM-UNIFESP e GE EPM-UNIFESP).

Seguindo as diretrizes específicas do Ministério da Saúde do Brasil para tratamento da hepatite C crônica e a critério do médico assistente de cada serviço participante, o tratamento com Peg-IFN, RBV e BOC foi conduzido em 158 pacientes (22,1%), e 557 pacientes (77,9%) receberam o tratamento com Peg-IFN, RBV e TVR.

A maioria dos pacientes apresentou o subtipo do genótipo 1 definido como 1a em 267 pacientes (37,3%) ou 1b em 315 pacientes (44,1%), mas em 133 pacientes (18,6%) o subtipo do genótipo 1 não pode ser determinado (1a/1b ou 1). Quatrocentos e vinte e dois pacientes (59,0%) apresentavam cirrose hepática e 67,1% já havia realizado tratamento prévio para o VHC (Tabela 3).

O estadiamento da fibrose hepática foi realizado por meio da biópsia hepática em 60,6% (n = 433) dos pacientes e da elastografia hepática em 24,9% (n = 178) dos pacientes. Em 104 pacientes (14,5%), havia evidências de hipertensão portal.

Manifestações extra-hepáticas estiveram presentes em 6% da população estudada (n = 43), sendo a psoríase (n = 11) e crioglobulinemia (n = 9) as manifestações mais comuns. De acordo com o estadiamento da fibrose, as manifestações extra-hepáticas ocorreram em 3, 9, 8 e 23 pacientes com fibrose METAVIR F1, F2, F3 e F4, respectivamente.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo as características demográficas e clínicas – Brasil – 2013 a 2015 (continuação)

VARIÁVEIS	n= 715	%
Sexo		
masculino	401	56,1
feminino	314	43,9
Idade (anos)*		
média (DP)	54,1 (10,1)	
mediana (mín. - máx.)	55 (28 - 84)	
≤ 65	633	88,5
> 65	81	11,3

continua

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo as características demográficas e clínicas – Brasil – 2013 a 2015 (conclusão)

VARIÁVEIS	n= 715	%
IMC (kg/m²)**		
média (DP)	27,3 (4,7)	
mediana (mín. - máx.)	26,6 (18,0 - 43,4)	
Inibidor de protease		
Boceprevir	158	22,1
Telaprevir	557	77,9
Centros de referência		
MI HCFMUSP	119	16,6
CRT Santa Cruz	96	13,4
CDH	63	8,8
UFRJ	61	8,5
HFSE RJ	53	7,4
GE HCFMUSP	46	6,4
GE EPM-UNIFESP	46	6,4
MI EPM-UNIFESP	45	6,3
USP Ribeirão Preto	40	5,6
UFMA	37	5,2
UNIRIO	32	4,5
UFRGS	26	3,6
UFES	25	3,5
SMS Curitiba	16	2,2
UERJ	10	1,4
Subtipo do genótipo 1		
1a	267	37,3
1b	315	44,1
1a/1b	29	4,1
1	104	14,5
Estadiamento da fibrose		
F1	3	0,4
F2	50	7,0
F3	240	33,6
F4	422	59,0
Tratamento prévio		
não	235	32,9
sim	480	67,1

Dados ignorados: (*) 1; (**) 110

DP, desvio padrão; mín., mínimo; máx., máximo; IMC, índice de massa corporal; MI, moléstias infecciosas; HCFMUSP, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; GE, Gastroenterologia; CRT, Centro de Referência e Treinamento; USP, Universidade de São Paulo; UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro; UNIRIO, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; HFSE, Hospital Federal dos Servidores do Estado; CDH, Centro de Doenças Hepáticas; UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; UFES, Universidade Federal do Espírito Santo; EPM-UNIFESP, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; UERJ, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; SMS, Secretaria Municipal de Saúde; UFMA, Universidade Federal do Maranhão

5.2 Características demográficas e clínicas ao início do tratamento de acordo com o inibidor de protease utilizado

As Tabelas 4 e 5 descrevem as características basais dos pacientes de acordo com o grupo de tratamento: BOC vs. TVR. O grupo de pacientes que foi tratado com BOC era semelhante àquele que foi tratado com TVR em relação à distribuição por sexo ($P = 0,246$), idade ($P = 0,735$), IMC ($P = 0,341$), número de comorbidades ($P = 0,192$), subtipo do genótipo 1 ($P = 0,314$) e estadiamento da fibrose ($P = 0,096$) (Tabela 4).

Observamos que os pacientes tratados com BOC relatavam uma maior frequência de manifestações extra-hepáticas anterior ao tratamento e uma maior frequência de histórico de descompensação hepática quando comparados com aqueles tratados com TVR (13,3% vs. 3,9%, $P < 0,001$; 6,3% vs. 2,2%, $P = 0,007$, respectivamente). Entretanto, no grupo tratado com TVR, havia uma predominância de pacientes virgens de tratamento quando comparados ao grupo tratado com BOC (35,2% vs. 24,7%, $P = 0,045$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo as características demográficas e clínicas e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	Boceprevir (n=158)		Telaprevir (n=557)		P
	nº	%	nº	%	
Sexo					0,246
masculino	95	60,1	306	54,9	
feminino	63	39,9	251	45,1	
Idade (anos)*					0,735
≤ 65	138	87,9	495	88,9	
> 65	19	12,1	62	11,1	
IMC (kg/m²)**					0,341
média (DP)	27,4 (4,5)		27,3 (4,7)		
mediana (mín. - máx.)	26,7 (20,6 - 41,6)		26,6 (18,0 - 43,4)		
Número de comorbidades					0,192
< 2	108	68,4	410	73,6	
≥ 2	50	31,6	147	26,4	
Manifestação extra-hepática					<0,001
não	137	86,7	535	96,1	
sim	21	13,3	22	3,9	
Descompensação hepática prévia					0,007
não	148	93,7	545	97,8	
sim	10	6,3	12	2,2	
Subtipo do genótipo 1					0,314
1a	51	32,3	216	38,8	
1b	74	46,8	241	43,3	
1a/1b ou 1	33	20,9	100	18,0	
Estadiamento da fibrose					0,096
F1+F2	18	11,4	35	6,3	
F3	51	32,3	189	33,9	
F4	89	56,3	333	59,8	
Histórico de tratamento					0,045
recidivante	45	28,5	141	25,3	
não respondedor	74	46,8	220	39,5	
virgem de tratamento	39	24,7	196	35,2	

Dados ignorados: (*) 1; (**) 110

DP, desvio padrão; mín., mínimo; máx., máximo; IMC, índice de massa corpórea

Em relação aos exames laboratoriais pré-tratamento, o número de pacientes com concentrações de hemoglobina alterada ($< 12\text{g/dL}$ [mulheres], $< 13\text{g/dL}$ [homens]) e com contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ foi significativamente mais frequente no grupo tratado com BOC comparado ao grupo tratado com TVR (10,9 vs. 4,6, $P = 0,004$; 24,4 vs. 17,1%, $P = 0,040$, respectivamente) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração segundo os exames laboratoriais pré-tratamento e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	Boceprevir (n=158)		Telaprevir (n=557)		P
	nº	%	nº	%	
Hemoglobina (g/dL)*					0,004
normal	139	89,1	514	95,4	
alterada ^a	17	10,9	25	4,6	
Neutrófilos (/mm³)**					0,129
≥ 1.200	148	95,5	522	97,8	
< 1.200	7	4,5	12	2,2	
Plaquetas (/mm³)*					0,040
≥ 100.000	118	75,6	447	82,9	
< 100.000	38	24,4	92	17,1	
Albumina (g/dL)***					0,760
$\geq 3,5$	147	96,1	510	95,5	
$< 3,5$	6	3,9	24	4,5	
AST $\geq 1,5 \times \text{LSN}^\#$					0,126
não	87	56,1	261	49,2	
sim	68	43,9	270	50,8	
ALT $\geq 1,5 \times \text{LSN}^\#$					0,136
não	80	51,6	238	44,8	
sim	75	48,4	293	55,2	
BT $\geq 1,5 \times \text{LSN}^\#$					0,290
não	148	96,7	489	92,3	
sim	8	5,2	41	7,7	
INR^{###}					0,377 ^b
$\leq 1,7$	139	99,3	523	99,8	
$> 1,7$	1	0,7	1	0,2	
RNA-VHC (IU/mL)⁺					0,756
< 800.000	71	45,8	253	46,4	
≥ 800.000	84	54,2	292	53,6	

Dados ignorados: (*) 20; (**) 26; (***) 28; (#) 29; (##) 32; (###) 51; (+) 15

AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; BT, bilirrubina total; LSN, limite superior da normalidade

^a $< 12\text{g/dL}$ (mulheres), $< 13\text{g/dL}$ (homens)

^b teste exato de Fisher

5.3 Avaliação da efetividade do tratamento

A análise por intenção de tratamento indicou que a taxa geral de pacientes com RVS foi de 56,6% ($n = 405$; IC 95%, 52,9 – 60,3).

Dos 310 pacientes que não alcançaram RVS, 143 pacientes (46,1%) apresentaram falha virológica durante o tratamento, 82 pacientes (26,5%) interromperam o tratamento devido à ocorrência de EA, 69 pacientes (22,3%) recidivaram, 11 pacientes (3,5%) abandonaram o tratamento e 5 pacientes (1,6%) interromperam precocemente o tratamento tanto por falha virológica como por EA (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma da avaliação da taxa de resposta viral sustentada do estudo. RVS, resposta viral sustentada; EA, evento adverso

Quando analisamos a RVS por subgrupos, observamos que a efetividade do tratamento entre aqueles que receberam BOC e TVR foi semelhante (51,9% vs. 58,0%, $P = 0,190$). No entanto, a taxa de RVS foi maior nos pacientes não cirróticos quando comparados aos cirróticos (70,6% vs. 46,9%, $P < 0,001$). Levando-se em consideração o histórico de tratamento, a taxa de RVS nos pacientes recidivantes prévios (74,3%) foi superior àquela observada nos pacientes virgens de tratamento (59,1%) e não respondedores prévios (43,2%) ($P < 0,001$) (Figura 5).

Figura 5 - Taxas de resposta viral sustentada (RVS) dos pacientes portadores de hepatite C crônica genótipo 1 tratados com inibidores de protease de primeira geração – Brasil – 2013 a 2015. (A) RVS geral e de acordo com inibidor de protease utilizado. (B) RVS de acordo com a presença de cirrose hepática. (C) RVS de acordo com o histórico de tratamento

5.3.1 Análise bivariada da efetividade do tratamento

A fim de investigar os fatores associados à efetividade do tratamento procedeu-se à unificação dos resultados obtidos pelos dois grupos de pacientes. Os resultados da análise bivariada podem ser observados nas Tabelas 6 e 7.

Verificou-se que 62,9% dos indivíduos com o subtipo do genótipo 1b responderam positivamente ao tratamento, enquanto apenas 50,9% dos indivíduos com o subtipo do genótipo 1a apresentaram esse resultado ($P = 0,010$). Contudo, em 18,6% dos pacientes o subtipo do genótipo 1 não pode ser definido.

Outras variáveis que apresentaram associação significativa com RVS foram: o estadiamento da fibrose hepática ($P < 0,001$) e o histórico de tratamento ($P < 0,001$), já descritos anteriormente (Tabela 6).

Tabela 6 - Razões de prevalências da efetividade do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica segundo as características demográficas e clínicas – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	TOTAL	RVS		RP	IC 95%	P
		nº	%			
Sexo						0,300
masculino	401	234	58,4	1		
feminino	314	171	54,5	0,93	0,82 - 1,06	
Idade (anos)*						0,670
≤ 65	633	360	56,9	1		
> 65	81	44	54,3	0,96	0,77 - 1,18	
Inibidor de protease						0,190
telaprevir	557	323	58,0	1		
boceprevir	158	82	51,9	0,89	0,76 - 1,06	
Número de comorbidades						0,944
< 2	518	293	56,6	1		
≥ 2	197	112	56,9	1,01	0,87 - 1,16	
Manifestação extra-hepática						0,836
não	672	380	56,5	1		
sim	43	25	58,1	1,03	0,79 - 1,34	
Descompensação hepática prévia						0,338
não	693	395	57,0	1		
sim	22	10	45,5	0,80	0,50 - 1,27	
Subtipo do genótipo 1						0,010
1a	267	136	50,9	1		
1b	315	198	62,9	1,23	1,07 - 1,43	
1a/1b ou 1	133	71	53,4	1,05	0,86 - 1,28	
Estadiamento da fibrose						<0,001
F1+F2+F3	293	207	70,6	1		
F4	422	198	46,9	0,66	0,59 - 0,75	
Tratamento prévio						0,338
não	235	139	59,1	1		
sim	480	266	55,4	0,94	0,82 - 1,07	
Histórico de tratamento						<0,001
recidivante	186	139	74,7	1		
não respondedor	294	127	43,2	0,58	0,49 - 0,68	
virgem de tratamento	235	139	59,1	0,79	0,69 - 0,91	

Dados ignorados: (*) 1

RVS, resposta viral sustentada; RP, razão de prevalência; IC 95%, intervalo de confiança de 95%

No que tange aos exames laboratoriais pré-tratamento, foi observada diferença com significância estatística nas taxas de RVS segundo a contagem de plaquetas ($P < 0,001$), as concentrações de AST ($P = 0,007$), de ALT ($P = 0,022$) e de bilirrubina total ($P = 0,008$). Quanto à avaliação clínica e virológica durante o tratamento, verificou-se que 71,7% dos pacientes que obtiveram RVR alcançaram a RVS comparados com apenas 36,2% daqueles sem RVR ($P < 0,001$), entretanto nos pacientes que tiveram a ocorrência de EAS possuíam menor risco de alcançar a resposta virológica ao tratamento comparados aqueles isentos de EAS (61,4% vs. 50,6%, respectivamente; $P = 0,005$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Razões de prevalências da efetividade do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica segundo os exames laboratoriais pré-tratamento e a avaliação clínica e virológica durante o tratamento – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	TOTAL	RVS		RP	IC 95%	P
		n°	%			
Hemoglobina pré-tratamento (g/dL)*						0,124
normal	653	365	55,9	1		
alterado ^a	42	28	66,7	1,19	0,95 - 1,49	
Plaquetas pré-tratamento (/mm³)*						<0,001
≥ 100.000	565	353	62,5	1		
< 100.000	130	40	30,8	0,49	0,38 - 0,64	
Albumina pré-tratamento (g/dL)**						0,193
≥ 3,5	657	375	57,1	1		
< 3,5	30	13	43,3	0,76	0,50 - 1,15	
AST ≥ 1,5xLSN pré-tratamento ***						0,007
não	348	216	62,1	1		
sim	338	175	51,8	0,83	0,73 - 0,95	
ALT ≥ 1,5xLSN pré-tratamento***						0,022
não	318	196	61,6	1		
sim	368	195	53,0	0,86	0,76 - 0,98	
BT ≥ 1,5xLSN pré-tratamento[#]						0,008
não	634	372	58,7	1		
sim	49	17	34,7	0,59	0,40 - 0,87	
RNA-VHC pré-tratamento (IU/mL)^{##}						0,101
< 800.000	324	194	59,9	1		
≥ 800.000	376	202	53,7	0,90	0,79 - 1,02	
RVR						<0,001
não	210	76	36,2	1		
sim	414	297	71,7	1,98	1,64 - 2,40	
ignorado	91	32	35,2	0,97	0,79 - 1,35	
Ocorrência de evento adverso sério						0,005
não	399	245	61,4	1		
sim	316	160	50,6	0,82	0,72 - 0,94	
Infecção						0,158
não	648	373	57,6	1		
sim	67	32	47,8	0,83	0,64 - 1,08	
Alteração da função renal						0,441
não	694	395	56,9	1		
sim	21	10	47,6	0,84	0,53 - 1,32	

Dados ignorados: (*) 20; (**) 28; (***) 29; (#) 32; (##) 15

RVS, resposta viral sustentada; RP, razão de prevalência; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; BT, bilirrubina total; LSN, limite superior da normalidade; RVR, resposta viral rápida

^a < 12g/dL (mulheres), < 13g/dL (homens)

5.3.2 Análise múltipla da efetividade do tratamento

No intuito de investigar as variáveis independentemente associadas à RVS, procedeu-se à análise múltipla, utilizando-se a regressão de Poisson com variância robusta, utilizando-se as variáveis que apresentaram valores de P menores que 0,20 em análise bivariada. No modelo final foram mantidas as variáveis que apresentaram valor de P inferior a 0,05. O resultado da análise múltipla pode ser observado na Tabela 8.

Foram identificadas como preditoras de obtenção de RVS as seguintes variáveis: presença de cirrose hepática (RP, 0,77; IC 95%, 0,68 – 0,87; $P < 0,001$); histórico de tratamento, incluindo não respondedor (RP, 0,69; IC 95%, 0,59 – 0,81; $P < 0,001$) e virgem de tratamento (RP, 0,83; IC 95%, 0,73 - 0,95; $P < 0,001$) vs. recidivante, contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³ no pré-tratamento (RP, 0,60; IC 95%, 0,46 – 0,77; $P < 0,001$) e obtenção de RVR (RP, 1,90; IC 95%, 1,58 – 2,30; $P < 0,001$).

Tabela 8 - Razões de prevalências da efetividade do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	RP _{br}	RP _{aj}	IC 95% (RP _{aj})	P
Histórico de tratamento				< 0,001
recidivante	1	1		
não respondedor	0,58	0,69	0,59 - 0,81	
virgem de tratamento	0,79	0,83	0,73 - 0,95	
Estadiamento da fibrose				< 0,001
F1+F2+F3	1	1		
F4	0,66	0,77	0,68 - 0,87	
Plaquetas pré-tratamento (mm³)				< 0,001
≥ 100.000	1	1		
< 100.000	0,49	0,60	0,46 - 0,77	
RVR				< 0,001
não	1	1		
sim	1,98	1,90	1,58 - 2,30	
ignorado	0,97	1,02	0,74 - 1,39	

RP_{br}: Razão de Prevalência bruta; RP_{aj}: Razão de Prevalência ajustada; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; RVR, resposta viral rápida

5.3.3 Avaliação da efetividade do tratamento no subgrupo dos pacientes cirróticos

Neste subgrupo, a maioria dos participantes era do sexo masculino (55,2%), tinha até 65 anos de idade (87,4%), possuía escore Child-Pugh A (87,9%) e já havia realizado tratamento prévio para hepatite C crônica (66,4%). Oitenta e nove pacientes (21,1%) receberam o tratamento com BOC e 333 (78,9%) receberam o tratamento com TVR.

A taxa de RVS nos pacientes portadores de cirrose hepática foi de 46,9% (IC 95%, 42,1 – 51,8). No intuito de investigar as variáveis independentemente associadas à obtenção de RVS neste grupo de pacientes, procedeu-se à análise bivariada e múltipla por meio do modelo de regressão de Poisson com variância robusta. Os resultados das análises bivariada e múltipla nos pacientes cirróticos estão na Tabela 9.

Os fatores associados independentemente à obtenção de RVS nos pacientes cirróticos foram os mesmos encontrados na análise da população geral deste estudo, a saber: histórico de tratamento, incluindo não respondedor (RP, 0,65; IC 95%, 0,52 – 0,83; $P = 0,001$) e virgem de tratamento (RP, 0,78; IC 95%, 0,63 - 0,96; $P = 0,001$) vs. recidivante, contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento (RP, 0,54; IC 95%, 0,41 – 0,72; $P < 0,001$) e obtenção de RVR (RP, 2,40; IC 95%, 1,75 – 3,29; $P < 0,001$).

Tabela 9 - Resultado das análises bivariada e múltipla dos fatores associados a resposta viral sustentada em pacientes cirróticos no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	Análise bivariada			Análise múltipla		
	RP	IC 95%	P	RP	IC 95%	P
Boceprevir (vs. telaprevir)	0,83	0,63 - 1,10	0,189			
Histórico de tratamento			<0,001			0,001
recidivante	1			1		
não respondedor	0,56	0,44 - 0,71		0,65	0,52 - 0,83	
virgem de tratamento	0,72	0,57 - 0,90		0,78	0,63 - 0,96	
Plaquetas < 100.000/mm³ pré-tratamento*	0,50	0,37 - 0,69	<0,001	0,54	0,41 - 0,72	<0,001
RNA-VHC ≥ 800.000IU/mL pré-tratamento**	0,84	0,69 - 1,04	0,106			
RVR	2,54	1,85 - 3,50	<0,001	2,40	1,75 - 3,29	<0,001
Ocorrência de EAS	0,84	0,69 - 1,03	0,102			
Infecção	0,77	0,52 - 1,14	0,187			

Dados ignorados: (*) 11; (**) 8

RP, razão de prevalência; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; vs., *versus*; VHC, vírus da hepatite C; RVR, resposta viral rápida; EAS, evento adverso sério

5.4 Causas de descontinuação do tratamento

Neste estudo, a taxa de descontinuação do tratamento foi de 34,8% (n = 249). Em relação a toda população do estudo, a ocorrência de EA (16,1%) e a falha virológica (15,9%) foram as principais causas de descontinuação do tratamento (Figura 6).

Dentre os pacientes que interromperam o tratamento por EA (n = 120), apenas 28,3% (n = 34) atingiu a RVS.

Figura 6 - Distribuição das causas de descontinuação do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica – Brasil – 2013 a 2015

5.5 Avaliação da segurança do tratamento

5.5.1 Avaliação dos eventos adversos

Observou-se que 90,1% dos pacientes (n = 644) apresentaram algum EA durante o tratamento (IC 95%, 87,6 – 92,2). Dentre esses pacientes, houve, em média, ocorrência de 3,4 eventos/pessoa (desvio padrão = 2,0). Ocorreram de 1 a 11 EA por paciente (mediana = 3 eventos) (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo o número de eventos adversos durante o tratamento com inibidores de protease de primeira geração – Brasil – 2013 a 2015

NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS	Número de pacientes	%
1	134	20,8
2	121	18,8
3	110	17,1
4	101	15,7
5	77	12,0
6	45	7,0
7	33	5,1
8	13	2,0
9	7	1,1
10	2	0,3
11	1	0,2
TOTAL	644	100

Os EA mais frequentes, no grupo de pacientes que recebeu BOC, foram: anemia ($n = 94$, 59,5%), disgeusia ($n = 46$, 29,1%), neutropenia ($n = 45$, 28,5%) e náuseas e/ou vômitos ($n = 45$, 28,5%). No grupo de pacientes que recebeu TVR, os EA mais comuns foram: anemia ($n = 415$, 74,5%), prurido ($n = 248$, 44,5%), rash ($n = 175$, 31,4%) e náuseas e/ou vômitos ($n = 165$, 29,5%). Na comparação da ocorrência de EA entre os dois grupos de tratamento, notou-se que aqueles que receberam TVR apresentaram mais anemia ($P < 0,001$), rash ($P < 0,001$), prurido ($P < 0,001$), desconforto anorretal ($P = 0,001$), plaquetopenia ($P = 0,027$) e alteração da função renal ($P = 0,007$) quando comparados aos tratados com BOC. Por outro lado, os pacientes que receberam BOC tiveram mais disgeusia ($P < 0,001$) (Tabela 11).

A alteração de função renal foi relatada em 21 pacientes (3,8%) do grupo do TVR e em nenhum paciente do grupo do BOC ($P = 0,007$). Contudo, apenas 2 pacientes necessitaram interromper o tratamento devido a esse evento adverso.

Houve 4 casos de CHC durante o tratamento (3 no grupo do TVR e 1 no grupo do BOC). Os diagnósticos foram realizados entre as semanas 32 a 43 de tratamento. Dois pacientes necessitaram interromper precocemente o tratamento e três atingiram a RVS.

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo a ocorrência de eventos adversos no tratamento com inibidores de protease de primeira geração e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	Boceprevir (n=158)		Telaprevir (n=557)		P
	nº	%	nº	%	
Anemia					<0,001
não	64	40,5	142	25,5	
sim	94	59,5	415	74,5	
Rash					<0,001
não	138	87,3	382	68,6	
sim	20	12,7	175	31,4	
Prurido					<0,001
não	118	74,7	309	55,5	
sim	40	25,3	248	44,5	
Desconforto anorretal					0,001
não	136	86,1	409	73,4	
sim	22	13,9	148	26,6	
Neutropenia					0,371
não	113	71,5	418	75,0	
sim	45	28,5	139	25,0	
Plaquetopenia					0,027
não	136	86,1	435	78,1	
sim	22	13,9	122	21,9	
Complicação psiquiátrica					0,624
não	138	87,3	478	85,8	
sim	20	12,7	79	14,2	
Descompensação hepática					0,103
não	145	91,8	530	95,2	
sim	13	8,2	27	4,8	
Diarréia					0,388
não	130	82,3	474	85,1	
sim	28	17,7	83	14,9	
Infecção					0,577
não	145	91,8	503	90,3	
sim	13	8,2	54	9,7	
Disgeusia					<0,001
não	112	70,9	492	88,3	
sim	46	29,1	62	11,1	
Náusea e/ou vômito					0,781
não	113	71,5	392	70,4	
sim	45	28,5	165	29,6	
Alteração da função renal					0,007 ^a
não	158	28,4	536	96,2	
sim	0	0	21	3,8	
Hepatocarcinoma					>0,999 ^a
não	157	28,2	554	99,5	
sim	1	0,2	3	0,5	

^a teste exato de Fisher

5.5.2 Avaliação dos eventos adversos sérios

Trezentos e dezesseis pacientes (44,2%; IC 95%, 40,5 – 47,9) apresentaram pelo menos um episódio de EAS. No total, foram observados 581 episódios de EAS. A taxa de EAS foi significativamente maior entre os pacientes cirróticos quando comparados aos não cirróticos (50,7% vs. 34,8%, $P < 0,001$).

A descontinuação precoce do tratamento por EA foi observada em 121 pacientes (16,9%), sendo a descompensação hepática ($n = 28$), a anemia ($n = 23$) e a infecção ($n = 20$) as causas mais frequentes. Dos 28 pacientes que descontinuarão o tratamento por descompensação hepática, vinte e quatro (85,7%) eram cirróticos.

A Figura 7 mostra os 152 EA apresentados por esses pacientes.

Figura 7 - Eventos adversos ocorridos em pacientes que resultaram na descontinuação do tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica – Brasil – 2013 a 2015. BAVT, bloqueio atrioventricular total; AVC, acidente vascular cerebral

Ocorreram 6 óbitos (0,8%) durante o tratamento, principalmente relacionados a infecções: peritonite bacteriana espontânea ($n = 1$), artrite séptica ($n = 1$) e sepse de foco cutâneo ($n = 1$). Outras causas de óbito foram síndrome hepatorenal ($n = 1$), tromboembolismo pulmonar ($n = 1$) e aneurisma cerebral ($n = 1$). Quatro óbitos foram relacionados a complicações do tratamento, e em todos estes casos, os pacientes apresentavam cirrose hepática.

A Tabela 12 compara os EAS dos pacientes de acordo com o grupo de tratamento: BOC vs. TVR. Observamos que os pacientes que receberam TVR apresentaram anemia graus 3 ou 4 mais frequentemente e maior necessidade de transfusão sanguínea quando comparados aos pacientes que receberam BOC (26,9% vs. 19,0%, $P = 0,042$; 13,5% vs. 6,3%, $P = 0,014$, respectivamente).

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo a ocorrência de eventos adversos sérios no tratamento com inibidores de protease de primeira geração e o tratamento recebido – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	Boceprevir (n=158)		Telaprevir (n=557)		P
	nº	%	nº	%	
Anemia graus 3 ou 4					0,042
não	128	81,0	407	73,1	
sim	30	19,0	150	26,9	
Transfusão sanguínea					0,014
não	148	93,7	482	86,5	
sim	10	6,3	75	13,5	
Rash graus 3 ou 4					0,439 ^a
não	155	98,1	538	96,6	
sim	3	1,9	19	3,4	
Neutropenia grau 4					0,222
não	144	91,1	523	93,9	
sim	14	8,9	34	6,1	
Plaquetopenia graus 3 ou 4					0,063
não	147	93,0	489	87,8	
sim	11	7,0	68	12,2	
Descompensação hepática					0,103
não	145	91,8	530	95,2	
sim	13	8,2	27	4,8	
EA que resultou na descontinuação do tratamento					0,587
não	129	81,6	465	83,5	
sim	29	18,4	92	16,5	
Óbito					>0,999 ^a
não	157	99,4	552	99,1	
sim	1	0,6	5	0,9	

EA, evento adverso,

^a teste exato de Fisher

5.5.3 Análise bivariada da segurança do tratamento

A fim de investigar os fatores associados à segurança do tratamento procedeu-se à unificação dos resultados obtidos pelos dois grupos de pacientes. Foram avaliados os fatores associados à ocorrência de EAS. O resultado da análise bivariada pode ser observado na Tabelas 13.

Tabela 13 - Razões de prevalências de ocorrência de eventos adversos sérios no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica segundo as características demográficas, clínicas e os exames laboratoriais pré-tratamento – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	TOTAL	EAS		RP	IC 95%	P
		nº	%			
Inibidor de protease						0,229
telaprevir	557	253	45,4	1		
boceprevir	158	63	39,9	0,88	0,71 - 1,09	
Sexo						<0,001
masculino	401	147	36,7	1		
feminino	314	169	53,8	1,47	1,25 - 1,73	
Idade (anos)*						<0,001
≤ 65	633	265	41,9	1		
> 65	81	51	63,0	1,50	1,24 - 1,82	
Número de comorbidades						0,003
< 2	518	212	40,9	1		
≥ 2	197	104	52,8	1,29	1,09 - 1,53	
Manifestação extra-hepática						0,511
não	672	295	43,9	1		
sim	43	21	48,8	1,11	0,81 - 1,53	
Descompensação hepática prévia						0,023
não	693	302	43,6	1		
sim	22	14	63,6	1,46	1,05 - 2,03	
Estadiamento da fibrose						<0,001
F1+F2+F3	293	102	34,8	1		
F4	422	214	50,7	1,46	1,21 - 1,75	
Histórico de tratamento						0,279
recidivante	186	74	39,8	1		
não respondedor	294	130	44,2	1,11	0,89 - 1,38	
virgem de tratamento	235	112	47,7	1,20	0,96 - 1,50	
Hemoglobina pré-tratamento (g/dL)**						0,001
normal	653	283	43,3	1		
alterada ^a	42	27	64,3	1,48	1,16 - 1,89	
Plaquetas pré-tratamento (/mm³)**						<0,001
≥ 100.000	565	222	39,3	1		
< 100.000	130	88	67,7	1,72	1,47 - 2,02	
Albumina pré-tratamento (g/dL)***						0,012
≥ 3,5	657	288	43,8	1		
< 3,5	30	19	63,3	1,44	1,09 - 1,92	

Dados ignorados: (*) 1; (**) 20; (***) 28

EAS, evento adverso sério; RP, Razão de Prevalência; IC 95%, intervalo de confiança de 95%

^a < 12g/dL (mulheres), < 13g/dL (homens)

Neste estudo, verificou-se que 53,8% dos pacientes do sexo feminino tiveram ocorrência de EAS comparados a 36,7% dos pacientes do sexo masculino ($P < 0,001$). Os pacientes com idade acima de 65 anos também apresentaram maiores taxas de EAS comparados a aqueles com idade abaixo ou igual a 65 anos (63% vs. 41,9%, $P < 0,001$).

Além do sexo e da idade, houve associação com significância estatística da ocorrência de EAS com outros fatores, como: presença de duas ou mais comorbidades ($P = 0,003$), ocorrência de descompensação hepática prévia ($P = 0,023$), presença de cirrose hepática ($P < 0,001$), alteração nas concentrações pré-tratamento de hemoglobina e albumina ($P = 0,001$ e $P = 0,012$, respectivamente) e na contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento ($P < 0,001$).

5.5.4 Análise múltipla da segurança do tratamento

No intuito de investigar as variáveis independentemente associadas à ocorrência de EAS nos pacientes com hepatite C crônica tratados com BOC ou TVR, procedeu-se à análise múltipla utilizando-se o modelo de regressão de Poisson com variância robusta. Foram incluídas neste modelo as variáveis que na análise bivariada apresentaram valor de P inferior a 0,20. No modelo final foram mantidas as variáveis que apresentaram valor de P inferior a 0,05. O resultado da análise múltipla pode ser observado na Tabela 14.

Foram identificadas como preditoras da ocorrência de EAS as seguintes variáveis: sexo feminino (RP, 1,42; IC 95%, 1,21 – 1,67; $P < 0,001$), idade acima de 65 anos (RP, 1,32; IC 95%, 1,07 – 1,62; $P = 0,008$), presença de cirrose hepática (RP, 1,25; IC 95%, 1,04 – 1,52; $P = 0,019$), concentração de hemoglobina pré-tratamento alterada ($< 12\text{g/dL}$ [mulheres], $< 13\text{g/dL}$ [homens]) (RP 1,56; IC 95%, 1,23 – 1,98; $P < 0,001$) e contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento (RP, 1,54; IC 95%, 1,30 – 1,82; $P < 0,001$).

Tabela 14 - Razões de prevalências de ocorrência de eventos adversos sérios no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	RP _{br}	RP _{aj}	IC 95% (RP _{aj})	P
Sexo				<0,001
masculino	1	1		
feminino	1,47	1,42	1,21 - 1,67	
Idade (anos)				0,008
≤ 65	1	1		
> 65	1,50	1,32	1,07 - 1,62	
Estadiamento da fibrose				0,019
F1+F2+F3	1	1		
F4	1,46	1,25	1,04 - 1,52	
Hemoglobina pré-tratamento (g/dL)				<0,001
normal	1	1		
alterada ^a	1,48	1,56	1,23 - 1,98	
Plaquetas pré-tratamento (/mm³)				<0,001
≥ 100.000	1	1		
< 100.000	1,72	1,54	1,30 - 1,82	

RP_{br}: Razão de Prevalência bruta; RP_{aj}: Razão de Prevalência ajustada; IC 95%, intervalo de 95% de confiança

^a $< 12\text{g/dL}$ (mulheres), $< 13\text{g/dL}$ (homens)

5.5.5 Avaliação da segurança do tratamento no subgrupo dos pacientes cirróticos

A taxa de EAS nos pacientes cirróticos foi de 50,7% (IC 95%, 45,8 – 55,6). Por meio do modelo de regressão de Poisson com variância robusta, realizamos a análise bivariada e múltipla para avaliar as variáveis associadas a esse desfecho. Os resultados das análises bivariada e múltipla nos pacientes cirróticos estão na Tabela 15.

Os fatores associados independentemente à ocorrência de EAS nos pacientes cirróticos foram semelhantes àqueles encontrados na análise da população geral deste estudo, a saber: sexo feminino (RP, 1,36; IC 95%, 1,13 – 1,64; $P = 0,001$), concentração de hemoglobina alterada no pré-tratamento ($< 12\text{g/dL}$ [mulheres], $< 13\text{g/dL}$ [homens]) (RP 1,73; IC 95%, 1,34 – 2,23; $P < 0,001$) e contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento (RP, 1,56; IC 95%, 1,30 – 1,86; $P < 0,001$). Os pacientes cirróticos que receberam BOC tiveram um menor risco desse desfecho comparados com aqueles que receberam o TVR (43,8% vs. 52,6%; RP 0,78; IC 95%, 0,61 – 0,99; $P = 0,046$).

Tabela 15 - Resultado das análises bivariada e múltipla dos fatores associados a ocorrência de eventos adversos sérios em pacientes cirróticos no tratamento com inibidores de protease de primeira geração em pacientes portadores de hepatite C crônica pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta – Brasil – 2013 a 2015

VARIÁVEIS	Análise bivariada			Análise múltipla		
	RP	IC 95%	P	RP	IC 95%	P
Boceprevir (vs telaprevir)	0,83	0,65 - 1,08	0,165	0,78	0,61 - 0,99	0,046
Sexo feminino	1,38	1,14 - 1,66	0,001	1,36	1,13 - 1,64	0,001
Idade > 65 anos	1,36	1,09 - 1,70	0,006			
≥ 2 comorbidades	1,19	0,98 - 1,45	0,073			
Hemoglobina alterada pré-tratamento ^{a*}	1,54	1,21 - 1,96	0,001	1,73	1,34 - 2,23	<0,001
Plaquetas < $100.000/\text{mm}^3$ pré-tratamento*	1,52	1,27 - 1,82	<0,001	1,56	1,30 - 1,86	<0,001
Albumina < 3,5 g/dL pré-tratamento**	1,30	0,95 - 1,78	0,105			

Dados ignorados: (*) 11; (**) 15

RP, Razão de Prevalência; IC 95%, intervalo de confiança de 95%

^a< 12g/dL (mulheres), < 13g/dL (homens)

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e aspectos relacionados à segurança da terapia tripla com BOC ou TVR no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em pacientes atendidos em centros de referência no Brasil, no contexto de vida real. Foi também objetivo deste estudo, investigar os fatores associados à obtenção de RVS e à ocorrência de EAS relacionados ao tratamento neste grupo de pacientes.

De acordo com os resultados de nosso estudo, a taxa de RVS geral foi de 56,6% entre os 715 pacientes analisados. Na análise múltipla, a obtenção de RVS esteve associada à ausência de cirrose hepática, antecedente de recidiva viral após tratamento prévio, contagem de plaquetas no pré-tratamento acima de $100.000/\text{mm}^3$ e obtenção de RVR. A taxa de descontinuação do tratamento foi de 34,8%, sendo a ocorrência de EA no tratamento e falha virológica as principais causas de descontinuação.

Em relação à segurança, 90,1% dos pacientes apresentaram algum EA, e 44,2% apresentaram algum EAS. Sexo feminino, idade acima de 65 anos, diagnóstico de cirrose hepática, concentração de hemoglobina no pré-tratamento alterada e contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento estiveram associados à ocorrência de EAS.

Até 2011 em nosso país, o tratamento da hepatite C crônica era realizado com Peg-IFN e RBV. Segundo os estudos de fase 3 que avaliaram a eficácia dessas medicações, as taxas de RVS entre pacientes portadores do VHC genótipo 1 variavam entre 42% a 46%^{98,99}. O estudo de vida real, PROPHEYSYS, realizado em 19 países, relatou uma taxa de RVS de 42% entre pacientes com VHC genótipo 1 tratados com Peg-IFN e RBV. Entre pacientes com doença hepática avançada essa taxa diminuía para 32%¹⁰⁷.

No Brasil, foram realizados alguns estudos de vida real em pacientes portadores da infecção pelo VHC genótipo 1 que receberam Peg-IFN e RBV para o tratamento dessa afecção^{101,108,109}. As taxas de RVS relatadas

nesses estudos foram menores (33% a 36%) que as observadas em estudos de fase 3^{101,108,109}.

Em estudos de vida real com Peg-IFN e RBV envolvendo apenas pacientes com doença hepática avançada, as taxas de RVS entre pacientes genótipo 1 não respondedores foram ainda mais desanimadoras (13% a 18%)^{160,161}.

Frente a este cenário, a inclusão dos primeiros DAAs pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2013 como tratamento padrão dos pacientes portadores de VHC genótipo 1, principalmente aqueles com doença hepática avançada, gerou uma grande expectativa.

O presente estudo apresentou uma taxa de RVS geral de 56,6%, (variando de 46,9% em cirróticos a 70,6% em não cirróticos), claramente superior àquela relatada nos estudos de vida real brasileiros envolvendo a terapia dupla com Peg-IFN e RBV (variando de 29% em cirróticos a 40% em não cirróticos)^{101,107-109}.

É notável, portanto, o benefício que terapia tripla com BOC e TVR acrescentou ao antigo regime de tratamento adotado no Brasil, quando comparamos as taxas de RVS observadas nos diferentes estudos^{101,107-109}.

Quando comparamos nossos resultados aos observados em outros grandes estudos de vida real envolvendo a utilização de terapia tripla com BOC ou TVR, observamos que nossa taxa de RVS é semelhante a observada nesses estudos, onde essas taxas variaram entre 40% e 63%^{126,129,130}. No entanto, é interessante observar que em nossa casuística há uma maior frequência de pacientes cirróticos incluídos (59%), quando comparamos nossos resultados com esses outros estudos de vida real, onde esta frequência variou de 16% a 38%¹²⁸⁻¹³⁰. Em nossa opinião, de certa forma, este dado poderia revelar um resultado ligeiramente superior da RVS em nossa casuística, visto que o grupo de pacientes tratados em nosso estudo apresentou uma frequência mais expressiva de pacientes com doença hepática avançada. Além disso, esse dado traduz o perfil de pacientes prioritariamente tratados em nosso país, ou seja, pacientes com

doença hepática avançada, conforme recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, à época.

A presença de cirrose hepática tem sido frequentemente associada a uma menor chance de RVS no tratamento da hepatite C crônica, independente do tratamento utilizado^{127,128,133,137}. Os mecanismos envolvidos e que determinam essa menor chance de cura são pouco esclarecidos. No entanto, destacam-se os aspectos associados à resposta imunológica comprometida no paciente cirrótico e sua menor capacidade de resposta ao tratamento proposto, à distribuição dos medicamentos dificultada no parênquima hepático comprometido, assim como fatores associados à toxicidade medicamentosa nesse grupo de pacientes¹⁶². Em nosso estudo, esses dados confirmam essas informações, quando observamos uma taxa de RVS de 46,9% entre cirróticos e de 70,6% entre não cirróticos.

Ainda em relação às taxas de RVS observadas em nosso estudo, no que tange ao histórico de tratamento, nossos resultados confirmaram o que já foi observado nos estudos de registro de BOC e TVR¹¹²⁻¹¹⁵ e também em estudos de vida real^{126,127,135,136}. De forma geral, esses estudos revelam que pacientes recidivantes apresentam maiores taxas de RVS após terapia tripla com BOC ou TVR. Nos estudos de fase 3 com esses medicamentos, os pacientes recidivantes foram os melhores candidatos para a terapia tripla com BOC e TVR, obtendo taxas de RVS entre 75% a 88%^{112,115}, respectivamente. Nosso estudo confirma esse dado, quando observamos uma taxa de RVS de 74,7% entre pacientes recidivantes a tratamentos prévios com Peg-IFN e RBV. Já entre os pacientes não respondedores, este resultado foi de 43,2% em nossa amostra, taxa semelhante àquela relatada nos estudos clínicos de BOC e TVR (29% a 59%, incluindo respondedores parciais e nulos)^{112,115}.

Em relação à obtenção de RVR, esse foi o melhor preditor de sucesso de tratamento (RVS) no nosso estudo (RP 1,90; IC 95% 1,58 – 2,30) e em outros estudos de vida real^{134,136}. Infelizmente, no presente estudo não foi possível analisar o impacto da RVRe, porque este dado não foi

disponibilizado para análise em 21% dos pacientes incluídos. Também a contagem de plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$ no pré-tratamento já foi descrita em outros estudos de vida real como fator associado à obtenção de RVS^{126,128}. Esta associação pode ser justificada porque esta variável é compatível com uma doença hepática leve, e consequentemente com maior chance de cura.

A taxa de descontinuação precoce do tratamento no presente estudo foi 34,8%, sendo a ocorrência de EA e a falha virológica as principais causas dessa descontinuação. Esta taxa foi superior àquela relatada nos estudos de fase 3 que avaliaram estes medicamentos (19% e 26%)^{114,115}. Essa diferença provavelmente se deve a uma melhor estrutura de monitoramento dos pacientes e ao menor número de pacientes com doença avançada incluídos nesses estudos. Em outros estudos de vida real, essa taxa varia bastante (25% a 39%)^{128,129,135,136}, mas as causas mais frequentes de descontinuação são similares às observadas no presente estudo.

Ainda em relação à segurança do tratamento, encontramos uma alta taxa de EAS em nosso estudo (44,2%), superior àquela relatada nos estudos de fase 3 do BOC¹¹² e TVR^{114,115} e a outros estudos de vida real^{129,132,135,140}. Contudo, esse dado foi semelhante ao do estudo CUPIC (49,9%)¹²⁶, possivelmente pela grande quantidade de pacientes com doença hepática avançada em nossa amostra, visto que nosso estudo foi realizado em centros de referência terciários, onde normalmente estão os casos de maior complexidade. De acordo com nossos resultados, a taxa de EAS ocorreu em 50,7% dos cirróticos e em 34,8% dos não cirróticos.

Apesar da alta prevalência de EAS em nossa casuística, pode-se considerar que a taxa de descontinuação do tratamento por EA tenha sido relativamente baixa (16,9%), quando comparada à observada em outras casuísticas de vida real e próxima daquela relatada no estudo REALIZE¹¹⁵. Essas taxas variam bastante na literatura, entre 9% e 21%^{126,130,135,140}. Essa grande variação possivelmente reflete a heterogeneidade clínica do grupo de pacientes incluídos nas diferentes casuísticas. A baixa taxa de

descontinuação de tratamento observada em nosso estudo poderia estar associada ao fato de que em nosso país a incorporação desses medicamentos foi mais tardia em relação à incorporação em outros países. É possível que informações relativas ao manejo desses pacientes, a partir da experiência de outros serviços, tenha nos fornecido subsídio para um manejo mais seguro desses medicamentos. Em relação à taxa de óbitos relatada em nosso estudo, ela foi semelhante àquela descrita em outros estudos de vida real^{126,128,129,132,135}.

Dentre os fatores associados à ocorrência de EAS, destacaram-se a presença de cirrose hepática, sexo feminino, idade acima de 65 anos e concentração de hemoglobina ou contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³ no pré-tratamento. Todos estes fatores já foram extensamente descritos em trabalhos semelhantes ao nosso^{126,132}. Esses achados reforçam de forma inequívoca a enorme associação da presença de EAS durante o tratamento da hepatite C e presença de doença hepática avançada^{126,132}.

Quando avaliamos os fatores associados à ocorrência de EAS em pacientes cirróticos, observamos que os pacientes que receberam BOC tiveram um menor risco deste desfecho quando comparados àqueles que receberam TVR (43,8% vs. 52,6%; RP 0,78; IC 95%, 0,61 – 0,99; $P = 0,046$). Este dado deve ser avaliado com cautela, visto que as características clínicas dos pacientes que compunham os grupos que receberam BOC ou TVR eram distintas ao início do tratamento. Isso ocorreu devido ao fato de que os pacientes foram incluídos de maneira aleatória no estudo, e portanto compondo grupos bastante heterogêneos do ponto de vista clínico, conforme pode ser observado nas Tabelas 4 e 5.

Pelo acima exposto é possível observar que há uma diferença entre os resultados dos estudos de fase 3 e dos estudos de vida real, tanto em relação à avaliação da eficácia/efetividade, quanto em relação à segurança. Isso ocorre porque os estudos de fase 3 são, via de regra, ensaios controlados e possuem características bem específicas, tais como: (1) uma

melhor estrutura de monitoramento dos pacientes em tratamento, (2) uma menor taxa de perdas de seguimento e, (3) uma menor frequência de características clínicas desfavoráveis, como presença de doença hepática avançada¹¹²⁻¹¹⁵.

Por outro lado, para o propósito de avaliação da efetividade do tratamento na prática clínica, os estudos de vida real oferecem a vantagem de eliminar o potencial viés de uma mudança de comportamento e de conduta, que poderia ocorrer durante a condução de um estudo de fase 3¹⁶³. Portanto, o caráter de vida real de nosso estudo poderia de alguma forma ser vantajoso, à medida que proporciona a avaliação real da efetividade e segurança deste tipo de terapia em nosso país.

Dados do Ministério da Saúde do Brasil, revelam que cerca de 7800 tratamentos com BOC ou TVR foram realizados em todo nosso país, entre 2013 e 2015¹⁴⁴. Acreditamos que o grupo de pacientes incluídos neste estudo constitua uma porção significativa e representativa do total destes pacientes. E acreditamos também que os resultados aqui apresentados representem a maior experiência do uso de BOC ou TVR no contexto de vida real da América Latina.

No entanto, é importante mencionar algumas limitações de nosso estudo. Ele se caracterizou por ser um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo. Em primeiro lugar, neste tipo de estudo, os investigadores dos centros envolvidos são totalmente responsáveis pela escolha do tratamento oferecido e pelo fornecimento dos dados. Nesta situação, fica a critério do investigador local selecionar os pacientes para tratamento e também escolher entre os diferentes tratamentos propostos. Este tipo de conduta poderia de alguma forma levar a um viés de seleção dos pacientes incluídos. Além disso, neste estudo, não foi possível saber quantos pacientes com infecção crônica pelo VHC e com indicação de tratamento foram originalmente considerados elegíveis para o tratamento ou recusaram ser tratados. Não podemos excluir a possibilidade de que, os pacientes selecionados para tratamento e com maior chance de atingir RVS tenham

sido incluídos em nossa análise. No entanto, acreditamos que a utilização da normatização contida no protocolo brasileiro à época^{142,143} e a inclusão de todos os pacientes tratados de forma consecutiva em cada centro, dentro do período analisado, possa ter reduzido a probabilidade desse viés de seleção.

Uma outra importante limitação do nosso estudo, é o fato de que utilizamos dados secundários. Na verdade trata-se de uma característica comum a estudos retrospectivos como o nosso. A utilização de dados secundários poderia eventualmente ter ocasionado uma alta ocorrência de dados ignorados, pois nesta situação, apenas dados documentados em prontuários são incluídos no estudo. No entanto, é importante mencionar que para fins das análises realizadas, apenas foram incluídas as variáveis cujas perdas não superassem mais do 15% dos pacientes incluídos¹⁵⁶.

Uma outra limitação a ser mencionada é em relação aos aspectos relativos à adesão dos pacientes ao tratamento, que são difíceis de serem analisados devido à natureza retrospectiva do mesmo.

Um outro aspecto a comentar é no que se refere a comparação das taxas de RVS observadas entre pacientes que receberam BOC e TVR, que deve ser feita com bastante cautela. Trata-se de um estudo observacional, onde os pacientes não foram randomizados. Portanto, os resultados observados devem ser analisados e compreendidos sempre levando-se em consideração todos esses fatores mencionados.

Os resultados observados em nosso estudo, evidenciam que os pacientes priorizados pelo Ministério da Saúde do Brasil para receber esta classe de medicamentos, ou seja, aqueles com doença hepática avançada, foram aqueles que apresentaram menores taxas de RVS e maior risco de complicações. No entanto, à época dessa incorporação, estes medicamentos constituíam a única opção para pacientes com doença hepática avançada e não respondedores à esquemas prévios. É difícil julgar se a opção brasileira foi equivocada, na ausência de outras opções mais adequadas a médio e longo prazo.

Fácil criticar, quando dispomos de melhores opções.

Concluindo, acreditamos que este estudo reforce e embase a necessidade de reformulação das diretrizes de tratamento da hepatite C crônica em nosso país, através da incorporação de medicamentos mais eficazes e seguros, principalmente para pacientes com doença hepática avançada.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

- A terapia tripla com boceprevir ou telaprevir apresentou uma taxa de RVS superior ao tratamento padrão anterior adotado no Brasil (Peg-IFN e Ribavirina).
- Este tratamento apresentou uma alta taxa de EAS, principalmente em pacientes com doença hepática avançada.
- Os pacientes cirróticos devem ser tratados com cautela, porque apresentaram menores taxas de RVS e maiores taxas de EAS.
- Este estudo reforça a necessidade de medicações com melhores taxas de RVS e mais seguras.

8 Anexos

8 ANEXOS

ANEXO I – Questionário padronizado

Efetividade e segurança da terapia tripla com boceprevir ou telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em pacientes atendidos em centros de referência no Brasil

Nome da instituição _____

Inibidor de protease: () Boceprevir () Telaprevir

Codificação 1=sim 2=não 9=não se aplica *Não disponível

1 - Variáveis relacionadas ao paciente:

Matrícula: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: () M () F

Peso : _____ Kg Alt: _____ IMC: _____

2 ou mais comorbidades () Qual(is)? _____

2 - Variáveis relacionadas à infecção pelo VHC antes do tratamento

Subtipo do genótipo () 1a () 1b () 1a/1b () 1

Manifestação extra-hepática (). Qual? _____

Descompensação hepática prévia? ()

Exames imediatamente antes do início do tratamento:

Hemoglobina _____ g/dL Neutrófilos _____ /mm³ Plaquetas _____ /mm³

INR _____ Albumina _____ Creat _____

() AST $\geq 1,5$ x LSN () ALT $\geq 1,5$ x LSN () BT $\geq 1,5$ x LSN

Escores: Child-Pugh () A () B () C

MELD _____

Estadiamento da fibrose hepática: () F1 () F2 () F3 () F4 () Não disponível

Método diagnóstico utilizado:

() Biópsia hepática () Elastografia () Evidência de Hipertensão portal

3 - Variáveis relativas ao tratamento da hepatite C

Antecedente de tratamento prévio? ()

Se sim: () Recidivante () Breakthrough () Responder parcial
() Responder nulo () Resultado não disponível

Em relação ao tratamento atual:

Data do início do tto ____/____/____ Data do término do tto ____/____/____

Tempo de uso de IP: _____ semanas Realizou *lead in* ()

	Com <i>lead in</i>		Sem <i>lead in</i>	
	RNA-VHC	Log ₁₀	RNA-VHC	Log ₁₀
Baseline				
4ª sem após <i>lead in</i> *				
Semana 4				
Semana 8				
Semana 12				
Semana 24				
Semana 48				
RVS 12 semana				
RVS 24 semana				

* Se realizar *lead in* com telaprevir. Se boceprevir, deixar em branco e preencher diretamente na semana 4.

Causa de descontinuação do tratamento:

() Falha virológica () Ocorrência de evento adverso () Abandono () Ignorado

Paciente alcançou RVS? () Sim () Não. Se não, qual (is) o(s) motivo(s)?

() Recidivante

() Falha virológica

() Por ocorrência de evento adverso. Qual(is) evento(s)? _____

Se óbito: () Relacionado ao tratamento () Não relacionado ao tratamento.

Especifique a causa do óbito _____

() Abandono de tratamento

() Ignorado

Ocorrência de evento adverso? () (Apenas aqueles em que houve alguma intervenção)

() Anemia. Menor concentração de hemoglobina durante o tratamento _____

() Redução da dose de ribavirina () Uso de eritropoetina

() Transfusão sanguínea

() Rash. Grau (Marque o mais grave)? () 1 () 2 () 3 () 4 () Não disponível

() Prurido

() Desconforto anorretal

() Neutropenia. Menor número de neutrófilo durante o tratamento _____

() Plaquetopenia. Menor contagem de plaquetas no tratamento _____

() Complicação psiquiátrica

() Descompensação hepática. Qual(is)?

() Encefalopatia () HDA () Ascite () Outra _____

() Diarréia

() Infecção. Topografia? () Pulmão () Abdome () Pele

() Rins/vias urinárias () Coração () SNC () Articulação

() Outro _____

Agente isolado? () Não () Sim Qual? _____

() Disgeusia

() Náusea/Vômito

() Alteração da função renal

() Hepatocarcinoma

() Outro evento adverso que interferiu no desfecho do tratamento

Se sim, especifique? _____

Em relação a avaliação da função renal antes e durante o tratamento

Semana	Creatinina (mg/dL)	Peso (Kg)	Taxa de filtração glomerular (mL/min)
semana 0			
Semana 4			
Semana 12			
Semana 24			
Semana 48			

ANEXO II

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: EFETIVIDADE DE PEG-INTERFERON, RIBAVIRINA E INIBIDORES DE PROTEASE NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA GENÓTIPO 1 EM PACIENTES ATENDIDOS NA DIVISÃO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

Pesquisador Responsável: Maria Cassia Jacintho Mendes **Versão:** 1
Correa

Pesquisador Executante: Luciana Azevedo Callefi **CAAE:** 32139314.5.0000.0068

Co-autores: Ana Catarina Seixas Santos Aléia Campos Max Igor Lopes Banks Soraia Mafra

Machado Francielle Garcia Juliana Yamashiro Andre Machado Luiz Alessandra Yoshino

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Maria Cassia Jacintho Mendes Correa

Instituição: HCFMUSP

Departamento: MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11934

Número do Parecer: 706.687

Data da Relatoria: 02/07/2014

Apresentação do Projeto: Os autores pretendem avaliar a efetividade e segurança da terapia com inibidores da protease (IPs) no tratamento de pacientes com hepatite C crônica (HCC) acompanhados em um ambulatório de especialidade. Ressaltam a importância da realização de um estudo de vida real no âmbito brasileiro para analisar a eficácia e segurança do tratamento triplo, assim como já realizado em outros países. Casuística: pacientes com HCC atendidos no ambulatório da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DMIP HCFMUSP), selecionados para tratamento da HCC, de acordo com diretrizes do Ministério da Saúde e de acordo com a recomendação de seus médicos assistentes, no período entre agosto de 2013 a agosto de 2014. Serão incluídos todos os pacientes que, no período referido, receberem pelo menos uma dose da medicação preconizada. A coleta de dados será realizada através da revisão dos prontuários médicos com utilização de ficha de coleta específica que analisará variáveis associadas ao hospedeiro, variáveis associadas à infecção pelo vírus da hepatite C e variáveis associadas ao tratamento. Critério de Inclusão: a) idade igual ou maior que 18 anos; 2- diagnóstico de HCC através de detecção ou quantificação do RNA viral; 3 - ter genótipo 1; 4 - ter feito uso de pelo menos uma dose de IP (boceprevir ou telaprevir). 5- ser acompanhado no ambulatório da DMIP do HCFMUSP. Critério de Exclusão: pacientes que apresentarem dados clínicos incompletos que impossibilitem coleta de informações essenciais. Desfecho primário: resposta virológica sustentada (RVS) de 12 e 24 semanas. Desfecho Secundário: as possíveis associações das variáveis analisadas e taxas de RVS observadas. Tamanho da Amostra no Brasil: 200 Não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: Geral: Avaliar a taxa de RVS nos pacientes com HCC tratados com peg-interferon, ribavirina e inibidor de protease (telaprevir ou boceprevir), fora de protocolos de pesquisa, e atendidos em ambulatório de referência para essa patologia. Objetivo Secundário: a) Determinar a proporção de pacientes com resposta virológica ao final do tratamento. b) Determinar os fatores preditores de RVS no pré tratamento e durante o mesmo c) Avaliar a prevalência dos eventos adversos e seu impacto sobre o tratamento. d) Determinar as causas de interrupção definitiva precoce do tratamento e) Determinar os fatores relacionados a óbito ou outras complicações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos: Nenhum, risco pois trata-se de projeto sem intervenção, com base em revisão de prontuários. Benefícios: nenhum benefício direto aos pacientes. As informações derivadas desse projeto poderão beneficiar outros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Embora pretenda abordar casuística relativamente ampla, trata-se de Projeto viável do ponto de vista operacional pois limitar-se-á à coleta de dados arquivados em prontuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os autores propõem a dispensa do TCLE. Justificativa: por tratar-se de análise retrospectiva de prontuários, sem qualquer intervenção. Pedido considerado pertinente;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 03 Julho de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:74-81. [Review]
2. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2016 [update 2016 apr; cited 2016 may 23]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013 Apr;57(4):1333-42. [Review]
4. Mandell G, Bennett JR, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th Edition. Philadelphia, USA: Elsevier, 2010. v. 1.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts

T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added].

6. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.

7. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Gonçalves FL, Quiroz JF, Rodriguez-Perez F, Rosado B, Wallace C, Negro F, Silva M. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011 Jul;31 Suppl 2:18-29. [Review]

8. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57. [Review]

9. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, Figueiredo GM, Montarroyos UR, Braga C, Turchi MD, Coral G, Crespo D, Lima ML, Alencar LC, Costa M, dos Santos AA, Ximenes RA. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 1;13:60.

10. Amaku M, Burattini MN, Coutinho FA, Lopez LF, Mesquita F, Naveira MC, Pereira GF, Santos MÉ, Massad E. Estimating the Size of the HCV Infection Prevalence: A Modeling Approach Using the Incidence of Cases Reported to an Official Notification System. *Bull Math Biol*. 2016 May;78(5):970-90.

11. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais [Internet]. 2015 [citado em Maio 2016]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58210/_p_boletim_hepatites_final_web_pdf_p__16377.pdf

12. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007 May 7;13(17):2436-41. [Review]

13. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003 Feb 26;289(8):959-62.
14. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. [Epidemiology of hepatitis C virus infection]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011 Jan-Feb;57(1):107-12. [Review]. [Portuguese].
15. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):77-87.
16. Murphy DG, Willems B, Deschenes M, Hilzenrat N, Mousseau R, Sabbah S. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol*, Washington, 2007 Apr;45:1102-12.
17. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011; 31 Suppl 2: 18–29.
18. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Jan;38(1):41-9. Erratum in: *Braz J Med Biol Res*. 2006 Mar;39(3):419.
19. Perone C, Castillo DM, Pereira GL, Carvalho N de O, Januário JN, Teixeira R. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:238-42.
20. Cavaleiro N de P, Barone AA, Tengan FM. HCV serotypes in Brazilian patients. *Int J Infect Dis*. 2002; 6: 228-32.
21. Alvarado-Mora MV, Moura IM, Botelho-Lima LS, Azevedo RS, Lopes E, Carrilho FJ, Pinho JR. Distribution and molecular characterization of hepatitis C virus (HCV) genotypes in patients with chronic infection from Pernambuco State, Brazil. *Virus Res*. 2012;169(1): 8-12.
22. Bezerra CS, Lima JMC, Vilar JL, Moreira JLB, Frota CC. Viral Hepatitis C in a leading Brazilian hospital: epidemiological factors and genotyping. *Braz J Microbiol*. 2007;38:656-61.
23. Grotto RMT, Corvino SM, Padovani JL, Siqueira SM de C, Pardini MI de MC. HCV genotype 4 circulating in the city of Franca, São Paulo state, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15(3): 300.

24. Zarife MASA, de Oliveira ECP, Romeu JMSL, Dos Reis MG. Detection of genotype 4 of the hepatitis C virus in Salvador, BA. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:567-9.
25. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol*. 2002 May;36(5):582-5.
26. Thiel HJ, Collett MS, Gould EA, Heinz FX, Houghton M, Meyess G, et al. *Flaviviridae*. In: Fauquier CM, Mayo MA, Msnilogg J, Desslberger U, Baa LA, eds. *Virus Taxonomy, VIIIth Report of the ICT*. 2005:979-96.
27. Prince AM, Huima-Byron T, Parker TS, Levine DM. Visualization of hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoproteins. *J Viral Hepat*. 1996 Jan;3(1):11-7.
28. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27.
29. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology*. 1991 Aug;14(2):381-8. [Review]
30. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, Bartenschlager R. Sequences in the 5' nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol*. 2001 Dec;75(24):12047-57.
31. Schaefer EA, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1340-1350.e1. [Review]
32. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 Nov 15;90(22):10583-7.
33. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):296-305. [Review]
34. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005 Aug 18;436(7053):933-8. [Review]

35. Zeisel MB, Felmlee DJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:87-112. [Review]
36. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
37. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000 Jul 26;284(4):450-6.
38. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2001 Nov 19;194(10):1395-406.
39. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1283-97; quiz 1298. [Review]
40. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, Kim AY, McGovern BH, Schinkel J, George J, Shoukry NH, Lauer GM, Maher L, Lloyd AR, Hellard M, Dore GJ, Prins M; InC3 Study Group.. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):109-20.
41. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Buskell ZJ, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, Giachetti C, Seeff LB, Busch MP; Transfusion-transmitted Viruses Study and Retrovirus Epidemiology Donor Study Groups.. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2008 Feb;15(2):120-8.
42. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. [Cited 2017 jan 12]. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf> [Epub ahead of print]
43. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, Valerio H, Gunson RN, Aitken C, Morris J, Fox R, Barclay ST. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):266-72.
44. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35-46. [Review]

45. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:17-24. [Review]
46. Mincis M, Mincis R. *Gastroenterologia e Hepatologia: diagnóstico e tratamento.* [S.l.]: Ed. Leitura Médica; 2008.
47. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep;10(9):553-62. [Review]
48. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group.. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (São Paulo).* 2010;65(12):1285-90.
49. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998 Jan 30;75(3):347-54.
50. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2003 Jul;10(4):285-93. [Review]
51. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology.* 2008 May;134(6):1699-714. [Review]
52. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B, Borovicka J, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Francioli P, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):655-66.
53. Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring-predictors and predictive models of disease progression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Oct;40(8):863-79. [Review]
54. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trépo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int.* 2007 Apr;27(3):335-9.
55. Lawson A; Trent Hepatitis C Study Group. Hepatitis C virus-infected patients with a persistently normal alanine aminotransferase: do they exist and is this really a group with mild disease? *J Viral Hepat.* 2010 Jan;17(1):51-8.

-
56. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12: 611-36.
57. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Lonardo A, Loria P. Metabolic alterations and chronic hepatitis C: treatment strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2215-34.
58. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328:465-70.
59. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med*. 2004;117:10-3.
60. Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, Cesaro G, Sica A, Farzati B, Ruggiero G, Adinolfi LE. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:901-5.
61. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tarantino L, Spadarella G, Tarantino P, Nasto A, Celentano A, Di Minno MN. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:746-54.
62. Adinolfi LE, Utili R, Attanasio V, Zampino R, Ragone E, Tripodi MF, Ruggiero G. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *Ital J Gastroenterol*. 1996 Jan;28(1):1-9.
63. Féray C. Is HCV infection a neurologic disorder? *Gastroenterology* 2012 Mar;142(3):428-31.
64. Nagao Y, Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Oct;19(10):1101-13.
65. Revie D, Salahuddin SZ. Human cell types important for hepatitis C virus replication in vivo and in vitro: old assertions and current evidence. *Virology*. 2011 Jul 11;8:346.
66. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, Romano C, Adinolfi LE. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol*. 2013 Oct; 5(10):528-40.

67. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, Zampino R, Rinaldi L, Sellitto A, Giordano M, Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2269-80. [Review]
68. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012 May;19(5):301-6. [Review]
69. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, Nascimbeni F, Florio A, Loria P. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7;20(13):3410-7.
70. Arcari CM, Nelson KE, Netski DM, Nieto FJ, Gaydos CA. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15;43(6):e53-6.
71. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 15;49(2):225-32.
72. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE, Lewis JD, Lo Re V 3rd. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat*. 2012 Apr;19(4):271-7.
73. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(6):647-52.
74. Liao CC, Su TC, Sung FC, Chou WH, Chen TL. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(2):e31527.
75. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Acquaviva G, di Tommaso L, Bondi A, Visani M, Sabbatani S, Pontoriero L, Fabbri C, Cuppini A, Pession A, Jovine E. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 7;21(45):12896-953. [Review]
76. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:871401. [Review]

77. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec 15;46 Suppl 5:S165-73. [Review]
78. American Association for the Study of Liver Diseases. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Alexandria (VA): AASLD; 2016 [Internet]. [Update 2016 jul 6; Changes made 2016 sep 27; Cited 2017 jan 9]. Available from: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf
79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções [Internet]. 2011. [citado jul 2016]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf
80. Zeuzem S, Mensa FJ. Concordance between sustained virologic response week 12 (SVR12) and SVR24 in genotype 1 hepatitis C virus patients receiving interferon-free treatment in the SOUND-C2 study. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1516.
81. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986 Dec 18;315(25):1575-8.
82. Lopes SIO. Caracterização clínica e virológica do efeito do interferon peguilado e ribavirina no retratamento da hepatite C crônica em doentes recidivantes e não respondedores a tratamento prévios de combinação. [dissertação]. Porto: Faculdade de Medicina, Universidade do Porto; 2004.
83. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1989 Nov 30;321(22):1506-10.
84. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Oct;14(4):778-809.
85. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005 Aug 18;436(7053):967-72. [Review]

-
86. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;8(6):649-56. [Review]
87. Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors*. 2004 Dec;22(4):243-51.
88. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol*. 2001;55:255-81.
89. Gilmour KC, Reich NC. Signal transduction and activation of gene transcription by interferons. *Gene Expr*. 1995;5(1):1-18.
90. Gale M Jr. Effector genes of interferon action against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2003 May;37(5):975-8.
91. de Veer MJ, Holko M, Frevel M, Walker E, Der S, Paranjape JM, Silverman RH, Williams BR. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J Leukoc Biol*. 2001 Jun;69(6):912-20. [Review]
92. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology*. 1997 Mar;112(3):1017-21. [Review]
93. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, Robbins G, Phillips R, Kleiner P, Walker BD. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med*. 2000 May 1;191(9):1499-512.
94. Preston SL, Drusano GL, Glue P, Nash J, Gupta SK, McNamara P. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ribavirin in healthy volunteers as determined by stable-isotope methodology. *Antimicrob Chemother*. 1999 Oct;43(10):2451-6.
95. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Dec 15;123(12):897-903.
96. Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram H, Kleiner D, Di Bisceglie AM. Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepat*. 1996 Sep;3(5):247-52.

97. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 1999;19 Suppl 1:57-65. Erratum in: *Semin Liver Dis* 1999;19(3):353.
98. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
99. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
100. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*. 2004 Jun;40(6):993-9. Erratum in: *J Hepatol*. 2005 Mar;42(3):434.
101. Grando AV. Efetividade de interferon peguilado e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica em pacientes atendidos em um centro universitário no Estado de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.
102. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, Salomon L, Fagnani F, Rouanet S, Pinta A, Vray M. Pegylated interferon- α 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting: the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antivir Ther*. 2012;17(1):101-10.
103. Heo NY, Lim YS, Lee HC, Lee YS, Kim KM, Byun KS, Han KH, Lee KS, Paik SW, Yoon SK, Suh DJ. High effectiveness of peginterferon alfa-2a plus ribavirin therapy in Korean patients with chronic hepatitis C in clinical practice. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Mar;19(1):60-9.
104. Aziz H, Raza A, Waheed Y, Gill U, Gill ML. Analysis of variables and interactions among variables associated with a sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in hepatitis C virus genotype 3-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2012 Aug;16(8):e597-602.
105. Muller K, Rodgers A, Wundke R, Waddell V, Altus R, Gordon DL, Wigg A. Single centre experience with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C: looking back before moving forward. *Intern Med J*. 2012 Jul;42(7):765-72.

106. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Carman B, Delahooke TE, Dillon JF, Goldberg DJ, Kennedy N, Mills PR, Morris J, Morris J, Robertson C, Stanley AJ, Hayes P; Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee.. Ranking predictors of a sustained viral response for patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun; 24(6):646-55. [Review]
107. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, Jensen D, Lengyel G, Mangia A, Ouzan D, Puoti M, Rodriguez-Torres M, Shiffman ML, Schmitz M, Tatsch F, Rizzetto M. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2039-50.
108. de Almeida PR, de Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, Picon PD. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jan-Feb;56(89): 223-6.
109. Silva GF, Villela-Nogueira CA, Mello CE, Soares EC, Coelho HS, Ferreira PR, Ruiz FJ; Brazilian HCV-Related Advanced Fibrosis Study Group.. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. *Braz J Infect Dis*. 2014 Jan-Feb;18(1):48-52.
110. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1979-98. [Review]
111. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014 Feb;34 Suppl 1:69-78. [Review]
112. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators.. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1207-17.
113. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators.. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1195-206.

114. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
115. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team.. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2417-28.
116. Gane E, Poordad F, Asatryan A, Lalezari J, Hassanein T, Aguilar H, Ng TI, Liu R, Lin CW, Kort J, Mensa F. High efficacy and favorable safety of ABT-493 and ABT-530 co-administration for 12 weeks in HCV genotype 1-infected patients with cirrhosis (Surveyor-I). In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract SAT-135]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol*. 2016;64(suppl 2).
117. Kwo PY, Bennett M, Wang S, et al. High SVR4 rates achieved with the next generation NS3/4A protease inhibitor ABT-493 and NS5A inhibitor ABT-530 in non-cirrhotic treatment-naïve and treatment-experienced patients with HCV genotype 3 infection (Surveyor-II). In: Abstracts of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) The Liver Meeting 2015. [AASLD abstract 248]. November 13-17, 2015. San Francisco, USA. *Hepatology*. 2015;62(suppl 1)
118. Kwo P, Poordad F, Porcalla A, Gane E, Lalezari J, Wyles D, Liu R, Kort J, Mensa FJ. Safety of ABT-493 and ABT-530 Co-Administered in Patients with HCV Genotype 1–6 Infection: Results from the Surveyor-I and Surveyor-II Studies. In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract SAT-239]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol*. 2016;64(suppl 2).
119. Kwo PY, Wyles DL, Wang S, et al. 100% SVR12 with ABT-493 and ABT-530 with or without ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients with cirrhosis. In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract LB01]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol*. 2016;64(suppl 2).

120. Gane EJ, Pianko S, Roberts SK, Thompson AJ, Zeuzem S, Zuckerman E, Ari ZB, Foster GR, Agarwal K, Laursen AL, Gerstoft J, Gao W, Huang HC, Fitzgerald B, Li JJ, Wan S, Dutko F, Nguyen BYT, Wahl J, Barr E, Buttertton JR, Esteban R. High Efficacy of an 8-Week 3-Drug Regimen of Grazoprevir/MK-8408/MK-3682 in HCV Genotype 1, 2 and 3-Infected Patients: SVR24 Data from the Phase 2 C-Crest 1 and 2 Studies. In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract SAT-139]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol.* 2016;64(suppl 2).
121. Gane EJ, Nguyen M, Kwo P, et al. Short duration treatment with sofosbuvir/velpatasvir plus GS-9857 in treatment-naïve genotype 1-6-infected patients with or without cirrhosis. In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract SAT-138]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol.* 2016;64(suppl 2).
122. Lawitz E, Kowdley K, Curry M, Reau N, Nguyen M, Kwo P, Jacobson I, Tran TT, Nahass R, Hinestrosa F, Herring Jr. R, Bennet M, Yang JC, Stamm LM, An D, Dvory-Sobol H, Brainard DM, McHutchison JG, Schiff E, Davis M, Etzkorn K, Chung RT, Pound D, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Younes Z, Gane EJ. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir plus GS-9857 for 12 weeks in treatment-experienced genotype 1-6 HCV-infected patients, including those previously treated with direct-acting antivirals. In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract PS008]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol.* 2016;64(suppl 2).
123. Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Landaverde C, Gutierrez, J. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 with or without ribavirin for 12 weeks in direct acting antiviral-experienced patients with genotype 1 HCV infection. In: Abstracts of the European Association for Study of Liver (EASL) International Liver Congress 2016. [EASL abstract PS021]. April 13-17, 2016. Barcelona, Spain. *J Hepatol.* 2016;64(suppl 2).
124. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. 2015. [citado maio 2016]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/arqui_voweb4_pcdt_17_05_2016_pdf_31085.pdf
125. Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Hofer H, Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: is there a selection bias? *Hepatology.* 2012 Jan;55(1):30-8.

126. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourliere M, Alric L, Raabe JJ, Zarski JP, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Chazouilleres O, Abergel A, Guyader D, Metivier S, Tran A, Di Martino V, Causse X, Dao T, Lucidarme D, Portal I, Cacoub P, Gournay J, Grando-Lemaire V, Hillon P, Attali P, Fontanges T, Rosa I, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP; CUPIC Study Group.. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):132-142.e4.
127. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(1):93-103.
128. Sterling RK, Kuo A, Rustgi VK, Sulkowski MS, Stewart TG, Fenkel JM, El-Genaidi H, Mah'moud MA, Abraham GM, Stewart PW, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Di Bisceglie AM. Virological outcomes and treatment algorithms utilisation in observational study of patients with chronic hepatitis C treated with boceprevir or telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):671-85.
129. Mauss S, Böker K, Buggisch P, Christensen S, Hofmann WP, Schott E, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Hüppe D. Real-life experience with first generation HCV protease inhibitor therapy in Germany: The prospective, non-interventional PAN cohort. *Z Gastroenterol*. 2015 Jul;53(7):644-54.
130. Cleo Study Group, Ascione A, Adinolfi LE, Amoroso P, Andriulli A, Armignacco O, Ascione T, Babudieri S, Barbarini G, Brogna M, Cesario F, Citro V, Claar E, Cozzolongo R, D'Adamo G, D'Amico E, Dattolo P, De Luca M, De Maria V, De Siena M, De Vita G, Di Giacomo A, De Marco R, De Stefano G, De Stefano G, Di Salvo S, Di Sarno R, Farella N, Felicioni L, Fimiani B, Fontanella L, Foti G, Furlan C, Giancotti F, Giolitto G, Gravina T, Guerrera B, Gulminetti R, Iacobellis A, Imperato M, Iodice A, Iovinella V, Izzi A, Liberti A, Leo P, Lettieri G, Luppino I, Marrone A, Mazzoni E, Messina V, Monarca R, Narciso V, Nosotti L, Pellicelli AM, Perrella A, Piai G, Picardi A, Pierri P, Pietromatera G, Resta F, Rinaldi L, Romano M, Rossini A, Russello M, Russo G, Sacco R, Sangiovanni V, Schiano A, Sciambra A, Scifo G, Simeone F, Sullo A, Tarquini P, Tundo P, Vallone A. Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. *World J Hepatol*. 2016 Aug 8;8(22):949-56.

131. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Singhs HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;11(1):81-87.e4; quiz e5.
132. Wehmeyer MH, Eißing F, Jordan S, Röder C, Hennigs A, Degen O, Hüfner A, Hertling S, Schmiedel S, Sterneck M, van Lunzen J, Lohse AW, Schulze zur Wiesch J, Lüth S. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *BMC Gastroenterol*. 2014 May 5;14:87.
133. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Freiberg MS, Lo Re V 3rd, Justice AC, Sherman KE; ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans) Study Team. Virologic response and haematologic toxicity of boceprevir- and telaprevir-containing regimens in actual clinical settings. *J Viral Hepat*. 2015 Sep;22(9):691-700.
134. Morisco F, Masarone M, Rosato V, Camera S, Granata R, Tartaglione MT, Coppola C, Coppola N, Salomone-Megna A, Gentile I, De Luna A, Federico A, Precone D, Claar E, Abenavoli L, Persico M. Impact of Telaprevir in HCV Patients with Cirrhosis and RVR: Real-Life Data from Boceprevir or Telaprevir based "Triple Therapy" Experience in Southern Italy. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(4):306-16.
135. Calleja JL, Pascasio JM, Ruiz-Antorán B, Gea F, Bárcena R, Larrubia JR, Pérez-Álvarez R, Sousa JM, Romero-Gómez M, Solá R, de la Revilla J, Crespo J, Navarro JM, Arenas JI, Delgado M, Fernández-Rodríguez CM, Planas R, Buti M, Forns X; Spanish Group for the Study of the Use of Direct-Acting Drugs Hepatitis C with Severe Fibrosis.. Safety and efficacy of triple therapy with peginterferon, ribavirin and boceprevir within an early access programme in Spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis: SVRw12 analysis. *Liver Int*. 2015 Jan;35(1):90-100.
136. Werner CR, Franz C, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety, and predictors of response in a large single center cohort. *Virol J*. 2015 Mar 3;12:37.
137. Vo KP, Vutien P, Akiyama MJ, Vu VD, Ha NB, Piotrowski JI, Wantuck J, Roytman MM, Tsai N, Cheung R, Li J, Nguyen MH. Poor sustained virological response in a multicenter real-life cohort of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin plus telaprevir or boceprevir. *Dig Dis Sci*. 2015 Apr;60(4):1045-51.

138. Almeida PR, Fonseca CB, Koch VW, Souza AM, Feltrin AA, Tovo CV. Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jan-Mar;52(1):14-7.
139. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Goncales ES, Lazarini MS, Pedro MN, Goncales FL Jr, Stucchi RS, Vigani AG. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res*. 2016 Jun 23;49(7).
140. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, Maliakkal B, Alam I, Stewart TG, Vainorius M, Peter J, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR; HCV-TARGET Study Group. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):286-93.
141. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Brasil). Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite C Crônica. 2012. [acesso em 02 jan 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf.
142. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada - Suplemento 1 [Internet]. 2013. [Citado em jul 2016]. Disponível em: http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/suplemento_1_protocolo_hep_c.pdf
143. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Confecções Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília: DF, 2013.
144. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da saúde. Informações da saúde. [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
145. Victrelis (boceprevir). Prescribing information 2011. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA.
146. Olysio (simeprevir). Prescribing information 2013. Janssen Therapeutics, Titusville, NJ, USA.

147. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9.
148. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70. [Review]
149. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
150. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
151. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.
152. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Performance of the Abbott real-time PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol*. 2009 Jun;47(6):1726-32.
153. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice. London; [Internet] 2002 jul. [cited 2016 aug]. Available from: http://www.edctp.org/fileadmin/documents/EMEA_ICH-GCP_Guidelines_July_2002.pdf
154. National Institute for Allergy and Infectious Disease (NIAID). Division of AIDS toxicity table for grading the severity of Adult and Pediatric adverse experiences publish date november 2014. Version 2.0. [Cited 2016 aug]. Available at: http://rcc.tech-res.com/docs/default-source/safety/daids_ae_grading_table_v2_nov2014.pdf?sfvrsn=8
155. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, Hézode C, Picard O, Pujol R, Segal S, Thio B, Roujeau JC. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):455-63. [Review]
156. Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley & Sons; 1965.

157. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003 Oct 20;3:21.
158. Coutinho LM, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica*. 2008 Dec; 42(6):992-8.
159. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ*. 1998 Mar 28;316(7136):989-91. [Review]
160. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Gonçalves F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, Mukhopadhyay P, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J; Epic Study Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1618-28.e2.
161. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):1015-23.
162. Al Marzooqi SH, Feld JJ. Sorting out cirrhosis: mechanisms of non-response to hepatitis C therapy. *Liver Int*. 2015;35(8):1923-33.
163. De Amici D, Klersy C, Ramajoli F, Brustia L, Politi P. Impact of the Hawthorne effect in a longitudinal clinical study: the case of anesthesia. *Control Clin Trials*. 2000 Apr;21(2):103-14.