Aline Vitali Grando

**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 apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título de
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

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

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Grando, Aline Vitali

Efetividade de interferon peguilado e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica em pacientes atendidos em um centro universitário no Estado de São Paulo / Aline Vitali Grando. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa.

Descritores: 1.Hepatite C 2.Interferons 3.Ribavirina 4.Farmacoe epidemiologia
5.Efetividade 6.Estudos retrospectivos 8.Estudos de coortes

USP/FM/DBD-078/16

A lição sabemos de cor. Só nos resta aprender.

Beto Guedes

DEDICATÓRIA

Ao João, meu amor, que me faz acreditar que tudo é possível.

Aos meus pais que me direcionaram no caminho dos estudos.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa, por toda dedicação e extrema paciência durante a elaboração deste trabalho, por compartilhar comigo seu conhecimento técnico e pelos exemplos ético e de caráter que contribuíram para minha formação profissional e pessoal.

Ao Dr. Mario Guimarães Pessoa e Dr. Paulo Roberto Abrão Ferreira pela colaboração científica.

À Patricia Yoshimura pelo apoio na coleta dos dados.

À equipe do Serviço de Arquivo Médico do HCFMUSP pelo profissionalismo.

A todos de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Esta dissertação 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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	02
2 OBJETIVOS	06
2.1 Objetivo Geral	06
2.2 Objetivos secundários	06
3. REVISÃO DA LITERATURA	08
3.1 Epidemiologia da Infecção pelo HCV	08
3.2 História natural da infecção pelo HCV	12
3.3 Vírus da hepatite C e alguns aspectos relativos à replicação viral	15
3.4 Tratamento do HCV no Brasil	17
3.4.1 Interferon Peguilado e Ribavirina.....	18
3.4.2 Tratamento da Hepatite C com medicamentos de ação direta.....	28
3.4.2.1 Genótipo 1.....	29
3.4.2.2 Genótipo 2.....	33
3.4.2.3 Genótipo 3.....	35
3.4.2.4 Genótipos 4, 5 e 6.....	38
4 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1 Desenho do estudo	40
4.2 População estudada e seleção de pacientes	40
4.3 Critérios de inclusão	41
4.4 Critérios de exclusão	42
4.5 Variáveis	42
4.6 Avaliação das causas de interrupção precoce do tratamento e de redução ou interrupção temporária dos medicamentos	44
4.7 Avaliação de efetividade	45

4.8 Análise dos dados	46
4.8.1 Processamento de dados	46
4.8.2 Organização do banco de dados e softwares utilizados	46
4.8.3 Análise descritiva	46
4.8.4 Análise bivariada	47
4.8.5 Análise múltipla	47
4.9 Aspectos Éticos	48
5 RESULTADOS	50
5.1 Variáveis demográficas e epidemiológicas	51
5.2 Variáveis clínicas, relativas à infecção pelo HCV e variáveis anátomo-patológicas	52
5.3 Variáveis relativas ao tratamento	54
5.4 Eventos adversos e outras causas de interrupção precoce do tratamento ou de suspensão/redução temporária de interferon peguilado e ribavirina.....	55
5.5 Avaliação da efetividade	57
5.6 Análise Bivariada	60
5.7 Análise Multivariada	64
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÕES	82
8 ANEXOS	84
9 REFERÊNCIAS	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

p. ex.	por exemplo
et al.	e outros
mín	mínimo
máx	máximo
Peg-IFN	interferon peguilado
RBV	ribavirina
HCV	vírus da hepatite C
Peg-IFN	interferon peguilado
RBV	ribavirina
DAAs	agentes antivirais de ação direta
IPs	inibidores de protease
SUS	Sistema Único de Saúde
RVS	resposta virológica sustentada
OMS	Organização Mundial da Saúde
HIV	vírus da imunodeficiência humana
ALT	alanina aminotransferase
HCC	hepatocarcinoma
RNA	ácido ribonucleico
PCR	<i>polimerase chain reaction</i>
RVS12	indetecção da carga viral do HCV em 12 semanas
RVS24	indetecção da carga viral do HCV em 24 semanas
DMIP	Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
RP	razão de prevalência
OR	<i>odds ratio</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP
DP	desvio padrão
LSN	limite superior da normalidade
EPO	eritropoetina

RP_{br}	razão de prevalência bruta
RP_{aj}	razão de prevalência ajustada

LISTA DE SÍMBOLOS

Kg	quilograma
m ²	metro quadrado
nm	nanômetro
UI	unidade internacional
ml	mililitro
%	porcentagem
U	unidade
L	litro
dl	decilitro
mmHg	milímetros de mercúrio
mg	miligrama
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama esquemático do genoma do vírus da Hepatite C. A numeração refere-se à posição dos nucleotídeos dos genes (adaptado de Liang, 2000).....	16
Figura 2 -	Comparação entre as taxas de Resposta Viroológica Sustentada de acordo com genótipos do HCV e obtidas com o tratamento com Peg-IFN e RBV nos primeiros ensaios clínicos de Fase III.....	19
Figura 3 -	Comparação entre as taxas de Resposta Viroológica Sustentada de acordo com genótipos do HCV e obtidas com o tratamento com Peg-IFN e RBV em grandes estudos internacionais de vida real.....	21
Figura 4 -	Comparação entre as taxas de Resposta Viroológica Sustentada de acordo com genótipos do HCV e obtidas com o tratamento com Peg-IFN e RBV em estudos brasileiros de vida real.....	23
Figura 5 -	Resultados de eficácia dos estudos com boceprevir (A, B) e telaprevir (C, D). A e B representam os dados dos ensaios clínicos SPRINT-2 e RESPOND-2, respectivamente. C e D representam os dados dos ensaios clínicos ADVANCE e REALIZE, respectivamente. Adaptado de Butt e Kanwal, 2012	30
Figura 6 -	Fluxograma do estudo	50
Figura 7 -	Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo tipo de resposta - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Funções dos elementos genéticos do Vírus da Hepatite C.....	17
Tabela 2 -	Avaliação da Resposta Viroológica Sustentada no tratamento com Peg-IFN e RBV da Hepatite C crônica e seus fatores preditores segundo diferentes estudos internacionais no contexto de vida real.....	20
Tabela 3 -	Avaliação da Resposta Viroológica Sustentada no tratamento com Peg-IFN e RBV da Hepatite C crônica e seus fatores preditores segundo diferentes estudos brasileiros no contexto de vida real.....	22
Tabela 4 -	Variáveis associadas independentemente à resposta virológica sustentada em análises multivariadas e características dos estudos que verificaram essas associações	25
Tabela 5 -	Distribuição dos 440 pacientes com hepatite C crônica segundo características demográficas e epidemiológicas - HCFMUSP - 2007 a 2010	51
Tabela 6 -	Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo características bioquímicas, virais e histológicas anteriores ao tratamento - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	53
Tabela 7 -	Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo tratamento para HCV - HCFMUSP - 2007 a 2010	55
Tabela 8 -	Causas de interrupção precoce do tratamento em 79 pacientes devido eventos adversos - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	56
Tabela 9 -	Causas de redução de dose ou suspensão temporária de Peg-IFN ou RBV - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	57
Tabela 10 -	Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo genótipo e resposta virológica sustentada - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	58
Tabela 11 -	Taxa de resposta virológica sustentada de acordo com o genótipo do HCV em pacientes que foram não respondedores ou recidivantes após receber tratamento prévio para a Hepatite C crônica - HCFMUSP - 2007 a 2010	58
Tabela 12 -	Distribuição da resposta virológica sustentada segundo estadiamento de fibrose e genótipo do HCV - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	60
Tabela 13 -	Distribuição dos pacientes segundo características clínicas e da infecção pelo vírus da Hepatite C e resposta ao tratamento - HCFMUSP - 2007 a 2010	61

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes segundo resultados da biópsia e resposta ao tratamento da hepatite C - HCFMUSP - 2007 a 2010.....	62
Tabela 15 - Distribuição dos pacientes segundo características terapêuticas e resposta ao tratamento da Hepatite C crônica - HCFMUSP - 2007 a 2010	63
Tabela 16 - Variáveis com nível descritivo inferior a 0,20 à análise bivariada para resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica - HCFMUSP - 2007 a 2010.	64
Tabela 17 - Estimativas da razão de prevalência de resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica pelo modelo de regressão múltipla de Cox - HCFMUSP - 2007 a 2010	65

RESUMO

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.

Introdução: Informações de vida real relativas ao tratamento da hepatite C crônica com interferon peguilado (Peg-IFN) e ribavirina (RBV) servem para mensurar sua efetividade nos anos em que o seu uso foi amplamente difundido, além de auxiliar em tomada de decisões futuras. **Objetivos:** Avaliar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) nos pacientes com hepatite C crônica tratados com Peg-IFN e RBV, fora de protocolos de pesquisa. Determinar os fatores associados à obtenção de RVS, frequência e causas de interrupção precoce do tratamento e de redução ou interrupção temporária dos medicamentos. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo de uma coorte de pacientes de dois ambulatorios de um centro de referência brasileiro localizado em São Paulo/SP. **Resultados:** Dos 440 indivíduos analisados, 182 apresentaram RVS (prevalência: 41,4% [IC95%: 36,7 – 46,1]). A RVS ocorreu em 33,5% (104/310) dos pacientes com genótipo 1 e em 53,8% (7/13) e 60,5% (69/114) daqueles com genótipos 2 e 3, respectivamente. Após análise multivariada, a RVS esteve positiva e independentemente associada à presença dos genótipos 2 ou 3 ($p < 0,001$), ausência de esteatose ($p = 0,025$) e de tratamento prévio ($p = 0,038$). Os eventos adversos mais frequentemente relacionados à redução de dose ou suspensão temporária de Peg-IFN ou RBV foram anemia (15,6%) e plaquetopenia (3,9%). Dos eventos adversos que levaram 79 (18%) pacientes a interromper o tratamento precocemente, distúrbios psiquiátricos (15,1%) e anemia (13,9%) foram os mais frequentes. **Conclusões:** A taxa de RVS foi semelhante àquela obtida em outros estudos de vida real. A RVS esteve independentemente associada à: presença dos genótipos 2 ou 3, ausência de esteatose e ausência de tratamento prévio. As principais causas de redução de dose dos medicamentos foram anemia e plaquetopenia e de interrupção precoce do tratamento, desordens psiquiátricas e citopenias.

Descritores: hepatite C; interferon; ribavirina; farmacoepidemiologia; efetividade; estudos retrospectivos; estudos de coortes.

ABSTRACT

Grando AV. *Effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C among patients treated at a reference center in São Paulo state* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction: The association of pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin (RBV) was considered a first line treatment for chronic hepatitis C during the past decade. Routine clinical practice information and real-life treatment outcomes can guide future therapeutic strategies for this group of patients. **Objectives:** The main objective of our study was to determine the sustained virological response (SVR) rate under current clinical practice. The secondary objectives were: 1- to investigate the factors that before or during treatment could predict SVR 2- to identify the causes of treatment interruption. **Method:** This cross-sectional study enrolled hepatitis C patients treated with Peg-IFN and RBV in a tertiary outpatient clinic setting. Data were collected retrospectively on patients treated for hepatitis C. Demographics, treatment outcomes and potential predictors of outcome were recorded. **Results:** Among the 440 analyzed patients 182 achieved SVR (prevalence: 41.4% [95% CI: 36.7 to 46.1]). On an intention-to-treat basis, SVR rates were 33.5% (104/310), 53.8% (7/13) and 60.5% (69/114) in genotypes 1, 2 and 3 respectively. After multivariate analysis, SVR was independently associated with presence of genotypes 2 or 3 ($p<0.001$), no hepatic steatosis ($p=0.025$) and absence of prior treatment ($p=0.038$). Anemia (15.6%) and thrombocytopenia (3.9%) were the most frequent causes of treatment dose reduction. Among the adverse events that led 79 patients into treatment discontinuation, the most frequent were psychiatric complications (15.1%) and anemia (13.9%). **Conclusion:** In our cohort, the treatment success rate (SVR) was similar to that observed in other in real-life setting studies. The SVR was independently associated with: presence of genotypes 2 or 3, no hepatic steatosis and absence of prior treatment. Psychiatric disorders and anemia were the main causes of premature treatment discontinuation.

Descriptors: hepatitis C; interferons; ribavirin; pharmacoepidemiology; effectiveness; retrospective studies; cohort studies.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 2 a 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C (HCV), o equivalente a cerca de 170 milhões de pessoas que estão sob risco de desenvolver complicações hepáticas relacionadas a este vírus^{1,2}. O tratamento da infecção crônica pelo HCV visa prevenir complicações e mortes relacionadas à hepatite C e não deve ser adiado em pessoas com maior risco de progressão da doença hepática^{1,3}. O tratamento baseado na associação de interferon peguilado (Peg-IFN) e ribavirina (RBV) por um período de 24 a 72 semanas, a depender do genótipo em questão, é associado a índices de sucesso de aproximadamente 50% nos genótipos 1 e 4 e acima de 80% nos os genótipos 2 e 3⁴⁻⁶. No Brasil, ambos Peg-IFN alfa 2a e alfa 2b e RBV são disponibilizados pelo Ministério da Saúde como um dos tratamentos do arsenal terapêutico para utilização conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁷.

A associação de Peg-IFN e RBV foi considerada a terapia padrão para todos os genótipos do HCV entre os anos de 2001 e 2013. O desenvolvimento recente de agentes antivirais de ação direta (DAAs) para o tratamento da hepatite C traz uma nova perspectiva de manejo clínico e prognóstico para estes pacientes³. No entanto, a estratégia de incorporação destes novos fármacos no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro prioriza os pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4/cirrose), levando em consideração que a nova intervenção deve ser direcionada para pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, e que a estimativa de razão de custo-efetividade favorece pacientes com fibrose mais avançada⁷.

Além disso, é importante mencionar que as recentes recomendações do Ministério da Saúde a esse respeito, não mais recomendam a utilização da combinação isolada de Peg-IFN e RBV para nenhum grupo de pacientes⁷. No entanto, é plausível se supor que esta terapia pudesse ainda ser recomendada no Brasil e em alguns outros lugares do mundo para alguns casos selecionados. Pacientes com formas leves de doença e vivendo em lugares onde a utilização desses novos medicamentos não seja possível por motivos financeiros, talvez possam ainda fazer uso dessa combinação de medicamentos, até que os novos agentes de ação direta estejam disponíveis para todos⁸.

Assim, nos próximos anos, diversas novas terapias estarão disponíveis e o debate em torno da custo-efetividade dessas terapias dependerá da comparação entre (1) o não tratamento, (2) o tratamento padrão da primeira década dos anos 2000 (Peg-IFN e RBV) e (3) o tratamento com combinações de fármacos e novas terapias orais. Dessa forma, conforme discutido anteriormente, é possível que a utilização de Peg-IFN e RBV pudesse ainda compor tratamentos adequados para alguns grupos específicos de pacientes.

Neste contexto, as informações de “vida real” derivadas de grandes coortes de pacientes tratados com Peg-IFN e RBV servem para mensurar sua efetividade nos anos em que seu uso foi amplamente difundido, além de auxiliar em tomada de decisões futuras. Na literatura internacional encontram-se disponíveis estudos de com este perfil⁹⁻¹⁵, e no Brasil, embora haja pesquisas com o mesmo delineamento, os estudos contam com amostras menores e menor poder estatístico para verificar fatores preditores de resposta terapêutica¹⁶⁻²¹.

Portanto, este estudo visa determinar a taxa de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) em pacientes tratados em um centro de referência para o tratamento da infecção pelo HCV, além de adicionar achados à literatura nacional disponível como a avaliação

da segurança, manutenção do tratamento e fatores preditores de resposta, fora do contexto de ensaios clínicos. E ainda, proporcionar a auto-avaliação da assistência oferecida em um serviço de referência no tratamento dessa afecção.

Acreditamos que as informações geradas por esse estudo possam auxiliar na definição de intervenções e estratégias terapêuticas tão necessárias a esse grupo de pacientes. Dessa forma, no sentido de contribuir com maiores informações sobre o tema, é que propusemos a realização do presente trabalho.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral: Avaliar a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) nos pacientes com hepatite C crônica tratados com Peg-IFN e RBV, fora de protocolos de pesquisa, e atendidos em dois ambulatorios de referência para esta doença.

2.2 Objetivos Secundários:

- a. Determinar os fatores associados, no pré tratamento e durante o mesmo, à obtenção de RVS;
- b. Determinar a frequência e causas de interrupção precoce do tratamento nesta população;
- c. Determinar a frequência e causas de redução ou interrupção temporária dos medicamentos nesta população.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia da infecção pelo HCV

Conforme já mencionado na introdução, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 2 a 3% da população mundial esteja infectada pelo vírus da hepatite C, o equivalente a cerca de 170 milhões de pessoas que estão sob risco de desenvolver complicações hepáticas relacionadas a este vírus^{1,2}. Esta prevalência varia substancialmente entre as áreas geográficas e grupos populacionais^{22,23}. Segundo dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Ministério da Saúde brasileiro²⁴ e de acordo com dados epidemiológicos obtidos entre os anos 2000 e 2014, estima-se um total de 1.45 milhão de pessoas portadores do vírus da hepatite C no Brasil. De 1996 a 2015, cerca de 150.000 casos foram confirmados dentro do sistema de vigilância epidemiológica brasileiro²⁵. No mundo, aproximadamente 500.000 mortes anuais são causadas por problemas oriundos da infecção²⁶. Existe ainda, um alto peso econômico atribuído à infecção pelo HCV, segundo estimativas dos Estados Unidos da América, relacionado a transplantes hepáticos, hepatocarcinoma, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta²⁷. Somando-se a isso um custo indireto difícil de mensurar e atribuído a outras consequências da doença, como morte prematura e incapacidade produtiva²⁷.

Ao redor do mundo a prevalência da infecção varia acentuadamente, de baixa (menor que 2,5%) na América do Norte, Europa, Austrália e Extremo Oriente, a intermediária (2,5% a 10%) em alguns países Mediterrâneos, América do Sul, África e Oriente Médio

e alta (>10%) no Egito, Camarões, Ruanda, Guiné e Bolívia; com tendência de aumento nas áreas mais ao sul²⁸. A revisão da literatura latino americana estima uma prevalência de hepatite C crônica de 1,2% a 2,1% em países como Brasil, Argentina, México, Venezuela, Peru, Porto Rico e Cuba²⁹.

A OMS considera que no Brasil o nível de endemicidade dessa infecção seja intermediária². Diferente destes parâmetros, o resultado global de prevalência de anti-HCV nas capitais brasileiras foi de 1,38%³⁰, o que caracteriza uma baixa endemicidade da infecção pelo HCV no Brasil. Inquéritos regionais brasileiros podem identificar prevalências discrepantes, algumas particularmente elevadas, de até 7%, em regiões específicas³¹.

Dados nacionais apontam para maior positividade do anti-HCV em situações de extrema pobreza e com o aumento da idade³². Foi demonstrado também que o uso de drogas injetáveis e inaladas e o uso de seringa de vidro em algum momento da vida foram associados à infecção pelo HCV³². No Brasil, a maior proporção de casos de hepatite C confirmados entre 2004 e 2014 encontra-se na faixa etária de 42 a 56 anos²⁴.

Estudos mostram que a forma mais eficiente de transmissão do HCV se dá pela exposição percutânea repetida ou a grandes volumes de sangue contaminado³³. Na literatura brasileira a frequência de transfusão sanguínea como possível fator associado ao contato com o HCV varia entre 30 e 45%^{34,35}. Segundo dados do ano de 2012, a via parenteral de transmissão (quando o paciente refere antecedente de transfusão sanguínea, uso de seringas ou agulhas não descartáveis, compartilhamento de material de manicure, acupuntura ou tatuagens) foi demonstrada em até 37% das ocorrências, mas é observado que em até 40% dos casos a via de infecção é desconhecida^{18,32}. Em uma amostra de pacientes brasileiros com hepatite C crônica, 25% relataram antecedente de uso de drogas

endovenosas ou inalatórias, 73% relataram antecedente de cirurgia, 10% de tatuagens, 8% de exposição ocupacional e 7% de diálise ³⁴.

Em uma população específica de profissionais de saúde do Estado de São Paulo, a prevalência de anticorpos anti-HCV foi significativamente maior (1,7%) que em profissionais de outras áreas (0,5%) ³⁶. Não houve, contudo, relação entre o desfecho analisado e a ocorrência de exposição ocupacional prévia a material biológico, mas sim com transfusão sanguínea realizada antes de 1993 ³⁶. Outros autores também apontam cirurgias e transfusões sanguíneas como fatores de risco para aquisição do HCV ^{22,33,37}, embora desde a instituição de triagens sorológicas nos bancos de sangue, o uso de drogas endovenosas tem se mostrado como o principal fator de risco na transmissão do HCV ³⁸.

Uma coorte americana com doadores de sangue assintomáticos ³⁹ identificou como fatores de risco independentes para aquisição do HCV o uso inalatório de cocaína, transfusão sanguínea antes de 1991, antecedente de uso de drogas endovenosas, promiscuidade sexual (mais de 5 parceiros por ano, histórico de doença sexualmente transmissível, prática de sexo em troca de dinheiro ou drogas ou uma combinação destes fatores), presença de *piercing* e exposição ocupacional a sangue.

A eficiência da transmissão sexual do HCV tem sido objeto de extenso debate. Em amostras pequenas de pacientes, incluindo alguns co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o HCV foi encontrado no sêmen em 5 a 38% dos casos, a depender da técnica utilizada para esta detecção e sempre na presença de cargas virais extremamente baixas ^{40,41}. Há também descrição de detecção do HCV na secreção cervical uterina ⁴² e estes relatos fornecem algum suporte para a possibilidade de transmissão sexual ou perinatal do HCV. A presença do vírus nas secreções é necessária, porém não é suficiente para que a transmissão ocorra ⁴³. Outros fatores que podem

influenciar neste processo são concentração viral na secreção, integridade da mucosa e presença de outras infecções genitais ⁴³.

A prevalência da infecção pelo HCV entre usuários de drogas endovenosas mostrou ser maior entre homens que fazem sexo com homens quando comparada a homens que fazem sexo com mulheres tanto no Reino Unido ⁴⁴ quanto no Brasil ⁴⁵. E o risco desse tipo de transmissão pode chegar a 1% ao ano para aqueles indivíduos com múltiplos parceiros sexuais ⁴³. Por outro lado, dados de grandes coortes ^{46,47} sugerem que o risco de transmissão sexual do HCV entre casais heterossexuais sorodiscordantes monogâmicos, em mais de 10 anos de seguimento, seja mínimo ou inexistente, não maior que 0,6% ao ano ⁴³. Recente revisão sistemática da literatura ⁴⁸ aponta para um real risco de transmissão do HCV relacionado à prática sexual desprotegida entre pessoas infectadas pelo HIV, particularmente homens que fazem sexo com homens.

Esforços são empregados com o objetivo de identificar fatores virais e do hospedeiro que possam estar associados com os desfechos da infecção crônica pelo HCV. Pesquisadores revelaram que a heterogeneidade genética do vírus tem estreita ligação com o prognóstico da doença e resposta ao tratamento ⁴⁹.

A nomenclatura proposta por Simmonds permitiu inicialmente classificar o HCV em seis genótipos (1, 2, 3, 4, 5, 6) e três subtipos (a, b, c) através da análise filogenética na região NS5, tendo em vista variações na sequência de fragmentos genômicos ⁵⁰. Recentemente, essa classificação foi revista, ampliando o número de genótipos identificados para 7, num total de 67 subtipos ⁵¹⁻⁵³.

A genotipagem do HCV é uma ferramenta de extrema importância na prática clínica por guiar decisões terapêuticas. Vários estudos discutem o prognóstico da infecção crônica pelo HCV e a resposta ao tratamento de acordo com diferentes genótipos ⁴.

Há ampla variação na frequência de distribuição dos diferentes genótipos em áreas geográficas distintas. Assim, os genótipos 1, 2 e 3 são os mais prevalentes na Europa e Estados Unidos⁵⁴. Na América Latina são consistentes os dados que identificam maior frequência do genótipo 1^{1,22,54}. No sudeste asiático o genótipo 1b é o mais amplamente distribuído, e o 3a é encontrado quase que exclusivamente na Tailândia⁵⁵. Em alguns locais da África e Oriente Médio há maior frequência do genótipo 4^{54,56,57}.

Amostras brasileiras mostram achados consistentes para os genótipos 1 e 3 como os mais frequentes, em até 72% e 34,7% das vezes respectivamente, mas com distribuição irregular entre as regiões do país^{34,58}. Campiotto et al. averiguaram que a ocorrência do genótipo 2 no estado de Mato Grosso foi inesperadamente elevada, de 25,8%, e o estado do Rio Grande do Sul foi o único em que a frequência do genótipo 3 foi superior aos demais (62,5%). A distribuição genotípica do HCV parece ser similar, independente do tipo de exposição ao vírus em pacientes do estado do Pará e do Ceará^{34,59}, porém maior proporção de genótipo 3 foi observada entre usuários de drogas endovenosas no Rio de Janeiro⁶⁰.

Outras análises conduzidas no Brasil confirmam genótipo 1 do HCV como o mais prevalente, identificado em 78,4% das amostras testadas no estado de Minas Gerais⁶¹, 70% em São Paulo⁶² e 66,7% em Pernambuco⁶³. Os genótipos 4 e 5 raramente são encontrados em pacientes brasileiros^{58,64,65}.

3.2 História natural da infecção pelo HCV

Diferente das outras hepatites virais, o HCV é mais hábil em causar infecção crônica inaparente mesmo em indivíduos considerados imunocompetentes⁶⁶. Aproximadamente

80% das pessoas que têm contato com esse vírus falham em eliminá-lo e a infecção torna-se persistente, apesar da ativação da imunidade humoral e celular ⁶⁶. É evidente que algumas pessoas infectadas pelo HCV permanecem com viremia, porém sem alterações bioquímicas ou dano hepático ⁶⁶.

Há diversos fatores que podem influenciar na progressão da doença hepática, dentre os quais idade no momento da infecção, sexo, tempo de infecção, imunidade do hospedeiro, existência de co-infecções e uso de álcool ^{49,67}. Recente revisão sistemática da literatura identificou a esteatose hepática como um dos mais consistentes preditores de progressão para a fibrose ⁶⁸ e dados de uma grande coorte ⁶⁷ corroboram a evidência de que a história natural da hepatite C pode ser também influenciada pela ocorrência do genótipo 3 do HCV.

O ponto primordial de preocupação e mais temido desfecho da infecção pelo HCV, bem como para muitas outras formas de doença hepática crônica, é a lenta progressão da fibrose ao longo dos anos, culminando em cirrose, falência hepática e desenvolvimento de hepatocarcinoma (HCC) ^{66,69}. Na ausência de tratamento, de 7 a 18% dos pacientes evoluem para cirrose após 20 anos de doença, podendo chegar a 41% aos 30 anos de doença.¹. Nos Estados Unidos da América, 50% dos casos de HCC são atribuídos a infecção crônica pelo HCV, sendo que 1% a 3% dos pacientes desenvolvem esta neoplasia após 30 anos de infecção ¹.

Como fator complicador, a maioria dos sintomas hepáticos aparece em apenas 10% dos pacientes ⁶⁶ e estão restritos aos estágios avançados de doença hepática ⁷⁰. Esta, por sua vez, tende a acontecer entre 60 e 65 anos de idade, independente do tempo de infecção, uma vez que a velocidade de progressão da fibrose parece ser maior quando mais elevada a idade do indivíduo no momento da infecção ^{67,71}. No entanto, estas três

variáveis (idade avançada, tempo de infecção e idade no momento da infecção) parecem interagir de maneira ainda não conhecida e é provável que configurem uma única variável e esta então mostre a real contribuição do fator idade-tempo na evolução da fibrose³⁵.

Outros fatores também possivelmente associados à progressão da doença hepática são índice de massa corporal (IMC) acima de 25Kg/m² e valores de Alanina Aminotransferase (ALT) maiores que 3 vezes o limite superior da normalidade^{39,71}. A elevação das transaminases é amplamente utilizada como um marcador de inflamação intra-hepática e não mais do que em 15% dos casos seus valores permanecem persistentemente normais³⁹. Por este motivo não causa surpresa o fato de que os níveis séricos de ALT durante a infecção crônica pelo HCV estejam associados a um risco maior de progressão da fibrose³⁹ evolução para Hepatocarcinoma (HCC)⁷². Adicionalmente, as circunstâncias da exposição podem isoladamente estar associadas à redução da expectativa de vida nos indivíduos infectados e somar-se à morbimortalidade atribuída ao HCV⁶⁶, como nos casos de pacientes usuários de drogas endovenosas, onde a exposição a outros fatores de morbidade pode contribuir para a menor expectativa de vida.

As manifestações extra hepáticas da infecção pelo HCV também podem acarretar importante impacto na morbimortalidade desses pacientes⁷³. O linfotropismo do vírus explica associação com manifestações autoimunes (p.ex. crioglobulinemia mista, síndrome de Sjögren)⁷⁴ e com desordens linfoproliferativas (p.ex. linfoma não Hodgkin de células B)⁷⁵. Mais recentemente, outras consequências extra hepáticas têm sido relatadas na literatura. Algumas manifestações, como Diabetes Mellitus tipo 2, resistência insulínica, glomerulonefrite, gamopatia monoclonal, fadiga, déficit cognitivo, entre outras, apresentam maior prevalência em pacientes infectados se comparados aos

controles⁷³. Ainda, desordens como poliartrite, fibromialgia, poliradiculopatia crônica e prurido são descritos como possíveis associações⁷³.

3.3 Vírus da hepatite C e alguns aspectos relativos à replicação viral

O HCV é um vírus RNA envelopado, grosseiramente esférico, que mede aproximadamente 50nm. Pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepaciviruse* seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA. Existem pelo menos 7 genótipos e 67 subtipos do vírus⁵².

Durante muito tempo, o desconhecimento de um modelo de cultivo celular suficientemente permissivo para suportar uma replicação viral robusta dificultou o estudo do ciclo de vida do HCV ⁷⁶. Este se inicia com sua entrada no hepatócito do hospedeiro através de endocitose mediada por receptores. Na sequência ocorre o desencapsulamento do vírus e a liberação de uma fita simples de RNA viral no citoplasma. O vírus então se liga ao retículo endoplasmático, onde é traduzido em uma única poliproteína precursora. Esta é então processada através da ação de proteases virais e celulares, em diversas proteínas individuais estruturais e não estruturais ⁷⁷⁻⁷⁹ (Figura 1).

As proteínas estruturais incluem a do *core* ou nucleocapsídeo, que exibe domínio mais conservado de toda a poliproteína entre as diversas cepas do HCV e as do envelope E1 e E2 ⁸⁰. A proteína do envelope E2 contém em sua extremidade amino uma região que apresenta a maior variabilidade dentro do HCV, denominada região hipervariável 1 (HVR1) ⁸⁰.

As proteínas não estruturais são reconhecidas pela sigla NS (*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, carcinogênese e resposta aos imunomoduladores e antivirais⁶⁶ (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama esquemático do genoma do vírus da Hepatite C. A numeração refere-se à posição dos nucleotídeos dos genes (adaptado de Liang, 2000).

As principais enzimas envolvidas no processo de tradução são as proteases NS2-3 e NS3/4A. Uma vez que o genoma viral foi traduzido, inicia-se a replicação viral, mediada principalmente pela proteína não estrutural NS5B RdRp (RNA polimerase). Em seguida, ocorre a montagem do virion e liberação das células infectadas⁷⁷⁻⁷⁹ (Tabela 1).

Tabela 1 – Funções dos elementos genéticos do Vírus da Hepatite C

Elemento Genético	Função
Sequências Regulatórias	
5'UTR	Sítio de entrada para tradução no ribossomo
3'XR	Tradução e replicação
Proteínas Virais	
Core	Nuclocapsídeo; montagem
E1 e E2	Proteínas de envelope; montagem
p7	Montagem
NS2	Protease Ns2-3
NS3	Serino Protease, nucleotídeo trifosfatase e RNA helicase
NS4A	Cofator para atividade da NS3 protease, replicação
NS4B	Replicação
NS5A	Fosfoproteína; replicação e sequência de sensibilidade ao interferon
NS5B	RNA polimerase RNA-dependente

NOTA: Adaptado de Liang et al, 2000⁶⁶

3.4 Tratamento do HCV no Brasil

O tratamento da hepatite C crônica tem como objetivo alcançar a eliminação viral de forma sustentada a fim de: (1) impedir a progressão da doença e o desenvolvimento de complicações como cirrose hepática e HCC ^{81,82}; (2) recuperar, embora muitas vezes parcialmente, a atividade hepática; (3) diminuir transmissibilidade do vírus ⁸³; e, (4) evitar o surgimento de manifestações extra hepáticas relacionadas ao vírus⁷³. Contudo, também está associado a altos custos e efeitos colaterais significativos ³.

Diversos tipos de resposta virológica são esperados durante o tratamento. A mais importante é a resposta virológica sustentada (RVS), que consiste na erradicação viral no sangue, definida pela ausência de HCV RNA no soro, detectada através de método de

PCR (polimerase chain reaction, < 50 UI/mL), 24 semanas após a descontinuação da terapia dupla com Peg-IFN e RBV⁸⁴. Na nova era da terapia com DAAs, a RVS é avaliada 12 semanas após término da terapia⁸⁵. O seguimento clínico e laboratorial dos pacientes que obtiveram RVS aponta para redução de mortalidade e carcinoma hepatocelular nesta população^{82,86,87}.

3.4.1 Interferon Peguilado e Ribavirina

A combinação de Peg-IFN e RBV foi por muito tempo a terapia padrão para o tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HCV. Os primeiros estudos fase III mostraram índices de sucesso em torno de 50% nos genótipos 1 e 4 e acima de 80% nos genótipos 2 e 3⁴⁻⁶ (Figura 2). Em estudos de vida real conduzidos no exterior^{9-15,88}, a taxa de RVS mostrou-se algumas vezes similar àquela obtida nos estudos controlados (Tabela 2 e Figura 3) e, como veremos a seguir, esses índices não foram obtidos em estudos fora de contexto de ensaios clínicos realizados no Brasil.

Figura 2 – Comparação entre as taxas de Resposta Virológica Sustentada de acordo com genótipos do HCV e obtidas com o tratamento com Peg-IFN e RBV nos primeiros ensaios clínicos de Fase III

Tabela 2 – Avaliação da Resposta Viroológica Sustentada no tratamento com Peg-IFN e RBV da Hepatite C crônica e seus fatores preditores segundo diferentes estudos internacionais no contexto de vida real

Estudo	País	N	Taxa de RVS de acordo com Genótipo	Descontinuação do tratamento	Fatores preditores de RVS
Marcellin, 2012 [15]	19 países	7163	Gen1 42% Gen2 71% Gen3 61%	7,9%	Gen1: ausência de cirrose, alta contagem plaquetária, alta razão de ALT, menor idade, uso de peg-IFN alfa-2a, baixo IMC, baixo nível de HCV-RNA
Mauss, 2012 [88]	Alemanha	13422	Gen1 42% Gen2 60% Gen3 58%	34% ¹	...
Heo, 2013 [10]	Coreia do Sul	272	Gen1 55% Gen2 88%	Gen1: 15% Gen2: 9%	Gen 1: idade, RVR, aderência; Gen2: cirrose e aderência
Bourlière, 2012 [9]	França	2066	Gen1 42% Gen2 70% Gen3 68%	18%	Genótipos 2 e 3, idade <40 anos, carga viral <800.000IU/ml pré-tratamento
Aziz, 2012 [11]	Paquistão	426	Gen3 75%	Análise por protocolo	RVR ² , idade < 40 anos, carga viral pré-tratamento
Muller, 2012 [12]	Austrália	405	Gen1 55% Gen2 82% Gen3 72%	9%	Menor idade, ausência de cirrose, genótipos 2 e 3, contagem plaquetária maior
Aravena, 2012 [14]	Chile	51	Gen1/4 51% Gen2/3 88%	Análise por protocolo	Não foi realizada análise multivariada
Innes, 2012 [13]	Escócia	934	Gen1 39% Gen2/3 70%	Gen1: 13% Gen2/3: 7%	Genótipos 2 e 3, gamaGT sérica

¹ Porcentagem total de pacientes do genótipo 1 que descontinuaram o tratamento, incluindo: virological failure (18%), eventos adversos (6%) e perda de seguimento antes do final do tratamento (5%).

² RVR: resposta virológica rápida.

Figura 3 – Comparação entre as taxas de Resposta Viroológica Sustentada de acordo com genótipos do HCV e obtidas com o tratamento com Peg-IFN e RBV em grandes estudos internacionais de vida real

No Brasil, diferentes autores avaliaram o tratamento com Peg-IFN e RBV em contextos de vida real (Tabela 3 e Figura 4). Em análise prospectiva na cidade de Campinas - SP, 130 pacientes foram retratados com Peg-IFN e RBV e RVS foi atingida em 22,2% e 40% nos genótipos 1 e 3, respectivamente¹⁸. No mesmo município outro estudo observou 36,2% de RVS em portadores do genótipo 1 do HCV tratados com Peg-IFN e RBV e 45,5% dos portadores do genótipo 3 tratados com IFN convencional e RBV²⁰.

Tabela 3 – Avaliação da Resposta Viroológica Sustentada no tratamento com Peg-IFN e RBV da Hepatite C crônica e seus fatores preditores segundo diferentes estudos brasileiros no contexto de vida real.

Estudo	Local	N	RVS	Descontinuação do tratamento	Fatores preditores de RVS
Azevedo, 2012 [17]	MT, Brasil	175	Gen1: 28% Gen não 1: 38%	6,7%	Ausência de cirrose, genótipo não 1, não interrupção do tratamento
Gonçales, 2010 [18]	SP, Brasil	130	Gen1: 22% Gen3: 40%	8,5%	...
Almeida, 2009 [16]	RS, Brasil	323	Gen1: 35%	...	...
Vigani, 2008 [20]	SP, Brasil	180	Gen1: 36% Gen3: 46%	Análise por protocolo	...
Silva, 2007 [89]	SP, Brasil	58	Gen1: 52%	9%	Somente análise bivariada
Parise, 2006 [90]	Multicêntrico	134	Gen1: 25% Gen não 1: 53%	6%	Genótipo não 1, não interrupção do tratamento, relapser state
Gonçales, 2006 [19]	Multicêntrico	133	Gen1: 45% Gen não 1: 67%	13%	Somente análise bivariada
Brandão, 2006 [21]	Multicêntrico	117	Gen1: 48% Gen não 1: 76%	...	...

Figura 4 – Comparação entre as taxas de Resposta Viroológica Sustentada de acordo com genótipos do HCV e obtidas com o tratamento com Peg-IFN e RBV em estudos brasileiros de vida real

Em um estudo prospectivo multicêntrico 134 pacientes (72% genótipo 1 e 27% genótipo 3) foram seguidos a fim de identificar a eficácia e tolerabilidade do tratamento com Peg-IFN e RBV⁸⁹. Na amostra, 34% dos pacientes apresentavam cirrose e RVS foi alcançada em 25% dos portadores de genótipo 1 e em 53% de genótipos diferentes de 1. Foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes previamente não respondedores com genótipo 1 em comparação aos outros genótipos (17% vs. 46%). Descontinuação precoce do tratamento foi observada em 17% dos casos, destes 6% por perda de seguimento e 4,5% por anormalidades laboratoriais. Foram necessários ajustes de dose em 45% dos casos por alterações laboratoriais ou outros eventos adversos como anemia (4%), neutropenia (16%), trombocitopenia (97%) e elevação de ALT (4%). A causa mais frequente de modificação de dose do Peg-IFN foi neutropenia e da RBV foi anemia. Não houve infecções severas ou eventos cardíacos associados às anormalidades laboratoriais⁸⁹.

Em outro estudo brasileiro prospectivo multicêntrico 133 portadores do HCV receberam tratamento com Peg-IFN e RBV¹⁹. Dos participantes 30% haviam sido não

respondedores a tratamento prévio com interferon convencional e houve menor ocorrência de RVS entre os portadores do genótipo 1 (45%) em comparação aos outros genótipos (67%), com significância estatística. Foi necessária descontinuação do tratamento em 13% dos casos, principalmente por perda de seguimento, depressão, neutropenia, anemia e plaquetopenia.

Uma amostra de 58 pacientes com genótipo 1, virgens de terapia em Botucatu - SP foram avaliados quanto a resposta ao tratamento e possíveis diferenças entre não respondedores e recidivante tratados com Peg-IFN e RBV ⁹⁰. Segundo análise por protocolo (5 pacientes não completaram o tratamento), 57% alcançaram RVS, 26% foram não respondedores e 17%, recidivantes. Na análise univariada, idade acima de 40 anos esteve relacionada a ser recidivante e ser não respondedor esteve relacionado a fibrose avançada (F3/F4). Não houve, no entanto, fatores independentes associados ao grupo recidivante comparado ao grupo que obteve RVS.

A literatura descreve os principais fatores que influenciam na eficácia da terapia antiviral com Peg-IFN e RBV ^{4,5} que podem ser divididos em duas categorias: relacionados ao vírus ou ao hospedeiro. Os fatores relacionados ao vírus incluem genótipo, carga viral pré tratamento e resposta virológica durante o tratamento ^{91,92}. As características do hospedeiro que se relacionam a piores respostas a terapias baseadas em IFN incluem idade avançada, raça, obesidade e doença metabólica, estadiamento de fibrose, uso de álcool, coinfeção pelo HIV^{6,9,12,15,93} (Tabela 4). Parâmetros imunológicos são sabidamente associados à ocorrência de resposta a terapias baseadas em Peg-IFN, pois a habilidade do hospedeiro em gerar uma resposta imune apropriada é essencial para a eliminação dos hepatócitos infectados pelo HCV ^{94,95}.

Tabela 4 – Variáveis associadas independentemente à resposta virológica sustentada em análises multivariadas e características dos estudos que verificaram essas associações

Variável	Estudo(s)	Origem da amostra	Pacientes
Menor idade ou idade ≤ 40 anos no início do tratamento	Fried et al, 2002[4]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>
	Manns et al, 2001[5]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>
	Marcellin et al, 2012[15]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Muller et al, 2012[12]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Bourlière et al, 2012[9]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Heo et al, 2013[10]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Aziz et al, 2012[11]	Vida real	<i>Naïve</i>
Peso menor ≤ 75 Kg	Fried et al, 2002[4]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>
Menor IMC¹	Marcellin et al, 2012[15]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Gidding et al, 2012[96]	Vida real	<i>Naïve</i>
Genótipo não 1	Fried et al, 2002[4]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>
	Manns et al, 2001[5]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>
	Muller et al, 2012[12]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Bourlière et al, 2012[9]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Innes et al, 2012[13]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Gidding et al, 2012[96]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Azevedo et al, 2012[17]	Vida real	<i>Naïve</i> e retratamento
	Parise et al, 2006[90]	Vida real	<i>Naïve</i> e retratamento
Menor carga viral (ou <800.000 UI/ml) no início do tratamento	Manns et al, 2001[5]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>
	Bourlière et al, 2012[9]	Vida real	<i>Naïve</i> e retratamento
	Aziz et al, 2012[11]	Vida real	<i>Naïve</i>
Ausência de fibrose avançada e/ou cirrose	Bourlière et al, 2012[9]	Vida real	<i>Naïve</i> e retratamento
	Marcellin et al, 2012[15]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Muller et al, 2012[12]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Heo et al, 2013[10]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Gidding et al, 2012[96]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Azevedo et al, 2012[17]	Vida real	<i>Naïve</i> e retratamento
Fibrose leve ou ausente (F0-F1)	Bourlière et al, 2012[9]	Vida real	Retratamento
Ausência de esteatose	Patton et al, 2004[97]	Vida real	Não descrito
	Poynard et al, 2003[98]	Ensaio clínico	<i>Naïve</i>

continua

Tabela 4 – Variáveis associadas independentemente à resposta virológica sustentada em análises multivariadas e características dos estudos que verificaram essas associações (conclusão)

Variável	Estudo(s)	Tipo de estudo	Característica dos pacientes
Maior contagem plaquetária no início do tratamento	Marcellin et al, 2012[15]	Vida real	<i>Naïve</i>
	Muller et al, 2012[12]	Vida real	<i>Naïve</i>
Uso de Peg-IFN alfa-2a (40KD)	Marcellin et al, 2012[15]	Vida real	<i>Naïve</i>
Sem modificação de doses no curso do tratamento	Bourlière et al, 2012[9]	Vida real	Retratamento

¹ IMC: índice de massa corporal

O tratamento da hepatite C com Peg-IFN e RBV produz uma série de anormalidades laboratoriais e potenciais eventos adversos que exigem monitoramento clínico e laboratorial mais estreitos, com objetivo de melhorar a aderência e ajustar doses dos medicamentos ⁸⁴. A análise descritiva de um questionário aplicado a pacientes em tratamento revelou que apenas 1,2% não manifestava nenhum evento adverso ⁹⁶, o que confirma a alta morbidade relacionada ao mesmo. Na população brasileira os efeitos mais comumente relatados são fadiga, artralgia, mialgia, perda de peso, depressão ou irritabilidade, prurido, febre, alopecia, náusea, inapetência, tontura, anemia, epigastralgia, insônia, calafrios e prostração ⁹⁶.

É sabido que nem todos os pacientes que iniciam o tratamento da hepatite C conseguem concluí-lo. Até 27,9% dos tratamentos são descontinuados e este risco é aproximadamente seis vezes maior quando o paciente apresenta cirrose hepática e 2,5 maior em pacientes com genótipo 3 ⁹⁷. Os eventos adversos hematológicos decorrentes do uso de Peg-IFN (neutropenia e plaquetopenia) e RBV (anemia) são mais frequentes em pacientes cirróticos e esta é uma razão comum para interrupção do tratamento nesta população ⁹⁸. Shirakawa et al identificaram que a contagem de neutrófilos pré tratamento

foi fator preditor de RVS. Os pacientes com fibrose avançada tendem a apresentar contagem de neutrófilos e plaquetas mais baixa, o que pode interferir no número de doses administradas de Peg-IFN, outro fator com impacto na RVS apontado pelo estudo ⁹⁴.

O tratamento com Peg-IFN pode também induzir disfunção tireoideana ⁹⁹, sintomas depressivos e psicóticos ¹⁰⁰ e favorecer infecções bacterianas potencialmente graves, especialmente em pacientes idosos e diabéticos ¹⁰¹.

Recentes avanços na compreensão do genoma do HCV permitiram o desenvolvimento de drogas antivirais mais específicas que agem em alvos pontuais no ciclo de vida viral ⁷⁷. Em 2004 foi publicado o primeiro estudo que demonstrou eficácia de um antiviral de ação direta (DAA) na redução da carga viral plasmática do HCV¹⁰².

Em 2011 foram aprovados pelas agências reguladoras os primeiros DAAs, boceprevir e telaprevir, inibidores de protease de primeira geração, para tratamento de pacientes com o genótipo 1 do HCV em combinação com a terapia dupla ^{103–108}. Sua ação ocorre através da inibição da protease serina NS3/4A do HCV, o que inibe a clivagem e a atividade de várias outras proteínas não estruturais. Na prática, sua ação é demonstrada através de potente bloqueio da replicação viral¹⁰⁹

Mais recentemente, o desenvolvimento e incorporação de diversos outros agentes cujos alvos de ação sejam outros que não a protease serina, criou um novo cenário: terapias mais curtas, menos tóxicas e regimes terapêuticos livres de Peg-IFN e RBV ^{7,110}. Estes esquemas incluem associações de inibidores de protease de segunda geração, inibidores de polimerase nucleosídeos, não nucleosídeos e nucleotídeos, inibidores da proteína NS5A ^{78,79,111}.

Para estas drogas particularmente, a definição de resposta virológica sustentada se dá pela indetecção da carga viral do HCV 12 semanas (RVS12) após o fim do tratamento.

Historicamente ensaios clínicos utilizavam 24 semanas (RVS24) como o desfecho virológico a ser alcançado, porém há concorância superior a 98% entre RVS12 e RVS24⁸⁵.

No Brasil, a estratégia da incorporação dos DAAs prioriza os pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4/Cirrose) levando-se em conta os maiores riscos de progressão da doença e morte, além dos elevados custos da nova intervenção e estimativa de razão custo efetividade favorável para pacientes com fibrose mais avançada⁷.

3.4.2 Tratamento da Hepatite C com medicamentos de ação direta

As vantagens das terapias emergentes para a hepatite C incluem melhor perfil farmacológico (menor número diário de comprimidos, meias vidas mais longas, menos interações medicamentosas), menor incidência e gravidade de eventos adversos, maior barreira genética para seleção de mutações de resistência, melhores taxas de RVS, atividade pangenotípica de algumas drogas e tempo reduzido de tratamento¹¹².

A grande euforia nas recentes mudanças no tratamento do HCV consiste no potencial uso de combinações de DAAs a fim de encurtar a duração dos tratamentos e maximizar a possibilidade de RVS¹¹³. Idealmente essas associações não incluiriam Peg-IFN e já é possível curar a infecção pelo HCV com uso apenas de drogas orais⁷⁹. Como descrito a seguir, as recomendações de uso dos DAAs dependem essencialmente do genótipo do HCV em questão.

3.4.2.1 Genótipo 1

O cenário para tratamento de portadores do genótipo 1 do HCV mudou consideravelmente nos últimos anos. Historicamente o genótipo 1 foi considerado o de mais difícil tratamento. De 1998 a 2013 a terapia evoluiu de interferon monoterapia para Peg-IFN e RBV e depois para terapia tripla com Peg-IFN mais RBV e um inibidor de protease NS3A/4^A como boceprevir ou telaprevir (Figura 5).

Figura 5 –Resultados de eficácia dos estudos com boceprevir (A, B) e telaprevir (C, D).

A e B representam os dados dos ensaios clínicos SPRINT-2 e RESPOND-2, respectivamente. C e D representam os dados dos ensaios clínicos ADVANCE e REALIZE, respectivamente. Adaptado de Butt e Kanwal, 2012¹¹⁴

Em 2014, a terapia padrão para genótipo 1 passou a ser a associação de Peg-IFN e RBV mais sofosbuvir ou simeprevir³. Em 2015 foram instituídos apenas agentes orais como medicamentos de escolha para este genótipo. Os regimes terapêuticos recomendados atualmente para o genótipo 1 são seguros, altamente efetivos e exigem tempos relativamente curtos de tratamento. Entre os novos DAAs para este tratamento se destacam daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir, além de doses fixas combinadas de ledipasvir-sofosbuvir e ombitasvir-paritaprevir-ritonavir e dasabuvir¹¹⁰ e grazoprevir-elbitasvir¹¹⁵. Estas recomendações foram derivadas de diversos estudos, a saber:

- **Ally-2¹¹⁶**: Neste estudo portadores do HCV genótipos 1-4 coinfectados ou não pelo HIV receberam daclatasvir e sofosbuvir por 8 ou 12 semanas (pacientes virgens de terapia) e 12 semanas (pacientes tratados previamente). No braço de 12 semanas de tratamento para genótipo 1 virgens de terapia foi alcançada RVS em 96% dos casos e em 89% dos cirróticos. Para os pacientes experimentados a taxa de RVS foi 98%.
- **A1444040¹¹⁷**: Neste estudo foram avaliados diversos braços de tratamento com daclatasvir e sofosbuvir associados ou não à RBV para pacientes virgens de terapia e experimentados. Pacientes com genótipo 1 virgens de terapia tratados por 12 semanas atingiram RVS em 98% dos casos. Pacientes com genótipo 1 experimentados tratados por 24 semanas alcançaram RVS em 100% e 95% dos casos quando foi associada ou não RBV, respectivamente.
- **Cosmos¹¹⁸**: Ensaio de fase 2a com duas coortes de pacientes portadores do genótipo 1. Coorte 1 (previamente não respondedores e com escores Metavir F0-F2) e coorte 2 (previamente não respondedores ou virgens de terapia e com escores Metavir F3-F4). Os pacientes receberam a combinação de sofosbuvir e

simeprevir, associados ou não à RBV, por 12 a 24 semanas. As taxas de RVS variaram de 79 a 93% na coorte 1 e 93 a 100% na coorte 2.

- **Optimist-1**¹¹⁹: Neste ensaio clínico randomizado de fase 3 foram comparados regimes de 8 versus 12 semanas com simeprevir e sofosbuvir em portadores do genótipo 1 do HCV, não cirróticos, virgens ou experimentados. A taxa global de RVS foi melhor no braço tratado por 12 semanas (97%) quando comparado a 8 semanas (83%) assim como nos pacientes virgens de terapia (97% vs 85%) e nos experimentados (95% vs 77%).
- **Optimist-2**¹¹⁹: Neste ensaio clínico randomizado de fase 3 foram avaliados pacientes portadores do genótipo 1 virgens ou experimentados de terapia, com cirrose compensada tratados por 12 semanas com simeprevir e sofosbuvir. A taxa global de RVS foi de 83%, sendo 88% no grupo de pacientes virgens de terapia e 79% no grupo tratado previamente. Foi identificado que portadores do genótipo 1a com a mutação Q80K apresentaram piores taxas de RVS quando comparados aos pacientes sem esta mutação (92% vs 74%).
- **Ion-1**¹²⁰: Neste ensaio clínico randomizado de fase 3 dose fixa combinada de ledipasvir-sofosbuvir associada ou não à RBV foi utilizada em portadores do genótipo 1 virgens de terapia. A taxa de RVS foi superior a 95% em todos os braços, independente do tratamento por 12 ou 24 semanas e do uso de RBV.
- **Sapphire-1**¹²¹: Ensaio de fase 3 que avaliou pacientes com genótipo 1 virgens de terapia para receber 12 semanas de dose fixa combinada de ombitasvir-paritaprevir-ritonavir e dasabuvir mais RBV. A taxa global de RVS foi superior a 95% com tendência de queda em pacientes com fibrose mais avançada.

- **Turquoise-II¹²²**: Este ensaio de fase 3 randomizou pacientes para receber 12 ou 24 semanas de ombitasvir-paritaprevir-ritonavir e dasabuvir mais RBV. As taxas de RVS foram 92,2% e 92,9% para o genótipo 1a tratados por 12 e 24 semanas, respectivamente e 100% para o genótipo 1b.
- **C-Edge¹¹⁵**: Neste ensaio clínico os pacientes foram tratados por 12 semanas com a combinação grazoprevir-elbitasvir. A taxa global de RVS foi 95%, sendo 97% nos pacientes sem cirrose e 94% nos cirróticos.

3.4.2.2 Genótipo 2

Para pacientes infectados pelo genótipo 2 do HCV a determinação do melhor esquema terapêutico e sua duração dependem da realização e falha de terapia clássica prévia e da ocorrência de cirrose hepática¹¹⁰ e a sustentação científica reside nos principais estudos de fase 3, citados a seguir:

- **A1444040¹¹⁷**: Neste estudo foram avaliados diversos braços de tratamento com daclatasvir e sofosbuvir associados ou não à RBV para pacientes virgens de terapia e experimentados. Pacientes com genótipo 2 virgens de terapia alcançaram RVS em 92% dos casos
- **Ally-2¹¹⁶**: Neste estudo portadores do HCV genótipos 1-4 coinfectados ou não pelo HIV receberam daclatasvir e sofosbuvir por 8 ou 12 semanas. Para pacientes com genótipo 2 virgens de terapia a taxa de RVS foi 100% para o grupo que recebeu 12 semanas de tratamento e 83% para 8 semanas.

- **Fission**¹²³: Ensaio de fase 3 que randomizou pacientes com genótipos 2 ou 3 para receber 12 semanas de sofosbuvir e RBV ou 24 semanas de Peg-IFN e RBV. Para pacientes com genótipo 2 97% alcançaram RVS com sofosbuvir e RBV e 78% com Peg-IFN e RBV
- **Positron**¹²⁴: Este ensaio de fase foram incluídos pacientes com genótipos 2 e 3 para receber 12 semanas de sofosbuvir e RBV versus placebo. Dos pacientes com genótipo 2, 93% atingiram RVS.
- **Valence**¹²⁵: Este ensaio de fase 3 avaliou pacientes virgens de terapia e experimentados com genótipos 2 ou 3. Pacientes com genótipo 2 receberam 12 semanas de sofosbuvir e RBV. Foi alcançada RVS em 97% dos virgens de tratamento e em 90% dos experimentados (78% em cirróticos e 94% em não cirróticos).
- **Boson**¹²⁶: Foram avaliados pacientes virgens de terapia e experimentados portadores dos genótipos 2 ou 3 neste ensaio clínico randomizado. Aqueles com genótipo 2 apresentavam cirrose compensada e haviam sido tratados previamente. Foram randomizados para um dos três braços terapêuticos: sofosbuvir e RBV por 16 semanas, sofosbuvir e RBV por 24 semanas e sofosbuvir RBV e Peg-IFN por 12 semanas. Para os pacientes com genótipo 2 as taxas de RVS foram 87% no grupo que recebeu sofosbuvir e RBV por 16 semanas, 100% com sofosbuvir e RBV por 24 semanas e 94% com sofosbuvir, RBV e Peg-IFN por 12 semanas.
- **Fusion**¹²⁴: Este ensaio de fase 3 comparou 12 e 16 semanas de tratamento com sofosbuvir e RBV em pacientes experimentados com genótipos 2 ou 3. Dos portadores do genótipo 2, 86% alcançaram RVS em 12 semanas de tratamento e

94% em 16 semanas. Para os portadores do genótipo 2 e cirrose a taxa de RVS foi 76% e 60% para 16 e 12 semanas de tratamento, respectivamente.

- **Lonestar¹²⁷**: Neste estudo de fase 2 pacientes tratados previamente com genótipos 2 ou 3 receberam sofosbuvir, Peg-IFN e RBV por 12 semanas. Entre os pacientes com genótipo 2 a taxa de RVS foi 96% sendo 93% entre os cirróticos.

3.4.2.3 Genótipo 3

Pacientes portadores do genótipo 3 do HCV quando comparados aos portadores dos genótipos não-3 apresentavam melhores taxas de RVS quando utilizadas terapias baseadas em interferon conforme descrito previamente. Os primeiros três DAAs aprovados (boceprevir, telaprevir e simeprevir) não se mostraram eficazes para o genótipo 3¹¹⁰. Em contraste, os novos DAAs (daclatasvir e sofosbuvir) mostraram boa atividade contra este genótipo¹¹⁰. Porém, com a introdução dos mesmos a partir de 2015 o tratamento do genótipo 3 com DAAs tem se mostrado menos efetivo quando comparado aos demais genótipos, especialmente em pacientes com cirrose¹²⁸.

Os estudos a seguir suportam as recomendações para tratamento do HCV genótipo 3:

- **Ally-3¹²⁹**: Neste estudo de fase 3 foram tratados pacientes com genótipo 3 virgens de terapia e experimentados com daclatasvir e sofosbuvir por 12 semanas. A taxa global de RVS foi 89% em pacientes virgens de terapia (97% naqueles não cirróticos e 58% nos cirróticos) e 87% nos tratados previamente (94% naqueles não cirróticos e 69% nos cirróticos).

- **Ally-3+**¹³⁰: Portadores do genótipo 3 com fibrose avançada ou cirrose foram tratados por 12 ou 16 semanas com daclatasvir, sofosbuvir e RBV neste estudo de fase 3. A taxa de RVS no pacientes cirróticos foi 83% e 89% quando o tratamento foi realizado por 12 e 16 semanas, respectivamente.
- **Boson**¹²⁶: Foram avaliados pacientes virgens de terapia e experimentados portadores dos genótipos 2 ou 3 neste ensaio clínico randomizado com três braços terapêuticos: sofosbuvir e RBV por 16 semanas, sofosbuvir e RBV por 24 semanas e sofosbuvir, RBV e Peg-IFN por 12 semanas. Para os pacientes virgens de terapia genótipo 3 as taxas de RVS foram 77% no grupo que recebeu sofosbuvir e RBV por 16 semanas, 88% com sofosbuvir e RBV por 24 semanas e 95% com sofosbuvir, RBV e Peg-IFN por 12 semanas. Para os pacientes experimentados a as taxas de RVS foram 64% no grupo que recebeu sofosbuvir e RBV por 16 semanas, 80% com sofosbuvir e RBV por 24 semanas e 91% com sofosbuvir, RBV e Peg-IFN por 12 semanas. O regime que incluiu Peg-IFN foi superior em pacientes cirróticos ou não cirróticos.
- **Fusion**¹²⁴: Este ensaio de fase 3 comparou 12 e 16 semanas de tratamento com sofosbuvir e RBV em pacientes experimentados com genótipos 2 ou 3. Dos portadores do genótipo 3, 30% alcançaram RVS em 12 semanas de tratamento e 62% em 16 semanas. Para os portadores do genótipo 3 e cirrose a taxa de RVS foi 61% e 19% para 16 e 12 semanas de tratamento, respectivamente.
- **Valence**¹²⁵: Este ensaio de fase 3 avaliou a eficácia de sofosbuvir e RBV no tratamento de pacientes virgens de terapia e experimentados com genótipos 2 ou 3. O protocolo foi modificado para que pacientes com genótipo 3 recebessem 24 semanas de tratamento. Entre os pacientes virgens de terapia 99% alcançaram

RVS e a presença de cirrose não impactou no desfecho. Para os pacientes experimentados a taxa de RVS foi 79% (62% em cirróticos e 87% em não cirróticos).

- **Fission¹²³**: Ensaio de fase 3 que randomizou pacientes com genótipos 2 ou 3 para receber 12 semanas de sofosbuvir e RBV ou 24 semanas de Peg-IFN e RBV. Para pacientes com genótipo 3 56% alcançaram RVS com sofosbuvir e RBV e 63% com Peg-IFN e RBV.
- **Positron¹²⁴**: Este ensaio de fase foram incluídos pacientes com genótipos 2 e 3 para receber 12 semanas de sofosbuvir e RBV versus placebo. Dos pacientes com genótipo 3, 60% atingiram RVS (21% dos cirróticos e 68% dos não cirróticos).
- **Fusion¹²⁴**: Este ensaio de fase 3 comparou 12 e 16 semanas de tratamento com sofosbuvir e RBV em pacientes experimentados com genótipos 2 ou 3. Dos portadores do genótipo 3, 30% alcançaram RVS em 12 semanas de tratamento e 62% em 16 semanas. Para os portadores do genótipo 3 e cirrose a taxa de RVS foi 61% e 19% para 16 e 12 semanas de tratamento, respectivamente.
- **Lonestar¹²⁷**: Neste estudo de fase 2 pacientes tratados previamente com genótipos 2 ou 3 receberam sofosbuvir, Peg-IFN e RBV por 12 semanas. Entre os pacientes com genótipo 3 a taxa de RVS foi 83% sendo 83% entre os cirróticos.

3.4.2.4 Genótipos 4, 5 e 6

A baixa frequência destes genótipos implica em um viés de análise em estudos de fase 2 e 3 pelo reduzido número de pacientes incluído. Associação de sofosbuvir e RBV alcançou 90% de RVS para o genótipo 4¹³¹, enquanto associação de sofosbuvir, Peg-IFN e RBV¹³² mostrou sucesso de 96-100% nos poucos pacientes com genótipos 4, 5 e 6 incluídos. A associação grazoprevir-elbasvir alcançou taxa de 100% de RVS para o genótipo 4¹¹⁵.

4 MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, baseado em uma coorte oriunda de dois centros de referência para atendimento a pacientes com hepatite C crônica. O trabalho foi desenvolvido através de: (1) consulta de dados de prontuários através da aplicação de um instrumento de coleta específico (Anexo I); e, (2) consulta a dados de exames laboratoriais específicos (Anexo I)

4.2 População estudada e seleção de pacientes

Foram incluídos neste estudo pacientes procedentes de dois ambulatórios de referência para atendimento de pacientes com hepatite C crônica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Ambulatório da Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DMIP) e Ambulatório de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), localizado em São Paulo, Brasil, é um centro terciário de referência para o tratamento da hepatite C crônica.

Os pacientes avaliados para elegibilidade foram todos aqueles que atendidos nestas unidades foram selecionados para tratamento da hepatite C crônica, de acordo com diretrizes específicas do Ministério da Saúde para esse fim e de acordo com a

recomendação dos médicos assistentes das unidades referidas. A seleção inicial dos pacientes foi baseada em listagem fornecida pela Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas da FMUSP, cujo formato atual iniciou em 2007. Essa Divisão mantém informações de todos os pacientes, atendidos nas unidades acima descritas, para os quais foi prescrita a combinação Peg-IFN e RBV, para o tratamento da hepatite C crônica.

Com objetivo de assegurar a confiabilidade dos dados e garantir a representatividade da população acessível a ser incluída no estudo, todos os indivíduos constantes deste registro e que receberam pelo menos uma dose da medicação preconizada, no período compreendido entre novembro de 2007 e outubro de 2010, formaram a população acessível, foram incluídos na amostra analisada e seus desfechos foram analisados por intenção de tratamento (*intention-to-treat*).

4.3 Critérios de inclusão

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

1. Idade igual ou superior a 18 anos;
2. Diagnóstico de infecção crônica pelo HCV através de detecção ou quantificação de ácido ribonucleico do vírus no soro, por teste de biologia molecular (HCV-RNA);
3. Ter feito uso de pelo menos uma dose de Peg-IFN, em qualquer uma das formas disponíveis: Peg-IFN alfa 2a (Pesagys, Roche) ou Peg-IFN alfa 2b (Pegintron, MSD), associado à RBV.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não cumpriram qualquer um dos critérios de inclusão e/ou apresentaram pelo menos uma das seguintes condições:

1. Coinfecção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou vírus da hepatite B (HBV)
2. Uso prévio de Peg-IFN.

4.5 Variáveis

Para a seleção das variáveis independentes foram levados em consideração os fatores preditores de resposta virológica sustentada relatados na literatura, a plausibilidade biológica das possíveis associações e a disponibilidade do dado. Um banco de dados foi criado após o preenchimento de formulário padrão (Anexo I), baseado em dados dos prontuários dos pacientes.

As variáveis selecionadas para o estudo foram agrupadas em diferentes grupos:

1. Variáveis demográficas e epidemiológicas: sexo, idade e forma de exposição ao HCV. Foi definida com exposição parenteral quando havia relato de antecedente de transfusão sanguínea, uso de drogas endovenosas, uso de seringas ou agulhas não descartáveis, compartilhamento de material de tatuagens.

2. Variáveis clínicas: o último valor de ALT pré tratamento registrado (considerou-se como valores normais até 31U/L para mulheres e até 41U/L para homens); presença de síndrome metabólica, definida de acordo com o National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (Ford et al., 2002; Hanouneh et al., 2008) pela presença de pelo menos 3 dos 5 critérios seguintes: (1) valor de triglicerídeo sérico acima de 150 mg/dL ou uso de medicamento para controle dos níveis de triglicerídeo; (2) valor de HDL-colesterol sérico inferior a 40 mg/dL para homens ou a 50 mg/dL para mulheres ou uso de medicamento para HDL baixo; (3) pressão arterial acima de 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão arterial; (4) valor de glicemia plasmática superior a 110 mg/dL ou uso de hipoglicemiante; (5) índice de massa corporal acima de 28,8Kg/m² para homens e mulheres.
3. Variáveis relativas à infecção pelo vírus da hepatite C: genótipo do HCV;
4. Variáveis relativas ao tratamento da hepatite C: antecedente de tratamento da hepatite C com terapia baseada em interferon convencional, data de início do tratamento da hepatite C, tipo, dose e tempo de uso do Peg-IFN, dose por peso e tempo de uso de RBV (foi considerada dose adequada 15mg/Kg/dia para genótipos 1 e 5 e no mínimo 800mg/dia para os demais genótipos), ocorrência e causas de interrupção temporária e/ou redução de dose (mais de duas semanas) e de interrupção definitiva de Peg-IFN e/ou RBV, HCV-RNA na semana 12 e a partir da semana 24 do tratamento e 24 semanas após o término do mesmo, número de pacientes que receberam e tempo de uso de filgrastima, número de pacientes que receberam e tempo de uso de eritropoetina (EPO).

5. Variáveis anátomo-patológicas:

- Relatamos os resultados de biópsia hepática, no tocante ao grau de fibrose (F) e atividade inflamatória (A) como definido pelo METAVIR Cooperative Study Group (Bedossa and Poynard, 1996): F0, ausência de fibrose; F1, fibrose portal; F2, fibrose periportal ou raros septos porta-porta; F3, septos de fibrose com distorção arquitetural e sem cirrose óbvia (“fibrose em ponte”); F4, cirrose; A0, sem atividade; A1, necrose em saca-bocados discreta (focos ocasionais em alguns espaços-porta); A2, necrose em saca-bocados moderada (focos ocasionais em muitos espaços-porta ou numerosos focos em poucos espaços-porta); A3, necrose em saca-bocados acentuada (numerosos focos em muitos espaços-porta).
- Foram definidos como F4 aqueles pacientes sem avaliação histológica e com evidências não invasivas de cirrose hepática (presença de varizes esofágicas, ecotextura hepática heterogênea, plaquetopenia)
- Ainda na biópsia foi observado o grau de esteatose: Grau 0, sem esteatose; Grau 1, <33% dos hepatócitos com acúmulo de gordura; Grau 2, entre 33% e 66% dos hepatócitos afetados; Grau 3, >66% dos hepatócitos afetados.

4.6 Avaliação das causas de interrupção precoce do tratamento e de redução ou interrupção temporária dos medicamentos

As causas de redução de doses/interrupção temporária ou definitiva precoce foram pesquisadas conforme listado no instrumento de coleta (Anexo I), a saber: alterações hematológicas, cutâneas e psiquiátricas, complicações infecciosas, descompensação

hepática, abandono, intolerância à medicação, uso incorreto da medicação, medicação indisponível, outras comorbidades.

4.7 Avaliação de efetividade

A avaliação da efetividade foi realizada por intenção de tratamento (*intention-to-treat*). O desfecho primário do estudo foi a resposta virológica sustentada (RVS), definida pela ausência de HCV-RNA no soro (<50 UI/ml), detectada através de método de PCR ultrasensível¹³³, 24 semanas após a descontinuação da terapia com Peg-IFN e RBV.

Entre os pacientes que não apresentem RVS, foram avaliados outros tipos de resposta, a depender da cinética viral, definidas como:

1. Recidiva virológica (recidivantes): definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento e HCV-RNA detectável até 24 semanas após o término do tratamento.
2. Escape viral: definido como HCV-RNA indetectável (< 50 UI/ml) em qualquer momento do tratamento e detecção posterior do HCV-RNA, em qualquer outro momento, posterior a esse, em vigência de tratamento.
3. Não respondedores: definida como uma queda inferior a duas escalas logarítmicas (2 Log) ou 100 vezes o valor do HCV-RNA pré-tratamento, na 12ª semana de tratamento, ou HCV-RNA detectável a partir da 24ª semana de tratamento.

4.8 Análise dos dados

4.8.1 Processamento de dados

Inicialmente os questionários específicos foram preenchidos (Anexo I) e então os dados foram digitados em um banco de dados no Epi-Info 6.04b. A digitação foi executada por um digitador. O banco assim originado constituiu banco matriz, de onde foram extraídas as variáveis utilizadas.

4.8.2 Organização do banco de dados e softwares utilizados

Os dados foram inseridos no programa Excel e analisados no programa estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, CollegeStation, Texas, USA).

4.8.3 Análise descritiva

Inicialmente efetuou-se a análise descritiva das características sócio demográficas, clínicas e terapêuticas dos pacientes com hepatite C crônica. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. No que tange às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Calculou-se a prevalência de resposta virológica sustentada (RVS) nesses pacientes

e seu respectivo intervalo com 95% de confiança (IC 95%).

4.8.4 Análise bivariada

Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para potenciais variáveis de confusão, normalmente são usados modelos de regressão logística que produzem estimativas de *odds ratio* (OR). Porém, quando o risco é alto, o OR não é uma boa aproximação da RP, sendo, nesses casos, inadequado o seu uso^{134–137}.

Neste estudo, considerando a elevada prevalência de RVS (41,4%), estimou-se a RP e seus respectivos IC 95% para a análise bivariada sobre a relação entre as diversas variáveis e o desfecho RVS. A avaliação inicial incluiu a realização do teste de qui-quadrado de Pearson.

4.8.5 Análise múltipla

As variáveis que à análise bivariada apresentaram valor de *p* inferior a 0,20 foram selecionadas para análise múltipla. O modelo empregado nessa etapa foi o modelo de regressão de Cox com variância robusta. O modelo de regressão de Cox tem sido sugerido como boa alternativa para obter estimativas das RPs ajustadas para variáveis de confusão. Em estudos de corte transversal é possível atribuir o valor unitário ao tempo de seguimento de cada participante como estratégia para obtenção da estimativa da razão de prevalência, pois não há seguimento real dos participantes nesse tipo de estudo. Como, o uso da regressão de Cox para análise de estudos com desenho transversal pode levar a

erros na estimativa do intervalo de confiança, foi utilizado o método de variância robusta.

O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de p pelo teste *log-rank*, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de p inferior a 0,20. As variáveis foram mantidas no modelo final quanto apresentaram valor de $p < 0,05$, de acordo com o teste da razão da máxima verossimilhança.

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

4.9 Aspectos Éticos

A consulta aos prontuários dos pacientes foi iniciada após aprovação do presente estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP sob protocolo número 0749/11 (Anexo II). Por tratar-se de estudo que envolve apenas a análise de prontuários foi solicitada dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ao Comitê de Ética do HC-FMUSP, CAPPesq.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

De acordo com dados fornecidos pela Divisão de Farmácia do HC-FMUSP, 479 pacientes receberam Peg-IFN associado a RBV, no período compreendido entre novembro de 2007 e outubro de 2010. Destes, 440 preencheram os critérios de inclusão (Figura 6) e foram analisados. Destes, 305 pacientes pertenciam ao Ambulatório da Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DMIP) e 135 ao Ambulatório de Hepatologia do Departamento de Gastroenterologia.

Figura 6 – Fluxograma do estudo

5.1 Variáveis demográficas e epidemiológicas

A maioria dos participantes era do sexo feminino (50,7%), tinha 50 anos ou mais (58,0%), sendo que 81,4% dos pacientes tinha 40 anos ou mais e pesava em média 72,4 kg (DP 14,2) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos 440 pacientes com hepatite C crônica segundo características demográficas e epidemiológicas - HCFMUSP - 2007 a 2010.

VARIÁVEIS	N	%
Sexo		
Masculino	217	49,3
Feminino	223	50,7
Idade (anos)		
< 50	185	42,0
≥ 50	255	58,0
Média (DP)	50,2 (11,1)	
Mediana (mín-máx)	52 (19 - 79)	
Peso (kg)		
< 70	206	46,8
≥ 70	234	53,2
Média (DP)	72,4 (14,2)	
Mediana (mín-máx)	71 (42 - 132)	
Forma de transmissão do HCV		
Parenteral	135	30,7
Não parenteral	6	1,4
Ignorado	299	68,0

5.2 Variáveis clínicas, relativas à infecção pelo HCV e variáveis anatomo-patológicas

Cento e quarenta e cinco (33%) pacientes apresentavam síndrome metabólica. Quanto às características relativas ao vírus da hepatite C no pré tratamento, o genótipo mais frequente foi o genótipo 1 (70,5%) (Tabela 6).

Em 46 (10,5%) pacientes não foi realizada biópsia hepática pré tratamento. Destes, 40 (9,1%) apresentavam evidências não invasivas de cirrose hepática e 6 (1,4%) tinham contra indicações para realização do procedimento.

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo características bioquímicas, virais e histológicas anteriores ao tratamento - HCFMUSP - 2007 a 2010

VARIÁVEIS	N	%
Genótipo HCV (n=440)		
1	310	70,5
2	13	3,0
3	114	25,9
4	1	0,2
5	2	0,5
Elevação de enzimas hepáticas (ALT¹) (N=440)		
≤ 2,0x LSN ²	248	56,4
> 2,0x LSN ²	192	43,6
Realização de biópsia hepática pré tratamento	394	89,5
Grau de fibrose (n=434)		
0	8	2,0
1	98	24,8
2	163	41,4
3	69	17,6
4	56	14,1
Cirrose³ (n=434)	96	22,1
Grau de atividade inflamatória (n=394)		
0	4	1,0
1	21	5,3
2	340	86,3
3	29	7,4
Presença de esteatose (n=394)		
sim	185	46,9
dados ignorados	11	2,8
Grau de esteatose (n=185)		
1	126	68,1
2	42	22,7
3	10	5,4

¹ ALT: alanina aminotransferase;

² LSN: limite superior da normalidade;

³ Pacientes com F4 à biópsia hepática e pacientes com evidências não invasivas de cirrose hepática.

5.3 Variáveis relativas ao tratamento

Destaca-se que 60,4% dos pacientes nunca haviam sido submetidos à terapia com interferon convencional associado ou não à RBV. Pacientes com tratamento prévio não respondedores e recidivantes podem ser visualizados na Tabela 7.

No que tange ao tratamento avaliado, a maioria dos pacientes recebeu interferon peguilado alfa 2a (59,3%). Outras variáveis relativas ao tratamento podem ser visualizadas na Tabela 7. Informação sobre a dose de RBV utilizada durante o tratamento estava disponível para 293/310 de pacientes com genótipo 1 e para 115/127 portadores do genótipos 2 e 3. Os dois pacientes com genótipo 5 tiveram as doses de RBV reduzidas para menos de 15mg/Kg/dia por eventos adversos e o paciente com genótipo 4 não fez uso de RBV por ser portador de insuficiência renal crônica dialítica.

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo tratamento para HCV - HCFMUSP - 2007 a 2010

VARIÁVEIS	N	%
Tratamento anterior (n=434)		
sim, não respondedor	137	31,6
sim, com recidiva	35	8,1
não	262	60,4
PegInterferon atual (n=440)		
2a	261	59,3
2b	179	40,7
Uso de ribavirina	438	99,5
Iniciou tratamento com dose de ribavirina <15 mg/kg (n=293)¹	152	51,8
Evento adverso com redução de dose de ribavirina para menos de 15 mg/kg/dia (n=293)¹	172	58,7
Uso de dose de ribavirina inferior a 13mg/Kg/dia por mais de 2 semanas (N=293)¹	72	24,6
Uso de dose de ribavirina inferior a 800mg/dia por mais de 2 semanas (N=115)²	20	17,4
Evento adverso com redução de dose de Peg-IFN (n=409)	58	14,2
Uso de EPO³	71	16,1
Uso de Filgrastima	89	20,2
Interrupção precoce por evento adverso	79	18,0

¹ Dados referentes a portadores do genótipo 1 do HCV² Dados referentes a portadores do genótipo 2 e 3 do HCV³ EPO: Eritropoetina

5.4 Eventos adversos e outras causas de interrupção precoce do tratamento ou de suspensão/redução temporária de interferon peguilado e ribavirina

Os eventos adversos que levaram 79 (18%) pacientes a interromper o tratamento precocemente (descontinuação do tratamento) podem ser observados na Tabela 8. Sete pacientes apresentaram até 3 diferentes causas que levaram à descontinuação do tratamento. A Tabela 9 mostra as causas de redução e suspensão temporárias das doses

dos medicamentos, sendo que em 39,7% (N=162) da amostra a dose adequada de RBV não foi prescrita desde o início do tratamento.

Os eventos adversos mais frequentes que levaram à redução de dose ou suspensão temporária de Peg-IFN ou RBV foram anemia (15,6%) e plaquetopenia (3,9%). Complicações psiquiátricas (15,1%) e anemia (13,9%) foram as causas mais frequentes de descontinuação definitiva do tratamento (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 – Causas de interrupção precoce do tratamento em 79 pacientes devido eventos adversos - HCFMUSP - 2007 a 2010

Evento ¹	Descontinuação do tratamento	
	N	%
Complicações psiquiátricas	12	15,1
Anemia	11	13,9
Intolerância ao tratamento	11	13,9
Descompensação de outras comorbidades ²	11	13,9
Complicações infecciosas ³	8	10,1
Não adesão ao tratamento	8	10,1
Plaquetopenia	7	8,7
Descompensação hepática	5	6,3
Complicações cutâneas	5	6,3
Eventos agudos não relacionados a outras comorbidades ⁴	5	6,3
Óbito	2	2,5
Neoplasia	1	1,2
Neutropenia	1	1,2

¹Alguns pacientes apresentaram mais de um motivo

²Angina, insuficiência cardíaca, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica.

³Erisipela, infecção do trato urinário, sepse, tuberculose pulmonar, pioartrite, apendicite.

⁴Paralisia facial periférica, glaucoma, perda de acuidade auditiva, oclusão de veia central da retina

Tabela 9 – Causas de redução de dose ou suspensão temporária de Peg-IFN ou RBV - HCFMUSP - 2007 a 2010

Evento	Redução de dose ou suspensão temporária de Peg-IFN ou RBV (n=244)	
	N	%
Anemia	48	15,6
Não adesão ao tratamento	12	3,9
Plaquetopenia	12	3,9
Contraindicação ao uso de ribavirina ¹	7	2,2
Complicações cutâneas	5	1,6
Medicação indisponível	4	1,3
Complicações psiquiátricas	2	0,6
Neutropenia	2	0,6

¹ Anemia prévia ao tratamento, insuficiência renal crônica, transplante renal.

5.5 Avaliação da efetividade

Dentre os 440 indivíduos analisados, 182 apresentaram resposta virológica sustentada após o tratamento (Prevalência: 41,4% [IC95%: 36,7 – 46,1]), sendo 33,5% (104/310) em pacientes com genótipo 1, 53,8% (7/13) e 60,5% (69/114) em pacientes com genótipos 2 e 3, respectivamente (Tabela 10). A Tabela 11 mostra a taxa de RVS em pacientes que receberam tratamento prévio para a Hepatite C de acordo com o tipo de resposta apresentada (não-respondedor e recidivante ao tratamento prévio). A Figura 7 mostra a prevalência de RVS relativa a outros tipos de resposta ao tratamento atual. Cabe ressaltar que 11 pacientes que apresentaram RVS (6%) tiveram seu tratamento interrompido precocemente por eventos adversos.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo genótipo e resposta virológica sustentada - HCFMUSP - 2007 a 2010

Genótipo	Total	RVS ¹	
		N	%
1	310	104	33,5
1a	106	35	33,0
1b	160	58	36,3
1/1a/1b	44	11	25,0
2	13	7	53,8
3	114	69	60,5
4	1	1	100
5	2	1	50,0

¹ RVS: resposta virológica sustentada

Tabela 11 – Taxa de resposta virológica sustentada de acordo com o genótipo do HCV em pacientes que foram não respondedores ou recidivantes após receber tratamento prévio para a Hepatite C crônica - HCFMUSP - 2007 a 2010.

Genótipo	RVS ¹ em não-respondedores	RVS ¹ em recidivantes
	N (%)	N (%)
1	21/87 (24,1%)	8/19 (42,1%)
2	1/6 (16,7%)	1/1 (100%)
3	23/42 (54,8%)	10/14 (71,4%)

¹ RVS: resposta virológica sustentada

Figura 7 -Distribuição dos pacientes com hepatite C crônica segundo tipo de resposta - HCFMUSP - 2007 a 2010

Dos 14 pacientes em que houve perda de seguimento (considerados como falha de tratamento de acordo com a análise por intenção de tratamento), 10 eram do genótipo 1, 2 do genótipo 3, um do genótipo 2 e um do 5. Em cinco casos os pacientes concluíram o tratamento, mas não há mais registro posterior de resultado de PCR HCV em prontuário a fim de ser avaliada a resposta ao tratamento. Em 6 casos a perda de seguimento ocorreu antes da 24^a semana de tratamento e por 8 vezes o último registro de PCR HCV era negativo.

A Tabela 12 descreve a proporção de pacientes que alcançaram RVS conforme o estadiamento de fibrose hepática para os principais genótipos encontrados.

Tabela 12 – Distribuição da resposta virológica sustentada segundo estadiamento de fibrose e genótipo do HCV - HCFMUSP - 2007 a 2010.

Estadiamento de Fibrose ¹	Genótipo 1 RVS ² (n=101)		Genótipo 2 RVS ² (n=7)		Genótipo 3 RVS ² (n=69)	
	N	%	N	%	N	%
0	2	40	0	-	2	66,7
1	27	36,5	1	50	15	71,4
2	44	35,5	2	66,7	20	58,8
3	12	26,7	1	33,3	14	66,7
4 ³	16	28,6	3	60	18	51,4

¹ Para 3 pacientes do genótipo 1 não havia informação sobre o estadiamento de fibrose

² RVS: resposta virológica sustentada

³ Incluídos pacientes F4 e com manifestações clínicas de cirrose hepática

5.6 Análise bivariada

Para identificar os possíveis fatores associados à resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica testou-se a relação entre essa resposta e todas as variáveis do estudo.

Verificou-se que 59,8% dos indivíduos com genótipo do tipo 2 ou 3 responderam positivamente ao tratamento, enquanto apenas 33,9% dos indivíduos com genótipo do tipo 1 ou 4 apresentaram esse resultado ($p < 0,001$). Embora sem significância estatística, os dados sugerem que pacientes sem síndrome metabólica tiveram maior chance de apresentar RVS ($p = 0,074$) (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes segundo características clínicas e da infecção pelo vírus da Hepatite C e resposta ao tratamento - HCFMUSP - 2007 a 2010.

VARIÁVEIS	Total	RVS ¹ N(%)	RP ²	IC95%	valor de p^3
Gênero					0,810
masculino	217	91 (41,9)	1		
feminino	223	91 (40,8)	0,97	0,78 - 1,22	
Idade (anos)					0,281
< 50	185	82 (44,3)	1		
≥ 50	255	100 (39,2)	0,88	0,71 - 1,11	
Peso (kg)					0,261
< 70	206	91 (44,2)	1		
≥ 70	234	91 (38,9)	0,88	0,70 - 1,10	
Presença de síndrome metabólica					0,074
não	295	131 (44,4)	1		
sim	145	51 (35,2)	0,79	0,61 - 1,02	
Genótipo HCV					<0,001
1 ou 4 ou 5	313	106 (33,9)	1		
2 ou 3	127	76 (59,8)	1,77	1,43 - 2,18	
ALT pré tratamento					0,138
≤ 2,0xLSN ⁴	248	95 (38,3)	1		
> 2,0xLSN ⁴	192	87 (45,3)	1,18	0,95 - 1,48	

¹RVS: resposta virológica sustentada²RP: razão de prevalência³Teste de Qui-quadrado⁴ALT: Alanina Aminotransferase⁵LSN: limite superior da normalidade

No que tange aos resultados anatomopatológicos, não foi observada diferença com significância estatística nas prevalências de respostas ao tratamento da infecção pelo HCV segundo o grau da fibrose ($p=0,42$) ou grau da atividade inflamatória ($p=0,201$). Embora sem significância estatística, os dados sugerem que pacientes sem esteatose têm maior chance de apresentar RVS ($p=0,057$) (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos pacientes segundo resultados da biópsia e resposta ao tratamento da hepatite C - HCFMUSP - 2007 a 2010

VARIÁVEIS	Total	RVS ¹ no (%)	RP ²	IC95%	valor de p^3
Estágio de fibrose⁴ (n=434)					
0 ou 1 ou 2	269	115 (42,8)	1		0,420
3 ou 4	165	64 (38,8)	0,91	0,72 - 1,15	
Estágio de fibrose⁴ (n=434)					
0 ou 1 ou 2 ou 3	338	142 (42,0)	1		0,549
4	96	37 (38,5)	0,92	0,69-1,22	
Grau de atividade inflamatória (n=394)					
0 ou 1 ou 2	365	148 (40,6)	1		0,201
3	29	15 (51,7)	1,28	0,88 - 1,85	
Presença de esteatose (n=383)					
sim	185	68 (36,8)	1		0,057
não	198	92 (46,5)	1,26	0,99 - 1,61	

¹ RVS: resposta virológica sustentada² RP: razão de prevalência³ Teste de Qui-quadrado⁴ Estágio de fibrose determinado pelo escore METAVIR

Pacientes nunca tratados anteriormente com IFN convencional associado ou não à RBV responderam melhor (44,3%) ao tratamento com Peg-IFN e RBV quando comparados aos pacientes tratados previamente ($p=0,187$). Entretanto não houve diferença na prevalência de RVS entre os pacientes tratados com Peg-IFN alfa 2a quando comparados aos tratados com Peg-IFN alfa 2b ($p=0,324$) (Tabela 15).

Não houve diferença com significância estatística nas prevalências de RVS segundo o uso de dose de RBV inferior a 15mg/Kg/dia por mais de duas semanas para o genótipo 1 ($p=0,342$) e inferior a 800mg/dia para os genótipos 2 e 3 ($p=0,930$) e ocorrência de evento adverso que levou à redução de dose de Peg-IFN ($p=0,414$) para todos os genótipos.

Tabela 15 – Distribuição dos pacientes segundo características terapêuticas e resposta ao tratamento da Hepatite C crônica - HCFMUSP - 2007 a 2010

VARIÁVEIS	Total	RVS ¹ N(%)	RP ²	IC95%	valor de p ³
Tratamento anterior (n=434)					
sim	172	65 (37,8)	1		0,187
não	262	116 (44,3)	1,17	0,93 - 1,48	
Peg-interferon atual (n=428)					
2a	253	112 (44,3)	1		0,324
2b	175	69 (39,4)	0,89	0,71 - 1,12	
Uso de dose de ribavirina inferior a 15 mg/kg/dia por mais de 2 semanas (n=293)⁴					
não	121	43 (35,5)	1		0,342
sim	172	58 (33,7)	1,01	0,80 - 1,28	
Uso de dose de ribavirina inferior a 13 mg/kg/dia por mais de 2 semanas (n=293)⁴					
não	221	76 (34,4)	1		0,959
sim	72	25 (34,7)	1,01	0,58 – 1,77	
Uso de dose de ribavirina inferior a 800 mg/dia por mais de 2 semanas (n=115)⁵					
não	95	58 (61,1)	1		0,930
sim	20	12 (60,0)	1,04	0,93-1,54	
Evento adverso com redução de dose de Peg-interferon (n=409)					
não	351	144 (41,0)	1		0,414
sim	58	27 (46,6)	1,13	0,84 - 1,54	
Dose adequada de RBV (n=410)⁶					
não	94	38 (40,4)	1		0,735
sim	316	134 (42,4)	1,05	0,79 – 1,38	

¹ RVS: resposta virológica sustentada² RP: razão de prevalência³ Teste de Qui-quadrado⁴ Dados referentes a portadores do genótipo 1 do HCV⁵ Dados referentes a portadores do genótipo 2 e 3 do HCV⁶ Maior que 13mg/kg/dia para genótipos 1 e 5 e maior que 800mg/dia para genótipos 2 e 3

5.7 Análise multivariada

No intuito de identificar as variáveis independentemente associadas à RVS ao tratamento para o HCV procedeu-se à análise de regressão múltipla de Cox (com variância robusta), utilizando-se as variáveis que apresentaram valores de p menores que 0,20 às análises bivariadas. Na Tabela 16 encontram-se as variáveis que foram analisadas para o modelo final.

Tabela 16 – Variáveis com nível descritivo inferior a 0,20 à análise bivariada para resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica - HCFMUSP - 2007 a 2010

VARIÁVEIS	valor de p^1
Genótipos 2 ou 3 do HCV	<0,001
Não realização de tratamento prévio	0,187
Presença de esteatose hepática	0,057
Presença de síndrome metabólica	0,074
ALT ² pré tratamento > 2x LSN ³	0,138

¹ Teste de Qui-quadrado

² ALT: Alanina Aminotransferase

³ LSN: limite superior da normalidade

Embora a variável fibrose não tenha apresentado associação com significância estatística com RVS, decidiu-se por também apresentar o modelo final ajustado para essa variável devido à sua relevância clínica em relação ao desfecho analisado.

Identificou-se que a resposta virológica sustentada, na amostra estudada com pacientes portadores de hepatite C crônica, esteve independentemente associada: (1) à

presença dos genótipos 2 ou 3; (2) à ausência de esteatose; e, (3) à ausência de tratamento prévio (Tabela 17).

Tabela 17 – Estimativas da razão de prevalência de resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C crônica pelo modelo de regressão múltipla de Cox - HCFMUSP - 2007 a 2010

VARIÁVEIS	RP _{br} ¹	RP _{aj} ² (IC95%)	valor de <i>p</i> ³
Genótipo HCV			<0,001
1 ou 4 ou 5	1	1	
2 ou 3	1,77	1,82 (1,43 - 2,30)	
Tratamento anterior			0,038
sim	1	1	
não	1,17	1,29 (1,01 - 1,65)	
Esteatose			0,025
sim	1	1	
não	1,26	1,33 (1,05 - 1,68)	
Fibrose			0,658
0 ou 1 ou 2	1	1	
3 ou 4	0,91	0,84 (0,65 - 1,09)	

¹ RP_{br}: razão de prevalência bruta

² RP_{aj}: razão de prevalência ajustada

³ modelo de regressão de Cox com variância robusta

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi verificar a taxa de sucesso terapêutico em pacientes com hepatite C crônica tratados com Peg-IFN e RBV num centro terciário de tratamento, além de permitir a avaliação de diversos fatores, como por exemplo genótipo de HCV, na taxa de RVS. Foi também objetivo desse trabalho determinar a frequência e causas de interrupção precoce ou temporária desse tratamento. Até onde pudemos nos certificar, este estudo é o maior do gênero no Brasil em termos de tamanho de amostra.

De acordo com os resultados de nosso estudo, dentre os 440 participantes analisados, a prevalência de RVS foi 41,4%, sendo 33,5% em pacientes com genótipo 1, 53,8% e 60,5% em pacientes com genótipos 2 e 3 respectivamente. Identificou-se que a RVS esteve positiva e independentemente associada à presença dos genótipos 2 ou 3, ausência de esteatose e ausência de tratamento prévio. Interrupção do tratamento pela presença de eventos adversos ocorreu em 79 (18%) pacientes. As causas mais frequentes de descontinuação precoce foram complicações psiquiátricas (15,1%) e anemia (13,9%). Já a redução de dose ou suspensão temporária de Peg-IFN ou RBV ocorreu em 244 pacientes. As causas mais frequentes dessas alterações temporárias das medicações foram anemia (15,6%), plaquetopenia (3,9%) e não adesão ao tratamento (3,9%).

Como já descrito na revisão bibliográfica, diversas análises retrospectivas de coortes ao redor do mundo e no Brasil mostraram taxas de RVS no contexto de vida real menores do que aquelas encontradas em estudos de registro. Nossos resultados confirmam, no entanto, aquilo anteriormente relatado em outras análises retrospectivas de pacientes no

contexto de vida real ao redor do mundo e no Brasil, onde taxas de RVS são sempre menores do que aquelas encontradas em estudos de registro.

A justificativa para este achado é bastante discutida na literatura e baseia-se no fato de os estudos de registros, são via de regra ensaios controlados e possuem características 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 prevalência de características menos favoráveis como fibrose avançada/cirrose (como nos estudos de Zeuzem et al⁶, 2004 e Fried et al⁴, 2002) e desordens psiquiátricas¹³⁸.

Um exemplo da maior prevalência de características menos favoráveis em estudos de vida real pode ser observado no estudo de Bourlière et al⁹ (2012), onde praticamente metade (47%) dos pacientes possuía diagnóstico de depressão e estava em uso de medicação para o tratamento dessa condição psiquiátrica no *baseline*⁹. Infelizmente, no presente estudo a prevalência de desordens psiquiátricas prévias ao tratamento não pôde ser estimada.

Outro exemplo da maior complexidade das amostras analisadas em estudos de vida real pode ser encontrado no estudo PROPHEYS¹⁵, onde a presença de fibrose avançada/cirrose era de 28,5%¹⁵, contrastando com a prevalência de 5-7% de pacientes cirróticos no estudo de Manns et al⁵ (2001), e de 12% de pacientes cirróticos/fibrose avançada no ensaio clínico conduzido por Fried et al⁴ (2002), ambos estudos controlados fase III. No presente estudo, a prevalência de pacientes cirróticos foi de 22,1% e quando agrupados os pacientes com cirrose e fibrose avançada chega-se a taxa de 37,5% da amostra, superior àquela encontrada no estudo de vida real PROPHEYS conduzido por Marcellin et al¹⁵ (2012). Mesmo em estudos conduzidos recentemente com DAAs, esse

viés de seleção é marcante¹³⁸ e com certeza essas características contribuem para melhores desfechos em termos de RVS.

Contudo, alguns pesquisadores advogam que, na comparação com estudos controlados, as taxas de RVS dos estudos de vida real são relativamente altas ao se considerar esse contexto clínico mais complexo^{12,15}. Essas taxas de sucesso terapêutico relativamente altas, que também são encontradas em alguns estudos brasileiros (Figura 4) podem resultar, em parte, da melhor capacidade técnica e experiência dos centros de tratamento, já que a grande maioria dos estudos foi conduzida em centros de referência. Ainda, apesar de Bourlier et al⁹ (2012) encontrarem, na França, uma taxa de RVS similar entre pacientes atendidos em hospitais de referência (51%), hospitais comunitários (48%) e clínicas privadas (47%), houve uma tendência de que os pacientes tratados em centros de referência por profissionais mais experientes obtivessem maior taxa de RVS no universo de pacientes com genótipos 2 e 3 e falha prévia de tratamento⁹. Segundo Marcellin et al¹⁵ (2012), a alta taxa de RVS nos grupos controle que utilizam Peg-IFN/RBV nos ensaios clínicos com DAAs publicados recentemente^{139,140} sugere que existiu essa curva de aprendizado no decorrer dos anos em que a terapia com Peg-IFN/RBV era o padrão ouro.

Como já descrito na Revisão Bibliográfica dessa Dissertação, pode-se perceber que a taxa de RVS é bastante variável entre os estudos de vida real (Tabelas 2 e 3). Essa variação provavelmente está relacionada (1) à realidade local dos centros de tratamento, (2) com a complexidade do serviço (centros secundários versus centros terciários), (3) com o momento histórico e a evolução dos protocolos clínicos de recomendações terapêuticas para o tratamento com Peg-IFN e RBV ao longo dos anos 2000, (4) além da variação de prevalência de variáveis associadas independentemente à taxa de RVS.

O estudo de Muller et al¹² (2012) demonstrou as melhores taxas de RVS entre os estudos de vida real com maior número de sujeitos analisados (acima de 400 pacientes), sendo de 55% para o Genótipo 1 e de 82% e 72% para os Genótipos 2 e 3, respectivamente. Além de ter sido realizado em um centro único, o que pode refletir uma realidade local e interferir na generalização do resultado, os pacientes daquela amostra apresentavam, quando comparados ao nosso estudo, além de menor média de idade e maior adesão ao uso de dose de RBV de acordo com o peso, uma menor prevalência de redução de dose dos medicamentos por evento adverso (7,4% versus 17,9%) e de pacientes cirróticos (13% versus 22,1%).

O alto número de cirróticos no presente estudo pode ser explicado. Existem evidências de que a frequência de cirróticos aumenta quanto maior a complexidade do serviço (por isso é mais comum em centros terciários), e pode chegar a 40% dos pacientes com escore Metavir F3 e F4 nesses centros, como no estudo de Bourlière et al⁹ (2012).

Entre os estudos brasileiros, a taxa de RVS também foi bastante variável e alguns fatores pontuais podem justificar essa discrepância. Os estudos de Azevedo et al¹⁷ (2012), Gonçalves et al¹⁸ (2010) e Parise et al⁸⁹ (2006), mostraram taxas de RVS relativamente baixas, para os genótipos 1 (22% a 28%) e não-1 (38% a 53%). Contudo, é preciso salientar que no estudo de Azevedo et al¹⁷ (2012) 34% dos pacientes receberam tratamento com IFN convencional, o que limita a possibilidade de comparação com os demais estudos, nos quais houve uso exclusivo do Peg-IFN. Já no estudo de Gonçalves et al¹⁸ (2010) a taxa global de RVS para os genótipos 1 e 3 foram relativas a pacientes não respondedores em tratamento prévio, o que, como discutiremos mais a frente, tanto em nosso estudo quanto em estudos internacionais^{141,142} foi um fator relacionado à menores taxas de RVS. O estudo de Parise et al⁸⁹ (2006) também foi composto exclusivamente por

pacientes cujo tratamento prévio já havia falhado (recidivantes e não respondedores). Assim como em nosso estudo, em outros maiores a prevalência de RVS em não respondedores do genótipo 3 não foi além de 55%^{141,142}.

A dose de RBV usada pode ter contribuído para uma menor taxa geral de RVS do presente estudo quando comparado aos grandes estudos de vida real conduzidos no exterior. No estudo de Bourlière et al⁹ (2012), a dose de RBV variou entre 800mg e 1200mg em 92% da amostra e somente 4% dos pacientes utilizaram uma dose de RBV menor ou igual a 600mg⁹. No presente estudo, 39,7% dos pacientes não receberam a dose inicial preconizada de RBV e em 58,7% dos pacientes do genótipo 1 houve redução da dose de RBV por evento adverso para menos de 15mg/kg/dia. Ainda, o uso de dose de RBV < 13mg/Kg/dia por mais de 2 semanas em pacientes do genótipo 1 foi observado em 24,6% dos pacientes. Já em pacientes dos genótipos 2 e 3, o uso de dose de RBV < 800mg/dia por mais de 2 semanas ocorreu em 17,4%. No Brasil, a apresentação farmacêutica dos comprimidos de RBV é de 250mg o que justifica em parte a utilização de subdose para alguns pacientes.

A análise conduzida por Manns et al⁵ (2001) demonstrou que a dose de RBV está independentemente associada à RVS. No mesmo estudo, pacientes com menor peso corporal apresentaram uma melhor taxa de RVS, fato que também foi observado por Fried et al⁴ (2002). Quando se controlou peso corporal com dose de RBV na análise multivariada, a relação entre menor peso e RVS não se mostrou positiva⁵. Manns et al⁵ (2001) argumentaram que pacientes de menor peso atingiriam mais facilmente uma dose de RBV por Kg adequada. Em nossa amostra, 53% dos pacientes apresentou peso corporal acima de 70Kg, o que somado ao uso de doses mais baixas de RBV pode resultar em doses não ideais do medicamento. Essas doses menores de RBV podem ter base na

mudança de recomendação de dose ideal nos protocolos de tratamento no decorrer dos anos em que o estudo foi realizado. Ainda com relação à influência do peso sobre a RVS, o Índice de Massa Corporal (IMC) está independentemente relacionado à RVS, porém, por ser uma medida mais fidedigna de risco à saúde, essa variável pode representar a existência de outros fatores de pior resposta ao tratamento ou pior evolução da doença^{143,144} (como presença de comorbidades clínicas).

Uma forma mais aprofundada de análise dessa discrepância de taxas de RVS entre diferentes estudos de vida real pode ser feita a partir da análise dos fatores comprovadamente associados à RVS de forma independente, obtidos através de análises estatísticas multivariadas em estudos com Peg-IFN e RBV. Na revisão bibliográfica, a Tabela 4 lista essas variáveis de acordo com grandes estudos de registro^{4,5} e de vida real^{9-13,15,17,89,145} disponíveis na literatura.

Nossa casuística se caracterizou por apresentar grande quantidade de pacientes: (1) acima dos 40 anos de idade (81,4%); (2) com peso corporal acima de 70Kg (53%); (3) portadores de cirrose (22,1%); e (4) com modificação de doses de medicamentos no curso do tratamento (55,4%). Todas essas variáveis têm sido associadas a pior resposta terapêutica e é possível que a somatória desses diferentes fatores possa ter contribuído para as baixas taxas de RVS observadas em nosso estudo.

No presente estudo, a diferença entre as taxas de RVS de pacientes abaixo e acima dos 50 anos de idade foi de 5 pontos percentuais (44,3% Vs 39,2%), e essa variável não entrou na análise multivariada pois não mostrou associação estatística forte o suficiente na análise univariada ($p=0,281$). Como visualizado na Tabela 4, existem pelo menos 7 grandes estudos que demonstraram que pacientes mais jovens parecem obter melhores respostas ao tratamento^{4,5,9-12,15}. Provavelmente essa associação não foi validada no

presente estudo pois houve uma maior homogeneidade da amostra com relação à idade (81,4% dos pacientes possuíam mais de 40 anos no início do tratamento) e, conseqüentemente, o número de pacientes mais jovens foi pequeno e insuficiente para obter um poder estatístico a fim de demonstrar tal associação.

Em nosso estudo a ausência de tratamento prévio esteve independentemente associada à RVS quando efetuada a análise multivariada. Essa observação já havia sido descrita anteriormente por outros autores⁹. Cabe ressaltar que 39,7% dos pacientes já haviam realizado tratamento prévio (recidivantes e não-respondedores) e que as taxas de RVS em pacientes virgens de tratamento são maiores do que aquelas apresentadas por pacientes já submetidos ao tratamento da hepatite C crônica⁹. Essa diferença foi validada internamente em nosso estudo.

Dois grandes estudos internacionais^{141,142} avaliaram o resultado do tratamento com Peg-IFN/RBV em pacientes com falha no tratamento prévio e com fibrose avançada (escore Metavir 2, 3 e 4). No estudo de Poynard et al¹⁴¹ (2009), os pacientes recidivantes ao tratamento prévio obtiveram uma taxa de RVS de 32% para o genótipo 1, e de 67% para genótipos 2/3 agrupados¹⁴¹. Já os pacientes não-respondedores ao tratamento prévio obtiveram uma taxa de RVS de 13% para o genótipo 1, e de 49% para genótipos 2/3 agrupados¹⁴¹. No estudo de Shiffman et al¹⁴² (2004) cuja amostra era formada predominantemente por pacientes com HCV do genótipo 1 (89%), a taxa de RVS foi de 18% em pacientes não respondedores.

O achado de que os genótipos não 1 predizem RVS foi confirmada em nosso estudo e é amparada por diversos estudos internacionais^{4,5,9,12}.

No presente estudo, as taxas de RVS para não respondedores do genótipo 1 (24,1%), recidivantes do genótipo 1 (42,15%), não respondedores do genótipo 3 (54,8%) e

recidivantes do genótipo 3 (71,4%) foram altas se comparadas com os dois ensaios clínicos citados acima. Porém, é necessária cautela nessa comparação uma vez que a amostra de pacientes com falha de tratamento prévio (não respondedores, N=137; recidivantes, N=35) foi pequena, o que dificulta uma maior precisão estatística na estimativa das taxas de RVS nessas duas subpopulações.

Estudos prévios também demonstraram que a esteatose hepática é um preditor independente de RVS em pacientes com infecção pelo HCV^{146,147} e de recidiva em pacientes com HCV genótipo 3¹⁴⁸. Negro e Clément¹⁴³ (2009) descreveram a correlação da esteatose com a resistência insulínica, mas a ocorrência deste último não foi verificada de forma sistemática em nosso estudo. A esteatose hepática, a obesidade e a resistência insulínica podem influenciar a resposta da terapia baseada em IFN por influência na sinalização de citocinas e hormônios viscerais^{149,150}. O fato de praticamente metade da amostra apresentar algum grau de esteatose (46,9%) e com maior frequência de graus leves é compatível com a literatura internacional^{146,147},

Com relação aos eventos adversos e causas de interrupção do tratamento, as alterações hematológicas (anemia e plaquetopenia) foram as principais causas de redução de dose dos medicamentos no presente estudo e este achado é compatível com a literatura internacional. No estudo de Marcellin et al¹⁵ (2012), 11,9% modificaram dose de Peg-IFN por evento adverso ou alterações laboratoriais, sendo neutropenia (6,9%) e trombocitopenia (3,1%) as causas mais frequentes¹⁵. Já a dose de RBV foi modificada devido ocorrência de anemia em 14,4% dos pacientes¹⁵. Nesse mesmo estudo, as taxas de modificação de dose ou descontinuação por evento adverso não foi marcadamente diferente entre pacientes com ou sem fibrose avançada/cirrose, mas a trombocitopenia causou mais modificações de dose e interrupção do tratamento do Peg-IFN em pacientes

com fibrose em ponte/cirrose¹⁵. No estudo de Muller et al¹² (2012) houve redução de dose por evento adverso em 7,4% dos pacientes e os mais comuns foram piora de sintomas psiquiátricos e citopenias¹². Muller et al¹² (2012) observaram que os eventos adversos severos (que resultaram em cessação do tratamento, hospitalização ou morte) foram predominantemente psiquiátricos (36%), hematológicos (28%) e dermatológicos (17%). Ainda, os autores relatam que 11 (3%) pacientes precisaram de internação devido eventos adversos e que 45% dos motivos de internação foram psiquiátricos¹².

A interrupção precoce do tratamento por evento adverso variou entre 6% e 18% em estudos internacionais^{9,10,12,15,88}. Nos estudos nacionais houve uma variação similar, entre 6,7% e 13%^{17-19,90}. A maior taxa de interrupção precoce de tratamento foi encontrada justamente no presente estudo (79/440; 17,9%).

Enquanto alguns estudos, como o de Marcellin et al¹⁵ (2012), relatam taxas de 1% a 2% de pacientes com transtorno psiquiátrico entre os que suspenderam o tratamento, no estudo de Muller et al¹² (2012), as maiores causas de suspensão de tratamento foram psiquiátricas, seguidas pelas causas hematológicas. O mesmo ocorreu no presente estudo, uma vez que complicações psiquiátricas e anemia foram as principais causas de interrupção precoce do tratamento. É possível que a diferença entre os estudos nas taxas de alterações psiquiátricas no decorrer do tratamento ocorra simplesmente pelas características regionais de cada população. Mas não se pode excluir a possibilidade de haver uma diferença importante na padronização da coleta de dados referentes aos transtornos psiquiátricos. Por exemplo, no estudo de Muller et al¹² (2012) havia uma equipe de profissionais de enfermagem cuja função era a de realizar uma busca ativa e disponibilizar um contato rápido com a equipe a fim de dirimir possíveis dúvidas e resolver possíveis dificuldades¹². Esse tipo de abordagem parece ser importante nesse

contexto, já que a identificação precoce de transtornos psiquiátricos e o suporte da equipe aos possíveis eventos adversos podem resultar numa menor taxa de suspensão do tratamento¹⁵¹.

A mensuração da influência de co-morbidades psiquiátricas e do consumo de álcool não foi realizada no presente estudo, uma vez que essas variáveis não foram reportadas de forma sistemática nos prontuários médicos. É possível que o etilismo aumente a chance de descontinuação do tratamento¹⁵², contudo alguns estudos demonstraram que o passado de uso de álcool não influencia a resposta ao final do tratamento ou a taxa de RVS^{152,153}. O estudo de vida real de Bourlière et al⁹ (2012) não encontrou associação entre RVS e histórico de uso de álcool ou antecedente de depressão⁹. Contudo, o uso profilático de antidepressivos no início do tratamento aumentou significativamente a taxa de RVS na análise univariada, talvez pelo menor risco de descontinuação da terapia⁹.

Essa busca ativa de possíveis eventos adversos poderia ainda influenciar a aderência ao protocolo de tratamento¹². É importante mencionar que a percepção sobre o impacto dos eventos adversos pode ser muito variável entre médicos e pacientes. Assim, a aderência ao tratamento e o impacto dos eventos adversos pode muitas vezes ser subestimada pelos médicos⁹. No estudo de Bourlière et al⁹ (2012), os autores realizaram uma comparação da percepção do impacto dos eventos adversos entre médicos e pacientes. Enquanto 77% dos pacientes relataram que os efeitos adversos eram desagradáveis (*bothersome*) ou muito desagradáveis (*very bothersome*) no 3º mês de tratamento, na percepção dos médicos essa taxa foi de 59%. Ao final do tratamento, 82% dos pacientes tinham essa percepção contrastando com a taxa de 66% dessa percepção entre os médicos. Ainda, o relato de perda de dose de Peg-IFN ou RBV ao final do tratamento foi de 7% e 22%, respectivamente⁹. A perda de dose deve ter sido menos

frequente no uso do Peg-IFN pois sua dose é supervisionada, enquanto que a tomada de RBV é oral.

As principais limitações do presente estudo estão relacionadas especialmente às características intrínsecas dos estudos observacionais e ao caráter retrospectivo do delineamento. O viés de registro é um componente importante dessas limitações uma vez que a ausência da coleta de dados através de um protocolo rígido e desenvolvido com foco na pesquisa resulta na ausência de relato de variáveis importantes que poderiam ser incluídas na análise de preditores de resposta ao tratamento (p.ex. uso de álcool, IMC, resistência insulínica, IL-28B, carga viral no início do tratamento). Ainda, o estudo percorreu a avaliação de um período de quase 4 anos e no decorrer desses o tratamento com Peg-IFN/RBV e, principalmente, as variáveis contempladas por protocolos clínicos foram passíveis de mudança. Portanto, algumas variáveis que não possuíam valor clínico no início do período de estudo, foram sendo incorporadas e valorizadas pelos protocolos ao longo dos anos. Daí a falta de alguns dados, como a carga viral pré tratamento e o genótipo IL28B, que nos últimos anos mostrou-se um fator preditor de RVS para o genótipo 1¹⁵⁴.

Apesar de o resultado do estudo ter sido apresentado em seu valor absoluto, é preciso salientar que a taxa de resposta obtida reflete um período longo de tempo e a influência da passagem dos anos, com aumento da experiência das equipes de tratamento e o aperfeiçoamento dos protocolos de tratamento não pode ser excluída como um possível fator determinante de melhores taxas de resposta.

A dose e a duração do tratamento ficaram a cargo de cada um dos médicos e não se pode excluir a possibilidade de variações individuais dos regimes de tratamento, fato inerente aos estudos de vida real. Mas é preciso salientar que o tratamento de todos os

pacientes foi guiado pelos protocolos clínicos do Ministério da Saúde brasileiro, o que de certa forma homogeneiza o acompanhamento entre todos os pacientes da pesquisa.

Apesar de ser um estudo de vida real, deve-se ter algum cuidado na generalização dos dados obtidos no presente trabalho. Esses resultados refletem a realidade de um único centro terciário de tratamento de paciente com hepatite C crônica. Existem estudos de vida real multicêntricos brasileiros, porém até onde pudemos verificar, o presente estudo é o maior em termos de amostra e com análise estatística multivariada similar aos grandes estudos internacionais. Ainda, é provável que este estudo reflita a realidade de outros centros terciários brasileiros já que o treinamento e as diretrizes que guiam o tratamento da hepatite C crônica no Brasil estão bastante disseminados no país.

A taxa de abandono e perda de seguimento em estudos de vida real pode ser alta, variando de 4,5% a 12,7% segundo algumas publicações^{12,15,19,89}. Em certos casos^{12,20} foi utilizada a análise por protocolo para descrever os resultados de vida real, o que pode superestimar suas taxas de resposta. No presente estudo, foi optado pela análise por intenção de tratamento (*intention-to-treat*) e a taxa de perda de seguimento foi baixa (3,2%), sendo até mais próximo das taxas de perda de seguimento de ensaios clínicos controlados⁴.

O número relativamente elevado de eventos adversos, especialmente de desordens psiquiátricas, deve chamar a atenção para a melhor estruturação do cuidado ao paciente submetido ao tratamento com Peg-IFN e RBV. Argumenta-se que um centro de tratamento composto por uma equipe experiente e com suporte, por exemplo, de uma equipe integrada de médicos e outros profissionais capaz de (1) solucionar dúvidas do dia a dia de forma rápida e de (2) promover ações educativas, pode ser importante na adesão dos pacientes a esse tratamento¹².

A taxa de interrupção precoce do tratamento por evento adverso neste estudo foi uma das maiores encontradas na literatura e os possíveis motivos para isso devem ser ativamente procurados. Alguns desses fatores, como desordens psiquiátricas prévias e uso de álcool, podem ser foco de intervenções específicas dentro de um contexto multidisciplinar de cuidado.

De forma geral, consideramos os resultados do tratamento da hepatite C crônica em nosso centro satisfatórios. Apesar da taxa de RVS ter se mostrado relativamente baixa quando comparada a estudos controlados e alguns de vida real do exterior, a maior frequência de pacientes com fibrose avançada e cirrose hepática, maior media de idade e aspectos do tratamento como uso de baixas doses de RBV podem ter influenciado esse resultado. É importante também ressaltar que optamos pela análise por intenção de tratamento (*intention-to-treat*), que em nossa opinião revela resultados mais próximos da realidade. Outros autores optam pela *análise por protocolo* para descrever os resultados de vida real, o que pode superestimar as taxas de resposta observadas^{12,20}.

Em resumo, a taxa global de RVS observada em nosso centro, nesse estudo de vida real, foi de 41,4% . A obtenção de RVS esteve associada à presença dos genótipos 2 ou 3, ausência de esteatose e de tratamento prévio, em análise multivariada. Citopenias, distúrbios psiquiátricos e não adesão ao tratamento foram as causas mais frequentes de interrupção temporária ou definitiva do tratamento.

Acreditamos que os dados gerados por nosso estudo sejam importantes pois validam resultados relativos à efetividade e segurança da modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento da hepatite C em nosso país nos últimos 15 anos. Acreditamos também que os dados aqui apresentados, principalmente relacionados aos eventos adversos e barreiras a esse tipo de tratamento, possam orientar a melhor utilização desse recurso terapêutico naquelas localidades onde as novas modalidades terapêuticas não sejam

disponíveis.

A partir de dezembro de 2015, uma nova era terapêutica inicia-se no Brasil. Esperamos uma gradual e contínua incorporação de novos medicamentos no arsenal terapêutico dessa doença. Em futuro próximo, outros estudos metodologicamente similares a este deverão ser conduzidos para a avaliação da incorporação dessas novas tecnologias. A descrição sistematizada de dados clínicos, laboratoriais, anátomo-patológicos e eventos adversos nessa nova era serão cruciais para uma análise pormenorizada da efetividade dos novos tratamentos e comparação com as antigas tecnologias, como a descrita em nosso estudo.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1- Em nossa série de casos, a taxa global de sucesso terapêutico (RVS) do tratamento para infecção pelo HCV foi de 41,4% (IC95%: 36,7 – 46,1), sendo de 33,5% (104/310), 53,8% (7/13) e 60,5% (69/114) em pacientes com genótipos 1, 2 e 3, respectivamente. Números estes semelhantes àqueles encontrados em outros estudos de vida real internacionais.

2- Após análise multivariada identificou-se que a RVS esteve positiva e independentemente associada à: (1) presença dos genótipos 2 ou 3; (2) ausência de esteatose; e, (3) ausência de tratamento prévio.

3- Em concordância com a literatura, anemia e plaquetopenia foram as principais causas de redução de dose dos medicamentos no presente estudo.

4- Também em concordância com a literatura desordens psiquiátricas, citopenias e intolerância à medicação foram as principais causas de interrupção precoce do tratamento.

.

8 ANEXOS

ANEXO I

**“Efetividade de interferon peguilado e ribavirina no tratamento da hepatite C
crônica em pacientes atendidos em um centro universitário no Estado de São
Paulo”**

Codificação 1=sim 2=não 3=ignorado NA=não se aplica

Ambulatório: () MI () Gastroenterologia

1 - Identificação

Registro: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: () M () F Peso: _____ Kg

2 – Exposição ao HCV

Parenteral: () Sim () Não

() Drogas endovenosas

() Transfusão sanguínea antes de 1993. Ano _____

() Seringas ou agulhas não descartáveis

() Compartilhamento de material de tatuagem

() Ignorado

() Outro _____ Ano _____

3 – Variáveis clínicas

Síndrome metabólica: () Sim - Presença de 3 dos 5 critérios a seguir () Não

() Triglicerídeo sérico acima de 150 mg/dL ou uso de medicamento para controle dos níveis de triglicerídeo

() HDL-colesterol sérico inferior a 40 mg/dL para homens ou a 50 mg/dL para mulheres ou uso de medicamento para HDL baixo

() Pressão arterial > 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão arterial

() Glicemia plasmática > 110 mg/dL ou uso de hipoglicemiante

() IMC > 28,8 Kg/m² para homens e mulheres

Último ALT pré Peg-IFN: _____ valor de ref _____ Data: ____/____/____

4 - HCV

Genótipo _____

Tem PCR VHC quantitativo pré Peg-IFN: () Sim () Não

Valor _____ Unidade ____ Log: _____

5 – Variáveis anátomo-patológicas

Última biópsia hepática pré Peg-IFN: Data: ____/____/____

Metavir : Fibrose: F () Atividade inflamatória : Δ ()

SBP: Alteração Arquitetural () Atividade Portal ()

Peri-portal () Parenquimatosa/lobular ()

Esteatose: () Sim () Não Grau: _____

Siderose: () Sim () Não Grau: _____

Evidência não invasiva de cirrose hepática: () Sim () Não

Qual evidência: () varizes esofágicas () ecotextura hepática heterogênea

() plaquetopenia

6 - Tratamento do VHC

Prévio:

Tratamento prévio com Interferon convencional: () Sim () Não

Tipo da resposta obtida: () Não respondedor () Recidivante () Ignorado

Atual:

() Peg-IFN alfa 2b (PegIntron) () Peg-IFN alfa 2a (Pegasys) Início: ____/____/____

Dose por Kg: _____ () Ignorado

Ribavirina: Dose: _____ mg/dia () Ignorado

Evento que levou à redução de dose ou interrupção do tratamento do HCV por período superior a 2 semanas: () Sim () Não

Peg-IFN: () Redução de dose () Interrupção Tempo: ____ semanas

RBV: () Redução de dose () Interrupção Tempo: ____ semanas

Motivo:

Não adesão ()

Complicação psiquiátrica ()

Descompensação hepática ()

Intolerância à medicação ()

Tireoideopatia ()

Anemia ()

Neutropenia/leucopenia ()

Plaquetopenia ()

Uso incorreto da medicação ()

Medicação indisponível ()

Outro () Qual: _____

Uso de Filgrastima: () Sim () Não Tempo estimado: ____ semanas

Uso de Eriropoetina: () Sim () Não Tempo estimado: ____ semanas

Houve Interrupção precoce do Tratamento do VHC: () Sim () Não

Motivo:

Não adesão ()

Complicação psiquiátrica ()

Descompensação hepática ()

Intolerância a medicação ()

Tireoideopatia ()

Anemia ()

Neutropenia/leucopenia ()

Plaquetopenia ()

Uso incorreto da medicação ()

Medicação indisponível ()

Perda de seguimento ()

Outro () Qual: _____

Cinética viral

PCR na semana 12: () Positivo queda $> 2\log$ () Positivo queda $< 2\log$
() Negativo () Ignorado Data: ____/____/____

PCR na semana 24: () Positivo () Negativo () Ignorado
Data: ____/____/____

PCR na semana 48: () Positivo () Negativo () Ignorado () NA
Data: ____/____/____

PCR na semana 72: () Positivo () Negativo () Ignorado () NA
Data: ____/____/____

PCR ao final do tratamento: () Positivo () Negativo () Ignorado
Data: ____/____/____

PCR após 6 meses da interrupção do tratamento: () Positivo () Negativo

() Ignorado Data: ____/____/____

7 – Avaliação de efetividade

- () Resposta virológica sustentada
- () Recidivante
- () Escape viral
- () Não respondedor

ANEXO II

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

Nº Protocolo: 0749/11

Título: "Avaliação Da Resposta Viroológica Sustentada Em Pacientes Com Hepatite C Tratados Com Interferon Peguilado E Ribavirina Em Um Serviço De Referência Da Cidade De São Paulo".

Pesquisador Responsável: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa

Pesquisador Executante: Aline Vitali Grando

Finalidade Acadêmica: Aprimoramento

Departamento: Moléstias Infecciosas E Parasitárias

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 19/10/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 21 de Outubro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1 Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 553–62.
- 2 who.int [Internet]. Genebra: World Health Organization; c2016 [atualizado em 01 de julho de 2015; citado em 29 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- 3 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. 2014. *J Hepatol*. 2014; 61: 373–95.
- 4 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975–82.
- 5 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 958–65.
- 6 Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. 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; 40: 993–99.
- 7 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. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
- 8 World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Genebra: WHO; 2014.

-
- 9 Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky J-M, et al. 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: 101–10.
 - 10 Heo N-Y, Lim Y-S, Lee HC, Lee YS, Kim KM, Byun KS, et al. High effectiveness of peginterferon alfa-2a plus ribavirin therapy in Korean patients with chronic hepatitis C in clinical practice. *Clin Mol Hepatol.* 2013; 19: 60–69.
 - 11 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; 16: e597–602.
 - 12 Muller K, Rodgers A, Wundke R, Waddell V, Altus R, Gordon DL, et al. Single centre experience with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C: looking back before moving forward. *Intern Med J.* 2012; 42: 765–72.
 - 13 Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Carman B, et al. 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; 24: 646–55.
 - 14 Aravena E, Pinto A, Roblero JP, González Z M, Iturriaga H. Resultados del tratamiento de la hepatitis crónica por virus C en un hospital público, en Chile. *Rev Médica Chile.* 2012; 140: 1529–34.
 - 15 Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatol Baltim Md.* 2012; 56: 2039–50.
 - 16 de Almeida PRL, de Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, et al. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56: 223–26.

- 17 Azevedo FKSF de, Azevedo CCSF de, Souto FJD. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107: 217–23.
- 18 Gonçalves FL, Moma CA, Vigani AG, Angerami AFCF, Gonçalves ESL, Tozzo R, et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 212.
- 19 Gonçalves Jr FL, Vigani A, Gonçalves N, Barone AA, Araújo E, Focaccia R, et al. Weight-based combination therapy with peginterferon alpha-2b and ribavirin for naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis*. 2006; 10: 311–16.
- 20 Vigani AG, Pavan MH, Tozzo R, Gonçalves ESL, Feltrin A, Fais VC, et al. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in southeast Brazil. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 164.
- 21 Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon α -2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 552–59.
- 22 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.
- 23 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. *Hepatol Baltim Md*. 2013; 57: 1333–42.
- 24 Boletim Epidemiológico Hepatites Virais [Ministério da Saúde]. Brasília (DF); 2015.

- 25 Castro R, Perazzo H, Grinsztejn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. *Int J Hepatol*. 2015; 2015: 852968.
- 26 Shire NJ, Sherman KE. Epidemiology of Hepatitis C Virus: A Battle on New Frontiers. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44: 699–716.
- 27 El Khoury AC, Klimack WK, Wallace C, Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States: US economic burden of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012; 19: 153–60.
- 28 Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: S2.
- 29 Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014; 13 Suppl 2: s4–66.
- 30 Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MRA et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 60.
- 31 Dantas TO. *Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da Hepatite C e coinfeções com os vírus B e Delta no Estado do Acre, Amazônia ocidental brasileira* [tese]. Brasília: Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília; 2011.
- 32 Boletim Epidemiológico Hepatites Virais [Ministério da Saúde]. Brasília (DF); 2012.
- 33 Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 2436–41.
- 34 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.

- 35 de Vasconcelos RR, Tengan FM, Cavalleiro N de P, Ibrahim K, Pereira H, Barone AA. Factors associated with severe evolutive forms of chronic infection with hepatitis C virus. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39: 433–38.
- 36 Ciorlia LA de S, Zanetta DMT. Hepatitis C in health care professionals: prevalence and association with risk factors. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41: 229–35.
- 37 Cruz CRB, Shirassu MM, Martins WP. Comparison between hepatitis B and C epidemiological profiles at a public institution in São Paulo, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46: 225–29.
- 38 Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008; 48: 148–62.
- 39 Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gible J, et al. A 25-year study of the clinical and histologic outcomes of hepatitis C virus infection and its modes of transmission in a cohort of initially asymptomatic blood donors. *J Infect Dis*. 2012; 206: 654–61.
- 40 do Canto CLM, Segurado AC, Pannuti C, Cedenho A, Srougi M, Spaine D, et al. Detection of HIV and HCV RNA in semen from Brazilian coinfectd men using multiplex PCR before and after semen washing. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2006; 48: 201–6.
- 41 Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet*. 2000; 356: 42–3.
- 42 Manavi M, Watkins-Riedel T, Kucera E, Czerwenka K, Hofmann H. Evidence of hepatitis C virus in cervical smears. *J Infect*. 1999; 38: 60-1.
- 43 Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatol Baltim Md*. 2002; 36: S99–105.
- 44 Marongiu A, Hope VD, Parry JV, Ncube F. Male IDUs who have sex with men in England, Wales and Northern Ireland: are they at greater risk of bloodborne virus infection and harm than those who only have sex with women? *Sex Transm Infect*. 2012; 88: 456–61.

-
- 45 Ferreira CT, da Silveira TR. Viral Hepatitis: epidemiological and preventive aspects. *Rev Bras Epidemiol*. 2004; 7: 473–87.
 - 46 Marincovich B, Castilla J, Del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003; 79: 160–2.
 - 47 Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 855–59.
 - 48 Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatol Baltim Md*. 2010; 52: 1497–1505.
 - 49 Alexopoulou A. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus and its clinical significance. *Ann Gastroenterol*. 2001; 14(4): 261-72.
 - 50 Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol*. 1993; 74 (Pt 11): 2391-9.
 - 51 Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int*. 2012; 32: 339–45.
 - 52 Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatol Baltim Md*. 2014; 59: 318–27.
 - 53 Purdy MA, Forbi JC, Sue A, Layden JE, Switzer WM, Opare-Sem OK, et al. A re-evaluation of the origin of hepatitis C virus genotype 2 in West Africa. *J Gen Virol*. 2015; 96(8): 2157-64.

-
- 54 Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol Baltim Md*. 2015; 61: 77–87.
 - 55 Greene WK, Cheong MK, Ng V, Yap KW. Prevalence of hepatitis C virus sequence variants in South-East Asia. *J Gen Virol*. 1995; 76 (Pt 1): 211–15.
 - 56 McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 884–92.
 - 57 Chamberlain RW, Adams N, Saeed AA, Simmonds P, Elliott RM. Complete nucleotide sequence of a type 4 hepatitis C virus variant, the predominant genotype in the Middle East. *J Gen Virol*. 1997; 78 (Pt 6): 1341–7.
 - 58 Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38: 41–9.
 - 59 Sawada L, Pinheiro ACC, Locks D, Pimenta A do SC, Rezende PR, Crespo DM, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among different exposure categories in the State of Pará, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44: 8–12.
 - 60 Oliveira MLA, Bastos FI, Sabino RR, Paetzold U, Schreier E, Pauli G, et al. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32: 279–82.
 - 61 Perone C, Castillo D, Mendez D, Pereira GL, Carvalho N de O, Januário JN, et al. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41: 238–42.
 - 62 Cavalheiro N de P, Barone AA, Tengan FM. HCV serotypes in Brazilian patients. *Int J Infect Dis*. 2002; 6: 228–32.
 - 63 Alvarado-Mora MV, Moura IM, Botelho-Lima LS, Azevedo RS, Lopes E, Carrilho FJ, et al. Distribution and molecular characterization of hepatitis C virus (HCV)

- genotypes in patients with chronic infection from Pernambuco State, Brazil. *Virus Res.* 2012; 169: 8–12.
- 64 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: 300.
- 65 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.
- 66 Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 296–305.
- 67 Bochud P-Y, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour J-F, Müllhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009; 51: 655–66.
- 68 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; 40: 863–79.
- 69 Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* 2002; 36: S35–46.
- 70 Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26: 401–12.
- 71 Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trépo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int.* 2007; 27: 335–9.
- 72 Suruki R, Hayashi K, Kusumoto K, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, et al. Alanine aminotransferase level as a predictor of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma incidence in a community-based population in Japan. *Int J Cancer.* 2006; 119: 192–5.

-
- 73 Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 Suppl 5: S165–73.
 - 74 Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 871401.
 - 75 Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 12896–953.
 - 76 Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1736–60.
 - 77 Pawlotsky J-M, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology.* 2007; 132: 1979–98.
 - 78 Rong L, Perelson AS. Treatment of hepatitis C virus infection with interferon and small molecule direct antivirals: viral kinetics and modeling. *Crit Rev Immunol.* 2010; 30: 131–48.
 - 79 Schaefer EAK, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1340–50.
 - 80 Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90: 10583–87.
 - 81 Cheinquer N, Cheinquer H, Wolff FH, Coelho-Borges S. Effect of sustained virologic response on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV cirrhosis. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14: 457–61.
 - 82 Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut.* 2004; 53: 1504–8.

-
- 83 Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination Interventions to Prevent HCV Transmission Among People Who Inject Drugs: Modeling the Impact of Antiviral Treatment, Needle and Syringe Programs, and Opiate Substitution Therapy. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: S39–S45.
- 84 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. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011.
- 85 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; 58: 1516.
- 86 Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giuly N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010; 52: 652–7.
- 87 Morgan TR, Ghany MG, Kim H-Y, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010; 52: 833–44.
- 88 Mauss S, Berger F, Vogel M, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Rockstroh JK, et al. Treatment results of chronic hepatitis C genotype 5 and 6 infections in Germany. *Z Für Gastroenterol*. 2012; 50: 441–4.
- 89 Parise E, Cheinquer H, Crespo D, Meirelles A, Martinelli A, Sette H et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. *Braz J Infect Dis*. 2006; 10: 11–16.
- 90 Silva GF, Polônio RJ, Pardini MIMC, Corvino SM, Henriques RMS, Peres MN, et al. Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c virus genotype 1: are nonresponders and relapsers different populations? *Braz J Infect Dis*. 2007; 11: 554–60.

- 91 Hanouneh IA, Feldstein AE, Lopez R, Yerian L, Pillai A, Zein CO, et al. Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008; 6: 584–9.
- 92 Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 8963–73.
- 93 Adeyemi OM. Hepatitis C in HIV-positive patients--treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 75–87.
- 94 Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatol Baltim Md.* 2008; 48: 1753–60.
- 95 Torres-Puente M, Cuevas JM, Jiménez-Hernández N, Bracho MA, García-Robles I, Wrobel B et al. Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response. *J Viral Hepat.* 2008; 15: 188–99.
- 96 Garcia TJ, Lara PHS, Morimoto TP, Higasiaraguti M, Perejão AM, Ayub MA. Side effects of the hepatitis C treatment at the ABC application center. *Rev Assoc Médica Bras.* 2012; 58: 543–9.
- 97 Melo LO de R, Monteiro DLM, Rodrigues NCP. Factors associated with treatment interruption for Hepatitis C. *Rev Assoc Médica Bras.* 2014; 60: 29–34.
- 98 Sherman KE. Managing adverse effects and complications in completing treatment for hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med.* 2012; 20: 125–8.
- 99 Andrade LJ de O, Atta AM, D’Almeida Junior A, Paraná R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin--a review. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12: 144–8.
- 100 Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, et al. Hepatitis C treatment in ‘difficult-to-treat’ psychiatric patients with pegylated

- interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* Baltim Md. 2007; 46: 991–8.
- 101 Roomer R, Hansen BE, Janssen HLA, de Knecht RJ. Risk factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* Baltim Md. 2010; 52: 1225–31.
- 102 Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1347–55.
- 103 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1207–17.
- 104 Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1195–206.
- 105 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2405–16.
- 106 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2417–28.
- 107 American Association for the Study of Liver Diseases. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Alexandria (VA): AASLD; 2016.
- 108 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. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.

-
- 109 EAK, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1340–50.
 - 110 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015; 63: 199–236.
 - 111 Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut*. 2012; 61 Suppl 1: i36–46.
 - 112 Kiser JJ, Flexner C. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013; 53: 427–49.
 - 113 Dugum M, O’Shea R. Hepatitis C virus: here comes all-oral treatment. *Cleve Clin J Med*. 2014; 81: 159–72.
 - 114 Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 96–104.
 - 115 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 1–13.
 - 116 Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015; 373: 714–25.
 - 117 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 211–21.
 - 118 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014; 9956: 1756–65.

-
- 119 Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein DE, Rojter S, Schiff E, et al. A Phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1. In: Abstracts of The International Liver Congress 2015 - 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 22-26, 2015. Vienna, Austria. *J Hepatol*. 2015; 62(Suppl 2): S187-S931.
- 120 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1889–98.
- 121 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1594–1603.
- 122 Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1973–82.
- 123 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1878–87.
- 124 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1867–77.
- 125 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1993–2001.
- 126 Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With

- Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015; 149: 1462–70.
- 127 Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2015; 61: 769–75.
- 128 Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 686–98.
- 129 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatol Baltim Md*. 2015; 61: 1127–35.
- 130 Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, Dore GJ, Hezode C, Pianko S et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 3 and Advanced Liver Disease: A Randomized Phase III Study (ALLY-3+). *Hepatology*. In press 2016.
- 131 Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 2015; 62: 1040–6.
- 132 Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401–8.
- 133 Brandão AB de M, Fuchs SC, Silva MA dos A, Emer LF. Diagnosing hepatitis C in clinical practice: a literature review. *Rev Panam Salud Pública*. 2001; 9: 161–8.
- 134 Barros AJD, 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; 3: 21.

-
- 135 Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42: 992–8.
- 136 Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ*. 1998; 316: 989–91.
- 137 Lin DY, Wei LJ. The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *J Am Stat Assoc*. 1989; 84: 1074–8.
- 138 Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: is there a selection bias? *Hepatol Baltim Md*. 2012; 55: 30–8.
- 139 Hayashi N, Mobashery N, Izumi N. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. *J Gastroenterol*. 2015; 50: 238–48.
- 140 Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384: 403–13.
- 141 Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1618–28.
- 142 Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1015–23.
- 143 Negro F, Clément S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 681–8.
- 144 Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion*. 2011; 83: 124–33.

-
- 145 Gidding HF, Law MG, Amin J, Ostapowicz G, Weltman M, Macdonald GA, et al. Hepatitis C treatment outcomes in Australian clinics. *Med J Aust.* 2012; 196: 633–7.
 - 146 Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75–85.
 - 147 Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004; 40: 484–90.
 - 148 Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Ruggiero L, Adinolfi LE. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon- α -2a plus ribavirin and RVR. *J Viral Hepat.* 2012; 19: 346–52.
 - 149 Pazienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007; 45: 1164–71.
 - 150 Zografos TA, Liaskos C, Rigopoulou EI, Togousidis E, Makaritsis K, Germenis A, et al. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN- α treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 605–14.
 - 151 Pavlovic Z, Delic D, Maric NP, Vukovic O, Jasovic-Gasic M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatr Danub.* 2011; 23: 370–7.
 - 152 Chang A, Skole K, Gautam M, Schmutz J, Black M, Thomas R, et al. The impact of past alcohol use on treatment response rates in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 701–6.

- 153 Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1607–16.
- 154 Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 38–45.