Mariana Akemi Nabeshima

**Avaliação dos estudos clínicos intervencionais das Hepatites B
e C registrados no *ClinicalTrials.gov***

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientadora: Profa Dra Suzane Kioko Ono

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nabeshima, Mariana Akemi
Avaliação dos estudos clínicos intervencionais das
hepatites B e C registrados no ClinicalTrials.gov /
Mariana Akemi Nabeshima. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Hepatite B 2.Hepatite C 3.Vacinas
4.Tratamento farmacológico 5.Ensaio clínico 6.Estudo
clínico

USP/FM/DBD-332/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes da minha vida:

Aos meus pais por serem meu alicerce, exemplos de vida e que não existem palavras que expressem meu amor e minha gratidão por vocês.

Ao meu irmão Cleber, por me ensinar que não devemos desistir de nossos sonhos e que a paciência, persistência e resiliência é um treinamento diário para o sucesso.

Ao meu irmão Ricardo (*in memoriam*), que apesar de sua partida repentina, ter mostrado sua humildade e simplicidade de ver a vida durante esta jornada conosco.

Aos meus avós paternos (*in memoriam*), pela honra de terem me escolhido como neta nesta vida e que o amor deles sempre será incondicional.

E, ao meu companheiro Leandro Nunes dos Santos, que acreditou em mim em todos os momentos e não deixou que eu desistisse no meio do caminho.

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa se completa. Nada na vida é por acaso!

A cada pessoa que conhecemos, tem um propósito e, neste momento, é imprescindível o agradecimento à todos os que me rodeiam e que contribuíram com o meu crescimento pessoal, acadêmico e profissional.

Primeiramente, agradeço à Prof^a Dr^a Suzane Kioko Ono, por simplesmente ser uma das pessoas mais importantes nesta caminhada de Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São mais de sete anos de convivência e aceitou ser a minha mentora nesta empreitada. Obrigada pelas orientações, ensinamentos, companheirismo e, principalmente, amizade. Obrigada por não desistir de mim e incentivar a seguir em frente, me ajudando a amadurecer não somente como profissional, mas me tornando uma pessoa melhor.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pela oportunidade de trabalho e confiança na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas FMUSP e pelos sábios conselhos que levarei pelo resto de minha vida.

À todos meus colegas de trabalho que envolvem o Departamento de Gastroenterologia (Cirurgia, Transplante e Clínica), Centro de Pesquisa ICHC e a Divisão de Farmácia ICHC. Pelas colaborações do dia a dia, cumplicidade, alegrias e ensinamentos, que me ajudaram no amadurecimento profissional e pessoal. É uma honra e orgulho fazer parte desta Instituição e caminhar nesta história junto com todos vocês.

Aos amigos HCeanos: Claudia de Arruda, Carolina Santiago Aguilar, Julia Glória Lucatelli Pires, Fernanda Pereira de Campos, Vera Kim, Ramon Silva Bispo, Felipe Pereira de Sousa, Denise Rodrigues Ferreira, Larissa Akeme Nakano, Christiane Satie Kobayashi Omosako, Camila da Silva Ferreira, Patrícia Momoyo Yoshimura Zitelli, Karina Segatto, Livia Beraldo de Lima, Jessica Helena da Silva, Bianca Sanctis, Rodrigo Martins Abreu pela amizade, cumplicidade, desabafos, alegrias, comemorações e união. Amizade e respeito são à base de tudo!

Às minhas irmãs que papai do céu me presenteou: Natalia Alvarez Cerqueira, Luiza Melo Tegani, Sônia Valentim Bastos dos Santos, Luana Polli e suas famílias. A cada passo, conselho, superação, quedas, alegrias, sempre estiveram ao meu lado, me ajudando a crescer a cada dia. Não tenho palavras para descrever o meu carinho e respeito por cada um de vocês, mas somente dizer: OBRIGADA POR TUDO!

E, por fim, a toda a minha família paterna e materna que me ajudaram a superar todas as dificuldades da vida. Obrigada!

E assim, depois de muito esperar, num dia como outro qualquer, decidi triunfar.

Decidi não esperar as oportunidades e sim, eu mesmo buscá-las.

Decidi ver cada problema como uma oportunidade de encontrar uma solução.

Decidi ver cada deserto como uma possibilidade de encontrar um oásis.

Decidi ver cada noite como um mistério a resolver.

Decidi ver cada dia como uma nova oportunidade de ser feliz.

Naquele dia descobri que meu único rival não era mais que minhas próprias limitações e que enfrentá-las era a única e melhor forma de superá-las.

Naquele dia, descobri que eu não era o melhor e que talvez eu nunca tivesse sido.

Deixei de me importar com quem ganha ou perde.

Agora me importa simplesmente saber melhor o que fazer.

Aprendi que o difícil não é chegar lá em cima, e sim deixar de subir.

Aprendi que o melhor triunfo é poder chamar alguém de "*amigo*".

Descobri que o amor é mais que um simples estado de enamoramento:
"o amor é uma filosofia de vida".

Naquele dia, deixei de ser um reflexo dos meus escassos triunfos passados e passei a ser uma tênue luz no presente.

Aprendi que de nada serve ser luz se não iluminar o caminho dos demais.

Naquele dia, decidi trocar tantas coisas...

Naquele dia, aprendi que os sonhos existem para tornarem-se realidade.

E desde aquele dia já não durmo para descansar... simplesmente durmo para sonhar.

Walt Disney (1901 - 1966)

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	23
1.1 HEPATITE B.....	24
1.1.1 Estrutura viral.....	24
1.1.2 Ciclo de vida viral.....	25
1.1.3 Transmissão viral.....	26
1.1.4 Evolução Clínica	26
1.1.5 Genótipos	27
1.1.6 Epidemiologia	28
1.1.7 Vacinação	29
1.1.8 Tratamentos.....	30
1.1.8.1 Interferons (IFNs).....	30
1.1.8.2 Análogos de nucleos(t)ídeos	31
1.1.9 Recomendações dos <i>guidelines</i> mundiais em HBV	31
1.1.10 Desenvolvimento de novos alvos terapêuticos em HBV.....	33
1.2 HEPATITE C.....	34
1.2.1 Estrutura viral.....	34
1.2.2 Ciclo de vida viral.....	35
1.2.3 Transmissão viral.....	36
1.2.4 Evolução Clínica	36
1.2.5 Genótipos	37

1.2.6 Epidemiologia	38
1.2.7 Tratamentos.....	39
1.2.7.1 Antivirais de ação direta (DAAs).....	39
1.2.8 Recomendações dos <i>guidelines</i> mundiais no tratamento do HCV	40
1.2.9 Desenvolvimento de novos alvos terapêuticos/profiláticos em HCV	42
1.3 PESQUISA CLÍNICA	44
1.3.1 Fases da Pesquisa Clínica	44
1.3.2 Aspectos éticos em Pesquisa Clínica	45
1.3.2.1 Boas Práticas Clínicas.....	47
1.3.2.2 Documento das Américas.....	47
1.3.2.3 Brasil.....	47
1.3.3 Aspectos Regulatórios da Pesquisa Clínica	48
1.3.4 Plataforma <i>ClinicalTrials.gov</i>	50
2 OBJETIVOS.....	54
2.1 Geral.....	55
2.2 Específicos	55
3 MATERIAL E MÉTODO.....	56
3.1 Desenho do estudo.....	57
3.2 Critérios de Inclusão	57
3.3 Critérios de Exclusão.....	57
3.4 Método.....	57
3.4.1 Estratégia de busca de estudos clínicos elegíveis para Hepatite B e C na plataforma de dados <i>ClinicalTrials.gov</i>	57
3.4.2 Seleção dos estudos clínicos em Hepatite B e C e cadastramento no <i>Software RedCap</i>	58
3.4.3 Determinação dos grupos de tratamentos/drogas em Hepatite B e Hepatite C.....	60

3.4.4 Estratégia de busca de publicações resultantes de estudos de Hepatite B e C	61
3.4.5 Aspectos éticos.....	61
3.4.6 Análise estatística	61
3.4.7 Financiamento	62
4 RESULTADOS	63
4.1 Perfil dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	65
4.2 Número de estudos clínicos intervencionais por ano em Hepatite B e Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	72
4.3 Perfil de Genótipo dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/16).....	76
4.4 Tratamentos.....	77
4.4.1 Perfil dos grupos terapêuticos e profiláticos em Hepatite B e Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	77
4.4.2 Perfil de moléculas ativas/inativas dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e C identificados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	80
4.4.3 Cronologia das aprovações pelo FDA e EMA dos tratamentos/vacinas em Hepatite B e tratamentos em Hepatite C	81
4.5 Regiões de condução de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	84
4.6 Brasil.....	86
4.6.1 Perfil dos estudos clínicos intervencionais no Brasil em Hepatite B e Hepatite C no Brasil registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	86
4.6.2 Perfil dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C por região no Brasil, registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	89
4.7 Publicações	90
5 DISCUSSÃO.....	91
6 CONCLUSÃO	97
7 ANEXOS.....	100

7.1 Anexo A: Figura dos critérios de busca inicial de estudos clínicos em Hepatite B e Hepatite C - <i>advanced search</i> pelo <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	101
7.2 Anexo B: Imagem dos critérios de seleção para exportação dos estudos clínicos do <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016).....	102
7.3 Anexo C: Definição dos termos avaliados no <i>ClinicalTrials.gov</i>	103
7.4 Anexo D: Comitê de Ética em Pesquisa FMUSP - Aprovação inicial do estudo.....	109
7.5 Anexo E: Comitê de Ética FMUSP em Pesquisa - Aprovação de alteração de título e inclusão do grupo Hepatite B	110
7.6 Anexo F: Lista das moléculas ativas e inativas em Hepatite B dos estudos clínicos registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	111
8 REFERÊNCIAS	127

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

$\pm$	Mais ou menos
%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
APASL	<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AgHBc	Antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
AgHBe	Antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBe	Anticorpo do antígeno e do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo do antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas Clínicas
C	Capsídeo
cccDNA	Molécula de DNA circular covalentemente fechada (do inglês <i>covalently closed circular DNA</i>)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEPFMUSP	Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSV	Valores separados por vírgula (do inglês <i>comma Separated Values</i>)
DAAs	Antivirais de ação direta (do inglês <i>Direct acting antivirals</i>)
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DP	Desvio padrão
E1 / E2	Envelope 1 / Envelope 2
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDAAA	<i>Food and Drug Administration Amendments Act</i>
FDAMA	<i>Food and Drug Administration Modernization Act</i>
G	Genótipo
HBV	Vírus da hepatite B (do inglês <i>Hepatitis B virus</i>)
HBV-DNA	Carga viral do HBV
HCC	Carcinoma hepatocelular (do inglês <i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Vírus da hepatite C (do inglês <i>Hepatitis C virus</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>Human immunodeficiency virus</i>)
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journals Editors</i>
ID	Número NCT
IFNs	Interferons
IFN free	Interferon free
II	Intervalo Interquartil
IRES	Sítio interno para entrada ribossomal (do inglês <i>internal ribosome entry site</i>)
kb	kilobases
L	Maior (do inglês <i>Large</i>)
M	Médio (do inglês <i>Middle</i>)
mRNAs	RNA mensageiros
n	Frequência absoluta
nº	Número
NCT	Identificador do registro do estudo no <i>ClinicalTrials.gov</i>
nm	Nanômetro
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NS	Proteínas não estruturais
NUCs	Análogo de nucleos(t)ídeos
NTRs	Regiões não traduzidas (do inglês <i>non translated regions</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	<i>Open-reading frames</i>

p7	Proteína 7
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PEGIFN	Interferon Peguilado
Q1 - Q3	Quartil 1 - Quartil 3
RBV	Ribavirina
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RdRp	RNA polimerase RNA dependente
RLR	Receptor semelhante ao gene (do inglês <i>RIG-I like receptors</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês <i>ribonucleic acid</i>)
RVS	Resposta virológica sustentada
S	Menor (do inglês <i>Small</i>)
TLRs	Receptor <i>Toll-like</i> (do inglês <i>Toll-like receptors</i>)
UE	União Europeia
US	Estados Unidos (do inglês <i>United States</i>)
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VLPs	Partículas semelhantes ao vírus (do inglês <i>Virus-like particles</i>)
vs	Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura genômica do vírus da Hepatite B	24
Figura 2: Distribuição global dos genótipos do HBV	28
Figura 3: Coeficiente de mortalidade no Brasil por Hepatite B segundo região de residência e ano do óbito entre os anos 2006 a 2016	29
Figura 4: Estrutura genômica do vírus da Hepatite C	35
Figura 5: Distribuição global dos genótipos do HCV	38
Figura 6: Coeficiente de mortalidade por Hepatite C no Brasil, segundo região de residência e ano do óbito entre os anos 2000 a 2016	39
Figura 7: Dados referentes ao número total de estudos clínicos registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> desde 2000 (jul/18)	51
Figura 8: Distribuição mundial e fases de estudos clínicos segundo o <i>ClinicalTrials.gov</i> (jul/18)	52
Figura 9: Distribuição na América Latina e fases dos estudos clínicos segundo o <i>ClinicalTrials.gov</i> (jul/18)	53
Figura 10: Algoritmo de seleção dos Estudos Clínicos Intervencionais dos tratamentos em Hepatite B e C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	64
Figura 11: Número de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> por ano (fev/2016)	73
Figura 12: Número por ano de início e estimativa de término dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) de fase I registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> por ano (fev/2016)	74
Figura 13: Número por ano de início e estimativa de término dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) de fase IV registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> por ano (fev/2016)	75
Figura 14: Número de moléculas por classe de tratamento em Hepatite B e C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	80
Figura 15: Cronologia das aprovações do FDA e EMA para vacinas e tratamentos ativos/inativos em Hepatite B	82

Figura 16: Cronologia das aprovações do FDA e EMA para tratamentos ativos/inativos em Hepatite C	83
Figura 17: Mapa do número de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) conduzidos por continente registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	84
Figura 18: Numero de estudos clínicos em Hepatite B e Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> conduzidos por estado do Brasil (fev/2016).....	89
Figura 19: Número de publicações por ano em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/16)	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais sociedades de doenças do fígado global e primeira linha de tratamento disponível para Hepatite B.....	32
Tabela 2: Principais sociedades de doenças do fígado global e tratamentos disponíveis para Hepatite C.....	41
Tabela 3: Status do estudo, modelo de intervenção e desfecho dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	66
Tabela 4: Fases dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016).....	68
Tabela 5: Tipo de financiador dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016).....	69
Tabela 6: Média, mediana, desvio padrão, Intervalo Interquartil e estimativa de número de participantes da pesquisa por estudo clínico intervencional em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016).....	70
Tabela 7: Elegibilidade dos participantes da pesquisa e grupos etários dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016).....	71
Tabela 8: Número de estudos clínicos intervencionais por genótipo em Hepatite C registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016)	76
Tabela 9: Grupos terapêuticos e profiláticos dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1094 estudos) registrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> (fev/2016).....	78

Tabela 10: Ranking de número de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) mais desenvolvidos/em desenvolvimento em cada país (fev/2016) 85

Tabela 11: Recrutamento, proposta primária, desfecho, alocação e modelo de intervenção dos estudos clínicos intervencionais no Brasil em Hepatite B (n=12 estudos) e Hepatite C (n=26 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov*..... 87

Tabela 12: Fases dos estudo, tipo de financiador, sexo, voluntários e grupos etários dos estudos clínicos intervencionais no Brasil em Hepatite B (n=12 estudos) e Hepatite C (n=26 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov*..... 88

Tabela 13: Comparação das publicações de doenças pulmonares, nefrologia, cardiovascular, doenças mentais e oncologia 92

Tabela 14: Comparação das fases de pesquisa clínica em publicações de doenças pulmonares, nefrologia, cardiovascular, doenças mentais e oncologia93

RESUMO

Nabeshima MA. *Avaliação dos estudos clínicos intervencionais das hepatites B e C registrados no ClinicalTrials.gov* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: As Hepatites B e C são doenças causadas por vírus e representam um grave problema de saúde pública. O desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas é essencial na prevenção e controle das doenças. O *ClinicalTrials.gov* é uma base de dados online que registra estudos clínicos envolvendo seres humanos voluntários. **Objetivo:** Avaliar os estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e C registrados no *ClinicalTrials.gov*. **Método:** Em 07 de fevereiro de 2016, foi realizada a extração dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e C a partir da plataforma *ClinicalTrials.gov*. A seleção dos estudos ocorreu com a avaliação de três pesquisadores independentes a partir dos critérios de inclusão e exclusão. A busca das publicações ocorreu em fontes *ClinicalTrials.gov*, *Medline/pubmed* e *Google acadêmico*. O banco de dados foi formulado por meio do software *REDCap*. A análise estatística descritiva, bem como o teste de *Fisher* ($p < 0,05$), foi realizada com o software *R*, versão 3.1.2. **Resultados:** Do total de 125.844 estudos intervencionais, 1,26% foram identificados em Hepatite B e C. Estudos em Hepatite C foram maiores em pesquisas com pequeno número de participantes (60,76% vs 42,76%; $p < 0,001$ registrando < 100 pacientes) e fase II (29,25% vs 17,21%; $p < 0,001$). Por outro lado, estudos em Hepatite B foram maiores em pesquisas com maior número de participantes (52,48% vs 37,73%; $p < 0,001$ envolvendo 101-1000 pacientes) e fase IV (39,96% vs 14,17%; $p < 0,001$). A indústria financiou maior quantidade de estudos clínicos em Hepatite C em relação à Hepatite B (72,58% vs 57,38%; $p < 0,001$). A categoria *vacinas* foi o mais frequente em estudos de Hepatite B em 25,41% enquanto a Hepatite C, a categoria *outros* representou 37,29%. Ásia conduziu maior quantidade de estudos clínicos em Hepatite B (266 estudos) e América do Norte/Central em Hepatite C (518 estudos). O genótipo 1 foi o mais avaliado em 605 estudos para Hepatite C. No decorrer dos anos, o FDA aprovou 05 vacinas e 08 tratamentos para Hepatite B e 18 tratamentos em Hepatite C, enquanto o EMA aprovou 10 vacinas e 08 tratamentos para Hepatite B e 17 tratamentos para Hepatite C. Foram identificados 12 estudos para Hepatite B e 26 estudos em Hepatite C no Brasil. São Paulo conduziu maior parte dos estudos clínicos em ambos grupos. Apenas 30,35% apresentaram pelo menos uma publicação. **Conclusão:** Concluímos que existem um pequeno universo de estudos clínicos em Hepatites B e C no *ClinicalTrials.gov*. A Hepatite C apresentou maior quantidade de estudos clínicos em relação à Hepatite B, em fases precoces (I e II) com menor número de participantes. É conhecido que ensaios clínicos randomizados são projetados com tamanho amostral suficiente para detectar

sua eficácia e a falta de estudos de fases tardias (III e IV) é uma preocupação quando a segurança está sob consideração. Recursos financeiros, condições locais, interesse das patrocinadoras, aspectos regulatórios e éticos são fatores que influenciam nas diferenças geográficas. Além disso, as publicações geradas dos estudos clínicos influenciam nas recomendações dos *guidelines* mundiais.

Descritores: hepatite B; hepatite C; vacinas; tratamento farmacológico; ensaio clínico; estudo clínico.

ABSTRACT

Nabeshima MA. *Evaluation of interventional clinical studies in hepatitis B and C registered at ClinicalTrials.gov* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Hepatitis B and C are diseases caused by virus and represent a major public health. The development of new vaccines and treatments are essential in diseases prevention and control. The ClinicalTrials.gov is an online database that registers clinical trials involving human volunteers. **Aim:** Evaluate the interventional clinical studies in hepatitis B and C registered at *ClinicalTrials.gov*. **Methods:** On February 7, 2016, we extracted the clinical trials of hepatitis B and C from the *ClinicalTrials.gov* database. The selection of the studies occurred with the evaluation of three independent researchers from the inclusion and exclusion criteria. The search for publications occurred in sources *ClinicalTrials.gov*, *Medline/pubmed* and Google scholar. The database was formulated using REDCap software. The descriptive statistical analysis, as well as the Fisher test ($p < 0.05$), was performed with software R, version 3.1.2. **Results:** From a total of 125,844 interventional studies, 1.26% were identified in hepatitis B and C. Studies in hepatitis C were higher in research with a small number of participants (60.76% vs 42.76%; $p < 0.001$ recording < 100 patients) and phase II (29.25% vs. 17.21%, $p < 0.001$). On the other hand, hepatitis B studies were higher in studies with a greater number of participants (52.48% vs 37.73%, $p < 0.001$ involving 101-1000 patients) and phase IV (39.96% vs 14.17%; $p < 0.001$). Industry funder type had a larger number of clinical studies on hepatitis C compared to hepatitis B (72.58% vs. 57.38%, $p < 0.001$). A vaccine was the category that most frequent in studies of hepatitis B in 25.41% while hepatitis C, the category "other" represented in 37.29% of the total. Asia conducted the largest number of clinical studies in hepatitis B (266 studies) and North / Central America in hepatitis C (518 studies). Genotype 1 was the most evaluated in 605 studies for hepatitis C. Over the years, FDA approved 05 vaccines and 08 treatments for hepatitis B and 18 treatments in Hepatitis C, while EMA approved 10 vaccines and 08 treatments for hepatitis B and 17 treatments for hepatitis C. Twelve studies for Hepatitis B and 26 studies on Hepatitis C in Brazil were identified. São Paulo conducted most of the clinical studies in both groups. Only 30.35% had at least one publication. **Conclusion:** In summary, hepatitis B and C represents a small universe of clinical studies at *ClinicalTrials.gov*. Hepatitis C had significantly more number of clinical studies than hepatitis B, in the early stages (I and II) with a small number of participants. It is well established that randomized clinical trials are designed with sufficient sample size to detect their efficacy and the lack of late phase studies (III and IV) is a concern when safety is under consideration. Financial resources, local conditions, sponsors' interest, and regulatory and ethical aspects are factors that influence geographical differences. In addition,

publications generated from clinical studies influence the recommendations of the global guidelines.

Descriptors: hepatitis B; hepatitis C; vaccines; drug therapy; clinical trial; clinical study.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HEPATITE B

1.1.1 Estrutura viral

O vírus da Hepatite B (do inglês *Hepatitis B Virus* - HBV) pertence a família *Hepadnaviridae* e é considerado um dos menores vírus existentes na natureza com 42 nanômetros (nm) de diâmetro. Constituído por um envelope lipídico e nucleocapsídeo, seu ácido desoxirribonucleico (do inglês *deoxyribonucleic acid* - DNA) é circular e parcialmente de fita-dupla com comprimento aproximado de 3.2 kilobases (kb)^{1,2}.

O genoma viral compreende quatro *open-reading frames* (ORF) que se sobrepõem parcialmente e codificam as proteínas virais: *preS/S*, *preCore/Core*, *Pol* e *X*^{1,3-5} (Figura 01).

Fonte: Traduzido de Rehmann e Nascimbeni, 2005⁵

Figura 1: Estrutura genômica do vírus da Hepatite B

NOTA: Os círculos internos representam a corda negativa (-) de comprimento total (com a proteína terminal unida ao seu extremo 5') e a cadeia incompleta positiva (+) do genoma do HBV. As linhas pretas finas representam os transcritos de mRNA de 3,5, 2,4, 2,1 e 0,7 kilobases, que são todos terminados perto do sinal de poli(A) (poliadenilação). As linhas coloridas mais externas indicam as proteínas HBV transferidas: isto é, proteínas de superfície HBV maior (do inglês *large* - L), médio (do inglês *middle* - M) e menor (do inglês *small* - S), proteína de polimerase, proteína X e proteínas núcleo e pré-núcleo.

O ORF *PreS/S* codifica três proteínas diferentes, denominadas proteínas maior (do inglês *large* - L), médio (do inglês *middle* - M) e menor (do inglês

small - S). Embora diferentes, as proteínas são relacionadas entre si, uma vez que são sintetizadas por códons de iniciação alternativos. A proteína S é a principal constituinte do AgHBs (antígeno de superfície do vírus da Hepatite B); enquanto o envelope do vírion é constituído pelas três proteínas (*L*, *M* e *S*) em diferentes proporções^{1,3,4}.

O ORF *preCore/Core* contém as informações para a síntese da proteína estrutural do nucleocapsídeo, denominada AgHBc (antígeno do *core* do vírus da Hepatite B) e da proteína não estrutural, denominada AgHBe (antígeno *e* do vírus da Hepatite B). O ORF *Pol* contém informações para a síntese de uma proteína multifuncional que possui atividade transcriptase reversa, bem como para a síntese da RNase H e das demais proteínas necessárias para o processo de replicação viral. Já o ORF *X*, contém informações necessárias para a síntese de uma pequena proteína regulatória denominada *X*, que é essencial para o processo de replicação viral e modulação da expressão gênica do HBV replicativo^{1,3,4}.

1.1.2 Ciclo de vida viral

O início da infecção pelo HBV ocorre na ligação da partícula viral à membrana do hepatócito. A dissolução do envelope e do nucleocapsídeo ocorre após o acoplamento, liberando o genoma viral e a polimerase para o meio intracelular⁵⁻⁷.

Ao alcançar o núcleo do hepatócito, o DNA circular parcialmente de fita-dupla, por ação da enzima transcriptase, é reparado e convertido em uma molécula de DNA circular covalentemente fechada (do inglês *covalently closed circular DNA* - cccDNA), tornando-se totalmente fita-dupla e circular. O cccDNA serve como molde para a transcrição de todos os mRNAs virais (de 0,7 kilobases [kb], 2,1 kb, 2,4 kb e 3,5 kb)⁵⁻⁷.

Os mRNAs então sintetizados são transportados para o citosol, traduzidos em proteínas estruturais virais para composição do nucleocapsídeo e demais estruturas proteicas. Além disso, por ação da enzima transcriptase reversa, os mRNAs originam novas moléculas de DNA, que são utilizadas para a composição de novos vírions. Posteriormente são liberados no meio

intracelular dos hepatócitos infectados para a circulação sanguínea ou são reutilizados para a síntese de novas moléculas de *cccDNA*⁵⁻⁷.

1.1.3 Transmissão viral

O HBV é transmitido principalmente por meio sanguíneo e seus hemoderivados, bem como demais fluídos biológicos, seja em relações sexuais desprotegidas; exposição percutânea (parental); compartilhamento de agulhas ou outros instrumentos contaminados; uso de drogas intravenosas; em procedimentos odonto-médico-cirúrgicos (quando não respeitadas às normas de biossegurança) e transmissão vertical (mãe para filho)⁸⁻¹⁰.

1.1.4 Evolução Clínica

O HBV pode apresentar de forma aguda ou crônica nos indivíduos infectados, tendo a evolução determinada principalmente pela idade de aquisição do vírus e do estado imunológico do indivíduo^{11,12}.

Em adultos, cerca de 90-95% curam espontaneamente, enquanto 5-10% evoluem para a forma crônica da doença. É uma doença dinâmica, caracterizada pela interação entre o HBV e o sistema imunológico do hospedeiro e a interação faz com que a doença transite entre forma ativa e inativa^{13,14}.

A Hepatite viral crônica pelo vírus B pode ser dividida em fases clinicamente bem definidas, entretanto, que não ocorrem necessariamente na ordem apresentada abaixo^{14,15}:

- **Infecção crônica AgHBe positivo (fase imunotolerante):** Possui altos níveis séricos de HBV-DNA, positividade de AgHBe, níveis normais de ALT (alanina aminotransferase) e ausência de necrose inflamatória hepática. Quando o paciente se encontra nesta fase, tem progressão mínima de doença, entretanto, os mesmos são altamente contagiosos^{11,14,15}.
- **Hepatite crônica AgHBe positivo (fase imunorreativa AgHBe positivo):** Possui níveis flutuantes, porém decrescentes de HBV-DNA, positividade de AgHBe, ALT elevada e necrose inflamatória hepática. Nessa fase, há aumento da atividade imunológica do indivíduo sobre os hepatócitos infectados, ocorrendo lise hepática, acarretando as alterações dos níveis de

ALT e podendo ocasionar fibrose hepática progressiva com evolução para cirrose. O tempo para ingresso nessa fase é variável, dependendo da idade em que aconteceu a infecção pelo HBV^{11,14,15}.

- **Infecção crônica AgHBe negativo (portador inativo ou fase inativa):** Há ocorrência da seroconversão de AgHBe, que passa a ser não reagente, enquanto o Anti-HBe torna-se reagente; níveis séricos baixos ou indetectáveis de HBV-DNA (<2000UI/mL), níveis normais de ALT e desaparecimento da necrose inflamatória hepática^{11,14,15}.
- **Hepatite crônica AgHBe negativo:** É caracterizada por Anti-HBe reagente, AgHBe não reagente, níveis flutuantes de HBV-DNA e ALT; e alto risco de fibrose hepática severa. Mesmo havendo seroconversão de AgHBe para Anti-HBe, a reativação da replicação viral pode ocorrer devido às mutações de seleção no genoma do HBV. É difícil distinguir entre a infecção crônica AgHBe negativo e a Hepatite crônica AgHBe negativo, uma vez que ocorrem elevações periódicas da ALT intercaladas com períodos de normalização da mesma. Por isso, é preciso um seguimento contínuo do paciente para melhor caracterização da fase em que este se encontra^{11,14,15}.
- **Fase AgHBs negativa (infecção oculta por HBV):** Em alguns casos, mesmo após a perda do AgHBs, ainda ocorre replicação viral em baixo nível, com persistência de HBV-DNA detectável no fígado e às vezes no soro. Nos pacientes com infecção oculta pelo HBV, foi demonstrada a persistência de controle imunológico efetivo do HBV; entretanto, uma imunossupressão significativa pode conduzir à reativação do HBV com reaparecimento de AgHBs, sendo este processo denominado “seroconversão reversa”^{11,14,15}.

1.1.5 Genótipos

O HBV possui uma variabilidade genética designada por letras A - J e cada uma possui uma divergência intergrupos de nucleotídeos em 8%¹⁶⁻²⁰. A distribuição dos grupos difere de acordo com a região geográfica e podem associar com a ocorrência de doenças de diferentes graus de severidade e diferentes prognósticos, inclusive, respondendo diferentemente aos tratamentos realizados utilizando-se antivirais^{16,18,19}.

O genótipo A é encontrado principalmente na América do Norte, Europa Sudeste da África e Índia; genótipos B e C na Ásia e Oceania; o genótipo D, o mais difundido, na América do Norte, Norte de África, Europa, Oriente Médio e Oceania; genótipo E na África Ocidental; genótipo F na América do Sul; genótipo G na América do Norte e Europa e genótipo H na América Central e Sul¹⁹ (Figura 02).

Fonte: Rajoriya et al, 2017¹⁹

Figura 2: Distribuição global dos genótipos do HBV

1.1.6 Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2017), estimou-se que 257 milhões de pessoas (3,5% da população) foram infectadas pelo HBV no mundo²¹. Grande parte dos infectados tornam-se portadores crônicos do vírus, sendo que aproximadamente 33% dos indivíduos, evoluem para cirrose e carcinoma hepatocelular (do inglês *Hepatocellular carcinoma* - HCC). Anualmente, estima-se que 563.000 pessoas morrerão devido a complicações relacionadas à infecção ativa pelo HBV^{14,22}.

Existe uma variação geográfica quanto à prevalência da infecção pelo HBV. Em 2015, Oceania e África foram as regiões que apresentaram maior estimativa de prevalência de pessoas infectadas com 115 milhões (6,2%) e 60

milhões (6,1%) respectivamente, enquanto a região das Américas apresentou a menor estimativa em 7 milhões (0,7%)²¹.

No Brasil, a hepatite B crônica foi a segunda maior causa de óbitos entre as hepatites virais e houve 218.257 casos confirmados entre o período de 1999 a 2017. Entre regiões, o Sudeste representou em 35,2% dos casos, enquanto Nordeste e Centro-Oeste, representaram as menores margens, com apenas 9,7% e 9,2% dos casos²³.

A mortalidade previamente analisada entre o período de 2000 a 2016 foi vista que a região Norte, na apresentação de maior coeficiente em 0,5 óbitos, seguido pela região Sul em 0,3 óbitos. No Brasil, o coeficiente geral foi de 0,2 óbitos para cada 100.000 habitantes²³ (Figura 03).

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, 2018²³

Figura 3: Coeficiente de mortalidade no Brasil por Hepatite B segundo região de residência e ano do óbito entre os anos 2006 a 2016

1.1.7 Vacinação

Diferentemente dos tratamentos com antivirais, que visam o controle do vírus após o mesmo já ter infectado o indivíduo, a vacinação é administrada em caráter profilático, prevenindo que o indivíduo seja infectado pelo vírus, caso venha a ter contato com o mesmo^{14,24-26}.

A vacina é produzida com a utilização de partículas do AgHBs viral, que estimulam o sistema imunológico do indivíduo a produzir Anti-HBs, que confere o efeito protetor desejado^{14,27,28}.

De acordo com a OMS (2016), é recomendado o esquema de vacina ocorra o mais próximo ao nascimento, seguida de 02 ou 03 doses para completar a série primária. O esquema de 3 doses da vacina contra Hepatite B, com a primeira dose (monovalente) sendo administrada no nascimento e a segunda e terceira (vacina monovalente ou combinada) administradas ao mesmo tempo que a primeira e terceira doses de difteria, coqueluche e vacina contra o tétano ou um esquema de 4 doses, em que uma dose de parto monovalente é seguida por três doses de vacina monovalentes ou combinadas, geralmente administradas com outras vacinas infantis de rotina^{14,29}.

1.1.8 Tratamentos

Os tratamentos são realizados por meio de drogas antivirais ou terapia biológica com objetivo de promover maior qualidade de vida e sobrevida aos indivíduos infectados, prevenindo a progressão da doença para cirrose, cirrose descompensada, HCC e óbito^{15,30-33}.

Uma vez que ainda não há disponibilidade de uma cura definitiva para a infecção, tais objetivos são alcançados ao realizar a supressão da replicação viral, correlacionada na literatura com a consequente diminuição da necroinflamação hepática, reversão da fibrose hepática e redução do desenvolvimento de cirrose e HCC^{15,30-33}.

1.1.8.1 Interferons (IFNs)

Os interferons (IFNs) são citocinas de uso subcutâneo, com ação antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora, que se expressa pelo aumento dos antígenos de histocompatibilidade de classe I na membrana dos hepatócitos e através da estimulação da atividade de linfócitos T auxiliares e *natural killer*^{34,35}.

Entre as principais diferenças entre a forma convencional e as formulações peguiladas de IFNs, encontra-se a maior meia-vida das formulações peguiladas, que podem ser administradas uma vez por semana

apenas, promovendo maior conforto ao paciente, ainda mantendo-se os efeitos desejados da terapia; em contraposição às aplicações diárias necessárias para o tratamento com a forma convencional de IFN^{34,35}.

1.1.8.2 Análogos de nucleos(t)ídeos

Os análogos de nucleos(t)ídeos são antivirais de uso oral que inibem a síntese de DNA viral ao atuar como inibidores competitivos da transcriptase reversa do HBV, pois, quando incorporados à cadeia de DNA, promovem a terminação de síntese da mesma³⁶.

Estes análogos são desprovidos do grupamento hidroxila 3', que permite a ligação covalente do nucleotídeo subsequente à cadeia de DNA em formação durante a etapa de alongação. Após a incorporação do análogo de nucleos(t)ídeo na cadeia de DNA em formação, o nucleotídeo, que seria incorporado subsequentemente à cadeia de DNA, se torna incapaz de se ligar covalentemente ao análogo, resultando na terminação da replicação^{3,37}.

Atualmente, os medicamentos que representam os análogos de nucleosídeos são: lamivudina; telbivudina; emtricitabina e entecavir, e análogos de nucleotídeos são: adefovir e tenofovir^{15,31,32}.

1.1.9 Recomendações dos *guidelines* mundiais em HBV

Com a intenção de selecionar as melhores opções terapêuticas e avaliar o conjunto de informações clínicas relevantes relacionadas ao HBV, as sociedades que estudam as doenças do fígado, desenvolveram *guidelines* para auxiliar a comunidade médica na tomada de decisões e manejo da doença.

Cada sociedade determina as condições de avaliação e tratamento disponível padronizados na garantia do grau de supressão virológica, resultando na remissão bioquímica, melhora histológica e prevenção de complicações^{15,30,31,38,39}.

As recomendações sobre o tratamento e conduta terapêutica podem ser baseadas em fatores como características do indivíduo e história familiar, quadro clínico, perfil sorológico, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, carga viral do HBV (HBV-DNA) e histologia hepática³⁸. Os objetivos dos tratamentos são melhorar a qualidade de vida e a sobrevida e prevenir a

progressão da doença e desenvolvimento para o HCC¹⁵. A tabela 01 mostra as principais sociedades mundiais e primeira linha de tratamentos disponíveis de acordo com a última atualização local.

Tabela 1: Principais sociedades de doenças do fígado global e primeira linha de tratamento disponível para Hepatite B

Sociedade	AASLD ^(a)	EASL ^(b)	APASL ^(c)	Ministério da Saúde (PCDT) ^(d)
Ano de atualização	2018	2017	2016	2017
Região	América do Norte	Europa	Ásia e Pacífico	Brasil
Alfainterferona	Não	Não	Sim	Não
Alfapeguinterferona (2a ou 2b)	Sim	Sim	Sim	Sim
Entecavir	Sim	Sim	Sim	Sim
Tenofovir (fumarato)	Sim	Sim	Sim	Sim
Tenofovir (alafenamida)	Sim	Sim	Sim	Não
Lamivudina	Não	Não	Sim	Não
Adefovir	Não	Não	Sim	Não
Telbivudina	Não	Não	Sim	Não
Clevudina	Não	Não	Sim - Coreia e Filipinas	Não

Fonte: Terrault et al, 2018³⁹; EASL, 2017¹⁵; Sarin et al, 2016³¹; Brasil, Ministério da Saúde, 2017³⁸

Nota: ^a**AASLD:** *American Association for the Study of Liver Diseases*; ^b**EASL:** *European Association for the Study of the Liver*; ^c**APASL:** *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*; ^d**Ministério da Saúde - PCDT:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Brasil)

O resultado ideal da terapia baseia-se na perda sustentada do AgHBs, com ou sem conversão para anti-HBs, porém esse resultado raramente é visto. Para tanto, busca-se desfechos alternativos para pacientes com AgHBs persistente e AgHBe reagente ou AgHBe não reagente para a seroconversão para anti-HBe, redução de HBV-DNA e/ou normalização de ALT³⁸.

1.1.10 Desenvolvimento de novos alvos terapêuticos em HBV

Um dos principais problemas relacionados à utilização de análogos de nucleos(t)ídeos é a ocorrência de resistência viral às diversas drogas utilizadas, devido à ocorrência de mutações de resistência, em função do uso contínuo destas formulações. Esta dificuldade tem conduzido vários pesquisadores a direcionar seus esforços para a realização de estudos englobando outros alvos terapêuticos para o controle da infecção pelo HBV, além da interferência na ação da transcriptase reversa do vírus^{3,36,40}.

A investigação de outros alvos terapêuticos para o controle da infecção pelo HBV só foi possível com o avanço da biologia molecular e com a elucidação dos mecanismos de replicação do vírus, bem como seu ciclo de vida. Entre os processos elucidados e estudados como possíveis alvos terapêuticos, encontram-se os mecanismos de acoplamento do vírus ao hepatócito, montagem do nucleocapsídeo e maturação do vírus, o descobrimento dos RNAs antissenso curtos de interferência e o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular para a edição gênica, tendo como alvo o cccDNA⁴¹⁻⁴⁷.

Além dos antivirais de ação direta, terapias com imunomoduladores são melhores entendidos considerando os mecanismos de escape imunológicos pela infecção do HBV. As respostas humorais e inatas desempenham um papel importante na produção de anticorpos contra o envelope ou outras proteínas virais e respostas de células *natural killer* e produção de citocinas observadas em pacientes com resolução espontânea^{43,48}. Grupos de imunidade inata são representados por agonistas de receptores *Toll-like* (do inglês *Toll-like receptors* - TLRs) ou agonistas de receptores semelhante ao gene (do inglês *RIG-I like receptors* - RLR) e; administração de Interferons modificados incluindo IFN gama, IFN lambda e IL-1b^{43,47,48}.

1.2 HEPATITE C

1.2.1 Estrutura viral

O Vírus da Hepatite C (HCV) pertence à família *Flaviviridae*. É composto pelo envelope glicoproteico (E1 e E2) e capsídeo proteico (C), que envolve o genoma viral do ácido ribonucléico (do inglês *acid ribonucleic* - RNA), fita simples de aproximadamente 9.6 kb de comprimento^{2,49}.

No genoma de RNA viral existe uma polaridade positiva que contém uma leitura aberta longa cercada por regiões não traduzidas altamente estruturadas (do inglês *non translated regions* - NTRs), que são essenciais para a replicação de RNA. A 5' NTR também contém um sítio interno para entrada ribossomal (do inglês *internal ribosome entry site* - IRES) interno tipo III, que direciona a tradução do genoma de RNA de uma maneira co-independente. Além disso, esta região possui uma matriz de leitura aberta longa que codifica um precursor poliprotéico com cerca de 3.000 aminoácidos. Esta poliproteína é clivada no pré e pós tradução em dez diferentes proteínas que estão invariavelmente associadas a membranas intracelulares⁵⁰⁻⁵².

As proteínas geradas a partir da região amino-terminal da poliproteína acumulam a partícula de vírus (core da proteína C) e as glicoproteínas de envelope (E1 e E2) ou montagem de partículas de suporte enquanto não são incorporadas na partícula (p7 e NS2). Os produtos de clivagem de poliproteína restantes, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, são suficientes para suportar a replicação de RNA viral. O genoma do HCV codifica dois módulos funcionais, um módulo de montagem e um módulo de replicação (NS3-NS5B; embora a maioria, senão todas, as proteínas replicase contribuam para a formação do vírus)⁵⁰⁻⁵² (Figura 04).

Fonte: Traduzido de Scheel e Rice, 2013⁵²

Figura 4: Estrutura genômica do vírus da Hepatite C

O genoma do HCV e o processamento de poliproteínas. O genoma do RNA do HCV contém uma ORF longa (azul) flanqueada por 5' e 3' NTRs (vermelho). A ligação de duas cópias de miR-122 (verde) para o 5' NTR é destacada na inserção. A tradução mediada por IRES da ORF conduz a uma poliproteína (fundo) que é co- e pós-traducionalmente processada em dez proteínas virais (Capsídeo [C]; Envelope 1 [E1] e Envelope 2 [E2]; Proteína 7 [p7]; proteínas não estruturais [NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B]).

1.2.2 Ciclo de vida viral

O HCV se liga na membrana do hepatócito por meio do processo de endocitose mediada pela claritina. O rompimento do capsídeo viral no compartimento endocítico libera o genoma de RNA e traduzido diretamente no retículo endoplasmático rugoso. O retículo endoplasmático rugoso contém proteases celulares que clivam parte da região N-terminal da poliproteína. As proteínas estruturais são geradas por meio de clivagens mediadas por peptidases a partir da sinalização do hospedeiro. O restante da poliproteína é processado pela protease de cisteína viral NS2-3 e pela atividade de protease do tipo serina de o complexo viral NS3-NS4A^{5,50}.

As proteínas replicase do HCV, presumivelmente em conjunto com os fatores da célula hospedeira, induzem rearranjos maciços de membranas intracelulares, incluindo a formação de vesículas de membranas duplas. Essas estruturas membranosas se manifestam como aglomerados de vesículas que

são designadas como membranas e constituem os locais de replicação de RNA do HCV^{5,50}.

A replicação é um processo semiconservativo catalizadas pela NS5B RdRp, com apoio de outras proteínas, incluindo a ciclofilina A e microRNA miR-122. A fita positiva do RNA serve como molde para a síntese da fita negativa intermediária de replicação durante a primeira etapa. A partir da síntese da fita negativa intermediária são geradas múltiplas fitas de polaridade positiva, que futuramente serão utilizadas para tradução e replicação de RNA viral ou na incorporação em partículas de vírus^{5,51,53}.

A fase final do ciclo dá-se na montagem da partícula do HCV e a liberação do vírus. Novos vírus são montados em um compartimento derivado ao RE e liberados por brotamento seguindo uma via dependente do complexo de Golgi. Este processo de envelope viral pode estar ligado as lipoproteínas de baixa intensidade (VLDL)^{5,51,53}.

1.2.3 Transmissão viral

O vírus da Hepatite C é transmitido principalmente através do contato com sangue e seus hemoderivados. Entre os principais grupos de risco, encontram-se indivíduos que utilizam drogas injetáveis e que realizam o compartilhamento de seringas e agulhas. Embora pouco frequente, a transmissão por via sexual é possível e foi demonstrada ser ligeiramente mais frequente entre homens que fazem sexo com homens do que entre outros grupos. Além disso, o HCV também pode ser transmitido por meio de transmissão vertical, de mãe para filho durante a gravidez, com risco aproximado de 6%⁵⁴.

1.2.4 Evolução Clínica

O período de incubação pode variar entre 4 - 24 semanas, em média entre 7 a 8 semanas^{55,56}. Apenas 15% dos casos curam espontaneamente e; 20% dos casos, a infecção pelo HCV manifesta-se sob forma de doença aguda traduzida por icterícia e desenvolvimento de sintomas inespecíficos, tais como mal-estar, astenia, náusea ou dor no hipocôndrio direito⁵⁵.

A evolução da doença é lenta, em anos ou décadas, sendo que cerca de 70% mantém infecção persistente e cronificação, com possível progressão para a doença como cirrose (20%), insuficiência hepática (6%) e até HCC (4%)². A alta taxa de cronificação da Hepatite C decorre da habilidade do vírus em apresentar mutações ante a pressão do sistema imunológico. Tais mutações explicam a grande diversidade genética do vírus, resultando em série de variáveis distintas imunologicamente^{57,58}.

1.2.5 Genótipos

O vírus apresenta elevada diversidade genética, que resultou na classificação do vírus em genótipos em números (1-6) e subtipos em letras (a, b, c, etc.), que diferem na distribuição geográfica e na rota de transmissão. A identificação do genótipo tem sido útil para avaliação do tipo de duração de tratamento com antivirais⁵⁹.

Globalmente, o genótipo 1 é o mais prevalente em 46,2%, distribuído em boa parte dos continentes, principalmente na América (Norte, Central e Sul), Europa e alguns países da Ásia. O genótipo 3 é o próximo mais comum em 30,1% dos casos, sendo prevalente principalmente no Sul da Ásia e alguns países da América, enquanto para os genótipos 2, 4 e 6, as estimativas são de 9,1%, 8,3 e 5,4% respectivamente, abrangendo assim o Leste da Ásia (genótipo 2 e 6), norte da África e Oriente Médio (genótipo 4). O genótipo 5 é prevalente na África Subsaariana do Sul e do Leste (< 1%)⁶⁰. A figura 05 mostra a representação dos genótipos por regiões.

Fonte: Ansaldi et al, 2014⁶¹

Figura 5: Distribuição global dos genótipos do HCV

1.2.6 Epidemiologia

Assim como a infecção pelo HBV, a infecção por HCV também é considerada um grave problema de saúde pública, porém quando comparados, prevalência de infecção pelo HCV é menor em relação ao HBV²¹.

De acordo com a OMS (2015), foi estimado que 71 milhões de pessoas estiveram infectadas pelo HCV²¹. Anualmente, cerca de 350.000 pessoas no mundo todo morrerão em decorrência de complicações relacionadas à infecção pelo HCV⁴⁹ e, um terço dos indivíduos cronicamente infectados pelo HCV, desenvolverão cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular²¹.

Países como os EUA, a taxa isolada de mortes relacionadas à infecção pelo HCV é maior do que a somatório das taxas de mortes relacionadas a 60 outras doenças infecciosas, incluindo o HIV⁶². Com relação a variação geográfica, o Mediterrâneo apresentou a maior concentração da estimativa de prevalência de pessoas infectadas em 15 milhões (2,3%), e em seguida a Europa e Oceania correspondem em 14 milhões de infectados em cada continente, porém representando em 1,5% e 0,7% respectivamente. África e Ásia representam 11 milhões (1%) e 10 milhões (0,5%) de infectados²¹.

No Brasil, houve a notificação de 200.839 casos no período de 1999 a 2017. Entre as localidades, a região Sudeste foi o maior representante em

63,2% dos casos, enquanto as regiões Sul e Nordeste representaram 25,2% e 5,9% e, Centro Oeste e Norte com menores margens em 3,2% e 2,5% dos casos. A mortalidade previamente analisada entre o período de 2000 a 2016 observou-se que, as regiões Sul e Sudeste apresentaram o coeficiente superior à média nacional em 1,7 e 1,2 (por 100.000 habitantes)²³ (Figura 06).

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, 2018²³

Figura 6: Coeficiente de mortalidade por Hepatite C no Brasil, segundo região de residência e ano do óbito entre os anos 2000 a 2016

1.2.7 Tratamentos

Desde a descoberta do HCV, muitos tratamentos foram desenvolvidos no combate à doença, evoluindo de terapias baseadas com interferon e ribavirina para regime moderno, utilizando-se combinações de antivirais de ação direta (do inglês, *direct acting antivirals* – DAAs), alcançando altíssimos índices de cura e com efeitos colaterais menores^{63,64}.

1.2.7.1 Antivirais de ação direta (DAAs)

Diferentemente dos IFN, que estimulam a resposta antiviral imunológica inata do paciente, os DAAs são moléculas com potencial inibição direta em determinadas fases do ciclo de vida do HCV, impedindo a formação e liberação de novos vírus maduros no organismo do hospedeiro^{62,65}.

- **Inibidor de protease NS3/4A:** Os inibidores de protease NS3/4A inibem a serina protease viral NS3/4A, que é responsável por liberar formas maduras das proteínas não estruturais NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B da poliproteína viral, resultando na inibição da replicação do genoma viral^{50,52}.

Medicamentos: Telaprevir, boceprevir, grazoprevir, simprevir, voxilaprevir, paritaprevir (veruprevir) e glecaprevir.

- **Inibidor NS5A:** O inibidor NS5A atua como uma proteína multifuncional essencial com atividades chave na replicação do genoma viral, montagem / liberação e modulação de vias de sinalização celular. Os inibidores da polimerase NS5B do análogo de nucleos(t)ídeo que interage com o sítio activo do RNA polimerase viral dependente de RNA-NS5B e são incorporados em moléculas de RNA virais nascentes, causando a terminação da cadeia^{50,52}.

Medicamentos: Daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir e pibrentasvir.

- **Inibidor polimerase NS5B:** Os inibidores não nucleos(t)ídeos NS5B da polimerase ligam-se fora do sítio activo da polimerase NS5B e provocam alterações conformacionais que inibem a sua função; estes compostos podem ser adicionalmente subclassificados com base no seu local de ligação a NS5B e vias de resistência a fármacos (por exemplo, Palma, Polegar 1 e Polegar 2)^{50,52}.

Medicamentos: Sofosbuvir e dasabuvir.

1.2.8 Recomendações dos *guidelines* mundiais no tratamento do HCV

Conforme *guidelines* atuais, o esquema terapêutico para o HCV é baseado conforme o genótipo e quadro evolutivo da doença. Os DAAs são responsáveis pelos tratamentos atuais, porém cada *guideline* descreve os tratamentos aprovados em cada localidade⁶⁶⁻⁶⁹.

Com isso, profissionais de saúde podem nortear a melhor escolha do tratamento para cada caso, com objetivo de eliminação do vírus e, em consequência, prevenindo complicações relacionadas ao fígado (fibrose, cirrose, HCC e óbito) e manifestações extra-hepáticas. Além disso, melhorar a qualidade de vida e impedir a transmissão do vírus⁶⁸. A tabela 02 mostra os

tratamentos disponíveis em cada sociedade de acordo com a última atualização local.

Tabela 2: Principais sociedades de doenças do fígado global e tratamentos disponíveis para Hepatite C

Sociedade	AASLD ^(a)	EASL ^(b)	APASL ^(c)	Ministério da Saúde (PCDT) ^(d)
Ano de atualização	2017	2018	2016	2018
Região	América do Norte	Europa	Ásia e Pacífico	Brasil
Elbasvir/grazoprevir	Sim	Sim	Sim	Sim
Glecaprevir/pibrentasvir	Sim	Sim	Não	Não
Ledipasvir/sofosbuvir	Sim	Sim	Sim	Sim
Sofosbuvir/velpatasvir	Sim	Sim	Sim	Não
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sim	Sim	Não	Não
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Sim	Sim	Sim	Sim
Dasabuvir	Sim	Sim	Sim	Sim
Sofosbuvir	Sim	Sim	Sim	Sim
Simeprevir	Sim	Não	Não	Sim
Daclatasvir	Sim	Não	Sim	Sim
Ribavirina	Sim	Não	Sim	Sim
Asunaprevir/daclatasvir	Não	Não	Sim	Não

Fonte: AASLD, 2018⁶⁶; EASL, 2018⁶⁸; Omata et al, 2016⁶⁷; Ministério da Saúde, 2018⁶⁹

Abreviações: ^a**AASLD:** American Association for the Study of Liver Diseases; ^b**EASL:** European Association for the Study of the Liver; ^c**APASL:** Asian Pacific Association for the Study of the Liver; ^d**PCDT:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Ministério da Saúde, Brasil)

Os tratamentos são realizados entre 12 a 24 semanas conforme os critérios de condições clínicas do paciente. A Resposta Viroológica Sustentada (RVS) é o *endpoint* esperado, definido pela não detecção do vírus no soro ou no plasma em 12 ou 24 semanas após o término do tratamento. A avaliação ocorre com o método molecular – Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês

Polymerase Chain Reaction - PCR) com um limite inferior de detecção entre ≤ 15 e ≤ 12 UI/mL, definidos de acordo com o *guideline* local^{66,68,69}.

É importante ressaltar que, apesar da primeira infecção pelo HCV, não confere imunidade protetora, havendo o risco de reinfecção. É fundamental manter o acompanhamento, principalmente de grupos vulneráveis, no aconselhamento sobre os cuidados, na prevenção de reinfecções. Além disso, é necessário o monitoramento anual de todos os pacientes tratados⁶⁹.

1.2.9 Desenvolvimento de novos alvos terapêuticos/profiláticos em HCV

No decorrer dos anos, os tratamentos para Hepatite C tornaram-se cada vez mais eficazes. Contudo, ainda existe o interesse no desenvolvimento de uma vacina e outros antivirais na prevenção/tratamento mundial contra o HCV^{70,71}.

Diferentes grupos de vacinas (profiláticas e terapêuticas) estão em estágio de desenvolvimento para o aumento da imunogenicidade como⁷²:

1. A utilização do adjuvante adequado, na combinação de vacinas vetorizadas com antígeno proteico como adjuvante, no qual células T e B são cruciais para a proteção;
2. Melhoria no transporte, na indução da captação efetiva do DNA pelas células, aumentando significativamente a resposta das células T, aumentando a expressão do gene desejável;
3. Aplicação de regime de vacinação diversa como o reforço de peptídeos de regime de DNA.

Atualmente, as abordagens em pesquisa para vacina contra o HCV são: vacina recombinante das proteínas E1 e E2, peptídeos sintéticos, partículas semelhantes ao vírus (do inglês *virus-like particles* - VLPs), fragmentos DNA do vírus, células dendríticas e estratégias de estimulação imunogênica⁷². Apesar dos atuais ensaios de vacinas terapêuticas tenham induzido respostas imunes específicos de sucesso na redução do RNA viral em algumas populações, ainda não conseguem eliminar completamente as infecções pelo HCV⁷³.

Embora exista a disponibilidade dos tratamentos para o HCV com os DAAs, ainda existem limitações para a erradicação da doença. A falha de tratamento em grupos de pacientes reinfetados, resistência cruzada, reações

adversas em pacientes com comorbidades e risco persistente de HCC após a RVS são fatores que devem ser analisados⁷⁴.

Alvos terapêuticos que inibem parcialmente o ciclo viral (entrada, replicação, montagem ou liberação); inibidores NS3/4A, NS4B, NS4A NS5B; inibidores de glicoproteínas de envelope E1/E2 e p7; imunomoduladores (receptores *Toll-like*) e inibidores de proteínas celulares têm sido estudados como rotas alternativas no tratamento do HCV nos últimos anos⁷⁴⁻⁷⁶.

1.3 PESQUISA CLÍNICA

O desenvolvimento de novos medicamentos e produtos em saúde é o processo pelo qual são criadas novas terapias que vão desde a descoberta de uma nova molécula até a realização de Protocolos de Pesquisa Clínica⁷⁷.

De acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC), Pesquisa Clínica é definida como⁷⁸:

“...um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos, devendo seguir as diretrizes do método científico. Tem por objetivo identificar efeitos colaterais e/ou reações adversas, estudar os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e verificar a eficácia e segurança do produto investigado...”

1.3.1 Fases da Pesquisa Clínica

O processo do desenvolvimento de um novo fármaco inicia-se pela identificação de uma nova molécula potencialmente ativa no combate em uma determinada doença⁷⁸. De cada 10.000 novos compostos, aproximadamente 250 seguem em testes experimentais pré-clínicos e apenas 05 chegam à fase clínica. Estima-se que apenas uma molécula é registrada no mercado farmacêutico^{79,80}.

- Fase pré-clínica

Na fase pré clínica, os pesquisadores devem descobrir sobre o potencial da molécula recém descoberta e são realizados testes *in vitro* e *in vivo* para verificar parâmetros mínimos de segurança antes de testes em seres humanos^{79,80}.

Os estudos nesta fase incluem toxicidade, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética. Outros estudos que avaliam a segurança da substância teste poderão ser necessários conforme o caso⁸¹.

- Fase I

Após a fase pré-clínica, a molécula segue em testes em seres humanos. A fase I é o primeiro estudo em seres humanos em um pequeno grupo de voluntários, em geral, sadias de um novo princípio ativo⁸². Estes estudos são

realizados para obter informações preliminares sobre aspectos farmacocinéticos e, quando possível, perfil farmacodinâmico e relação entre a dosagem e toxicidade de um determinado produto investigacional⁸³.

- Fase II

Os estudos de fase II visam estabelecer dados detalhados de segurança e início da avaliação de eficácia do produto investigacional. O número de participantes em pesquisa é maior em relação à fase I e que apresentem uma determinada enfermidade ou condição patológica⁸².

- Fase III

Estudos multicêntricos e em larga escala em populações que apresentem a condição patológica. Os objetivos da fase III são: confirmação os dados de segurança e eficácia obtidos na fase II e determinar os riscos/benefícios em curto e longo prazo das formulações do princípio ativo. Após a aprovação dos estudos de fase III, os novos medicamentos, passam pelo processo de regulação para o mercado farmacêutico⁸².

- Fase IV

São pesquisas realizadas pós-comercialização farmacêutico e as pesquisas nesta fase são para estabelecer o valor terapêutico, no surgimento de novas reações adversas ou detectar eventos adversos pouco frequentes e estratégias de tratamento. Além disso, podem-se explorar novas indicações, métodos de administração ou novas combinações, porém devem-se considerar como pesquisas de novo medicamento e seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores⁸².

1.3.2 Aspectos éticos em Pesquisa Clínica

As pesquisas com seres humanos são importantes para o progresso tecnológico na expansão da compreensão e capacidade de tratar diversas enfermidades. Neste contexto, os princípios éticos norteiam estas pesquisas⁸⁴.

Contudo, a existência dos princípios éticos (autonomia, não maleficência, beneficência e justiça) do participante em pesquisa hoje, provém de um histórico abusivo de atrocidades com estudos em seres humanos⁸⁴.

Durante a 2ª Guerra Mundial, médicos nazistas conduziram pesquisas com seres humanos de forma abusivas. Após o conhecimento dos abusos, em 1947, o Tribunal Militar Internacional de Nuremberg julgou e condenou os envolvidos e criaram o Código de Nuremberg. Constituído por 10 princípios éticos que regem a pesquisa em seres humanos, seu contexto surge principalmente o direito à autonomia e cuidado de grupos vulneráveis^{85,86}. Apesar do reconhecimento na maioria dos países, o Código de Nuremberg não impediu os abusos da experimentação em seres humanos nos anos seguintes^{84,87}.

A Declaração de Helsinque foi firmada para reforçar os aspectos éticos propostos pelo Código de Nuremberg e redigida pela Associação Médica Mundial em 1964 durante a Assembleia Médica Mundial, na Finlândia. Nos anos 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013, esta declaração sofreu diversas revisões sobre os princípios éticos na proteção ao participante em pesquisa e na abordagem do avanço da tecnologia e do método científico^{84,86,88}.

Apesar da força da Declaração de Helsinque, na proteção do participante em pesquisa, ainda existiram pesquisas realizadas em seres humanos sem o seu consentimento. O ocorrido em 1972, com um grupo de negros pobres com sífilis no Alabama em uma pesquisa sem seu consentimento e sem o direito ao tratamento na época mostrou ainda a fragilidade do processo dos direitos humanos. Com isso, em 1979, foi criada a Comissão Nacional para a Proteção de Seres Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental^{86,89}. Esta comissão reforçou, por meio do Relatório de Belmonte, o apontamento dos princípios éticos ampliando conceitos de respeito às pessoas, beneficência e justiça^{89,90}.

Em 1993, *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveram o documento "*Diretrizes Éticas Internacionais para pesquisa relacionada à saúde envolvendo seres humanos*", na descrição de 15 diretrizes que preconizam o consentimento informado, autonomia, proteção dos grupos vulneráveis (crianças, pessoas com distúrbios mentais, presidiários e

comunidades subdesenvolvidas), confidencialidade, responsabilidades dos Comitês de Ética e obrigações dos patrocinadores⁸⁴.

1.3.2.1 Boas Práticas Clínicas

Criado em 1996, Manual Tripartite Harmonizado da Conferência Internacional de Harmonização para Boas Práticas Clínicas e tem como objetivo de “*gerar um padrão ético e científico para o planejamento, registro e relato de estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos*”⁹¹.

É recomendado para as três instâncias regulatórias e fornece um padrão único para a União Europeia (UE), Japão e Estados Unidos (EUA), bem como Austrália, Canadá, países Nórdicos e da OMS para facilitar a aceitação mútua de dados clínicos pelas autoridades regulatórias em suas jurisdições. Além disso, este manual pode ser aplicado em diversas investigações clínicas que possam interferir na segurança e bem estar dos participantes em pesquisa⁹¹.

1.3.2.2 Documento das Américas

Apesar dos países sul-americanos não fazerem parte da Conferência Internacional de Harmonização, os mesmos devem seguir estritamente os princípios éticos e científicos, para preservar a integridade física e psíquica dos participantes em pesquisa envolvidos. Para tanto, o *Documento das Américas*, referenciado pela Organização Pan-Americana da Saúde nas diretrizes para Boas Práticas Clínicas, estabelece uma série critérios para planejamento, inserção, auditoria, conclusão, análise e relato de ensaios clínicos, de forma que possam servir de base tanto para as agências regulatórias, como para os pesquisadores, Comitês de Ética, universidades e empresas⁷⁸.

1.3.2.3 Brasil

A primeira regulamentação no Brasil foi em 1988, por meio da Resolução nº 01 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), cujo objetivo foi normatizar a pesquisa na área da saúde⁹². Em 1995, as resoluções CNS nº 170/95 e CNS nº 173/95 entram em vigor para a revisão da CNS nº 01/88. A resolução CNS nº 170/95 define a formação de um grupo executivo de trabalho

enquanto a Resolução CNS nº 173/95 define o plano de trabalho para revisão da CNS nº 01/88⁹³.

A partir da revisão da CNS nº 01/88, o Plenário do Conselho Nacional de Saúde vigorou a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, resolução que descreveram diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Além disso, a resolução cria a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), *"órgão colegiado, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde"*, sendo um marco importante para a pesquisa clínica no Brasil⁹⁴.

Após 17 anos em vigor, o Conselho Nacional de Saúde revoga a resolução nº 196/96 pela resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, com atualizações das normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos⁹⁵ na tentativa de agilidade dos processos no Brasil. Para isso a resolução descreve em sua essência⁹⁵:

"... sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado..."

A resolução expressa sobre os princípios da bioética (autonomia, beneficência, maleficência, justiça e equidade), obrigatoriedade a respeito de esclarecimentos aos participantes em pesquisa sobre todos procedimentos durante toda a pesquisa (possíveis riscos e benefícios, do processo de consentimento livre e esclarecido) e grupos vulneráveis. Além disso, a resolução instituiu o Sistema CEP/CONEP, com suas respectivas atribuições⁹⁵.

1.3.3 Aspectos Regulatórios da Pesquisa Clínica

A efetivação de regulamentações e normas na promoção das ações de segurança de todas as partes envolvidas em um ensaio clínico é essencial na pesquisa clínica. Atualmente, as autoridades regulatórias atuam no desenvolvimento seguro da pesquisa, na responsabilidade de regulamentação, avaliação, fiscalização e acompanhamento dos produtos em investigação de acordo em cada país⁷⁹. Segundo a Conferência Internacional de Harmonização, autoridade regulatória é⁹¹:

“...órgão que possui poder de regulamentação. Na diretriz da Conferência Internacional de Harmonização para Boas Práticas Clínicas, a expressão autoridade regulatória inclui a revisão de submissão de dados clínicos e inspeções sanitárias. Estes órgãos são definidos como autoridades competentes...”

Com isso, a legislação deve ser criada, a fim de adequar as necessidades de cada país, para garantir a segurança e acurácia das informações obtidas em estudos clínicos, com fluxo regular, ágil e eficiente, para uniformizar as atividades realizadas em distintos países⁹⁶.

Nos Estados Unidos e Canadá, a autoridade regulatória é o *Food and Drug Administration* (FDA). Formado em 1906 e, mais atuante em 1937, é considerada a autoridade mais antiga no mundo. Atualmente, as principais normatizações que regem os processos regulatórios e éticos são: Código Federal de Regulamentação 21 - parte 56: Comitê de Revisão Institucional (*Code of Federal Regulations Title 21 - Part 56: Institutional Review Boards*) e Código Federal de Regulamentação 21 - parte 312: Aplicação de novas drogas Investigacionais (*Code of Federal Regulations Title 21 - Part 312: Investigational new drug application*)⁹⁷.

O *European Medicines Agency* (EMA) é o órgão que regulamenta a União Europeia desde 1995. É responsável pela avaliação científica, supervisão, segurança e monitoramento de medicamentos na União Europeia. A Diretiva 2001/20/EC, de 04 de abril de 2001, descreve sobre a disposição legislativa, regulamentares e administrativas na aplicação de boas práticas clínicas na realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano⁹⁸.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e sua finalidade é⁹⁹:

“...promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados...”

Atualmente, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 09, de 20 de fevereiro de 2015 é a principal regulamentação e tem por objetivo *definir os procedimentos e requisitos para a realização dos ensaios clínicos com*

medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). O Dossiê visa orientar os profissionais da área quanto a sua aplicação, na contribuição do desenvolvimento de ações seguras, na disponibilidade das informações relevantes e atualizadas que podem esclarecer as dúvidas quanto aos processos de submissão na ANVISA¹⁰⁰.

1.3.4 Plataforma *ClinicalTrials.gov*

O *ClinicalTrials.gov* foi criado a partir da lei federal de registros do *Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)* em 1997. O FDAMA exigiu que o *U.S Department of Health*, por meio do *National Institute of Health (NIH)*, estabelecesse os registros sobre os ensaios clínicos (testes de eficácia e segurança) de drogas experimentais para doenças graves ou outras condições clínicas. O FDA e o NIH trabalharam juntos para desenvolver o site e em 29 de fevereiro de 2000 iniciaram as atividades, disponibilizando os dados online para a população¹⁰¹.

Desde então, a plataforma vem sendo utilizada para a prestação de serviços de informações sobre estudos clínicos de diversas patologias e condições clínicas para pacientes e familiares, profissionais de saúde, investigadores e público em geral. Além disso, o *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)* exigem o registro dos estudos clínicos nesta plataforma para publicações futuras em virtude da qualificação dos dados registrados e de acessibilidade pública¹⁰¹.

É de extrema importância que os passos exigidos no registro e atualizações sejam seguidos, bem como características éticas mundiais e de legislação pertinentes do FDA atuais. Ademais, o preenchimento das informações no *ClinicalTrials.gov* é de responsabilidade do investigador principal ou patrocinador. A compreensão das definições é necessária na qualificação do preenchimento da plataforma, para que futuramente sejam disponibilizadas em pesquisas da população e profissionais de saúde¹⁰¹.

O estudo clínico pode ser registrado a qualquer momento, mas no geral, a seção 801 do *Food and Drug Administration Amendments Act 801 (FDAAA 801)* requer que os ensaios clínicos aplicáveis sejam registrados dentro do prazo de 21 dias a partir da inscrição do primeiro participante da pesquisa.

Além disso, o ICMJE exige o registro do ensaio clínico antes da inscrição do primeiro participante da pesquisa¹⁰¹.

Desde a criação em 2000 até 26 de julho de 2018, 279.151 estudos clínicos foram registrados na plataforma em diversas condições de saúde. Nota-se que em 2000, 1.255 estudos foram registrados e após a exigência do ICMJE, houve um crescimento considerável durante os anos¹⁰¹ (Figura 07).

Fonte: Adaptado de *ClinicalTrials.gov* (2018)¹⁰¹

Figura 7: Dados referentes ao número total de estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* desde 2000 (jul/18)

Abreviações: ICMJE: Indica quando o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*) começou a exigir registro de julgamento como condição para publicação sob os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas (URM). FDAAA: Indica quando a exigência de registro FDAAA expandida começou e foi implementado em *ClinicalTrials.gov*.

Até julho de 2018, foram registrados 132.999 estudos clínicos conduzidos em diversos países, excluindo Estados Unidos, atingindo 48% do total, enquanto 98.011 estudos clínicos foram conduzidos apenas nos Estados Unidos (12%). Mundialmente, estudos de fase II são predominantes em 53.859 estudos, enquanto estudos de fase pré-clínica desempenham o menor número em 2.286 estudos. Entre regiões, América do Norte (124.644 estudos clínicos),

Europa (78.472 estudos clínicos) e Extremo Oriente (29.452 estudos clínicos) são os polos de maior desenvolvimento de estudos clínicos¹⁰¹ (Figura 08).

Fonte: Adaptado de *ClinicalTrials.gov* (2018)¹⁰¹

Figura 8: Distribuição mundial e fases de estudos clínicos segundo o *ClinicalTrials.gov* (jul/18)

NOTA: A escala de cor verde para amarelo indica menor número de estudos clínicos, enquanto as cores laranja a vermelha indicam maior número de estudos clínicos na região indicada.

Com relação à América Latina, Brasil, Argentina e Chile são os maiores países condutores de pesquisa clínica, porém Guiana, Suriname e Guiana Francesa não ultrapassam 05 estudos. Estudos clínicos de fase III são em suma registrados na América Latina, enquanto estudos de fase pré-clínica e I são realizados em maior parte em países desenvolvidos¹⁰¹ (Figura 09).

A coloração indica o o grau de número de estudos clínicos na região

Menor Maior

Fonte: Adaptado de ClinicalTrials.gov (2018)¹⁰¹

Figura 9: Distribuição na América Latina e fases dos estudos clínicos segundo o *ClinicalTrials.gov* (jul/18)

NOTA: A escala de cor verde para amarelo indica menor número de estudos clínicos, enquanto as cores laranja a vermelha indicam maior número de estudos clínicos na região indicada.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

1. Caracterizar, a partir do *ClinicalTrials.gov*, estudos clínicos intervencionais que possuem tratamentos em Hepatite B e Hepatite C.

2.2 Específicos

2. Descrever o cenário geral dos estudos clínicos em Hepatite B e Hepatite C e comparar se há diferenças entre os dois grupos;
3. Caracterizar os grupos de tratamentos e moléculas ativas/inativas de Hepatite B e Hepatite C;
4. Verificar a participação do Brasil em estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C registrados na base de dados *online* denominado *ClinicalTrials.gov* em 07 de fevereiro de 2016.

3.2 Critérios de Inclusão

- Estudos intervencionais;
- Estudos envolvendo drogas, vacinas, biológicos e tratamentos;
- Estudos clínicos em foco de Hepatite B e C.

3.3 Critérios de Exclusão

- Estudos comportamentais, dispositivos, suplementos nutricionais, genética, procedimentos/cirurgias, irradiação e outros;
- Estudos identificados em Hepatite B e Hepatite C, porém foco em outras doenças ou tratamentos diversos.

3.4 Método

3.4.1 Estratégia de busca de estudos clínicos elegíveis para Hepatite B e C na plataforma de dados *ClinicalTrials.gov*

A estratégia de busca para estudos elegíveis para Hepatite B e Hepatite C foi baseada na plataforma de dados *ClinicalTrials.gov* (<https://ClinicalTrials.gov/ct2/home>) em 07 de fevereiro de 2016.

A primeira etapa de busca baseou-se no campo *Advanced Search* em plataforma com os seguintes critérios:

- **Tipo do estudo:** Estudos intervencionais
- **Critério de elegibilidade:** Crianças, adultos e idosos
- **Condição:** Hepatite B ou Hepatite C
- **Fases do estudo:** I, II, III e IV

A partir da seleção dos campos em *busca avançada*, foi exibida a lista de estudos clínicos na web principal e realizamos o *download*, formato Programa Microsoft Excel – CSV. Os anexos A e B mostram as imagens da

Plataforma *ClinicalTrials.gov* a partir dos critérios de busca e exportação dos dados para o Programa Microsoft Excel.

3.4.2 Seleção dos estudos clínicos em Hepatite B e C e cadastramento no Software RedCap

Dois pesquisadores independentes (MAN e LNS) realizaram a seleção dos estudos clínicos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Um terceiro pesquisador (FPS) reconfirmou os estudos selecionados e estudos em divergência entre os dois primeiros pesquisadores foram discutidos e resolvidos por consenso posteriormente.

Após a confirmação dos estudos clínicos pelos pesquisadores houve a inserção dos dados no software *RedCap*. Este software está disponível pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por meio do endereço eletrônico <<http://redcap.hc.fm.usp.br/>>. Foi necessário realizar a busca de maiores informações de cada estudo clínico selecionado para concluir a coleta de dados. Os dados elegíveis para elaboração do banco de dados foram:

- **Número NCT (ID)**
- **Condição**
- **Drogas/tratamento (molécula, vacina, biológico ou tratamento)**
- **Status do estudo**
 - ✓ Ativo, sem recrutamento
 - ✓ Recrutamento por convite
 - ✓ Em recrutamento
 - ✓ Finalizado
 - ✓ Desconhecido
 - ✓ Retirado
 - ✓ Disponível
 - ✓ Completo
- **Título do estudo**
- **Financiamento**
 - ✓ Indústria
 - ✓ Instituto Nacional de Saúde

- ✓ Outras agências Federais dos EUA
- ✓ Outros
- **Alocação**
 - ✓ Randomizado
 - ✓ Não randomizado
 - ✓ Informação não disponível
- **Tipo de estudo**
 - ✓ Segurança
 - ✓ Eficácia
 - ✓ Bioequivalência
 - ✓ Biodisponibilidade
 - ✓ Farmacocinética
 - ✓ Farmacodinâmica
 - ✓ Informação não disponível
- **Modelo de intervenção**
 - ✓ Paralelo
 - ✓ Cruzado
 - ✓ Grupo único
 - ✓ Fatorial
 - ✓ Informação não disponível
- **Mascaramento**
 - ✓ Não cego
 - ✓ Cego
 - ✓ Duplo cego
- **Proposta primária**
 - ✓ Diagnóstico
 - ✓ Tratamento
 - ✓ Cuidados em saúde
 - ✓ Pesquisa em Serviços de Saúde
 - ✓ Pesquisa Básica
 - ✓ Triagem
 - ✓ Prevenção
 - ✓ Informação não disponível

- **Fases do estudo**
- **Número estimado de participantes**
- **Data de início do estudo**
- **Local do estudo (continentes)**
- **Faixa etária**
 - ✓ Crianças (nascimento -17 anos)
 - ✓ Adultos (18 - 65 anos)
 - ✓ Idosos (66 anos ou maior)
- **Gênero:** masculino, feminino ou ambos
- **Voluntários sadios?** Sim ou não
- **Genótipo** (Hepatite C)

O anexo C descreve as definições dos termos avaliados pelo *ClinicalTrials.gov*.

3.4.3 Determinação dos grupos de tratamentos/drogas em Hepatite B e Hepatite C

Determinamos o agrupamento de tratamentos/drogas identificadas na coleta de dados para sua análise. Os grupos principais foram determinados da seguinte forma:

- **Hepatite B:**
 - ✓ Grupo 1: IFN, PEGIFN, RBV
 - ✓ Grupo 2: Biológicos
 - ✓ Grupo 3: Vacinas (profilática ou terapêutica)
 - ✓ Grupo 4: Outros tratamentos
 - ✓ Grupo 5: Análogo de nucleosídeos (Lamivudina, emtricitabina ou entecavir)
 - ✓ Grupo 6: Análogo de nucleos(t)ídeo (Tenofovir, adefovi ou telbivudina)
- **Hepatite C:**
 - ✓ Grupo 1: IFN, PEGIFN, RBV
 - ✓ Grupo 2: Biológicos

- ✓ Grupo 3: Vacinas (profilática ou terapêutica)
- ✓ Grupo 4: Outros tratamentos (*IFN Free*)

Em caso de estudo clínico que houve mais de um grupo principal, os grupos foram inseridos e posteriormente analisados como grupo novo.

3.4.4 Estratégia de busca de publicações resultantes de estudos de Hepatite B e C

Em julho de 2017, foi pesquisada publicações oriundas dos estudos sobre Hepatite B e Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov*. Três bases estratégicas foram pesquisadas:

- ***ClinicalTrials.gov***: Publicações indexadas no campo "*mais informações*".
- **Pubmed/Medline**: Publicações identificadas a partir do NCT gerado pelo *ClinicalTrials.gov*.
- **Google acadêmico**: Publicações não identificadas nas duas primeiras fontes de busca. Foi utilizado o NCT gerado pelo *ClinicalTrials.gov*.

3.4.5 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à Comissão de Ética Científica do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e posteriormente à Coordenadoria de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP) (Anexo D). A atualização posterior foi submetida ao CEP-FMUSP para ciência (Anexo E)

3.4.6 Análise estatística

As características dos ensaios clínicos foram descritas utilizando descritores estatísticos padronizados. A análise descritiva foi realizada por meio de medidas como média, desvio padrão, interquartis (Q1-Q3), mínimo e máximo das variáveis contínuas e cálculo das proporções para análise categórica. Valores ausentes foram excluídos da análise. Para a comparação entre os grupos independentes, foi utilizado o teste de Fisher com significância

de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas no programa estatístico R versão 3.3.1.

3.4.7 Financiamento

Esta dissertação não possui apoio financeiro.

Do total de 125.844 estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* em 07 de fevereiro de 2016, foram extraídos para análise 763 estudos clínicos em Hepatite B e 1.238 estudos clínicos em Hepatite C. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 488 estudos sobre Hepatite B e 1.094 estudos sobre Hepatite C (Figura 10).

Figura 10: Algoritmo de seleção dos Estudos Clínicos Intervencionais dos tratamentos em Hepatite B e C registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

4.1 Perfil dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov*

A tabela 03 representa o status do estudo, modelo de intervenção e desfecho dos estudos clínicos.

Para o status, estudos de Hepatite B em comparação aos estudos de Hepatite C, foi menor em status *completos* (54,92% vs 69,47%; $p < 0,001$) e maiores *em recrutamento* (16,37% vs 9,32%; $p 0,001$) e *desconhecidos* (9,63% vs 3,75%; $p < 0,001$).

Em modelos de intervenção, estudos *paralelos* foram mais conduzidos em estudos de Hepatite B do que em Hepatite C (72,67% vs 63,57; $p 0,003$). Contudo, estudos *cruzados* foram menores em estudos de Hepatite B do que em Hepatite C (2,12% vs 5,86%; $p < 0,001$).

Para os desfechos, apesar de registrarem maior frequência da categoria em ambos os grupos, estudos de *segurança/eficácia* não apresentaram dados estatisticamente significativos (69,71% vs 60,53%; $p 0,005$). Contudo, outros achados foram encontrados. Para os estudos de *eficácia*, a Hepatite B foi mais propensa ao desenvolvimento em comparação à Hepatite C (20,71% vs. 13,22%; $p 0,001$). Já para estudos de *farmacocinética*, a Hepatite B foi menor do que em Hepatite C (2,23% vs. 11,26%; $p < 0,001$).

Tabela 3: Status do estudo, modelo de intervenção e desfecho dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)	<i>P Valor</i>
Status do estudo			
Ativo, sem recrutamento	39/488 (7,99)	64/1.094 (5,85)	0,122
Disponível	1/488 (0,20)	-	0,308
Completo	268/488 (54,92)	760/1.094 (69,47)	< 0,001
Recrutamento por convite	7/488 (1,43)	6/1.094 (0,55)	0,126
Aguardando recrutamento	12/488 (2,46)	32/1.094 (2,93)	0,741
Em recrutamento	75/488 (15,37)	102/1.094 (9,32)	0,001
Finalizado	31/488 (6,35)	60/1.094 (5,48)	0,485
Desconhecido	47/488 (9,63)	41/1.094 (3,75)	< 0,001
Retirado	8/488 (1,64)	29/1.094 (2,65)	0,280
Modelo de Intervenção			
Estudo Cruzado	10/472 (2,12)	63/1076 (5,86)	< 0,001
Estudo Fatorial	9/472 (1,91)	7/1076 (0,65)	0,052
Estudo Paralelo	343/472 (72,67)	684/1076 (63,57)	0,003
Estudo Braço único	110/472 (23,31)	322/1076 (29,93)	0,005
Não disponível	16/488 (3,28)	18/1.094 (1,65)	0,058
Desfecho			
Segurança / Eficácia	313/449 (69,71)	618/1021 (60,53)	0,005
Segurança	21/449 (4,68)	89/1021 (8,72)	0,006
Eficácia	93/449 (20,71)	135/1021 (13,22)	0,001
Bioequivalência	3/449 (0,67)	7/1021 (0,69)	1,000
Biodisponibilidade	1/449 (0,22)	16/1021 (1,57)	0,031
Farmacocinética	10/449 (2,23)	115/1021 (11,26)	< 0,001
Farmacodinâmica	4/449 (0,89)	8/1021 (0,78)	1,000
Farmacocinética / Farmacodinâmica	3/449 (0,67)	30/1021 (2,94)	0,014
Segurança / Farmacocinética	-	3/1021 (0,29)	0,557
Segurança / Farmacocinética / Farmacodinâmica	1/449 (0,22)	-	0,308
Não disponível	39/488 (7,99)	73/1.094 (6,67)	0,341

Os resultados de proposta primária, randomização, cegamento e fases do estudo são expressos na tabela 04.

A proposta primária dos estudos em Hepatite B comparados com a Hepatite C, foi maior em estudos de *prevenção* (27,00% vs 1,55%; $p < 0,001$) e menor em estudos que envolvem *tratamentos* (72,15% vs 95,84%; $p < 0,001$).

A categoria *randomizada* foi maior para estudos em Hepatite B do que os estudos em Hepatite C (81,00% vs 74,81%; $p < 0,001$).

Para o *cegamento*, os estudos *não cegos* foram iguais em ambos os grupos (69,88% vs 70,57%; $p = 0,812$). Estudos *cegos* foram maiores para Hepatite B em comparação à Hepatite C (4,51 vs 1,19; $p < 0,001$).

Estudos de fases II e I foram maiores para Hepatite C do que em Hepatite B ($p < 0,001$ em ambos os grupos). No entanto, a fase IV foi maior em estudos de Hepatite B quando comparados com a Hepatite C (39,96% vs 14,17; $p < 0,001$).

Tabela 4: Fases dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)	<i>P Valor</i>
Proposta primária			
Diagnóstico	-	8/1033 (0,77)	0,116
Tratamento	342/474 (72,15)	990/1033 (95,84)	< 0,001
Prevenção	128/474 (27,00)	16/1033 (1,55)	< 0,001
Ciências Básicas	4/474 (0,84)	14/1033 (1,36)	0,609
Pesquisa em Serviços de Saúde	-	3/1033 (0,29)	0,557
Triagem	-	1/1033 (0,10)	1,000
Cuidados de Suporte	-	1/1033 (0,10)	1,000
Não disponível	14/488 (2,87)	61/1.094 (5,58)	0,021
Randomização			
Randomizado	341/421 (81,00)	674/901(74,81)	< 0,001
Não randomizado	80/421 (19,00)	227/901 (25,19)	0,046
Não disponível	67/488 (13,73)	193/1.094 (17,64)	0,056
Cegamento			
Não cego	341/488 (69,88)	772/1.094 (70,57)	0,812
Cego	22/488 (4,51)	13/1.094 (1,19)	< 0,001
Duplo Cego	125/488 (25,61)	309/1.094 (28,24)	0,300
Fases			
Fase I	42/488 (8,61)	284/1087 (26,13)	< 0,001
Fase I / II	20/488 (4,10)	42/1087 (3,86)	0,781
Fase II	84/488 (17,21)	318/1087 (29,25)	< 0,001
Fase II / III	9/488 (1,84)	21/1087 (1,93)	1,000
Fase III	138/488 (28,28)	268/1087 (24,66)	0,128
Fase IV	195/488 (39,96)	154/1087 (14,17)	< 0,001
Não disponível	-	7/1.094 (0,64)	0,107

A *indústria* foi o tipo de financiador que representou mais de 50% dos estudos em Hepatite B (57,38%) e Hepatite C (72,58%), mas em sua comparação, este tipo de financiador foi maior para Hepatite C do que na Hepatite B ($p < 0,001$). Embora que, a categoria *outros* foi maior para Hepatite B do que estudos de Hepatite C (23,98 vs 13,44%; $p < 0,001$) (Tabela 05).

Tabela 5: Tipo de financiador dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)	P Valor
Financiador			
Indústria	280 (57,38)	794 (72,58)	< 0,001
*NIH	16 (3,28)	37 (3,38)	1,000
Governo Federal dos EUA	-	1 (0,09)	1,000
Outros	117 (23,98)	147 (13,44)	< 0,001
Indústria / *NIH	-	5 (0,46)	0,332
Indústria / Outros	68 (13,93)	90 (8,23)	0,001
*NIH / Outros	3 (0,61)	16 (1,46)	0,212
Governo Federal dos EUA / Outros	3 (0,61)	1 (0,09)	0,090
Indústria / *NIH / Outros	-	1 (0,09)	1,000
Indústria / Governo Federal dos EUA / Outros	-	1 (0,09)	1,000
Indústria / *NIH / Governo Federal dos EUA / Outros	1 (0,20)	1 (0,09)	0,522

Abreviações: *NIH: *National Institute of Health*

Quanto ao dimensionamento de participantes em pesquisa, há um número maior em Hepatite B (203.690 participantes) em relação à Hepatite C (191.819 participantes). A média de participantes em Hepatite B e Hepatite C foi de 121 e 69 participantes, respectivamente (Tabela 06).

Em comparação entre os grupos, à faixa de participantes para a Hepatite C foi maior na faixa de 1-100 participantes (60,76% vs 42,76%; $p < 0,001$), enquanto para Hepatite B a maior concentração de participantes de pesquisa em relação à Hepatite C foi entre 101 – 1000 participantes (52,48% vs 37,73%; $p < 0,001$). Menos de 5% de ambos os grupos tiveram estudos clínicos com populações acima de 1001 participantes em pesquisa (Tabela 06).

Tabela 6: Média, mediana, desvio padrão, Intervalo Interquartil e estimativa de número de participantes da pesquisa por estudo clínico intervencional em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

	Hepatite B	Hepatite C	
Número de participantes do estudo			
Total	203.690	191.819	
Média $\pm$ **DP	434.94 $\pm$ 3751.13	181.82 $\pm$ 417.16	
Mediana [II* Q25 - Q75]	121 [57 - 263]	69 [32 - 190]	
Faixa de número de participantes	nº (%)	nº (%)	p Valor
1 - 100	198/463 (42,76)	641/1055 (60,76)	<0,001
101 - 1000	243/463 (52,48)	398/1055 (37,73)	<0,001
> 1001	22/463 (4,75)	16/1055 (1,52)	0,001
Não disponível	25/488 (5,12)	39/1.094 (3,56)	0,167

Abreviações: *II: Intervalo Interquartil / ** DP: Desvio Padrão

Tanto para Hepatite B quanto para Hepatite C, às categorias mais frequentes foram para ambos os sexos (95,29%; 95,60%), indivíduos doentes (78,89%; 82,18%) e em grupos etários adultos - idosos (43,66%; 59,85%). Contudo, em comparação entre a Hepatite B e Hepatite C, as categorias sexo e *voluntários sadios*, não houve diferença estatística significativa (Tabela 07).

Podemos verificar que, grupo *pediátrico* foi maior para Hepatite B, em associação de outras faixas etárias ou isoladamente, no total de 22,45% em relação à Hepatite C em 1,85% ($p < 0,001$ para as três categorias iniciais). Por sua vez, a Hepatite C foi maior em os grupos etários de *adultos e idosos* (59,85% vs 43,66%; $p < 0,001$) (Tabela 07).

Tabela 7: Elegibilidade dos participantes da pesquisa e grupos etários dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)	p Valor
Sexo			
Feminino	13/488 (2,66)	10/1091 (0,92)	0,011
Masculino	10/488 (2,05)	38/1091 (3,48)	0,153
Ambos	465/488 (95,29)	1043/1091 (95,60)	1,000
Não disponível	-	3/1.094 (0,27)	0,557
Voluntários Sadios			
Sim	103/488 (21,11)	195/1.094 (17,82)	0,126
Não	385/488 (78,89)	899/1.094 (82,18)	0,126
Grupos etários			
^a Crianças	37/481 (7,69)	7/1091 (0,65)	< 0,001
^a Crianças, ^b Adultos	24/481 (4,99)	5/1091 (0,46)	< 0,001
^a Crianças, ^b Adultos, ^c Idosos	47/481 (9,77)	8/1091 (0,74)	< 0,001
^b Adultos	162/481 (33,68)	413/1091 (38,21)	0,102
^b Adultos, ^c Idosos	210/481 (43,66)	647/1091 (59,85)	< 0,001
^c Idosos	1/481 (0,21)	1/1091 (0,09)	0,522
Não disponível	7/488 (1,43)	11/1.094 (1,01)	0,636

Nota: ^aCrianças: nascimento até 17 anos / ^bAdultos: 18 - 65 anos / ^cIdosos: 66 anos ou mais

4.2 Número de estudos clínicos intervencionais por ano em Hepatite B e Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov*

A figura 11 mostra o início do recrutamento dos participantes dos estudos clínicos por ano. Dados históricos relatam que a Hepatite B foi descoberta em 1965 e Hepatite C em 1989. De acordo com o registro *ClinicalTrials.gov*, o primeiro estudo sobre Hepatite B ocorreu em 1978. Desde então, a pequena variação ocorreu ao longo dos anos, mas somente 2015 tem sido uma tendência de crescimento dos testes clínicos da Hepatite B. Em relação à Hepatite C, primeiro registro do estudo ocorreu em 1993 e, após o ano 2000, houve um aumento expressivo ao longo dos anos. O maior número de casos foi em 2011 (119 estudos) e 2012 (121 estudos). Apesar da pequena diminuição nos últimos anos, há um número significativo de ensaios clínicos.

A figura 12 mostra o ano de início e estimativa de término dos estudos clínicos de fase I (figura 12a) e fase IV (figura 12b) respectivamente.

Os estudos de fase I tenderam a serem maiores para hepatite C em relação à hepatite B (figura 12). No decorrer dos anos, a hepatite B apresentou uma oscilação de início e término dos estudos clínicos. Contudo em 2015 houve um crescimento considerável da condução dos estudos clínicos e estimou-se o encerramento do último estudo clínico em 2018. Para hepatite C, estudos de fase I cresceram consideravelmente durante os anos, principalmente em 2012 com 40 estudos. Contudo, as estimativas de término destes estudos foram até 2018.

Para fase IV, a hepatite B superou a condução de estudos clínicos em relação à hepatite C (figura 13). A hepatite B mostrou três picos importantes na condução de estudos clínicos no decorrer dos anos, 2008 (22 estudos), 2007 (20 estudos) e 2015 (18 estudos). Ainda estima-se que até o ano de 2020 haverá o término de todos os estudos clínicos. Com relação à hepatite C, em 2007 e 2015 apresentaram início significativo de estudos clínicos em 20 e 18 estudos respectivamente. No entanto, estima-se que até 2025 encerrarão todos os estudos clínicos.

Figura 11: Número de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* por ano (fev/2016)

Figura 12: Número por ano de início e estimativa de término dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) de fase I registrados no *ClinicalTrials.gov* por ano (fev/2016)

Figura 13: Número por ano de início e estimativa de término dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) de fase IV registrados no *ClinicalTrials.gov* por ano (fev/2016)

4.3 Perfil de Genótipo dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite C registrados no ClinicalTrials.gov (fev/16)

O genótipo da Hepatite C é o determinante para o tipo e tempo de tratamento. De acordo com a tabela 08, o genótipo 1 foi o mais avaliado (605 estudos) e as regiões mais identificadas foram América do Norte / Central (64,03%) e Europa (40,91%). O genótipo 4 (129 estudos) foi o segundo genótipo mais avaliado, seguido pelo genótipo 3 (125 estudos) e genótipo 2 (116 estudos). Não houve registro genotípico em 191 estudos.

Tabela 8: Número de estudos clínicos intervencionais por genótipo em Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

Região	Genótipo [n° (%)]*						Não disponível (n=191)
	G1 (n=605)	G2 (n=116)	G3 (n=125)	G4 (n=129)	G5 (n=28)	G6 (n=38)	
América do Norte e Central	324/506 (64,03)	54/106 (50,94)	59/110 (53,64)	55/111 (49,55)	18/25 (72,00)	22/26 (84,62)	152/191 (79,58)
América do Sul	38/506 (7,51)	7/106 (6,60)	8/110 (7,27)	5/111 (4,50)	-	-	5/191 (2,62)
Europa	207/506 (40,91)	45/106 (42,45)	51/110 (46,36)	54/111 (48,65)	12/25 (48,00)	12/26 (46,15)	99/191 (51,83)
Ásia	127/506 (25,10)	35/106 (33,02)	29/110 (26,36)	17/111 (15,32)	2/25 (8,00)	7/26 (26,92)	52/191 (27,23)
Oceania	85/506 (16,80)	27/106 (25,47)	33/110 (30,00)	17/111 (15,32)	6/25 (24,00)	7/26 (26,92)	30/191 (15,71)
África	2/506 (0,40)	2/106 (1,89)	1/110 (0,91)	17/111 (15,32)	-	-	5/191 (2,62)
Não disponível	99/605 (16,36)	10/116 (8,62)	15/125 (12,00)	18/129 (13,95)	3/28 (7,14)	12/38 (31,58)	83/191 (43,46)

Nota: Estudos clínicos ocorrem consecutivamente em diversos continentes, passando dos 100%.

4.4 Tratamentos

4.4.1 Perfil dos grupos terapêuticos e profiláticos em Hepatite B e Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov*

A tabela 09 representa perfil dos grupos terapêuticos e profiláticos em estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov*. Para Hepatite B, destacaram 124 estudos (25,41%) com foco em vacinas, análogos de Nucleos(t)ídeo em 68 estudos (13,93%) e estudos clínicos com análogos de Nucleos(t)ídeo x Análogo de Nucleosídeos em 64 estudos (13,11%). Com relação a Hepatite C, a percepção do foco dos tratamentos foram distintos, no qual boa parte dos estudos foram atribuídos como "*outros tratamentos*" em 408 estudos (37,29%), tratamentos convencionais (IFN, PEGIFN + RBV) x "*outros tratamentos*" em 396 estudos (36,20%) e em tratamentos convencionais (IFN, PEGIFN + RBV) em 215 estudos (19,65%) respectivamente.

Tabela 9: Grupos terapêuticos e profiláticos dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

Grupos	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)
IFN, PEGIFN, RBV	29 (5,94)	215 (19,65)
IFN, PEGIFN, RBV x Produto biológico	3 (0,61)	42 (3,84)
IFN, PEGIFN, RBV x Outros tratamentos	8 (1,64)	396 (36,20)
IFN, PEGIFN, RBV x Produto biológico x Outros tratamentos	-	5 (0,46)
IFN, PEGIFN, RBV x Vacinas	-	1 (0,09)
IFN, PEGIFN, RBV x Análogo de Nucleosídeo* ou Nucleotídeo**	22 (4,51)	-
IFN, PEGIFN, RBV x Análogo de Nucleosídeo* x Produto biológico	4 (0,82)	-
IFN, PEGIFN, RBV x Análogo de Nucleosídeo* ou Nucleotídeo** x Outros tratamentos	9 (1,84)	-
IFN, PEGIFN, RBV x Análogo de Nucleosídeo* x Análogo de Nucleotídeo**	10 (2,05)	-
Análogo de Nucleotídeo**	68 (13,93)	-
Análogo de Nucleosídeo*	56 (11,48)	-
Análogo de Nucleosídeo* x Análogo de Nucleotídeo**	64 (13,11)	-
Análogo de Nucleosídeo* x Análogo de Nucleotídeo** x Outros tratamentos	2 (0,41)	-
Análogo de Nucleosídeo* x Análogo de Nucleotídeo** x Produto biológico	1 (0,20)	-
Análogo de Nucleosídeo* x Análogo de Nucleotídeo** x Vacinas	1 (0,20)	-
Análogo de Nucleosídeo* ou Nucleotídeo** x Outros tratamentos	37 (7,58)	-
Análogo de Nucleosídeo* ou Nucleotídeo** x Produto biológico	2 (0,41)	-
Análogo de Nucleosídeo* ou Nucleotídeo** x Vacinas	2 (0,41)	-
Análogo de Nucleosídeo* x Análogo de Nucleotídeo** x Vacinas x Outros tratamentos	3 (0,61)	-
Produto biológico	10 (2,05)	19 (1,74)

Grupos (Continuação)	Hepatite B	Hepatite C
	nº (%)	nº (%)
Vacinas	124 (25,41)	8 (0,73)
Vacinas x Outros tratamentos	2 (0,41)	-
Vacinas x Produto biológico	1 (0,20)	-
Outros tratamentos	30 (6,14)	408 (37,29)
Inibidores de Protease NS3/4A	-	106 (9,69)
Inibidores NS5A	-	35 (3,20)
Inibidores de Polimerase NS5B	-	64 (6,31)
Inibidores de Protease NS3/4A x Inibidores NS5A		32 (2,83)
Inibidores de Protease NS3/4A x Inibidores de Polimerase NS5B		20 (1,83)
Inibidores NS5A x Inibidores de Polimerase NS5B	-	34 (3,11)
Inibidores de Protease NS3/4A x Inibidores NS5A x Inibidores de Polimerase NS5B	-	36 (3,29)
Receptores Toll-like (TLRs)	3 (0,61)	6 (0,55)
Inibidores de Ciclofinila	-	9 (0,82)
Inibidores de Ciclofinila x Inibidores NS5A	-	1 (0,09)
Outros mecanismos x Inibidores de Protease NS3/4A	-	1 (0,09)
Outros mecanismos	2 (0,41)	49 (4,48)
Mecanismo não definido	3 (0,61)	15 (1,37)
Polímeros de Ácido Nucléico (NAPs)	4 (0,82)	-
Inibidores de DNA-polimerase (Análogos de Nucleosídeo e/ou Nucleotídeo) (outros)	18 (3,69)	-

Abreviações: IFN: Interferon convencional // PEGIFN: Interferon Peguilado // RBV: Ribavirina

NOTA: * Análogo de Nucleosídeo: Lamivudina, Emtricitabina **OU** Entecavir // ** Análogo de Nucleotídeo: Tenofovir, Adefovir **OU** Telbivudina

4.4.2 Perfil de moléculas ativas/inativas dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e C identificados no *ClinicalTrials.gov*

Dentro do período de estudo, foi permitido identificar as moléculas de Hepatite B e C em pesquisa clínica e o tipo de status em que se encontram os estudos clínicos (ativo ou inativo) como mostra a figura 14.

Foi possível verificar que, para a Hepatite B, a classe que se destacou foram as vacinas em 28 moléculas e para Hepatite C, a classe dos inibidores de polimerase NS5B, destacou-se em 40 moléculas.

Na continuidade do perfil das moléculas ativa/inativas, os anexos F e G representam a descrição de cada molécula em sua respectiva classe terapêutica, patrocinador e qual status se encontravam no período da coleta de dados em Hepatite B e Hepatite C.

Figura 14: Número de moléculas por classe de tratamento em Hepatite B e C registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

4.4.3 Cronologia das aprovações pelo FDA e EMA dos tratamentos/vacinas em Hepatite B e tratamentos em Hepatite C

As figuras 15 e 16 representam a cronologia das aprovações dos tratamentos/vacinas em Hepatite B e tratamentos para Hepatite C.

De acordo com os registros no *Food and Drug Administration (FDA)*, a primeira vacina para Hepatite B ocorreu em 1983 e o primeiro tratamento em 1991 com Interferon Convencional. No decorrer dos anos, 05 vacinas e 07 tratamentos foram registrados. No que diz respeito à Hepatite C, em 1991 o interferon convencional foi o primeiro tratamento registrado e no decorrer dos anos, 18 tratamentos foram aprovados.

Para o *European Medicines Agency (EMA)*, a aprovação da primeira vacina para a Hepatite B ocorreu em 1996 e o primeiro tratamento em 1999 com lamivudina. No decorrer dos anos, foram registrados 09 vacinas e 07 tratamentos. Quanto à Hepatite C, ribavirina e interferon convencional foram registrados em 1999 e no decorrer dos anos, 15 tratamentos foram aprovados.

Figura 15: Cronologia das aprovações do FDA e EMA para vacinas e tratamentos ativos/inativos em Hepatite B
Abreviações: EMA: European Medicine Agency. FDA: Food and Drug Administration

Figura 16: Cronologia das aprovações do FDA e EMA para tratamentos ativos/inativos em Hepatite C
Abreviações: **EMA:** European Medicine Agency. **FDA:** Food and Drug Administration

4.5 Regiões de condução de estudos clínicos intervencionais em Hepatite

B e Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov*

A figura 17 representa o número de condução de estudos clínicos por continente. A Hepatite B predominou na Ásia, em 266 estudos clínicos, em sequência da Europa em 146 estudos e América do Norte e Central, em 112 estudos. A Hepatite C difere do perfil da Hepatite B, no qual a América do Norte e Central abrangeu maior quantidade em 518 estudos clínicos, na sequência da Europa em 354 estudos e Ásia em 205 estudos. Ademais, houve a não declaração de locais de condução de estudos clínicos, podendo impactar na avaliação final.

China (128 estudos), Estados Unidos (98 estudos) e Coréia (90 estudos) foram os países que mais conduziram estudos clínicos em Hepatite B, enquanto, Estados Unidos (476 estudos), França (158 estudos) e Alemanha (152 estudos) representaram a Hepatite C. O Brasil foi representado em 12 estudos para Hepatite B e 26 estudos para Hepatite C (Tabela 10).

Figura 17: Mapa do número de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) conduzidos por continente registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

Nota: Estudos clínicos ocorrem consecutivamente em diversos continentes, passando dos 100%.

Tabela 10: Ranking de número de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) mais desenvolvidos/em desenvolvimento em cada país (fev/2016)

Hepatite B			Hepatite C		
Ranking	País	nº	Ranking	País	nº
1º	China	128	1º	EUA	476
2º	EUA	98	2º	França	158
3º	Coréia	90	3º	Alemanha	152
4º	Taiwan	50	4º	Porto Rico	142
5º	Canadá	49	5º	Canadá	136
6º	Alemanha	46	6º	Reino Unido	115
7º	Bélgica	37	7º	Espanha	113
8º	França	36	8º	Austrália	107
9º	Austrália	34	9º	Itália	79
10º	Reino Unido	30	10º	Nova Zelândia	77
11º	Nova Zelândia	29	11º	Bélgica	74
12º	Tailândia	28	12º	Polônia	57
13º	Itália	26	13º	Áustria	55
14º	Espanha	25	14º	Taiwan	53
14º	Cingapura	25	15º	Amsterdã	50
15º	Polônia	23	16º	Japão	48
16º	Turquia	20	17º	Rússia	43
17º	República Tcheca	15	18º	Coréia	35
17º	Índia	15	19º	Romênia	31
18º	Brasil	12	20º	Suécia	29
			20º	China	29
			21º	Suíça	28
			22º	Israel	26
			22º	Brasil	26
			22º	Argentina	26
			23º	Egito	24
-	Sem descrição	43	-	Sem descrição	191

Nota: Estudos clínicos ocorrem consecutivamente em diversos países, passando dos 100%.

4.6 Brasil

4.6.1 Perfil dos estudos clínicos intervencionais no Brasil em Hepatite B e Hepatite C no Brasil registrados no *ClinicalTrials.gov*

A tabela 11 mostra o perfil de recrutamento, proposta primária, desfecho, alocação e modelo de intervenção dos estudos clínicos intervencionais no Brasil.

Estudos *completos* (83,33%; 80,77%), *randomizados* (60%; 89,47%), com foco em *tratamentos* (90,91%; 100%), desfecho em segurança/eficácia (90,91%; 69,23%) e *não cegos* (83,33%; 76,92%) apresentaram maior frequência em cada categoria respectivamente. Para os modelos de intervenção, a Hepatite B apresentou a mesma frequência em estudos paralelos e estudos de braço único em 50% da análise. Já para Hepatite C, 57,69% dos casos foram focados em estudos paralelos.

Tabela 11: Recrutamento, proposta primária, desfecho, alocação e modelo de intervenção dos estudos clínicos intervencionais no Brasil em Hepatite B (n=12 estudos) e Hepatite C (n=26 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov*

Status	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)
Recrutamento		
Ativo, sem recrutamento	1/12 (8,33%)	2/26 (7,69%)
Completo	10/12 (83,33%)	21/26 (80,77%)
Em recrutamento	-	3/26 (11,54%)
Finalizado	1/12 (8,33%)	-
Proposta primária		
Tratamento	10/11 (90,91%)	26/26 (100%)
Prevenção	1/11 (9,09%)	-
Não disponível	1/12 (8,33%)	-
Desfecho		
Segurança / Eficácia	10/11 (90,91%)	18/26 (69,23%)
Segurança	-	1/26 (3,85%)
Eficácia	-	5/26 (19,23%)
Bioequivalência	-	1/26 (3,85%)
Farmacocinética	1/11 (9,09%)	-
Farmacocinética / Farmacodinâmica	-	1/26 (3,85%)
Não disponível	1/12 (8,33%)	-
Alocação		
Randomizado	6/10 (60,00%)	17/19 (89,47%)
Não randomizado	4/10 (40,00%)	2/19 (10,53%)
Não disponível	2/12 (16,67%)	7/26 (26,92%)
Modelo de Intervenção		
Estudo Cruzado	-	1/26 (3,85%)
Estudo Fatorial	-	1/26 (3,85%)
Estudo Paralelo	5/10 (50,00%)	15/26 (57,69%)
Estudo Braço único	5/10 (50,00%)	9/26 (34,62%)
Mascaramento		
Não Cego	10/12 (83,33%)	20/26 (76,92%)
Duplo Cego	2/12 (16,67%)	6 (23,08%)

A tabela 12 descreve o perfil de fases, tipo de financiador, sexo, voluntários e grupos etários dos estudos clínicos intervencionais no Brasil. Os estudos de fase III foi o mais frequente para Hepatite B (50%) e Hepatite C (57,69%). Além disso, a indústria foi maior financiador em < 90% dos estudos em Hepatite B e < 80% dos estudos em Hepatite C.

Com relação a elegibilidade do estudo, para Hepatite B, ambos os sexos e voluntários não sadios apresentaram 100% da amostra total, enquanto Hepatite C, ambos os sexos representaram 96,15% e voluntários não sadios em 91,67% de seu total. Adultos e idosos foram predominantes entre os grupos de Hepatite B em < 50% e Hepatite C em < 80% de seus totais.

Tabela 12: Fases dos estudo, tipo de financiador, sexo, voluntários e grupos etários dos estudos clínicos intervencionais no Brasil em Hepatite B (n=12 estudos) e Hepatite C (n=26 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov*

Status	Hepatite B nº (%)	Hepatite C nº (%)
Fases		
Fase I	-	1/26 (3,85%)
Fase I / II	1/12 (8,33%)	1/26 (3,85%)
Fase II	-	2/26 (7,69%)
Fase III	6/12 (50,00%)	15/26 (57,69%)
Fase IV	5/12 (41,67%)	7/26 (26,92%)
Financiador		
Indústria	11/12 (91,67%)	21/26 (80,77%)
Instituto Nacional de Saúde	1/12 (8,33%)	-
Outros	-	5/26 (19,23%)
Sexo		
Masculino	-	1/26 (3,85%)
Ambos	12/12 (100%)	25/26 (96,15%)
Voluntários Sadios		
Sim	-	2/26 (7,69%)
Não	12/12 (100%)	24/26 (91,67%)
Grupos etários		
^a Crianças, ^b Adultos	02/12 (16,67%)	-
^a Crianças, ^b Adultos, ^c Idosos	3/12 (25,00%)	-
^b Adultos	-	1/26 (3,85%)
^b Adultos, ^c Idosos	7/12 (58,33%)	21/26 (80,77%)
^c Idosos	-	4/26 (15,38%)

Nota: ^aCrianças: nascimento até 17 anos / ^bAdultos: 18 - 65 anos / ^cIdosos: 66 anos ou mais

4.6.2 Perfil dos estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C por região no Brasil, registrados no *ClinicalTrials.gov*

A figura 18 representa os estudos clínicos por região no Brasil. Na região Sudeste, São Paulo apresentou maior quantidade de estudos clínicos tanto para Hepatite B (10 estudos), quanto para Hepatite C (22 estudos). A região Sul, mostrou condução de estudos clínicos, principalmente no Rio Grande do Sul em 07 estudos para Hepatite B e 09 estudos clínicos em Hepatite C. Bahia representou a região Nordeste em 04 estudos para Hepatite B e 13 estudos para Hepatite B. A baixa condução de estudos clínicos foi observada nas regiões Centro Oeste, com 02 estudos em Hepatite C e nenhum estudo para Hepatite B e a Região Norte, sem identificação de estudos clínicos locais.

Figura 18: Numero de estudos clínicos em Hepatite B e Hepatite C registrados no *ClinicalTrials.gov* conduzidos por estado do Brasil (fev/2016)

4.7 Publicações

A figura 19 mostra o número de publicações de estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* por ano. Segundo a base de dados, a primeira publicação em Hepatite B foi em 1980 e Hepatite C em 2004.

Ao todo, foram identificados 621 publicações em estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* em fevereiro de 2016 e Hepatite B apresentou 22,2% (138/621) publicações, enquanto Hepatite C resultou em 77,8% (483/621) publicações.

Figura 19: Número de publicações por ano em Hepatite B (n=488 estudos) e Hepatite C (n=1.094 estudos) registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/16)

Este estudo representa a primeira análise descrevendo o perfil de estudos clínicos intervencionais em Hepatite B e Hepatite C registrados pelo *ClinicalTrials.gov*. Os achados mostraram que, apenas 1,26% de todos os registros possuem foco em ambas doenças, perdendo para outros estudos como cardiologia, oncologia, doenças mentais¹⁰² e pulmonares¹⁰³. Estudos em nefrologia foi menor do que aos achados neste presente estudo em hepatite C e maior em hepatite B (Tabela 13).

Tabela 13: Comparação das publicações de doenças pulmonares, nefrologia, cardiovascular, doenças mentais e oncologia

Referência	Doença	Período da pesquisa	n do estudo
Riley et al	Pulmonar	2008 - 2013	1.450
Inrig et al	Nefrologia	2007 - 2010	1.054
	Cardiovascular		3.437
Califf et al	Mental	2007 - 2010	3.695
	Oncologia		8.992

Fonte: Califf et al, 2012¹⁰²; Inrig et al, 2014¹⁰⁴; Riley et al, 2018¹⁰³

Apesar das diferenças dos períodos de descobertas, a Hepatite B apresentou menor quantidade de estudos clínicos em relação à Hepatite C. As análises mostraram que estudos paralelos, randomizados, com propósito de segurança/eficácia e não cegos foram semelhantes em cada categoria, porém outros grupos divergiram. A Hepatite B apresentou estudos com foco em tratamentos e prevenção, em grupos pediátricos e adultos e, pesquisas de fases tardias (III e IV), refletindo estudos em grande escala de participantes em pesquisa (envolvendo 101-1000 pacientes). Por outro lado, estudos em Hepatite C foi principalmente com foco em tratamentos, população adulta e idosa e, pesquisas em fases precoces (I e II), refletindo estudos em populações menores (registrando <100 pacientes).

Assim como na hepatite C, especialidades como saúde mental (18,3%), oncologia (38,2%)¹⁰² e estudos pulmonares (39,9%)¹⁰³ foram os mais frequentes, sendo provavelmente consequência do interesse no desenvolvimento de novas pesquisas. Enquanto isso, estudos cardiovasculares

(22,1%)¹⁰² e nefrologia (24,1%)¹⁰⁴ foram semelhantes aos estudos de fase IV da Hepatite B (Tabela 14). Estudos em estágio inicial são importantes na pesquisa de novos produtos em potencial (exemplo, medicamentos, dispositivos médicos). No entanto, o declínio nos estudos clínicos em fases posteriores, afeta a tomada de decisões na prática médica^{102,105}. Vale ressaltar que o desenvolvimento de estudos clínicos afeta a qualidade das informações em diretrizes mundiais para doenças do fígado, no auxílio nas tomadas de decisões das equipes de saúde.

Tabela 14: Comparação das fases de pesquisa clínica em publicações de doenças pulmonares, nefrologia, cardiovascular, doenças mentais e oncologia

Doença	Cardiovascular	Mental	Oncologia	Nefrologia	Pulmonar
Fases	nº (%)				
0	29 (0,8)	47 (1,3)	69 (0,8)	3 (0,3)	-
I	210 (6,1)	391 (10,6)	1884 (21,0)	93 (8,8)	-
I / II	109 (3,2)	124 (3,4)	950 (10,6)	39 (3,7)	103 (7,1)
II	471 (13,7)	678 (18,3)	3436 (38,2)	174 (16,5)	579 (39,9)
II / III	113 (3,3)	118 (3,2)	124 (1,4)	44 (4,2)	29 (2,0)
III	531 (15,4)	559 (15,1)	1025 (11,4)	177 (16,8)	383 (26,4)
IV	761 (22,1)	584 (15,8)	234 (2,6)	254 (24,1)	192 (13,2)
Não se aplica	1213 (35,3)	1194 (32,3)	1270 (14,1)	270 (25,6)	164 (11,3)

Fonte: Califf et al, 2012¹⁰²; Inrig et al, 2014¹⁰⁴; Riley et al, 2018¹⁰³

Boa parte dos estudos clínicos em nossa análise foi financiado por indústrias em Hepatite B (57,38%) e Hepatite C (72,58%). As grandes empresas farmacêuticas contribuem com recursos em P&D em saúde, incluindo a capacidade para desenvolver e liberar produtos farmacêuticos para o mercado¹⁰⁶. Contudo, é importante a interação entre a academia, indústria farmacêutica e autoridades reguladoras para a qualidade, segurança e eficácia do produto investigacional durante o estudo clínico^{107,108}. A indústria depende da academia para o desenvolvimento de pesquisa básica na identificação de novos alvos terapêuticos potenciais e na realização de estudos clínicos. Por outro lado, a academia depende da indústria para a produção e disponibilidade

de medicamentos e, além disso, parte do financiamento de pesquisa recebido pela academia vem de indústrias farmacêuticas¹⁰⁸.

Embora o primeiro estudo clínico registrado para Hepatite B em *ClinicalTrials.gov* tenha sido em 1978 e para Hepatite C em 1993, o número de estudos clínicos é maior para Hepatite C em relação à Hepatite B. As diferenças podem ser explicadas pelo cenário de desenvolvimento de vacinas e novas moléculas e, aprovações FDA e EMA ao longo dos anos para ambas as doenças.

Para hepatite C, apesar do amplo desenvolvimento das pesquisas em vacinas, ainda não existe um sistema eficaz até os dias atuais¹⁰⁹. Com relação à hepatite B, as vacinas comprovaram ser imunogênicas, seguras e eficaz em grupos adultos de alto risco e na transmissão vertical, estabelecendo um estágio de controle e possível na erradicação do vírus^{10,110,111}. Embora haja esforços em programas de vacinação em crianças, grupos de risco e populações vulneráveis, ainda existem lacunas nos processos de prevenção contra o HBV¹⁰.

Com relação aos tratamentos registrados, a deficiência de resultados positivos e eventos adversos do tratamento da Hepatite C com a classe Interferon e ribavirina por mais de dez anos instigaram o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas^{70,71,112,113}. Em 2011, a aprovação da primeira geração dos DAAs foram lançados e em seguida por vários tratamentos com regime de livres IFN com menor duração e efeitos colaterais e maior eficácia^{109,112-114}. Apesar da alta eficiência dos tratamentos em HCV, é discutível as questões que envolvem custo e disponibilidade, principalmente em países emergentes, no qual o alto custo restringe o seu acesso^{72,115-117}. O preço dos medicamentos podem ser afetados de diversas formas como concorrência de mercado, presença de genéricos e negociações comerciais¹¹⁷. Além disso, no meio comercial, existe a precificação escalonada, no qual as empresas oferecem medicamentos com preços diferenciados para cada país e, muitas vezes com pouca transparência. Assim como o caso dos tratamentos para o HIV/AIDS, a fabricação em larga escala de genéricos podem contribuir na redução dos custos para os tratamentos com DAAs em HCV¹¹⁶

Com o sucesso dos tratamentos com antivirais de ação direta contra a hepatite C nos últimos anos, aumentou-se o interesse no desenvolvimento de novos tratamentos para hepatite B. O ofuscamento da hepatite B para outras doenças infecciosas como HIV, malária e tuberculose, diagnóstico tardio, falhas no rastreamento e educação entre pacientes e profissionais de saúde são fatores que contribuem no baixo interesse de investimentos na pesquisa sobre hepatite B ¹¹¹. Apesar da disponibilidade de tratamentos com os análogos de nucleos(t)ídeos e imunomoduladores que colaboram na redução viral, ainda apresentam falhas na erradicação da doença^{48,109,114}. A escolha correta de um tratamento de primeira linha de alta potência e com alta barreira genética, oferece a melhor chance de prevenir a falha do tratamento e o surgimento de resistência aos medicamentos¹¹⁸. Contudo, uma pequena parcela da população que utilizam tratamentos atuais, resulta na perda do AgHBs, tendo em consequência o uso por longos anos. Com isso, tratamentos promissores estão sendo desenvolvidos como classes estão sendo estudados como inibidores do HVB, agonistas de receptores *Toll-like* (TLRs) ou receptores semelhante ao gene (RLR) e os IFN modificados ou outras quimiocinas ^{47,48,119}.

Em relação à genotipagem do HCV, a maior parte dos estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* foi genótipo 1, seguido pelos genótipos 4, 3 e 2. Segundo estudos de Gower et al (2014) e Petruzzello et al (2016) o genótipo 1 representa 46 - 49% do total das infecções mundial, seguido pelo genótipo 3 (17%-22%), genótipo 4 (13%-16,8%) e genótipo 2 (11%-13%)^{120,121}. Além disso, as regiões podem também influenciar no desenvolvimento de estudos clínicos. Continentes como América do Norte / América Latina e Europa, o genótipo 1 predomina entre 62-71% dos casos, enquanto no Norte da África e Oriente Médio, o genótipo 4 se destaca em 71% dos casos, incluindo o Egito. O genótipo 3 é predominante na Ásia em 39% dos casos^{61,120,121}.

Estudos de Hepatite B foram realizados com maior frequência na Ásia, Europa e América do Norte / Central, enquanto estudos de Hepatite C, na América do Norte / Central, Europa e Ásia. Para ambos os grupos, a África apresentou uma taxa menor de estudos clínicos. Podemos presumir que recursos financeiros, condições da doença, aspectos ético-regulatórios locais e

interesses patrocinadores influenciam as diferenças geográficas da pesquisa clínica^{122,123,124}.

O Brasil apresentou pouca participação nos estudos clínicos tanto para hepatite B (18º lugar) quanto hepatite C (22º lugar) e estudos focados em fases III e IV. O Brasil é o único país que, para estudos multicêntricos internacionais, apresenta dupla avaliação ética do Sistema CEP-CONEP⁹⁵ e sanitário pela ANVISA¹⁰⁰. A resolução CNS nº 466/12 e RDC nº 09/15 instituem prazos de avaliação e liberação dos estudos clínicos afim de otimizar os processos ético-regulatórios e agilizar o início do protocolo no país^{95,100}. Apesar das dificuldades apresentadas, o Brasil tem interesse no fortalecimento da pesquisa clínica em oportunidades na captação de recursos financeiros, capacitação dos profissionais de saúde e qualificação dos centros de pesquisa. Além disso, os participantes em pesquisa poderão ter acesso a medicamentos inovadores durante o seu desenvolvimento ou nova condição clínica¹²⁵.

Apenas 30,35% dos estudos de Hepatite B e Hepatite C apresentaram uma ou mais publicações. As publicações focadas na Hepatite C foram superiores às publicações na Hepatite B. É bem conhecido que os estudos clínicos financiados pelas indústrias farmacêuticas com resultados positivos de eficácia são mais favoráveis à publicação quando comparados com resultados de eficácia não positivos^{126,127}.

Há limitações em nossa análise que impactam na avaliação final do presente estudo. Em primeiro lugar, não há registros de todos os estudos clínicos em Hepatites virais no *ClinicalTrials.gov*, devido aos fatores cronológicos entre o período de descoberta das Hepatites, criação da plataforma em 2000 e os registros durante os anos. Somente em 2007, com a criação da lei FDAAA 801, passaram a exigir o registro dos estudos clínicos intervencionais para pesquisadores e entidades envolvidas¹⁰¹. Segundo, a dinamicidade da plataforma com as atualizações das informações em tempo real diferem dos resultados apresentados no presente estudo. Em terceiro, a ausência de informações interferem na avaliação final. É de responsabilidade do pesquisador responsável ou entidade envolvida em realizar o preenchimento da plataforma.

6 CONCLUSÃO

Podemos concluir que:

1. Com relação ao universo do *ClinicalTrials.gov*, estudos clínicos intervencionais em hepatite B e hepatite C foram pequenos. Embora a hepatite C tenha sido descoberta décadas após a hepatite B, houve mais ensaios clínicos significativos para a hepatite C.
- 2a. O cenário apresentado em nosso estudo mostrou que a hepatite C apresentou significativamente mais estudos nas fases precoces, refletindo no engajamento de desenvolvimento de novos tratamentos, com menor proporção de ensaios tardios. É bem conhecido que os ensaios clínicos randomizados (ECR) são geralmente projetados com tamanho suficiente da amostra e poder para detectar a eficácia, mas não a segurança de um novo medicamento. Estes também são importantes quando as diretrizes de doenças do fígado em todo o mundo estão baseando suas recomendações nesses ECRs.
- 2b. A diferença nos investimentos dos estudos clínicos pode ser justificada nos perfis terapêuticos de cada doença, bem como hepatite B haver tratamentos com antivirais disponíveis e um sistema vacinal mundial, enquanto a hepatite C apresentar apenas um esquema medicamentoso por quase 10 anos e a ausência de uma vacina eficiente para a prevenção até os dias atuais.
3. O arsenal dos grupos de tratamentos para hepatite B foram menores em relação à hepatite C. Para hepatite B, além dos análogos de nucleos(t)ídeos, outros grupos terapêuticos como inibidores de ciclo viral, imunomoduladores e interferons modificados, assim como vacinas terapêuticas e profiláticas foram estudados ao longo dos anos na tentativa do combate à doença. Para a hepatite C, grupos como DAAs, inibidores específicos de ciclo viral e proteínas celulares, imunomoduladores e vacinas terapêuticas e profiláticas continuam sendo estudados ao longo dos anos. Além disso, foi visto que nos últimos anos, houve um decréscimo dos estudos clínicos para hepatite C, enquanto para hepatite B, há uma tendência para o crescimento nos próximos anos.
4. O Brasil possui uma grande capacidade de condução de estudos clínicos em hepatite B e hepatite C, porém, de acordo com os registros do

ClinicalTrials.gov, houve pouca participação. Estudos não cegos, de fase III e IV e financiados por indústrias foram o foco principal, contudo os entraves ético-regulatórios ainda são uma questão que devem ser discutidos, para a diminuição do tempo de tramitação interna e tempo hábil na seleção dos participantes em pesquisa e condução dos estudos clínicos.

7.1 Anexo A: Figura dos critérios de busca inicial de estudos clínicos em Hepatite B e Hepatite C - *advanced search* pelo *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies: Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

Now Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

Home > Find Studies > Advanced Search Text Size ▾

Advanced Search

Fill in any or all of the fields below. Click on the label to the left of each search field for more information or read the [Help](#)

Search Terms: [Help](#)

Study Type: Interventional Study

Study Results:

Recruitment:

Eligibility Criteria:

Age: years or **Group:** Age group

Gender:

Accepts Healthy Volunteers: ☐ Healthy volunteers may participate in the study

Targeted Search:

Conditions: Hepatitis B
Hepatitis C

Interventions:

Title Acronym/Titles:

Outcome Measures:

Sponsor/Collaborators:

Sponsor (Lead):

Study IDs:

☐ Exact match ☐ Exact match

Locations:

State 1: **Country 1:**

State 2: **Country 2:**

State 3: **Country 3:**

Location Terms:

Additional Criteria:

Phase: ☐ Phase 0 ☐ Phase 1 ☐ Phase 2 ☐ Phase 3 ☐ Phase 4 Phase

Funder Type: ☐ NIH ☐ Other U.S. Federal agency ☐ Industry ☐ All others (individuals, universities, organizations)

Safety Issue: ☐ Has an Outcome Measure designated as a safety issue

First Received: From To (MM/DD/YYYY)

Last Updated: From To (MM/DD/YYYY)

[Help](#)

7.2 Anexo B: Imagem dos critérios de seleção para exportação dos estudos clínicos do *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies: **Search**
Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

Now Available: Final Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporting

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

Home > Find Studies > Search Results Text Size ▾

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

[List](#) | [By Topic](#) | [On Map](#) | [Search Details](#)

+ Show Display Options

☐ Only show open studies

Rank	Status	Study
1	Completed	KRN7000 in Chronic Hepatitis B Condition: Hepatitis B, Intervention: Drug: KRN7000
2	Withdrawn	Follow Up of Patients Chronic Hepatitis B Condition: Chronic Hepatitis B Intervention: Device: 1300
3	Terminated	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic of Condition: Chronic Hepatitis B Interventions: Drug: albint
4	Completed Has Results	The Immunogenicity and Safety of 60mg to Routine Administration of Hepatitis B Condition: Hepatitis b Interventions: Biological: 60mg hepatitis B
5	Active, not recruiting	Dose Escalation of Interleukin-1 (IL-7) Added on Antiviral Treatment and Vaccination in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infected Patients Condition: Chronic Hepatitis B Interventions: Drug: CYT107+GenHevac+entecavir or tenofovir; Drug: CYT107+ entecavir or tenofovir

Download the search results for:
Interventional Studies | hepatitis B | Child, Adult, Senior | Phase 1, 2, 3, 4,

Need help? See [Downloading Content for Analysis](#)

Number of Studies:

Download Content:

☐ Download All Study Fields as XML

☐ Download All Study and Results Fields as XML

☒ Download Selected Fields:

Select fields:

Select file format:

zip file readers with free trial periods: WinZip and PKZip

7.3 Anexo C: Definição dos termos avaliados no *ClinicalTrials.gov*

- **Identificação (*ClinicalTrials.gov Identifier*):** Código de identificação é atribuído para cada cadastro de estudo clínico no *ClinicalTrials.gov*. O formato é "NCT" seguido de uma sequência de 8 dígitos (exemplo NCT12345678).
- **Status de Recrutamento (*Overall Recruitment Status*):** Indica o atual estágio do estudo clínico.

Termo	Definição
<i>Em recrutamento (Recruiting)</i>	O estudo atualmente está em fase de recrutamento dos participantes.
<i>Aguardando recrutamento (Not yet recruiting)</i>	Não foi iniciado o recrutamento de participantes.
<i>Ativo, sem recrutamento (Active, not recruiting)</i>	O estudo está em andamento. Os participantes estão recebendo alguma intervenção ou realizando procedimentos / exames, entretanto não há recrutamento/inclusão de NOVOS participantes.
<i>Completo (Completed)</i>	O estudo terminou normalmente e os participantes não estão sendo examinados ou tratados (ou seja, houve a última visita e último participante).
<i>Encerrado (Terminated)</i>	O recrutamento ou registro de participantes foi interrompido e não iniciará novamente. Os participantes não serão examinados ou tratados novamente.
<i>Retirado (Withdraw)</i>	O estudo foi interrompido precocemente, antes do recrutamento do primeiro participante.
<i>Recrutamento por convite (Enrolling by invitation)</i>	Um estudo que seleciona os participantes a partir de uma população ou grupo de pessoas, decidido antecipadamente pelos pesquisadores. Estes estudos não são abertos a qualquer pessoa que conheça os critérios de elegibilidade, mas somente as pessoas de uma população em específico, que estão especificamente convidados a participar.

<i>Suspensão (Suspended)</i>	O recrutamento ou registro de participantes foi interrompido precocemente, mas poderá reiniciar.
<i>Desconhecido (Unknown)</i>	Um estudo no <i>ClinicalTrials.gov</i> com os status - Aguardando recrutamento (<i>Not yet recruiting</i>) ou ativo (<i>active</i>), sem recrutamento (<i>not recruiting</i>) e outros status que não são verificados nos 2 último ano. Estudos com status desconhecidos são considerados abertos ou fechados, dependendo do último status de recrutamento.

- **Condição (*Condition*):** Doença ou desordem, síndrome ou lesão que será estudada. No *ClinicalTrials.gov*, as condições podem também incluir outras questões relacionadas a saúde, como expectativa de vida, qualidade de vida e outros riscos para saúde.

- **Alocação (*Allocation*):** Estratégia de desenho de estudo clínico utilizado para atribuir aos participantes um braço do estudo.

Termo	Definição
<i>Randomizado (Randomized)</i>	Os participantes da pesquisa serão escolhidos para um dos braços do estudo de forma aleatória.
<i>Não randomizado (Nonrandomized)</i>	Os participantes da pesquisa estão expressamente atribuídos a grupos intervencionais mas em um método não- aleatório, as pela escolha do investigador.

- **Patrocinador (*Funder type*):** Descreve a organização que fornece financiamento ou apoio para um estudo clínico. O apoio pode incluir o fornecimento de instalações, conhecimentos especializados ou recursos financeiros. Organizações listadas como Patrocinadores e Colaboradores para um estudo são consideradas os financiadores do estudo. Existem quatro tipos de financiadores:

- Instituto Nacional de Saúde;
- Outras agências Federais dos EUA (por exemplo, *FDA*; Centros de Prevenção e Controle de Doenças; *US Department of Veterans Affairs*)
- Indústria (farmacêutica e de dispositivos);
- Outros (incluindo participantes, universidades e organizações comunitárias).

- **Desfecho (*Endpoint Classification*):** Tipo de resultado primário ou desfecho no qual o protocolo se destina a ser avaliado.

Termo	Definição
<i>Segurança (Safety)</i>	Mostrar se a droga é segura nas condições propostas para uso.
<i>Eficácia (Efficacy)</i>	Medida de influência de uma intervenção em determinada doença ou condição de saúde.
<i>Bioequivalência (Bio-equivalence)</i>	Embasamento científico na comparação entre medicamentos genéricos e de referência.
<i>Biodisponibilidade (Bio-availability)</i>	Velocidade e extensão na qual a droga é absorvida ou outro modo de liberação no tratamento no organismo.
<i>Farmacocinética (Pharmacokinetics)</i>	Ação da droga sobre o organismo ao longo de um período incluindo os processos de absorção, distribuição e localização em tecidos, metabolização e excreção do composto.
<i>Farmacodinâmica (Pharmacodynamics)</i>	Ação de drogas em organismos vivos.

- **Modelo de Intervenção (*Intervention model*):** A estratégia para atribuir intervenções aos participantes.

Termo	Definição
Grupo único (<i>Single group</i>)	Ensaio clínico com único braço.
Grupo Paralelo (<i>Parallel</i>)	Os participantes são designados para um dos dois ou mais grupos em paralelo para a duração do estudo e são avaliados em paralelo vs grupo controle.
Grupo cruzado (<i>Cross-Over</i>)	Os participantes recebem uma de duas (ou mais) intervenções alternativas durante a fase inicial do estudo e recebem a outra intervenção durante a segunda fase do estudo e são avaliados em paralelo vs grupo controle.
Grupo Fatorial (<i>Factorial</i>)	Duas ou mais intervenções, isoladamente ou em combinação, são avaliadas paralelamente a um grupo de controle são avaliadas em paralelo vs um grupo de controle.

- **Mascaramento (*Masking*):** Parte ou partes envolvidas no estudo clínico no qual se desconhece as intervenções atribuídas aos participantes da pesquisa.

Termo	Definição
Estudos não cegos (<i>open label</i>)	Descreve estudos clínicos no qual não há mascaramento, ou seja, sabe-se em qual braço do estudo foram alocados.
Estudo Cego (<i>single blind</i>)	Tipo de mascaramento no qual uma parte da equipe, podendo ser o investigador ou os participantes, não sabe em qual braço do estudo os participantes foram atribuídos.
Estudo Duplo Cego (<i>double blind</i>)	Tipo de mascaramento no qual duas ou mais partes envolvidas no estudo clínico não sabem qual braço do estudo o participante da pesquisa está alocado. Normalmente, as partes são incluídas o investigador (equipe) e participantes da pesquisa.

- **Proposta primária (*Primary purpose*):** Principal objetivo da intervenção a ser avaliada (s) pelo ensaio clínico.

Termo	Definição
Tratamento (<i>treatment</i>)	Uma ou mais intervenções estão sendo avaliadas para o tratamento de uma doença, síndrome ou condição
Prevenção (<i>prevention</i>)	Uma ou mais intervenções estão sendo avaliadas para prevenir o desenvolvimento de uma doença específica ou condição de saúde.
Diagnóstico (<i>diagnostic</i>)	Uma ou mais intervenções estão sendo avaliadas para identificar uma doença ou condição de saúde.
Cuidados de suporte (<i>supportive care</i>)	Uma ou mais intervenções são avaliadas para maximizar o conforto, minimizar os efeitos colaterais ou atenuar o declínio na saúde ou função do participante.
Triagem (<i>screening</i>)	Uma ou mais intervenções são avaliadas ou examinadas para identificar uma condição ou factores de risco para uma condição, em pessoas que ainda não se sabe que têm a condição ou factor de risco.
Ciência Básica (<i>basic science</i>)	Uma ou mais intervenções para examinar o mecanismo básico de ação (por exemplo, fisiologia ou biomecânica de uma intervenção).
Pesquisa em Serviços de Saúde (<i>health services research</i>)	Uma ou mais intervenções para avaliar a entrega, os processos, a gestão, a organização ou o financiamento dos cuidados de saúde.

- **Fases do Estudo (*Phases*):**

Termo	Definição
Fase I (<i>phase I</i>)	Inclui estudos iniciais para determinar o metabolismo e as ações farmacológicas dos fármacos em humanos, os efeitos colaterais associados a doses crescentes e obter evidências precoces de eficácia; Podem incluir participantes saudáveis e / ou pacientes.
Fase I/II (<i>phase I/II</i>)	Ensaaios que são uma combinação das fases I e II.
Fase II (<i>phase II</i>)	Inclui estudos clínicos controlados conduzidos para avaliar a eficácia do fármaco para uma determinada indicação ou indicações em participantes com a doença ou condição em estudo e para determinar os efeitos e riscos colaterais comuns de curto prazo.
Fase II/III (<i>phase II/III</i>)	Ensaaios que são uma combinação das fases II e III.
Fase III (<i>phase III</i>)	Inclui ensaios realizados após evidência preliminar sugerindo que a eficácia do fármaco foi obtida, e se destinam a coletar informações adicionais para avaliar a relação benefício-risco geral do medicamento.
Fase IV (<i>phase IV</i>)	Estudos de medicamentos aprovados pela <i>FDA</i> para delinear informações adicionais, incluindo os riscos, benefícios e uso ótimo da droga.

- **Recrutamento (*enrollment*):** Número total estimado de participantes a serem inscritos (número alvo) ou o número total real de participantes que estão inscritos no estudo clínico.

- **Data de início do estudo (*start date*):** Data estimada em que o estudo clínico será aberto para o recrutamento dos participantes, ou a data real em que o primeiro participante foi inscrito.

7.4 Anexo D: Comitê de Ética em Pesquisa FMUSP - Aprovação inicial do estudo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/04/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 094/15 intitulado: “**AVALIAÇÃO DA CONDUÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE I, II E III DE NOVOS TRATAMENTOS PARA HEPATITE CRÔNICA C NO BRASIL**” apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Suzane Kioko Ono

Pesquisador (a) Executante: Mariana Akemi Nabeshima

CEP-FMUSP, 08 de Abril de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

7.5 Anexo E: Comitê de Ética FMUSP em Pesquisa - Aprovação de alteração de título e inclusão do grupo Hepatite B

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07 de Junho de 2017, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **094/15**, intitulado: **“AVALIAÇÃO DA CONDUÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE I, II E III DE NOVOS TRATAMENTOS PARA HEPATITE CRÔNICA C NO BRASIL”** apresentado pelo **GASTROENTEROLOGIA**.

- Foi Aprovada a mudança do título do estudo para “Avaliação dos estudos clínicos em tratamentos de hepatites B e C registrados no *ClinicalTrials.gov*”
- Inclusão de mais um grupo de tratamento de Hepatite B para comparação entre ambos os grupos.

Pesquisador (a) Responsável: **Suzane Kioko Ono**

CEP-FMUSP, 07 de Junho de 2017

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

7.6 Anexo F: Lista das moléculas ativas e inativas em Hepatite B dos estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

➤ **Inibidores de DNA-polimerase (Nucleosídeo e Nucleos(t)ídeo)**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
BCH 189 (BCH 790)	Lamivudina (Epivir)	GSK	Aprovado	Sim
GS 0393 (GS 393)	Adefovir (Hepsera)	Gilead	Aprovado	Sim
GS 1278 (PMPA, GSK548470)	Tenofovir (Viread)	Gilead / GSK	Aprovado	Sim
BMS-200475	Entecavir (Baraclude)	BMS	Aprovado	Sim
LDT600A	Telbivudina (Tyleza)	Novartis Pharma / Idenix Pharmaceuticals	Aprovado	Sim
-	Emtricitabina (Emtriva)	Gilead	Aprovado	Não
GS-7340	Tenofovir alafenamide (Vemlidy)	Gilead	Aprovado	Sim
-	Clevudina (Levovir/Revovir)	Pharmasset / Bukwang	Aprovado, III	Sim
LB80380 (ANA-380)	Besifovir	LG Life Sciences	III	???
ACH-126, 443 (beta-L-Fd4C)	-	Achillion Pharmaceuticals Inc.	II	Não
ARC-520	-	Arrowhead Pharmaceuticals	II	Não
LDC300	Valtorcitabina	Novartis Pharma / Idenix Pharmaceuticals	II	Não
DA-2802	Tenofovir disoproxil orotate	Dong-A ST	I	???

➤ **Polímeros de Ácido Nucléico (NAP)**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
REP 2139-Ca	-	REPLICor	II	Sim
REP 2165-Mg	-	REPLICor	II	Sim
REP-2055	-	REPLICor	I/II	Não
RG 7834 (RO7020322)	-	Roche	I	Sim

➤ **Receptores Toll-like (TLRs)**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
-	Hepelisav-B	Dynavax	III	Não
GS-9620	Vesatolimod	Gilead	II	Sim
RO6864018 (RG7795, ANA773)	-	Roche	II	???

➤ **Mecanismo não definido**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
Hepalattide (L47)	-	Shanghai HEP Pharmaceutical Co., Ltd.	I	???
HGP1406	-	Hanmi Pharmaceutical Company Limited	I	???
Fufang Biejia Ruangan Tablet	-	Beijing 302 Hospital	???	???

➤ **Interferons**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
-	IFNPEG (Pegasys)	Roche	Aprovado	Sim
-	IFN (Intron A)	MSD	Aprovado	Não
ABF-656 (Albinterferon alfa-2b)	Albinterferon alfa-2b (Zalbin)	Human Genome Sciences, Inc	III	Não
-	Y IFNPEG	Xiamen Amoytop Biotech Co	III	Não
BMS914143 (PEG-rIL-29, PEG-IFN Lambda)	IFNPEG Lambda	Eiger Biopharma	II	Não
-	IFN-γ 1b (Actimmune)	Horizon Pharma / Intermune	???	Não

➤ **Outros mecanismos**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
KRN7000	α-Galactosylceramide (α-GalCer)	Kyowa Hakko Kirin	II	Não
-	Myrcludex B	Hepatera LTD	II	Sim
ARB-1467 (TKM-HBV)	-	Arbutus Biopharma	II	Sim
-	HepeX-B	Cubist Pharmaceuticals LLC	II	Não
NVR 3-778	-	Janssen	Ia	Sim
HIP1302	-	Hanmi Pharmaceutical Company Limited	I	Sim
ppdpSC18	-	PowderMed	I	???
CYT107	-	Cytheris AS	I	Não

➤ **Vacinas**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
-	Twinrix	GSK	Aprovado	Sim
-	Engerix B TM	GSK	Aprovado	Sim
HBs AG/AS04	Fendrix	GSK	Aprovado	Sim
-	HBVaxPro vaccine	MSD	Aprovado	Sim
-	Niuliva	Grifols	Aprovado	Sim
-	Recombivax	MSD	Aprovado	Sim
-	Heptavax-II	MSD	Aprovado	Não
DTPa-HBV-IPV/Hib (GSK2202083A)	Infanrix hexa	GSK	Aprovado	Sim
-	HepaGam B	Cangene Corp	Aprovado	Sim
-	Sci-B-Vac	VBI Vaccines	Aprovado	Sim
Boca HBVIg	Nabi-HB	Biotest Pharmaceuticals	Aprovado	Sim
HB-AS02V vaccine	Hemogen HB vaccine	GSK	III	???
HBV-MPL vaccine 208129	-	GSK	III	???
-	-	LG Chem	III	Sim
CKD-390	-	Chong Kun Dang Pharmaceutical	III	???

-	-	French National Institute for Health and Medical Research	III	Sim
ABX203	-	ABIVAX	III	Sim
DTPw-HBV/Hib- MenAC	-	GSK	III	Não
GS-4774	-	Globeimmune / Gilead	II	Sim
GX 110 (HB-110)	-	Dong-A ST / Genexine / Janssen	II	???
GSK223192A	-	GSK	II	???
GC1102	-	Green Cross Pharmaceuticals	II	Sim
GSK Biologicals' Candidate Adjuvanted Vaccines (287615)	-	GSK	I/II	Não
DV-601	-	Divan anx	I	???
IMP321 (sLAG-3)	-	Immutep S.A.	I	???
HBAI20	-	CyTuVax	I	Sim
INO-1800	SynCon	Inovio Pharmaceuticals	I	Sim
TG1050	-	Transgene	I	Sim

7.7 Anexo G: Lista das moléculas ativas e inativas em Hepatite C dos estudos clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* (fev/2016)

➤ **Inibidores NS5A**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
ABT-267	Ombitasvir	Abbvie	Aprovado	Sim
BMS-790052	Daclatasvir (Dacklinza)	BMS / Janssen	Aprovado	Sim
GS-5816	Velpatasvir	Gilead	Aprovado	Sim
GS-5885	Ledipasvir	Gilead	Aprovado	Sim
MK-8742	Elbasvir	MSD	Aprovado	Sim
ABT-530	Pibrentasvir	Abbvie	III	Sim
ACH-3102 (ACH-0143102)	Odalasvir	Achillion / Janssen	II	Sim
MK-8408	Ruzasvir	MSD	II	Sim
GSK2336805 (JNJ56914845, GSK805)	-	GSK / Janssen	II	Não
TD-6450	-	Trek Therapeutics / Theravance Biopharma	II	Sim
AZD7295 (A-689)	-	AstraZeneca / Arrow	II	Não
BMS-824393	-	BMS	II	Não
MK-1894 (IDX-18719, IDX-719)	Samatasvir	Idenix / MSD	II	???
A-831 (AZD 2836)	-	AstraZeneca / Arrow Therapeutics	I / II	Não

BMS-929075	-	BMS	I	Não
MK-8325	-	MSD	I	Não
EDP-239	-	Enanta / Novartis	I	Sim
PPI 668 (ASC-16, BI-238630, C5)	Ravidasvir	Presidio Pharmaceuticals	I	Sim
ACH-2928	-	Achillion	I	Não
PPI-461	-	Presidio Pharmaceuticals	I	???
MB-110	-	MicroBio	I	Sim

➤ **Inibidores de Polimerase - NS5B**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
ABT-333	Dasabuvir (Exviera)	Abbvie	Aprovado	Sim
GS-7977 (PSI-7977)	Sofosbuvir (Sovaldi)	Gilead	Aprovado	Sim
BMS-791325	Beclabuvir	BMS	III	???
GS-9190 (GS-333126)	Tegobuvir	Gilead	III	Não
BI207127 (BI-207127 NA, BI0207127)	Deleobuvir	Boehringer Ingelheim	III	Não
BMS-986094 (INX 189, IDX19368)	-	BMS	II	Não
BILB-1941 (BILB 1941 ZW, BILN-1941)	-	Boehringer Ingelheim	II	Não
TMC647055	-	Janssen	II	???
GS-9669	Radalbuvir	Gilead	II	Sim

ABT-072	-	Abbvie	II	???
GS0938 (PSI-938, PSI-352938)	-	Gilead / pharmasset	II	Não
MK 3682 (IDX21437)	-	MSD	II	Sim
IDX184	-	Idenix / MSD	II	Não
NM283 (NM 107, NMC-283)	Valopicitabine	Idenix / Novartis	II	Não
RG7790 (ANA598, RO 5466731)	Setrobuvir	Roche / Anadys Pharmaceuticals	II	Não
Ro 5024048 (RG 7128, PSI 6130)	Mericitabine	Roche / Pharmasset	II	???
VX135 (ALS 2200)	-	Alios Biopharma / Vertex	II	Sim
AL-335	-	Achillion / Janssen	II	Sim
VCH-222, VX-222	Lomibuvir	ViroPharma / Vertex	II	Não
PF-00868554	Filibuvir	Pfizer	II	Não
HCV-796 (VP 19796)	Nesbuvir	ViroPharma / Wyeth	II	Não
JNJ-54257099 (AL 704, ALS 022704)	-	Medivir / Alios Biopharma / J&J	I	Não
GS-6620	-	Gilead	I	Não
ACH-3422	-	Achillion	I	Sim
MK-3281	-	MSD	I	Não
IDX 21459	-	Idenix	I	Não
RO4588161 (R1626, RG1626)	Balapiravir	Roche / Pharmasset	I	Não
RG7348 (MB11362)	-	Metabasis / Roche	I	???
GSK625433	-	GSK	I	Não

GSK2878175	-	GSK	I	Sim
GSK2485852	-	GSK	I	Não
VCH-759 (BCH27759, VX-759)	-	ViroPharma / Vertex	I	???
ALS 2158	-	Alios / Vertex	I	Não
PPI 383	-	Presidio Pharmaceuticals	I	Não
TMC 649128	-	Tibotec Pharmaceuticals / Medivir / J&J	I	Não
XTL-2125	-	Biopharmaceuticals Ltd	I	Não
JTK-853	-	Japan Tobacco	I	Não
AL-516	-	Alios Biopharma / J&J	I	Sim
IDX375	-	Idenix Pharmaceuticals	???	???
VCH-916	-	Vertex	???	???

➤ **Inibidores de Protease - NS3/4A**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
SCH 503034	Boceprevir (Victrelis)	Schering–Plough / MSD	Aprovado	Não
MP-424 / VX-950	Telaprevir (Incivek)	Vertex / Janssen	Aprovado	Não
ABT-450	Paritaprevir - veruprevir	Abbvie / Enanta	Aprovado	Sim
TMC-435 (TMC435350)	Simeprevir (Olisyo)	Tibotec / Janssen	Aprovado	Sim
BMS-650032	Asunaprevir (Sunvepra)	BMS	Aprovado	Sim

MK-7009	Vaniprevir (Vanihep)	MSD	Aprovado (Japão)	Sim
SCH900518	Narlaprevir (Arlansa)	Schering–Plough / R-Pharm	Pré comercializaç ão (Rússia)	Sim
MK-5172	Grazoprevir	MSD	Aprovado / II	Sim
ABT-493	Glecaprevir	Abbvie / Enanta	III	Sim
BI201335	Faldaprevir	Boehringer Ingelheim	III	Não
GS-9857	Voxilaprevir	Gilead	III	Sim
BILN 2061 (BILN 2061 ZW)	Ciluprevir	Boehringer Ingelheim	II	Não
ACH-0141625 (prodrug ACH 1095)	Sovaprevir	Achillion / Janssen	II	Sim
GS-9451	Vedroprevir	Gilead	II	???
GS-9256	-	Gilead	II	Não
Ro5190591 (ASC- 08, ITMN-191, RG- 7227)	Danoprevir	InterMune / Roche	II	Sim
TG 2349	Furaprevir	TaiGen Biotechnology	II	Sim
IDX 320	-	Idenix / MSD	I / II	Não
BZF 961	-	Novartis	I / II	Não
MK-6325	-	MSD	I	Não
MK-2748	-	MSD	I	Não
VX985	-	Vertex	I	Não
ACH-2684	-	Achillion	I	???

➤ **Associação**

Molécula	Nome Associação (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
MK 5172A	Elbasvir + Grazoprevir (Zepatier)	MSD	Aprovado	Sim
MK-3682A	Elbasvir + grazoprevir + MK-3682	Idenix / MSD	II	Não
MK-3682B	MK-3682 + MK-5172 + MK-8408	MSD	II	Sim

➤ **Inibidores de Ciclofilina**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
DEB-025 (DEBIO-025, DEBIO-25)	Alisporivir	Debiopharm	II	Não
NIM811 (SDZ-NIM-811, SDZ 811)	-	Novartis	II	Não
SCY-635	-	Waterstone / Scynexis	II	???

➤ **Outros Mecanismos**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
-	Ribavirina	MSD	Aprovado	Sim
ICN 3142	Viramidine, Taribavirin	Valeant Pharmaceuticals International	III	Não
GS-9450 (LB 84451)	Nivocasan	Gilead	II	Não
VX497	Merimepodib	Vertex	II	Não

NOV205	-	Novelos Therapeutics	II	Não
BLX 883 controlled release	Locteron	Biolex Therapeutics	II	???
CTS-1027	-	Conatus Pharmaceuticals	II	Não
SPC 3649	Miravirsen	Roche	II	Não
SCV-07 (g-D-glutamyl-L-tryptophan)	Golotimod	SciClone Pharmaceuticals	II	Não
ISIS 14803	-	Isis and Merck	II	???
Milk Thistle	-	National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)	II	Não
Sho-saiko-to	Sho-saiko-to	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	II	Não
MX-3253	Celgosivir	MIGENIX Inc.	II	???
VGX-410	-	GeneOne Life Science / Inovio Pharmaceuticals	II	Não
CYT-107	Revimmune SAS	Cytheris S.A	II	???
IDN-6556	Emricasan	Conatus Pharmaceuticals	II	???
XTL 6865	-	XTL Biopharmaceuticals	II	???
LCQ908	Pradigastat	Novartis Pharmaceuticals	II	Não
FK788	-	Astellas Pharma	II	Não
MBL-HCV1	-	MassBiologics	II	Não
TT-034	-	Benitec Biopharma	I / II	Não
CT-011	Pidilizumab	CureTech	I / II	???

ANZ 521	-	Aduro BioTech	I / II	???
IdB 1016	Silibinin (Legalon-SIL), Silipide	Indena / Inverni della Beffa	I / II	???
PGN401	Bavituximab (Tarvicin)	Peregrine	I / II	Não
Clemizole	Clemizole	Eiger BioPharmaceuticals	I	Não
SB9200	-	Spring Bank Pharmaceuticals	I	Não
INO-8000 (VGX-6150)	-	Inovio Pharmaceuticals / GeneOne Life Sciences	I	Sim
BMS-936558 (ONO-4538, MDX1106)	Nivolumab	BMS	I	Sim
IDX20963	-	Idenix	I	Não
Nitazoxanide	Nitazoxanide	Romark Laboratories	???	???
ITX 5061	-	iTherX	???	???

➤ **Receptores Toll-like (TLRs)**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
SD-101	Allantoin	Dynavax Technologies	Aprovado (oncologia)	Não
GS-9620	-	Gilead	II	???
JKB-122	-	Jenken Biosciences / Taiwan J Pharmaceuticals	II	???
ANA773 (RG7795, Ro 6864018)	-	Anadys Pharmaceuticals / Roche	I	Não
ANA975	-	Anadys Pharmaceuticals / Novartis	I	Não

IMO 2125	-	Idera Pharmaceuticals	I	Não
CPG10101	-	Coley Pharmaceutical Group	I	???
PF-04878691	-	Pfizer	I	Não

➤ **Mecanismo não definido**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
ACH-0137171	-	Achillion	II	Não
UT-231B	-	United Therapeutics	II	???
TCM-700C	-	TCM Biotech International Corp	II	???
AVI-4065	-	AVI BioPharma	II	Não
PHN 121	-	PhytoHealth Corporation	I / II	Não
JNJ47910382	-	Janssen	I	???
MK-7680	-	MSD	I	Não
MK-2248	-	MSD	I	Não
MK-1075	-	MSD	I	Não
MK-8876	-	MSD	I	Não
RO5303253	-	Roche	I	???
RO5428029	-	Roche	I	???
EMZ 702	-	Transition Therapeutics	I	Não
IDX136	-	Idenix Pharmaceuticals	???	???

➤ **Vacinas**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
Ad6NSmut	TerCvax	GSK / Okairos	II	Sim
TG4040	-	Transgene / Valneva	II	???
IC41	-	Intercell (Valneva)	II	Não
GI-5005	Tarmongen	GlobelImmune	II	???
ChronTech's vaccine	Chronvac-C	Inovio Pharmaceuticals	II	???
HCV E1E2 / MF59	-	Novartis	I / II	Não
AdCh3NSmut	ProCvax	GSK / Okairos	I	Sim

➤ **Interferons**

Molécula	Nome (Comercial)	Patrocinador	Fase do estudo	Ativo?
Cepeginterferon Alfa-2b	Algeron	Biocad	Aprovado (Rússia)	Sim
Pegylated Hansenula-derived Recombinant Interferon alfa-2a	Reiferon retard	Minapharm Pharmaceuticals	Aprovado (Egito)	Sim
Y peginterferon Alfa-2b	-	Xiamen Amoytop Biotech	III	Não
ABF-656 (albinterferon alfa-2b)	Zalbin	Human Genome Sciences	III	Não
P1101 (AOP-2014; Pegylated proline interferon-alfa-2b)	-	Pharma Essentia Corp.'s	II	Não
ω Interferon	-	Intarcia Therapeutics / Boehringer Ingelheim	II	Não

HM10660A (LAPS-10660A; LAPS- IFNa)	LAPS- IFNalpha	Hanmi Pharmaceutical Company	II	???
BMS-914143 (PEG-rIL- 29)	-	BMS	II	Não

8 REFERÊNCIAS

1. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The Hepatitis B Virus. *Nature*. 1985;317(6037):489-95.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Vírus da Hepatite. *Microbiologia Médica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. p. 67-70.
3. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Clin Liver Dis*. 2010;14(3):397-408.
4. Pollicino T, Cacciola I, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus PreS/S gene variants: pathobiology and clinical implications. *J Hepatol*. 2014;61(2):408-17.
5. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):215-29.
6. Ganem D, Varmus HE. The molecular-biology of the Hepatitis B viruses. *Annual Review of Biochemistry*. 1987;56:651-93.
7. Ganem D, Prince AM. Mechanisms of disease: Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine*. 2014;350(11):1118-29.
8. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012;4(3):74-80.
9. Yang S, Wang D, Zhang Y, Yu C, Ren J, Xu K, et al. Transmission of Hepatitis B and C Virus Infection Through Body Piercing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e1893.
10. Stevens CE, Toy P, Kamili S, Taylor PE, Tong MJ, Xia GL, et al. Eradicating hepatitis B virus: The critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals*. 2017;50:3-19.
11. Ono-Nita SK, Carrilho FJ, Cardoso RA, Nita ME, da Silva LC. Searching for chronic hepatitis B patients in a low prevalence area--role of racial origin. *BMC Fam Pract*. 2004;5:7.
12. SBI. 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B (e delta). *Braz J Infect Dis*. 2006. p. 1-78.
13. Miao RY, Luo HT, Zhou HD, Li GB, Bu DC, Yang XB, et al. Identification of prognostic biomarkers in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and stratification by integrative multi-omics analysis. *Journal of Hepatology*. 2014;61(4):840-9.
14. WGO. Hepatitis B. In: *Guidelines WGOP*, editor. 2015.
15. EASL. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(1):370-98.
16. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J Intern Med*. 2011;26(3):255-61.
17. Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, Bernardini AP, Da Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2455-60.
18. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5427-34.
19. Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *J Hepatol*. 2017;67(6):1281-97.

20. Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7152-68.
21. WHO. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization. Geneva. 2017. p. 83.
22. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S45-55.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. In: Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e Hepatites Virais. editor: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Brasília. 2018.
24. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):794-804.
25. La Fauci V, Riso R, Facciola A, Ceccio C, Lo Giudice D, Calimeri S, et al. Response to anti-HBV vaccine and 10-year follow-up of antibody levels in healthcare workers. *Public Health*. 2016;139:198-202.
26. Huynh C, Minuk GY, Uhanova J, Baikie M, Wong T, Osiowy C. Serological and molecular epidemiological outcomes after two decades of universal infant hepatitis B virus (HBV) vaccination in Nunavut, Canada. *Vaccine*. 2017;35(35 Pt B):4515-22.
27. Vacina contra hepatite B. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2006;52:288-9.
28. Vacina contra hepatite B. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:1137-40.
29. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 (Towards ending viral hepatitis). World Health Organization. Geneva. 2016. p. 50.
30. Chen GF, Wang C, Lau G. Treatment of chronic hepatitis B infection-2017. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:59-66.
31. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98.
32. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
33. Liaw YF. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:117-21.
34. Ferreira MS, Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40:451-62.
35. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):778-809, table of contents.
36. Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):334.
37. Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S174-84.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância

em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e Hepatites Virais. editor: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Brasília.2017.

39. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.

40. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1574-85.

41. Yang L, Lu M. Small molecule inhibitors of hepatitis B virus nucleocapsid assembly: a new approach to treat chronic HBV infection. *Curr Med Chem*. 2017.

42. Cole AG. Modulators of HBV capsid assembly as an approach to treating hepatitis B virus infection. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;30:131-7.

43. Soriano V, Barreiro P, Benitez L, Pena JM, de Mendoza C. New antivirals for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(7):843-51.

44. Gane EJ. Future anti-HBV strategies. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:40-4.

45. Testoni B, Durantel D, Zoulim F. Novel targets for hepatitis B virus therapy. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:33-9.

46. Lin CL, Kao JH. Review article: novel therapies for hepatitis B virus cure - advances and perspectives. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(3):213-22.

47. Boucle S, Bassit L, Ehteshami M, Schinazi RF. Toward Elimination of Hepatitis B Virus Using Novel Drugs, Approaches, and Combined Modalities. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):737-49.

48. Emery JS, Feld JJ. Treatment of hepatitis B virus with combination therapy now and in the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):347-55.

49. Kim S, Han KH, Ahn SH. Hepatitis C Virus and Antiviral Drug Resistance. *Gut Liver*. 2016;10(6):890-5.

50. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(7):482-96.

51. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S3-S13.

52. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013;19(7):837-49.

53. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):826-32.

54. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, 3rd, Pineda JA, Macias J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl):S33-45.

55. Viso ATR, Vasconcelos DM. Imunopatogenia da Hepatite C. Barueri/SP: Manole; 2010.p. 52-68: Hepatite C.

56. Silva ALV, Rodrigo R, Esperidião AV, Santos ET, Santana LA, Henriques BD, Gomes AP. Hepatites Virais: B, C e D: atualização. *Rev Bras Clin Med*. 2012;10(3):206-18.

57. Campos AF, Siciliano RF. Manifestações clínicas associadas à hepatite C. Barueri/SP: Manole; 2010. p.69-74: Hepatite C.
58. Strauss E. História Natural. Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da HCV Crônica. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 217-32: Tratado de Hepatites Virais.
59. Ono SK, Alves VAF, Carrilho FJ. Hepatites Crônicas. 2.ed. vol.4. Barueri/SP: Manole; 2016. p. 299-321. Clínica Médica. Doenças do Aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais.
60. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
61. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9633-52.
62. Carter W, Connelly S, Struble K. Reinventing HCV Treatment: Past and Future Perspectives. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(3):287-96.
63. Toshikuni N. Therapy with Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C-Related Liver Cirrhosis. *Gut Liver*. 2016.
64. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:26-32.
65. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(1-02):11-21.
66. AASLD. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. editor: Infectious Diseases Society of America and American Association for the Study of Liver Diseases; 2017.
67. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int*. 2016;10(5):702-26.
68. EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018.
69. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. In: Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e Hepatites Virais. editor: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília. 2018.
70. Ball JK, Tarr AW, McKeating JA. The past, present and future of neutralizing antibodies for hepatitis C virus. *Antiviral Res*. 2014;105:100-11.
71. Baumert TF, Fauvelle C, Chen DY, Lauer GM. A prophylactic hepatitis C virus vaccine: a distant peak still worth climbing. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S34-44.
72. Guo X, Zhong JY, Li JW. Hepatitis C Virus Infection and Vaccine Development. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(2):195-204.
73. Ghasemi F, Rostami S, Meshkat Z. Progress in the development of vaccines for hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11984-2002.
74. Crouchet E, Wrensch F, Schuster C, Zeisel MB, Baumert TF. Host-targeting therapies for hepatitis C virus infection: current developments and future applications. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818759483.

75. Papageorgiou L, Vlachakis C, Dragoumani K, Raftopoulou S, Brouzas D, Nicolaides NC, et al. HCV genetics and genotypes dictate future antiviral strategies. *J Mol Biochem*. 2017;6:33-40.
76. Li G, De Clercq E. Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. *Antiviral Res*. 2017;142:83-122.
77. Wood AJ. A proposal for radical changes in the drug-approval process. *N Engl J Med*. 2006;355(6):618-23.
78. BRASIL. Boas Práticas Clínicas: Documentos das Américas. Organização Pan-Americana da Saúde. Republica Dominicana.2005.
79. Zucchetti C, Bueno Morrone F. Perfil da Pesquisa Clínica no Brasil. *Rev HCPA*. 2012;32(2):340 - 47.
80. Lima JS, La Reza D, Teixeira S, Costa. Pesquisa Clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. *SOCERJ*. 2003;16(4):225-33.
81. BRASIL. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013. p. 41p.
82. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Conselho Nacional de Saúde.Ministério da Saúde.Brasília.1997.
83. Esteitie R. Fundamentos de Pesquisa Clínica. Porto Alegre: AMGH; 2015.
84. Miranda E, Hossne WS. Clinical trials (phase III) - profile of scientific publications. Bioethical aspects. *Rev Bras Clin Med*. 2010;8(2):143-7.
85. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial. A reappraisal. *JAMA*. 1996;276(20):1662-6.
86. Santos Feijó AG, Crippa A, Giordani AD, Vieira NM, Filho CI. Pesquisa Clínica sob a ótica da Integridade. *Rev Bioét*. 2018;26(2):172-82.
87. Código de Nuremberg German: Control Council Law.1947.
88. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 64th WMA General Assembly.2013.
89. Ryan KJ, BRady JV, Cooke RE, Height DI, Jonsen AR, King P, et al. The Belmont Report. In: Department of Health Eaw, editor. EUA: National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behaviorial Research; 1979.
90. The Belmont Report EUA: Office of the Secretary Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research; 1979.
91. ICH-GCP. Integrated addendum to ICH E6(r1): guideline for good clinical practice.editor: International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). 2015.
92. CNS. Resolução nº 001, de 1988. Conselho Nacional de Saúde. 1988.
93. CONEP. Comissões CNS CONEP. Saúde Conselho Nacional de Saúde. 2017.
94. CNS. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Saúde Conselho Nacional de Saúde. 1996.
95. CNS. Resolução nº 466, de 12 de outubro de 2012. Saúde Conselho Nacional de Saúde. 2012.
96. Barbosa FR. Estudo comparativo dos aspectos regulatórios nacionais e internacionais aplicados a protocolos de pesquisa clínica. Brasil: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.Mestrado.2010.

97. FDA. FDA Regulations Relating to Good Clinical Practice and Clinical Trials. Food and Drug Administration. 2017.
98. EC. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council. 2001.
99. ANVISA. Institucional. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2017.
100. ANVISA. RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2015.
101. ClinicalTrials.gov. Background - ClinicalTrials.gov. 2018.
102. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA*. 2012;307(17):1838-47.
103. Riley IL, Boulware LE, Sun JL, Chiswell K, Que LG, Kraft M, et al. Factors associated with reporting results for pulmonary clinical trials in ClinicalTrials.gov. *Clin Trials*. 2018;15(1):87-94.
104. Inrig JK, Califf RM, Tasneem A, Vegunta RK, Molina C, Stanifer JW, et al. The landscape of clinical trials in nephrology: a systematic review of ClinicalTrials.gov. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):771-80.
105. Zibelman M, Barth P, Handorf E, Smaldone MC, Kutikov A, Uzzo RG, et al. A review of interventional clinical trials in renal cell carcinoma: a status report from the ClinicalTrials.gov WebSite. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(2):142-9.
106. Cole CB, Trolle S, Edwards DJ. Developing the latest framework to measure and incentivise pharmaceutical industry contributions to health research and development. *Health Res Policy Syst*. 2018;16(1):73.
107. Garattini S, Perico N. Drug development: how academia, industry and authorities interact. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(10):602-10.
108. Rosenblatt M. How academia and the pharmaceutical industry can work together: the president's lecture, annual meeting of the American Thoracic Society, San Francisco, California. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):31-8.
109. Rehmann B, Bertolotti A. Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Hepatology*. 2015;61(2):712-21.
110. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(4):805-16.
111. Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:115-21.
112. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.
113. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017;10:39-52.
114. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-8.
115. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad*. 2016;2(1):28-31.
116. Emmanuel B, Wilson EM, O'Brien TR, Kottlil S, Lau G. Shortening the duration of therapy for chronic hepatitis C infection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(11):832-6.

117. Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:24.
118. Barnhart M. A Convenient Truth: Cost of Medications Need Not Be a Barrier to Hepatitis B Treatment. *Glob Health Sci Pract*. 2016;4(2):186-90.
119. Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, Ghany MG, Urban S, Guo JT, et al. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology*. 2015;62(6):1893-908.
120. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
121. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40.
122. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S76-86.
123. Lemoine M, Eholié S, Lacombe K. Reducing the neglected burden of viral hepatitis in Africa: strategies for a global approach. *J Hepatol*. 2015;62(2):469-76.
124. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009;360(8):816-23.
125. Paschoale HS, Barbosa FR, Nita ME, Carrilho FJ, Ono-Nita SK. Clinical trials profile: professionals and sites. *Contemp Clin Trials*. 2010;31(5):438-42.
126. Khan NA, Singh M, Spencer HJ, Torralba KD. Randomized controlled trials of rheumatoid arthritis registered at ClinicalTrials.gov: what gets published and when. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2664-74.
127. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):158-66.