

**Camila Luzeiro**

**EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE SÃO  
PAULO NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM  
HEPATITE C CRÔNICA**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista  
de Medicina, para obtenção do título de  
Mestre em Ciências.

SÃO PAULO

2018

**Camila Luzeiro**

**EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE SÃO  
PAULO NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM  
HEPATITE C CRÔNICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Orientador:**

Prof. Dr. Aduino Castelo Filho

SÃO PAULO

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,  
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Luzeiro, Camila

Experiência de um centro de referência de São Paulo no  
acompanhamento de pacientes com Hepatite C Crônica / Camila Luzeiro. -  
São Paulo, 2018.  
xiv, 50f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola  
Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em PPG Infectologia.

Título em inglês: Experience of a reference center in São Paulo in the  
follow-up of patients with chronic hepatitis C.

1. Hepatite C Crônica. 2. Assistência ambulatorial . 3. Interferon alfa .  
4. Antivirais de Ação Direta.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA**

Chefe do Departamento: Prof<sup>a</sup>. Dra Ana Luiza Godoy Fernandes

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz

**Camila Luzeiro**

**EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE SÃO  
PAULO NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM  
HEPATITE C CRÔNICA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Aduino Castelo Filho

Banca examinadora:

Prof. Dr. Jorge Senise Figueiredo

Prof. Dra. Simone Bonafé

Prof. Dra. Juliana Gimenez Amaral

Suplente:

Prof. Dr. Henrique Pott Junior

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Prof. Dr. Adauto Castelo Filho, pela oportunidade de crescimento profissional e acadêmico, pela extrema paciência durante a elaboração deste trabalho e por compartilhar comigo seu conhecimento.

As Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria José Rodrigues Vaz e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Gimenez Amaral por compartilharem comigo seu conhecimento e pelos exemplos ético e de caráter que contribuíram para minha formação profissional e pessoal.

Ao meu marido Rodrigo e minha família pelo apoio e paciência nesta jornada.

À equipe do ambulatório NUPAIG, em especial amiga Rita Moretto pela amizade e apoio, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## Epígrafe

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

Marthin Luther King

## Sumário

Agradecimentos	v
Epígrafe	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Lista de Abreviaturas e siglas	xi
Resumo estruturado	xiii
Abstract	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 O vírus HCV e os genótipos	2
1.3 Transmissão e fatores de risco	3
1.4 História Natural do HCV	3
1.5 Progressão da fibrose hepática	5
1.6 Tratamento da infecção crônica pelo HCV no Brasil	7
1.6.1 Antivirais de ação direta	13
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Primário	19
2.2 Objetivos Secundários	19
3. MÉTODOS	20
3.1 Desenho de estudo	20
3.2 Local do estudo	20
3.2.1 Fluxo de atendimento	20
3.3 Período do estudo	21
3.4 Amostra do Estudo e Tipo de Encaminhamento	22
3.4.1 Tamanho da amostra	22



3.5 Critérios de inclusão	22
3.6 Critérios de exclusão	22
3.7 Variáveis do estudo	22
3.8 Análise estatística	23
3.9 Considerações éticas	23
4. RESULTADOS	24
4.1 Caracterização da Amostra	24
4.2 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV	27
4.3 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV+BOC/TVR	27
4.4 Desfecho do Tratamento com DAAs	28
5. DISCUSSÃO	31
5.1 Características demográficas, relacionadas ao HCV e seguimento ambulatorial	31
5.2 Desfechos dos tratamentos	37
5.2.1 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV	37
5.2.2 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV+BOC/TVR	38
5.2.3 Desfecho do Tratamento com DAAs	39
6. CONCLUSÕES	43
7. REFERENCIAS	44
ANEXO	50

## Lista de figuras

Figura 1 História natural da infecção por HCV .....	4
Figura 2 Fluxograma Tratamento da hepatite C crônica em pacientes portadores do genótipo 1 do HCV .....	9
Figura 3 Fluxograma Tratamento de pacientes com genótipos 2 e 3 e fatores preditores de má resposta.....	10
Figura 4 Fluxograma Tratamento da hepatite crônica C na coinfeção HIV-HCV ....	11
Figura 5 Marcos na evolução do tratamento da hepatite C crônica, a partir de esquemas baseados em interferon-a, todas combinações orais livre de interferon, e as respectivas taxas de resposta virológica sustentada.....	15
Figura 6 Esquema terapêutico para genótipo 1a.....	16
Figura 7 Esquema terapêutico para genótipo 1b.....	17
Figura 8 Esquema terapêutico para genótipo 2.....	17
Figura 9 Esquema terapêutico para genótipo 3.....	17
Figura 10 Esquema terapêutico para genótipo 4.....	17
Figura 11 Esquema terapêutico para genótipos 5 e 6.....	17

## Lista de tabelas

Tabela 1. Características demográficas de acordo com o tipo de encaminhamento.	24
Tabela 2. Características da infecção pelo HCV de acordo com o tipo de encaminhamento.....	25
Tabela 3. Conduta nos pacientes de acordo com o tipo de encaminhamento, excluindo os casos de abandono. ....	26
Tabela 4. Desfechos do tratamento com Peg-IFN+RBV de acordo com o genótipo.	27
Tabela 5. Desfechos do tratamento com Peg-IFN/RBV+TVR ou BOC de acordo com o subtipo de genótipo1. ....	28
Tabela 6. Desfechos do tratamento de acordo com o esquema de DAAs. ....	29
Tabela 7. Taxas de RVS de acordo com o genótipo de HCV em pacientes tratados com DAAs. ....	30

## **Lista de Abreviaturas e siglas**

ALT/TGP - transaminase glutâmica pirúvica

AST/TGO – transaminase glutâmica oxalacética

BOC - Boceprevir

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CROSS - Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde

DAAs - Antivirais de Ação Direta de Segunda geração

DCV - Daclatasvir

EHT - Elastografia hepática transitória

EPM-UNIFESP - Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

G1 - Genótipo 1

G2 - Genótipo 2

G3 - Genótipo 3

G4 - Genótipo 4

G5 - Genótipo 5

G6 - Genótipo 6

HBV – Vírus da Hepatite B

HCV-RNA - RNA do Vírus da hepatite C

HCV - Vírus da hepatite C

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IFN - Interferon

IL28B - Gene humano da interleucina 28B

IP - Inibidor de Protease

NUPAIG - Núcleo Multidisciplinar de Patologias Infecciosas da Gestação

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Peg-IFN+RBV - Interferon peguilado alfa mais Ribavirina

PegIFN - Interferon peguilado alfa

RBV - Ribavirina

RVR - Resposta Viroológica Rápida

RVP - Resposta Viroológica Precoce

RVS - Resposta Viroológica Sustentada

RVF - Resposta Viroológica ao Final do tratamento

RVS4 - Resposta Viroológica Sustentada 4 semanas após termino do tratamento

RVS12 - Resposta Viroológica Sustentada 12 semanas após termino do tratamento

SC - Subcutânea

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMP - Simeprevir

SOF – Sofosbuvir

TVR - Teleprevir

VO - via oral

## Resumo estruturado

**Introdução:** Em 2015 aproximadamente 71 milhões de pessoas viviam com o vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e ocorreram 1,75 milhão de novas infecções por HCV naquele ano. Daqueles com infecção crônica pelo HCV, somente cerca de 20% evoluirão para fibrose hepática avançada. O objetivo do tratamento da hepatite C crônica é controlar a progressão da doença hepática, diminuir as complicações advindas da progressão da fibrose e manifestações extra hepáticas. As opções para tratamento de infecção crônica pelo HCV vêm se tornando mais eficazes nos últimos anos. **Objetivo:** Descrever características epidemiológicas, virológicas de pacientes portadores de Hepatite C crônica acompanhados no Ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP (NUPAIG) e resposta aos tratamentos instituídos. **Métodos:** Estudo epidemiológico observacional longitudinal do tipo retrospectivo - estudo de coorte histórica de base populacional. O estudo revisou prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório, que iniciaram seguimento entre 20 de julho de 2010 e 23 dezembro de 2016. **Resultados:** Total de 1027 prontuários de pacientes anti-HCV reagentes foram revisados, 514 mulheres e 513 homens, com idade média de 50 anos. Houve predomínio do genótipo 1b. Observou-se perda de seguimento ambulatorial de 34,9% (358) dos pacientes antes de iniciar tratamento. Iniciaram tratamento com interferon peguilado+ribavirina 254 pacientes, com inibidores de protease de primeira geração (IP) 71 pacientes, com antivirais de ação direta de segunda geração (DAA) 255 pacientes. A taxa de RVS com esquema Peg-IFN+RBV foi 47,6%, com IP foi 33,8% e com DAAs 91,8%, considerando como falha recidivas virológicas, interrupções por efeitos adversos e abandono. **Discussão e conclusões:** 50% dos pacientes eram do sexo feminino, idade média de 50 anos, com hipertensão arterial sistêmica em 19,3%. A taxa de abandono primário (antes de iniciar qualquer tratamento) foi de 34,9%, o genótipo mais prevalente foi 1b (38,1%), doença hepática avançada (F3/F4) estava presente em 28,6% dos pacientes. A taxa de RVS com esquema Peg-IFN+RBV (47,6%) foi superior a taxa com IP (33,8%), em decorrência do alto percentual de interrupção por efeitos adversos. A taxa de RVS com DAAs aumentou significativamente para 91,8%, revelando alta eficácia e baixa toxicidade do esquema atual de tratamento.

## Abstract

**Background:** Worldwide, there were approximately 71 million people chronically infected with the hepatitis C virus (HCV) in 2015. Of those, 20% will eventually progress to advanced fibrosis. The goal of treating chronic hepatitis C is to prevent the evolution to cirrhosis, its complications and extra hepatic manifestations. Treatment options have greatly improved in the last years. **Objective:** to describe the epidemiologic and virologic characteristics of HCV infected patients receiving care at the specialized outpatient service for viral hepatitis of the Division of Infectious Diseases of Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, and their virologic response to treatment. **Methods:** this was retrospective, longitudinal, observational study – population-based historical cohort. Records of all patients receiving care at that outpatient service between June 20, 2010 and December 23, 2016 were reviewed. **Results:** A total of 1027 records of anti-HCV reagent patients were abstracted: 514 women and 513 men, mean age 50 years. The predominant genotype was 1b (34.9%) and 28.6% had advanced fibrosis. Pegylated interferon+ribavirin (Peg-IFN+RBV) was administered to 254 patients, first generation protease inhibitors (IP - telaprevir/boceprevir) to 71 patients, and direct antiviral agents (DAA) to 255 patients. The SVR rate after Peg-IFN+RBV was 47.6%, after IP 33.8%, and 91.8% after DAAs. Virologic relapses, discontinuation due to adverse events, lost to follow-up were counted as failures in intention-to- treat analysis. **Discussion and conclusions:** Of the total sample 50% were female, mean age 50 years, 19.3% had arterial hypertension. Even before initiating any treatment, 34.9% lost retention; 1b was the prevailing genotype (38.1%) and advanced fibrosis (F3/F4) was present in 28.6% of the patients. SVR after Peg-IFN+RBV therapy (47.6%) was higher than after IP (33.8%), due a rather high percentage of treatment interruption due adverse effects with IP. SVR after DAAs (91.8%) increased significantly, translating high efficacy and low toxicity of the treatment regimen currently used in Brazil.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia

Em 2015 aproximadamente 71 milhões de pessoas viviam com o vírus da hepatite C (HCV) e ocorreram 1,75 milhão de novas infecções por HCV naquele ano. A prevalência global é estimada em 1%, com alguma variação regional: 2,3% no Mediterrâneo Oriental da população (15 milhões), 1,5% na Europa (14 milhões), 1% na África (11 milhões), 1% nas Américas (7 milhões), 1% na região do Pacífico Ocidental (14 milhões) e 0,5% no Sudeste Asiático (10 milhões).<sup>1</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em 2015, a hepatite C foi responsável por cerca de 400.000 mortes. Embora os números de mortes por HIV, malária e tuberculose tenham diminuído, o número de mortes por hepatites virais está aumentando.<sup>1</sup> Desde 2000 a mortalidade por hepatite viral aumentou 22%. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimou em 19.659 o número de óbitos relacionados ao HCV como causa subjacente ou contributiva da morte somente no ano de 2014 nos Estados Unidos.<sup>2</sup>

No Brasil os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais. O número de óbitos por HCV vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2015, foram identificados 25.080 óbitos associados à hepatite C; desses, 54,2% o HCV foi a causa básica. A distribuição proporcional desses óbitos entre as regiões brasileiras foi de 57,0% no Sudeste, 23,5% no Sul, 10,7% no Nordeste, 4,7% no Norte e 4,2% no Centro-Oeste.<sup>3</sup>

A prevalência média de infecção crônica por HCV nas populações latino americanas foi estimada em 2,0% ± 0,25% entre adultos, o que representa pelo menos 10 milhões de indivíduos infectados.<sup>4</sup> A maioria desses casos estão no Brasil, com aproximadamente 1,4 a 1,7 milhão,<sup>5</sup> ao lado do México com 1,6 milhão de casos, Colômbia com 690.000 e Argentina com 342.000 casos.<sup>4</sup>

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, entre os anos 1999 a 2016, foram detectados 182.389 casos de HCV e sua distribuição nas cinco regiões do país foi norte 3,1%, nordeste 5,7%, sudeste 62,2%, Sul 25,6% e centro-oeste 3,4%. Vale lembrar que neste período também houve notificação de



outras hepatites virais sendo 162.847 casos de hepatite A, 212.031 casos de hepatite B e 3.791 casos de hepatite D.<sup>6</sup>

## 1.2 O vírus HCV e os genótipos

O vírus da hepatite C é um vírus RNA, membro da família flaviviridae, gênero hepacivirus, de pequeno tamanho (55-65 nm) e encapsulado, com genoma em fita simples de RNA. Foi isolado pela primeira vez em 1989 por uma equipe de pesquisadores americanos do Centro de Controle e Prevenção de Doenças - CDC no soro de uma pessoa com hepatite não-A, não-B e descrito como seu provável agente etiológico.<sup>6</sup> Desde então ganhou relevância significativa entre as doenças hepáticas crônicas no mundo, tornando-se atualmente a principal causa de transplante hepático. Os Estados Unidos da América iniciaram em 1990 a testagem de rotina para hepatite C em amostras de banco de sangue.<sup>6,7</sup>

Existem ao menos sete genótipos de HCV descritos, subdivididos em cerca de 67 subtipos. Esta divisão é relevante, uma vez que cada subtipo possui características próprias de agressividade e resposta ao tratamento.<sup>7</sup> Globalmente, os genótipos mais prevalentes são G1 (49,1%), seguido por G3 (17,9%), G4 (16,8%) e G2 (11%).<sup>8</sup> Apenas uma pequena porcentagem de G5, G6, G7 e genótipos mistos são relatados.<sup>8</sup>

Em alguns países (Peru, Colômbia e Chile), o G1 é claramente predominante (86,0%, 88,5% e 80,6%, respectivamente), enquanto em outros (Venezuela, México e Argentina) o G2 causa porcentagem significativa (34,4%, 21,8% e 24,7%) das infecções. O Brasil é o único país latino americano onde G3 tem percentual elevado (30,2%). Não há dados de distribuição de genótipos disponíveis da Bolívia e do Uruguai.<sup>8</sup>

Dados acerca da distribuição dos genótipos de HCV no Brasil são escassos. Estudo sobre a distribuição geográfica dos genótipos no Brasil entre 1995 e 2000 avaliou 1.688 amostras de pacientes virêmicos. G1 foi identificado em 64,9% das amostras, G2 4,6%, G3 30,2%, G4 0,2% e G5 em 0,1%.<sup>9</sup> O genótipo 1 foi o mais frequentemente encontrado em todas as regiões: 74,1% no Norte, seguido de 66,7% no Nordeste, 66,4% no Sudeste, 57,0% no Centro-Oeste e 51,7% no Sul. O genótipo 2 foi mais prevalente na região Centro-Oeste (11,4%), e menos representado no Sul (5,1%), Sudeste (4,7%), Nordeste (3,0%) e Norte (1,2%). A frequência de G3 foi

maior na região Sul (43,2%) que no Centro-Oeste (31,6%), Nordeste (30,4%), Sudeste (28,4%) e Norte (24,7%). Os genótipos 4 e 5 foram raros na população estudada e todos os casos eram do Sudeste, representando 0,3 e 0,2% de todos os casos, respectivamente.<sup>9</sup>

### **1.3 Transmissão e fatores de risco**

A transmissão do HCV é predominantemente parenteral em usuários de drogas injetáveis, por transfusão sanguínea, acidentes de trabalho perfuro-cortante em profissionais da saúde e transmissão vertical. Menos frequentemente, por compartilhamento de itens pessoais contaminados com sangue, como aparelho de barbear ou escova de dentes, outros procedimentos de cuidados de saúde.<sup>10</sup> Surto de infecção aguda por HCV entre homens que fazem sexo com homem descritos recentemente no Reino Unido, Holanda, Austrália e Estados Unidos evidenciaram a transmissão por via sexual.<sup>11,12,13,14,15</sup> Em 1992, com o desenvolvimento de um teste mais sensível, praticamente foi eliminada a transmissão por meio de transfusões.<sup>6,7</sup>

No Brasil, além dos fatores citados acima, ocorrem outros meios de transmissão: hemodiálise e outros procedimentos médicos invasivos; frequentar salões de manicure e pedicure; uso de piercings e tatuagens; tratamentos odontológicos; uso de seringas de vidro e endoscopia digestiva alta.<sup>16,17</sup>

### **1.4 História Natural do HCV**

O HCV causa infecção aguda sintomática em 20% a 30% dos pacientes, caracterizada por febre baixa, fadiga, urina escura, dor abdominal, perda de apetite, náusea, vômito, dores articulares e icterícia. Por serem inespecíficos, esses sintomas efêmeros geralmente não levam os pacientes a procurarem os serviços de saúde, perdendo-se assim a chance de diagnóstico precoce da infecção.<sup>10,18</sup>

Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no Brasil foram notificados aproximadamente 339 casos de infecção aguda por HCV em 2015 e 535 em 2014.<sup>19</sup>

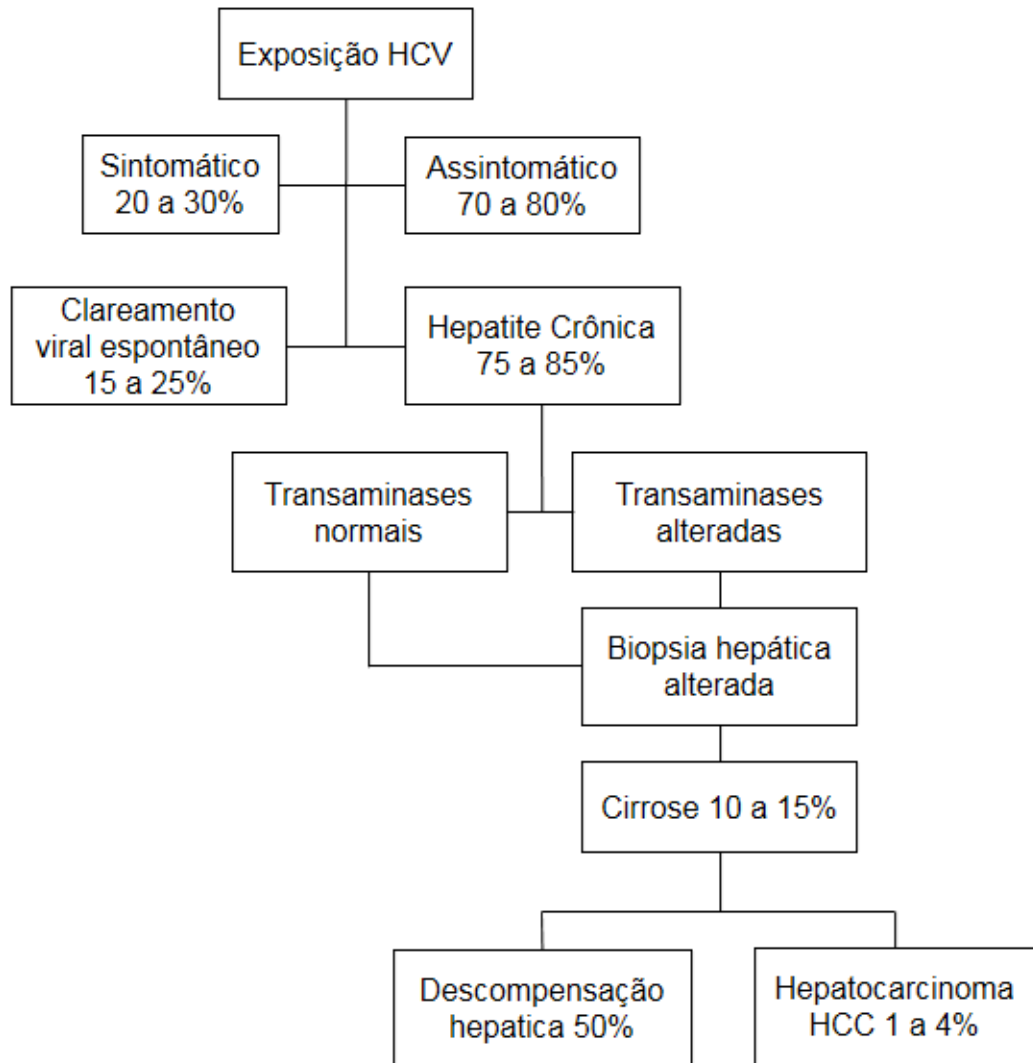


Figura 1 História natural da infecção por HCV <sup>10,18,20</sup>

Cerca de 15 a 25% das pessoas com infecção aguda apresentam clareamento viral espontâneo, que está associado com: idade abaixo de 40 anos, sexo feminino, aparecimento de icterícia e fatores genéticos, como polimorfismo de IL28B.<sup>21,22</sup> Em 2009 foi demonstrado que polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) do gene IFNL3, anteriormente conhecido como IL28B, estavam relacionados à depuração natural do HCV. De acordo com este estudo o genótipo rs12979860-CC se associa à resolução espontânea da infecção por HCV entre indivíduos de ancestralidade europeia e africana.<sup>23</sup> Outras investigações implicaram polimorfismos do gene IFNL3 no desenvolvimento de cura terapêutica de pacientes infectados com HCV tratados com Esquemas baseados em interferon, além de maior taxa de resolução espontânea de infecção aguda.<sup>24</sup>

Pacientes de ascendência europeia têm probabilidade significativamente maior de apresentarem resposta virológica sustentada com Esquemas baseados em interferon que pacientes de ascendência africana. A frequência do genótipo rs12979860-CC é substancialmente maior nas populações europeias que nas africanas. Trabalho realizado em doadores de sangue na cidade de São Paulo evidenciou 38,7% de CC, 49,8% de CT e 11,5% de TT.<sup>24</sup>

Estima-se que cerca de 75 a 80% das infecções por HCV se tornam crônicas. Por ser infecção geralmente assintomática, pode evoluir durante décadas sem diagnóstico.<sup>21</sup> Dentre os portadores crônicos, os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST/TGO) e a alanino aminotransferase (ALT/TGP) podem ser normais.<sup>10</sup>

Daqueles com infecção crônica pelo HCV, somente cerca de 20% evoluirão para fibrose hepática avançada.<sup>18,17</sup>

### **1.5 Progressão da fibrose hepática**

A fibrose hepática pode ser categorizada em cinco estágios (F0, F1, F2, F3 e F4), de acordo com a classificação Metavir. A avaliação de fibrose hepática pode ser feita por meio de biopsia hepática (método invasivo) e métodos não invasivos (elastografia hepática transitória, elastografia pela acoustic radiation force - ARFI e elastografia por ressonância nuclear magnética). O grau de fibrose pode ainda ser estimado através dos escores APRI e FIB4, que são obtidos a partir do manuseio matemático simples de resultados de exames laboratoriais realizados rotineiramente no acompanhamento do paciente portador de hepatite C. No Brasil, a indicação de tratamento para HCV é baseada no grau de fibrose hepática, presença de manifestações extra-hepáticas e coinfeção por HIV ou HBV.<sup>21,25,26</sup>

A evolução da fibrose hepática pode ser rápida, menos de 20 anos, intermediária, entre 20 e 50 anos e lenta ou sem progressão, mais de 50 anos. São vários os fatores que influenciam a progressão da fibrose, entre eles idade  $\geq$  40 anos no momento da infecção, sexo masculino, etilismo, coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV, imunossupressão, esteatose hepática e resistência insulínica.<sup>27</sup>

Cirrose hepática é classificada de acordo com o escore de Child-Turcotte-Pugh, que diferencia cirrose compensada de descompensada. O cálculo do escore é obtido a partir de pontuação conferida aos valores de albumina, bilirrubina total, tempo de protrombina (INR) e presença de ascite e/ou encefalopatia. Com base na soma dos pontos classifica-se a cirrose em A (5-6 pontos), B (7-9 pontos) e C (10-15 pontos).<sup>22</sup> Pacientes classificados como Child-Turcotte-Pugh B ou C apresentam cirrose descompensada.

O quadro abaixo ilustra a pontuação de cada parâmetro.

<b>Cirrose – fator de classificação de child-turcotte-pugh</b>	<b>1 ponto</b>	<b>2 pontos</b>	<b>3 pontos</b>
<b>BILIRRUBINA TOTAL (MG/DL)</b>	<2,0	2,0-3,0	>3,0
<b>ALBUMINA SÉRICA (G/DL)</b>	>3,5	3,0-3,5	<3,0
<b>ASCITE</b>	Nenhum a	Facilmente controlada	Mal controlada
<b>DISTÚRBO NEUROLÓGICO</b>	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
<b>TEMPO DE PROTROMBINA (SEGUNDOS DE PROLONGAMENTO) INR</b>	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções do MS do Brasil (2011).

Os sinais de descompensação de cirrose hepática são ascite, sangramento de varizes esofágicas, encefalopatia e icterícia.<sup>18,20</sup>

O risco de descompensação hepática é estimado em cerca de 5% ao ano em pacientes cirróticos. Após a primeira descompensação hepática, a taxa de sobrevivência destes pacientes em cinco anos é de aproximadamente 50%. Para este grupo de pacientes a única alternativa terapêutica eficaz é o transplante de fígado.<sup>18,20,29</sup>

Os pacientes com cirrose hepática secundária à infecção crônica pelo HCV persistem com risco de carcinoma hepatocelular, mesmo após erradicar a infecção.<sup>28</sup>

O diagnóstico sorológico de hepatite C crônica é realizado por meio de testes de detecção de anticorpo ou testes de detecção combinada de antígeno e anticorpo do HCV. A presença de anti-HCV não define infecção ativa e deve ser interpretada como contato prévio com o HCV. O resultado reagente desse marcador deve ser confirmado por testes moleculares para detecção de HCV-RNA. Esses testes podem ser qualitativos, quando apenas detectam a presença do RNA viral, ou quantitativos,

quando quantificam o RNA viral. A definição de infecção crônica pelo HCV pressupõe anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável por mais de seis meses e/ou presença de sinais clínicos ou histológicos de hepatite crônica.<sup>21,22</sup> A determinação do genótipo e subtipos descritos do HCV é realizada através de reação de cadeia da polimerase (PCR).

## **1.6 Tratamento da infecção crônica pelo HCV no Brasil**

O objetivo do tratamento da hepatite C crônica é controlar a progressão da doença hepática e diminuir as complicações advindas da progressão da fibrose. As opções para tratamento de infecção crônica pelo HCV vêm se tornando mais eficazes nos últimos anos. Em 2011 foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções (PCDT, 2011) que recomendou a combinação de Interferon (IFN) convencional alfa-2a ou alfa-2b ou IFN-peguilado (PEG-IFN) alfa-2a ou alfa-2b, administrados por via subcutânea (SC) e Ribavirina (RBV) via oral (VO). Os candidatos ao tratamento deveriam ser avaliados com anamnese, exame físico completo e exames complementares. No mesmo ano houve a introdução de testes rápidos para triagem de hepatites virais B e C como estratégia para identificação de pacientes infectados.<sup>22,27</sup>

Conforme o PCDT de 2011, os critérios de resposta virológica para avaliação do tratamento eram resposta virológica rápida (RVR): definida como HCV-RNA quantitativo (carga viral) indetectável (abaixo do limite inferior de detecção) na 4ª semana de tratamento; resposta virológica precoce (RVP): definida como queda de pelo menos 2 log do HCV-RNA pré-tratamento (RVP parcial), ou sua indetectação na 12ª semana de tratamento (RVP total); resposta virológica ao final do tratamento (RVF): definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento; resposta virológica sustentada (RVS): definida como HCV-RNA indetectável na 24ª semana de seguimento; após o término do tratamento; recidiva virológica (recidivantes): definida como HCV-RNA indetectável ao final do tratamento e HCV-RNA detectável 24 semanas após o término do tratamento; respondedor lento: definido como o indivíduo que apresentava RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda > 2 log na semana 12) e HCV-RNA indetectável na 24ª semana de tratamento; não respondedor parcial: definido como o indivíduo que apresenta RVP parcial (HCV-RNA detectável, porém com queda > 2 log na semana 12) e HCV-RNA detectável na

24<sup>a</sup> semana de tratamento; nulo de resposta: definido como o indivíduo sem RVP parcial (queda inferior 2 log do valor do HCV-RNA pré-tratamento, na 12<sup>a</sup> semana de tratamento).<sup>22</sup>

Os critérios para indicação de tratamento desse PCDT eram anti-HCV positivo, presença de viremia (HCV-RNA positivo), biópsia hepática com atividade necroinflamatória moderada/intensa e/ou fibrose moderada a intensa ( $F \geq 2$  e/ou  $A \geq 2$ ).<sup>22</sup>

Por ser um método invasivo, para realizar uma biópsia hepática o paciente devia ter doença hepática compensada, contagem de plaquetas  $> 60.000/\text{mm}^3$ , atividade de protrombina  $> 50\%$  e ausência de contraindicações às drogas usadas para o tratamento. Pacientes portadores de coagulopatias congênitas ou com sinais clínicos e/ou evidências de cirrose não necessitavam biópsia hepática. Para pacientes coinfetados pelo HIV, a recomendação de biópsia hepática era facultativa, assim como na insuficiência renal. Pacientes que apresentavam manifestações extra-hepáticas relacionadas ao HCV também podiam ser tratados independente do grau de fibrose.<sup>22</sup>

O esquema recomendado para tratamento da hepatite crônica C no genótipo 1 era a associação de PEG-IFN + RBV, durante 48 a 72 semanas: PEG-IFN: alfa2a (180 mcg) ou alfa2b (1,5 mcg/Kg) 1 vez/sem + RBV: 15 mg/Kg/dia (dose diária dividida de 12/12h). Para os genótipos 4 e 5 a recomendação de tratamento era o mesmo esquema utilizado para o genótipo 1.<sup>22</sup>

Para os genótipos 2 e 3, na presença de fatores preditivos desfavoráveis de RVS ( $F3/4$  ou  $CV > 600.000 \text{ UI/mL}$ ) era proposto a associação de PEG-IFN (PEG-IFN alfa-2a ou PEG-IFN alfa-2b, uma vez por semana, SC) e RBV, durante 24 a 48 semanas. Para pacientes com fatores preditores de RVS era proposto a associação de IFN (INF convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3 milhões UI, SC, 3 vezes por semana) + RBV, durante 24 semanas.<sup>22</sup>

Para indicação de tratamento de HCV em pacientes coinfetados pelo HIV eram necessárias as seguintes condições: terapia antirretroviral efetiva com supressão da replicação viral do HIV, estabilidade clínica, caracterizada pela ausência de infecções oportunistas ativas nos últimos seis meses, estabilidade imunológica, definida pela contagem de linfócitos  $\text{LT-CD4}^+ > 200 \text{ células/mm}^3$ . A biópsia hepática não era obrigatória. O esquema para tratamento, independente do genótipo, era PEG-IFN associado a RBV durante 48 a 72 semanas. A seguir, são

apresentados os fluxogramas dos tratamentos utilizados conforme o PCDT de 2011 para tratamento da hepatite crônica C em pacientes infectados por G1 (Figura 2), G2 e G3 e fatores preditores de má resposta (Figura 3) e tratamento da hepatite crônica C na coinfeção HIV-HCV (Figura 4).<sup>22</sup>

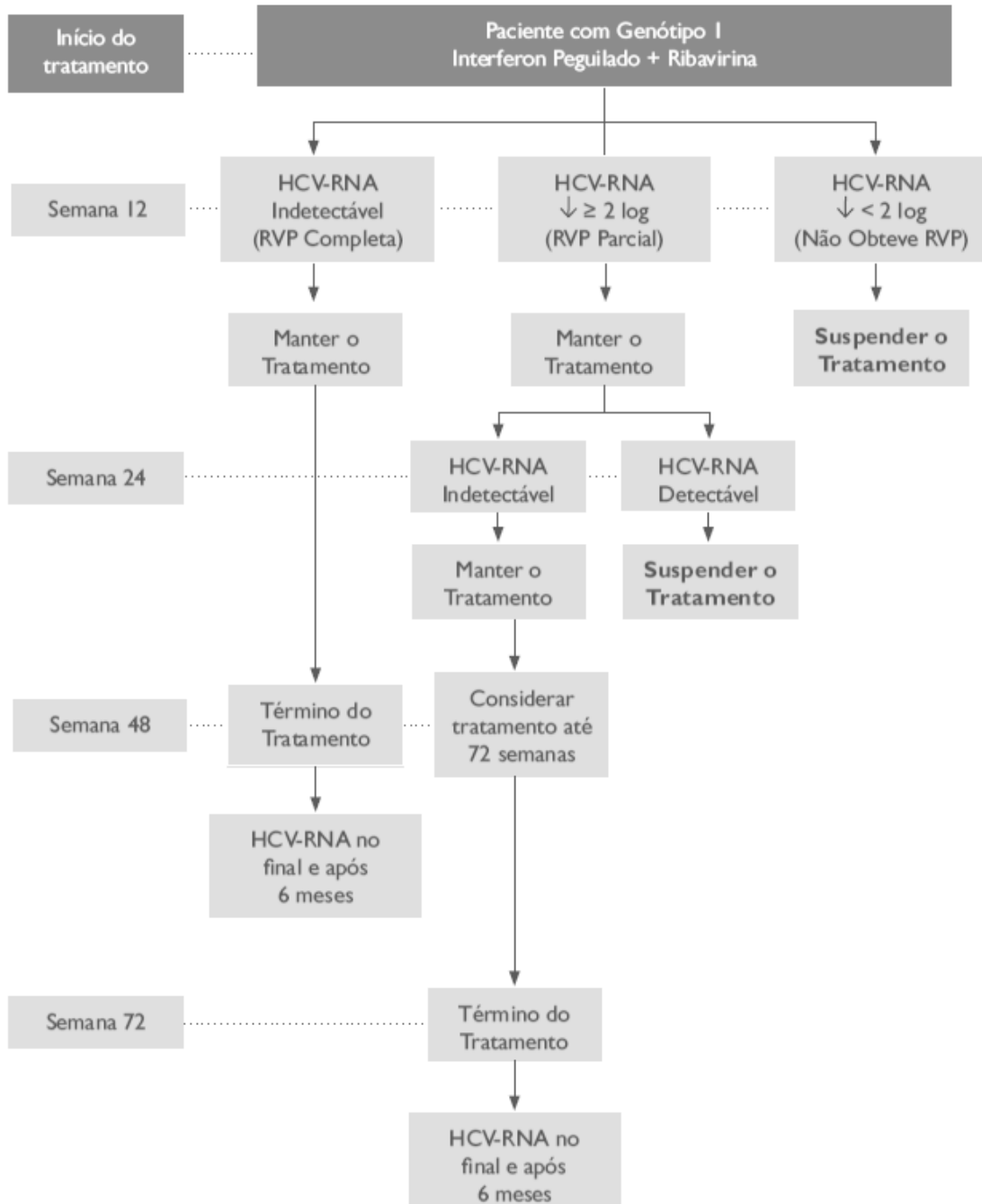


Figura 2 Fluxograma Tratamento da hepatite C crônica em pacientes portadores do genótipo 1 do HCV.<sup>22</sup>



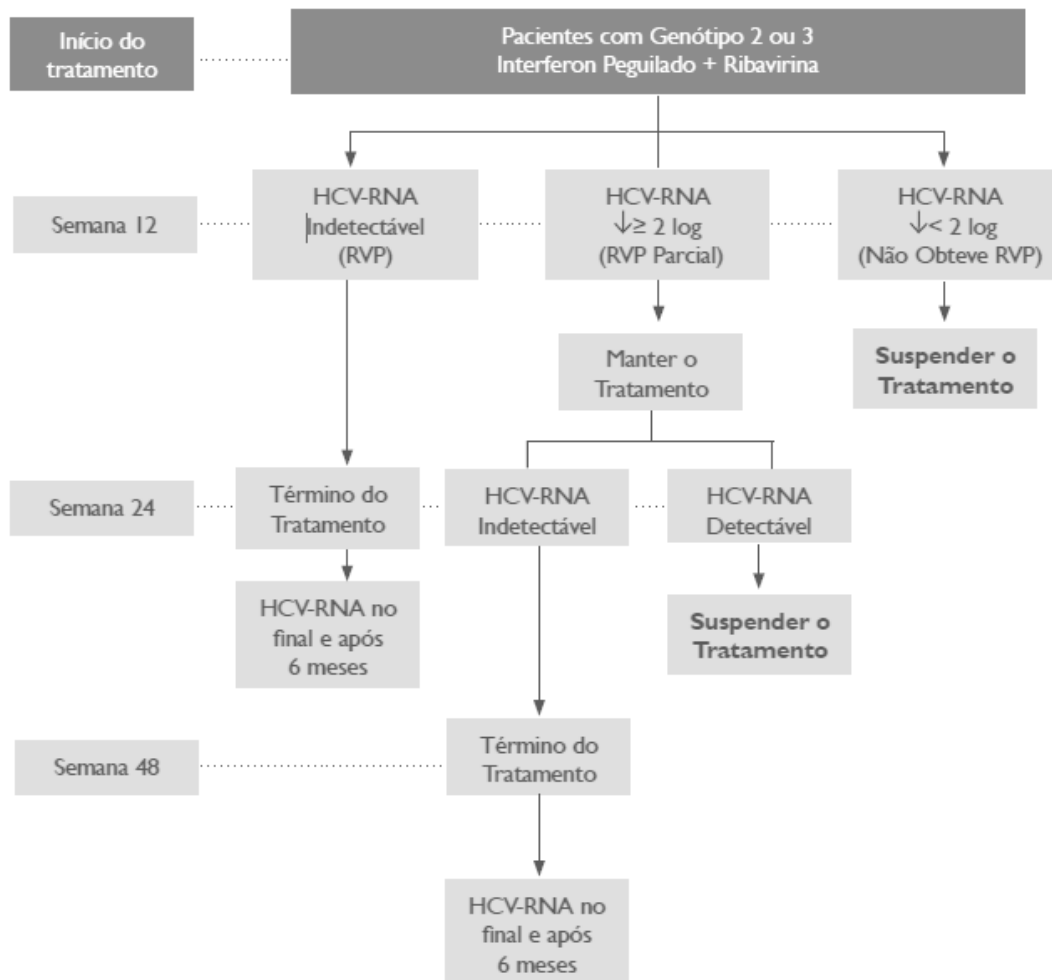


Figura 3 Fluxograma Tratamento de pacientes com genótipos 2 e 3 e fatores preditores de má resposta.<sup>22</sup>

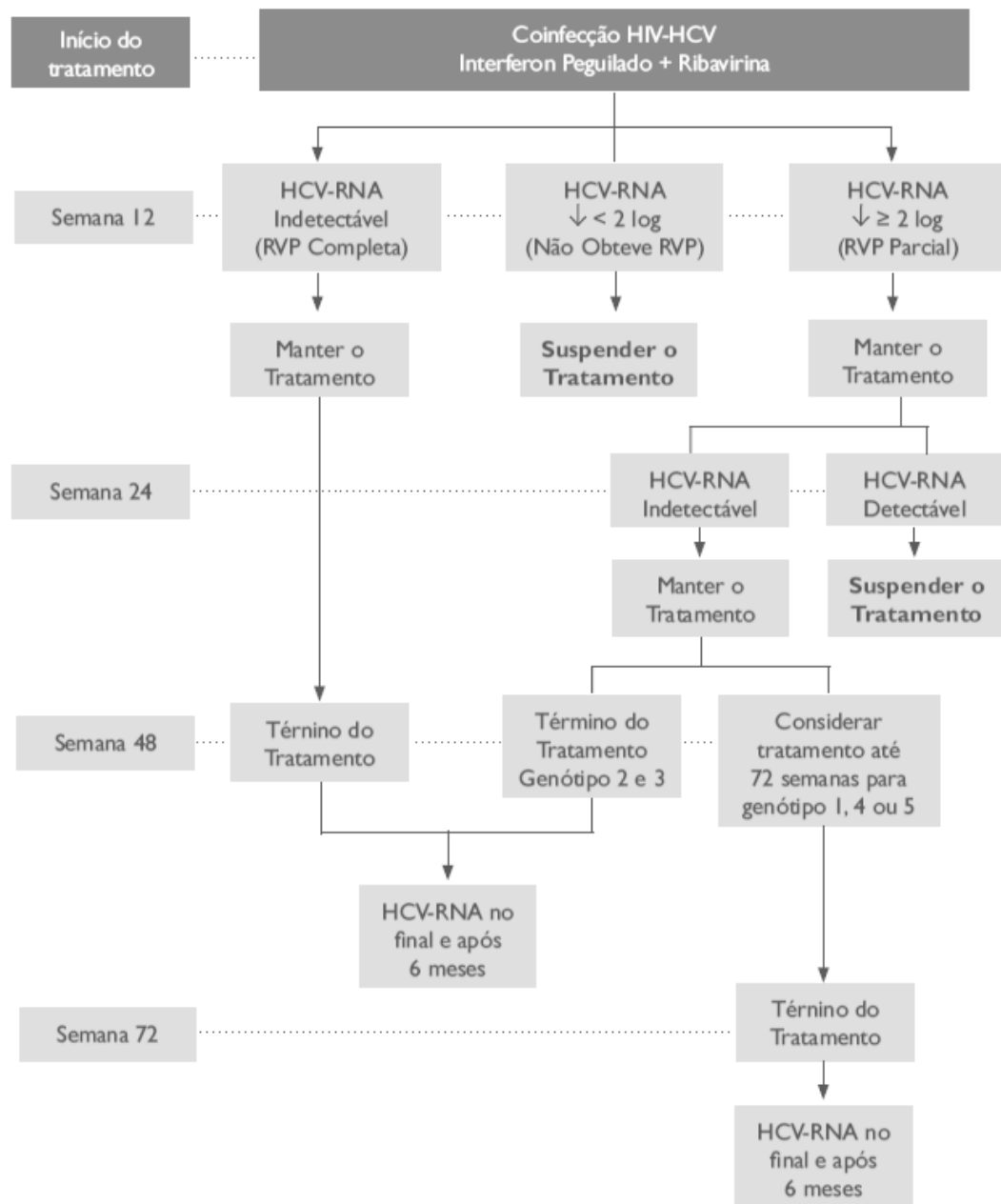


Figura 4 Fluxograma Tratamento da hepatite crônica C na coinfeção HIV-HCV.<sup>22</sup>

Pacientes em tratamento devem ser acompanhados clínica e laboratorialmente, principalmente nas fases iniciais. O acompanhamento laboratorial durante o tratamento, além da monitorização de HCV-RNA nas semanas 4, 12, 24 e 48, era essencial detectar alterações hematológicas precocemente, muito frequentes com esquemas baseados em Peg-IFN e RBV.<sup>22,30</sup>

A taxa de RVS após tratamento com a combinação Peg-IFN e RBV por 48 a 72 semanas para pacientes infectados por G1 era de aproximadamente 40 a 50%. Nos pacientes genótipos 2 e 3, a taxa de RVS chegava a 80%. Além da longa

duração, o tratamento ainda estava associado a numerosos eventos adversos, como anemia, sintomas gripais ou depressão.<sup>31</sup> Os numerosos eventos adversos relacionados ao uso das medicações levavam à redução de dose ou interrupção/abandono do tratamento.<sup>32</sup>

Em 2013, foi publicado o Suplemento 1 do PCDT para manejo do paciente mono infectado pelo G1 do HCV, com fibrose avançada (Metavir F3 e F4), sem história de descompensação ou uso prévio de inibidor de protease (IP). Passavam a ser disponibilizados na rede pública, dois inibidores de protease de primeira geração: boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR).<sup>33</sup> Tanto pacientes com falha prévia quanto naïve eram elegíveis, desde que preenchessem os critérios de indicação listados acima.

A posologia de TVR era de 2 comprimidos de 750 mg a cada 8 horas VO, junto com alimentos gordurosos (533 kcal; 21g de gordura), sempre em combinação com Peg-IFN e RBV por 12 semanas, seguidos de 12 ou 36 semanas de Peg-IFN e RBV.<sup>33</sup> Entretanto, aqueles que na semana 4 e 12 apresentavam HCV-RNA indetectável na semana 4 recebiam Peg-IFN e RBV por somente mais 12 semanas (tratamento guiado pela resposta). Os demais pacientes e os cirróticos recebiam mais 36 semanas de Peg-IFN e RBV.

BOC era usado na dose de quatro cápsulas de 200 mg cada oito horas por VO, juntamente com alimentos (uma refeição ou lanche), sempre associado a Peg-IFN e RBV, precedido de quatro semanas de somente Peg-IFN e RBV (lead-in). Pacientes sem cirrose que na semana 8 apresentavam HCV-RNA indetectável recebiam 28 semanas de tratamento (tratamento guiado pela resposta).<sup>33</sup>

Com a incorporação dos IP houve aumento da taxa de RVS em cerca de 30%, porém os eventos adversos de Peg-IFN e RBV foram magnificados pela associação do IP, incluindo transtornos hematológicos, cutâneos graves e outros. O acompanhamento clínico e laboratorial ficou mais intenso e rigoroso para os pacientes com este esquema de tratamento.<sup>34,33</sup>

Os IP apresentavam eventos adversos distintos. BOC estava associado à fadiga, anemia, náuseas, cefaleia e disgeusia, enquanto TVR se associava com anemia, farmacodermia, trombocitopenia, linfopenia, náusea e desconforto/prurido anorretal. Os eventos adversos eram avaliados e tratados de acordo com avaliação clínica do paciente e, em alguns casos, associação de outros medicamentos, como filgrastina e eritropoietina, era necessário.<sup>33,26,35</sup>

Embora com esquemas contendo BOC ou TVR tenham aumentado a taxa de RVS, a dificuldade de adesão relacionada com eventos adversos e complexidade posológica dos esquemas com IP de primeira geração levavam à alta taxa de descontinuação do tratamento.<sup>26</sup>

### **1.6.1 Antivirais de ação direta**

Em 2015, o Ministério da Saúde do Brasil publicou o novo PCDT para Hepatite C e Coinfecções.<sup>27</sup> Esse Protocolo abria a possibilidade de estadiar fibrose por meio da elastografia hepática e os escores APRI e FIB4 e recomendava tratamento baseado em antivirais de ação direta de segunda geração (DAAs).<sup>27</sup>

Os novos esquemas antivirais baseados em daclatasvir (DCV), sofosbuvir (SOF), simeprevir (SMP), ribavirina e Peg-IFN 2a ou 2b eram recomendados de acordo o genótipo, grau de fibrose e coinfeção por HIV. O uso do TVR e BOC foram descontinuados. O tratamento passou a ser indicado para pacientes com fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4) ou (FIB4 > 3,25 e APRI > 1,5) ou biópsia hepática com resultado METAVIR F2 há mais de três anos; sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose); insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independente da necessidade de transplante hepático; coinfectados pelo HIV, independente do grau de fibrose hepática; manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia com lesão em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa; insuficiência renal crônica; púrpura trombocitopênica idiopática (PTI); pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos; linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas.<sup>27</sup>

Os esquemas de tratamentos para pacientes mono infectados por G1a e G1b, sem tratamento prévio com BOC/TVR e não cirróticos era sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas ou sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas. Pacientes cirróticos Child-Turcotte-Pugh B e C, tratamento prévio com BOC/TVR ou coinfeção HIV/HCV deveriam receber somente sofosbuvir + daclatasvir + RBV por 24 semanas.<sup>27</sup>

Todos pacientes infectados pelo G2 eram tratados somente com sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas. Para infectados pelo G3 a recomendação era sofosbuvir + Peg-IFN e RBV por 12 semanas. Se houvesse contra-indicação de Peg-IFN e RBV

era proposto sofosbuvir + daclatasvir ± RBV por 12 semanas. Pacientes com G4 recebiam daclatasvir + Peg-IFN e RBV por 24 semanas ou sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas.<sup>27</sup>

Os novos medicamentos para tratamento do HCV são seguros e produzem uma taxa de cura de mais de 90%. Mas esse sucesso não ocorreu do dia para noite, as terapêuticas iniciaram no final da década de 1980, com IFN alfa proporcionando uma taxa de resposta inferior a 15%.<sup>36</sup> A associação da ribavirina ao IFN aumentou a taxa de sucesso para cerca de 30%. Em seguida, o tratamento melhorou com os IFNs peguilados de ação prolongada (pegIFN). O PegIFN + ribavirina foi a terapia padrão durante cerca de 10 anos durante o qual o sucesso terapêutico geral aumentou para 50%.<sup>37</sup> No entanto, o tratamento baseado em IFN foi associado a um número significativo de efeitos colaterais graves que limitaram seu uso consideravelmente. Muitos outros fatores conspiraram para limitar a resposta terapêutica, dificultando ainda mais o uso do IFN. Estes incluem fatores do hospedeiro, como idade, índice de massa corporal, nível de fibrose hepática e esteatose, resistência à insulina, etnia, fundo genético, como o polimorfismo da interleucina-28B e fatores virais, como o genótipo do HCV e os níveis de HCV-RNA. Além disso, os regimes baseados em IFN exigiram um longo curso terapêutico, o que reduziu a adesão ao tratamento.<sup>38</sup>

Embora com a inclusão dos IP TVR e BOC para pacientes com G1 do HCV tenha oferecido um aumento na taxa de resposta virológica sustentada, o uso deste esquema também aumentou número de eventos adversos graves levando também a não adesão.<sup>39,38</sup>

A figura abaixo demonstra claramente essa representatividade de RVS:

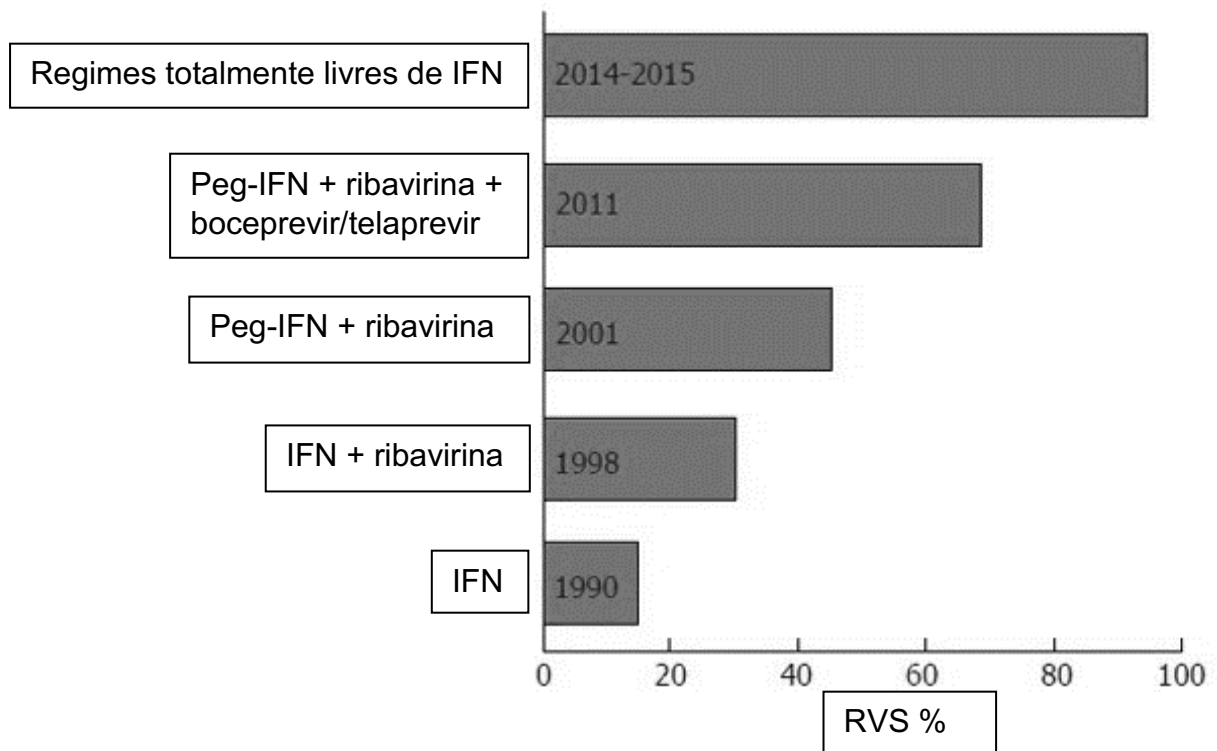


Figura 5 Marcos na evolução do tratamento da hepatite C crônica, a partir de esquemas baseados em interferon- $\alpha$ , todas combinações orais livre de interferon, e as respectivas taxas de resposta virológica sustentada

Em 27 de setembro de 2017 houve atualização do PCDT para tratamento de hepatite C e coinfeções com o objetivo oferecer uma estratégia custo-efetiva para tratamento da hepatite C. Esta atualização mantém algumas indicações de tratamentos conforme PCDT anterior, amplia o tempo de tratamento de acordo com situações clínicas, inclui novas indicações e adiciona recomendação de tratamento para os genótipos 5 e 6.<sup>5</sup> Além disso, passa a permitir tratamento para todos pacientes com biópsia hepática ou elastografia hepática METAVIR  $\geq$  F2 e inclui um esquema adicional composto de ombitasvir, dasabuvir, veruprevir e ritonavir (3D).

A indicação para tratamento neste protocolo segue as seguintes orientações: METAVIR F2 a F4 – por APRI/FIB4, biópsia ou elastografia hepática; ou evidências de cirrose. O tratamento da hepatite C está indicado para pacientes nas seguintes situações: coinfeção pelo HIV; coinfeção pelo HBV; manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa; crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (glomerulonefrite, vasculites, envolvimento de olhos, pulmão e sistema nervoso

periférico e central); poliarterite nodosa; insuficiência renal crônica avançada (depuração de creatinina inferior ou igual a 30 mL/min); púrpura trombocitopênica idiopática (PTI); pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos; linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas; hepatite autoimune; hemofilia, outras coagulopatias hereditárias; hemoglobinopatias e anemias hemolíticas.<sup>5</sup>

A posologia da nova associação incluída neste protocolo é veruprevir 75 mg/ritonavir 50 mg/ombitasvir 12,5 mg – 2 comprimidos uma vez ao dia (pela manhã) + 1 comprimido de dasabuvir 250 mg – duas vezes ao dia (manhã e noite).<sup>5</sup>

Vale ressaltar que mesmo ocorrendo RVS ou clareamento viral espontâneo o paciente não está imune ao HCV, podendo assim ser reinfectado.<sup>5</sup>

A seguir quadros explicativos para indicação do esquema terapêutico recomendado, de acordo com genótipos e subgenótipos, presença de cirrose, tratamento prévio com BOC/TVR e coinfeção por HIV. A RBV é recomendada aos pacientes experimentados ou cirróticos.<sup>5</sup>

GENÓTIPO 1a	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV sem cirrose	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir com ribavirina	
Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose ou cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV ou paciente experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Figura 6 Esquema terapêutico para genótipo 1a.<sup>5</sup>

GENÓTIPO 1b	REGIME TERAPÉUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina	12 semanas
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose ou cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Figura 7 Esquema terapêutico para genótipo 1b.<sup>5</sup>

GENÓTIPO 2	REGIME TERAPÉUTICO	TEMPO
Tolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
Intolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
Com cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas

Figura 8 Esquema terapêutico para genótipo 2.<sup>5</sup>

GENÓTIPO 3	REGIME TERAPÉUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina	12 semanas
PEG-IFN contraindicado sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
PEG-IFN contraindicado com cirrose (Child A, B ou C)	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Figura 9 Esquema terapêutico para genótipo 3.<sup>5</sup>

GENÓTIPO 4	REGIME TERAPÉUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

O uso de simeprevir nos pacientes com genótipo 4 está contra indicado em pacientes co-infectados pelo HIV.

Figura 10 Esquema terapêutico para genótipo 4.<sup>5</sup>

GENÓTIPOS 5 E 6	REGIME TERAPÉUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou Cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Figura 11 Esquema terapêutico para genótipos 5 e 6.<sup>5</sup>



Os eventos adversos mais frequentes relacionados aos novos antivirais de ação direta são fadiga, cefaleia, prurido cutâneo, alteração de humor, náuseas e fotossensibilidade.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da HCV podem apresentar interações medicamentosas com outros fármacos, sendo necessária avaliação criteriosa antes do início do tratamento.<sup>29</sup> O uso crescente de DAAs requer bom conhecimento de sua farmacocinética e compreensão do potencial de interações medicamentosas. A probabilidade de interações medicamentosas com coadministração de medicações está presente para todos os DAAs atuais, sendo mais frequente em pacientes com doença hepática avançada e/ou idade avançada.<sup>40</sup>

O acesso ao tratamento de HCV, apesar de ampliado, continua limitado. Em 2015, dos 71 milhões de pessoas que viviam com a infecção por HCV globalmente, somente cerca de 20% (14 milhões) conheciam seu diagnóstico. Em todo o mundo, 7% dos pacientes diagnosticados (1,1 milhão) iniciaram o tratamento em 2015. Destes, cerca de 50% receberam DAAs. Globalmente, ao longo dos anos, o número acumulado de pessoas que receberam tratamento atingiu 5,4 milhões de pessoas em 2015.<sup>1</sup> No Brasil, cerca de 57.000 pacientes receberam DAAs até julho de 2017.<sup>41</sup> Levando em conta que aproximadamente 1,5 milhão estão cronicamente infectados pelo HCV, o número de pacientes tratados corresponde à fração ínfima do total de infectados. Ou seja, mesmo admitindo-se que nenhum novo paciente seja infectado e 100% de eficácia dos DAAs, seriam necessários 50 anos para eliminar hepatite C no Brasil.

A realidade de países desenvolvidos, como a França, permite estimar que a infecção por HCV pode estar eliminada em 2030, uma vez que mais de 80% dos pacientes infectados estão diagnosticados e mais de 5% destes são tratados anualmente.<sup>42</sup> Não menos importante é a implementação de estratégias profiláticas para impedir novas infecções.

A presente pesquisa buscou conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com hepatite C crônica que procuram atendimento em um centro de referência da cidade de São Paulo, antes e após a disponibilidade de DAAs.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

Descrever características epidemiológicas, virológicas de pacientes portadores de Hepatite C crônica (CHCV) acompanhados no Ambulatório de Hepatites Virais da Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP (NUPAIG) e resposta aos tratamentos instituídos.

### **2.2 Objetivos Secundários**

- Caracterizar a população segundo variáveis demográficas e epidemiológicas.
- Descrever fatores associados à infecção pelo HCV.
- Apresentar os esquemas terapêuticos utilizados com as respectivas respostas virológicas sustentadas (RVS).

### **3. MÉTODO**

#### **3.1 Desenho de estudo**

Estudo epidemiológico observacional longitudinal do tipo retrospectivo - estudo de coorte histórica de base populacional.

#### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Hepatites Virais/NUPAIG, da Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP).

O Ambulatório de Hepatites Virais oferece atendimento gratuito, de caráter multidisciplinar, envolvendo consulta com enfermeira, psicóloga, nutricionista e médicos infectologistas. No local, é realizada a coleta de sangue para exames gerais e especializados, não é realizado teste rápido.

##### **3.2.1 Fluxo de atendimento**

A dinâmica de atendimento sofreu mudança substancial na coleta das informações obtidas na primeira consulta do período de campanha para o período CROSS. Inicialmente a caracterização de fatores de risco para infecção pelo HCV, comorbidade, tratamento prévio, além de dados demográficos, sinais vitais e antropométricos eram registrados manualmente em formulário pela enfermeira. Questões referentes à comorbidade e fatores de risco eram coletadas em forma de check-list. Coincidente com a migração para atendimento dos pacientes por meio de prontuário eletrônico, toda a anamnese passa a ser registrada pelo médico assistente, implicando na abertura de várias telas para preenchimento de informações, nem sempre realizada por todos os médicos envolvidos no atendimento.

Primeira consulta: identificação de fatores de risco para infecção pelo HCV, comorbidade, tratamento prévio, além de dados demográficos, sinais vitais e antropométricos. Adicionalmente, já nesta consulta se coletavam exames

laboratoriais gerais e confirmação sorológica da infecção pelo HCV.

Segunda consulta: solicitava-se HCV RNA quantitativo e genotipagem de HCV naqueles com anti-HCV confirmado.

Terceira consulta: pacientes com genótipo 1 ou 4 eram encaminhados para biopsia hepática. Pacientes com genótipo 2 ou 3 não necessitavam avaliação de fibrose e eram diretamente encaminhados, já neste retorno, à farmácia de alto custo para retirada de Peg-IFN+RBV. Subsequentemente, o PCDT de 2015 incorpora a elastografia hepática para avaliação de fibrose hepática, substituindo completamente a biopsia hepática nesse ambulatório. Adicionalmente, FIB-4 e APRI passam a ser aceitos com indicativos de fibrose hepática.

Quarta consulta: pacientes com genótipo 1 ou 4 com de fibrose Metavir 1 ou mais eram encaminhados à farmácia de alto custo para retirada de Peg-IFN+RBV. Com o advento dos IP de primeira geração (TVR ou BOC), pacientes com Metavir F3/F4 ou F2 há mais de 3 anos eram tratados com algum dos IP, escolhido pelo infectologista assistente, ou retratados se falha prévia com Peg-IFN+RBV. Durante o tratamento com Peg-IFN+RBV +/- TVR ou BOC, a periodicidade de consultas e monitorização laboratorial era mensal, ou mais frequente na ocorrência de toxicidade relacionada com o tratamento. Os pacientes em tratamento com esses esquemas conforme, necessidade individual, poderiam ter acompanhamento com nutricionista e psicóloga.

Com a introdução dos DAAs essa rotina sofreu alterações, para atender as recomendações do PCDT de 2015. A avaliação de fibrose passa a ser mandatória para todos os pacientes, independentemente do genótipo, assim como realização de ECG.

Após prescrição do tratamento pelo médico assistente, o paciente era avaliado pela enfermeira para orientações de posologia e administração dos medicamentos para todos os esquemas utilizados.

### **3.3 Período do estudo**

O estudo foi realizado com base revisão de prontuários dos pacientes atendidos neste ambulatório, que iniciaram seguimento entre 20 de julho de 2010 e 23 dezembro de 2016. O período de avaliação se encerrou em 20 de novembro de 2017.

### **3.4 Amostra do Estudo e Tipo de Encaminhamento**

Até abril de 2014, os pacientes eram majoritariamente identificados com base em testes rápidos em campanhas de triagem realizadas em locais públicos e encaminhados ao ambulatório (**Campanha**). A partir de maio de 2014, somente pacientes encaminhados pela Secretaria do Estado de Saúde de São Paulo por meio da Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde (**CROSS**) foram recebidos neste ambulatório.

#### **3.4.1 Tamanho da amostra**

Todos os 1027 pacientes elegíveis foram considerados no estudo.

### **3.5 Critérios de inclusão**

Todos os pacientes encaminhados ao ambulatório com teste anti-HCV reagentes confirmatório de infecção por HCV, no período de estudo foram incluídos.

### **3.6 Critérios de exclusão**

Pacientes que apresentavam pelo menos um dos critérios abaixo foram excluídos:

- Estar grávida;
- Anti-HCV repetido no ambulatório com resultado não reagente.

### **3.7 Variáveis do estudo**

Em pacientes portadores de Hepatite C crônica (CHCV) acompanhados no ambulatório de Hepatites Virais / NUPAIG da EPM-UNIFESP foram avaliadas as seguintes variáveis, de acordo com o tipo de encaminhamento:

- Epidemiológicas: gênero, idade, fator de risco para a infecção pelo HCV, ano de início de acompanhamento do HCV, histórico de tratamento prévio para HCV e presença de outras comorbidades;

- Viroológicas: genótipo, quantificação de HCV-RNA pré-tratamento;
- Estadiamento de fibrose hepática pré-tratamento;
- Terapêuticas: esquema de tratamento, taxa de interrupção de tratamento, taxa de resposta virológica sustentada (RVS) 4, 12 ou 24 semanas após o término do tratamento e taxa de recidiva;
- O grau de fibrose hepática foi avaliado através de biopsia e/ou elastografia hepática e expresso de acordo com a classificação Metavir.

O grau de fibrose considerado nesta análise obedeceu ao seguinte algoritmo:

- Biopsia presente e elastografia ausente: resultado da biopsia;
- Biopsia ausente e elastografia presente: resultado da elastografia;
- Biopsia presente e elastografia presente: resultado com maior grau de fibrose.

### **3.8 Análise estatística**

As distribuições da frequência das diversas variáveis demográficas e clínicas, dos possíveis fatores de risco, e de associação à resposta viral sustentada foram investigadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado.

### **3.9 Considerações éticas**

A coleta de dados teve início após aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital São Paulo Hospital Universitário /UNIFESP (anexo 1), sob o número de protocolo de n.º 47801315.0.0000.5505. Por se tratar de estudo retrospectivo de análise de banco de dados e os pacientes terem sua identidade ocultada, foi solicitada e aprovada a dispensa do termo de consentimento informado. Os pacientes foram identificados tão somente através do Registro Hospitalar (RH). O estudo não acarretou nenhum tipo de interferência no cuidado médico dos pacientes, nem na coleta de qualquer exame adicional. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da Amostra

No total, 1027 pacientes elegíveis, com anti-HCV reagentes, foram incluídos neste estudo e passaram em primeira consulta no período de julho de 2010 a dezembro de 2016. Destes, 472 (46%) foram encaminhados por campanha (campanhas em locais públicos) e 555 (54%) pelo CROSS (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas de acordo com o tipo de encaminhamento.

		Encaminhamento			
		Campanha N (%)	CROSS N (%)	Total N (%)	p
<b>Sexo</b>	Feminino	226 (47,9)	288 (51,9)	514 (50,0)	0,223
	Masculino	246 (52,1)	267 (48,1)	513 (50,0)	
<b>Idade (anos)</b>	Média	50,15	49,66	49,89	0,501
	Mediana	50,0	50,0	50,0	
	Varição	25 - 86	18 - 77	18 - 86	
<b>Comorbidade<sup>1</sup></b>	Nenhuma	214 (45,3)	183 (33,0)	397 (38,7)	0,139
	HIV	18 (3,8)	21 (3,8)	39 (3,8)	
	HBV	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)	
	DM	45 (9,5)	56 (10,1)	101 (9,8)	
	HAS	90 (19,1)	108 (19,5)	198 (19,3)	
	Hipotireoidismo	9 (1,9)	20 (3,6)	29 (2,8)	
	Hipertireoidismo	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)	
	Outros	77 (16,3)	97 (17,5)	174 (16,9)	

1 – 85 Sem informação (17 (3,6) do grupo campanha e 68 (12,3) do grupo CROSS) 0,000

Fonte: próprio autor

Observa-se que não houve diferença significativa de sexo e idade entre os grupos. As médias de idade na primeira consulta foram de 50,15 e 49,66 anos, com campanha ou CROSS, respectivamente.

Tabela 2. Características da infecção pelo HCV de acordo com o tipo de encaminhamento.

		<b>Encaminhamento</b>			
		Campanha N (%)	CROSS N (%)	Total (%)	p
<b>Fator de risco<sup>1</sup></b>	Transusão	133 (28,2)	128 (23,1)	261 (25,4)	0,415
	Uso Drogas	80 (16,9)	69 (12,4)	149 (14,5)	
	Tatuagem	19 (4,0)	11 (2,0)	30 (2,9)	
	Desconhecido	213 (45,1)	267 (48,1)	480 (46,7)	
<b>Tratamentos prévios<sup>2</sup></b>	Não	389 (82,4)	425 (76,6)	814 (79,3)	0,455
	Sim	36 (7,6)	48 (8,6)	84 (8,2)	
<b>Genótipo<sup>3</sup></b>	1a	136 (28,8)	148 (26,7)	284 (27,7)	0,947
	1b	194 (41,1)	197 (35,5)	391 (38,1)	
	1	13 (2,8)	12 (2,2)	25 (2,4)	
	2	17 (3,6)	20 (3,6)	37 (3,6)	
	3	90 (19,1)	98 (17,7)	188 (18,3)	
	4	4 (0,8)	3 (0,5)	7 (0,7)	
	5	0	1 (0,2)	1 (0,1)	
	Indeterminado	4 (0,8)	3 (0,5)	7 (0,7)	
<b>Fibrose<sup>4</sup></b>	0	73 (15,5)	65 (11,7)	138 (13,4)	<0,001
	1	103 (21,8)	92 (16,6)	195 (19,0)	
	2	67 (14,2)	86 (15,5)	153 (14,9)	
	3	52 (11,0)	72 (13,0)	124 (12,1)	
	4	47 (10,0)	122 (22,0)	169 (16,5)	

1- 107 Sem informação (27 (5,7) do grupo campanha e 80 (14,4) do grupo CROSS [0])

2- 129 Sem informação (47 (10) do grupo campanha e 82 (14,8) do grupo CROSS [0,045])

3- 87 Sem informação (14 (3,0) do grupo campanha e 73 (13,2) do grupo CROSS [0])

4- 248 Sem informação (130 (27,5) do grupo campanha e 118 (21,3) do grupo CROSS [0,019])

Fonte: próprio autor

A Tabela 2 lista as variáveis referentes ao HCV no início do seguimento ambulatorial, de acordo com os dois tipos de encaminhamento. Em cerca da metade dos casos (45,1% e 48,1%) não foi possível identificar o fator de risco para infecção pelo HCV. Não houve diferença significativa em relação ao tratamento prévio e tipo de genótipo de HCV entre os dois tipos de encaminhamento, a distribuição dos genótipos de HCV também foi semelhante. No total, houve predomínio claro de G1b (38,1%), seguido de G1a (27,7%) e de G3 (18,3%). O percentual de pacientes com



fibrose avançada (F3/F4) foi significativamente maior no período de CROSS (44,4%) que no período anterior (28,9%) [ $p < 0,001$ ].

Para 248 pacientes não se tinha a informação de avaliação de fibrose registrada no prontuário. Destes, 64 tinham genótipo 2 ou 3 não necessitando avaliação de fibrose para tratamento com Peg-IFN+RBV, 118 abandonaram o seguimento ambulatorial antes da avaliação de fibrose, 50 tinham HCV RNA indetectável (clareamento), 13 foram encaminhados para tratamento em outros serviços e três receberam alta por ter idade que contraindicava Peg-IFN+RBV.

O registro de informação acerca de fator de risco, tratamento prévio e de comorbidade foi significativamente mais incompleta no período CROSS que de campanha (Tabelas 1 e 2).

Dos 1027 pacientes incluídos neste estudo, 358 (34,9%) abandonaram o seguimento ambulatorial no NUPAIG antes de iniciar qualquer tratamento.

Tabela 3. Conduta nos pacientes de acordo com o tipo de encaminhamento, excluindo os casos de abandono primário.

	<b>Encaminhamento</b>		
	<b>Campanha N (%)</b>	<b>CROSS N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Tratamento com Peg-IFN+RBV</b>	174 (68,5)	80 (31,5)	254 (100)
<b>Tratamento com IP</b>	54 (76,1)	17 (23,9)	71 (100)
<b>Tratamento com DAAs</b>	74 (30,2)	171 (69,8)	245 (100)
<b>Sem indicação de DAAs</b>	19 (27,5)	50 (72,5)	69 (100)
<b>Alta por clareamento</b>	17 (29,3)	41 (70,7)	58 (100)
<b>Encaminhado para outro serviço</b>	15 (60,0)	10 (40,0)	25 (100)
<b>Alta por idade</b>	7 (100)	0 (-)	7 (100)
<b>Óbito</b>	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)

\*IP: Boceprevir ou telaprevir.

Fonte: próprio autor

Dos 669 restantes, não receberam tratamento 58 pacientes com clareamento de HCV espontâneo, 69 não preenchiam os critérios do Ministério da Saúde para tratamento, 25 foram transferidos para outros serviços, sete tiveram alta por idade (> 69 anos) e seis morreram antes de iniciar qualquer tratamento.

## 4.2 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV

Dos 254 pacientes que iniciaram tratamento com Peg-IFN+RBV, 121 (47,6%) apresentaram RVS. Entre aqueles sem RVS (134 pacientes), 51 (20,0%) recidivaram, 25 tiveram resposta nula (9,9%), 40 (15,8%) interromperam por efeitos adversos e 17 (6,7%) pacientes abandonaram o tratamento por razões desconhecidas. A Tabela 4 mostra os desfechos de acordo com os genótipos. As taxas de RVS entre pacientes infectados com genótipo 3 (71,2%) e com genótipo 2 (66,7%) foram significativamente maiores que com genótipo 1 (35,8%) [ $p < 0,01$ ]. Apesar de não mandatória, a avaliação de fibrose dos 73 pacientes com genótipo 3 foi realizada em 41 pacientes, 28 com biopsia e 13 com elastografia hepática.

Tabela 4. Desfechos do tratamento com Peg-IFN+RBV de acordo com o genótipo.

	Genótipo				Total N (%)	p
	1 N (%)	2 N (%)	3 N (%)	4 N (%)		
<b>RVS</b>	59 (35,8)	10 (66,7)	52 (71,2)	0 (0,0)	121 (47,6)	0,01
<b>Recidiva</b>	45 (27,3)	1 (6,7)	5 (6,8)	0 (0,0)	51 (20,1)	
<b>Não Respondedor</b>	22 (13,3)	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (100)	25 (9,8)	
<b>Interrupção Ev. Adverso</b>	28 (17,0)	1 (6,7)	11 (15,1)	0 (0,0)	40 (15,7)	
<b>Abandono</b>	11 (6,7)	3 (20,0)	3 (4,1)	0 (0,0)	17 (6,7)	
<b>Total</b>	165 (100)	15 (100)	73 (100)	1 (100)	254 (100)	

Fonte: próprio autor

## 4.3 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV+BOC/TVR

Dos 71 pacientes que iniciaram tratamento com IP, 41 (57,7%) receberam TVR e 30 (42,3%) receberam BOC. As taxas de RVS foram 39,0% e 26,7% com TVR e BOC, respectivamente ( $p = 0,405$ ). Interrupção por eventos adversos foi significativamente maior com BOC (40,0%) que com TVR (17,1%) [ $p = 0,031$ ]. Um paciente abandonou o tratamento com TVR por razões desconhecidas.

Dos 13 pacientes com tratamento prévio com Peg-IFN+RBV apenas dois (15,4%) tiveram RVS, comparados com 37,9% dos 58 pacientes sem tratamento prévio ( $p = 0,120$ ).

A Tabela 5 mostra os desfechos de acordo com os subtipos do genótipo 1 (1a e 1b), considerando como falha interrupções por eventos adversos, abandono e não resposta virológica (recidiva ou escape virológico). A taxa de RVS entre pacientes com genótipo 1a foi significativamente menor (22,2%) que naqueles com genótipo 1b (45,7%) [ $p = 0,036$ ].

Tabela 5. Desfechos do tratamento com Peg-IFN/RBV+TVR ou BOC de acordo com o subtipo de genótipo1.

	Genótipo			p
	1a N (%)	1b N (%)	Total N (%)	
<b>RVS</b>	8 (22,2)	16 (45,7)	24 (33,8)	
<b>Falha*</b>	28(77,8)	19 (54,3)	47 (66,2)	0,036
<b>Total</b>	36 (100)	35 (100)	71 (100)	

\* Eventos adversos, abandono e não resposta virológica (recidiva ou escape virológico)  
Fonte: próprio autor

A taxa de RVS nos 15 pacientes com genótipo 1a tratados com BOC foi de 13,3%, enquanto nos 21 pacientes com TVR foi de 28,6% ( $p = 0,278$ ). As taxas de RVS nos pacientes com genótipo 1b foram semelhantes, respectivamente, 40% e 50% ( $p = 0,807$ ).

#### 4.4 Desfecho do Tratamento com DAAs

Tratamento com DAAs foi prescrito para 286 pacientes, sendo que 15 nunca mais retornaram e 16 pacientes ainda não haviam recebido DAAs até a conclusão desse estudo. Efetivamente, iniciaram o tratamento 255 pacientes, porém 10 ainda aguardam resultado de HCV RNA. Do restante, 225 (91,8%) tiveram RVS e 10 (4,1%) recidivaram (Tabela 6). Somente três (1,2%) pacientes interromperam o tratamento por efeitos adversos, todos por *rash* cutâneo disseminado. Cinco (2,0%) pacientes iniciaram DAAs e perderam seguimento ambulatorial. Tentativas de contato telefônico não possibilitaram localizar esses pacientes. Dois (0,8%) pacientes faleceram após o tratamento, antes da avaliação de RVS, com as seguintes condições clínicas:

- 1 61 anos, mulher, G3, F4 (59,3 kPa, APRI = 12,5, FIB-4 = 21,5), CHILD B, antecedente de hemorragia digestiva alta, RNI = 1,3, albumina = 2,6, plaquetas = 49.000/mm<sup>3</sup>, sem tratamento prévio, tratada com SOF+DCV. Óbito informado por familiares;
- 2 55 anos, homem, G3, F4 (45 kPa) CHILD A, usuário de drogas ilícitas, sem tratamento prévio, tratado com SOF+DCV+RBV por 12 semanas, apresentou hemorragia digestiva alta três dias após o término do tratamento, vindo a falecer 20 dias após a internação.

A Tabela 6 lista os esquemas de DAAs utilizados, com o respectivo desfecho. SOF+DCV foi iniciado por 64 (26,2%) pacientes, SOF+DCV+RBV 102 (41,8%), SOF+SMP 57 (23,4%), Peg-IFN+SOF 10 (4,1%), SOF+RBV 7 (2,9%), SOF+VLP 3 (1,2%) e 3D 1 (0,4%).

Tabela 6. Desfechos do tratamento de acordo com o esquema de DAAs.

DAAs	Desfecho DAAs					
	RVS N (%)	Recidiva N (%)	Interrupção Eventos Adversos N (%)	Óbito N (%)	Abandono N (%)	Total N (%)
SOF+DCV	61 (95,3)	1 (1,6)	-	1(1,6)	1 (1,6)	64 (100)
SOF+DCV+ RBV	93 (91,2)	4 (3,9)	2 (2,0)	1(1,0)	2 (2,0)	102 (100)
SOF+RBV	6 (85,7)	1 (14,3)	-	-	-	7 (100)
SOF+SMP	51 (89,5)	4 (7,0)	1 (1,8)	-	1 (1,8)	57 (100)
SOF+Peg+ RBV	10 (100)	-	-	-	-	10 (100)
3D	1 (100)	-	-	-	-	1 (100)
SOF+VLP	3 (100)	-	-	-	-	3 (100)
<b>Total</b>	<b>225 (91,8)</b>	<b>10 (4,1)</b>	<b>3 (1,2)</b>	<b>2(0,8)</b>	<b>5 (2,0)</b>	<b>245 (100)</b>

Fonte: próprio autor

Dos 187 pacientes com genótipo 1, 130 foram tratados com SOF+DCV±RBV e 95,4% tiveram RVS, comparada com 89,5% dos 57 pacientes tratados com SOF+SMP ( $p = 0,232$ ). Quando ajustado o grau de fibrose os dois esquemas de DAAs continuam com taxas de RVS semelhantes.

As taxas de RVS de acordo com o genótipo estão descritas na Tabela 7. A taxa de RVS foi significativamente maior naqueles com genótipo 1b (96,1%) que

naqueles com genótipo 3 (84,1%) [ $p = 0,03$ ]. Não houve diferença significativa entre genótipo 1a e 1b [ $p = 0,181$ ]. Não houve diferença significativa entre a taxa de RVS entre pacientes com genótipo 1a e 3 ( $p = 0,498$ ). Considerando somente os pacientes que concluíram o tratamento (“per protocol”), as taxas de RVS daqueles com genótipo 1a (96,0%) e 1b (98,0%) foram semelhantes ( $p = 0,743$ ).

Até o fechamento deste estudo, 10 pacientes que recidivaram e três que interromperam DAAs por efeitos adversos aguardavam liberação para retratamento.

Tabela 7. Taxas de RVS de acordo com o genótipo de HCV em pacientes tratados com DAAs.

	Desfecho		
	RVS N (%)	Falha* N (%)	Total N (%)
1	7 (100)	0 (0,0)	7 (100)
2	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100)
3	37 (84,1)	7 (15,9)	44 (100)
4	3 (100)	0 (0,0)	3 (100)
1a	72 (90,0)	8 (10,0)	80 (100)
1b	98 (96,1)	4 (3,9)	102 (100)
<b>Total</b>	<b>225 (91,8)</b>	<b>20 (8,2)</b>	<b>245 (100)</b>

\* Falha definida como a somatória de recidiva, interrupção por evento adverso, óbito e abandono após início de DAAs

Fonte: próprio autor

As taxas globais de RVS foram semelhantes nos pacientes com grau de fibrose F0/F1 (91,7%), F2/F3 (92,0%) ou F4 (91,3%) [ $p = 0,979$ ]. Os pacientes F0/F1 correspondem aqueles com manifestações extra-hepáticas ou coinfectados com HIV.

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o acompanhamento ambulatorial de pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de HCV a partir da primeira consulta no NUPAIG. Do total da amostra, 34,9% perderam o seguimento por razões desconhecidas antes de iniciar qualquer tratamento, 49,1% realizaram tratamento com um ou mais esquemas terapêuticos, 6,7% não apresentavam indicação para tratamento segundo PCDT, 5,6% obtiveram clareamento viral espontâneo, 2,4% foram encaminhados para outro serviço de saúde, 0,7% tiveram alta por idade  $\geq 69$  anos, que na época contraindicava o tratamento disponível, e 0,6% faleceram.

### 5.1 Características demográficas, relacionadas ao HCV e seguimento ambulatorial

Com a implementação do prontuário eletrônico para todos os pacientes, a expectativa era de coleta de informação facilitada e, portanto, mais completamente coletada. A transferência dessa tarefa de coleta e registro de informações sociodemográficas e do histórico clínico para o médico assistente não se mostrou exitosa. Estudo brasileiro avaliando os fatores determinantes na implementação do prontuário médico eletrônico, evidenciou a necessidade de treinamento, padronização de terminologia médica, testes piloto, gestão competente de tecnologia da informação, preocupação com a usabilidade e ajuste do sistema aos processos e à cultura organizacional.<sup>43</sup> Portanto, as frequentes lacunas na coleta de informação observada no presente estudo podem estar relacionadas com o tipo de ficha (manual X eletrônica) ou com o profissional que a preenchia, não guardando qualquer relação com o tipo de encaminhamento.

Não houve diferença entre sexo e idade dos pacientes encaminhados por campanha e através do CROSS. A média de idade na primeira consulta foi de 50,15 anos no primeiro grupo e 49,66 anos no segundo.

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde de 2017, entre casos confirmados de hepatite C em 2016, a faixa etária de 55 a 59 anos foi a de maior taxa de infecção (38,5/100.000 habitantes). Essa taxa foi maior entre homens (46,6/100.00) que entre mulheres (31,1/100.000) e a razão H:M foi de 1,3.<sup>3</sup>

Em estudo realizado na região do noroeste do Paraná, a faixa etária mais acometida era de 40 a 50 anos, com predominância do sexo masculino.<sup>44</sup>

O perfil do paciente com HCV na Itália, entre 2009 e 2014, incluiu 7550 pacientes, dos quais 57% eram homens, com média de idade de 57,6 anos, sendo 37,7% com mais de 50 anos.<sup>45</sup>

Outro estudo realizado na Itália, com 682 pacientes com hepatite C crônica, metade era do sexo feminino (50,4%); a idade média foi de 62 anos (52-70), com 54,8% dos pacientes com mais de 60 anos.<sup>46</sup>

Embora o presente estudo não mostre diferença entre sexos, os estudos nacionais mostram que a prevalência de infecção crônica por HCV é maior entre homens que mulheres.<sup>47,48,44,49</sup> As razões para a discrepância da proporção de homens nesse estudo com relação aos pacientes notificados ao Ministério da Saúde não são claras. Poder-se-ia hipotetizar que a participação voluntária de mulheres em testes de triagem realizado em locais públicos seja maior. Entretanto, ao analisar o percentual de mulheres (47,9%) detectadas através de campanhas não foi maior que de homens (52,1%).

A faixa etária predominante de infectados por HCV encontrada nesse estudo corrobora, de modo consensual, achados de estudos realizados que é de 40 a 60 anos, tal como encontrado neste estudo. Na faixa etária acima de 55 anos, o percentual de mulheres (38,5%) foi significativamente maior que de homens (31,2%) [p = 0,01].

Nos Estados Unidos da América (EUA), Canadá e Austrália existe alta prevalência de hepatite C em pessoas nascidas entre 1945 e 1965, chamada geração "Baby Boomers". Após a segunda guerra mundial, esses países apresentaram súbito aumento da natalidade. Esse grupo representa 75% das pessoas com hepatite C nos EUA. O CDC recomenda que pessoas nascidas nesse período devem ser ativamente buscadas e testadas para hepatite C. A razão para prevalência tão maior nesse grupo não está completamente esclarecida.<sup>50</sup> A grande maioria dos Baby Boomers se infectou com HCV entre 1960 e 1980, através de exposição a procedimentos médicos e hemoterapia, antes da adoção de precauções universais e testes de triagem para HCV, só disponíveis no mercado a partir de 1992.<sup>50</sup>

Dos casos notificados no Brasil em 2016, a maioria dos homens tinha idade entre 45 e 49 anos (16,4%), enquanto entre mulheres, a maior parte tinha 60 anos ou mais (24,2%).<sup>3</sup>

Dos 942 pacientes com informação, alguma comorbidade foi observada em 53,0% (545 pacientes), não havendo diferença significativa entre os dois tipos de encaminhamento. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (19,3%), diabetes mellitus tipo 2 (9,8%), coinfeção pelo HIV (3,8%) e disfunções tiroidianas (3,0%). Com o aumento da expectativa de vida em todo o mundo observou-se maior incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus e hipertensão arterial. Portanto, a faixa etária predominante neste estudo, acima de 50 anos, é também a faixa de maior ocorrência de HAS.<sup>51</sup> Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de diabetes mellitus e com aumento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% entre 60 a 69 anos.<sup>52</sup>

Além do acometimento hepático, o HCV pode causar manifestações extra-hepáticas relevantes. Pacientes infectados tem risco quatro vezes maior de desenvolver Diabetes Tipo 2. O HCV altera a cascata de reações que se seguem à ligação da insulina em seu receptor em células musculares e adiposas, impedindo a exteriorização do transportador de glicose 4 (GLUT4), que permite a entrada de glicose na célula. Portanto, o HCV é um fator de risco para resistência periférica à insulina (RPI) e, conseqüentemente, de Diabetes Tipo 2. As pesquisas indicam ainda que pacientes com Hepatite C crônica e RPI tendem a acumular mais gordura no fígado e evoluir mais rapidamente para cirrose. Além disso, nos pacientes com cirrose avançada, o Diabetes Tipo 2 aumenta de 4 a 5 vezes o risco de câncer de fígado.<sup>53,54,55,56</sup>

Pacientes com hepatite C crônica que obtém RVS evoluem com redução significativa da RPI pré-existente.<sup>57,58</sup>

A resposta ao tratamento com Peg-IFN foi significativamente menor (RVS = 20%) em pacientes com índice HOMA > 4,0 que naqueles com HOMA < 2,0 (RVS = 60,5%).<sup>59</sup>

Coinfeção com HIV no presente estudo foi de 3,8%. Dos 149.537 casos confirmados de hepatite C no Brasil, entre 2007 e 2016, 9,8% tinham coinfeção com o HIV.<sup>3</sup> A menor representação de coinfectados no presente estudo se deve à



dinâmica de encaminhamento, uma vez que pacientes coinfectedos eram referenciados para ambulatório específico da mesma Instituição.

Mundialmente, em 2015 havia 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV, sendo 2,3 milhões coinfectedos com HCV. As hepatites virais são importantes causas de morbidade e mortalidade entre coinfectedos. Coinfecção pelo HIV aumenta a velocidade de progressão da fibrose hepática em pacientes com infecção crônica pelo HCV.<sup>60</sup> Por esta razão, estes pacientes recebem tratamento para hepatite C pelo Ministério da Saúde do Brasil, independentemente do grau de fibrose hepática.

No total, quase metade (46,7%) dos pacientes não referiam nenhum fator de risco de exposição ao HCV, sem diferença entre sexos. Dados do último Boletim Epidemiológico de 2017 ressalta que em 52,1% dos casos notificados não havia informação do mecanismo de transmissão.<sup>3</sup> No presente estudo não foi coletada informação acerca de práticas sexuais. Homem que faz sexo com homem incorre em maior risco de infecção por HCV. Como mencionado acima, surtos epidêmicos entre homens que fazem sexo com homens foram descritos no Reino Unido, Holanda, Austrália e Estados Unidos, evidenciando claramente a transmissão por essa prática.<sup>11,12,13,14,15</sup> É possível que parcela daqueles que não referem fator de risco para a infecção pertençam a esse grupo de homens.

Considerando aqueles que referiam exposição de risco para infecção por HCV, transfusão de hemoderivados foi o mais frequente (25,4%), sendo significativamente maior entre mulheres (34,0%) que em homens (22,8%) [ $p = 0,0001$ ]. Entretanto, uso de drogas ilícitas foi mais frequente entre homens (25,0%) que mulheres (7,2%) [ $p < 0,0001$ ]. A idade média daqueles infectados por meio de transfusão de hemoderivados foi significativamente maior (54 anos) que daqueles infectados por uso de drogas (49 anos) [ $p < 0,001$ ].

Nos últimos anos, práticas de embelezamento como tatuagem, maquiagem definitiva, *piercing* e retirada de cutículas têm aumentado entre os brasileiros. Por serem procedimentos invasivos, possibilitam a transmissão de doenças veiculadas pelo sangue, sendo necessária a esterilização adequada dos instrumentais utilizados. Cabe à Vigilância Sanitária impor adesão às normas de biossegurança, de forma a garantir esterilização adequada do instrumental utilizado.<sup>17,61</sup>

A grande maioria (79,3%) dos pacientes desse estudo não relatavam tratamento prévio para HCV, sem diferença significativa de acordo com o tipo de

encaminhamento ( $p = 0,45$ ). Ressalte-se que 211 (20,54%) não sabiam informar com precisão acerca de tratamento prévio. O tratamento de HCV foi instituído pelo Ministério da Saúde no Brasil em 1999, com taxas de RVS entre 20 e 50%. Apesar disso, é surpreendente que, na amostra desse estudo analisada a partir de 2010, a maioria dos pacientes fossem virgens de tratamento. Essa observação traduz a baixíssima fração de pacientes identificados e tratados com sucesso no Brasil até a introdução dos antivirais de ação direta.

Pacientes com genótipo 1 do HCV foi predominante na amostra estudada (65,8%), sendo 1b mais prevalente (38,1%) que 1a (27,7%), com 18,3% de G3 e somente 3,6% de G2 e 0,8% de G4 e G5. As taxas relatadas por Petruzzello et al. na América Latina para G1 (74,3%) e G2 (10,4%) foram maiores que as encontradas no presente estudo. Esses autores encontraram prevalência de G3 (14,2%) na América Latina e 30,2% no Brasil, bem superior àquela aqui encontrada (18,3%).<sup>8</sup> Essa discrepância pode estar relacionada com a região do Brasil amostrada nesse estudo.

Campiotto et al., estudando amostras sorológicas de 1.688 pacientes com HCV de diferentes regiões brasileiras, encontraram prevalências semelhantes às encontradas no presente estudo para G1 (66,78%) e G2 (4,39%) e mais elevadas para G3 (28,36%) na região sudeste.<sup>9</sup> Não fica claro as razões da menor participação do G3 na amostra deste estudo.

O percentual de pacientes com fibrose avançada (F3/F4) foi significativamente maior no período CROSS (44,4%) que no período anterior (28,9%) [ $p < 0,001$ ]. A mudança do tipo de encaminhamento ao nosso Serviço a partir do CROSS coincide com a disponibilidade de antivirais de ação direta no Brasil, com indicação restrita para F3/F4.

Prontuários revisados de 248 pacientes não continham informação referente ao grau de fibrose. Porém, essa ausência decorria da não exigência da determinação do grau de fibrose para liberação de tratamento de pacientes com G2 ou G3. Além disso, não se solicitava avaliação de fibrose em pacientes com clareamento viral espontâneo ou com idade acima de 69 anos. Pacientes que abandonaram seguimento após a primeira consulta ou foram transferidos também não realizavam avaliação de fibrose.

Dos 1027 pacientes incluídos, 358 (34,9%) foram considerados abandono primário, uma vez que nunca iniciaram tratamento e não retornaram às consultas de

seguimento ambulatorial. Pode-se aventar como possíveis motivos relacionados com esse abandono, que opiniões francamente negativas de pacientes já em seguimento, acerca da biopsia hepática e dos efeitos colaterais do tratamento com Peg-INF, influenciaram aqueles que aguardavam as consultas iniciais na sala de espera. Adicionalmente, a distância entre o ambulatório e o domicílio era, muitas vezes, bastante considerável, implicando em grande tempo de deslocamento e custo de passagens em transportes públicos. Finalmente, nosso ambulatório não dispunha de recursos humanos para busca ativa de pacientes faltosos. Havia ainda, a clara expectativa dos pacientes para a chegada de novos esquemas mais eficazes, com menor tempo de tratamento e com muito maior tolerabilidade.<sup>45</sup>

Desde a disponibilização de DAAs em 2015, o tempo decorrido entre a indicação de tratamento, entrega do processo na farmácia de alto custo e efetiva liberação da medicação foi, muitas vezes superior a seis meses. Este fato pode ter contribuído para perda de pacientes. Adicionalmente, a restrição de tratamento somente para pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4) tornou a retenção de pacientes sem indicação atual de tratamento extremamente desafiadora.

Estudo americano verificou que cerca de dois terços dos pacientes infectados pelo HCV decidiam não iniciar o tratamento por medo de efeitos colaterais, associado com a natureza assintomática da doença.<sup>62</sup> Butt et al., relatam em 2010, ano de início do presente estudo, que de 134.934 veteranos americanos sabidamente infectados pelo HCV, somente 11,9% estavam em tratamento.<sup>63</sup>

Estudo semelhante, realizado na Itália no período de 1 de julho de 2009 a 31 de dezembro de 2014, estimou a prevalência de HCV em seis unidades de saúde, características epidemiológicas dos pacientes e os tipos de tratamento. Analisaram 7.550 pacientes, 57% eram do sexo masculino com idade média de 57,6 anos. Desse total, 5.934, (78,6%) não receberam tratamento antiviral durante o período de seguimento.<sup>45</sup>

No presente estudo, os 358 pacientes com abandono primário tinham média de idade menor (48,7 anos) que o restante da amostra (50,5 anos) [ $p = 0,019$ ]; 13,0% de F3/F4 e 38,3% de F0-F2 abandonaram ( $p < 0,0001$ ). Não houve diferença de acordo com tipo de encaminhamento, sexo, tratamento prévio para HCV e tipo de exposição de risco. Pode ter influenciado nessa alta taxa de abandono primário, a indisponibilidade de biopsia e/ou elastografia hepática nos serviços públicos. Esses procedimentos, pré-requisito para dispensação do tratamento, eram em grande parte

uma concessão dos laboratórios que comercializavam as drogas incluídas no tratamento. Adicionalmente, as recomendações oficiais não contemplavam tratamento para pacientes com grau de fibrose F0 ou F1 ao tempo do Peg-IFN. Subsequentemente, a liberação de tratamento só era possível para pacientes F3/F4. Isso explica a maior concentração de abandonos primários naqueles com fibrose menos avançada.

Do total de 669 pacientes que continuaram seguimento no ambulatório, 69 não tinham indicação de tratamento de acordo com PCDT 2017 até o fechamento da análise do banco, 58 apresentaram clareamento viral espontâneo, 25 foram encaminhados para outro serviço de saúde, sete tiveram alta por idade acima de 69 anos na época do esquema com Peg-IFN+RBV, que contraindicava o tratamento, seis faleceram durante seguimento no ambulatório. Adicionalmente, 16 ainda aguardavam liberação e entrega do esquema pela farmácia de referência, 13 pacientes falharam com o uso de DAAs e aguardam a possibilidade de retratamento, 10 já haviam finalizado o tratamento com DAAs e aguardavam resultado de HCV-RNA quantitativo para verificar RVS.

## **5.2 Desfechos dos tratamentos**

### **5.2.1 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV**

Dos 254 pacientes deste estudo que iniciaram tratamento com Peg-IFN+RBV 121 (47,6%) apresentaram RVS.

FRIED et al., comparou a eficácia entre peginterferon alfa-2a+RBV e interferon alfa-2b+RBV, onde a taxa de RVS 24 semanas após o término do tratamento ficou entre 56% e 44% respectivamente.<sup>64</sup>

A Tabela 4 mostra os desfechos de acordo com os genótipos. As taxas de RVS entre pacientes infectados com genótipo 3 (71,2%) e com genótipo 2 (66,7%) foram significativamente maiores que com genótipo 1 (35,8%) [ $p < 0,01$ ]. Taxas semelhantes também foram encontradas em estudo de Fried et al. Em pacientes com genótipo 2 ou 3, a taxa de RVS foi 76% e 61%, respectivamente. Com genótipo 1 a taxa de RVS ficou entre 36% e 46%, dependendo do esquema utilizado.<sup>64</sup>

Estudo observacional retrospectivo, apresentado como tese de mestrado por Grando, avaliou a taxa de RVS de dois centros de referência de São Paulo- SP, em

pacientes tratados com Peg-IFN+RBV, encontraram 41,4% de RVS, sendo de 33,5% para G1, 53,8% para G2 e 60,5% para G3.<sup>65</sup>

Comparando taxas de RVS do Peg-FN alfa-2a e alfa-2b, Manns et al., encontraram taxas de RVS entre 47% e 54%, respectivamente. A taxa de RVS para G1 foi de 33% e 42%, enquanto para G2 e G3 foram aproximadamente 80%.<sup>37</sup>

Dos 134 pacientes (57,4%) que não apresentaram RVS no presente estudo, 51 (20,0%) recidivaram, 25 tiveram respostas nulas (9,9%), 40 (15,8%) interromperam por efeitos adversos e 17 (6,7%) pacientes abandonaram o tratamento por razões desconhecidas. Taxas semelhantes foram descritas em outro estudo realizado na cidade de São Paulo: 15,2% de recidivas, 21,4% de não respondedores, 15,5% interromperam por eventos adversos e 3,2% tiveram perda de seguimento.<sup>65</sup>

Revisão retrospectiva, avaliando os resultados do tratamento com Peg-IFN+RBV em 190 pacientes australianos, identificou que 40 pacientes foram excluídos, desses 18 não iniciaram tratamento ou não foi possível recuperar informações dos prontuários, 10 pacientes perderam o seguimento, quatro completaram o tratamento sem avaliação de fim de tratamento, oito não tinham dados de RVS. Dezesesseis interromperam o tratamento precocemente devido a efeitos colaterais. Dos 150 pacientes que concluíram o tratamento, 139 pacientes apresentaram resposta de fim de tratamento, 24 pacientes recidivaram no prazo de seis meses após a conclusão do tratamento. Não havia dados de RVS disponíveis para oito pacientes, 107 pacientes alcançaram RVS (58,8%). Análise de RVS por genótipo revelou taxas de 46,9% em G1, 68,8% no G2 e 62,4% no G3.<sup>66</sup>

Os eventos adversos mais comuns com o tratamento com Peg-IFN e RBV são febre, mialgia, dor de cabeça, fadiga, náusea, alopecia, irritabilidade, insônia, depressão e diminuição do apetite durante o tratamento.<sup>67</sup> Não adesão devido à falta de consciência da gravidade da doença, além de pressões sociais e econômicas, podem afetar a capacidade dos pacientes de iniciar ou completar a terapia.<sup>68</sup>

### **5.2.2 Desfecho do Tratamento com Peg-IFN+RBV+BOC/TVR**

Dos 71 pacientes que iniciaram tratamento com IP, 41 (57,7%) receberam TVR e 30 (42,3%) receberam BOC. A taxa de RVS com TVR foi de 39,0% e 26,7% com BOC ( $p = 0,405$ ). A interrupção por eventos adversos foi significativamente

maior com BOC (40,0%) que com TVR (17,1%) [p = 0,031]. Um paciente abandonou o tratamento com TVR por razões desconhecidas. Essas desapontadoras taxas de RVS com IP encontradas nesse estudo foram fundamentalmente decorrentes das descontinuações por efeitos adversos. As dificuldades posológicas desses esquemas certamente influenciaram as taxas de abandono dessas drogas fora de ensaios clínicos. A dose de Boceprevir era de quatro comprimidos, rigorosamente a cada oito horas, acrescida de cerca de quatro comprimidos de RBV ao dia. A dose de TVR era dois comprimidos cada oito horas, precedida de alimentação rica em gordura (21 g), além da sobrecarga causada pela combinação Peg-IFN+RBV. Metanálise comparando BOC e TVR mostrou taxas de descontinuação de tratamento entre 21% e 49% para pacientes sem tratamento prévio e entre 31% a 44% para pacientes experimentados.<sup>69</sup>

No presente estudo a taxa de RVS com genótipo 1a (22,2%) foi significativamente menor que naqueles com genótipo 1b (45,7%) [p = 0,036]. Outros estudos relataram maiores taxas de RVS com G1b que G1a após uso de TVR ou BOC.<sup>70-73</sup>

Os efeitos colaterais mais comuns com TVR em ensaios clínicos foram erupção cutânea, anemia, prurido anal, queixas anorretais, náuseas, diarreia, vômitos e disgeusia. Com BOC anemia, neutropenia, disgeusia, vômitos e calafrios.<sup>73</sup>

Por ser estudo retrospectivo não foi possível avaliar eventos adversos relacionados ao tratamento e manejo clínico utilizado.

### **5.2.3 Desfecho do Tratamento com antivirais de ação direta de segunda geração**

O tratamento com DAAs foi prescrito para 286 pacientes, sendo que 15 não retornaram e 16 pacientes ainda não haviam recebido DAAs até a conclusão desse estudo. Efetivamente iniciaram o tratamento 255 pacientes, porém 10 ainda aguardam avaliação de RVS. Do restante, 225 (91,8%) tiveram RVS e 10 (4,1%) recidivaram (Tabela 6). Somente três (1,2%) pacientes interromperam o tratamento por efeitos adversos, todos por rash cutâneo disseminado. Dois (0,8%) pacientes faleceram após o tratamento, antes da avaliação de RVS. Cinco pacientes (2%) receberam a prescrição e não retornaram para seguimento. A taxa de

descontinuação (1,2%) é significativamente menor que aquelas observadas com Peg-IFN+RBV (15,7%) e com IP (57,1%). Certamente, além da menor toxicidade intrínseca às drogas utilizadas, a facilidade posológica e o tempo de tratamento consideravelmente mais curto explicam essa discrepância. Adicionalmente, a alta probabilidade de cura aumenta significativamente a motivação para tolerar eventuais efeitos adversos dos DAAs.

O menor desempenho de DAAs para G3 (84,1%) trouxe a taxa de RVS (*"intention to treat"*) da totalidade dos pacientes tratados para 91,8%, mais baixa que as relatadas em estudos anteriores. Sulkowski et al., avaliaram a combinação daclatasvir mais sofosbuvir, com ou sem ribavirina, em pacientes sem tratamento prévio infectados com os genótipos 1, 2 ou 3 e em pacientes com infecção pelo genótipo 1 que falharam ao TVR ou BOC. A taxa de RVS foi de 98% nos pacientes com G1, independentemente do subtipo viral ou falha em tratamento prévio com IP, e 91% dos pacientes infectados com o genótipo 2 ou 3. Taxas de RVS 12 semelhantes para os subgenótipos 1a e 1b foram referidas por Sulkowski, et al., genótipo 1a, 98% (129 dos 132 pacientes), genótipo 1b, 100% (35 dos 35 pacientes). Para os genótipos 2 e 3 a taxa de RVS 12 foi de 92% (24 de 26 pacientes) e 89% (16 de 18) respectivamente.<sup>74</sup>

Estudo observacional analisou diferentes tratamentos antivirais administrados a 462 pacientes com genótipos 1, 2, 3 e 4. Foram tratados com SMV e SOF sem RBV 168 pacientes, a RBV foi associada a tratamentos para 198 pacientes. A RVS foi superior a 91% em todos os genótipos e com todas as combinações de tratamento. As taxas de RVS por genótipos foram de 94,5% para G1, 100% para G2, 93,3% para G3 e 95,5% G4.<sup>75</sup>

As diferenças observadas podem ser atribuídas à natureza de "vida real" do presente estudo, com todas as limitações inerentes a um serviço público de atendimento ambulatorial. Chama ainda atenção o baixo tamanho amostral do estudo de Sulkowski et al.

Dos 187 pacientes com genótipo 1, 130 foram tratados com SOF+DCV±RBV e 57 com SOF+SMP, obtendo taxas de RVS de 95,4% e 89,5%, respectivamente ( $p = 0,232$ ). Análise recentemente concluída na tese de doutorado (ainda não publicada) de Henrique Pott Junior, utilizando pacientes do mesmo serviço, mas restrita aos pacientes com fibrose F3 ou F2 a pelo menos três anos, não conseguiu demonstrar a não inferioridade do esquema com SOF+SMP em relação ao esquema

SOF+DCV.<sup>76</sup> Portanto, pode-se especular que para pacientes com grau de fibrose F3/F4 valha essa mesma conclusão. Ao contrário de avaliações anteriores, este foi o primeiro e único ensaio clínico controlado, comparando cabeça-a-cabeça os dois esquemas de DAAs. Na recomendação brasileira de setembro de 2017 os dois esquemas ainda eram tratados como equivalentes, para tratamento de G1a F2, F3 e cirróticos Child A.

Os resultados de acordo com o genótipo estão descritos na Tabela 7. A taxa de RVS foi significativamente maior naqueles com genótipo 1b (96,1%) que naqueles com genótipo 3 (84,1%) [ $p = 0,03$ ]. Não houve diferença significativa entre genótipo 1a e 1b [ $p = 0,181$ ], nem entre pacientes com genótipo 1a e 3 ( $p = 0,498$ ). Considerando somente os pacientes que concluíram o tratamento (“per protocol”), as taxas de RVS daqueles com genótipo 1a (96,0%) e 1b (98,0%) foram semelhantes ( $p = 0,743$ ).

Até o fechamento deste estudo, 10 pacientes que recidivaram e três que interromperam DAAs por efeitos adversos aguardavam liberação para retratamento. Até a finalização do presente estudo, a recomendação brasileira não contempla retratamento de falhas de DAAs. Embora a eficácia dos tratamentos com DAAs seja excelente, cerca de 5% dos pacientes tratados com algum DAA não obtém RVS e podem desenvolver resistência.<sup>77,78</sup> A maioria destes pacientes que esperam nova chance de tratamento tem doença hepática avançada, por conseguinte sem condições clínicas de aguardar decisões demoradas. Mesmo na indisponibilidade de testes de resistência, a simples mudança de classe de DAAs no retratamento, poderia ser uma alternativa de implementação imediata no Brasil, sem necessariamente depender de drogas ainda não disponíveis no país.

Essa análise retrospectiva de serviço evidenciou, de modo claro, limitação à realização de estudos baseados em prontuários de pacientes, quer sejam manuais ou eletrônicos, dado a baixa qualidade de seu preenchimento. A atenção dos profissionais de saúde envolvidos na assistência ao paciente está voltada à resolução do problema médico e não do adequado registro das informações coletadas e condutas adotadas. Isto tende a se intensificar com o aumento da demanda.

É alentador o anúncio, ainda de forma não oficial, que pacientes infectados por HCV poderão ser tratados independente do grau de fibrose, a partir de 2018. A se concretizar essa perspectiva, espera-se grande impacto positivo na retenção dos



pacientes aos serviços de saúde, resultante de uma intervenção com alta eficácia e mínima toxicidade. Essa medida ousada poderá colocar o Brasil em consonância com o objetivo da OMS de erradicar o HCV até 2030. Entretanto, tal meta pode ser ameaçada se a estrutura de atendimento vigente não passar por reformulação profunda, de modo a desburocratizar as etapas envolvidas no diagnóstico e tratamento desses pacientes. Dispor do tratamento é condição essencial, mas não suficiente para garantir a meta.

## 6. CONCLUSÕES

1. As características demográficas dos pacientes acompanhados foram: 50% do sexo feminino, idade média de 50 anos, mais da metade possuía alguma comorbidade associada ao HCV, sendo hipertensão arterial sistêmica a mais frequente (19,3%).
2. A taxa de abandono primário (antes de iniciar qualquer tratamento) foi de 34,9%.
3. O genótipo mais prevalente foi 1b (38,1%), seguido do genótipo 1a (27,7%) e genótipo 3 (18,3%). Doença hepática avançada (F3/F4) estava presente em 28,6% dos pacientes.
4. A taxa de RVS com esquema Peg-IFN+RBV (47,6%) foi superior a taxa com IP (33,8%), em decorrência do alto percentual de interrupção por efeitos adversos. A taxa de RVS com DAAs aumentou significativamente para 91,8%, revelando alta eficácia e baixa toxicidade do esquema atual de tratamento.

## 7. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. 2017. 62 p.
2. CDC, NCIRD. Viral Hepatitis Surveillance - United States, 2014. 2014;1–65. Available from: [www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2014surveillance/pdfs/2014hepsurveillancercpt.pdf](http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2014surveillance/pdfs/2014hepsurveillancercpt.pdf)
3. Brasil. Hepatites virais. inistério da Saúde Secr Vigilância em Saúde Dep DST, Aids e Hepatites Virais Bol Epidemiológico – Hepatites Virais. 2016;1:62.
4. Trinks J, Caputo M, Hulaniuk ML, Corach D, Flichman D. Hepatitis C virus pharmacogenomics in latin american populations: Implications in the era of direct-acting antivirals. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017;10:79–91.
5. Brasil. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C E Coinfecções. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secr Vigilância em Saúde Dep Vigilância, Prevenção e Control das Infecções Sex Transm do HIV/Aids e das Hepatites Virais [Internet]. 2017;1–60. Available from: [www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)
6. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science (80- )* [Internet]. 1989;244:359–62. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.2523562>
7. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;59(1):318-327. doi:10.1002/hep.26744.
8. PetruzzIELLO 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;22:7824–40.
9. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2005 [cited 2018 Feb 5];38:41–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2005000100007&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2005000100007&lng=en&tlng=en)
10. Center for Disease Control. Hepatitis C FAQs for the Public | Division of Viral Hepatitis | CDC [Internet]. Center for Disease Control . 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm#cFAQ12>
11. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: The new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:66–72.
12. Thijs J. W. van de Laar, Akke K. van der Bij, Maria Prins, Sylvia M. Bruisten, Kees Brinkman, Thomas A. Ruys, Jan T. M. van der Meer, Henry J. C. de Vries, Jan-Willem Mulder, Michiel van Agtmael, Suzanne Jurriaans, Katja C. Wolthers, Roel A. Coutinho; Increase in HCV Incidence among Men Who Have Sex with Men in Amsterdam Most Likely Caused by Sexual Transmission, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 196, Issue 2, 15 July 2007, Pages 230–238, <https://doi.org/10.1086/518796>
13. Ghosn J, Deveau C, Goujard C, Garrigue I, Saïchi N, Galimand J, et al. Increase in hepatitis C virus incidence in HIV-1-infected patients followed up since primary infection. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2006;82:458–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2563871&tool=pmce>

- ntrez&rendertype=abstract
14. Ruf M, Cohuet S, Maguire H, Brant LJ, Ramsay M, Lattimore S, et al. Setting up an enhanced surveillance of newly acquired hepatitis C infection in men who have sex with men: a pilot in London and South East region of England. *Euro Surveill.* 2008 Nov 20; 13(47): 19042. Published online 2008 Nov 20.
  15. Jin F, Prestage GP, Matthews G, Zablotska I, Rawstorne P, Kippax SC, et al. Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: Data from two cohorts of HIV-negative and HIV-positive men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect.* 2010;86:25–8.
  16. Santos BF de O, de Santana NO, Franca AVC. Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3027–34.
  17. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2011;57:107–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423011703013>
  18. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3:47–52.
  19. Brasil M da S do. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Informações de Saúde - BRASIL. 2014. p. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?Sinann>.
  20. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463–72.
  21. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. Guidelines. 2014;124.
  22. Brasil. Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. 2011;
  23. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, Ohuigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461:798–801.
  24. Rizzo SRCP, Gazito D, Pott-Junior H, Latini FRM, Castelo A. Prevalence of IFNL3 gene polymorphism among blood donors and its relation to genomic profile of ancestry in Brazil. *Brazilian J Infect Dis [Internet].* 2016;20:619–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.10.002>
  25. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* 1997;349:825–32.
  26. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2014;19.
  27. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde. 2015;1–99.
  28. Infectologia SB de. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manuseio da Hepatite C. São Paulo. 2008;
  29. Poffo MR, Sakae TM, Mota A, Souza AR De. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos de mortalidade intra- hospitalar de pacientes cirróticos internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição. *Arq Catarinenses Med.* 2009;38:78–85.
  30. Brasília. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde SEN , Lote 19 . © Organização Mundial da Saúde © Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde 2005 Impresso no Brasil Ficha catalográfica elaborada pelo Centro de Docu.

31. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: Specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - A new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:14–28.
32. Oliveira SC, Maia M. Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a terapia padrão (interferon- $\alpha$  peguilado e ribavirina). 2015;
33. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. 2013. 1-56 p.
34. Bersusa A, Louvison M, Bonfim J, . Tratamento de adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1 com inibidores de protease (boceprevir e ou telaprevir). *Avaliação Tecnol Saúde.* 2012;14:221–8.
35. Wilby KJ, Partovi N, Ford JAE, Greanya ED, Yoshida EM. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol.* 2012;26:205–10.
36. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med [Internet].* 1986;315:1575–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3097544>
37. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet [Internet].* 2001;358:958–65. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601061025>
38. Adinolfi LE, Guerrera B. All-oral interferon-free treatments: The end of hepatitis C virus story, the dream and the reality. *World J Hepatol.* 2015;7:2363–8.
39. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433–44.
40. Papatheodoridi M, Dalekos GN, Goulis J, Manolakopoulos S, Triantos C, Zachou K, et al. Prioritization for interferon-free regimens and potential drug interactions of current direct-acting anti-hepatitis C agents in routine clinical practice. *Ann Gastroenterol.* 2017;30:542–9.
41. Brasil. Ministério da Saúde. No Title [Internet]. Portal Brasil. 2017 [cited 2017 Aug 12]. p. <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/07/ministerio->. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/07/ministerio-da-saude-vai-oferecer-novo-tratamento-para-hepatite-c>
42. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21:34–59.
43. Perez G, Zwicker R. Fatores determinantes da adoção de sistemas de informação na área de saúde: um estudo sobre o prontuário médico eletrônico. *Rev Adm Mackenzie [Internet].* 2010;11:174–200. Available from: <http://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/RAM/article/view/535>
44. Malacrida AM. Prevalência Dos Genótipos Do Vírus Da Hepatite C Na Macrorregião Noroeste Do Estado Do Paraná , Brasil Prevalence of Genot Ypes of Hepatitis C Virus in the North-Western Macro-Region of the State of Paraná , Brazil. 2016;381–8.
45. Sangiorgi D, Perrone V, Buda S, Boglione L, Cariti G, Lefevre C, et al. Epidemiology, patient profile, and health care resource use for hepatitis C in

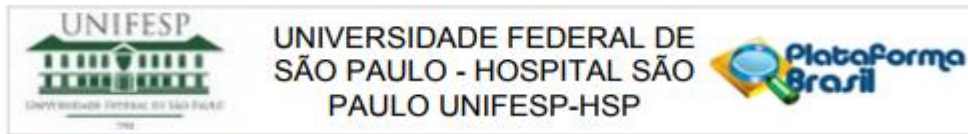
- Italy. Clin Outcomes Res [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 5];Volume 9:609–16. Available from: <https://www.dovepress.com/epidemiology-patient-profile-and-health-care-resource-use-for-hepatiti-peer-reviewed-article-CEOR>
46. Buonomo AR, Scotto R, Pinchera B, Coppola N, Monari C, Macera M, et al. Epidemiology and risk factors for hepatitis C virus genotypes in a high prevalence region in Italy. *New Microbiol* [Internet]. 2017;40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112765>
  47. Fecury AA. Vírus Da Hepatite C : Prevalência dos Genótipos, Fatores de Risco e Alterações Bioquímicas. 2011.
  48. Neto J, Cubas M, Kusma S, Olandoski M. Prevalence of hepatitis C in adult users of the public health service of São José dos Pinhais – Paraná  
Prevalência da hepatite viral C em dos Pinhais – Paraná. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15:627–38.
  49. Ferreira CT, Silveira TR Da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da preven. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2004;7:473–87. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2004000400010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000400010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
  50. HHS, CDC, Oid, NCHHSTP, DVH. Hepatitis C: Why Baby Boomers Should Get Tested. 1992;
  51. Miranda RD, Caccese T, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Neto JT. Hipertensão arterial no idoso : peculiaridades na fisiopatologia , no diagnóstico e no tratamento. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9:293–300.
  52. Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N, Gross JL, Maia FFR, et al. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Vol. 5, Diabetes Mellitus Tipo 1 E Tipo2. 2003. 709-717 p. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572002000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
  53. Romero-gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *J Gastroenterol* [Internet]. 2006;12:7075–80. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/7075.asp>
  54. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee S a, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000;133:592–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391549>
  55. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin Resistance Is Associated with Chronic Hepatitis C and Virus Infection Fibrosis Progression. *Gastroenterology*. 2003;125:1695–704.
  56. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2008;47:1856–62.
  57. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 31];49:739–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22703>
  58. Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2006;29:2462–6.
  59. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M,

- Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636–41.
60. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier a, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* [Internet]. 1999;30:1054–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657302>
  61. Diniz AF, Matté GR. Procedimentos de biossegurança adotados por profissionais de serviços de embelezamento. *Saude e Soc*. 2013;22:751–9.
  62. McGowan CE, Fried MW. Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int*. 2012;32:151–6.
  63. Butt A a, McGinnis K a, Skanderson M, Justice AC. Hepatitis C treatment completion rates in routine clinical care. *Liver Int*. 2010;30:240–50.
  64. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;347:975–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020047>
  65. Cássia M, Corrêa JM, Paulo S. Aline Vitali Grando Efetividade de interferon peguilado e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica em pacientes atendidos em um centro universitário no Estado de São Paulo. 2016;
  66. Deborah Friedman N, Green JH, Weber HM, Stephen S, Lane SE, Ting AY, et al. Hepatitis C Virus Treatment in the “Real-World”: How Well Do “Real” Patients Respond? *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2014;4:214–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.07.003>
  67. Gonçalves Jr FL, Vignani A, Gonçalves N, Barone AA, Araújo E, Focaccia R, et al. Weight-based combination therapy with peginterferon alpha-2b and ribavirin for naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2006;10:311–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293917>
  68. Janjua NZ, Kuo M, Yu A, Alvarez M, Wong S, Cook D, et al. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EBioMedicine* [Internet]. 2016;12:189–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.035>
  69. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O’Regan C, et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: An indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:105–30.
  70. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Gonçales ESL, Lazarini MSK, Pedro MN, et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Brazilian J Med Biol Res*. 2016;49:1–9.
  71. Kwo PY. Phase III results in Genotype 1 naïve patients: Predictors of response with boceprevir and telaprevir combined with pegylated interferon and ribavirin. *Liver Int*. 2012;32:39–43.
  72. Colombo M, Strasser S, Moreno C, Ferreira PA, Urbanek P, Fernández I, et al. Sustained virological response with telaprevir in 1078 patients with advanced hepatitis C: The international telaprevir access program. *J Hepatol* [Internet]. 2014;61:976–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.005>
  73. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR,

- Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2011;364(25):2405-16 [Internet]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012912>
74. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370:211–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1306218>
  75. Ramos H, Linares P, Badia E, Martín I, Gómez J, Almohalla C, et al. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;8:137. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v8/i2/137.htm>
  76. Pott-Junior H. Ensaio clínico randomizado para avaliação da eficácia do tratamento com sofosbuvir mais daclatasvir ou simeprevir no tratamento de pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 não cirróticos. Universidade Federal de São Paulo; 2017.
  77. Mario S, Carmine M, Stefania DP, Margherita M, Laura O, Vincenzo M, et al. Virological Patterns of Hcv Patients With Failure To Interferon-Free Regimens. *J Med Virol* [Internet]. 2018;1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25022>
  78. Zuckerman A, Chastain CA, Naggie S. Retreatment Options Following HCV Direct-Acting Antiviral Failure. 2017;389–402.
  79. Normas para teses e dissertações [Internet]. 2a ed. rev. e corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015 [cited Year Month Day]. Available from: <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>



## ANEXO – 1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 1.454.624

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_539905.pdf	22/02/2016 10:06:43		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.docx	22/02/2016 10:05:28	Camila Luzeiro	Aceito
Outros	carta.pdf	02/02/2016 18:07:11	Camila Luzeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Dissertacao Camila.docx	29/07/2015 15:44:29		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 17 de Março de 2016

Assinado por:  
Miguel Roberto Jorge  
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com