

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nova Era no tratamento da Hepatite C

Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina

2015/ 2016

Autor: Nisa Filipa Pinho da Silva

Orientador: Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto/Centro Hospitalar do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer às pessoas que não só me acompanharam neste processo de elaboração da tese final do Mestrado Integrado em Medicina como também me apoiaram em todas as lutas da minha vida: a minha Mãe, o meu Pai e o meu Irmão.

Quero agradecer ao Rui pelo amor e apoio incondicionais, em todos os momentos, tendo sido a concretização deste trabalho mais um deles.

Agradeço também à Doutora Marta e ao Doutor João, internos da especialidade de Gastroenterologia do CHP, pela ajuda na colheita dos dados.

Quero agradecer à minha orientadora, a Professora Isabel Pedroto, que representa uma referência no meu percurso académico, por desafiar-me a realizar este trabalho e pela sua disponibilidade e prontidão em ajudar-me a torná-lo numa realidade da qual me orgulho.

Palavras-chave

Hepatite C

Tratamento

Sofosbuvir

Ledipasvir

Antivirais de ação direta

Resposta virológica sustentada

Key Words

Hepatitis C

Treatment

Sofosbuvir

Ledipasvir

Direct-acting antivirals

Sustained virological response

Resumo

A Hepatite C é um importante problema de saúde pública a nível mundial e constitui uma das principais causas de doença hepática crónica, com morbidade e mortalidade significativas. Em Portugal, tem uma prevalência de 1-1,5%. O tratamento desta doença tem sido alvo de grande investigação nas últimas décadas. O advento dos novos antivirais de ação direta veio revolucionar o tratamento usado até meados de 2011, baseado em interferão e ribavirina. As elevadas respostas virológicas sustentadas atingidas em ensaios clínicos com esses novos fármacos possibilitaram idealizar a cura da doença no futuro. Contudo, só agora se começam a realizar os primeiros estudos “da vida real” com os antivirais de ação direta. Em Portugal os regimes com sofosbuvir foram os primeiros a ser introduzidos na prática clínica e não existem ainda estudos publicados sobre os seus resultados. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a resposta virológica sustentada às 12 semanas após tratamento nos monoinfetados com Hepatite C crónica tratados com sofosbuvir ou sofosbuvir e ledipasvir e estudar fatores preditivos da eficácia terapêutica na prática clínica.

Este estudo, observacional e descritivo, incluiu 143 doentes seguidos no Centro Hospitalar do Porto que iniciaram o tratamento entre Fevereiro e Julho de 2015. A resposta virológica sustentada às 12 semanas após tratamento, equivalente à cura da infeção, foi definida como o ácido ribonucleico indetetável (< 15 UI/mL) nessa altura. Os dados analisados foram obtidos através da consulta do processo clínico dos doentes e a análise estatística foi realizada com recurso ao *software* estatístico *IBM SPSS statistics versão 22*.

Dos 143 doentes da amostra, 92% realizaram tratamento com sofosbuvir e ledipasvir. Neste grupo, a ribavirina foi associada a 18% dos casos. Os restantes 8% realizaram tratamento com sofosbuvir e ribavirina. Foram propostos para 24 semanas de tratamento 74,1% dos doentes (2 interromperam o tratamento às 20 semanas) e para 12 semanas 25,9%. Nestes, a resposta virológica sustentada às 12 semanas após tratamento foi alcançada em 90,6% e 94,6%, respetivamente. Recidivaram 7 doentes. Os únicos fatores preditivos com significância estatística foram a resposta virológica sustentada às 4 semanas após tratamento e a experiência à terapêutica prévia nos infetados com genótipo 3.

Há evidência de que na prática clínica a eficácia terapêutica com os novos antivirais de ação direta reproduza a que é descrita nos ensaios clínicos ($> 90\%$) com idêntico perfil de segurança e tolerância.

Abstract

Hepatitis C is a major public health problem worldwide and is a leading cause of chronic liver disease with significant associated morbidity and mortality. In Portugal, the prevalence is 1-1.5%. Hepatitis C treatment has been a subject of considerable research in the last decades. The advent of the new direct-acting antivirals has revolutionized the treatment used until mid-2011, based on interferon and ribavirin. The high sustained virologic responses achieved in clinical trials with these new drugs made it possible to devise a cure in the future. However the first "real-world" studies with direct-acting antivirals are only beginning now. In Portugal the therapeutic regimens with sofosbuvir were the first to be introduced in clinical practice and there are still no published studies about its results. The objective of this study is to evaluate sustained virologic response at 12 weeks after treatment in monoinfected chronic hepatitis C patients treated with sofosbuvir or sofosbuvir and ledipasvir and find out the predictors of therapeutic efficacy in clinical practice.

This study, observational and descriptive, included 143 patients followed at Centro Hospitalar do Porto who began treatment between February and July of 2015. The sustained virological response at 12 weeks after treatment, equivalent to the cure of infection, was defined as undetectable ribonucleic acid (<15 IU / mL) at that time. Data was obtained by consulting the clinical files of patients and the statistical analysis was performed using the statistical software SPSS statistics version 22.

Of the 143 patients included, 92% were treated with sofosbuvir and ledipasvir. In this group, ribavirin was associated in 18% of the subjects. The remaining 8% were treated with sofosbuvir and ribavirin. Seventy four point one percent of patients were proposed for 24 weeks of treatment (2 discontinued at 20 weeks) and 25,9% were proposed for 12 weeks of treatment. In these, the sustained virologic response at 12 weeks after treatment was achieved in 90.6% and 94.6%, respectively. Seven patients relapsed. The only predictors with statistical significance were sustained virological response after 4 weeks of treatment and the experience to prior therapy in infected patients with genotype 3.

There is evidence that in clinical practice the therapeutic efficacy of the new direct-acting antivirals are equivalent to what is described in clinical trials ($> 90\%$) with the same safety and tolerability profile.

Lista de Abreviaturas

VHC – Vírus da Hepatite C

CHC – Carcinoma hepatocelular

DHC – Doença hepática crónica

ARN – Ácido ribonucleico

ALT – Alanina aminotransferase

IFN – Interferão

RBV – Ribavirina

RVS – Resposta virológica sustentada

RVS₁₂ – Resposta virológica sustentada às 12 semanas

PegIFN – Interferão peguilado

AADs – Antivirais de ação direta

SOF – Sofosbuvir

LDV – Ledipasvir

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

FDA - *Federal Drugs Authorities*

EMA - *European Medicine Agency*

DGS – Direção-Geral da Saúde

EASL – *European Association for the Study of Liver Diseases*

CHP – Centro Hospitalar do Porto

Hb – Hemoglobina

INR – Tempo de protrombina

BT – Bilirrubina total

AST – Aspartato aminotransferase

RVR – Resposta virológica rápida

RVS₄ – Resposta virológica à semana 4 pós-tratamento

IMC – Índice de massa corporal

IP – Inibidor da protease

Índice

Título	Páginas
Introdução	1-6
Materiais e Métodos	7
Resultados	8-21
Discussão	22-29
Conclusões	30
Bibliografia	31-33
Anexos	34-41

Introdução

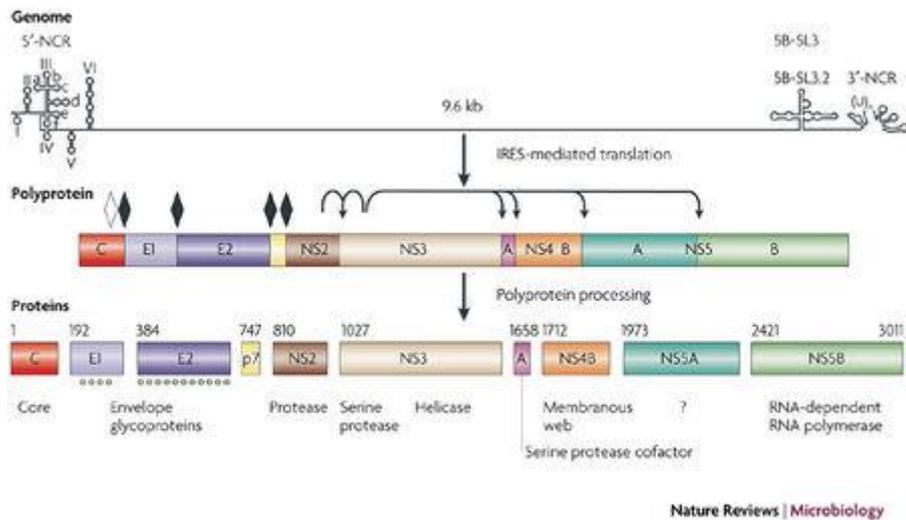
As hepatites virais afetam 500 milhões de pessoas no mundo, das quais 1,4 milhões morrem por ano.^[1] Morrem 4000 pessoas por dia, em todo o mundo, de hepatite viral. As doenças crónicas do fígado são a 7^a causa de morte entre os adultos portugueses, representam cerca de 2.500 mortes anualmente e 40% das ocorrências estão normalmente associadas ao VHC^[2,4].

A hepatite C, inicialmente denominada de hepatite não-A, não-B, foi considerada uma condição relativamente benigna sem as manifestações clínicas típicas das hepatites A e B;^[2] especulou-se se esta hepatite não-A, não-B era uma hepatite viral distinta ou, pelo contrário, uma simples elevação das transaminases em relação com eventos pós-operatórios. O assunto ficou clarificado quando, há 25 anos, se identificou o VHC e se verificou que cerca de 50% dos indivíduos infetados mantinham transaminases elevadas, mesmo assintomáticos. Subsequentemente, a histologia hepática demonstrou que a hepatite crónica assintomática se acompanhava de fibrose moderada, severa ou cirrose em 20% dos casos. A preocupação cresceu quando surgiram registos esporádicos de CHC em doentes com episódios prévios de hepatite não-A, não-B, tendo esta associação sido confirmada em estudos posteriores.^[3]

A hepatite C é um importante problema de saúde pública a nível mundial,^[4] constituindo uma das principais causas de DHC^[5]. Atualmente, afeta cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo, o que corresponde a uma prevalência global de 2-3%, e causa 500000 mortes por ano.^[6] Em Portugal, estima-se que a prevalência seja de 1-1,5%.^[7]

A hepatite C é uma infeção viral causada pelo VHC, identificado em 1989.^[5] O VHC, pertencente à família *Flaviviridae*, é um vírus capsulado com genoma de cadeia simples de ARN. Esta é uma cadeia de leitura aberta com polaridade positiva e que mede 9,6 Kilobases de comprimento. A poliproteína resultante do processo de tradução contém aproximadamente 3000 aminoácidos e é clivada por proteases, libertando as proteínas estruturais (core, E1 e E2), o peptídeo hidrofóbico p7 e as proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) – figura 1.^[8] Estas proteínas são essenciais para o curso normal do ciclo de vida do vírus. O VHC é ainda classificado em 7 genótipos (1-7) e em, pelo menos, 67 subtipos.^[2] O genótipo 1 destaca-se por ter distribuição mundial e ser o mais prevalente, o que também se verifica em Portugal.^[7] A alta variabilidade genómica, a elevada

taxa mutagénica e a rápida proliferação viral condicionam uma deficiente resposta do sistema imunitário.



Nature Reviews | Microbiology

Figura 1.^[40] Organização genética da poliproteína do vírus da Hepatite C.

Atualmente sabemos que a hepatite C é uma doença heterogénea e é responsável por morbidade e mortalidade consideráveis. Cerca de 75-85% dos indivíduos infetados desenvolvem infeção crónica.^[2] A maioria dos doentes que progridem para a cronicidade são assintomáticos, mas 60-80% desenvolvem hepatite crónica; no entanto, cerca de 30% apresentam níveis de ALT persistentemente normais apesar do ARN do VHC ser detetável no soro.^[9] Aproximadamente um terço tem um curso progressivo por um período de 20-30 anos ou seja, 60%-70% desenvolvem esteatose ou fibrose hepática, 5-20% apresentam evolução cirrótica e, por fim, 1%-5% progridem para CHC (figura 2).^[2,9] A Hepatite C crónica é ainda a principal causa de transplante hepático em adultos.^[10]

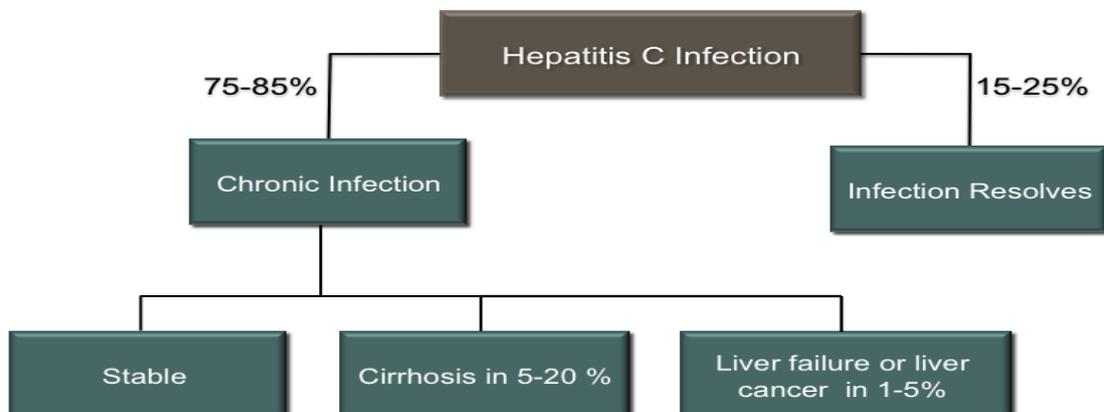


Figura 2. História natural da infeção pelo vírus da Hepatite C.

O primeiro tratamento disponível, em 1991, foi o IFN em monoterapia com uma eficácia de 15-20%. Em 1998, o IFN começou a ser administrado em combinação com a RBV oral, elevando a RVS para cerca do dobro.^[11] Em 2001, foi aprovado, pela FDA, o PegIFN subcutâneo, administrado semanalmente, o que acrescentou maior comodidade.^[12] Este tratamento, também em combinação com a RBV durante 24-48 semanas, aumentou as taxas de RVS para todos os genótipos. Particularmente os genótipos 2 e 3 beneficiaram com esta terapêutica alcançando taxas de RVS de 90 e 80%, respetivamente. No genótipo 1, as RVS atingiram 42-56%.^[11]

Resumindo, até 2011, o tratamento padrão para a hepatite crónica C foi a combinação de PegIFN semanal e doses diárias de RBV durante um período de 24 ou 48 semanas.^[13] A esta terapêutica dupla associavam-se vários e importantes efeitos secundários.^[14]

Em 2011, embora a introdução dos primeiros (boceprevir e telaprevir) agentes ADD tenha constituído um marco importante na terapêutica do VHC, o seu perfil de segurança e a sua exclusividade para o genótipo 1 revelaram-se fatores desfavoráveis.^[14,15]

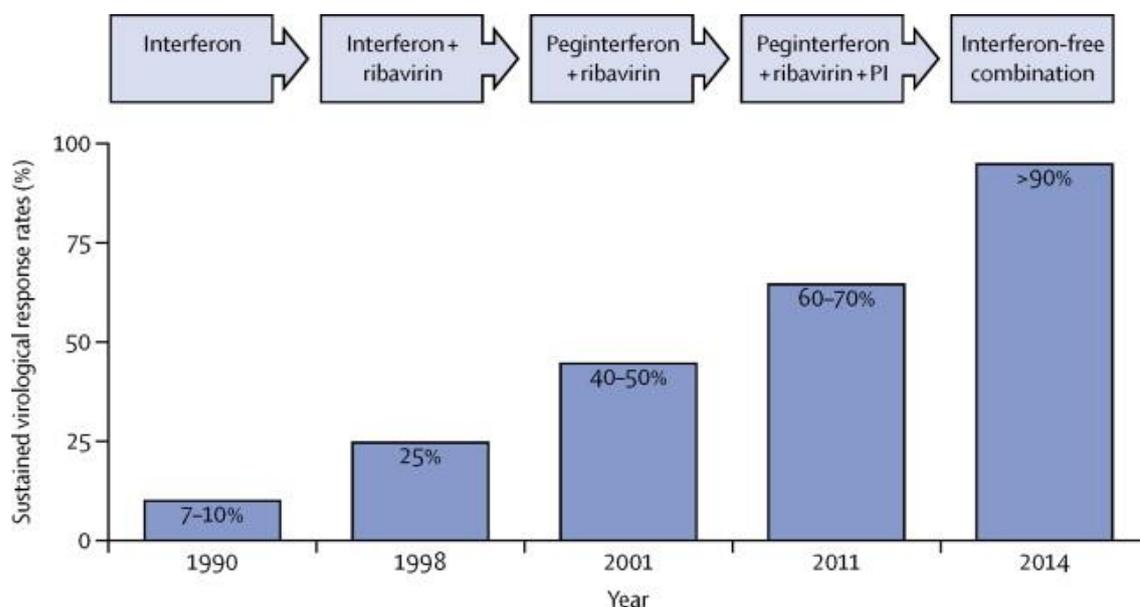


Figura 3.^[4] Alterações no tratamento *standard* da Hepatite C e a melhoria das RVS.

O ano de 2013 marca o início da nova era no tratamento da hepatite C com a aprovação do sofosbuvir e simeprevir pela FDA e pela EMA, fármacos que possibilitaram uma redução na duração, efeitos adversos e resistências da terapêutica tripla.^[13] Em 2013, o simeprevir foi aprovado em combinação com a terapêutica dupla. Esta combinação tripla aumentou significativamente as RVS no genótipo 1.^[16]

Em 2014, a comercialização do sofosbuvir sinalizou a mudança no tratamento da hepatite crónica C, pela sua atividade pan-genotípica, elevada barreira à resistência, tolerância, segurança e eficácia. Mais um passo em frente foi dado com a combinação do sofosbuvir com outros agentes exclusivamente orais, como o daclatasvir e o ledipasvir.^[5] Do mesmo modo, um regime combinado de simeprevir e sofosbuvir mostrou-se eficaz e bem tolerado nos genótipos 1 e 4.^[17] A chamada combinação 3D contendo o paritaprevir e ritonavir, o ombitasvir e o dasabuvir associou-se a excelentes taxas de RVS nos genótipos 1 e 4, mesmo nos doentes cirróticos.^[15]

De facto, a investigação de novos fármacos foi sempre muito focada no genótipo 1, devido à sua maior prevalência na Europa e nos Estados Unidos, e às baixas taxas de resposta observadas neste grupo. O desenvolvimento de novos AADs pan-genotípicos, eficazes e com melhores perfis de segurança e tolerabilidade veio permitir ultrapassar muitas destas desvantagens. E mesmo nos doentes coinfectados com o VIH, que historicamente obtinham piores resultados, a eficácia e a segurança clínica são semelhantes à dos monoinfetados.^[18] No entanto, nalguns grupos tem-se observado menor eficácia do tratamento, nomeadamente nos infetados pelo genótipo 3, nos cirróticos (especialmente se descompensados), nos doentes com insuficiência renal grave, e naqueles com falência à terapêutica tripla com telaprevir ou boceprevir ou a outros AADs como, por exemplo, o sofosbuvir.^[19] Os insuficientes renais representam a maior população remanescente com as necessidades ainda não satisfeitas, principalmente porque ambos, sofosbuvir e ribavirina são excretados por via renal. Para os insuficientes renais graves ou em diálise, não-cirróticos, a combinação de paritaprevir/ritonavir/ombitasvir com dasabuvir (para o genótipo 1b) ou sem dasabuvir (para o genótipo 4) é a recomendada. No entanto, esta recomendação é baseada em dados limitados de segurança e eficácia. Os estudos de fase II e III com o grazoprevir em combinação com o elbasvir, ambos pangenotípicos, demonstraram elevada eficácia e segurança na cirrose descompensada e insuficiência renal grave, sendo expectável a sua aprovação.^[18]

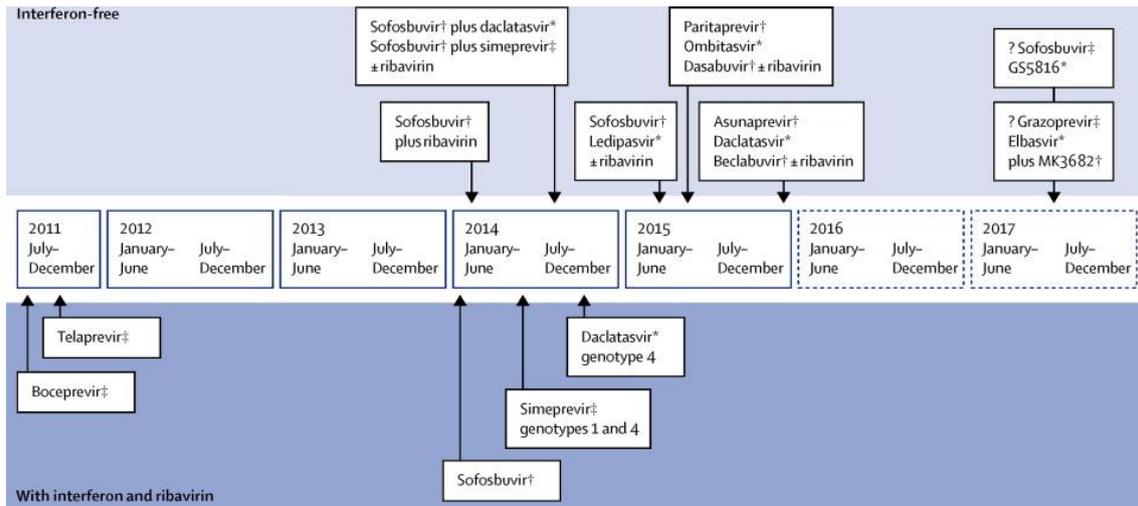


Figura 4.^[4] O passado, presente e futuro do tratamento da Hepatite C.

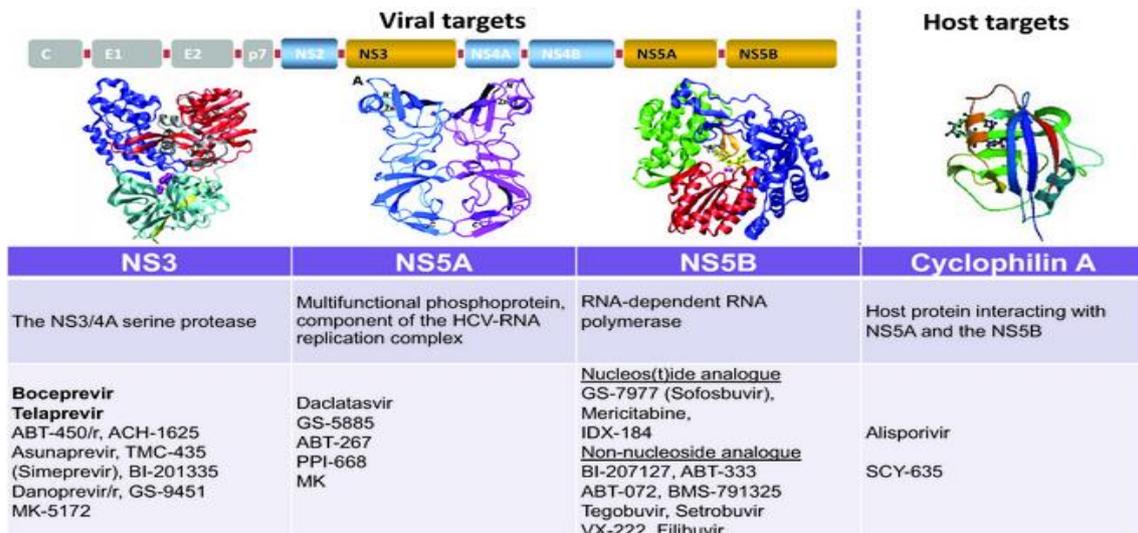


Figura 5.^[41] Classes dos antivirais da Hepatite C.

A RVS é considerada a cura da infeção.^[4] A RVS associa-se a regressão da fibrose, incluindo regressão da cirrose^[20], menor número de complicações e consequentemente a menor mortalidade e melhor qualidade de vida.^[21]

Os regimes que incluem o sofosbuvir assumem especial interesse, pois o acordo estabelecido pelo Ministério da Saúde com o INFARMED no início de 2015, veio instituir o acesso a esses fármacos em Portugal. Esses regimes foram amplamente estudados em ensaios clínicos, nomeadamente ION-1, ION-2, ION-3, ELECTRON, LONESTAR e AI444040 para o genótipo 1, FISSION, FUSION, VALENCE, POSITRON e LONESTAR-2 para os genótipos 2 e 3 e NEUTRINO para os genótipos 4 a 6.^[13,16] Com base nestes e

noutros estudos, foram disponibilizadas, em 2015, as normas de orientação clínica da DGS e as recomendações da EASL para o tratamento da hepatite C.

Contudo, embora os referidos ensaios clínicos demonstrem elevada eficácia destes fármacos, é necessário compará-los com os resultados na prática clínica. Não existem ainda, em Portugal, estudos publicados sobre os resultados do uso destes fármacos “na vida real”. Prevê-se uma diminuição da RVS em 5-10% devido à adesão terapêutica e outros fatores.^[5]

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a RVS₁₂ nos doentes monoinfectados com hepatite C crónica tratados com sofosbuvir e sofosbuvir-ledipasvir e estudar possíveis fatores preditivos da eficácia terapêutica na prática clínica.

Materiais e Métodos

Este trabalho é um estudo descritivo e observacional. A amostra incluiu 143 doentes com hepatite C crónica, monoinfetados, seguidos na consulta de hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP). Todos iniciaram tratamento com sofosbuvir ou sofosbuvir e ledipasvir (ambos com ou sem associação de ribavirina), entre Fevereiro e Julho de 2015.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP.

Aquando do início da terapêutica, realizou-se uma recolha dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais através da consulta do processo clínico eletrónico. Os parâmetros registados no início do tratamento foram: sexo, idade, peso, altura, IMC, tipo de tratamento, duração do tratamento, modo e data de aquisição da infeção, genótipo, tratamento anterior e respetiva resposta, comorbilidades, grau de fibrose (elastografia hepática transitória), score Child-Pugh, score MELD, virémia basal e outros parâmetros analíticos (Hb, plaquetas, INR, BT, AST, ALT, albumina e glicose). Os efeitos adversos e determinados parâmetros bioquímicos (função hepática e real) e virológicos (virémia) foram também avaliados às 2, 4, 12 e 24 semanas de tratamento e às 4 e 12 semanas pós-tratamento.

Considerou-se RVS₁₂ quando o ARN do VHC foi indetetável (< 15 UI/mL) às 12 semanas pós-tratamento, equivalente à cura da infeção, tal como definido pelas *guidelines* da EASL.^[22] A RVR e a RVS₄ foram definidas pelo ARN do VHC indetetável às 4 semanas de tratamento e às 4 semanas após o término do tratamento respetivamente.

O score de MELD foi calculado pela fórmula original.

Os dados foram posteriormente analisados com recurso ao *software* estatístico IBM SPSS statistics versão 22.

Numa primeira fase, realizou-se uma análise estatística simplificada, obtendo-se as frequências das diferentes variáveis na população em estudo, com o objetivo de a caracterizar. Posteriormente, e, no sentido de avaliarmos a evolução dos parâmetros analíticos, os dados nos diferentes tempos de *follow-up* foram comparados. Por último, relacionaram-se as diferentes variáveis estudadas com a RVS₁₂. Quando analisamos os fatores preditivos de RVS₁₂, excluíram-se os 5 doentes sem RVS à data do estudo. Os testes estatísticos realizados foram o Shapiro-Wilk, Wilcoxon, teste t emparelhado, Qui-quadrado e a regressão logística multivariada.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Resultados

1. Características demográficas

Na população em estudo, 72% (n=103) dos doentes eram do sexo masculino e 28% (n=40) do sexo feminino.

A idade média da população foi de ± 57 anos, sendo que a idade mínima foi de 28 anos e a máxima de 81 anos.

O valor do IMC médio no início do tratamento foi de 26, sendo que o valor mínimo registado foi 16,3 e o máximo de 48,4.

O modo de aquisição da infeção pelo VHC foi possível de identificar em apenas 39,2% (n=56) da população em estudo. Deste grupo de doentes, a transmissão da infeção foi por injeção endovenosa de drogas (toxicodependência) em 57,1% (n=32), por transfusão em 39,3% (n=22), por transmissão vertical em 0,2% (n=1) e por transmissão sexual em 0,2% (n=1).

Estes dados encontram-se resumidos na Tabela I.

2. Características clínicas

a. Genótipo

O genótipo 1 foi o mais prevalente, presente em 70,6% (n=101) dos doentes (Tabela I). Destes, 45,5% (n=46) dos casos tinham o subtipo 1a e 42,6% (n=43) o subtipo 1b, sendo que nos restantes não foi possível determiná-lo.

O genótipo 3 foi o segundo mais prevalente, 20,9% dos doentes (n=30).

Em 7,7% (n=11) dos casos foi identificado o genótipo 4.

Apenas 1 doente tinha o genótipo 2.

b. Fibrose

A maioria dos doentes tinha fibrose hepática avançada: 60,1% (n=86) eram F4 e 19,6% (n=28) eram F3 (Tabela I). Os doentes com fibrose leve ou moderada representavam 14,0% (n=20) e 6,3% (n=9) da amostra, respetivamente. A mediana dos resultados da elastografia hepática transitória (FibroScan) foi de 13,3 kPa.

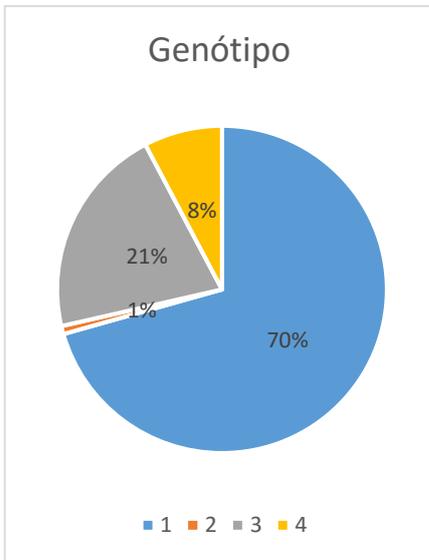


Gráfico 1. Distribuição genotípica

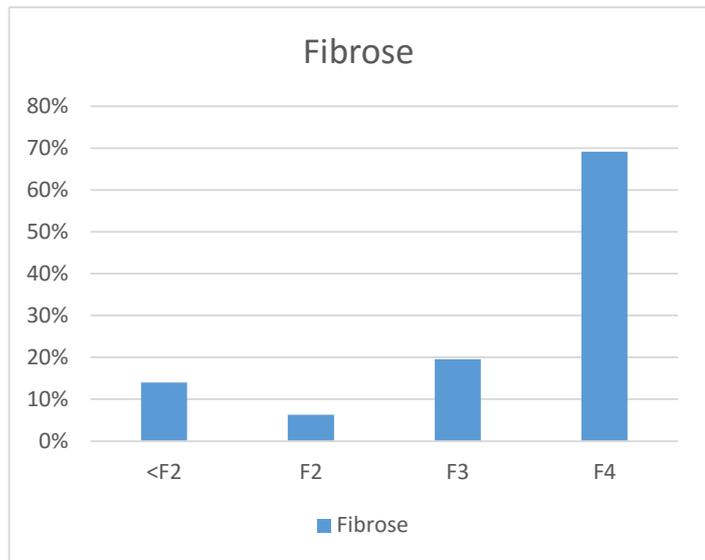


Gráfico 2. Distribuição por grau de fibrose

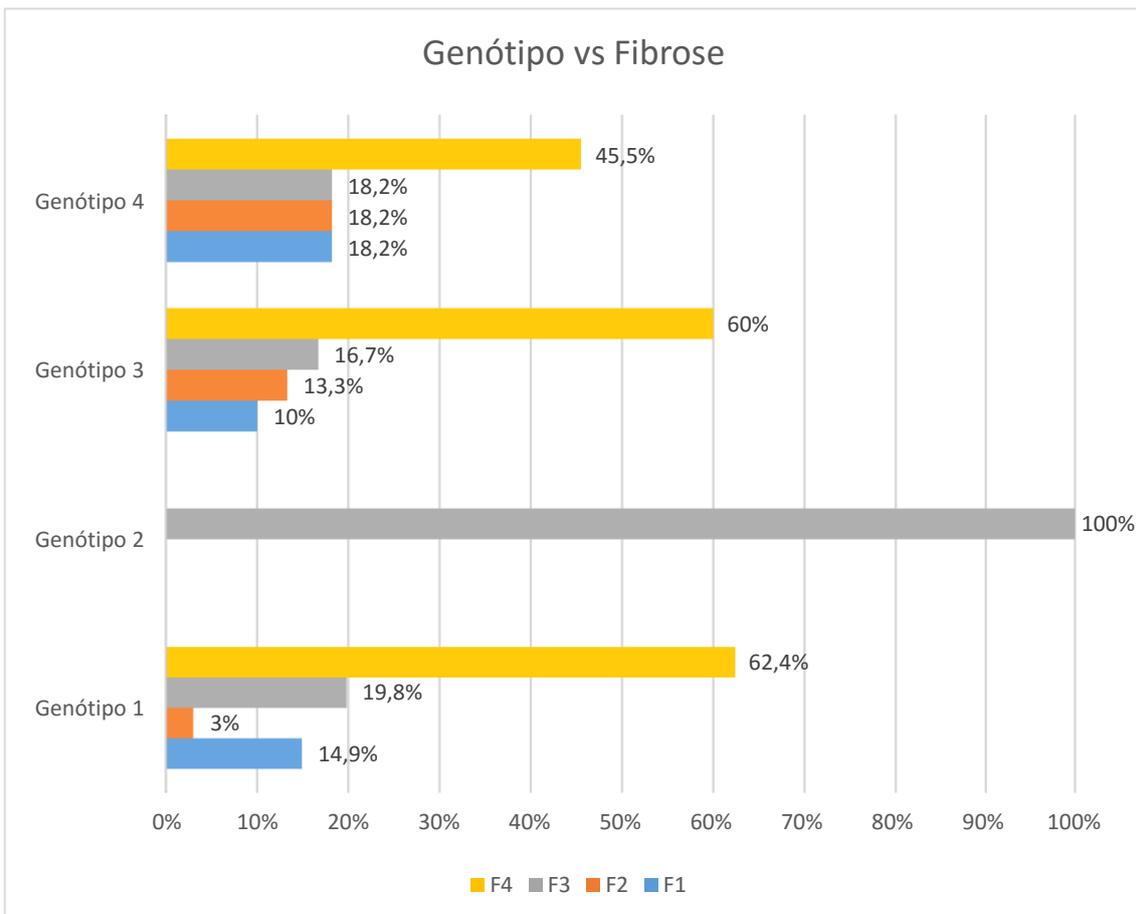


Gráfico 3. Distribuição por grau de fibrose nos doentes com genótipo 1 (n=101), genótipo 2 (n=1), genótipo 3 (n=30) e genótipo 4 (n=11)

c. Comorbilidades

A Esteatose Hepática estava presente em 23,1% (n=33) dos casos (Tabela II).

A Diabetes Mellitus foi um diagnóstico encontrado em 16,1% (n=23) dos doentes da amostra.

A Hemofilia estava presente em 5 doentes.

A Hepatite autoimune foi um diagnóstico de sobreposição em 4 doentes.

Três doentes apresentavam carcinoma hepatocelular.

Cinco doentes eram transplantados renais.

Outros diagnósticos encontrados foram: outra patologia digestiva (DUP, DRGE e DII), patologia psiquiátrica (depressão, ansiedade, perturbação bipolar e esquizofrenia), patologia dermatológica (pioderma grangrenoso, líquen plano e psoríase), patologia respiratória (asma e DPOC), patologia cardiovascular (EAM, HTA, AVC, FA, DVP e dislipidemia) e patologia neoplásica maligna (cancro do pulmão, cancro uterino e cancro intestinal).

d. Experiência à terapêutica prévia

Já tinham experiência terapêutica prévia para o VHC 58,7% (n=84) dos doentes (Tabela I). Destes, 84,5% (n=71) tinham sido tratados com PegIFN e RBV. Os restantes 15,5% (n=13) apresentavam história de falência à terapêutica tripla, 10 doentes ao boceprevir e os restantes ao telaprevir.

Relativamente ao tipo de resposta ao tratamento anterior, 34,5% (n=29) eram respondedores nulos, 23,8% (n=20) recidivantes e 14,3% (n=12) respondedores parciais. Desconhece-se o tipo de resposta em 27,4% (n=23) dos doentes deste grupo.

Portanto, 41,3% (n=59) dos doentes nunca tinham sido tratados (*naive*).

A Tabela III mostra a relação entre o tipo de tratamento e o genótipo e a Tabela IV mostra a relação entre o tipo de tratamento e o grau de fibrose.

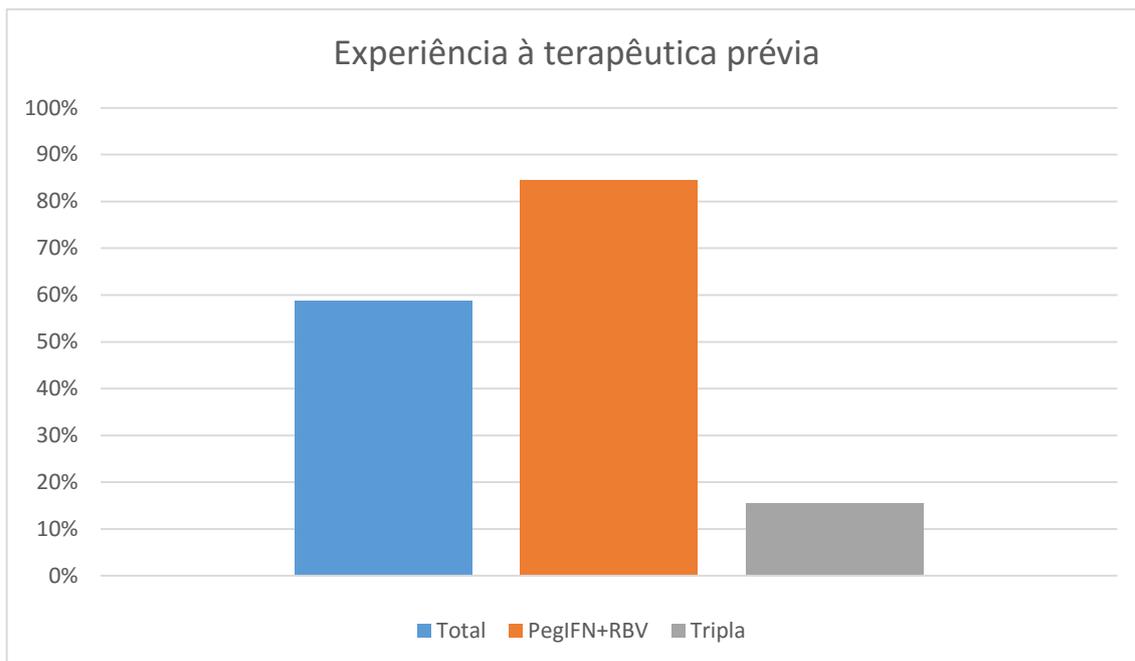


Gráfico 4. Percentagem de doentes com experiência terapêutica prévia e o tipo de tratamento

3. Tratamento

a. Tratamento atual

Cerca de 92% (n=131) dos doentes iniciaram tratamento com SOF e LDV (Harvoni®). Destes, em 18% (n=23) associou-se a RBV.

Os restantes, 8% (n=12), foram tratados com SOF e RBV.

Inicialmente, foram propostos para 24 semanas de tratamento 74,1% (n=106) dos indivíduos e para 12 semanas de tratamento os restantes 25,9% (n=37). No entanto observou-se que 72,7% (n=104) perfizeram 24 semanas de tratamento, 25,9% (n=37) foram tratados durante 12 semanas e 1,4% (n=2), foram tratados durante 20 semanas. A causa destes 2 doentes não terem completado as 24 semanas de tratamento como previsto inicialmente foi a descontinuação voluntária da terapêutica pelos mesmos.

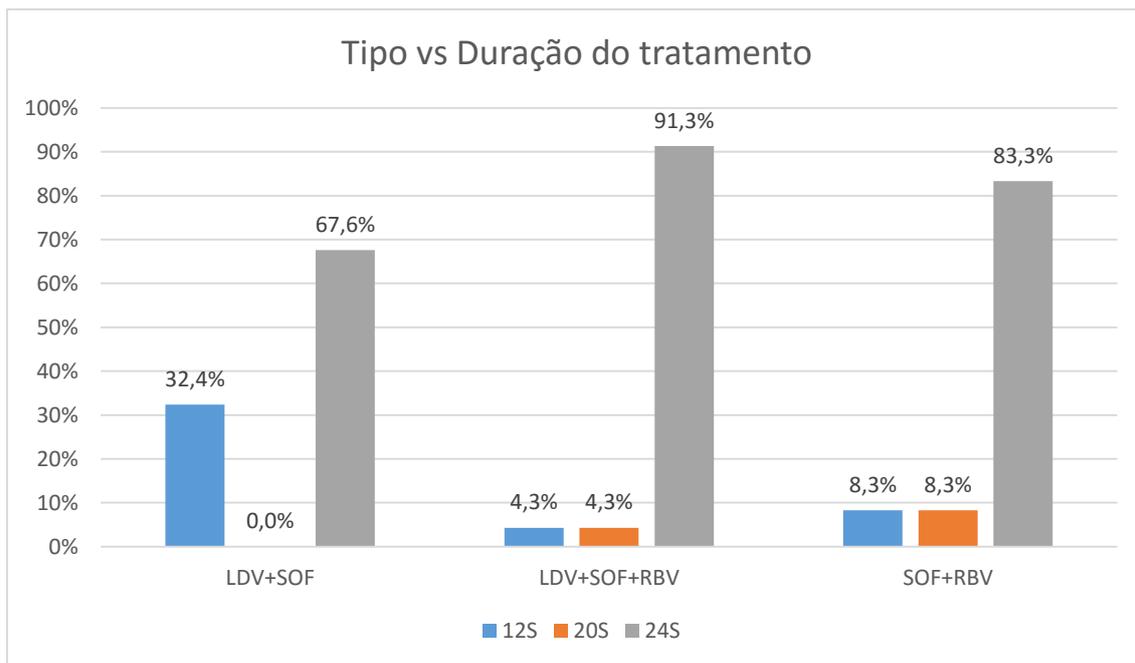


Gráfico 5. Duração do tratamento consoante o tipo de tratamento

4. Eficácia

No grupo de doentes propostos para 12 semanas de tratamento, observamos que 67,6% (n=25) dos doentes tinham ARN indetetável e 5,4% (n=2) recidivaram às 4 semanas de *follow-up*. Não tivemos acesso ao registo de dados em 27% (n=10) da amostra. Às 12 semanas após o fim da terapêutica, 94,6% (n=35) dos doentes atingiram RVS₁₂, sendo que os restantes 5,4% (n=2) recidivaram.

No grupo de doentes propostos para 24 semanas de tratamento, constatou-se que 82,1% (n=87) alcançaram RVS₄, enquanto os restantes 2,8% (n=3) recidivaram nas primeiras 4 semanas após o término. Não estavam disponíveis dados em 15,1% (n=16) da amostra. Às 12 semanas após o fim do tratamento, 90,6% (n=96) atingiram RVS₁₂ e 4,7% (n=5) eram recidivantes. Apenas em 4,7% (n=5) da amostra não existiam análises à data deste estudo.

Resumindo, 5 recidivas foram detetadas às 4 semanas e 2 recidivas entre a 4^a e a 12^a semanas de seguimento, totalizando as 7 recidivas no final do *follow-up*.

Estes dados encontram-se resumidos na Tabela VIII.

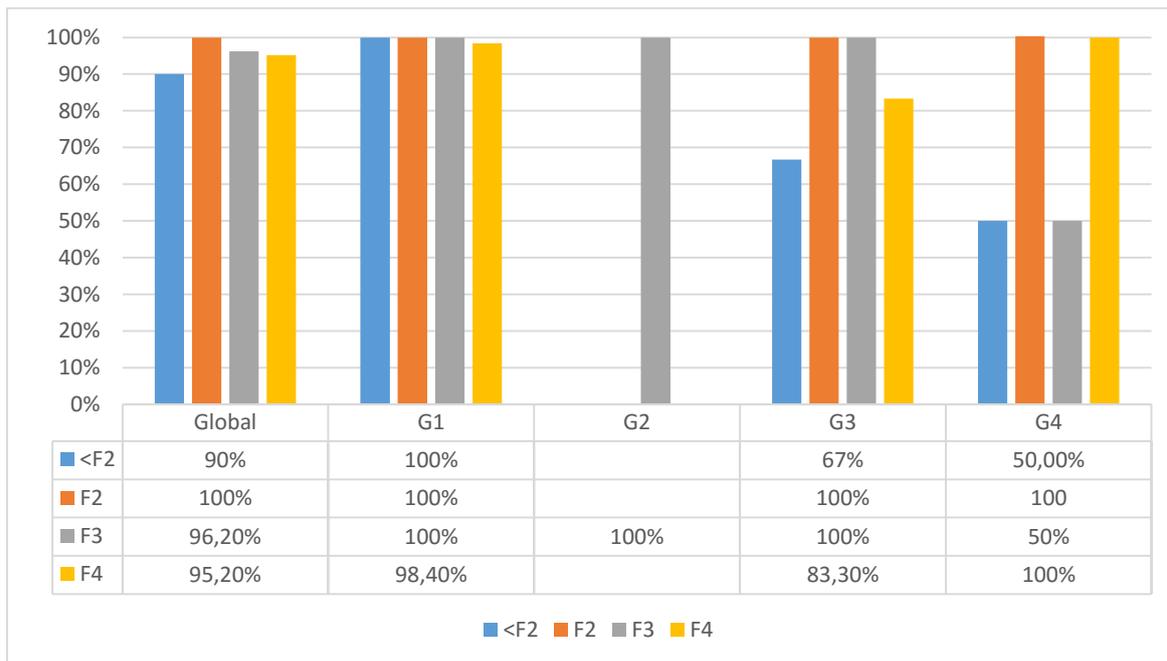


Gráfico 6. Eficácia da terapêutica (RVS₁₂) nos genótipos 1 (n=101), 2 (n=1), 3 (n=30) e 4 (n=11) consoante o grau de fibrose

5. Efeitos adversos

Os efeitos adversos (tabela V) registados em 5% (n=7) dos doentes foram os seguintes: astenia (n=2), mal-estar (n=1), tonturas (n=1), anorexia (n=1) e diarreia (n=1).

Às 4 semanas de tratamento apenas 1 doente apresentou rash e prurido.

6. Evolução de parâmetros ao longo do tratamento

a. Elastografia Hepática Transitória

Na presente amostra, a mediana dos resultados da Elastografia Hepática Transitória (FibroScan), no início do tratamento, foi de 13,3 kPa como já referido e, às 12 semanas após o fim do tratamento, desceu para 9,5 kPa. Os valores mínimos e máximos registados foram, respetivamente, 2,5 kPa e 75 kPa no início e 3,3kPa e 75kPa aos 3 meses de seguimento.

De facto, as diferenças entre os valores obtidos no início e às 12 semanas após o término do tratamento foram estatisticamente significativas, obtendo-se p=0,000 (Tabela VII).

Relativamente ao grau de fibrose no score METAVIR que registou maior diminuição com o tratamento observamos o seguinte: nos doentes F1, a mediana passou de 5,6 para 6

kPa; nos doentes F2, a mediana passou de 8,6 para 6,8 kPa; nos doentes F3 a mediana passou de 10,9 para 8,45 kPa e nos doentes F4, a mediana passou de 18,2 para 17,1 kPa (Tabela VI).

b. Scores Child-Pugh e MELD

No início do tratamento, 95,3% (n=82) dos cirróticos eram Child A, sendo que só 2 casos eram Child B e 1 era Child C. Às 12 semanas de *follow-up*, foi possível calcular o score de Child-Pugh em 80,2% (n=69) dos doentes e destes 95,7% (n=66) eram Child A, sendo que 3 casos eram classe B.

Quanto ao score de MELD (Tabela VII), os valores basais foram de 7 para a mediana e 5 e 18, respetivamente, para os valores mínimo e máximo. Às 12 semanas após o tratamento, a mediana dos resultados manteve-se 7 e os valores mínimos e máximos foram, respetivamente, 6 e 16.

Não se observaram diferenças significativas quando se compararam os valores destes scores no início e às 12 semanas após o fim do tratamento.

c. Parâmetros analíticos

Os dados encontram-se resumidos na Tabela VII.

Quando se estudou a significância estatística da diferença entre os valores basais e às 12 semanas após o fim do tratamento, obteve-se $p < 0,05$ para as variáveis AST, ALT, albumina e BT.

d. ARN do VHC

No início do tratamento, o valor mediano do ARN do VHC foi de 2400000 UI/mL (média $3,5 \times 10^6$ UI/ml), sendo o valor mínimo e máximo encontrados 7810 UI/mL e 21200000 UI/mL respetivamente (Tabela I). O desvio padrão foi de 3796198 UI/mL.

Foi avaliado o ARN do VHC nos vários tempos de *follow-up* (Tabela VIII).

No grupo de doentes propostos para 12 semanas de tratamento, constatou-se que 43,2% (n=16) dos doentes tinham ARN indetetável às 2 semanas de tratamento, 83,8% (n=31) dos doentes tinham ARN indetetável às 4 semanas de tratamento e, por fim, 100% (n=37) dos doentes tinham ARN indetetável no fim do tratamento. O ARN do VHC não foi determinado à 2ª semana após início da terapêutica em 5,4% (n=2) dos doentes.

No grupo de doentes propostos para 24 semanas de tratamento, 0,2% (n=32) dos doentes tinham ARN indetetável às 2 semanas de tratamento, 88,7% (n=94) dos doentes com virémia indetetável às 4 semanas de tratamento, 93,4% (n=99) dos doentes apresentavam ARN indetetável às 12 semanas de tratamento e no fim do tratamento esse resultado foi encontrado em 94,3% (n=100) dos doentes. Registamos falhas no protocolo em 17,0% (n=18) da amostra às 2 semanas, em 0,9% (n=1) às 4 semanas, em 6,6% (n=7) às 12 semanas e em 5,7% (n=6) no fim do tratamento.

Salienta-se que, em todos os doentes, a partir do momento em que obtiveram ARN indetetável mantiveram-no até ao final do tratamento.

7. **Fatores Preditivos da RVS₁₂**

Desta análise excluíram-se os 5 doentes sem RVS₁₂ à data deste estudo.

a. **Idade**

Observou-se que 93,4% (n=99) dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos e 100% (n=32) dos doentes abaixo dos 65 anos alcançaram RVS₁₂. Portanto, neste estudo, todos (n=7) os doentes que recidivaram tinham idade igual ou superior a 65 anos.

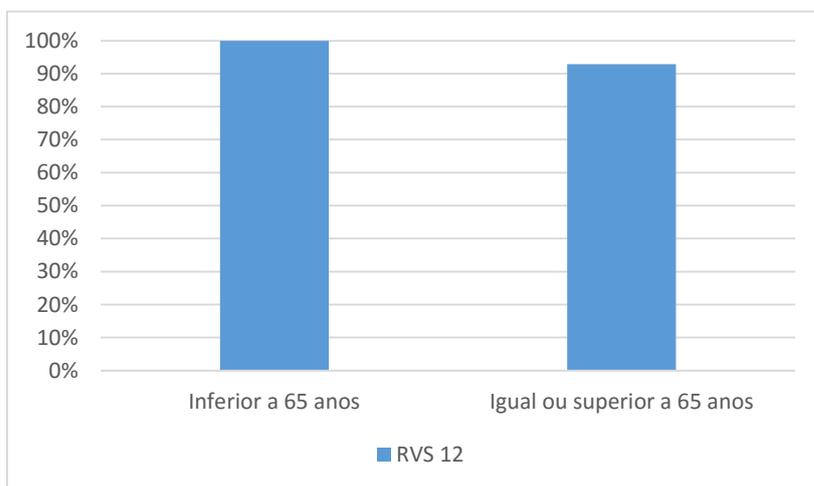


Gráfico 7. Relação da RVS₁₂ com a idade, < ou > a 65 anos

b. **Sexo**

Verificou-se que 92,9% (n=91) dos doentes do sexo masculino e 100% (n=40) dos doentes do sexo feminino tiveram RVS₁₂. Logo, todos (n=7) os doentes que recidivaram foram do sexo masculino.

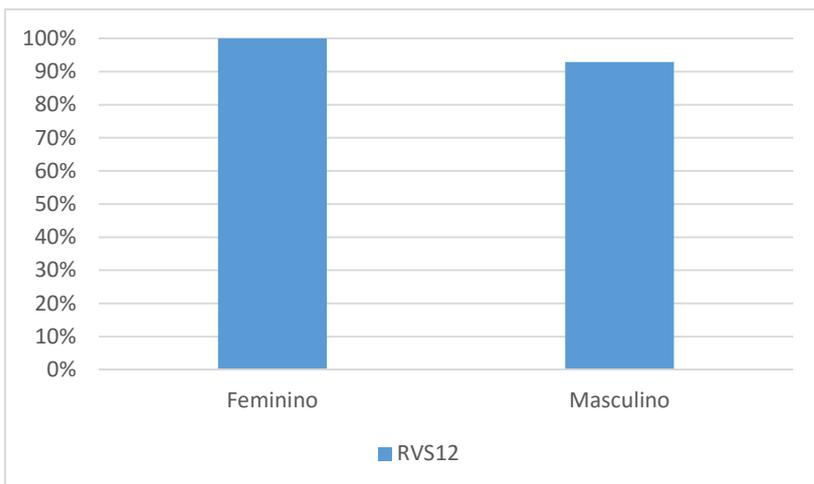


Gráfico 8. Relação da RVS₁₂ com o sexo

c. Tipo de tratamento

A RVS₁₂ foi atingida em 96,1% (n=99) dos doentes que foram tratados com LDV e SOF, em 95,7% (n=22) dos doentes que fizeram LDV, SOF e RBV e em 83,3% (n=10) dos doentes que fizeram SOF e RBV.

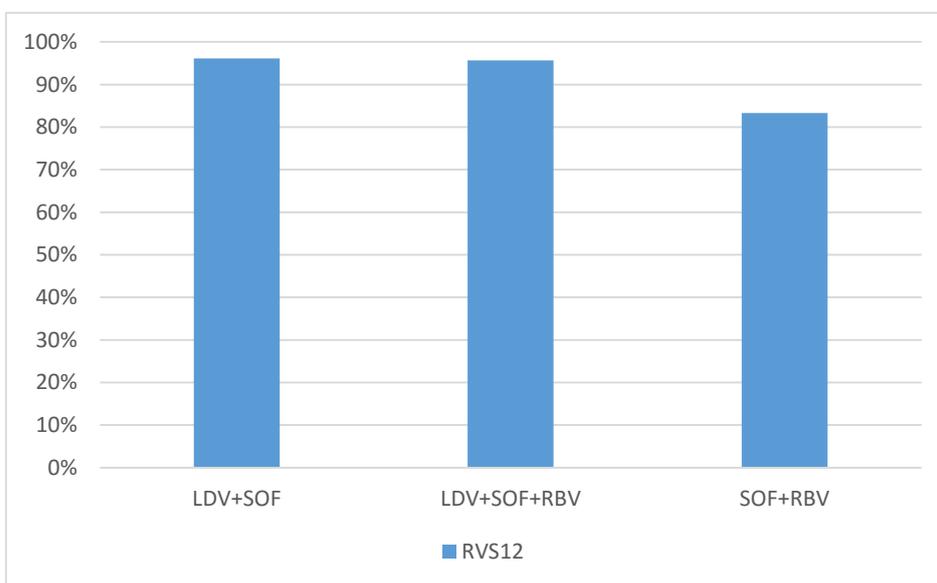


Gráfico 9. RVS₁₂ e o esquema terapêutico

d. Duração do tratamento

A RVS₁₂ foi alcançada em 94,6% (n=35) dos doentes tratados durante 12 semanas, em 100% (n=2) daqueles com 20 semanas e em 94,9% (n=94) dos doentes com regimes de 24 semanas.

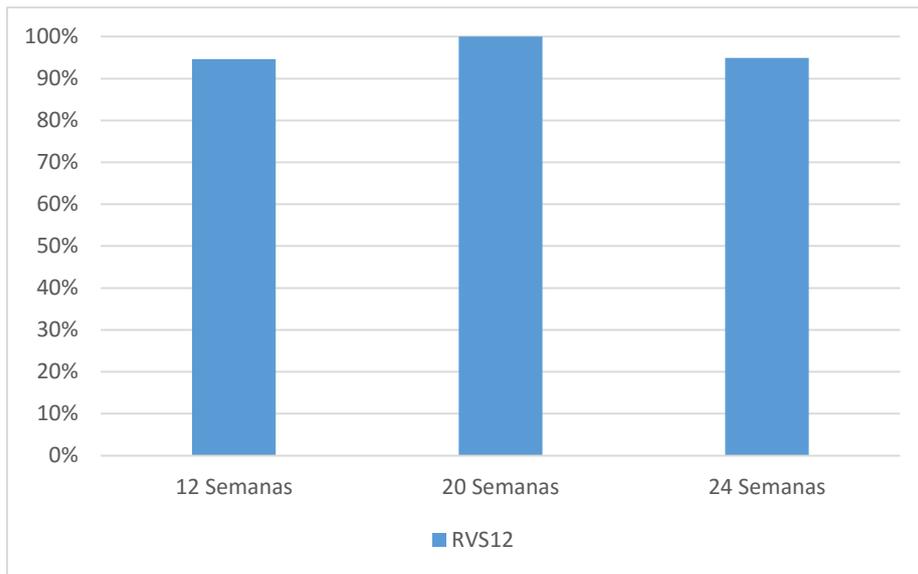


Gráfico 10. Relação da RVS₁₂ com a duração do tratamento.

e. Genótipo

Quando se estudou o genótipo, verificou-se que 99% (n=96) dos doentes com genótipo 1, 100% (n=1) dos doentes com genótipo 2, 86,7% (n=26) dos doentes com genótipo 3 e 80% (n=8) dos doentes com genótipo 4 obtiveram RVS₁₂.

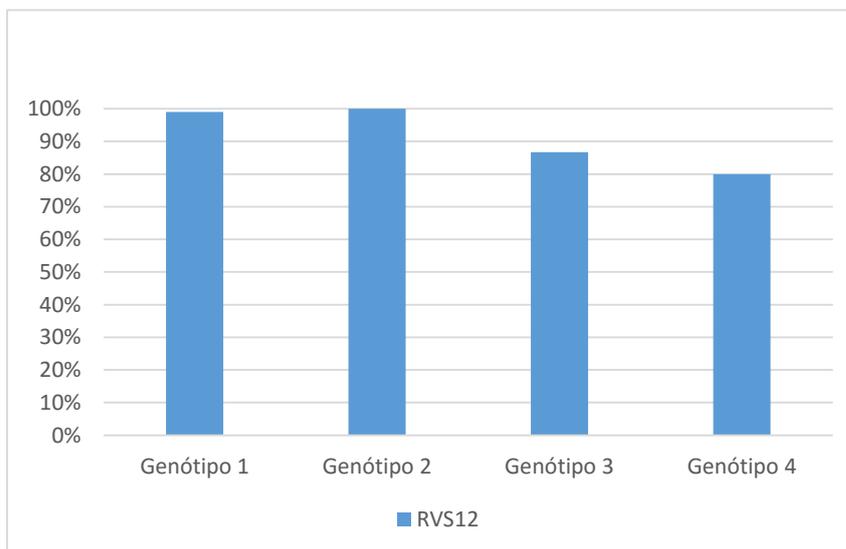


Gráfico 11. RVS₁₂ de acordo com o genótipo

f. Fibrose

Observou-se que 90% (n=18) dos doentes F1, 100% (n=9) dos doentes F2, 96,2% (n=25) dos doentes F3 e 95,2% (n=79) dos doentes F4 obtiveram RVS₁₂.

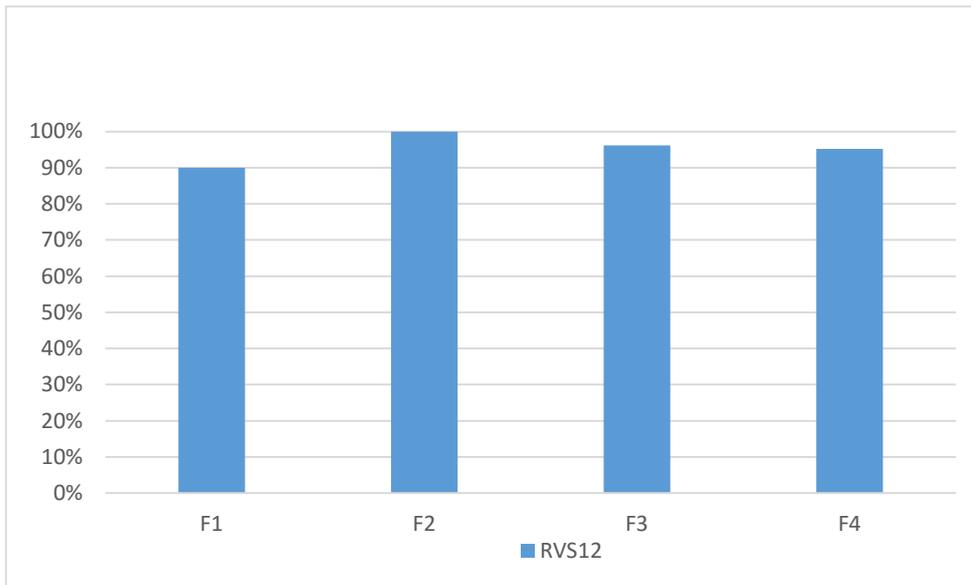


Gráfico 12. Taxas de RVS₁₂ e fibrose

g. Cirrose

Nos doentes com cirrose hepática, 95,2% (n=52) teve RVS₁₂, resultado semelhante aos não-cirróticos 94,5% (n=79).

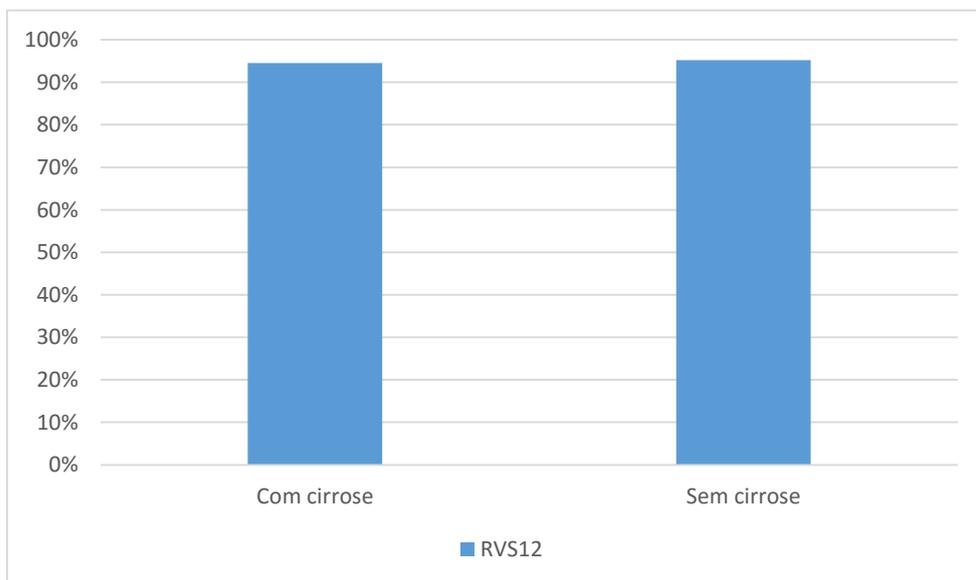


Gráfico 13. RVS₁₂ nos cirróticos vs não-cirróticos

h. Experiência à terapêutica prévia

Verificou-se que 92,9% (n=52) dos doentes *naive* e 96,3% (n=79) dos doentes com experiência à terapêutica prévia obtiveram RVS₁₂.

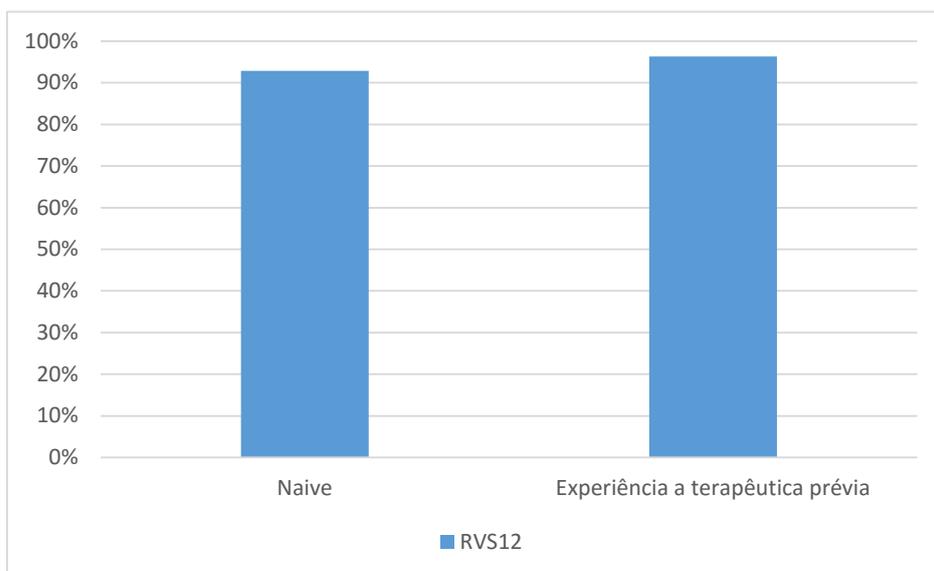


Gráfico 14. Relação da RVS₁₂ com a experiência à terapêutica prévia

i. ARN basal

No grupo de doentes com ARN do VHC basal inferior a 6MM UI/ml, verificou-se RVS₁₂ em 96,4% (n=106), enquanto no grupo de doentes com carga viral igual ou superior a esse valor, verificou-se RVS₁₂ em 88% (n=22).

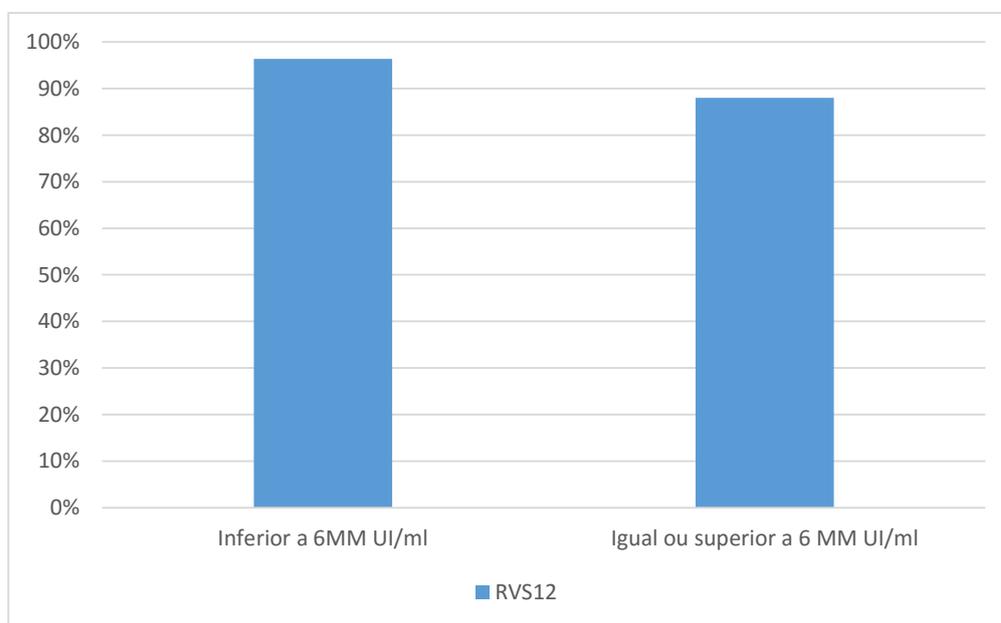


Gráfico 15. Relação da RVS₁₂ com a virémia basal

j. Plaquetas

Nesta população, 91,2% (n=31) dos doentes com plaquetas inferiores a $100 \times 10^3/\mu$ e 96,2% (n=100) com uma quantidade igual ou superior à referida obtiveram RVS₁₂.

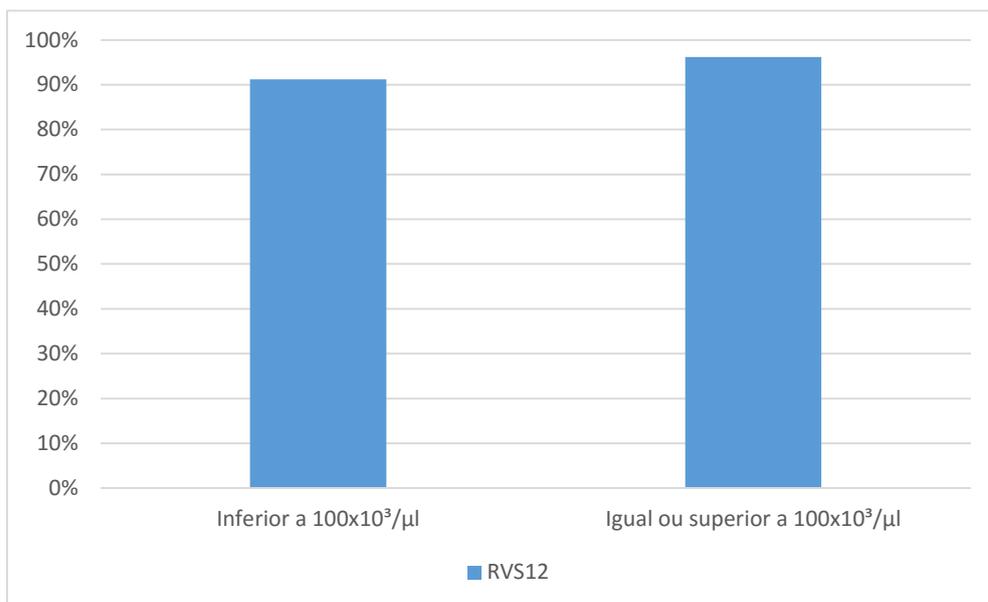


Gráfico 16. Relação da RVS₁₂ com o valor basal de plaquetas

k. RVR (às 4 semanas de tratamento)

Constatou-se também que 95% (n=115) e 94,1% (n=16) dos que tinham ARN do VHC indetetável e detetável às 4 semanas de tratamento, respetivamente atingiram RVS₁₂.

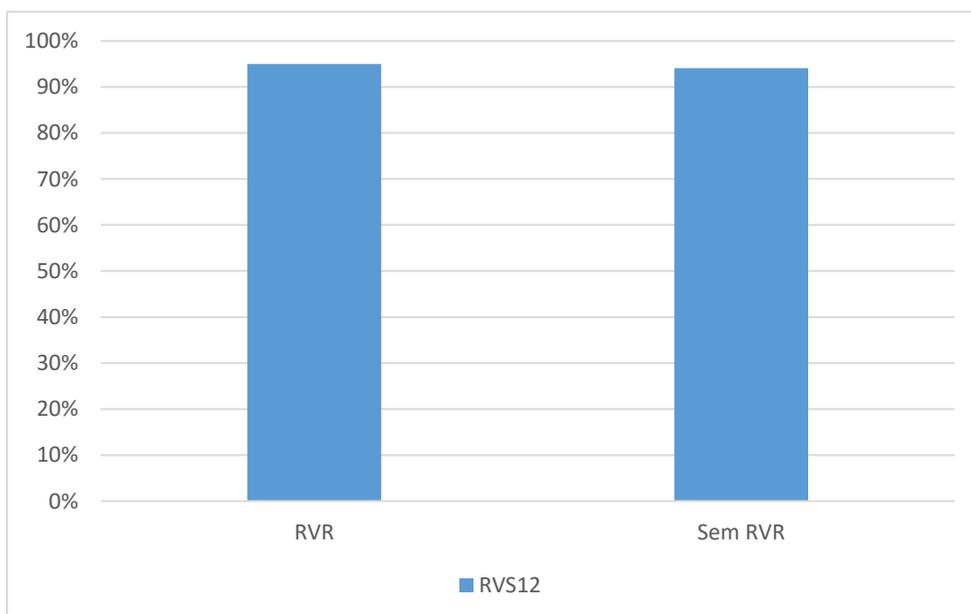


Gráfico 17. Relação de RVS₁₂ com a RVR

l. ARN do VHC às 4 semanas após o tratamento

Cento e seis doentes (99,1%) com ARN do VHC indetetável às 4 semanas após o tratamento atingiram RVS₁₂.

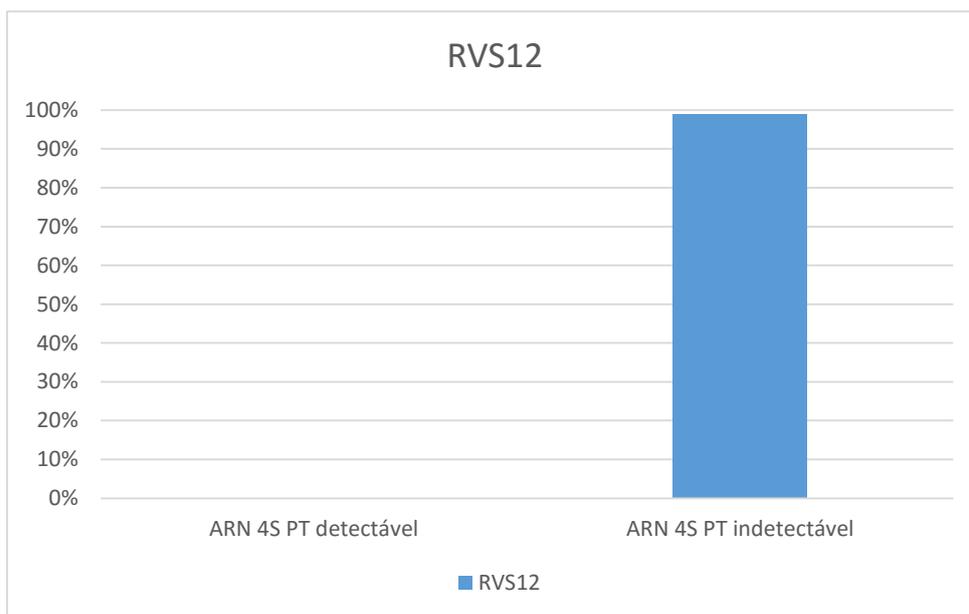


Gráfico 18. Relação da RVS₁₂ com o ARN do VHC às 4 semanas após o tratamento

Pretendemos analisar se a idade, o sexo, a duração da terapêutica (excluíram-se os 2 doentes que realizaram 20 semanas de tratamento), a presença de cirrose, a experiência à terapêutica prévia, a viremia basal, o número de plaquetas, a resposta virológica às 4 semanas durante e após o término, constituíam possíveis fatores preditivos de RVS₁₂, em 3 grupos - totalidade da amostra, genótipo 1 e genótipo 3 (Tabela IX).

Nos grupos de doentes com genótipo 1 e genótipo 3, acrescentou-se a análise do tipo de tratamento como fator preditivo da RVS₁₂. Ou seja, no genótipo 1 comparou-se LDV+SOF com LDV+SOF+RBV e no genótipo 3 comparou-se LDV+SOF+RBV com SOF+ RBV.

Em todos os grupos, obteve-se significância estatística na relação entre a resposta virológica às 4 semanas após o tratamento e a RVS₁₂ (Tabela X).

No genótipo 3, obteve-se também significância estatística na relação entre a história de tratamento anterior e a RVS₁₂ (Tabela X).

Na regressão logística multivariada, nenhuma das variáveis se associou independentemente a RVS₁₂.

Discussão

Os mais variados estudos mostraram que a frequência de complicações hepáticas por infecção pelo VHC iria continuar a aumentar a não ser que os doentes infetados fossem tratados e curados.^[23] Portanto é fundamental equacionar expandir o número de candidatos para tratamento. A aprovação do sofosbuvir, análogo nucleosídeo inibidor da polimerase NS5B, representou um avanço no tratamento da hepatite C, tendo sido o primeiro AAD pangénotípico aprovado e como tal tornou-se a base dos regimes terapêuticos usados atualmente. Os regimes com sofosbuvir têm uma elevada eficácia, uma cobertura genotípica abrangente e uma alta barreira à resistência.

Para efeitos de discussão, procedemos a uma comparação dos resultados do nosso estudo com os obtidos em ensaios clínicos e em estudos “da vida real” publicados até à data (Tabela XI).

Caraterísticas demográficas

Verificou-se nesta amostra que a idade média foi de 57 ± 10 anos e que a maioria dos doentes era do sexo masculino (72%). Estes valores são semelhantes aos da coorte “da vida real” de Steinebrunner *et al.*^[24] que incluía todos os genótipos (idade média 50 ± 12 anos e sexo masculino 74%).

Sabe-se que atualmente, nos países desenvolvidos, o principal meio de transmissão da infecção pelo VHC é a injeção intravenosa de drogas, seguindo-se das transfusões.^[4] A transmissão vertical e sexual são raras. Nesta coorte, 32 doentes adquiriram infecção por uso de drogas IV, 22 adquiriram-na por transfusão e apenas houve 1 caso de transmissão sexual e 1 caso de transmissão vertical. Os nossos resultados corroboram estes dados.

Características clínicas

O genótipo 1 foi o mais prevalente na nossa população (70,6%), seguindo-se o genótipo 3 (20,9%) e posteriormente do genótipo 4 (7,7%). Apenas 1 doente era genótipo 2. Esta distribuição é concordante com a prevalência dos genótipos em Portugal - 60% genótipo 1, 25% genótipo 3, 7% genótipo 4 e 2% genótipo 2.^[7]

Nesta coorte, a maioria, 60,1%, dos doentes eram cirróticos (grau 4 score METAVIR). Uma minoria dos doentes tinha fibrose leve (14%) ou moderada (6,3%). Quando se comparou com outros estudos, encontrou-se nas coortes de Steinebrunner *et al.*^[24] e na coorte HCV-TARGET^[25] (estudo observacional longitudinal internacional) 46% e 38%

de cirróticos, respetivamente. Já na coorte de Siederdissen *et al.*^[26] a distribuição foi equiparável à do presente estudo - <F2 7,2%, F2 5,8%, F3 7,2% e F4 78%. A grande prevalência de cirróticos na nossa coorte justifica-se pela priorização clínica realizada para início das novas terapêuticas anti-virais no CHP, de acordo com as normas da DGS e das *guidelines* da EASL. Segundo as *guidelines* da EASL^[22], o tratamento deve ser priorizado aos doentes com fibrose significativa (F3) ou cirrose (F4) – recomendação classe A1.

Verificou-se que grande parte dos doentes que efetuaram o tratamento com sucesso tinham comorbilidades. De facto, os regimes com interferão estavam contraindicados numa série de condições clínicas como cirrose descompensada, diabetes mellitus descompensada, autoimunidade, depressão severa, perturbação bipolar e transplantados, entre outras.^[28] Com o advento dos novos AADs essas condições deixaram de ser um obstáculo à terapêutica.

Nesta coorte, observou-se que a maioria, 58,7%, dos infetados tinham sido submetidos a tratamento anterior, e em 15,5% destes foi utilizado um inibidor da protease. Estas percentagens são semelhantes às da coorte de Steinebrunner *et al.*^[24] (50% e 23%) e do estudo HCV-TARGET^[25] (47% e 13%).

Efeitos adversos

Apenas 5% dos indivíduos manifestaram efeitos adversos, sendo que nenhum deles interrompeu a terapêutica por esse motivo. Estes resultados são concordantes com os dados da coorte HCV-TARGET^[25] que concluíram que os regimes com AADs são seguros e bem tolerados na prática clínica com baixas taxas de efeitos adversos sérios e descontinuação por esses efeitos.^[29]

Evolução de parâmetros ao longo do tratamento

Ao compararmos os diversos parâmetros analíticos no início do tratamento e às 12 semanas após o tratamento, observou-se significância estatística nos valores da Elastografia Hepática Transitória ($p=0,000$), AST ($p=0,000$), ALT ($p=0,000$), Albumina ($p=0,001$) e BT ($p=0,024$). O valor da albumina aumentou e os valores das restantes variáveis diminuíram. Contudo não se verificaram diferenças nos resultados do INR nem do score MELD. Existem poucos estudos que tenham avaliado estas variações com os novos regimes terapêuticos para a hepatite C. Steinebrunner *et al.*^[24] estimou a significância estatística na diferença de valores da BT e do INR, tendo obtido $p<0,05$ apenas para o primeiro parâmetro. Relativamente à elastografia hepática transitória, os resultados sugeriram uma melhoria da fibrose hepática

nos doentes com score METAVIR 2 ($p=0,043$), 3 ($p=0,013$) e 4 ($p=0,006$). E foi nos cirróticos que a diferença foi mais significativa. Aliás, uma meta-análise concluiu que a maioria dos doentes com cirrose hepática com RVS desenvolvem regressão da cirrose.^[20] Outro estudo que envolveu infetados com fibrose avançada ou cirrose constatou uma melhoria de cerca de 60% nos valores do FibroScan num período de *follow-up* alargado. Neste estudo a melhoria da fibrose associou-se à alteração dos valores da AST e da ALT.^[30] Embora não existam dados que confirmem o impacto da terapêutica no desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, é expectável que a longo prazo a RVS se associe a menor taxa de transformação maligna associada à infeção pelo VHC. Como o valor do MELD não diminuiu, o tratamento parece não atrasar ou prevenir o transplante hepático. No entanto, estes dados devem ser analisados com cuidado dada a dimensão da amostra.

Quanto ao ARN do VHC, a média basal nesta amostra foi $3,5 \times 10^6$ UI/ml, próximo da encontrada na coorte de Steinebrunner *et al.*^[24] ($3,23 \times 10^6$ UI/ml). Para além disso, constatou-se que às 2 semanas de tratamento só um número reduzido de doentes tinha ARN indetetável mas às 4 semanas de tratamento a maioria dos doentes já tinha virémia indetetável – RVR em 83,8% nos propostos para 12 semanas de tratamento e 88,7% nos propostos para 24 semanas de tratamento. No fim do tratamento, todos os doentes propostos para 12 semanas e 94,3% dos doentes propostos para 24 semanas de tratamento tinham ARN indetetável. O único estudo encontrado que também analisou a evolução da resposta virológica ao longo do *follow-up* foi o de Siederdisen *et al.*^[26] Também neste estudo a maioria dos doentes tinham ARN detetável às 2 semanas de tratamento e indetetável às 4 semanas de tratamento.

No nosso coorte, embora 100% dos doentes tivessem concluído o tratamento de 12 semanas com ARN indetetável, apenas 67,6% tinham RVS₄ e 94,6% tinham RVS₁₂. A pequena percentagem de RVS₄ calculada é explicada por falha de protocolo em 27% doentes, logo só 5,4% eram realmente recidivas nesse momento de *follow-up*. A RVS₁₂ nos doentes propostos para 24 semanas de tratamento foi de 90,6% e também nestes verificou-se uma subida das percentagens de RVS entre as 4 e as 12 semanas após tratamento. Isto poderia sugerir que algumas recidivas às 4 semanas após tratamento tinham acabado por ter RVS₁₂. Esse achado deveu-se a uma porção significativa de doentes sem dados da RVS₄. Na verdade, um total de 5 recidivas foram detetadas às 4 semanas após tratamento e mais 2 recidivas ocorreram até às 12 semanas após tratamento, totalizando as 7 recidivas encontradas no fim do *follow-up*.

Fatores preditivos

A idade e o sexo não foram fatores preditivos da RVS₁₂. O mesmo aconteceu noutros estudos, nomeadamente nas coortes HCV-TARGET^[25] e de Steinebrunner *et al.*^[24]. No entanto, curiosamente, todas as recidivas ocorreram em homens com idade igual ou superior a 65 anos de idade. Esta tendência de menor resposta no sexo masculino é concordante com os resultados das coortes HCV-TARGET^[25] e TRIO-NETWORK^[27]. No último, o sexo foi mesmo um fator preditivo de RVS.

O tratamento com LDV e SOF obteve uma RVS superior (96,1%) à obtida com a adição de RBV a esse tratamento (95,7%) e ao tratamento com SOF e RBV (83,3%). No genótipo 1, a adição de RBV não previu uma maior RVS₁₂, assim como no genótipo 3 não houve superioridade do regime com LDV, SOF e RBV em comparação com SOF e RBV, ou vice-versa.

Nos ensaios clínicos em doentes com genótipo 1, a adição de RBV não teve benefício nos infetados *naive* tratados durante 12 semanas (ION-1)^[31] mas melhorou a percentagem de RVS (96-100%) em cirróticos com experiência terapêutica prévia tratados durante 12 semanas (ION-2)^[32]. Embora a nossa amostra seja maioritariamente constituída por cirróticos com experiência terapêutica prévia, essa melhoria não se verificou, provavelmente porque a maioria dos nossos doentes foram tratados durante 24 semanas. O ensaio SIRIUS^[33] mostrou que em indivíduos com cirrose compensada a RVS era de 96-97% independentemente de se tratar com SOF e LDV durante 24 semanas ou SOF, LDV e RBV durante 12 semanas. Os ensaios “da vida real” mostraram resultados idênticos.^[18] Conclui-se que o tratamento de 24 semanas dispensa provavelmente o uso da RBV. Consoante outros estudos, este fármaco é responsável por maior necessidade de modificação de dose, maior interrupção por efeitos adversos e maior uso de medicação concomitante.^[34] Por outro lado, está-se a privilegiar a investigação de tratamentos futuros menos duradouros que permitam uma melhor adesão à terapêutica e menores custos. Portanto o tratamento com LDV e SOF no futuro será muito provavelmente substituído por outros regimes com igual eficácia mas menor duração e sem necessidade de adição de RBV.

Nos ensaios clínicos em doentes com genótipo 3, o tratamento com SOF e RBV durante 24 semanas obteve RVS de 85% (VALENCE)^[35], semelhante à RVS₁₂ atingida com este tratamento na nossa coorte independentemente do genótipo. No entanto, um ensaio “da vida real” obteve para o mesmo regime terapêutico uma RVS de apenas 65%.^[18] O ensaio clínico ELECTRON^[36] verificou que o regime de LDV e SOF alcançou RVS em 64% mas

quando adicionado à RBV a RVS subiu para 100%, com a administração do tratamento durante 12 semanas. Não existem ensaios clínicos que tenham analisado a RVS com este regime triplo administrado durante 24 semanas. Embora os resultados dos ensaios clínicos apontem para uma melhor eficácia da combinação de LDV, SOF e RBV, não houve significância estatística na comparação entre os diferentes regimes neste grupo de doentes no nosso estudo. As *guidelines* da EASL 2015^[22] recomendam o tratamento com SOF e RBV durante 24 semanas e não recomendam o uso de LDV e SOF nos doentes com genótipo 3.

A duração do tratamento também não foi preditiva da RVS₁₂, sendo que nos que completaram 12 e 24 semanas de tratamento a RVS₁₂ foi 94,6% e 94,9%, respetivamente. Nesta coorte a decisão da duração do tratamento baseou-se maioritariamente nas recomendações das *guidelines* da EASL^[22] e envolve vários fatores como a presença ou não de cirrose hepática, a possibilidade de administrar RBV, a realização de tratamento anterior e a presença de fatores preditivos negativos. Contudo, pode ter havido uma tendência a propor mais doentes para 24 semanas de tratamento uma vez que a duração mais prolongada não implica um maior custo da terapêutica em Portugal. Essa tendência não resultou em maior RVS₁₂, sendo que os doentes que concluíram as 24 semanas de tratamento não tiveram uma RVS₁₂ estatisticamente superior aos tratados durante 12 semanas.

O genótipo que obteve maior RVS₁₂ foi o genótipo 1 (99%), seguidos dos genótipos 3 (86,7%) e 4 (80%). Esta coorte apenas incluía um doente com genótipo 2 que atingiu RVS₁₂. Os genótipos 1 e 3 tiveram RVS₁₂ comparáveis às descritas nos ensaios clínicos ION^[31] e VALENCE^[35], respetivamente. A RVS inferior no genótipo 3 suporta o que já vem sendo debatido na literatura acerca deste genótipo se ter tornado um grupo difícil de tratar com os novos AADs.^[37] Contudo, salienta-se que outros ensaios clínicos em infetados com genótipo 3 obtiveram RVS menores à descrita no nosso estudo, nomeadamente o BOSON STUDY^[42] (76% em *não-naive* e 82% em *naive*). Relativamente ao genótipo 4 não era expectável obter uma RVS tão baixa, tendo em conta que o ensaio clínico SYNERGY^[38] mostrou RVS de 95% após regime de SOF e LDV durante 12 semanas e RVS de 93% após SOF e RBV durante 24 semanas neste grupo de infetados. Já um estudo “na vida real” descreveu RVS de 90% com SOF e RBV durante 24 semanas de tratamento mas a RVS diminuiu para 78% quando se considerou apenas a população de cirróticos.^[18] Assim o genótipo 4 parece tratar-se de um grupo difícil de tratar com os nossos dados. Contudo, o tamanho limitado da amostra de doentes com genótipo 4 (n=11) pode explicar a discordância deste achado com a literatura.

Curiosamente, o grau 1 de fibrose do score METAVIR obteve a menor RVS₁₂ (90%), seguido dos graus 4 (95,2%), 3 (96,2%) e 2 (100%). De facto os doentes sem cirrose hepática tiveram uma RVS (94,5%) ligeiramente inferior aos cirróticos (95,2%). Ao contrário do que aconteceu no nosso estudo, nas coortes “da vida real” de *Steinebrunner et al.*^[24], TRIO-NETWORK^[27] e HCV-TARGET^[25] a presença de cirrose hepática implicou uma menor RVS e foi até um fator preditivo. Isto também pode ser explicado pelo número reduzido de doentes com fibrose de baixo grau na nossa amostra, portanto não se pode tirar conclusões neste âmbito. Apenas se pode afirmar que os cirróticos parecem obter altas RVS (>90%) com os novos AADs. É previsível que estes doentes desapareçam futuramente dos grupos de infetados considerados difíceis de tratar.

Os indivíduos com experiência à terapêutica prévia tiveram uma RVS₁₂ de 96,3%, superior à dos doentes *naive* de 92,9%. Na coorte HCV-TARGET em regime de LDV e SOF a RVS nos doentes com experiência terapêutica prévia foi 97,7% em comparação com 95,6% nos *naive*. Na coorte TRIO-NETWORK a realizar tratamento com SOF, LDV e RBV a RVS foi 98% nos tratados anteriormente e 96% nos *naive*. Contudo estas coortes restringem-se aos doentes com genótipo 1. Na coorte de *Steinebrunner et al.*^[24], que inclui todos os genótipos em regime de SOF e RBV, os infetados *naive* foram os que responderam melhor. Na nossa coorte o tratamento anterior foi fator preditivo em doentes com genótipo 3, sendo que a experiência terapêutica prévia implicou uma maior RVS. Isto é aparentemente discordante com as *guidelines* da EASL^[22] que consideram o regime de SOF e RBV subótimo nos cirróticos com tratamento prévio. Contudo o que se verifica é que a maioria (56,7%) dos doentes com genótipo 3 na nossa amostra realizou tratamento com SOF, LDV e RBV. Assim, à semelhança do que parece acontecer no genótipo 1, a experiência à terapêutica prévia prediz uma melhor resposta ao tratamento com SOF, LDV e RBV, o oposto do que acontece com o tratamento com SOF e RBV segundo outros estudos. Coloca-se como questão se os pacientes cirróticos e com experiência terapêutica anterior infetados com o genótipo 3 são de facto uma população emergente difícil de tratar, tal como se discute atualmente na literatura.

Tal como expectável, os doentes com ARN basal inferior a 6 MM UI/ml tiveram uma RVS₁₂ (96,4%) significativamente superior à dos doentes com ARN basal igual ou superior a esse valor (88%). O mesmo aconteceu na coorte de *Steinebrunner et al.*^[24] Em contrapartida, na coorte TRO-NETWORK^[27], a RVS foi superior em doentes com ARN

basal superior a 6 MM UI/ml tratados com SOF, LDV e RBV. Ainda assim, na nossa e nas referidas coortes o ARN basal não foi fator preditivo da RVS.

Os infetados com um número basal de plaquetas igual ou superior a $100 \times 10^3/\mu$ obtiveram uma RVS₁₂ superior aos doentes com trombocitopenia (manifestação de hipertensão portal). Este resultado foi semelhante ao obtido nas coortes de *Steinebrunner et al.*^[24], HCV-TARGET^[25] e TRIO-NETWORK^[27]. Nos dois últimos estudos, o número de plaquetas foi fator preditivo de RVS, de modo que a presença de trombocitopenia previu uma menor resposta ao tratamento. No nosso estudo não se obteve significância estatística para este fator preditivo.

A RVR não foi fator preditivo da RVS₁₂, embora haja um ligeiro predomínio de resposta ao tratamento em doentes com RVR. Na coorte de *Steinebrunner et al.*^[24], a RVR foi um fator preditor de resposta ao tratamento nos doentes com genótipo 1.

Por fim, a RVS₄ foi o único fator preditivo da RVS₁₂ em todos os doentes da amostra. Todos os indivíduos com ARN detetável às 4 semanas após tratamento mantiveram-no às 12 semanas após tratamento. O único estudo encontrado que realizou também esta análise foi o de *Steinebrunner et al.*^[24]. Nesta coorte a significância estatística foi de $p=0,0065$, enquanto na nossa amostra obteve-se $p=0,000$. Coloca-se como questão se é custo-efetivo fazer *follow-up* da resposta virológica às 4 semanas após tratamento, tendo em conta que implica mais uma ida ao hospital e maior gasto de recursos (análises clínicas e consultas).

De forma resumida, tendo em conta os nossos resultados e de outras coortes, a idade e a virémia basal não parecem ser definitivamente fatores preditivos da resposta à terapêutica nos doentes tratados com os regimes terapêuticas estudados. O sexo, a RVR e o tratamento anterior são fatores preditivos que carecem de mais estudos. É provável que a presença de cirrose hepática e de trombocitopenia sejam fatores preditivos de resposta ao tratamento, embora não o tenham sido na nossa amostra. A RVS₄ é um fator preditivo emergente com os novos AADs, ainda pouco estudado, mas que pode ter importantes implicações na prática clínica.

Ressalva-se que a comparação dos nossos resultados com os dos ensaios clínicos e mesmo com os estudos “da vida real” é limitada pelas diferenças provenientes da inclusão de doentes com e sem tratamento prévio, com diferentes genótipos, com 3 opções terapêuticas e variável duração do tratamento.

Apontamos como limitações:

1) A inclusão de todos os genótipos nesta coorte fez com que para os genótipos 2 e 4, em particular, a amostra fosse demasiado pequena para se obter valores estatisticamente significativos.

2) Não foi possível analisar a cirrose descompensada que constitui no presente um desafio à terapêutica para a infeção da Hepatite C devido ao número limitado de doentes com classe B/C de Child-Pugh no início do tratamento.

Embora os passos que estão a ser dados ao nível do tratamento da Hepatite C, para os quais esperamos dar alguma contribuição, existem ainda barreiras que se erguem e que precisam de ser ultrapassadas, nomeadamente: falência do tratamento com AADs, tratamento dos insuficientes renais crónicas (particularmente os dialisados), tratamento da cirrose descompensada, benefícios a longo prazo da terapêutica com AADs (como por exemplo ao nível das manifestações extrahepáticas da Hepatite C crónica e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular) e interferência com o tratamento de abuso de drogas e álcool.

O futuro continua a ser promissor. Existe já um estudo com regime triplo de SOF, LDV e GS9669 ou GS941 que mostra altas taxas de cura após 6 semanas de tratamento, sendo que alguns doentes com ARN detetável no fim do tratamento tiveram RVS nos 14-21 dias seguintes.^[39] Poderá isto mudar o paradigma do tratamento da Hepatite C?

Conclusão

Este estudo comprovou que os regimes com SOF ou SOF e LDV em doentes monoinfectados com Hepatite C têm uma alta eficácia na prática clínica, com RVS12 superiores a 90%. Comparativamente aos ensaios clínicos as RVS foram semelhantes, salientando-se que foram até superiores para os doentes com genótipo 3.

Os fatores preditivos da RVS₁₂ neste estudo foram:

- A resposta virológica sustentada às 4 semanas após tratamento (RVR)
- A experiência à terapêutica prévia em doentes com genótipo 3

Outras conclusões:

- A maioria dos doentes com comorbilidades médicas podem ser submetidos à terapêutica com os novos regimes terapêuticos
- Os efeitos adversos são raros com os novos regimes terapêuticos e raramente obrigam à interrupção do tratamento
- Os novos regimes terapêuticos propiciam uma melhoria da função hepática com regressão da fibrose que pode ser vigiada pela FibroScan
- A indicação para transplante hepático definida pelo score MELD não parece ser afetada pelo tratamento mas esta conclusão é condicionada neste estudo pela amostra reduzida
- A maioria dos doentes obtêm ARN indetetável às 4 semanas de tratamento
- A ribavirina pode ser dispensada no tratamento de 24 semanas de duração no genótipo 1
- O genótipo 3 pode ser eficazmente tratado com regime de SOF e RBV com ou sem LDV
- Os pacientes com cirrose hepática e experiência terapêutica prévia deixam de ser considerados doentes difíceis de tratar com os novos regimes de AADs

Bibliografia

- [1] Sharma, S., Carballo, M., & al., e. (2015). Immigration and viral hepatitis. *Journal of Hepatology*, vol.63 (515-522).
- [2] Ansaldi, F., Orsi, A., & al., e. (2014). Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(29): 9633–9652.
- [3] Moura, M. (1990). Hepatite nãoA, não-B: Hepatite C*. *Acta Médica Portuguesa*, 3:209-212.
- [4] Webster, D. P., Klenerman, P., & Dusheiko, G. M. (2015). Hepatitis C. *The Lancet*, 385: 1124-1135.
- [5] Asselah, T., & Marcellin, P. (2015). Optimal IFN-free Therapy in Treatment-naïve Patients with HCV Genotype 1 Infection. *Liver International*, 35(s1):56-64.
- [6] Wandeler, G., Dufour, J., Bruggmann, P., & Rauch, A. (2015). Hepatitis C: a changing epidemic. *Swiss Med Wkly*, 145:w14093 [PMID: 25658972 DOI: 10.4414/smw.2015.14093] .
- [7] Anjo, J., Café, A., & al., e. (2014). O impacto da Hepatite C em Portugal. *Jornal Português de Gastroenterologia*, 21(2); 44-54.
- [8] Eyre, N. S., Helbig, K. J., & al., e. (2014). Current and Future Targets of Antiviral Therapy in the Hepatitis C Virus Life Cycle. *Future Virology*, 9(11):947-965.
- [9] N Leone, R. M. (2005). Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Djetol*, 51(1):31-46.
- [10] E. J, G., & Agarwal, K. (2014). Directly Acting Antivirals (DAAs) for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Liver Transplant Patients. *American Journal of Transplantation*, 14(5): 994-1002.
- [11] Azzaroli, F., & Montagnani, M. (2014). The Future of Dual Therapy for Hepatitis C Virus . *Future Virology*, 9(10):905-912.
- [12] Luxon, B., Grace, M., Brassard, D., & Borden, R. (2002). Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther*, 24(9):1363-83.
- [13] Ermis, F., & Tasci, E. S. (2015). New treatment strategies for hepatitis C infection. *Worl J Hepatol*, 7(17): 2100-2109.
- [14] Jaroszewickz J, F. R. (2014). A pill for HVC - myth or foreseeable future? *Liver Int.*, 34(1):6-11.
- [15] Pawlotsky J-M, F. J. (2015). From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology*, vol.62 S87-99.

- [16] Yau, A. H., & Yoshida, E. M. (2014). Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral, interferon-free antiviral regimens: A concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 28(8): 445–451.
- [17] Peter, J., & Nelson, D. R. (2015). Optimal Interferon-free Therapy in Treatment-experienced Chronic Hepatitis C Patients. *Liver International*, 35(s1):65-70.
- [18] Zoulim F, L. T. (2015). Hepatitis C Virus Treatment in the Real World . *Gut*, 64(11):1824-1833.
- [19] Petta, S., & Craxi, A. (2015). Current and Future HCV Therapy. *Liver International*, 35(s1):4-10.
- [20] Akhtar, E., Manne, V., & Saab, S. (2015). Cirrhosis Regression in Hepatitis C Patients with Sustained Virological Response after antiviral Therapy. *Liver International* , 35(1): 30-36.
- [21] Smith-Palmer, J., Cerri, K., & Valentine, W. (2015). Achieving Sustained Virologic Response in Hepatitis C. *BMC Infect Dis.*, 15(19).
- [22] EASL Recommendations in treatment of hepatitis C 2015. (2015). *J Hepatol*, 199-236.
- [23] Wedemeyer H, D. A. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*, 21: 60-89.
- [24] Steinebrunner, N. S. (2015). Early Virological Response May Predict Treatment Response in Sofosbuvir-Bases Combination Therapy of Chronic Hepatitis C in a Multi-Center "Real-Life" Cohort. *BMC Gastroenterol.*, 15(97).
- [25] Terrault, N. Z. (2015). (HCV-TARGET) - Treatment Outcomes With 8, 12 and 24 Week Regimens of Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Infection: Analysis of a Multicenter Prospective, Observational Study. *66th Annual Meeting*. Boston: NATAP.
- [26] Siederdissem, C. M. (2015). Eligibility and Safety of the first Interferon-free Therapy Against Hepatitis C in a Real-World Setting. *Liver Internacional*, 35(7): 1845-1852
- [27] Afdhal, N. B. (2015). Failure with All-oral DAA Regimens: Real-world experience from the TRIO Network. *66th Annual Meeting*. Boston: NATAP.
- [28] Kershenobich, D. (2006). Indications and Contraindications for treatment of Hepatitis C Virus Infections. *Annals of Hepatology*, 5 (Suppl. 1): S22-S23.
- [29] Jensen, D. O.-T. (2014). Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observacional cohort. *Hepatology*, 60(Suppl.1):219A.
- [30] Crissien, A. M. (November 13-17, 2015). Regression of Advanced Fibrosis or Cirrhosis Measured By Elastography in Patients with Chronic Hepatitis C who Achieve Sustained Virologic Response after Treatment for HV. *AASLD Liver Meeting 2015, San Francisco*, Abstract 108.

- [31] Afdhal, N. Z. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370:1889-1898.
- [32] Adhal, N. R. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014, 370:1879-1888.
- [33] Bourliere, M. B. (2015). Ledipasvir-Sofosbuvir with or without ribavirina to treat subjects with HCV genotype 1 infection and cirrhosis nonresponsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomized, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*, 15:397-404.
- [34] Alqahtani, S. A. (July 2015). Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirina in patients with or without chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*, 62(1):25-30.
- [35] Zeuzem, S. D. (2014). Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*, 370: 1993-2001.
- [36] Gane, E. H. (2014). High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for subjects with HCV genotype 3 or 6 infection. *65th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD)* (pp. 7-11). Boston: MA.
- [37] Buti, M. L.-B. (2015). Therapy for Hepatitis C Genotype 3: Moving Forward. *J Viral Hepat*, 22(9):683:690.
- [38] Kapoor, R. K. (2014). All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAD SYNERGY trial. *65th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD)*. Boston: MA.
- [39] Kohli, A. O. (2015). Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet*, 385:1107-13.
- [40] Moradpour, D., Penin, F. & Rice, C.M. (2007) Replication of hepatitis c virus. *Nature Reviews Microbiology* 5, 453-463
- [41] Stanislav, P., Pichard, A.V., Corouge, M. (2014) Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver international*, 34: 18-23
- [42] Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. (2015): Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 149(6): 1462–1470

Anexos

Tabelas

Tabela I. Características demográficas e clínicas da população em estudo

Características demográficas e clínicas	n (%)
Sexo masculino	103 (72)
Idade média (mín-máx)	57±10 (28-81)
IMC médio (mín-máx)	±26 (16,3-48,4)
Modo de aquisição da infecção	
Drogas IV	32
Transfusional	22
Vertical	1
Sexual	1
Genótipo	
1	101 (70,6)
1a	46
1b	43
2	1
3	30 (20,9)
4	11 (7,7)
Fibrose	
<F2	20 (14)
F2	9 (6,3)
F3	28 (19,6)
F4	86 (60,1)
Experiência terapêutica prévia	84 (58,7)
PegIFN+RBV	71
PegIFN+RBV+Boc	10
Peg+RBV+TVP	3
Score Child-Pugh	
A	82
B	2
C	1
Score MELD mediana (mín-máx)	7 (5-18)
FibroScan mediana (mín-máx)	13,3 (2,5-75)

Hb média, g/dl (mín-máx)	14,79 (9,8-18,2)
Plaquetas média, / μ l (mín-máx)	148×10^3 (28×10^3 - 353×10^3)
INR mediana (mín-máx)	1,05 (0,89-1,63)
AST mediana, UI/ml (mín-máx)	64,5 (14-274)
ALT mediana, UI/ml (mín-máx)	78 (10-498)
Albumina mediana, gr/dl (mín-máx)	4,51 (2,89-6,1)
Glicose mediana, mg/dl (mín-máx)	92 (44-241)
Bilirrubina total mediana, mg/dl (mín-máx)	0,61 (0,19-3,8)

Tabela II. Comorbilidades da população em estudo

Comorbilidades	N (%)
Esteatose Hepática	33
Diabetes Mellitus	23
Hemofilia	5
Hepatite autoimune	4
Carcinoma Hepatocelular	3
Transplantados renais	5

Tabela III. Relação entre o tipo de tratamento e o genótipo

			Genótipo			
			1	2	3	4
Tratamento	LDV+SOF	Contagem	95	0	4	9
		% em Tratamento	88,0%	0%	3,7%	8,3%
		% em genótipo	94,1%	0%	13,3%	81,8%
	LDV+SOF+RBV	Contagem	5	0	17	1
		% em Tratamento	21,7%	0%	73,9%	4,3%
		% em genótipo	5,0%	0%	56,7%	9,1%
	SOF+RBV	Contagem	1	1	9	1
		% em Tratamento	8,3%	8,3%	75,0%	8,3%
		% em genótipo	1%	100%	30%	9,1%

Tabela IV. Relação entre o tipo de tratamento e o grau de Fibrose

			Grau de Fibrose			
			<F2	F2	F3	F4
Tratamento	LDV+SOF	Contagem	17	5	22	64
		% em Tratamento	15,7%	4,6%	20,4%	59,3%
		% em Fibrose	85%	55,6%	78,6%	74,4%
	LDV+SOF+RBV	Contagem	1	1	4	17
		% em Tratamento	4,3%	4,3%	17,4%	73,9%
		% em Fibrose	5,0%	11,1%	14,3%	19,8%
	SOF+RBV	Contagem	2	3	2	5
		% em Tratamento	16,7%	25%	16,7%	41,7%
		% em Fibrose	10%	33,3%	7,1%	5,8%

Tabela V. Efeitos adversos registados durante o *follow-up*

Efeitos adversos	n
Fadiga	2
Mal-estar	1
Tonturas	1
Anorexia	1
Diarreia	1
Rash e prurido	1
Total	7 (5%)

Tabela VI. Evolução dos valores de FSKpa consoante o grau de fibrose

	Basal	RVS12	Significância Estatística
F1	5,6 kPa	6 kPa	p=0,721
F2	8,6 kPa	6,8 kPa	p=0,043
F3	10,9 kPa	8,45 kPa	p=0,013
F4	18,2 kPa	17,1 kPa	p=0,006

Tabela VII. Evolução dos parâmetros analíticos ao longo do *follow-up*

	Basal	Ao fim do tratamento	RVS12	Significância estatística
Hb, média, g/dl (mín-máx; desvio padrão)	14,79 (9,80-18,20;1,59)	14,14 (9,60-17,70;1,56)	14,61 (9,2-19,8;1,83)	p=0,156
Plaquetas, média, /µl (mín-máx; desvio padrão)	148x10 ³ (28x10 ³ - 353x10 ³ ;64x10 ³)	159x10 ³ (31x10 ³ - 371x10 ³ ;68x10 ³)	177x10 ³ (31x10 ³ - 540x10 ³ ;204x10 ³)	p=0,060
INR, mediana (mín-máx; desvio padrão)	1,05 (0,89-1,63;0,13)	1,05 (0,87-1,76;0,17)	1,05 (0,87-1,76;0,17)	p=0,245
AST, mediana, UI/ml (mín-máx; desvio padrão)	64,50 (14-274;47,30)	22 (10-104;12,92)	22 (11-129;17,39)	p=0,000
ALT, mediana, UI/ml (mín-máx; desvio padrão)	78 (10-498;66,94)	20 (6-112;15,68)	21,0 (6-194;27,04)	p=0,000
Albumina, mediana, gr/dl (mín-máx; desvio padrão)	4,51 (2,89-6,10;0,52)	4,50 (2,77-5,38;0,48)	4,60 (2,82-6,82;0,53)	p=0,001
Glicose, mediana, mg/dl (mín-máx; desvio padrão)	92 (44-241;36,71)	90 (64-276;33,46)	72 (26-215;29,22)	p=0,213
Bilirrubina Total, mediana, mg/dl (mín-máx; desvio padrão)	0,61 (0,19-3,8;0,53)	0,59 (0,19-4,85;0,67)	0,52 (0,14-3,89;0,63)	p=0,024
FSKpa, mediana (mín-máx)	13,3 (2,5-75)		9,5 (3,3-75)	p=0,000
MELD, mediana (mín-máx)	7 (5-18)		7 (6-16)	p=0,744

Tabela VIII. Evolução da resposta à terapêutica ao longo do *follow-up*

	Tratamento de 12 semanas	Tratamento de 24 semanas
Durante o tratamento		
% ARN indetetável S2	43,3%	30,2%
% ARN indetetável S4	83,8%	88,7%
% ARN indetetável S12	100%	93,4%
% ARN indetetável S24	-	94,3%
Após o tratamento		
% ARN indetetável S4	67,6%	82,1%
% ARN indetetável S12	94,6%	90,6%

Tabela IX. Significância estatística para os diferentes fatores preditivos estudados

	Genótipo 1	Genótipo 3	Total da amostra
Idade	p=1,000	p=1,000	p=0,201
Sexo	p=1,000	p=0,557	p=0,107
Duração da terapêutica	p=1,000	-	p=1,000
Cirrose hepática	p=1,000	p=0,524	p=0,634
Experiência à terapêutica prévia	p=1,000	p=0,008	p=0,441
Viremia basal	p=0,160	p=1,000	p=0,118
Número de plaquetas	p=1,000	p=0,126	p=0,363
RVR	p=1,000	p=360	p=1,000
RVS4	p=0,013	p=0,008	p=0,000
Tipo de tratamento	p=1,000	p=4,54	-

Tabela X. Fatores preditivos com significância estatística neste estudo

Fatores Preditivos	Grupos	Valor de p
ARN do VHC às 4 semanas após o tratamento	Total da amostra	p=0,000
	Genótipo 1	p=0,013
	Genótipo 3	p=0,008
Experiência à terapêutica prévia	Genótipo 3	p=0,008

Tabela XI. Comparação dos dados com resultados de outras coortes “da vida real”

Parâmetros	Coorte CHP	Coortes “da vida real”
Idade média	57±10	Steinebrunner <i>et al.</i> 57±10
Sexo masculino	72%	Steinebrunner <i>et al.</i> 74%
Genótipo	1 – 79,6% 3 – 20,9% 4 – 7,7%	Steinebrunner <i>et al.</i> 1 – 64% 2 – 12% 3 – 20% 4 – 4%
Cirróticos	60,1%	Steinebrunner <i>et al.</i> 46%
		HCV-TARGET 38%
		Siederdisen <i>et al.</i> 78%
Experiência terapêutica prévia	58,7% (IP 15,5%)	Steinebrunner <i>et al.</i> 50% (IP 23%)
		HCV-TARGET 47% (IP 13%)
Parâmetros analíticos com p<0,05	AST, ALT, BT e albumina	Steinebrunner <i>et al.</i> BT
ARN do VHC basal, média, UI/mL	3,5x10E6	Steinebrunner <i>et al.</i> 3,23x10E6
Fatores preditivos p<0,05	RVS ₄ Experiência terapêutica prévia no G3	HCV-TARGET Trombocitopenia Cirrose TRIO-NETWORK Trombocitopenia Cirrose Sexo

G3 – Genótipo 3