

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

JERÔNIMO DE CONTO OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS DE ACOMPANHAMENTO DA TERAPIA ANTIVIRAL DA
HEPATITE C CRÔNICA POR MEIO DE FERRAMENTAS DE TELESSAÚDE
– ENSAIO CLÍNICO EM SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL**

Porto Alegre

2021

JERÔNIMO DE CONTO OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS DE ACOMPANHAMENTO DA TERAPIA ANTIVIRAL DA
HEPATITE C CRÔNICA POR MEIO DE FERRAMENTAS DE TELESSAÚDE
– ENSAIO CLÍNICO EM SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Doutor em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientador: Prof. Mário Reis Álvares-da-Silva

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

De Conto Oliveira, Jerônimo
Estratégias de acompanhamento da terapia antiviral da hepatite c crônica por meio de ferramentas de telessaúde - ensaio clínico em saúde pública no Brasil / Jerônimo De Conto Oliveira. -- 2021. 62 f.
Orientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Hepatite C. 2. Telemedicina. 3. Saúde Pública.
I. Reis Álvares-da-Silva, Mário, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha família, porto seguro para todas as horas e a base para eu seguir buscando me tornar um ser humano cada vez melhor.

À Laíssa, minha parceira de vida, que me escuta e é capaz de redirecionar o meu caminho e o dela para seguirmos em frente juntos.

Ao Thomas e ao Inácio, por me oportunizarem desfrutar da vida de uma maneira incrível e que antes deles eu desconhecia.

À minha mãe, por me estimular a sempre tentar unir dedicação e diversão nas minhas atividades, sejam elas quais forem.

Ao meu pai, por me mostrar o quanto é importante ter satisfação e prazer de forma equilibrada entre o trabalho e a vida como um todo.

À minha irmã, por sempre transmitir como liberdade e autonomia são essenciais na vida.

AGRADECIMENTOS

É verdadeiramente recompensador escrever essa sessão, mas é sobretudo maravilhoso reconhecer e poder de fato ser grato a um número considerável de pessoas que contribuíram direta e indiretamente para esse trabalho ser colocado em prática e ter chegado até aqui.

Ao Professor Mário Reis Álvares-da-Silva, pela imensa capacidade de capitanear ideias e agregar pessoas de diversas formas, sendo e movimentando pesquisa, ensino e assistência de forma intensa, eficaz e estimulante.

Ao Dimitris Rucks Varvaki Rados, com quem tenho uma história de amizade e parcerias profissionais diversas, pela gentileza, apoio e assertividade nas orientações, trouxe muito conteúdo e descomplicou com maestria alguns processos da minha pesquisa.

Ao Natan Katz, efetivado como professor ao longo da execução deste projeto, que é amigo desde a faculdade e já iluminou com perspicácia e inteligência parcerias no TelessaúdeRS, na secretaria municipal de Porto Alegre e agora nesta pesquisa, sempre com ousadia e responsabilidade.

Ao professor Marcelo Rodrigues Gonçalves, que junto comigo e com os três acima fez o planejamento e construção desse projeto e ofereceu suporte necessário para que ele fosse executado.

Ao Fernando Comunello Schacher, pela amizade de longa data e disposição de atender lado a lado comigo os pacientes nas visitas presenciais.

À Marisa Boff da Costa, que foi incansável no atendimento aos pacientes e destrinchou problemas da pesquisa antes mesmo de eu percebê-los.

Ao Maurício Godinho Kolling, por confiar nas minhas orientações para os atendimentos remotos mesmo em momentos em que a experimentação era plena e abraçar essa parte do projeto com tanta dedicação.

Ao Telessaúde, que mais que um projeto de pesquisa ou uma instituição, é uma interface de pessoas e ideias brilhantes com as quais tive a oportunidade de crescer pessoal e profissionalmente ao longo de mais de cinco anos e que foi berço deste trabalho aqui apresentado. Entre tantos nomes que contribuíram, impossível não destacar minhas admiração e gratidão por duas pessoas: a Elise Botteselle de Oliveira, pela destreza ímpar para guiar eu e tantas pessoas distintas para objetivos

comuns, e o Rudi Roman, por ser referência técnica sólida e oferecer a segurança que precisei para mim e para a pesquisa em diversos momentos.

Ao Miguel Pocharski e à Aline Vianna Pereira, bolsistas do TelessaúdeRS que foram excepcionais nas inclusões de pacientes e na interface com eles por meio dos canais de atendimento, e à Veronica Lucas de Oliveira Guattini, pela supervisão desses processos.

Ao Gláucio Mosimann Júnior e ao Ministério da Saúde, por custearem e confiarem a nós antivirais e a gestão de exames que, além de inserirem indiretamente no projeto um valor financeiro o qual não teríamos capacidade de alcançar de outra forma, foram peças chave para o estudo, elevando-o a um patamar superior ao planejado inicialmente.

À Zenaida Marion, pelo acesso ao sistema GAL, essencial para o acesso aos resultados do desfecho principal do ensaio clínico.

À Secretaria Municipal de Porto Alegre, por proporcionar os testes rápidos utilizados no atendimento dos pacientes.

Ao Hospital de Clínicas, por dispor de uma estrutura física e organizacional qualificados para a realização de pesquisa clínica.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, Rodrigo, Vilmar, Andrea e Heloísa, pelo carinho e paciência comigo e com os pacientes.

À Alice Beatriz Mombach Pinheiro Machado, pelo auxílio na interface com o laboratório do HCPA para realização das análises de biologia molecular.

Ao Henrique Cabral Scherer e à Paula Fernandes, bolsistas de Medicina da Faculdade de Medicina da UFRGS, que foram incessantes na busca dos pacientes para a realização das coletas de carga viral e finalização dos atendimentos a distância.

Ao Sistema Único de Saúde e aos seus pacientes, que mesmo enfrentando inúmeras carências, persistem na busca pela melhor saúde possível. E de forma especial, aos pacientes que participaram da pesquisa, por confiarem no nosso trabalho e por serem tão gratos por tão pouco.

Tem certos dias em que eu penso em minha gente
E sinto assim todo o meu peito se apertar

Gente Humilde, de Chico Buarque e Vinícius de Moraes

Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

Resumo	9
Abstract.....	11
Lista de Abreviaturas	13
Lista de Figuras e Tabelas	14
1 Introdução	15
2 Revisão Bibliográfica.....	16
2.1 Hepatite C.....	16
2.1.1 Virologia do HCV.....	16
2.1.2 Os avanços farmacológicos no tratamento antiviral	17
2.2 O problema de saúde pública	19
2.2.1 Macroeliminação da hepatite C: as experiências internacionais e os desafios existentes.....	20
2.2.2 A forma de tratamento convencional atual no Brasil	21
2.2.3 SUS, atenção primária à saúde e o acesso a consultas especializadas na rede pública	22
2.3 Telemedicina	23
2.3.1 Estudos clínicos prévios com uso de telemedicina no tratamento do HCV	24
2.3.2 O TelessaúdeRS-UFRGS.....	24
2.3.3 O Project ECHO	25
3 Justificativa	26
4 Questão de Pesquisa.....	27
5 Hipótese	28
6 Objetivos	29
7 Artigo Original em Inglês	30
Introduction	31
Methods.....	32
Results	37
Discussion	38
References	41
Figures and Tables	45
8 Conclusões	30
9 Considerações Finais e Perspectivas.....	51
10 Referências Bibliográficas	53
11 Anexos	59
11.1 Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	60
11.2 Anexo II – Autorização do ministério da saúde para realização dos exames de biologia molecular pelo fluxo do SUS.....	62

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tratamento do vírus da hepatite C (HCV) teve grande progresso nos últimos anos com os antivirais de ação direta (DAAs), proporcionando maior eficácia na eliminação do vírus com baixo índice de efeitos adversos. Essas características possibilitaram a instituição do acesso universal à terapia antiviral no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 2018. Apesar dos avanços, ainda há limitação no acesso ao tratamento, como distância geográfica entre pacientes e centros especializados e o desequilíbrio entre oferta e demanda de consultas especializadas no âmbito do SUS. Estratégias de telessaúde têm potencial de melhorar o acesso a cuidados em saúde e tratamentos especializados.

OBJETIVOS: Avaliar a eficácia e a aplicabilidade de uma estratégia de monitoramento mínimo e a distância do tratamento da hepatite C em pacientes oriundos da atenção primária do sistema público de saúde no Brasil.

MÉTODOS: pacientes com hepatite C crônica não cirróticos, encaminhados para consulta especializada em Porto Alegre, sem uso prévio de DAAs, foram selecionados para um protocolo simplificado de tratamento com visita única e monitoramento mínimo da terapia antiviral. O tratamento antiviral foi fornecido pelo Ministério da Saúde. A atividade presencial consistia em reunião com até 15 pacientes para orientações sobre a doença seguidas de avaliação clínica individual, coleta de exames e entrega do tratamento antiviral pangenotípico (sofosbuvir/velpatasvir) para uso por 12 semanas. Os pacientes foram acompanhados a distância, sem consultas ou ligações telefônicas programadas, porém dispo de canais de comunicação direta com a equipe do estudo durante o período de tratamento. Ao final do acompanhamento, foi realizada teleconsulta por chamada de vídeo no WhatsApp[®]. Foi coletada carga viral de forma descentralizada 12 semanas após o término do tratamento para avaliação da resposta virológica sustentada (RVS) e sua comparação aos dados históricos do tratamento da hepatite C com DAAs no país, com a hipótese de ser essa estratégia não inferior à taxa de RVS de 97% obtida na coorte histórica.

RESULTADOS: Foram incluídos 144 pacientes, com média de idade de 52 anos, 45,8% mulheres e 84,7% com escore APRI <1,0. Todos os incluídos iniciaram tratamento, 139 destes completaram a terapia antiviral, e 126 coletaram HCV RNA para avaliação de RVS12. Por intenção de tratar (ITT), RVS12 foi atingida em 125 pacientes (86,8%), abaixo do limite de não-inferioridade ($p < 0,001$). Dos 18 pacientes sem resultado de HCV RNA, houve dois óbitos não relacionados ao tratamento ou ao HCV, quatro tiveram perda de seguimento e doze não coletaram o exame até o

momento, com uma mediana de atraso de 12 meses. Na análise per protocol, a taxa de RVS foi de 99.2% (130/131 pacientes). Houve 83 eventos adversos, nenhum deles grave, seis dos quais necessitaram atendimento presencial.

CONCLUSÕES: A estratégia empregada obteve melhora da cascata de cuidado, com incremento de pacientes tratados e da RVS em uma população com acesso restrito a cuidados em saúde, porém com RVS12 inferior à da coorte histórica.

PALAVRAS-CHAVE: hepatite C; telemedicina; antivirais de ação direta

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatitis C virus (HCV) treatment have evolved significantly in recent years with direct-acting antivirals (DAAs), providing increased efficacy in virologic cure along with few and generally well-tolerated adverse effects. These characteristics permitted a national policy on universal access to antiviral therapy through Brazilian public health system since 2018. Nevertheless, patients still face barriers to reach HCV treatment, as such patients living in cities distant from major medical centers, lack of physician experienced in HCV treatment in the public healthcare system. Telehealth strategies are powerful tools to improve access to specialized health care.

OBJECTIVES: Assess the efficacy and applicability of a strategy of minimal monitoring of HCV antiviral therapy using telemedicine tools in patients from Brazilian primary health care system.

METHODS: non-cirrhotic, DAA-naïve, chronic hepatitis C patients referred to specialized care from Rio Grande do Sul state in Brazil were selected to a protocol of simplified treatment with unique face-to-face appointment and minimal monitoring of antiviral therapy. The Brazilian Ministry of Health funded this research by delivering all the antivirals to the study. The single visit consisted in a meeting with up to 15 patients comprising a HCV lecture followed by individual medical consultation, blood tests collection and delivery of pangenotypic antiviral medications (sofosbuvir/velpatasvir) for a 12-week therapy. Patients were then remotely monitored, without scheduled on-treatment appointments or phone calls, but having access to the study team throughout therapy period. By the end of follow-up, teleconsultation using WhatsApp® videocall was performed. HCV RNA was collected in a decentralized way at least 12 weeks after end of therapy for sustained virological response (SVR) rate assessment. This outcome was compared to the 97% SVR rate reached by historical cohort using DAAs in Brazil, with a non-inferiority limit of 5%.

RESULTS: we included 144 patients, with a mean age of 52, 45.8% were women and 84.7% had AST-to-platelets ratio index (APRI) < 1.0. All patients received at least one dose of sofosbuvir/velpatasvir and 139 completed antiviral therapy, and 126 had HCV RNA results for SVR evaluation. By intention-to-treat, RVS12 was achieved in 125 patients (86.8%), below the non-inferiority limit ($p < 0,001$). Eighteen patients didn't have HCV RNA results for SVR: one died from causes unrelated to HCV infection or study treatment, four were considered lost to follow-up and twelve didn't manage to collect blood sample for the test until this publication, with a median delay of 12 months. In per protocol analysis, SVR rate was 99.2% (130/131 patients). Eighty-three adverse

events were reported, six required a face-to-face healthcare appointment. No serious adverse events were registered.

CONCLUSIONS: this simplified strategy improved cascade of care of HCV patients, with a increased number of treated patients and SVR rate in a population with restricted access to health care, even though its efficacy was inferior to that of the historical cohort in terms of SVR rate.

KEYWORDS: hepatitis C; telehealth; direct-acting antivirals

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
APRI	AST-to-platelets ratio index
APS	Atenção Primária à Saúde
AST	Aspartato aminotransferase
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2
DAA	Antiviral de ação direta, na sigla em inglês
FIB-4	Fibrosis-4
GERCON	Sistema de Gerenciamento de Consultas de Porto Alegre
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Vírus da hepatite C
HCV RNA	Carga viral do HCV
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICD-10	Código Internacional de Doenças 10ª edição, na sigla em inglês
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NS	do inglês <i>non structural</i>
NS5A	Proteína não estrutural 5A
NS5B	Proteína não estrutural 5B
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde
PROCEMPA	Companhia de Processamento de Dados do Município de Porto Alegre
RNA	Ácido ribonucleico
RVS	Resposta virológica sustentada
SES-RS	Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSRS	TelessaúdeRS-UFRGS
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UDM	Unidade de Distribuição de Medicamentos
UNM	University of New Mexico

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

A) FIGURAS RELATIVAS À TESE

Figura 1 – Estrutura e organização do vírus da hepatite C.....	16
Figura 2 – Morbidade e mortalidade em pacientes com hepatite C crônica com e sem resposta virológica sustentada.....	17
Figura 3 – Cascata de cuidado de pacientes com hepatite C crônica.	19
Figura 1 – Prevalência e taxas de diagnóstico e de tratamento da hepatite C crônica.	20

B) FIGURAS E TABELAS RELATIVAS AO ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Figure 1 – Steps of study procedures.....	45
Figure 2 – Flowchart of study patients.....	46
Table 1 – Demographic and baseline characteristics of enrolled patients.....	47
Table 2 – Socioeconomic characteristics of study participants.....	48
Figure 3 – Intention-to-treat comparison between study sample and historical cohort.....	49

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma infecção que pode levar a cirrose e insuficiência hepática[1], na quase totalidade dos casos, só é reconhecida na sua fase crônica e frequentemente já em fase avançada, uma vez que é capaz de promover lesão hepática de forma assintomática ao longo de vários anos[2-4], sendo uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular mundialmente, inclusive no Brasil [5,6]. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é curável e a cascata de eventos pode ser interrompida em definitivo com um tratamento finito[7]. Entretanto, ao longo de mais de duas décadas, o tratamento baseou-se em medicamentos de uso complexo, com eficácia limitada e efeitos adversos significativos, características que justificaram, ao menos parcialmente, seu uso ter sido praticamente restrito às formas avançadas da infecção[8].

Nos últimos anos, o surgimento e disponibilização de antivirais de ação direta (DAA) tornou a terapia antiviral simples, altamente eficaz e com efeitos adversos leves e bem tolerados[4,8,9]. A partir disso, diversas estratégias de tratamento surgiram ao redor do globo, visando inclusive a erradicação da doença a nível mundial pela Organização Mundial de Saúde (OMS)[10].

Entretanto, há diversos obstáculos no enfrentamento da infecção[11]. No que tange a saúde pública, há carência de profissionais especializados ou capacitados para o tratamento da hepatite C. Por sua vez, os portadores dessa infecção frequentemente não realizam os exames pertinentes para seu diagnóstico e estadiamento, e mesmo quando o fazem encontram dificuldades para ter acesso à terapia antiviral[11,12]. Diante desse cenário, diversas estratégias de tratamento antiviral surgiram ao longo dos últimos anos[10,13], e estudos clínicos como o aqui apresentado podem ser úteis para testar as suas aplicabilidade e eficácia, podendo contribuir para os objetivos de micro e macroeliminação do HCV.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HEPATITE C

Infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um relevante problema de saúde mundial, com um número estimado de 71 milhões de pessoas cronicamente infectadas [14], sendo uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular [5,6]. No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS) calcularam a prevalência populacional de anticorpos anti-HCV em 0,53%, com um total estimado de 632.000 pessoas com viremia detectável [15].

2.1.1 Virologia do HCV

O HCV é um vírus da família Flaviviridae com seu genoma codificado por RNA. Desde a sua identificação como principal causa da anteriormente chamada “hepatite não-A não-B” em 1989[16], houve grande progresso no conhecimento científico do HCV, com detalhamento de suas estrutura e biologia. O HCV é constituído de um envelope externo composto por glicoproteínas E1 e E2 e de um capsídeo interno, formado pela proteína C, que protege o seu genoma. A Figura 1 ilustra essa composição. A fita de RNA desse vírus codifica essas proteínas estruturais (C, E1 e E2) em uma de suas extremidades. Na outra extremidade do RNA, estão localizados os códigos das proteínas não estruturais (chamadas NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a e NS5b). Destacam-se em função as proteínas NS3, que age como protease e envolve-se nos processos de fragmentação proteica, que permite a replicação viral; a NS5a, que atua como polimerase, executando diretamente a formação de novas cópias do vírus; e a NS5b, também envolvida na replicação do genoma[17,18].

A infecção aguda por HCV usualmente é assintomática e evolui para a forma crônica em cerca de 80% dos casos sendo que cerca de 20% destes evolui para cirrose após 20 anos[1,4,19] Pacientes portadores de cirrose podem evoluir para carcinoma hepatocelular (1-3% ao ano)[20,21], cirrose descompensada e óbito.

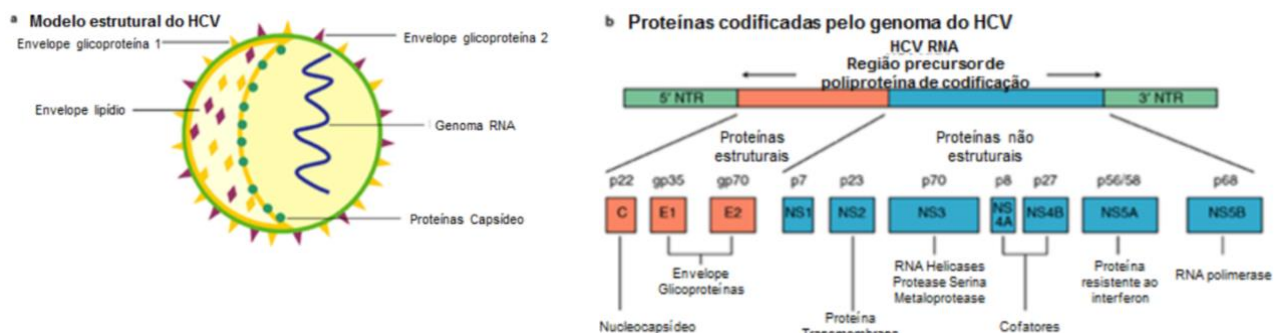


Figura 2 - Estrutura e organização do HCV. Adaptado de Anzola et al. [18]

Estudos de seguimento de longo prazo evidenciam menores mortalidade, incidência de carcinoma hepatocelular e falência hepática nos pacientes que erradicaram HCV[22], conforme demonstrado na Figura 2. Dessa maneira, embora a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) seja desfecho substituto, ele passa a ser de grande magnitude frente à alteração expressiva que a eliminação do HCV imprime na história natural da doença, sendo utilizada como desfecho primário nos ensaios clínicos de tratamento do HCV[23-25].

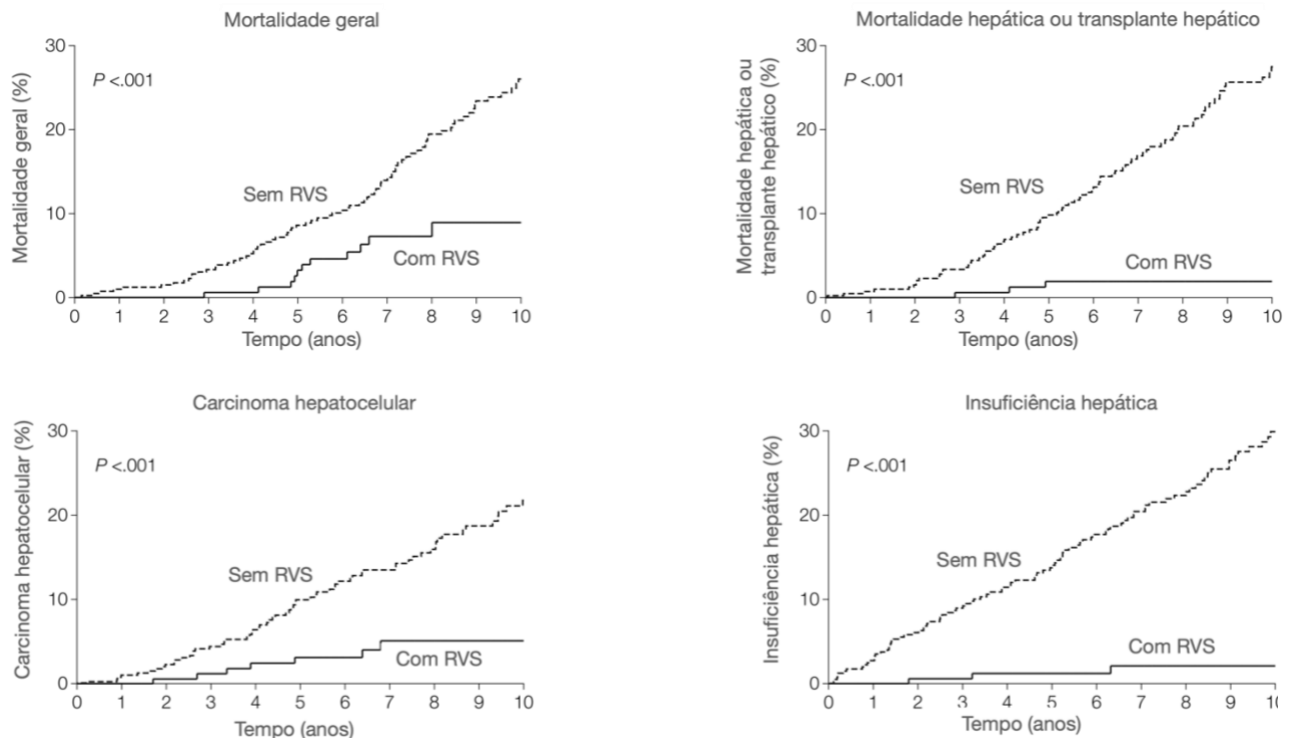


Figura 2 - morbidade e mortalidade em pacientes com hepatite C crônica com e sem RVS. Adaptado de van der Meer et al. [22]

2.1.2 Os avanços farmacológicos no tratamento antiviral

A partir do conhecimento da biologia do HCV, o tratamento dessa infecção foi revolucionado na última década pelos antivirais de ação direta (DAAs), que suplantaram os esquemas baseados em interferon. Anteriormente, com o uso exclusivo de interferon e ribavirina (que possuem efeito terapêutico indireto sobre o HCV), o tratamento implicava em aplicações subcutâneas de interferon ou interferon peguilado, duração prolongada (de 16 a até 72 semanas), efeitos adversos significativos, e atingia taxas de cura de 35-45% para genótipo 1 e 65-80% para genótipos 2 e 3[26]. Essas taxas históricas foram utilizadas para comparação nos ensaios clínicos de novos antivirais.

Os DAAs agem em proteínas não estruturais do HCV e agem com maior eficácia na interrupção da replicação viral. Os primeiros DAAs de uso clínico amplo foram os inibidores de protease boceprevir e telaprevir, de espectro restrito contra o genótipo 1, que geraram ganho em eficácia, mas com maior complexidade posológica e aumento da taxa de complicações relacionados ao tratamento, ainda associado ao interferon peguilado e ribavirina.

Posteriormente surgiram os DAAs de segunda e terceira onda, que em seus estudos de registro atingiram mais de 90% de eficácia para todos os genótipos [23-25]. Esses novos antivirais aliam alta eficácia a segurança, baixo índice de efeitos adversos e facilidade posológica [8,27,28]. À semelhança dos antirretrovirais contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), esquemas com uso simultâneo de DAAs com diferentes alvos terapêuticos sobre o HCV aumentam a eficácia da terapia em relação ao uso de um antiviral em monoterapia[27,28] e se estabeleceram como o tratamento padrão para essa infecção internacionalmente e também no Brasil [4,27,28].

Sofosbuvir é um análogo de nucleotídeo inibidor da proteína NS5b do HCV, com potente ação antiviral, pangenotípico, com alta barreira contra mutações[29,30], sendo medicamento chave de diversos esquemas terapêuticos[23-25]. Não é metabolizado pelo citocromo P450, o que contribui para que possua poucas interações medicamentosas[29,31], ainda que algumas delas sejam significativas[31]. Velpatasvir, também um análogo de nucleotídeo, atua como inibidor da proteína NS5a do HCV, impedindo a replicação viral e também apresenta características farmacológicas que favorece poucas interações significativas com outras drogas[31].

A associação de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) forma esquema com alta potência antiviral, atua contra todos os genótipos do HCV[25,32] e possui apresentação farmacêutica que unifica os dois medicamentos em comprimido único para uso em dose fixa diária[33]. A apresentação coformulada desses DAAs é disponibilizada no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e foi fornecida ao nosso estudo pelo MS do país[4].

Outros antivirais também fazem parte do arsenal terapêutico contra a hepatite C. Entretanto, em sua maior parte possuem alguma restrição de uso por carência de ação pangenotípica (p. ex: ledipasvir), contraindicação em alguns subgrupos (p. ex: glecaprevir/pibrentasvir em cirróticos descompensados) ou ainda custo ou complexidade maior [4,26,27].

2.2 O PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A combinação de DAAs tornou a cura possível em virtualmente todos os pacientes, sendo que este avanço permitiu à Organização Mundial de Saúde traçar como objetivo mundial a eliminação da hepatite C até 2030 [10].

Entretanto, apesar do progresso farmacológico, ainda há dificuldades que tornam essa meta distante. A literatura internacional demonstra que até 73% dos portadores de HCV não completam a cascata de cuidado até o tratamento e a cura [12]. A Figura 3 ilustra essa sequência, em que apenas parte das pessoas vivendo com hepatite C é diagnosticada; desses apenas uma parcela realiza exames de biologia molecular para confirmar a infecção e seu genótipo e nem todos recebem ou completam tratamento antiviral.

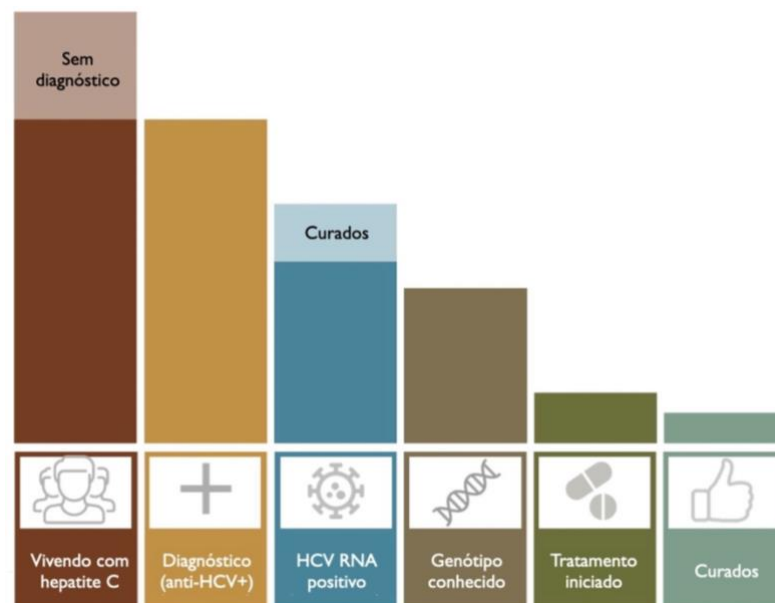


Figura 3 - Cascata de cuidado de pacientes com hepatite C crônica. Adaptado de Janjua et al [12].

Em 2018, o MS universalizou o acesso ao tratamento para hepatite C ao incluir pacientes com todos os graus de fibrose hepática [4]. Apesar dessa universalização, ainda há limitação no acesso ao tratamento por diversos motivos: distância geográfica entre pacientes e centros especializados, carência de profissionais não especializados experientes ou treinados no tratamento da hepatite C, além da alta prevalência de HCV em populações de risco como usuários de drogas e encarcerados [11,34]. No Brasil, há ainda o desequilíbrio entre oferta e demanda de consultas especializadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)[35,36]. Estratégias de telessaúde têm

potencial de qualificar a atenção básica e melhorar o acesso a cuidados em saúde e tratamentos especializados[35-37].

2.2.1 Macroeliminação da hepatite C: as experiências internacionais e os desafios existentes

Conforme dados publicados em 2014, a grande maioria dos países pesquisados diagnosticava casos de hepatite C de forma insuficiente [38], conforme representado na Figura 4. Portanto, é essencial um maior reconhecimento da doença, com adequados programas de rastreamento e confirmação diagnóstica dos pacientes positivos para anticorpos anti-HCV.

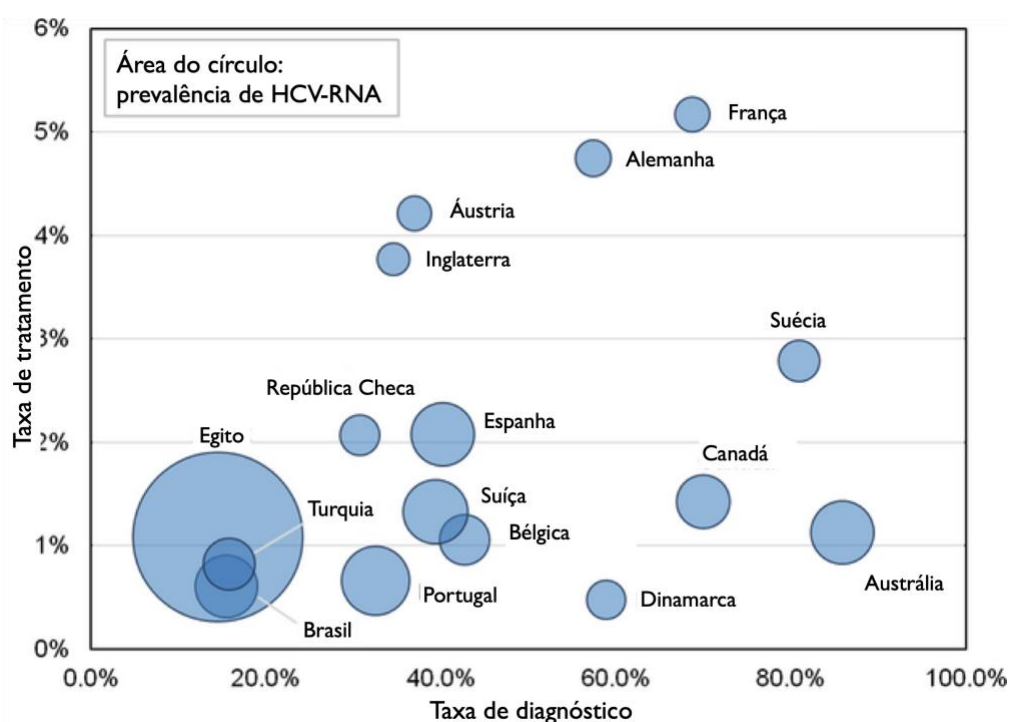


Figura 4 - Prevalência e taxas de diagnóstico e de tratamento da hepatite C crônica. Adaptado de Dore et al. [38]

A dependência de expertise no tratamento antiviral gera dificuldades para os pacientes completarem a cascata de cuidado. Em pesquisa com mil médicos generalistas australianos publicada em 2017, os 19% respondedores tiveram 74% de correção sobre a confirmação diagnóstica da infecção ser baseada na detecção de carga viral do HCV (HCV RNA). Enquanto 53% desses médicos afirmavam ter interesse em prescrever tratamento antiviral para HCV, 72% seguiram encaminhando todos os pacientes. A conclusão dos autores foi de que educação, acesso a elastografia e diretrizes claras para consultas eram necessárias para transformar o interesse em aumento da realização de tratamento pelos generalistas [39].

Em consonância com o objetivo da OMS, estratégias nacionais de macroeliminação do HCV foram implementadas em alguns locais com sucesso, sendo exemplos atuais Egito[40], Geórgia[41] e Islândia[42]. Usando estratégias adaptadas às suas distintas características demográficas e econômicas e à prevalência e ao perfil de pacientes com hepatite C, esses países vem incrementando as suas taxas de cura, tornando factível a erradicação do HCV nessas regiões. Campanhas de alerta populacional, programas de rastreamento em massa, conhecimento e atuação dos agentes de saúde sobre populações de maior risco com estratégias de microeliminação nessas, redução de custos e facilitação de acesso a testes diagnósticos, subsídio governamental para o tratamento antiviral e vinculação dos pacientes a uma cascata de cuidados são algumas das ferramentas utilizadas [11,40-42].

Desde o início do ano de 2020, a pandemia de SARS-CoV-2 afetou todas as áreas da sociedade mundialmente, tendo forte impacto no acesso à saúde, com necessidade de reorganização intensa da rede assistencial. Observou-se aumento da dificuldade de acesso a atendimentos especializados, com conseqüente atraso no diagnóstico e tratamento de uma série de condições de doenças, incluindo hepatopatias[43]. Esse tensionamento sobre os sistemas de saúde, por outro lado, gerou novas demandas de simplificação de acesso a consultas e tratamentos, com possíveis impactos positivos em desburocratização, ampliação das formas de atendimento em saúde e simplificação de acesso a determinados tratamentos[44,45].

2.2.2 A forma de tratamento convencional atual no Brasil

No Brasil, o tratamento da hepatite C é usualmente realizado por médicos especialistas, por vezes em centros terciários, cabendo à Atenção Primária à Saúde (APS) diagnosticar e encaminhar pacientes à atenção especializada, sem papel definido no manejo efetivo dos pacientes diagnosticados com HCV. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS orienta que o papel da APS é de “identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado”[4]. Ainda conforme o PCDT, à atenção especializada (AE) fica reservada a realização de “exames complementares para avaliação clínica do paciente pré-tratamento”, a execução do tratamento em si e a “solicitação de carga viral 24 semanas após o término do tratamento”[4].

Historicamente e até novembro de 2021, o tratamento antiviral teve disponibilização pelo SUS por meio de processo administrativo vinculado ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), com necessidade de encaminhamento por meio das secretarias de saúde ou farmácias especializadas de Laudo de Medicamento Especial (LME), receita, laudo descrevendo a

indicação do tratamento antiviral, documentos pessoais e exames comprobatórios da infecção já feitos pelo paciente [4]. Após o início desse processo, há um intervalo que pode chegar a meses até o paciente ter sua medicação dispensada para uso. Em alguns casos, o paciente ainda é orientado a realizar nova consulta médica para iniciar o tratamento, especialmente quando do uso de medicações de maior potencial de efeitos adversos (p. ex: ribavirina).

No final do ano de 2021, momento em que essa tese é escrita, o MS implementou a transferência dos medicamentos que combatem as hepatites virais para o Componente Estratégico da Atenção Farmacêutica (CESAF)[46] igualando a forma de fornecimento desses fármacos ao que já ocorre com os tuberculostáticos e antirretrovirais: com logística descentralizada, pacientes recebem a medicação imediatamente em uma em diversas Unidades de Distribuição de Medicamentos (UDMs) ao apresentar formulário próprio de prescrição desses tratamentos. Essa estratégia tem grande potencial de ampliar a capacidade de tratamento da hepatite C no Brasil e pode ser peça chave para que o país consiga eliminar essa infecção, repetindo uma estratégia de sucesso já estabelecida nacionalmente no controle da tuberculose e do HIV.

2.2.3 SUS, atenção primária à saúde e o acesso a consultas especializadas na rede pública

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem abrangência nacional, possui os princípios de universalização, integralidade e equidade e uma estratégia de saúde baseada na atenção primária[47]. Entretanto, após mais de 30 anos de sua criação, o SUS apresenta grande heterogeneidade na sua qualidade assistencial, rede assistencial fragmentada e uma APS que demonstra dificuldades em resolver condições de saúde sensíveis à sua atuação[48,49].

Em diversos sistemas de saúde, a demanda por cuidados especializados é crescente mundialmente, causada, entre outros, pelo avanço no conhecimento médico, envelhecimento populacional, aumento das doenças crônicas[50,51]. Nesse contexto, o Brasil testemunha atualmente um elevado número de encaminhamentos ambulatoriais provenientes da atenção primária e longas listas de espera para atendimento em algumas especialidades médicas[35,52], pressionando os sistemas de regulação para que sejam capazes de identificar e priorizar situações de maior gravidade.

2.3 TELEMEDICINA

Telemedicina, cujo significado literal é “medicina a distância”, pode ser definida como o uso das tecnologias de informação e comunicação na saúde, viabilizando a oferta de serviços ligados aos cuidados com a saúde [53]. A OMS apresenta uma definição mais ampla: “a prestação de serviços de cuidado à saúde, onde a distância é um fator crítico, por todos os profissionais de saúde usando tecnologias de informação e comunicação” [54]. A OMS aponta que algumas definições diferenciam telemedicina de telessaúde, sendo a primeira restrita à aplicação por médicos, enquanto a última por profissionais de saúde em geral[54]. Nota-se variação no uso preferencial de um ou outro termo conforme o idioma, porém telemedicina e telessaúde podem ser considerados sinônimos ou usados de forma intercambiável [54].

Outros termos têm uso menos amplo, mas também fazem parte do vocabulário do tema e foram definidos oficialmente no Brasil pela Portaria GM/MS 2.546/112 [55]:

- Teleconsultoria: consulta registrada e realizada entre trabalhadores, profissionais e gestores da área de saúde, por meio de instrumentos de telecomunicação bidirecional, com o fim de esclarecer dúvidas sobre procedimentos clínicos, ações de saúde e questões relativas ao processo de trabalho;
- Telediagnóstico: oferta autônoma que utiliza as tecnologias de informação e comunicação de modo a embasar o diagnóstico através de distâncias geográficas e temporais.

O uso da telemedicina vem aumentando ao longo dos anos[36,52], com explosão da sua demanda desde o ano de 2020, catalisada especialmente pelas restrições de distanciamento social impostas pela pandemia de COVID-19 [56,57]. No Brasil, em abril de 2020 a teleconsulta teve sua regulamentação e uso autorizado para assistência médica durante a situação de pandemia [58], ainda que o termo “teleconsulta” não tenha sido especificado na referida lei. Em 2018, o Conselho Federal de Medicina emitiu resolução sobre a telemedicina e definiu a teleconsulta como “consulta médica remota, mediada por tecnologias, com médico e paciente localizados em diferentes espaços geográficos” [59]. No entanto, essa publicação foi revogada após intensa polêmica nacional [59,60]. Posto que essa regulamentação seja alvo de debate nacional e internacionalmente [61], o número de atendimentos remotos em alguns locais dos Estados Unidos já superava os presenciais [52-62].

2.3.1 Estudos clínicos prévios com uso de telemedicina no tratamento do HCV

Estudos prévios [39, 63-66] já demonstraram o papel que a telessaúde e a atenção primária têm de facilitar o acesso ao tratamento da hepatite C. Por outro lado, alguns também constataram resistência de boa parte dos médicos generalistas a iniciar ou mesmo manter o tratamento [67], além de contarem com número pequeno de participantes ou não serem randomizados [65]. Até o momento da elaboração desse projeto, não havia nenhum estudo prospectivo em nosso meio analisando as taxas de RVS obtidas com o tratamento tradicional presencial da doença com aquelas do tratamento monitorado a distância através de ferramentas de telessaúde.

Estudos de vida real demonstraram 97% de erradicação do HCV com uso de DAAs [68], inclusive no Brasil [69] e semelhante em pacientes transplantados hepáticos [70], situações cuja complexidade de tratamento é maior. A forma convencional de tratamento da hepatite C no Brasil, e que é a mesma utilizada nesses estudos de vida real, é baseada em consultas presenciais em atenção especializada com infectologistas ou gastroenterologistas, usualmente em centros de atenção terciária.

2.3.2 O TelessaúdeRS-UFRGS

O Núcleo de Telessaúde do Rio Grande do Sul TelessaúdeRS-UFRGS (TSRS), um projeto de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) vinculado ao Programa Telessaúde Brasil Redes, iniciou suas atividades em 2007 tendo por objetivo qualificar o atendimento na Atenção Primária à Saúde (APS) no âmbito do SUS por meio de atividades como teleconsultoria, telediagnóstico e tele-educação. O TSRS está oficialmente registrado no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) do Brasil e recebe apoio e recursos do MS e da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS)[48].

O TSRS oferece teleconsultorias para médicos e enfermeiros vinculados a APS em todo o Brasil e pode ocorrer de duas formas[71]:

- Assíncrona: por meio do envio de pergunta escrita via plataforma online (<https://plataformatelessaude.ufrgs.br/>) dos núcleos de telessaúde estaduais ou regionais, que tem o prazo de até 72 horas para realizar a resposta;
- Síncrona (em tempo real): por telefone gratuito (0800 644 6543), que conecta os profissionais de saúde de todo o país com teleconsultores do TSRS.

O TSRS possui sede física onde atuam os teleconsultores, os quais ficam disponíveis para atendimento das ligações de segunda a sexta-feira das 08h00min às 20h. Há profissionais de diversas especialidades médicas, entre elas Gastroenterologia, Infectologia, Medicina de Família e Comunidade, Medicina Interna, Dermatologia, Hematologia, Psiquiatria.

O TSRS atua e oferece suporte à regulação dos encaminhamentos do interior do Estado do Rio Grande do Sul para consultas especializadas em Porto Alegre. Essa regulação é embasada em protocolos de encaminhamentos [72] e realizada junto à Secretaria de Saúde e seus órgãos e sistemas de regulação, com estratégia e resultados já publicados [35,48].

2.3.3 O Project ECHO

Internacionalmente, o Project ECHO[®] (<https://echo.unm.edu>) é um exemplo de sucesso no uso da telessaúde. Liderado pelo Prof. Sanjeev Arora, da *University of New Mexico* (UNM), o projeto publicou em 2011 importante estudo atestando seu sucesso no tratamento do HCV na atenção primária nos Estados Unidos da América [73]. Essa estratégia já foi validada e replicada em vinte e quatro países, incluindo a Índia e o Uruguai[74].

O Project ECHO HCPA

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é o único centro brasileiro licenciado pela UNM para o Project ECHO[®] em doenças hepáticas, contando com colaboradores efetivos em todas as regiões do país. Atualmente as atividades desenvolvem-se em três reuniões mensais com duração de 60 minutos cada para discussões teóricas e, principalmente, de casos clínicos.

3 JUSTIFICATIVA

O tratamento farmacológico da hepatite C teve evolução significativa nos últimos anos com o advento de medicações altamente eficazes, que associam também posologia e tolerância favoráveis e permitem objetivar uma erradicação do vírus a nível mundial. No entanto, ainda há dificuldades à sua realização para boa parte dos pacientes, sendo que no Brasil isso se dá especialmente no acesso aos medicamentos e a consultas especializadas. Ações de simplificação do acesso à terapia antiviral e do monitoramento do paciente durante este tratamento podem facilitar o combate à hepatite C no Brasil e contribuir para planejamento e ampliação de ações e políticas públicas de descentralização do tratamento dessa infecção.

Portanto, as barreiras atuais para a cura da hepatite C já identificadas, o potencial benefício de estratégias de simplificação de acesso e acompanhamento da terapia antiviral, a ausência de evidências da eficácia e aplicabilidade dessas no SUS justificam este ensaio clínico, que pode contribuir para que ações de facilitação do tratamento do HCV sejam colocadas em prática no nosso país.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

O tratamento da hepatite C com monitorização mínima e uso de ferramentas de telessaúde pode ser bem-sucedido no sistema público de saúde no Brasil?

5 HIPÓTESE

A taxa de RVS com um protocolo simplificado de avaliação, dispensação e monitoramento do tratamento antiviral da hepatite C com uso de ferramentas de telemedicina é não inferior à da coorte histórica tratada com antivirais de ação direta de forma convencional.

6 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar o sucesso da aplicação de uma estratégia de monitoramento mínimo e a distância no tratamento da hepatite C nas taxas de RVS em pacientes oriundos da atenção primária do sistema público de saúde no Brasil.

Objetivos Específicos

- Aplicar estratégias de telessaúde no tratamento integral da hepatite C crônica em pacientes vinculados à atenção primária no Estado do Rio Grande do Sul;
- Avaliar as taxas de RVS obtidas no tratamento da hepatite C com agentes antivirais diretos através da estratégia de telessaúde;
- Comparar as taxas de RVS obtidas no tratamento da hepatite C através da estratégia de telessaúde com dados históricos do tratamento da hepatite C com agentes antivirais diretos no país;
- Avaliar qualitativamente a satisfação, conforto, confiança e adesão dos pacientes ao tratamento antiviral da estratégia em estudo;
- Estimar o envolvimento dos médicos em atenção básica à saúde em atividades de educação médica a distância através do Project ECHO[®] HCPA.

7 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

TeleHCV: minimal passive remote monitoring is sufficient to achieve high SVR with a sofosbuvir-velpatasvir regimen in a single-visit protocol

Jerônimo De Conto Oliveira^{a,b,c,d}, Fernando Comunello Schacher^a, Marisa Boff da Costa^a, Maurício Godinho Kolling^c, Raquel Boff da Costa^a, Henrique Scherer^c, Paula Fernandes^c, Natan Katz^{c,e}, Marcelo Rodrigues Gonçalves^{c,e}, Dimitris Varvaki Rados^{c,e}, Mário Reis Álvares-da-Silva^{a,b,d,e,f}.

^a Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b GI/Liver Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Núcleo de Telessaúde Técnico Científico do Rio Grande do Sul (TelessaúdeRS-UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^d Project ECHO Liver Diseases Clinic, HCPA, Porto Alegre, Brazil

^e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, School of Medicine, Porto Alegre, Brazil

^f World Gastroenterology Organisation Porto Alegre Training Center, Porto Alegre, Brazil

SUMMARY

Background & Aims

Chronic hepatitis C virus (HCV) treatment has evolved significantly in recent years with direct-acting antivirals (DAAs), but countries still face barriers during HCV eradication. The traditional cascade of care includes a number of steps, including pretreatment genotype testing and regular follow up.

Methods

Non-cirrhotic, DAA-naïve, chronic hepatitis C patients referred to specialized care were selected to a simplified treatment protocol with unique face-to-face appointment and minimal monitoring of antiviral therapy. The single visit consisted in a meeting comprising a HCV lecture followed by individual medical consultation, blood tests and delivery of sofosbuvir-velpatasvir for a 12-week therapy. Patients were then remotely monitored without scheduled on-treatment appointments or phone calls. After treatment, teleconsultation using videocall was performed. Primary outcome was sustained virological response at least 12 weeks after end of therapy (SVR) assessed by HCV RNA collected at the patients' region of residency. ClinicalTrials.gov number NCT04039698.

Results

We included 144 patients, of which 54.2% were male, and mean age was 52 years. APRI score < 1.0 was present in 84.7% of patients. All patients received at least one dose of sofosbuvir-velpatasvir, 139 completed antiviral therapy, and 131 had SVR evaluation. In intention-to-treat analysis, SVR rate was 90.3% (95% CI 84.2-94.6%). Eighty-three adverse events were reported, with six face-to-face healthcare appointment needed.

Conclusion

This simplified strategy improved cascade of care of HCV and achieved a high SVR rate in a population with restricted access to health care. Telehealth tools and a minimal monitoring strategy may be useful components of public health policies in HCV eradication programmes.

Funding

Brazilian Ministry of Health, Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) is a major public health issue, with 71 million people estimated to be chronically infected globally¹, being one of the leading causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In the last decade, its treatment has been revolutionized by the high-efficacious and well-tolerated direct-acting antivirals (DAAs)², enabling cure in almost every patient. This simple and efficient therapy gave rise to the World Health Organization (WHO) goal of a global elimination of HCV by 2030³. Currently, barely twelve countries are on the route to HCV elimination^{4,5}, stressing that we still need to overcome barriers to achieve this objective, especially outside high-income countries^{6,7}.

Internationally, up to 73% of patients do not complete all the steps of the cascade of care towards treatment and cure⁸, indicating we must simplify the access to DAAs. By March 2018, the Brazilian Ministry of Health defined all patients with HCV to be able to receive DAAs from the public health system⁹. Despite this policy, patients still face several obstacles before getting the treatment: lack of enough HCV experienced physicians in the public healthcare system, socioeconomic vulnerability, distance from major medical centers, as well as bureaucratic difficulties.

A considerable amount of HCV macro and micro-elimination strategies have been created around the world^{10,11}, and previous studies have shown that telehealth can be used with high efficacy to treat HCV patients in several settings^{12,13}. Telemedicine tools are powerful to connect patients to specialized care¹⁴ and have expanded its boundaries exponentially after the COVID-19 pandemic¹⁵. Currently, it appears established in health care^{16,17}. Brazil, which has an estimated 0.7% prevalence of chronic hepatitis C⁹, is a middle-income, continental-sized country. As such, telemonitoring, teleconsulting and other telehealth applications may provide great impact to improve access and effectivity of HCV treatment. We developed a single arm clinical trial to evaluate if a simplified treatment protocol leads to virological response rates similar to historical ones in patients with HCV infection in the Brazilian public health system.

METHODS

Study design and participants

This report follows CONSORT Statement^{18,19}. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT04039698, and at Brazilian Platform of clinical studies, number CAAE 91278418200005327, where its full protocol is available for consulting. This is an open label, single-center, single-arm clinical trial, joining an academic university hospital (Hospital de Clínicas of Porto Alegre) with a telehealth research program (TelessaudeRS-UFRGS). Selected patients could live in any of the 497 cities of Rio Grande do Sul, the southernmost Brazilian state.

We screened patients in the waiting lists for specialized consultation with a gastroenterologist or infectious disease physician in the official Rio Grande do Sul state's platform for ambulatory referrals (GERCON; <https://gercon.procempa.com.br>). In this web-based platform, physicians input patients' clinical and administrative data. The International Classification of Diseases (ICD-10) codes for chronic hepatitis C (B18.2) and acute hepatitis C (B17.1) were used as filters to identify potential subjects to the study.

The eligibility criteria were: (1) at least 18 years of age, and (2) chronic HCV confirmed viremia. Exclusion criteria were high suspicion or confirmed diagnosis of cirrhosis, defined by (1) liver stiffness ≥ 12.5 kPa on transient elastography, (2) METAVIR score of F4 in liver biopsy, (3) clinical, ultrasound or endoscopic evidence of cirrhosis or portal hypertension, (4) platelets $< 150.000/\text{mL}$, and (5) AST-to-platelets ratio index (APRI) ≥ 2.0 or FIB-4 score > 3.25 . Patients without sufficient information on fibrosis, experienced to DAAs, pregnant or breastfeeding, with glomerular filtration rate of less than $30\text{mL}/\text{min}$, previous solid organ transplantation or with major drug-drug interactions with sofosbuvir-velpatasvir were also excluded. Patients with severe comorbidities were additionally excluded, as treatment without extra clinical visits was considered risky by the investigators.

The protocol was approved by the institutional and national ethics committees. All patients provided written informed consent.

Study Procedures

Patients meeting the inclusion criteria were contacted by phone, in which they were invited to the study and received explanations on the research procedures. After initial verbal consent, we verified personal information, and collected data on mobile phone network and internet access. Finally, we scheduled an in-person visit at the Clinical Research Center of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. If not previously available on GERCON platform, patients were asked to send HCV-related test results to the research team on instant messaging application (WhatsApp®) prior to the

visit. All patients were also asked to bring recent blood test results to the visit. This application was also used during the SARS-CoV-2 pandemic period to screen for symptoms of COVID-19 on the day before the visit.

Figure 1 illustrates the steps of study events. In the day of the meeting patients spent up to four hours in a fast-track evaluation protocol which consisted in a group activity, medical and pharmacist consultation, collection of blood tests and delivering of antivirals.

Patients initially joined a group activity in a small conference room with up to 13 patients (limited to 6 persons during COVID-19 pandemic), comprising a 5-minute educational at distance HCV lecture through Project ECHO™ platform (Project ECHO Liver Diseases Clinic, HCPA, Porto Alegre, Brazil), followed by detailed explanations on the study protocol and a questions and answers session to solve common patient's worries.

After giving a signed informed consent privately, patients had a focused medical consultation, in which HCV status, comorbidities, medications and previous laboratory tests were analyzed, and inclusion and exclusion criteria were reviewed. To those included was prescribed a daily co-formulated tablet of sofosbuvir 400mg and velpatasvir 100mg for 12 weeks, and given a requisition form to collect HCV RNA 12 weeks after the end of the treatment in their local laboratory. Potential drug-drug interactions were checked through University of Liverpool website²⁰, and adjustments of prescriptions were made if necessary. Immediately after the visit, a small set of blood tests (complete blood count, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and creatinine) were collected from all patients. In line with HCV Brazilian guidelines, HCV RNA was collected in patients without this test in the previous 12 months⁹. HCV RNA concentrations were quantified using the Abbott Real Time HCV test (Abbott, Chicago, IL, USA; lower limit of quantification 12 IU/mL).

Pharmacist individual consults were then performed, in which patients received orientation on administration of the tablets and the three packages of antiviral with 28 tablets each were dispensed, covering the full 12-week course of treatment. Patients were asked to start treatment, taking the first tablet of antivirals in front of the pharmacist. From this point, the remaining study procedures were performed by distance: telemonitoring of adverse events, the collection of HCV RNA after 12 weeks of the end of antiviral treatment and a final telehealth appointment by a video call.

During treatment period, there were no additional visits or programmed contact. Patients received orientations on the telemedicine procedures and details about the teleconsultation to be scheduled after the end of antiviral treatment. The primary care physicians also had access to a toll-free number to telephone consultations with specialists and generalists of TelessaúdeRS²¹. A written document was delivered to patients with information on antiviral treatment and its key dates (i.e. when treatment was expected to be finished and when to collect HCV RNA for SVR assessment) and how physicians could access to TelessaúdeRS teleconsultation and/or Project ECHOTM sessions. We encouraged patient to show it to their primary care physician or primary care nurse. Besides, we indicated that patients should search for local and presential evaluation whenever necessary, reinforcing that the research team was able to perform orientations and consultations by distance.

For telemonitoring purposes, all patients were instructed to contact the research team during treatment when needed using mobile phone instant text messages or phone calls, available from 8am to 17:30pm at a mobile phone number. When needed, a phone or video call could be scheduled or performed instantly at the discretion of the physician responsible for that evaluation.

A text message was sent to each patient at the end of the treatment period to schedule a final video call teleconsultation and remind of the necessity to collect a new HCV RNA after a 12-week interval.

HCV RNA was collected in the city or region of each patient's residency, and all patients were asked to send his or her test result to the research team when available. The research physician also had access to the Brazilian official system GAL (<https://gal.riograndedosul.sus.gov.br>) in which molecular biology test results are reported.

Outcomes

The primary outcome was sustained virological response (SVR) at least 12 weeks after the end of the treatment, evidenced by HCV RNA concentration below the limit of detection. Intention-to-treat and per-protocol SVR were analyzed. We performed a non-inferiority comparison with the 97% SVR rate achieved by conventional face-to-face treatment in national and international real-life studies²²⁻²⁴.

Patient satisfaction with the protocol measured by Net Promoter Score (NPS). The incidence of adverse events (AE), serious adverse events (SAE), and the adherence to the study medication

by self-reported grading using a Likert scale were evaluated as secondary outcomes. Adverse effects were graded by the Division of Acquired Immune Deficiency Syndrome Table from the National Institutes of Health (version 2.0)²⁵. Any adverse event reported between the beginning of the study medication and up to the twelve-week period after the end of treatment was considered potentially related to the antivirals.

We also collected social, educational and income data to assess potential limitations to telemedicine application in certain social settings. Adherence was assessed by two questions at the teleconsultation. Patients were asked to grade themselves from 0 to 10 regarding compliance with study medications and were also questioned about frequency of mistakes on taking the tablets.

Statistical analysis

Study data were collected and managed using Research Electronic Data Capture (REDCap) tools hosted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre^{26,27}. Statistical analysis was performed in IBM SPSS® (version 23).

All patients that received at least one tablet of the study drugs were included in the primary (intention-to-treat) analysis. A per protocol analysis was performed including all patients who completed treatment and collected blood for SVR assessment. Missing data on clinical variables were considered absent and not included in the statistical analysis for that determined variable.

One sample binomial test (Clopper-Pearson exact test) was used to compare SVR rate of the sample with the hypothesized 97% parameter of the historical cohort. Chi-square test was utilized for comparison of data regarding factors associated with SVR.

Sample size estimation

Assuming a 97% efficacy measured by SVR in both the historical control and the experimental group, establishing the non-inferiority limit at 5%, and one-sided 95% confidence interval ($\alpha=0.05$), we estimated that 144 patients would be required to achieve a power of 80% to affirm that there was no significant difference in SVR rates.

Funding, data management and role of the funding source

The study was designed and performed exclusively by the investigators. The Brazilian Ministry of Health provided all the antivirals used in the study. The funders did not participate in any study design, selection of patients, and interpretation of data or reviewing of the article.

RESULTS

Flowchart of patients is shown in figure 2. Enrollment started on August 8, 2019 and ended on December 10, 2020. We screened 353 subjects with inclusion criteria and included 176 patients without exclusion criteria. Main reason for exclusion were presence of cirrhosis (86 patients), while 47 had insufficient information on fibrosis staging, 23 had previous DAA treatment and 21 had other exclusion criteria. We made phone calls to 176 patients and scheduled 148 of them for a visit at the research clinic. Finally, 144 patients were enrolled.

Table 1 presents the baseline characteristics of the enrolled patients. Most patients were male, mean age was 52 years. APRI score < 1.0 was present in 84.7% of patients. Eight patients did not have quantitative assay HCV RNA results available for the consultation but had had recent genotyping result.

All 144 patients received the first sofosbuvir-velpatasvir tablet, and 139 patients completed antiviral treatment. From them, 131 collected blood samples for SVR assessment. Seven patients reported complete use of antivirals but haven't collected HCV RNA until the end of this analysis, while one died from lung cancer before collecting HCV RNA for SVR. Five patients couldn't be reached by telephone or text messages and were considered lost to follow up. Socioeconomic aspects of study participants are summarized in table 2. Most patients were poor and with few years of study. Before this study, only six participants had ever got in touch with a physician by phone call, text messages or teleconsultation.

In the intention-to-treat analysis, SVR was achieved in 90.3% (95% CI 84.2-94.6%) of patients (Figure 3). Clopper-Pearson exact test demonstrated that the SVR obtained in this group was statistically inferior ($p < 0.001$) to the historical results, rejecting the non-inferiority hypothesis. In per protocol analysis, SVR rate was 99.2% (130/131 patients).

Only one patient had positive viral load after end of treatment. There was no association between not having collected HCV RNA and any of the following factors assessed: social, demographic, or clinical characteristics of patients, current or previous use of illicit drugs, nor history of alcohol abuse. Only six patients completed the post-treatment 12 weeks period before the SARS-CoV-2 pandemic restrictions took place in Brazil.

HCV RNA reports were actively sent by 60 patients (45.8%), and requested by only 24 subjects (18.3%), while the other 47 patients (35.9%) received their HCV RNA report from the research team without making previous contact about the test result.

A total of 83 AE was reported by 54 patients. One death was reported during follow up, considered unrelated to treatment: the patient died because of complications of a lung tumor biopsy after the end of treatment but before collecting blood for SVR analysis. Six patients required a health care meeting: four had a primary care consultation, one sought the dentist, and one went to the Emergency Room due to urinary retention. The remaining adverse events were managed by text messages (69 times) or by video or phone calls (7 times). Only one SAE was reported (a patient with tooth pain who needed a dental procedure), unrelated to the study medication. Not a single primary care physician joined a Project ECHO™ session.

For those with collected data (123 subjects), a general good adherence to antiviral treatment was reported (91.9%). Only 10 subjects (8.1%) forgot a pill more frequently than once a month.

We evaluated access to health care services by three Primary Care Assessment Tools questions²⁸ which were previously validated for Brazilian Portuguese²⁹, available from 87 patients. Seventy-five patients (86.2%) sought the primary care unit in the first place when a routine medical appointment is needed. Difficulties to obtain a face-to-face medical consultation were referred by 38 subjects (43.7%), same number that reported not having access to orientations by phone call from a primary care health professional.

DISCUSSION

In this non-randomized clinical trial, we reported the first experience in HCV treatment in public health in Brazil using minimal monitoring with telemedicine tools. We improved the cascade of care by achieving a higher proportion of patients with proper assessment (144/176), treatment initiation (144/144) and completion (139/144) than historical cohorts^{8,22,23,30}. The elevated proportion of eligible patients that were included in the study brings to lights its pragmatic profile. As mentioned above, the 90.3% SVR rate achieved was significantly inferior to the 97% reached in the historical cohort and in real life studies²²⁻²³, nevertheless it surpasses WHO's parameter of 85% reported in the 2015³¹. In a per protocol analysis, SVR rate was 99.2% (130/131 patients). To our knowledge, the present study is the one using the simplest monitoring protocol with least contact with patients during antiviral treatment since previous similar studies had a more active assessment³² or monitored patients by regular messages or phone calls³³.

High SVR rates were reported in real-life studies in Brazil, without telemedicine. A study achieved a SVR rate of 96.4% in patients with advanced fibrosis and genotype 1 infection²³. A national study with 3939 patients achieved SVR rates over 95%³⁴, while one performed in south of Brazil achieved a 95% SVR rate with a range of DAA containing regimens³⁵. Additionally, in our center, DAA treatment patients cured 95.5% of HCV infected patients after liver transplantation²⁴.

Previous studies successfully approached HCV treatment with distinct telemedicine tools, such as telemonitoring³³, teleconsultation^{12,36,37} and telementoring³⁸, achieving SVR rates comparable with those in conventional treatment groups. Simplified monitoring was also subject of a randomized clinical trial with 380 patients treated with 8 weeks of glecaprevir and pibrentasvir, with a high SVR rate on the simplified monitoring arm, although not equivalent to the standard monitoring schedule group (92% x 95%)³³. Brazil has a long history of telemedicine usage³⁹: teleconsultation, regulation, and diagnosis services are available, focusing on primary care⁴⁰⁻⁴³. Despite this, we are unaware of similar strategies for HCV in Brazil.

A recently published article⁴⁴ of a multicenter, open-label, single-arm trial with sofosbuvir and velpatasvir with minimal monitoring, reported a 95% SVR rate. Patients had a single visit to the research center and no additional scheduled appointments, while two remote contacts were programmed at 4 weeks and 22 weeks after antiviral initiation. Our study, which achieved lower results, had no regular contact programmed for monitoring purposes. An additional but significant difference is that, in the cited study, patients collected blood samples for HCV RNA after treatment in the same research center where they were initially attended.

In this study, we provided treatment with a simplified access to an underserved population, with a positive impact on the cascade of treatment^{8,30}. Patients who did not attend the collection of blood sample for HCV RNA accounted for most treatment failures in our protocol. Social vulnerability and poverty might have imposed some difficulties for patients to access local services. A similar problem was reported in a Project ECHO study which scrutinized the cascade of care in 100 difficult to access patients.³⁸

The unique virologic failure occurred in a genotype 3 infected patient who reported good adherence to antivirals who had platelets count over 200.000/mL at the screening. Nonetheless, he had unidentified cirrhosis and was subsequently diagnosed with a hepatocellular carcinoma, a condition associated with lower SVR rates in this genotype.⁴⁵ Eight patients without diagnosed cirrhosis presented thrombocytopenia or APRI score above 2.0 on laboratory tests performed at the time of the face-to-face meeting and were maintained in treatment protocol and were included in

the final analysis. Seven of these patients completed treatment and achieved SVR12, while one did not collect HCV RNA after treatment.

Primary care physicians in charge of the study patients didn't join the offered Project ECHO™ sessions and performed fewer teleconsultations than we anticipated. This may demonstrate a lack of interest and engagement in HCV treatment, a potential huge problem to HCV eradication in Brazil, whose public health system is densely based in primary healthcare (PHC). The COVID-19 pandemic might have restrained primary care physicians' interest in HCV treatment in this period.

Although negative, this study has its strengths. First, we have shown that at distance HCV treatment is feasible in primary health care in Brazil. Second, SVR rates in per-protocol analysis were high enough.

On the other hand, the minimal monitoring strategy adopted was detrimental to the final results, since almost 10% of patients didn't submit themselves to SVR testing. Even though SVR evaluation is the standard practice worldwide, a "treat and forget" strategy without SVR assessment may be considered in a near future, at least in underserved populations, as it is preferable to treat more patients in a simpler way. In our sample derived from vulnerable patients with restrained access to health services, the majority of subjects without SVR didn't have a HCV RNA test after treatment. Still the SARS-CoV-2 pandemic might have played a role in the difficulties faced by patients in reaching local laboratories to perform HCV RNA tests: less than 5% of them were able to perform SVR testing before social distancing restrictions imposed by mid-march of 2020, which had huge impact in public services in Brazil.

In conclusion, although not reaching the primary non-inferiority outcome, this study showed that it is possible to treat hepatitis C remotely in Brazil, with an SVR higher than 90%. This experience can be helpful for designing public policies directed to the elimination of hepatitis C.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed in part by the Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre and by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

REFERENCES

1. World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. In: Global hepatitis report 2017. Available from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf>. (accessed 11 Jun 2021).
2. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Dec;28(6):563-71.
3. World Health Organization (WHO). Combating Hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Geneva: WHO; May 2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?ua=1 (accessed 13 Jun 2021).
4. Gamkrelidze I, Pawlotsky JM, Lazarus JV, Feld JJ, Zeuzem S, Bao Y, Gabriela Pires Dos Santos A, Sanchez Gonzalez Y, Razavi H. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: An updated analysis. *Liver Int*. 2021 Mar;41(3):456-463. doi: 10.1111/liv.14779. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33389788.
5. The CDA Foundation. Hepatitis C. Lafayette, CO: CDA Foundation, 2022. Available from <http://polarisobservatory.org/> and <https://cdafound.org/polaris-countries-maps>. (Accessed 19 Aug 2022).
6. WHO. Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers. 2016. Available from <https://www.who.int/hepatitis/>. (accessed 19 Jun 2021).
7. Andrieux-Meyer I, Tan SS, Thanprasertsuk S, Salvadori N, Menétrey C, Simon F, Cressey TR, Said HRHM, Hassan MRA, Omar H, Tee HP, Chan WK, Kumar S, Thongsawat S, Thetket K, Avihingsanon A, Khemnark S, Yerly S, Ngo-Giang-Huong N, Siva S, Swanson A, Goyal V, Bompert F, Pécoul B, Murad S. Efficacy and safety of ravidasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (STORM-C-1): interim analysis of a two-stage, open-label, multicentre, single arm, phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;6(6):448-458.
8. Janjua NZ, Kuo M, Yu A, Alvarez M, Wong S, Cook D, Wong J, Grebely J, Butt ZA, Samji H, Ramji A, Tyndall M, Krajden M. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:189-195.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/tags/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas> (accessed 13 Jun 2021).
10. Baker D, Alavi M, Erratt A, Hill S, Balcomb A, Hallinan R, Siriragavan S, Richmond D, Smart J, Keats J, Doong N, Marks P, Grebely J, Dore GJ. Delivery of treatment for hepatitis C virus infection in the primary care setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;26(9):1003-9.
11. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, Teferi G, Jenkins V, Silk R, Akoth E, Thomas A, Ahmed C, Espinosa M, Price A, Rosenthal E, Tang L, Wilson E, Bentzen S, Masur H, Kottlilil S; and the ASCEND Providers. Expansion of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Task Shifting to Community-Based Nonspecialist Providers: A Nonrandomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 5;167(5):311-318.
12. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, Parish B, Burke T, Pak W, Dunkelberg J, Kistin M, Brown J, Jenkusky S, Komaromy M, Qualls C. Outcomes of

- treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2199-207.
13. Cooper CL, Hatashita H, Corsi DJ, Parmar P, Corrin R, Garber G. Direct-Acting Antiviral Therapy Outcomes in Canadian Chronic Hepatitis C Telemedicine Patients. *Ann Hepatol*. 2017 November-December;16(6):874-880.
 14. Pfeil JN, Rados DV, Roman R, Katz N, Nunes LN, Vigo Á, Harzheim E. A telemedicine strategy to reduce waiting lists and time to specialist care: A retrospective cohort study. *J Telemed Telecare*. 2020 Oct 18;1357633X20963935.
 15. Contreras CM, Metzger GA, Beane JD, Dedhia PH, Ejaz A, Pawlik TM. Telemedicine: Patient-Provider Clinical Engagement During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *J Gastrointest Surg*. 2020 Jul;24(7):1692-1697.
 16. Smith AC, Thomas E, Snoswell CL, et al. Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Telemed Telecare*. 2020;26(5):309-313.
 17. Slomski A. Telehealth Success Spurs a Call for Greater Post-COVID-19 License Portability. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1021-1022.
 18. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2010 Jun 1;152(11):726-32.
 19. Reeves BC, Gaus W. Guidelines for reporting non-randomised studies. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004 Aug;11 Suppl 1:46-52.
 20. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461-511.
 21. Harzheim E, Gonçalves MR, Umpierre RN, da Silva Siqueira AC, Katz N, Agostinho MR, Oliveira EB, Basso J, Roman R, Dal Moro RG, Pilz C, Heinzemann RS, Schmitz CA, Hauser L, Mengue SS. Telehealth in Rio Grande do Sul, Brazil: Bridging the Gaps. *Telemed J E Health*. 2016 Nov;22(11):938-944.
 22. Nagaty A, Abd El-Wahab EW. Real-life results of sofosbuvir based therapy in chronic hepatitis C -naïve and -experienced patients in Egypt. *PLoS One*. 2017 Oct 5;12(10):e0184654.
 23. Pessoa MG, Ramalho-Madruga JV, Alves K, Nunes EP, Cheinquer H, Brandão-Mello CE, Mendes-Correa MC, Ferraz ML, Ferreira PRA, Álvares-da-Silva MR, Coelho HS, Affonso-de-Araújo ES, Furtado J, Parana R, Silva G, Lari SA, Liu L, Tripathi R, Pilot-Matias T, Cohen DE, Shulman NS, Martinelli A. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir ± Ribavirin for HCV in Brazilian Adults with Advanced Fibrosis. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):959-968.
 24. Araujo A, Valenzuela-Granados V, Lopes AB, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in patients with recurrent HCV infection after liver transplant: A real-life experience. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):450-455.
 25. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0. [November 2014]. Available from: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daids-ae-grading-table-v2-nov2014.pdf>
 26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377-81.
 27. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 Jul;95:103208.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do instrumento de avaliação da atenção primária à saúde: *primary care assessment tool pcatool* - Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção em Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. Available from <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTI3NQ==>
29. Harzheim E, Oliveira MMC de, Agostinho MR, Hauser L, Stein AT, Gonçalves MR, Trindade TG da, Berra S, Duncan BB, Starfield B. Validação do instrumento de avaliação da atenção primária à saúde: PCATool-Brasil adultos. *Rev Bras Med Fam Comunidade* [Internet]. 4º de outubro de 2013 ;8(29):274-8. Available from: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/829>
30. Bartlett SR, Yu A, Chapinal N, et al. The population level care cascade for hepatitis C in British Columbia, Canada as of 2018: Impact of direct acting antivirals. *Liver Int*. 2019;39(12):2261-2272.
31. Swan T. Overview of new treatments for hepatitis C virus: moving towards a public health agenda. 2015. Available from https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/reviews/overview-new-treatments-HEP-C_13-Apr-15.pdf (accessed Jun 14, 2021).
32. Zhang M, O'Keefe D, Craig J, Samley K, Bunreth V, Jolivet P, Balkan S, Marquardt T, Dousset JP, Le Paih M. Decentralised hepatitis C testing and treatment in rural Cambodia: evaluation of a simplified service model integrated in an existing public health system. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 Mar;6(5):371-380.
33. Dore GJ, Feld JJ, Thompson A, Martinello M, Muir AJ, Agarwal K, Müllhaupt B, Wedemeyer H, Lacombe K, Matthews GV, Schultz M, Klein M, Hezode C, Mercade GE, Kho D, Petoumenos K, Marks P, Tatsch F, Dos Santos AGP, Gane E; SMART-C Study Group. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir, a randomised non-inferiority trial. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):431-440.
34. Lobato CMO, Codes L, Silva GF, et al. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. *Ann Hepatol*. 2019;18(6):849-854.
35. Cheinquer H, Sette H Jr, Wolff FH, et al. Treatment of Chronic HCV Infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): First Report of a Real World Experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol*. 2017;16(5):727-733.
36. Rossaro L, Torruellas C, Dhaliwal S, Botros J, Clark G, Li CS, Minoletti MM. Clinical outcomes of hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin via telemedicine consultation in Northern California. *Dig Dis Sci*. 2013 Dec;58(12):3620-5.
37. Cooper CL, Hatashita H, Corsi DJ, Parmar P, Corrin R, Garber G. Direct-Acting Antiviral Therapy Outcomes in Canadian Chronic Hepatitis C Telemedicine Patients. *Ann Hepatol*. 2017 November-December;16(6):874-880.
38. Mohsen W, Chan P, Whelan M, et al. Hepatitis C treatment for difficult to access populations: can telementoring (as distinct from telemedicine) help? [published correction appears in *Intern Med J*. 2019 May;49(5):683]. *Intern Med J*. 2019;49(3):351-357.
39. Silva AB, da Silva RM, Ribeiro GDR, Guedes ACCM, Santos DL, Nepomuceno CC, Caetano R. Three decades of telemedicine in Brazil: Mapping the regulatory framework from 1990 to 2018. *PLoS One*. 2020 Nov 25;15(11):e0242869.
40. Marino BCA, Ribeiro ALP, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Jul 1;2(3):215-224.
41. Katz N, Roman R, Rados DV, et al. Access and regulation of specialized care in Rio Grande do Sul: the RegulaSUS strategy of TelessaúdeRS-UFRGS. Acesso e regulação ao cuidado especializado no Rio Grande do Sul: a estratégia RegulaSUS do TelessaúdeRS-UFRGS. *Cien Saude Colet*. 2020;25(4):1389-1400.

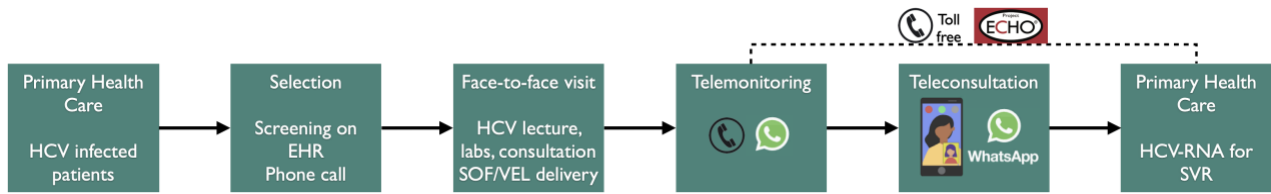
42. Harzheim E, Gonçalves MR, Umpierre RN, et al. Telehealth in Rio Grande do Sul, Brazil: Bridging the Gaps. *Telemed J E Health*. 2016;22(11):938-944.
43. Lutz de Araujo A, Moreira TC, Varvaki Rados DR, Gross PB, Molina-Bastos CG, Katz N, Hauser L, Souza da Silva R, Gadenz SD, Dal Moro RG, Cabral FC, Maturro L, Moraes Pagano CG, Faria AG, Falavigna M, da Silva Siqueira AC, Schor P, Gonçalves MR, Umpierre RN, Harzheim E. The use of telemedicine to support Brazilian primary care physicians in managing eye conditions: The TeleOftalmo Project. *PLoS One*. 2020 Apr 2;15(4):e0231034.
44. Solomon SS, Wagner-Cardoso S, Smeaton L, Sowah LA, Wimbish C, Robbins G, Brates I, Scello C, Son A, Avihingsanon A, Linas B, Anthony D, Nunes EP, Kliemann DA, Supparatpinyo K, Kityo C, Tebas P, Bennet JA, Santana-Bagur J, Benson CA, Van Schalkwyk M, Cheinquer N, Naggie S, Wyles D, Sulkowski M. A minimal monitoring approach for the treatment of hepatitis C virus infection (ACTG A5360 [MINMON]): a phase 4, open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;7(4):307-317.
45. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-2617.

Authors' contributions: Jerônimo De Conto Oliveira: conceptualisation, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, software, validation, visualisation, writing – original draft; Fernando Comunello Schacher: investigation; Marisa Boff da Costa: investigation, resources, project administration; Maurício Godinho Kolling, Raquel Boff da Costa, Henrique Scherer and Paula Fernandes: investigation; Natan Katz: conceptualisation: methodology; Marcelo Rodrigues Gonçalves conceptualisation; Dimitris Varvaki Rados: conceptualisation, methodology, validation, writing–review & editing/ Mário Reis Álvares-da-Silva: conceptualisation, funding acquisition, methodology, validation, writing–review & editing.

All authors declare to have no conflicts of interest.

FIGURES AND TABLES

Figure 1. Steps of study procedures



EHR: electronic health records; SVR: sustained virologic response; SOF/VEL: sofosbuvir and velpatasvir

Figure 2. Flowchart of study participants

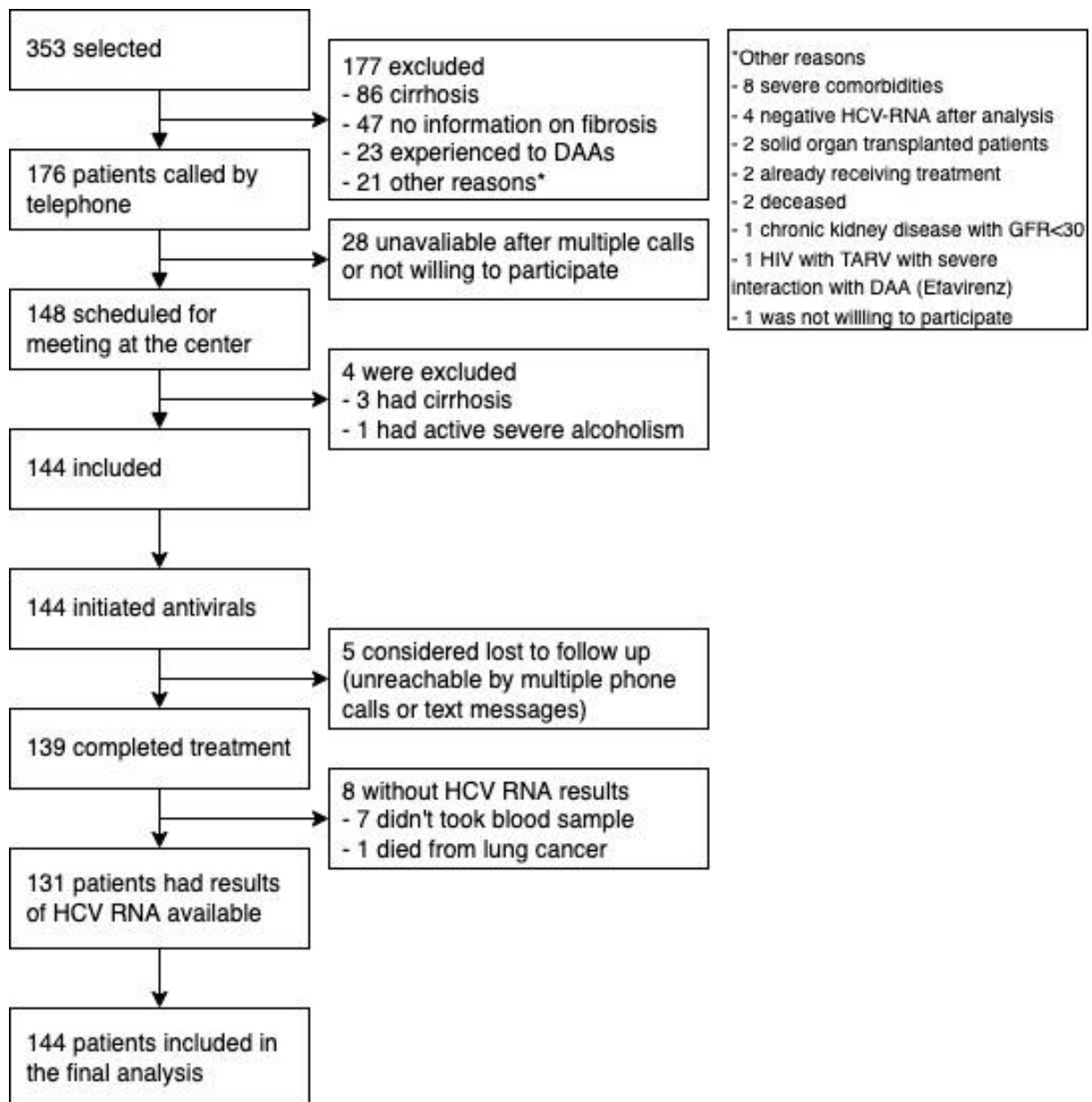


Table 1 – Demographic and baseline characteristics of enrolled patients

Sex	
Female	66 (45,8%)
Male	78 (54,2%)
Age	
Mean (SD)	52 (12,9)
Range	20-82
HCV genotype	
1a	32 (22.2%)
1b	15 (10.4%)
2	10 (7.0%)
3	33 (22.9%)
Missing	54 (37.5%)
Laboratory results - median (IQR)	
AST	45 (28)
ALT	58 (65)
Platelets	226 (77)
Fibrosis staging	
APRI - median (IQR)	0.49 (0.42)
<0.5	73 (50.7%)
0.5-0.99	49 (34.0%)
1.0-1.49	7 (4.9%)
1.5-2.0	7 (4.9%)
>2.0	8 (5.5%)
Metavir score (biopsy or TE)	
F0/F1	19 (13.2%)
F2	10 (7.0%)
F3	2 (1.4%)
F4	1 (0.7%)
Unavailable	112 (77.7%)
Previous HCV treatment	0 (0%)
Common comorbidities	
Hypertension	53 (36.8%)
Diabetes mellitus	20 (13.9%)
HIV	1 (0.7%)
Reported current/former drug use	
Cannabis	7 (4.9%) / 29 (20.1%)
Inhaled cocaine	3 (2.1%) / 20 (13.9%)
Intravenous cocaine	0 (0%) / 11 (7.6%)

Data are n (%) unless otherwise stated.

APRI: AST-to-platelets ratio index. TE: transient elastography

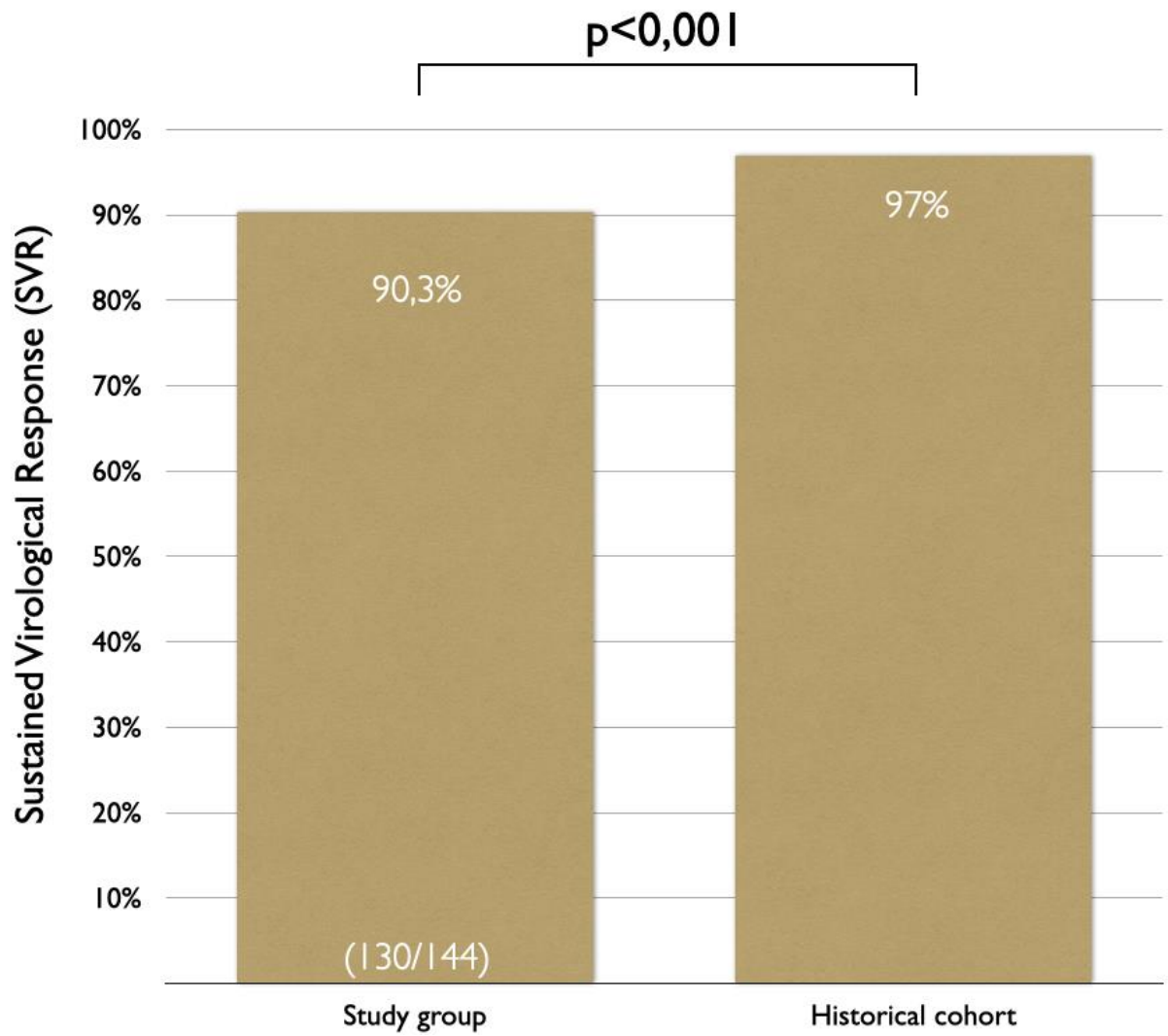
Table 2 – Sociodemographic characteristics of study participants

Monthly family income (n 136)	
Less than 2 minimum Brazilian wages*	79 (61.2%)
More than 2 minimum Brazilian wages*	50 (38.8%)
Years of study (n 129)	
5 years or less	85 (62.5%)
More than 5 years	51 (37.5%)
Area of residence	
Rural	19 (14.0%)
Urban	117 (86.0%)

Data are n (%) unless otherwise stated.

* Two minimum wages in Brazil means an amount of BRL 2385,00 in the year of 2021.

Figure 3 – Intention-to-treat comparison between study sample and historical cohort.



8 CONCLUSÕES

O ensaio clínico aqui apresentado atingiu resposta virológica sustentada de 86,2%, não confirmando a hipótese principal desta tese de que a taxa de resposta obtida com uma estratégia simplificada de tratamento com monitoramento mínimo à distância seria não-inferior à taxa de 97% da coorte histórica tratada com DAAs. Consideramos que foi obtido sucesso na aplicação de ferramentas de telemedicina na assistência direta a pacientes com HCV oriundos da APS da rede pública de saúde brasileira, e consideramos que essa estratégia vinculada é aplicável e pode ser útil no tratamento da hepatite C vinculado à APS. Ainda que aquém do idealizado, no entanto, a taxa de RVS obtida não é desprezível e supera o limiar inferior de 85% proposto pela OMS como parâmetro para adoção como estratégia de tratamento para a hepatite C. Digno de nota, ela foi atingida por meio de um monitoramento mínimo de pacientes com acesso restrito à saúde em um período fortemente influenciado pela pandemia de COVID-19.

A análise qualitativa demonstrou que os pacientes incluídos nesse estudo se mostraram satisfeitos e confortáveis em relação ao método de tratamento oferecido. Entretanto, houve uma porcentagem acima do esperado de pacientes que não completaram o seguimento, o que limita as conclusões referentes a esse tema.

Aqueles que completaram o acompanhamento tiveram ótima adesão relatada, o que é ratificado pela alta taxa de resposta virológica sustentada naqueles que concluíram o protocolo. Entretanto, análogo às conclusões sobre satisfação e conforto, a análise de adesão é diretamente comprometida pela parcela de pacientes que não finalizaram o protocolo de acompanhamento.

Não houve qualquer adesão dos médicos da atenção primária à saúde em atividades de educação médica a distância junto ao Project ECHO[®] HCPA.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O estudo aqui apresentado propôs-se a avaliar a aplicabilidade da telemedicina no tratamento da hepatite C. Mais do que o uso de tecnologias inovadoras, aplicamos ferramentas de uso comum (telefone, internet e aplicativo de mensagens instantâneas) na assistência direta à população e, associado a outras ações, proporcionamos aos pacientes um protocolo que simplificou tanto o acesso à terapia antiviral quanto o seu acompanhamento. O monitoramento foi reduzido ao ponto de o classificarmos como “mínimo” no título do artigo que apresenta os principais resultados desse trabalho. E aqui cabe, talvez, a maior crítica ao nosso protocolo: talvez tenhamos restringido excessivamente as nossas intervenções de seguimento dos pacientes tratados.

Ainda que os DAAs sejam altamente eficazes e que completar o seu uso conforme posologia e duração adequados seja suficiente para eliminar o HCV, a falta de informações completas relativas a carga viral pós tratamento e a consultas a distância limitou significativamente os resultados desse ensaio clínico. É preciso esclarecer, no entanto, que esse risco era antecipado: o protocolo realizado e descrito nessa tese foi amplamente discutido em detalhes antes de sua implementação, e o grupo de pesquisadores formatou um ensaio clínico ousado, que gerasse importante mudança na forma de oferecer o tratamento e que pudesse trazer resultados com potencial de grande impacto. Vale ressaltar também que o estudo foi planejado e iniciado dois anos antes do desencadeamento da pandemia de COVID-19, quando teleconsulta e acompanhamento a distância ainda não eram amplamente utilizadas e não possuíam regulamentação no Brasil.

Reconhecemos diversas limitações no estudo, não apenas da metodologia em si e de interferências externas (como a pandemia de COVID-19) mas também aquelas decorrentes da execução em si de um ensaio clínico de vida real, uma vez que o ambiente controlado de pesquisa contemplava apenas parcialmente o atendimento dos pacientes, haja vista que a realização do exame de carga viral – que determina o desfecho primário desse estudo – utilizava-se da estrutura descentralizada do SUS, muitas vezes em cidades em que o acesso à saúde é insuficiente.

Nosso estudo buscou registrar os fatores que possam estar associados à não conclusão do protocolo de atendimento ou da realização da carga viral ao final do tratamento, e a análise mais ampla desses dados em relação ao publicado aqui está planejada para ser executada em breve, podendo ser motivo de nova publicação sobre o tema. No entanto, ressalta-se que a população estudada é majoritariamente pobre, com baixa escolaridade e residente em municípios com estrutura de saúde de baixa complexidade.

Se por um lado o foco da telemedicina seja o uso de aparelhos eletrônicos com alto custo, com interação complexa e conectividade à internet contínua ou pelo menos frequente, nosso protocolo talvez seja útil para jogar luz a uma população que pode se beneficiar de ações bastante mais simples e de baixo custo e que possam, ainda assim, gerar benefício. Uma melhor modelagem desse protocolo com aumento das ações de monitoramento e tornando-as independentes da assistência médica (por exemplo, contatos telefônicos ou por mensagens periódicas feitas de modo automatizado ou por atendentes não médicos) e otimização das orientações para o acesso a coleta de carga viral podem gerar taxa de resposta virológica sustentada maior que a obtida no nosso protocolo.

A hepatite C crônica tem características que permitiram a realização desse estudo a distância tendo desfecho clínico significativo e objetivo: é uma doença cujo diagnóstico é por biologia molecular em estrutura já estabelecida, tem tratamento finito, possibilidade de cura e definição de resposta também estabelecido laboratorialmente. É provável que uma ou mais dessas características estejam ausentes em outras doenças, porém vemos com grande potencial a realização de novos estudos sobre a aplicação de ferramentas de telemedicina no acompanhamento de outras enfermidades na saúde pública do Brasil.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463-472. doi:10.1053/gast.1997.v112.pm9024300
2. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463-1466. doi:10.1056/NEJM199506013322202
3. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):296-305. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00008
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/tags/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas> (acessado 13 Jun 2021).
5. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-562. doi:10.1038/nrgastro.2013.107
6. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1254-1258. doi:10.1002/lt.24487
7. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:60-89. doi:10.1111/jvh.12249
8. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(6):563-571. doi:10.1097/QCO.0000000000000205
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29650333
10. World Health Organization (WHO). Combating Hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Geneva: WHO; May 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf (acessado 13 Jun 2021).
11. WHO. Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers. 2016. Disponível em: <https://www.who.int/hepatitis/>. (acessado em 19 Jun 2021).
12. Janjua NZ, Kuo M, Yu A, et al. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EBioMedicine*. 2016;12:189-195. doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.035

13. Bartlett SR, Yu A, Chapinal N, et al. The population level care cascade for hepatitis C in British Columbia, Canada as of 2018: Impact of direct acting antivirals. *Liver Int.* 2019;39(12):2261-2272. doi:10.1111/liv.14227
14. World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. In: Global hepatitis report 2017. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf>. (acessado em 11 Jun 2021).
15. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis.* 2019;23(3):182-190. doi:10.1016/j.bjid.2019.04.010
16. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome *Science* 1989;244:359-362
17. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature.* 2005;436(7053):933-938. doi:10.1038/nature04077
18. Anzola M, Burgos JJ. Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepatocarcinogenesis. *Expert Rev Mol Med.* 2003;5(28):1-16. Published 2003 Nov 19. doi:10.1017/S1462399403006926
19. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-431. doi:10.1002/hep.22375
20. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology.* 1999;29(4):1311-1316. doi:10.1002/hep.510290424
21. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology.* 2007;46(5):1350-1356. doi:10.1002/hep.21826
22. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-2593. doi:10.1001/jama.2012.144878
23. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1469]. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1306218
24. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-1888. doi:10.1056/NEJMoa1402355
25. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618-2628. doi:10.1056/NEJMoa1512614

26. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):199-236
27. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. (acesso em 25/03/2018).
28. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):153-194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
29. Lam AM, Murakami E, Espiritu C, et al. PSI-7851, a pronucleotide of beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3187-3196. doi:10.1128/AAC.00399-10
30. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878-1887. doi:10.1056/NEJMoa1214853
31. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, et al. Drug-Drug Interaction Studies Between Hepatitis C Virus Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):934-940. doi:10.1093/cid/ciy201
32. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-2617. doi:10.1056/NEJMoa1512612
33. Link JO, Taylor JG, Trejo-Martin A, et al. Discovery of velpatasvir (GS-5816): A potent pan-genotypic HCV NS5A inhibitor in the single-tablet regimens Vosevi[®] and Epclusa[®]. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019;29(16):2415-2427. doi:10.1016/j.bmcl.2019.04.027
34. Barua S, Greenwald R, Grebely J, et al. Restrictions for Medicaid Reimbursement of Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2015 Aug 4;163(3):215-23. doi: 10.7326/M15-0406.
35. Pfeil JN, Rados DV, Roman R, et al. A telemedicine strategy to reduce waiting lists and time to specialist care: A retrospective cohort study. *J Telemed Telecare.* 2020 Oct 18:1357633X20963935. doi: 10.1177/1357633X20963935. Epub ahead of print. PMID: 33070689.
36. Gonçalves MR, Umpierre RN, D'Avila OP, et al. Expanding Primary Care Access: A Telehealth Success Story. *Ann Fam Med.* 2017 Jul;15(4):383. doi: 10.1370/afm.2086. PMID: 28694280; PMCID: PMC5505463.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Telessaúde para Atenção Básica / Atenção Primária à Saúde / Ministério da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 123 p.: il.
38. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat.* 2014 May;21 Suppl 1:1-4. doi: 10.1111/jvh.12253. PMID: 24713003.

39. Wade A, Draper B, Doyle J, Allard N, Grinzi P, Thompson A, Hellard M. A survey of hepatitis C management by Victorian GPs after PBS-listing of direct-acting antiviral therapy. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):235-240. PMID: 28376580.
40. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1166-1174. doi:10.1056/NEJMsr1912628
41. Averhoff F, Lazarus JV, Sergeenko D, et al. Excellence in viral hepatitis elimination - Lessons from Georgia. *J Hepatol*. 2019;71(4):645-647. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.026
42. Olafsson S, Fridriksdottir RH, Love TJ, et al. Cascade of care during the first 36 months of the treatment as prevention for hepatitis C (TraP HepC) programme in Iceland: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):628-637. doi:10.1016/S2468-1253(21)00137-0
43. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep*. 2020;2(5):100169. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100169
44. Contreras CM, Metzger GA, Beane JD, Dedhia PH, Ejaz A, Pawlik TM. Telemedicine: Patient-Provider Clinical Engagement During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *J Gastrointest Surg*. 2020 Jul;24(7):1692-1697. doi: 10.1007/s11605-020-04623-5. Epub 2020 May 8. PMID: 32385614; PMCID: PMC7206900
45. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100113
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota técnica No 319/2020-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-tecnica-no-3192020-cgahvdccisvms>. Acessado em 10/11/2021.
47. Brasil. Lei n. 8080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 20 set 1990; Seção 1:18055. Disponível em www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm. Acesso em 10/11/2021.
48. Katz N, Roman R, Rados DV, et al. Access and regulation of specialized care in Rio Grande do Sul: the RegulaSUS strategy of TelessaúdeRS-UFRGS. Acesso e regulação ao cuidado especializado no Rio Grande do Sul: a estratégia RegulaSUS do TelessaúdeRS-UFRGS. *Cien Saude Colet*. 2020;25(4):1389-1400. doi:10.1590/1413-81232020254.28942019
49. Harzheim E, Gonçalves MR, Umpierre RN, et al. Telehealth in Rio Grande do Sul, Brazil: Bridging the Gaps. *Telemed J E Health*. 2016;22(11):938-944. doi:10.1089/tmj.2015.0210
50. Barnett ML, Song Z, Landon BE. Trends in physician referrals in the United States, 1999-2009. *Arch Intern Med*. 2012;172(2):163-170. doi:10.1001/archinternmed.2011.722

51. Olayiwola JN, Anderson D, Jepeal N, et al. Electronic Consultations to Improve the Primary Care-Specialty Care Interface for Cardiology in the Medically Underserved: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. 2016;14(2):133-140. doi:10.1370/afm.1869
52. Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1585-1592. doi: 10.1056/NEJMsr1503323. PMID: 29045204.
53. Maldonado JM, Marques AB, Cruz A. Telemedicine: challenges to dissemination in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2016;32Suppl 2(Suppl 2):e00155615. Published 2016 Nov 3. doi:10.1590/0102-311X00155615
54. WHO Global Observatory for eHealth. (2010). Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>. Acessado em 09/11/2021.
55. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.546, DE 27 DE OUTUBRO DE 2011. Redefine e amplia o Programa Telessaúde Brasil, que passa a ser denominado Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes (Telessaúde Brasil Redes). Disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2546_27_10_2011.html. Acessado em 16/11/2021.
56. Smith AC, Thomas E, Snoswell CL, et al. Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Telemed Telecare*. 2020;26(5):309-313. doi:10.1177/1357633X20916567
57. Slomski A. Telehealth Success Spurs a Call for Greater Post-COVID-19 License Portability. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1021-1022. doi: 10.1001/jama.2020.9142. PMID: 32930757.
58. Brasil. LEI Nº 13.989, DE 15 DE ABRIL DE 2020. Dispõe sobre o uso da telemedicina durante a crise causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em <https://www.in.gov.br/web/dou/-/lei-n-13.989-de-15-de-abril-de-2020-252726328>. Acessado em 16/11/2021.
59. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018. Aprova o Código de Ética Médica. *Diário Oficial da União* 2018; 211(Seção 1):179. Disponível em <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/resolucao222718.pdf>. Acessado em 16/11/2021.
60. Catapan SC, Calvo, MCM. Teleconsultation: an Integrative Review of the Doctor-Patient Interaction Mediated by Technology. *Revista Brasileira de Educação Médica* [online]. 2020, v. 44, n. 01. Epub 30 Mar 2020. ISSN 1981-5271. doi.org/10.1590/1981-5271v44.1-20190224.ING.
61. Schmitz CAA, Gonçalves MR, Umpierre RN, et al. Teleconsulta: nova fronteira da interação entre médicos e pacientes. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2017;12(39):1-7. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc12\(39\)1540](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc12(39)1540)
62. Advisory Board. A milestone: Kaiser now interacts more with patients virtually than in-person. *Daily Briefing*. October 13, 2016. Disponível em <https://www.advisory.com/daily-briefing/2016/10/13/kaiser-telehealth>. Acessado em 16/11/2021

63. Lambert SM, Page AN, Wittmann J, et al. General practitioner attitudes to prescribing hepatitis C antiviral therapy in a community setting. *Aust J Prim Health*. 2011;17(3):282-287. doi:10.1071/PY10069
64. Rogal SS, McCarthy R, Reid A, et al. Primary Care and Hepatology Provider-Perceived Barriers to and Facilitators of Hepatitis C Treatment Candidacy and Adherence. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1933-1943. doi:10.1007/s10620-017-4608-9
65. Baker D, Alavi M, Erratt A, et al. Delivery of treatment for hepatitis C virus infection in the primary care setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(9):1003-1009. doi:10.1097/MEG.0000000000000150
66. Cooper CL, Hatashita H, Corsi DJ, Parmar P, Corrin R, Garber G. Direct-Acting Antiviral Therapy Outcomes in Canadian Chronic Hepatitis C Telemedicine Patients. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):874-880. doi:10.5604/01.3001.0010.5277
67. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, et al. Expansion of Treatment for Hepatitis C Virus Infection by Task Shifting to Community-Based Nonspecialist Providers: A Nonrandomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):311-318. doi:10.7326/M17-0118
68. Nagaty A, Abd El-Wahab EW. Real-life results of sofosbuvir based therapy in chronic hepatitis C -naïve and -experienced patients in Egypt. *PLoS One*. 2017 Oct 5;12(10):e0184654. doi: 10.1371/journal.pone.0184654.
69. Pessoa MG, Ramalho-Madruga JV, Alves K, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir ± Ribavirin for HCV in Brazilian Adults with Advanced Fibrosis. *Ann Hepatol*. 2018 Oct 16;17(6):959-968. doi: 10.5604/01.3001.0012.7196
70. Araujo A, Valenzuela-Granados V, Lopes AB, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in patients with recurrent HCV infection after liver transplant: A real-life experience. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):450-455. doi:10.1016/j.aohep.2018.09.004
71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de Telessaúde para a Atenção Básica / Atenção Primária à Saúde: Protocolo de Solicitação de Teleconsultorias. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 36 p.: il.
72. TelessaúdeRS-UFRGS. RegulaSUS: protocolos de regulação ambulatorial: gastroenterologia adulto. Porto Alegre: TelessaúdeRS; 2016 [acesso em 16/10/21]. Disponível em: www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/Gastroenterologia.pdf
73. Arora S, Thornton K, Murata G, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2199-2207. doi:10.1056/NEJMoa1009370
74. Mohsen W, Chan P, Whelan M, et al. Hepatitis C treatment for difficult to access populations: can telementoring (as distinct from telemedicine) help? [published correction appears in *Intern Med J*. 2019 May;49(5):683]. *Intern Med J*. 2019;49(3):351-357. doi:10.1111/imj.14072

11 ANEXOS

11.1 ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE 91278418.2.0000.5327

Título do Projeto: Estratégias de acompanhamento da terapia antiviral da hepatite C crônica por meio de ferramentas de telessaúde - ensaio clínico em saúde pública no Brasil

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa clínica que tem como objetivo avaliar um método de tratamento da hepatite C com orientações e suporte através de teleconsultas e outras tecnologias de atendimento à distância. Essas estratégias têm a intenção de reduzir os deslocamentos até os centros de atendimento, o que pode facilitar o acesso ao atendimento e tratamento de pacientes.

Esta pesquisa está sendo realizada pelo Programa de Pós-Graduação de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) através do TelessaúdeRS-UFRGS e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e coordenada pelo Prof. Mário Reis Álvares-da-Silva e pelo Dr. Jerônimo De Conto Oliveira.

Se você aceitar participar da pesquisa, serão verificados alguns dados clínicos e exames laboratoriais para confirmar a infecção pelo vírus da hepatite C e a gravidade da hepatite. Você fará uma avaliação individual com um médico da pesquisa, que lhe avaliará de forma objetiva em relação à hepatite C e questões relacionadas a ela. Será coletado sangue para alguns exames: genotipagem do vírus C (caso ainda não seja conhecido), hemograma, AST, ALT e creatinina. Testes rápidos para hepatite B e HIV também serão feitos, caso não exista resultado disponível nos exames prévios. Caso você seja mulher e esteja em idade fértil, será feito um teste de gravidez. Você receberá todos os resultados desses exames. Caso esses dados e resultados estejam dentro dos critérios para participação no estudo, você estará apto a participar da pesquisa.

Se tudo estiver de acordo com os critérios da pesquisa, será feita a prescrição e você receberá imediatamente os medicamentos para tratamento da hepatite C. Esses medicamentos foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e são exatamente os mesmos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Além das orientações recebidas no dia do início da pesquisa, você poderá receber orientações por telefone, chamadas de vídeo do WhatsApp ou até também por mensagens de texto no seu celular. Você também terá acesso a um número de telefone (51 99400-8693) para entrar em contato com a equipe do estudo, tirar dúvidas e relatar problemas durante o tratamento e o período da pesquisa. Para entrar em contato, você poderá ligar e mandar mensagens pelo Whatsapp®. Em princípio, não haverá necessidade de deslocamento para novas consultas, pois os atendimentos serão feitos à distância, mas, caso você precise, poderá consultar no seu posto de saúde ou emergência, ou mesmo com o médico de sua preferência, bastando nos informar quando isso ocorrerá ou ocorreu. Médicos e enfermeiros do seu posto de saúde serão informados do seu tratamento e receberão orientações sobre a pesquisa e os medicamentos que você utilizará. Caso julgemos necessário, poderá ser agendada uma nova consulta no Centro de Pesquisas do HCPA. Serão coletados exames de sangue na primeira consulta (realizada no dia da leitura desse termo de consentimento, como explicado anteriormente) e, novamente, 12 semanas após o término do tratamento. Essa última coleta será feita no seu município ou na sua região.

O tratamento será feito com medicamentos orais (comprimidos) que tem alta eficácia na cura do vírus da hepatite C (acima de 95% de chance de cura), fornecidos conforme protocolo do Ministério da Saúde. Há um risco pequeno de ocorrerem eventos adversos do tratamento, sendo os mais comuns dor de cabeça, náuseas e mal estar, que são geralmente leves e bem tolerados. Se eventos adversos ocorrerem, você terá suporte da equipe da pesquisa para solucioná-los.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são o seu conforto e a maior facilidade de comunicação e atendimento relacionado ao tratamento da hepatite C, reduzindo a necessidade de deslocamentos de sua casa ou região para consultas e procedimentos burocráticos. No entanto, não podemos garantir que haja benefício.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber pelo SUS. Nesse caso, o seu encaminhamento para centro especializado será autorizado e a consulta, posteriormente, agendada.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Serão coletados documento de identidade, cartão nacional de saúde e comprovante de residência, para protocolar o tratamento junto ao Ministério da Saúde. Esse envio será feito de forma confidencial e com todos os procedimentos de segurança para evitar os mínimos riscos à sua privacidade.

Se você permitir, o sangue que for coletado de você será guardado e poderá ser utilizado futuramente para realizar outros exames relacionados ao estudo. Esses exames não influenciarão na sua participação geral no estudo nem no seu tratamento, não lhe oferecendo riscos. Ou seja, você pode participar do estudo independentemente dessa decisão. Se quiser, você poderá saber o resultado desses exames ligando para o telefone da pesquisa: (51) 99400-8693 ou mandando e-mail para jeronimo.oliveira@telessaude.ufrgs.br.

Você permite que guardemos o seu sangue de forma segura e confidencial para possivelmente realizar novos exames no futuro?

Sim, permito que guardem a amostra de sangue coletada hoje para novos exames no futuro.

Não, o meu sangue não poderá ser guardado e deve ser utilizado apenas para os exames solicitados hoje.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Jerônimo De Conto Oliveira, pelo telefone (51) 99400-8693, com o serviço do TelessaúdeRS-UFRGS, também pelo telefone (51) 3308-2099; com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51)3359.7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, das 8h às 17h de segunda à sexta; ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública, pelo telefone (51) 3901-1532 e na Avenida Ipiranga, 6311, Porto Alegre/RS.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do participante

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura do pesquisador

Local e Data: _____, ____/____/____.

11.2 ANEXO II – AUTORIZAÇÃO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE BIOLOGIA MOLECULAR PELO FLUXO DO SUS



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS - DCCI
SRTVN Quadra 701, Lote D - Edifício PO700 - 5ª andar
70719-040 - Brasília/DF
Telefone: (61) 3315-7737 - 7739

Brasília, 17 de setembro de 2019.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Informo que o projeto de doutorado "Estratégias de acompanhamento da terapia antiviral da hepatite C crônica por meio de ferramentas de telessaúde - ensaio clínico em saúde pública no Brasil", coordenado pelos pesquisadores Prof. Mário Reis Álvares-da-Silva e Jerônimo De Conto Oliveira, tem autorização para realizar os exames de carga viral do vírus da hepatite C e genotipagem do vírus da hepatite C pelo fluxo do Sistema Único de Saúde (SUS), dentro do protocolo de pesquisa estabelecido e já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O projeto prevê a inclusão de 144 pacientes provenientes do SUS e que sejam solicitadas carga viral (HCV-RNA), se não disponível dos doze meses anteriores, e genotipagem, se ainda não realizada ou com resultado indisponível - o que está de acordo com os critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hepatite C vigente.

Conclui-se, portanto, que serão solicitados apenas exames que já seriam realizados no SUS no contexto assistencial e, sendo assim, não haverá carga adicional de exames, nem ônus ao erário, uma vez que seguirão o que está indicado no PCDT.


Gerson Fernando Mendes Pereira
Diretor

