

Marina Rodrigues Teixeira

**ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO  
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM  
INIBIDORES DE PROTEASE TELAPREVIR E BOCEPREVIR  
EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Marení Rocha Farias.

Florianópolis  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Teixeira, Marina Rodrigues

Análise da segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica com inibidores de protease telaprevir e boceprevir em um centro de referência. / Marina Rodrigues Teixeira ; orientadora, Mareni Rocha Farias - Florianópolis, SC, 2016.

112 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Hepatite C crônica. 3. Boceprevir. 4. Telaprevir. 5. Segurança e efetividade. I. Rocha Farias, Mareni. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

**“ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFETIVIDADE DO  
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM  
INIBIDORES DE PROTEASE TELAPREVIR E  
BOCEPREVIR EM UM CENTRO DE  
REFERÊNCIA”**

**POR**

**Marina Rodrigues Teixeira**

Dissertação julgada e aprovada em  
sua forma final pelo(a)  
Orientador(a) e membros da  
Banca Examinadora, composta  
pelos Professores Doutores:

**Banca Examinadora:**



Prof(a). Dr(a). Claudia Maria Oliveira Simoes (UFSC – Membro  
Titular)



Prof(a). Dr(a). Maria Luiza Bazzo (UFSC – Membro Titular)



Prof(a). Dr(a). Marysabel Pinto Telis Silveira (UFPEL - Membro  
Titular)



Prof(a). Dr(a). Mareni Rocha Farias (UFSC – Orientador(a))



Prof(a). Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da  
UFSC

Florianópolis, 08 de fevereiro de 2017.



Este trabalho é dedicado aos meus pais,  
Lourdes e Tarcísio, a minha irmã Ana  
Carolina e a todos os pacientes,  
especial aos do PAMMI/HNR/  
Florianópolis - SC.



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por guiar meus passos e por permitir a conclusão de mais uma etapa importante da minha vida.

Aos meus pais, Lourdes e Tarcísio, pelo apoio, incentivo, pela educação e por todo amor e compreensão, sendo minha fortaleza para a conquista dos meus objetivos.

A minha irmã Ana Carolina e ao meu cunhado Frederico Zanin, pelos tantos momentos vividos desde minha decisão de vir para Florianópolis.

Ao meu namorado Ramon, por estar sempre ao meu lado!

À Professora Mareni Rocha Farias, pelo apoio, incentivo e por aceitar me orientar, proporcionando-me um imenso aprendizado.

A amiga Lenyta, pela parceria em todos os momentos deste trabalho, e além dele!

Ao meu amigo Júnior, por ser meu eterno preceptor e inspiração!

As minhas amigas Mariane e Daiane, por toda amizade e por estarem sempre me ajudando e ensinando a ser melhor!

As amigas da Farmácia Escola, Marina Roover, Aline Foppa e Claudia Peláez, por toda compreensão dentro da farmácia, risadas e parceria fora dela!

Aos membros do Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos, pela recepção e pelo tão bom acolhimento. Lembro-me de todos!

Aos membros da banca examinadora, pelas pertinentes contribuições, as quais melhoraram significativamente a qualidade deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro; à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e ao Hospital Nereu Ramos.

Estendo meus agradecimentos a todos que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento e a conclusão desta Dissertação.



## RESUMO

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus RNA simples, com diferentes genótipos e subtipos. Aproximadamente 350 mil pessoas infectadas por HCV morrem por ano no mundo. O tratamento objetiva eliminar o HCV e prevenir complicações hepáticas. É eficiente quando alcançada a resposta viral sustentada (RVS). Em 2013, novos antivirais inibidores de protease (IP), telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), foram incorporados ao SUS. No entanto, a prática clínica foi insatisfatória e, rapidamente, esses IP foram substituídos por novos fármacos. Este trabalho objetivou analisar os eventos adversos (EA) e a efetividade do tratamento com TVR e BOC em pacientes com hepatite C, no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI/HNR), Florianópolis - SC. Foi realizado estudo de coorte retrospectivo observacional, com análise descritiva e estatística, baseado nos registros de prontuários, durante o período de 2012 a 2015. Foram incluídos 209 pacientes, dos quais 63,2% utilizaram TVR e 36,8% utilizaram BOC. Os EA foram semelhantes em ambos. Cerca de 90% dos pacientes apresentaram EA hematológicos. 63% necessitaram fazer uso de eritropoietina, 28% de filgrastima e 9% de transfusão. Os demais eventos foram reações de pele (TVR-87% e BOC-70%), náuseas (TVR-69% e BOC-80%), alterações de humor (TVR-60% e BOC-66%) e diarreia (TVR-42% e BOC-39%). Não houve diferença estatisticamente significativa para RVS entre os dois tratamentos. O total de pacientes que concluíram o tratamento foi de 149 (71,3%), sendo que 60 (28,7%) interromperam o tratamento, 28 (13,4%) por evento adverso e 28 (13,4%) por não resposta ao tratamento. A taxa de abandono foi de 2,4% e 11,9% dos pacientes apresentaram recidiva. Ocorreu um óbito. A RVS por intenção de tratar foi de 62,8% para os tratados com TVR e de 55,8% para os tratados com BOC. Cirrose e tratamento prévio foram fatores associados a uma menor RVS. Por fim, observou-se que os IP aumentaram a efetividade do tratamento em relação à terapia com interferon peguilado e ribavirina, mas induziram um maior número de EA.

**Palavras-chave:** Hepatite C. HCV. Telaprevir (TVR). Boceprevir (BOC). Inibidor de protease (IP). Eventos adversos (EA). Resposta viral sustentada (RVS).



## ABSTRACT

### SAFETY AND EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HEPATITIS C TREATMENT WITH PROTEASE INHIBITORS TELAPREVIR AND BOCEPREVIR IN A REFERENCE CENTER.

Hepatitis C virus (HCV) is a single stranded RNA virus with different genotypes and subtypes. About 350,000 people infected with HCV die every year around the world. The treatment aims to eliminate HCV and prevent liver complications and is effective when achieve sustained viral response (SVR). In 2013 new antiviral protease inhibitors (PI), telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC), were incorporated into Brazilian Public Health System (SUS). However, the clinical practice of PI was unsatisfactory, leading to the replacement of these PI by new drugs. Thus, the present study aimed to analyze the adverse events (AE) and an effectiveness of HCV treatment with TVR and BOC at the ambulatory service of Nereu Ramos Hospital, in Florianopolis-SC. A retrospective observational cohort study was conducted. A descriptive and statistical analysis were performed, based on medical records, between 2012 and 2015. Were included 209 patients, 63.2% used TVR and 36.8 % BOC. The AE were similar in both groups. The hematological occurred in 90% of patients, which 63% needed to use erythropoietin, 28% filgrastim and 9% blood transfusion. The SVR was similar between the two treatments. The number of patients who completed the treatment was 149 (71.3%). The therapy discontinuation was 60 (28.7%), which 28 (13.4%) occurred due adverse events and 28 (13.4%) due no response to the treatment.. The rate of abandonment was 2.4% and relapse 11.9%. One death was reported. SVR by intention to treat was 62.8% to TVR and 55.8% to BOC. Cirrhosis and previous treatments were associated factors with lower SVR. The present study has demonstrated that the PI use increased treatment effectiveness over pegylated interferon and ribavirin therapy, however, induced a greater number of AEs.

**Keywords:** Hepatitis C. HCV. Telaprevir (TVR). Boceprevir (BOC). Protease inhibitors (IP). Adverse events (AE). Sustained virologic response (SVR).



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição da soroprevalência e genótipos mais frequentes do Vírus da Hepatite C no mundo. ....	28
Figura 2: Organização do genoma viral, com representação das proteínas estruturais e não estruturais.....	31
Figura 3: Ciclo replicativo do HCV. (a) Entrada do HCV na célula; (b) Liberação do RNA viral; (c) Tradução e processamento da poliproteína viral; (d) Replicação do RNA viral; (e) Empacotamento do RNA viral e montagem da partícula; (f) Maturação e liberação. ....	33
Figura 4: Fluxograma para a triagem e o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C por meio de testes rápidos, imunoenaios e teste biomolecular. ....	36
Figura 5: Estrutura química da ribavirina. ....	40
Figura 6: Estrutura das moléculas de interferon alfa 2a e 2b e suas formas pegiladas. ....	41
Figura 7: Estruturas químicas dos medicamentos telaprevir e boceprevir. ....	43
Figura 8: Mecanismo de ação dos fármacos inibidores de protease telaprevir e boceprevir. ....	44
Figura 9: Esquema para utilização do telaprevir (TVR) associado à terapia dupla (PR) e monitoramento da eficácia da terapia por meio da quantificação da carga viral. (A): Sem lead-in; (B): Com lead-in. Os losangos correspondem às semanas de tratamento. Vermelho: terapia dupla. Cinza: a terapia tripla. ....	45
Figura 10: Esquema para utilização do boceprevir (BOC) associado à terapia dupla (PR) e ao monitoramento da eficácia da terapia por meio da quantificação da carga viral. (A): Sem lead-in; (B): Com lead-in. Os losangos correspondem às semanas de tratamento. Vermelho: terapia dupla. Cinza: a terapia tripla. ....	46
Figura 11: Estrutura química dos medicamentos sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir. ....	48
Figura 12: Mecanismo de ação dos novos antivirais de ação direta: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir. ....	51
Figura 13: Representação das respostas terapêuticas dos pacientes tratados com boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR) no PAMMI/HNR. Susp. EA: Suspensão por	

evento adverso. Não resp.: Não respondedor. RVS: Resposta viral sustentada. <sup>a</sup>  
Análise conforme protocolo. <sup>b</sup> Análise por intenção de tratar. ....68

## **LISTA DE QUADROS**

- Quadro 1: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica. ...38
- Quadro 2: Esquema terapêutico dos medicamentos sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DAC) e simeprevir (SIME), para o tratamento de hepatite C crônica, de acordo com o genótipo viral. ....49
- Quadro 3: Definição dos níveis de hierarquia, baseada nos fatores que podem influenciar na resposta ao tratamento. ....59



## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1: Correlação dos anos de utilização dos medicamentos telaprevir e boceprevir, por via de acesso judicial. ....	78
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição percentual dos casos notificados de Hepatite C, por região no Brasil, com anti-HCV e HCV-RNA reagentes, entre 1999 e 2015 (n= 289.459).....	29
Tabela 2: Descrição da população em estudo. ....	60
Tabela 3: Distribuição das características clínicas por tipo de tratamento. ....	62
Tabela 4: Distribuição das características de acesso aos serviços de saúde por tipo de tratamento. ....	63
Tabela 5: Relação grau de escolaridade e via de acesso. Realizado por Qui-quadrado. ....	64
Tabela 6: Eventos adversos ocorridos nos pacientes que utilizaram TVR ou BOC, no tratamento da hepatite C crônica, no PAMMI/HNR. ....	65
Tabela 7: Manejo dos eventos adversos hematológicos nos pacientes tratados com telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC) no PAMMI/HNR. ....	66
Tabela 8: Análise univariada de fatores associados à resposta viral sustentada. ....	70
Tabela 9: Variáveis associadas à RVS entre os pacientes tratados com TVR ou BOC no PAMMI/HNR. IC: intervalo de confiança. ....	72
Tabela 10: Ensaios clínicos randomizados utilizados no estudo de incorporação do telaprevir no SUS. Apresentação da população e eventos adversos. Susp EA: suspenso por evento adverso. ....	79
Tabela 11: Ensaios clínicos randomizados, utilizados no estudo de incorporação do boceprevir no SUS. Apresentação da população e eventos adversos. Susp EA: suspenso por evento adverso. ....	80
Tabela 12: Ensaios clínicos randomizados utilizados no estudo de incorporação do telaprevir no SUS. Apresentação da população e RVS. ....	85
Tabela 13: Ensaios clínicos randomizados, utilizados no estudo de incorporação do boceprevir no SUS. Apresentação da população e RVS. ....	85



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT/TGP – Alanina amino transferase  
AST/TGO – Aspartato amino transferase  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
anti-HCV – Anticorpo anti-HCV  
BOC - Boceprevir  
BEHV - Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais  
Universidade Federal de Santa Catarina  
CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica  
CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS  
DAAs - Antivirais de Ação Direta  
DAC - Daclatasvir  
DM - Diabetes Melitus  
ESC – Escape  
EA – Eventos adversos  
FDA – *Food and Drug Administration*  
GIE - Genes interferon-estimulados  
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica  
HAV - Vírus da Hepatite A  
HBV - Vírus da Hepatite B  
HCV - Vírus da Hepatite C  
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana  
HSH – Homem que faz sexo com homens  
IC – Intervalo de confiança  
IFN $\alpha$  – alfa interferona  
pegIFN $\alpha$  – alfa peginterferona  
IP - Inibidores de Protease  
IRF9 - Fator de regulação 9  
ISRE - Elemento de resposta interferon-sensível  
LDL - Lipoproteínas de baixa densidade  
MS - Ministério da Saúde  
MU - Milhões de Unidades  
NR - Não respondedor  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
PAMMI/HNR - Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos  
PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas  
PCR - *polymerase chain reaction*  
peg - Polietilenoglicol

PR - Terapia Dupla (pegIFN $\alpha$  + RBV)  
PRMs - Problemas Relacionados aos Medicamentos  
RBV - Ribavirina  
RCEI - Razão Custo-Efetividade Incremental  
REC – Recidiva  
RR – Risco Relativo  
RVF - Resposta Viral Final  
RVL - Resposta Viral Lenta  
RVR - Resposta Viral Rápida  
RVS - Resposta Viral Sustentada  
SCTIE/MS - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
SIME – Simeprevir  
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
SOF – Sofosbuvir  
SUS - Sistema Único de Saúde  
TVR – Telaprevir  
UFBA – Universidade Federal da Bahia  
UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre  
UFPEL – Universidade Federal de Pelotas  
USP – RP – Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	25
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	27
<b>2.1. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	27
<b>2.2. ETIOLOGIA E TRANSMISSÃO</b> .....	30
<b>2.3. DIAGNÓSTICO</b> .....	35
<b>2.4. TRATAMENTO</b> .....	37
<b>2.4.1. Alternativas terapêuticas ao longo do tempo</b> .....	39
<b>2.4.1.1. Alfainterferona</b> .....	39
<b>2.4.1.2. Ribavirina</b> .....	39
<b>2.4.1.3. Alfapeginterferona</b> .....	41
<b>2.4.1.4. Antivirais de ação direta</b> .....	42
<b>2.4.1.4.1. Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC)</b> .....	42
<b>2.4.1.4.2. Sofosbuvir (SOF), Daclatasvir (DAC) e Simeprevir (SIME)</b> .....	48
<b>2.5. SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA</b> .....	52
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	54
<b>3.1. OBJETIVOS GERAIS</b> .....	54
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	55
<b>4.1. DESENHO DO ESTUDO</b> .....	55
<b>4.2. POPULAÇÃO</b> .....	55
<b>4.3. COLETA DE DADOS</b> .....	55
<b>4.3.1. Análise estatística</b> .....	58
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	59
<b>6. RESULTADOS</b> .....	59
<b>6.1. POPULAÇÃO</b> .....	59
<b>6.1.1. Características gerais</b> .....	59
<b>6.1.2. Características clínicas e tipos de tratamento</b> .....	61
<b>6.1.3. Características de acesso aos serviços de saúde e ao tratamento</b> .....	63
<b>6.2. EVENTOS ADVERSOS</b> .....	64
<b>6.3. DESFECHO</b> .....	66
<b>6.3.1. Associação de dados clínicos e RVS</b> .....	69
<b>6.3.1.1. Análise Univariada</b> .....	69
<b>6.3.1.2. Análise Multivariada</b> .....	71
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	73
<b>7.1. POPULAÇÃO</b> .....	73
<b>7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TIPO DE TRATAMENTO</b> .....	75

<b>7.3. EVENTOS ADVERSOS .....</b>	<b>79</b>
<b>7.4. DESFECHO.....</b>	<b>84</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>88</b>
<b>9. LIMITAÇÕES.....</b>	<b>90</b>
<b>10. PERSPECTIVAS .....</b>	<b>90</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>91</b>
<b>APÊNDICE 1.....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>110</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, mundialmente, mais de 185 milhões de indivíduos são portadores do vírus da hepatite C (HCV). Essa infecção, quando crônica, causa inúmeras comorbidades, afetando diretamente a vida dos portadores do vírus e suas famílias. Indiretamente, afeta a economia ao sobrecarregar os sistemas de saúde ou ao levar os indivíduos à invalidez precocemente. Por esses fatos a hepatite C é considerada, um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade (WHO, 2014).

A infecção, geralmente, é assintomática, surgindo as primeiras manifestações clínicas nas fases mais adiantadas da doença. A transmissão ocorre por via parenteral, sendo que grande parte da população foi infectada antes de 1990, pela transfusão de sangue e hemoderivados ou realização de tatuagens e/ou *piercings*, além do uso de drogas injetáveis. A transmissão sexual é menos frequente, não sendo considerada uma doença sexualmente transmissível (DA SILVA et al., 2012).

Devido aos sinais clínicos inespecíficos e discretos, a descoberta da infecção, geralmente, é feita ao acaso, em exames de rotina. A investigação e o diagnóstico laboratorial da hepatite C são feitos em etapas, por meio de exames sorológicos para identificação do HCV e sua posterior quantificação da carga viral e determinação do genótipo viral (genotipagem). Além disso são feitos exames bioquímicos que avaliam a função hepática e, se indicada, é feita a biopsia hepática (BRASIL, 2015b).

O tratamento da hepatite C tem passado por mudanças. Os primeiros tratamentos duravam 48 semanas, com fármacos injetáveis, tais como a interferona recombinante (IFN $\alpha$ ) ou alfapeguinterferona (pegIFN $\alpha$ ) associada à ribavirina (RBV). Posteriormente, a infecção passou a ser tratada com antivirais de ação direta (DAAs) de primeira geração, que são os inibidores de protease (IP) telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), associados a pegIFN $\alpha$  e RBV, designada como terapia tripla. Atualmente, o tratamento é por via oral, com a segunda geração de DAAs: simeprevir (SIME), sofosbuvir (SOF) e daclatasvir (DAC), associados ou não à RBV, com tratamento de, no máximo, 24 semanas. Apesar da evolução do tratamento, ele ainda é caracterizado pelos efeitos adversos frequentes, porém menos intensos quando comparados aos causados pelo tratamento com pegIFN $\alpha$ , RBV e os DAAs de primeira geração (BRASIL 2011b, 2013, 2015b).

No Brasil, os medicamentos são fornecidos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), gratuitamente, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para todos os pacientes que atendem as especificações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Além disso, os pacientes devem ser atendidos em centros de referência, que avaliem e acompanhem o tratamento dos usuários, contribuindo para o aumento da efetividade e otimização do tratamento (BRASIL, 2007).

Apesar da disponibilização gratuita, no Brasil, há poucos dados sobre a efetividade dos tratamentos ofertados, principalmente os tratamentos mais recentes, como os primeiros DAAs, TVR e BOC. Assim, o presente estudo investiga dados retrospectivos da análise de 209 prontuários dos pacientes, que realizaram seus tratamentos no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos – PAMMI, em Florianópolis, SC, no período de 2012 a 2015.

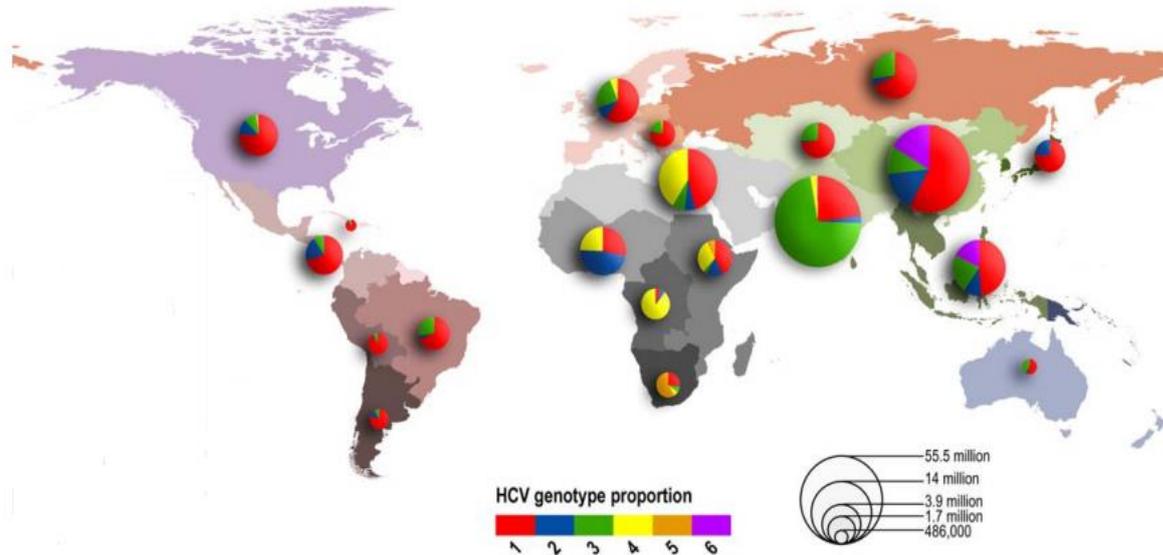
## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. EPIDEMIOLOGIA

A hepatite C é uma doença endêmica, mundialmente, causada pelo vírus da hepatite C (HCV). Segundo a Organização Mundial da Saúde, o número de mortes, por ano, decorrentes de complicações causadas pela infecção com HCV, alcançou 704 mil pessoas em 2013. Estima-se ainda, que mais de 185 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo (WHO, 2016).

Desde os primeiros estudos epidemiológicos, realizados pela *Global Burden of Hepatitis C Working Group* (GBD, 2004), verifica-se que as regiões de maior prevalência continuam a ser a Ásia (em quase toda sua extensão) e o norte da África, com mais de 50 e 15 milhões de infectados, respectivamente (Figura 1). Deve-se observar que essas regiões representam áreas de negligência em saúde e não possuem programas próprios para diminuir este quadro. A Europa ocidental apresenta prevalência moderada, mas com cerca de 10 milhões de indivíduos infectados. As Américas Latina e do Norte apresentam baixa soroprevalência (3,9 milhões de infectados) comparativamente às demais regiões da Ásia e África (GOWER et al., 2014; MESSINA et al., 2015; MOHD HANAFIAH et al., 2013; GBD, 2004).

Figura 1: Distribuição da soroprevalência e genótipos mais frequentes do Vírus da Hepatite C no mundo.



Fonte: Adaptada de MESSINA et al., 2015.

O Brasil é considerado um país de baixa soroprevalência (<1,5%), mesmo assim são 2,3 milhões de brasileiros infectados (MOHD HANAFIAH et al., 2013), com taxa de transmissão do vírus estável (BRASIL, 2015c). A hepatite C foi responsável por 75,2% das mortes decorrentes por hepatites virais entre os anos de 2004 e 2014 no país (BRASIL, 2016).

No Brasil, os casos confirmados de hepatite C devem ser notificados às Secretarias de Vigilância Epidemiológica, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dos 152.712 casos confirmados, entre os anos de 1999 e 2015, as regiões Sudeste e Sul foram as que concentraram os maiores percentuais 64,2% e 24,2% dos casos notificados no país, respectivamente (Tabela 1) (BRASIL, 2016).

Tabela 1: Distribuição percentual dos casos notificados de Hepatite C, por região no Brasil, com anti-HCV e HCV-RNA reagentes, entre 1999 e 2015 (n= 289.459).

<b>Região</b>	<b>% casos notificados</b>
Norte	2,7
Nordeste	5,6
Centro-oeste	3,2
Sul	24,2
Sudeste	64,2

Fonte: BRASIL, 2016.

Em 2015, a região Sul apresentou a maior taxa de detecção de casos, sendo 14,1 casos para cada 100 mil habitantes. Nesse cenário, Florianópolis ocupou o terceiro lugar (41,3 casos para cada 100 mil habitantes) situando-se entre as capitais com maior taxa de detecção de casos de hepatite C por 100 mil habitantes, sendo a média nacional de 13,1 por 100 mil habitantes (BRASIL, 2016).

Quanto às características da população pesquisada, portadora do HCV, a maior parte encontra-se na faixa etária de 45 a 54 anos, de raça/cor da pele branca (61,2%) e escolaridade de 5ª a 8ª série incompleta (25,5%). Quando estratificada de acordo com o sexo, os homens (60%) parecem ser mais susceptíveis a adquirir a infecção e de forma mais precoce, com maior incidência entre os 25-30 anos (300 casos por 100 mil habitantes). No sexo feminino, observa-se uma diminuição da incidência a partir dos 25 anos (BRASIL, 2015c; BRASIL, 2016).

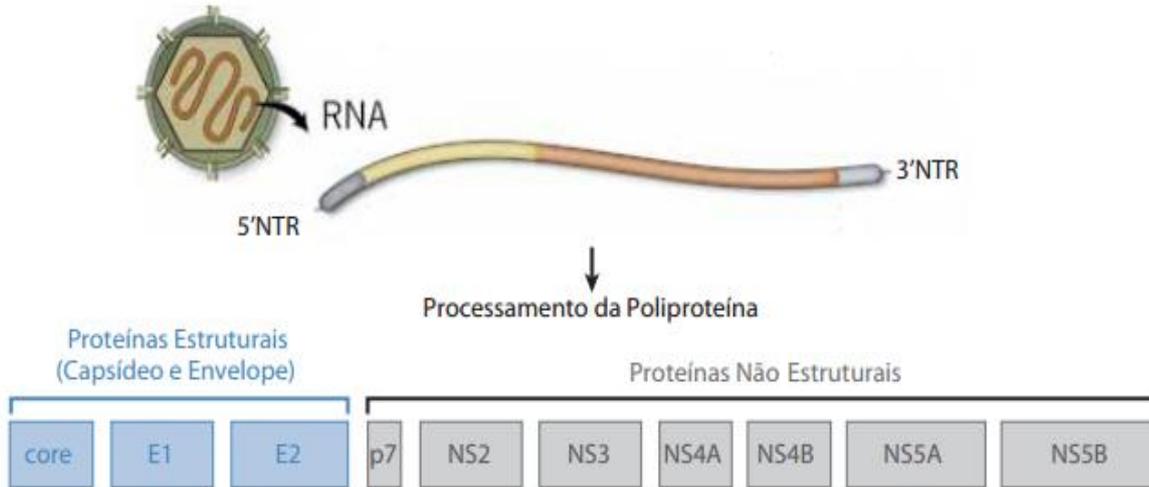
## 2.2. ETIOLOGIA E TRANSMISSÃO

Antes da descoberta do HCV, a designação hepatite-Não-A-Não-B era atribuída a todas as hepatites virais não causadas pelos vírus da hepatite A (HVA) ou hepatite B (HBV). Somente em 1983, o HCV começou a ser estudado (MESSINA et al., 2015; DIENSTAG, 1983). O HCV foi identificado em 1989, por Choo e colaboradores, e sequenciado em 1993 por outro grupo de pesquisadores (GRAKOUÏ et al., 1993).

O HCV é um vírus de 40 a 80 nm, envolto por um envelope, e possui um nucleocapsídeo que internaliza uma única fita de RNA de cadeia longa (9600pb). Pertence à família *Flaviviridae* (PFAENDER et al., 2015), a mesma dos vírus da dengue e febre amarela. O HCV é capaz de infectar e se replicar, principalmente, nas células hepáticas. Entretanto, também já foi observada replicação em células mononucleares do sangue periférico, corroborando com manifestações extra-hepáticas da doença (MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007).

Seu ciclo de replicação tem início após o vírus se ligar aos receptores de superfície celular, resultando na fusão do envelope com a membrana plasmática e a liberação do capsídeo e RNA no citoplasma. Essa única fita de RNA será replicada e traduzida na membrana do retículo endoplasmático rugoso, originando uma única poliproteína, a qual passará por constantes clivagens, realizadas por proteases celulares e virais, dando origem a 10 proteínas, que podem ser estruturais e não estruturais, responsáveis pela formação do vírus (Figura 2) (LINDENBACH; RICE, 2013; RICE, 2011).

Figura 2: Organização do genoma viral, com representação das proteínas estruturais e não estruturais.



Fonte: Adaptada de RICE, 2011.

As proteínas estruturais, ou seja, a proteína do capsídeo ou core (C) e as glicoproteínas de envelope (E1 e E2), serão incorporadas à partícula viral. São consideradas proteínas não estruturais as que não são incorporadas à partícula viral e são expressas somente nas células infectadas, exercendo diferentes funções. São proteínas não estruturais: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, que atuam em todo o ciclo de replicação viral (JAZWINSKI; MUIR, 2011; LINDENBACH; RICE, 2013).

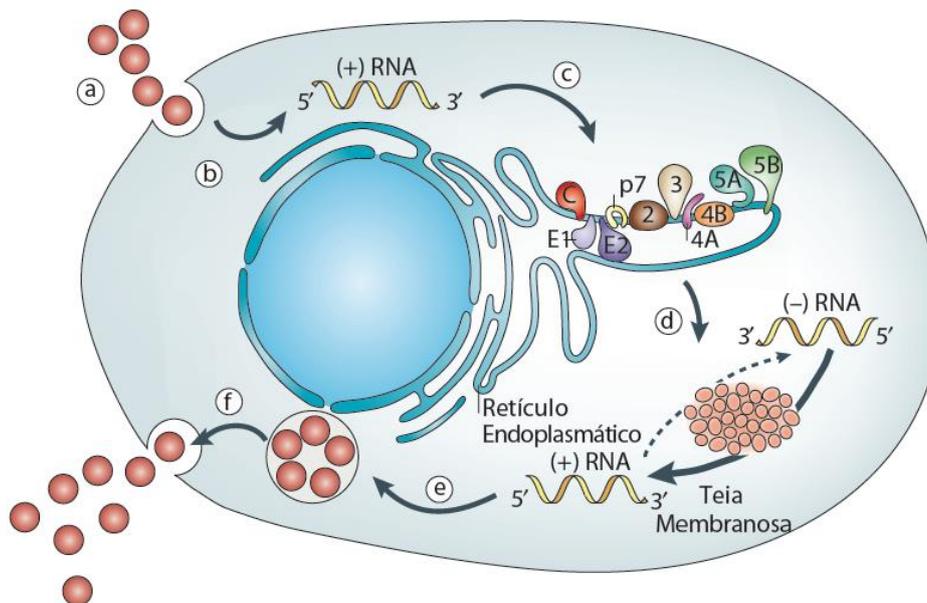
As proteínas estruturais E1 e E2, associadas a receptores glicosaminoglicanos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), promovem a interação do vírus com receptores celulares, facilitando a entrada do vírus na célula. Essa fusão do vírus + receptor também é mediada pelas proteínas não estruturais NS5 e NS3. Logo após, a proteína C e as proteínas NS5B e NS4A participam do processo de tradução do RNA viral, sendo responsáveis pela formação do nucleocapsídeo, replicação do genoma e regulação desse processo, respectivamente. Após a tradução do genoma viral, as proteínas são clivadas pelas proteases NS2-3 e NS3/A. A proteína NS4A (cofator de NS3) e NS4B realizam o rearranjo da membrana celular (teia membranosa), finalizando a replicação do HCV. Por fim, o seu ciclo de replicação é concluído com a montagem e liberação da nova partícula viral, por um processo mediado pela síntese de VLDL colesterol (Figura 3). Estima-se que a capacidade de replicação seja de 50 partículas por célula por dia (JAZWINSKI; MUIR, 2011; KIM; CHANG, 2013; LINDENBACH; RICE, 2013; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007).

Por conta dessas atividades, as proteínas não estruturais têm sido alvo de estudos na pesquisa e no desenvolvimento de medicamentos (ASSELAH; MARCELLIN, 2012; KIM; CHANG, 2013).

Depois de estabelecida a infecção, grande parte da concentração viral encontra-se em nível plasmático, com meia vida de, aproximadamente, três horas e taxa de renovação diária de  $10^{12}$  vírions.

Devido à incapacidade de revisão da RNA polimerase do HCV, ainda lhe é atribuída grande variabilidade genética, sendo identificados sete genótipos diferentes e 67 subtipos confirmados (SMITH et al., 2014), o que diferencia significativamente o HCV dos demais vírus que causam hepatite.

Figura 3: Ciclo replicativo do HCV. (a) Entrada do HCV na célula; (b) Liberação do RNA viral; (c) Tradução e processamento da poliproteína viral; (d) Replicação do RNA viral; (e) Empacotamento do RNA viral e montagem da partícula; (f) Maturação e liberação.



Fonte: Adaptada de MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007.

Mundialmente, os genótipos 1 e 3 são os mais frequentes, responsáveis por 46% e 30% das infecções, respectivamente, seguidos pelos genótipos 2, 4 e 6, que, juntos, somam 23% dos diagnósticos confirmados (MESSINA et al., 2015).

No Brasil, em 2010, apesar da subnotificação de genótipos (46,4% dos genótipos são notificados), esses dados não diferem daqueles da literatura. O genótipo 1 foi o mais prevalente, seguido pelos genótipos 3 e 2, com distribuição de 67,7%, 25,9% e 5,7%, respectivamente (BRASIL, 2012). Essa variedade genotípica implica dificuldades encontradas no desenvolvimento de vacinas e no tratamento contra o HCV (MESSINA et al., 2015).

O vírus é transmitido por via parenteral, pelo contato com sangue contaminado, tendo como grupo de risco usuários de drogas injetáveis, devido ao compartilhamento de agulhas e seringas. Há também outras formas de contaminação menos usuais, mas possíveis, vertical, nosocomial, uso de materiais de uso coletivo mal esterilizado, tais como equipamentos odontológicos, cirúrgicos, estéticos, instrumentos de manicure, e o compartilhamento de objetos de uso pessoal por um portador do vírus da hepatite C. Por ser pouco frequente, a hepatite C não é considerada uma doença sexualmente transmissível, principalmente entre parceiros heterossexuais e casais monogâmicos. Entretanto, entre a população de homens que fazem sexo com homens (HSH), ou portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a via sexual deve ser considerada como passível de transmitir o HCV (DA SILVA et al., 2012; VAN DE LAAR et al., 2010).

O HCV se instala nas células do fígado causando um processo inflamatório, fortemente mediado por resposta imune inata, que, gradualmente, leva à falência hepática. A infecção aguda geralmente é assintomática ou os sintomas são pouco específicos, como perda de apetite, dor abdominal, náusea e fadiga. Desses casos, 15% a 45% evoluem para cura espontânea e eliminação do vírus em até seis meses. Entretanto, 55-85% dos pacientes evoluem lentamente para hepatite crônica, que também é silenciosa, com manifestações clínicas discretas e inespecíficas, o que contribui para um diagnóstico tardio, geralmente associado a sintomas de complicações hepáticas (THOMSON et al., 2010; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). O risco de desenvolvimento de cirrose hepática em 20 anos é estimado entre 15% a 30%, e o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma é de 2% a 4% a cada ano (EL-SERAG; RUDOLPH, 2007; THEIN et al., 2008; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

### 2.3. DIAGNÓSTICO

A decodificação do genoma do vírus da hepatite C, ocorrida em 1989 (CHOO et al.; 1989), permitiu o desenvolvimento dos primeiros testes sorológicos para seu diagnóstico.

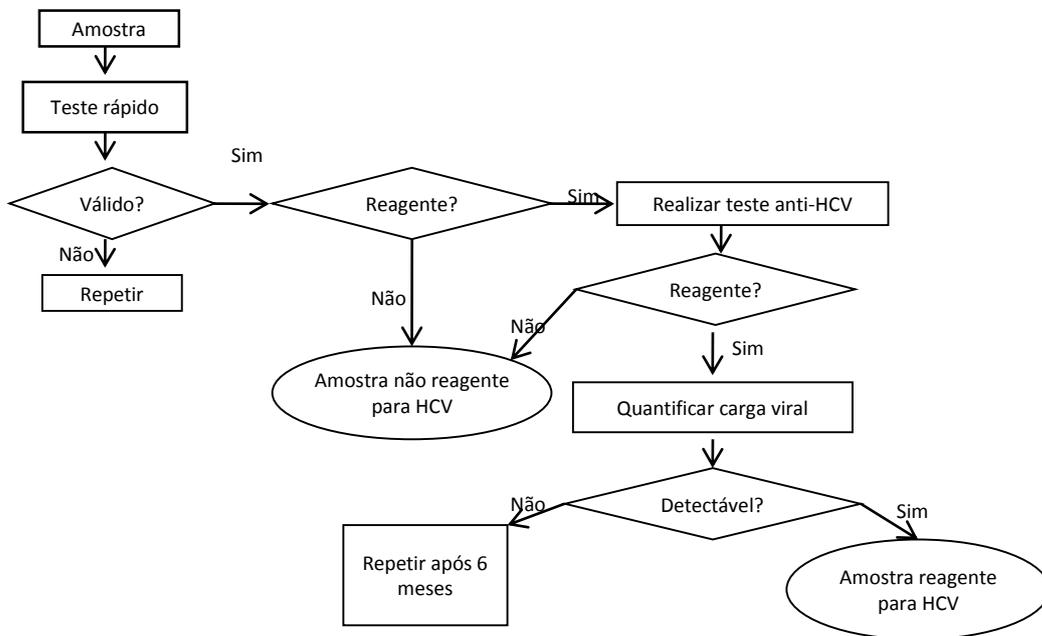
Basicamente, o diagnóstico da infecção pelo HCV é realizado com amostras de soro ou plasma, por técnicas de imunoenensaio associadas a testes de biologia molecular, para detecção de anticorpos específicos contra o HCV (anti-HCV) e para quantificação da carga viral, respectivamente (BRASIL, 2015a; EASL, 2015).

No Brasil, com o intuito de ampliar o acesso ao diagnóstico da hepatite C, o Ministério da Saúde estabeleceu fluxogramas que se iniciam com a triagem de pacientes por meio de testes rápidos que, quando positivos, indicam contato prévio com HCV. Como testes confirmatórios, utiliza-se a detecção de anti-HCV por ensaios mais sensíveis, como a quimioluminescência, e, por fim, a quantificação da carga viral e determinação do genótipo viral, por PCR (*polymerase chain reaction*) (Figura 4) (BRASIL, 2015a).

No Brasil, o exame de carga viral quantitativo é disponibilizado gratuitamente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento, com limite de detecção de 12 UI/mL. A definição do genótipo viral complementa a avaliação clínico-laboratorial e ajuda na escolha da estratégia de tratamento (BRASIL, 2015a; SHAHEEN, 2015).

Pode-se, ainda, utilizar a biópsia hepática e os exames laboratoriais complementares, principalmente para determinar o grau de comprometimento hepático, avaliar o prognóstico e, por fim, determinar o início do tratamento, os medicamentos a serem utilizados e conferir a resposta à terapia.

Figura 4: Fluxograma para a triagem e o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C por meio de testes rápidos, imunoensaio e teste biomolecular.



Fonte: Adaptada de BRASIL, 2015a.

Com base na biópsia, é possível avaliar, na região portal, a presença de atividade inflamatória periportal e parenquimatosa e, ainda, o grau de alteração estrutural ou fibrose (BRASIL, 2011; SBH, 2014). Entretanto, por ser um método invasivo e por apresentar algumas limitações relacionadas ao local de coleta e tamanho do fragmento hepático, a biópsia, apesar de continuar sendo o padrão ouro para estadiamento da doença, ela vem sendo substituída por técnicas não invasivas, como a elastografia hepática transitória, avaliada por meio do equipamento FibroScan®, que verifica apenas o grau de fibrose (SBH, 2014).

Atualmente, para determinar o início do tratamento, o Ministério da Saúde utiliza a escala de fibrose METAVIR, a qual considera o estadiamento da doença: em fibrose (F), em escalas de 0 a 4, sendo F3 e F4 as formas avançadas; e em atividade inflamatória (A), em escalas de 0 a 3, sendo A3 maior atividade, propondo-se o tratamento para pacientes com laudos iguais ou superiores a F2/A2 por mais de dois anos (BRASIL, 2015b).

Os exames laboratoriais complementares avaliam alterações na capacidade de secreção, produção, metabolização e função hepática. As transaminases – a aspartato aminotransferase (AST/TGO) e a alanino aminotransferase (ALT/TGP), que também são marcadores de dano hepático, são enzimas intracelulares, expostas após danos aos hepatócitos, sendo um exame sugestivo de problemas hepáticos, principalmente, em indivíduos assintomáticos. Na hepatite C crônica, a ALT pode chegar a até 15 vezes seu valor de referência. Outros indícios de comprometimento hepático são elevação das bilirrubinas e tempo de protrombina, além da diminuição de proteínas séricas, como albumina, e alterações hematológicas, como plaquetopenia. Avalia-se, ainda, o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular por meio da elevação da alfafetoproteína (BRASIL, 2011b).

## 2.4. TRATAMENTO

O tratamento da hepatite C vem evoluindo, e novas propostas terapêuticas estão surgindo com o objetivo de eliminar a infecção viral e prevenir complicações, como cirrose e hepatocarcinoma, e, sobretudo, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (SHAHEEN, 2015).

No Brasil, o tratamento da hepatite C tem sido estabelecido pelo Ministério da Saúde, desde a década de 1990. Atualmente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), criada pela lei n. 12.401/2011, assessora o MS na incorporação, exclusão ou

alteração, pelo SUS, de novas tecnologias em saúde, como medicamentos, produtos e procedimentos. A CONITEC atua, ainda, na elaboração e alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente define o momento ideal para iniciar o tratamento, dependendo da sintomatologia, fase da infecção, estado de saúde do paciente e progressão da doença. Deve-se ponderar, ainda, a probabilidade de resposta terapêutica, coinfeção com HIV (vírus da imunodeficiência humana) ou com outros vírus causadores de hepatites, e os eventos adversos do tratamento nessas condições. O genótipo viral também é fator determinante na escolha dos medicamentos, dose e duração do tratamento (BRASIL, 2011, 2013, 2015b).

A avaliação do tratamento é baseada no tipo de resposta virológica apresentada, sendo realizada por exames de carga viral, em semanas determinadas pelo PCDT (Quadro 1).

Quadro 1: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica.

<b>Nomenclatura</b>	<b>Definição</b>
Resposta Viral Rápida (RVR)	HCV RNA indetectável na 4 <sup>a</sup> semana de tratamento.
Resposta Viral Lenta (RVL)	Queda do HCV RNA $\geq 2\log$ UI/ml na 12 <sup>a</sup> semana do tratamento, e negativo até a 24 <sup>a</sup> semana.
Resposta Viral Final (RVF)	HCV RNA indetectável ao fim do tratamento.
Resposta Viral Sustentada (RVS)	HCV RNA indetectável 6 meses após do tratamento.
Não Responder (NR)	Queda do HCV RNA $> 2\log$ UI/ml na 12 <sup>a</sup> semana do tratamento, mas detectável na 24 <sup>a</sup> semana; ou queda do HCV RNA $< 2\log$ UI/ml na 12 <sup>a</sup> semana.
Escape (ESC)	Deteção do HCV RNA positivo durante o tratamento, após ter sido indetectável.
Recidiva (REC)	Deteção do HCV RNA após o término do tratamento em pacientes com RVF.

Fonte: BRASIL, 2011b; SBH, 2014.

## 2.4.1. Alternativas terapêuticas ao longo do tempo

### 2.4.1.1. Alfainterferona

No Brasil, em 1997, foi incorporada ao SUS, a primeira terapia para o tratamento do HCV, que preconizava a administração de alfainterferona (IFN $\alpha$ ).

A alfainterferona é uma citocina endógena, com ação antiviral, imunomodulatória e antiproliferativa, produzida em células do sistema imune em resposta a agentes virais e bacterianos. Seu mecanismo de ação inicia-se quando ela se liga aos receptores celulares e ativa a via de sinalização JAK-STAT, que fosforila STAT 1 e 2. Essas STATs se ligam ao fator de regulação 9 (IRF9), formando um complexo, que, ao ser translocado para o núcleo, se liga ao elemento de resposta interferon-sensível (ISRE), levando à transcrição de genes interferon-estimulados (GIE). Esses genes atuam na resposta antiviral, inibindo a entrada, proliferação e liberação do HCV por meio da inibição da síntese proteica e replicação do RNA viral. Os GIE também desencadeiam, após a 4ª semana de tratamento, uma resposta imune específica, mediada por células CD8 e CD4. Por essa razão, o sucesso da terapia dependerá da resposta imune do hospedeiro quanto à formação dos GIE (ABERLE et al., 2007; FOCACCIA, 2007; KIM; CHANG, 2013; ZHANG et al., 2011).

Esta terapia era administrada por via subcutânea, na dose de três milhões de unidades (MU) ou cinco milhões de unidades por metro quadrado de superfície corporal (MU/m<sup>2</sup>), três vezes por semana, com duração de até 12 meses de tratamento. O uso de IFN $\alpha$  foi considerado de baixa efetividade, devido aos eventos adversos graves e frequentes (depressão, plaquetopenia, anemia), e a baixa taxa de resposta viral sustentada (RVS), apenas 13 a 19%, em 48 semanas de tratamento. Para o genótipo 1, a RVS era ainda mais baixa, menos de 11% (PAWLOTSKY et al., 2015; BRASIL, 2000).

### 2.4.1.2. Ribavirina

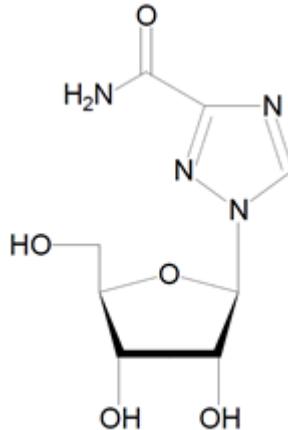
Posteriormente, por apresentar capacidade de diminuir as enzimas hepáticas, avaliou-se a atividade da ribavirina (RBV) no tratamento do HCV (Figura 5). A RBV é um antiviral oral análogo de nucleosídeo da guanósina, que, ao ser transportada para dentro da célula, é fosforilada em mono-, di-, e trifosfatos, capazes de inibir a inosina-monofosfatos desidrogenase, envolvida na síntese de guanósina-

monofosfato. Dessa forma, ela inibe a guanilação e as RNA e DNA polimerases virais, bloqueando a replicação do vírus. Deve ser administrada em dose de 15mg/kg/dia, de 12 em 12 horas (FOCACCIA, 2007; PAESHUYSE; DALLMEIER; NEYTS, 2011).

Quanto aos efeitos colaterais da RBV, o principal é a anemia. A RBV encontra-se fosforilada, principalmente, nos eritrócitos, o que ocasiona hemólise e redução de sua meia vida. Isto ocorre pelos efeitos da RBV na respiração oxidativa dos eritrócitos (FOCACCIA, 2007).

Pesquisadores estudaram seu uso concomitante ao IFN $\alpha$  e, em 1999, a associação IFN $\alpha$  + RBV foi estabelecida como padrão ouro de tratamento para hepatite viral crônica C (VAN DER MEER et al., 2012). Nessa mesma época, a RBV foi incorporada à lista de medicamentos fornecidos gratuitamente no âmbito do SUS, mas, somente nos anos 2000, foi criado o primeiro protocolo clínico de tratamento da hepatite C. Nesse protocolo, eram determinados os critérios de diagnóstico, inclusão e exclusão do tratamento, e tempo de tratamento com IFN $\alpha$  + RBV, que podia chegar a até 12 meses, de acordo com o genótipo (BRASIL, 2000). A RVS passou a ser de 40 a 45% (PAWLITSKY, 2016).

Figura 5: Estrutura química da ribavirina.



Ribavirina

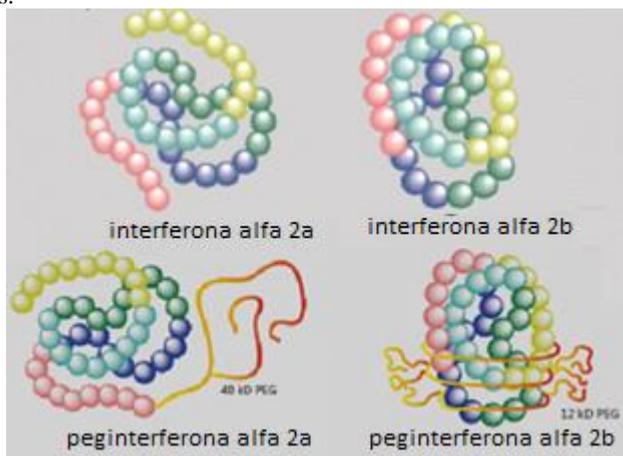
Fonte: Adaptada de FOCACCIA, 2007.

### 2.4.1.3. Alfapeguinterferona

Posteriormente, adicionou-se ao IFN $\alpha$  uma molécula de polietilenoglicol (peg). Esse processo de peguilação foi capaz de diminuir a depuração renal, aumentar o tempo de circulação e a meia vida do IFN $\alpha$ , e, assim, prolongar sua exposição ao vírus, exercendo uma ação contínua e aumentando sua atividade antiviral (FOCACCIA, 2007).

A pegIFN $\alpha$  passou a ser disponibilizada nas formas IFN $\alpha$  2a e IFN $\alpha$  2b. A pegIFN $\alpha$  2a possui a molécula de peg (40 kDa) ligada, por meio de uma ligação amina, a resíduos de lisinas da molécula de IFN, o que não permite hidrólise (Figura 6). A pegIFN $\alpha$  2b possui a molécula de peg (12 kDa) ligada a resíduos de histidina da molécula de IFN $\alpha$ ; sendo que esta ligação é mais fraca do que na molécula de pegIFN $\alpha$  2a. Isso também resulta em diferenças farmacológicas e farmacodinâmicas.

Figura 6: Estrutura das moléculas de interferon alfa 2a e 2b e suas formas pegiladas.



Fonte: Adaptada de <https://www.pharmacodia.com>

A molécula de pegIFN $\alpha$  2a é absorvida e metabolizada mais lentamente, além de possuir um menor volume de distribuição, o que lhe permite ter uma dose fixa de 180 mcg. Ao administrar pegIFN $\alpha$  2b, ela é rapidamente absorvida, liberando a IFN $\alpha$  para todos os tecidos, e, devido a isso, sua dose é calculada de acordo com o peso corporal (FOCACCIA, 2007).

A pegIFN $\alpha$  passou a ser administrada apenas uma vez por semana, junto com doses diárias de RBV. Essa modificação aumentou a

RVS de 26% para 53% e melhorou a adesão ao tratamento (MAROTTA et al., 2009; ROSA et al., 2012). Entretanto, os eventos adversos, tais como alterações hematológicas, fadiga, febre, mialgia, sintomas psiquiátricos e erupções cutâneas, permaneceram presentes (PAWLOTSKY et al., 2015; BRASIL, 2011b; BRASIL, 2013).

Em 2007, a terapia dupla pegIFN $\alpha$  + RBV (PR) passou a ser utilizada no Brasil. No início, o protocolo previa o uso do pegIFN $\alpha$  + RBV apenas para pacientes infectados por HCV genótipo 1, sendo os demais tratados com IFN $\alpha$  + RBV. Nessa época, também, surgiu a preocupação com a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, com a criação de centros de atendimento onde esses pacientes pudessem ser acompanhados e assistidos durante o tratamento (BRASIL, 2007). Em 2011, a terapia pegIFN $\alpha$  + RBV passou a ser utilizada para todos os genótipos virais (BRASIL, 2011). A terapia dupla é utilizada até os dias atuais, em associação com outros medicamentos, dependendo do genótipo viral (BRASIL, 2011b, BRASIL, 2013; BRASIL, 2015b).

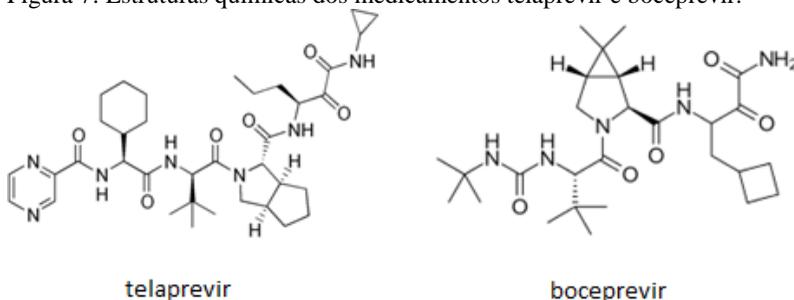
Essa terapia era guiada por resposta, ou seja, a continuidade do tratamento era baseada na ausência do RNA viral (RNA-HCV) no soro, durante a 4<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup> e 48<sup>a</sup> semana de tratamento, com tempo máximo de 48 semanas. Ela era considerada satisfatória quando se obtinha a RVS, estabelecendo a cura da infecção (BRASIL, 2013). Entretanto, muitos pacientes não respondiam ou respondiam parcialmente ao tratamento, chamados de respondedores parciais (quando há diminuição da carga viral na 12<sup>a</sup> semana, mas o RNA é detectável na 24<sup>a</sup> semana) ou nulo de resposta (não apresenta diminuição de carga viral na 12<sup>a</sup> semana), respectivamente (BRASIL, 2011b; BRASIL 2013).

#### 2.4.1.4. Antivirais de ação direta

##### 2.4.1.4.1. *Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC)*

No intuito de aumentar a RVS e diminuir o tempo de tratamento, novos antivirais foram e estão sendo pesquisados. O TVR e o BOC (Figura 7) foram os primeiros fármacos de ação direta contra o HCV, aprovados pela *Food Drug Administration* (FDA). Posteriormente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou, para uso no Brasil, em 2011, esses medicamentos.

Figura 7: Estruturas químicas dos medicamentos telaprevir e boceprevir.



Fonte: Adaptada de Araújo et al., 2011.

No ano seguinte, de acordo com a Portaria n. 20, de 25 de julho de 2012, foram incorporados ao arsenal brasileiro de medicamentos disponibilizados pelo SUS, os primeiros antivirais de ação direta, classificados como inibidores de protease (IP), telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), para o tratamento de hepatite viral C crônica. Em 2013, esses medicamentos foram incorporados ao PCDT como complementar à terapia dupla (PR) e formaram uma nova terapia, chamada de terapia tripla (PR + IP) (BRASIL, 2013; CONITEC, 2012).

A terapia tripla foi recomendada apenas para pacientes que atendessem os seguintes critérios: monoinfecção com HCV; infecção por vírus genótipo 1; ter fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4); doença hepática compensada; e nunca ter sido tratado previamente com algum IP (BRASIL, 2013; CONITEC, 2012).

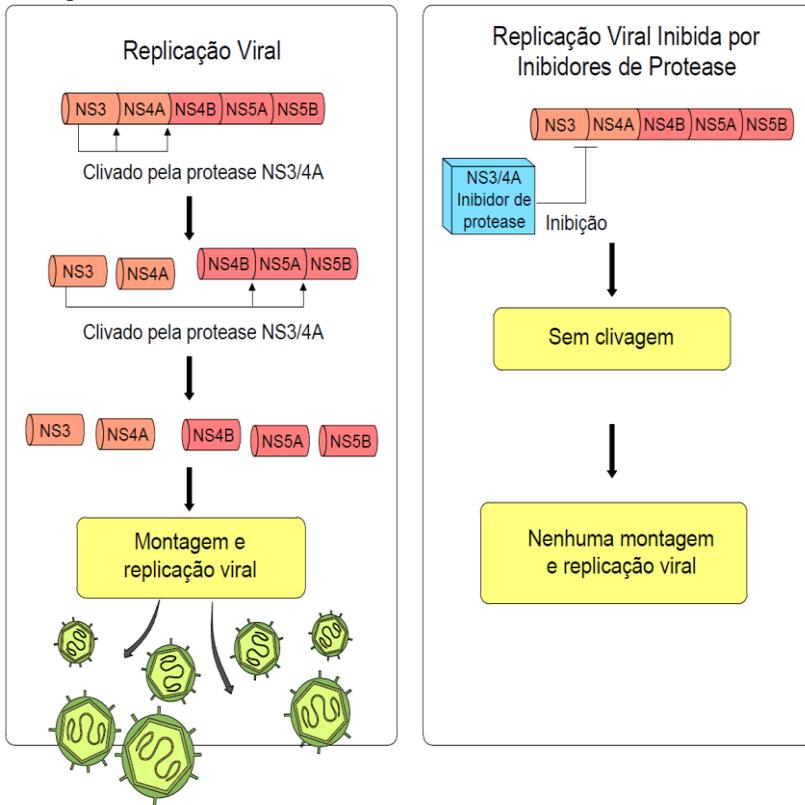
Como dito anteriormente, o HCV codifica uma poliproteína que é clivada em proteínas estruturais e não estruturais (Figuras 2 e 3, antes apresentadas). Os IP atuam especificamente na protease NS3 e no seu cofator NS4A, que desempenha função importante na replicação viral, inibindo a clivagem da poliproteína do HCV em peptídeos, e impedindo que sejam formadas as proteínas não estruturais necessárias para a formação do vírus (Figura 8, a seguir). Por esta razão, o TVR e o BOC são chamados de peptidomiméticos (ALKHOURI; ZEIN, 2012; JAZWINSKI; MUIR, 2011).

O mecanismo de ação dos IP, apesar de ser bastante eficiente, apresenta algumas limitações. A proteína NS3 apresenta grande potencial mutagênico em sua sequência de aminoácidos, divergindo significativamente entre os genótipos virais; em contrapartida, os IP apresentam alta especificidade para determinados domínios de

aminoácidos, e, por isso, são mais eficientes no tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 (JAZWINSKI; MUIR, 2011).

Essa especificidade da ação do TVR e BOC atribui a eles uma baixa barreira genética à resistência viral. A barreira genética é definida como o número de substituições de aminoácidos necessárias para conferir resistência ao fármaco. Quanto menor a barreira genética maior a possibilidade de resistência, pois requer somente uma ou duas substituições de aminoácidos para o vírus tornar-se resistente ao fármaco. Já os antivirais com uma elevada barreira genética requerem três ou mais substituições de aminoácidos na mesma região, diminuindo, assim, a possibilidade de resistência (ASSELAH; MARCELLIN, 2012).

Figura 8: Mecanismo de ação dos fármacos inibidores de protease telaprevir e boceprevir.

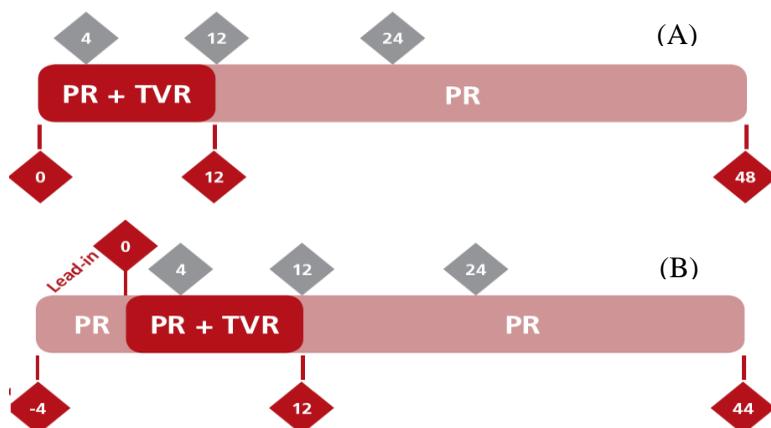


Fonte: Adaptada de ALKHOURI e ZEIN, 2012.

O TVR foi preconizado para ser administrado por via oral, na dose de 750 mg (2 comprimidos), a cada 8 horas, junto com algum alimento gorduroso ou 21 g de gordura, sempre associado ao PR, durante 12 semanas. Segundo o fabricante, a associação com gordura aumenta em até 237% a biodisponibilidade do TVR (VERTEX PHARMACEUTICALS, 2011). O uso do TVR podia ser iniciado na primeira semana, ou realizado *lead-in* (início a partir da quarta semana de tratamento somente com terapia dupla).

Após as 12 semanas de terapia tripla (PR + TVR) continuava-se o tratamento por até 48 semanas, apenas com PR. O tratamento era guiado por resposta, ou seja, eram realizados exames de PCR para detecção do RNA viral no soro, na 4<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup> e 48<sup>a</sup> semana de tratamento. Se a carga viral fosse maior que 1000 UI/mL na 4<sup>a</sup> ou 12<sup>a</sup> semana de tratamento, ou, ainda, detectável na 24<sup>a</sup> semana, recomendava-se descontinuar o tratamento, pois o paciente não obteve resposta. Quando detectável na 48<sup>a</sup> semana, o paciente era um respondedor parcial (Figura 9). A RVS era alcançada quando o RNA viral permanecia indetectável após a 24<sup>a</sup> semana após o fim do tratamento (BRASIL, 2013). Alguns ensaios clínicos determinaram a taxa de RVS da terapia tripla com TVR em até 75% (SHERMAN et al., 2011).

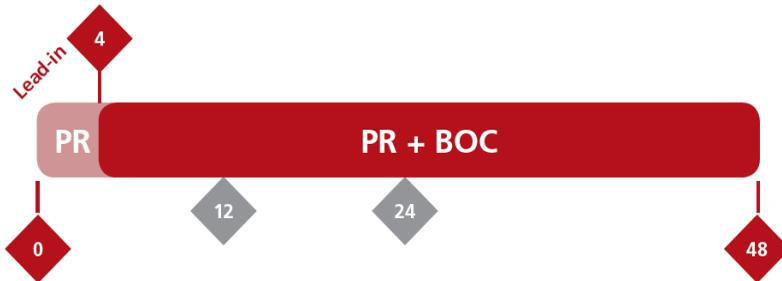
Figura 9: Esquema para utilização do telaprevir (TVR) associado à terapia dupla (PR) e monitoramento da eficácia da terapia por meio da quantificação da carga viral. (A): Sem *lead-in*; (B): Com *lead-in*. Os losangos correspondem às semanas de tratamento. Vermelho: terapia tripla. Cinza: a terapia dupla.



Fonte: BRASIL, 2013.

O tratamento com BOC era preconizado oralmente, com doses de 800 mg (4 cápsulas), a cada 8 horas, após refeição, sempre associado à PR. Era obrigatória a realização de *lead-in*, e continuava-se esse esquema de terapia tripla até a 48<sup>a</sup> semana de tratamento. Se o RNA viral fosse >100 UI/mL na 12<sup>a</sup> ou 24<sup>a</sup> semana, recomendava-se descontinuar o tratamento, considerando o paciente um não respondedor. BOC atendia aos mesmos critérios de RVS que o TVR (Figura 10) (BRASIL, 2013). A associação de BOC à terapia dupla aumentou em até 68% a taxa de RVS (FLAMM et al., 2013).

Figura 10: Esquema para utilização do boceprevir (BOC) associado à terapia dupla (PR) e ao monitoramento da eficácia da terapia por meio da quantificação da carga viral. (A): Sem *lead-in*; (B): Com *lead-in*. Os losangos correspondem às semanas de tratamento. Vermelho: terapia dupla. Cinza: a terapia tripla.



Fonte: BRASIL, 2013.

A cinética do vírus após o início do tratamento é representada em duas fases. Na primeira fase, há uma rápida diminuição da carga viral devido ao efeito inibitório direto dos medicamentos na replicação viral. Entretanto, isso ainda depende da potência, exposição e susceptibilidade do vírus aos fármacos. A segunda fase também apresenta declínio do HCV, mas de forma mais lenta e resultante de dois fatores. O primeiro, a taxa de depuração das células infectadas pela ação do sistema imune inato, e o segundo, pela destruição das células infectadas através da perda da capacidade dos vírus remanescentes de se replicarem, à medida que ocorre degradação do RNA. Acredita-se que essa fase seja influenciada pela atividade do fármaco, pelas características genéticas do hospedeiro e pela gravidade da doença hepática, e que, ainda, os inibidores de NS3/4A, como o TVR e BOC, atuem nesta etapa (DAHARI et al., 2011; PAWLOTSKY, 2014, 2016).

Apesar da incorporação dessas novas tecnologias no tratamento do HCV, ele continuou pouco específico, com custo elevado e eventos adversos graves e frequentes. Embora a inserção da terapia tripla tenha sido motivada pela possibilidade de aumento de RVS, tinha a ela associados os eventos adversos do pegIFN $\alpha$  e da RBV.

Os principais eventos adversos do BOC são fadiga, ressecamento da pele, anemia, náuseas e alterações no paladar. Entretanto a sua incorporação foi controversa, pois eram apontadas evidências da ocorrência de eventos adversos graves, com a necessidade, estatisticamente maior, de interrupção do tratamento, nos pacientes que utilizaram o BOC associado a PR, comparado aos que utilizaram apenas PR (BRASIL, 2013; CONITEC, 2012; BACON et al., 2011).

O TVR também apresentou eventos adversos graves, com a necessidade de interrupções do tratamento estatisticamente maiores nos grupos que o utilizaram, comparados a PR. Os principais eventos adversos associados ao uso de TVR foram anemia, náusea, *rash*/prurido, trombocitopenia, linfopenia, náusea e reações anorretais (BRASIL, 2013; ZEUZEM et al., 2011).

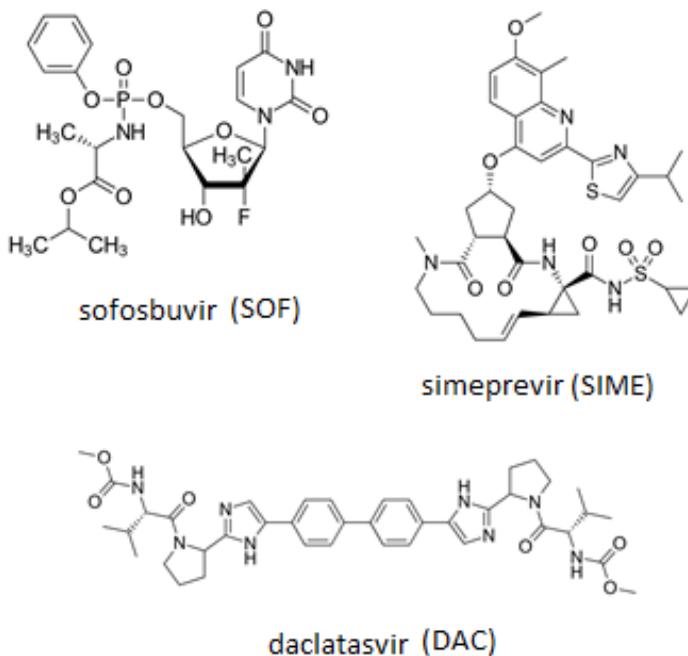
Esses eventos adversos podem acarretar diminuição da adesão, abandono ou mesmo suspensão do tratamento. Além disso, intervenções realizadas a fim de minimizar os eventos adversos, como diminuição da dose de pegIFN $\alpha$  e RBV, podem interferir diretamente na diminuição da RVS ou favorecer a resistência ao antiviral, comprometendo a efetividade do tratamento (BRASIL, 2013; DA SILVA et al., 2012).

A alta expectativa de cura e melhora da qualidade de vida foi um dos principais fatores que levaram à incorporação do telaprevir e do boceprevir ao SUS. Contudo, elevaram-se os custos do tratamento, por paciente, de R\$ 15.131,31 reais (pegIFN $\alpha$  + RBV) para R\$ 48.798,57 reais (BOC) e R\$ 52.639,74 reais (TVR), além dos custos do pegIFN $\alpha$  e da RBV e demais medicamentos utilizados no manejo dos eventos adversos ocasionados pela terapia tripla. O número de tratamentos foi de 2.148 para pacientes virgens de tratamento e 3.359 para pacientes em retratamento, em todo o país. Ao todo, o investimento nestas novas terapias foi de R\$ 273.531.176,09 reais (Preço Máximo de Venda ao Governo) (CONITEC, 2012). Ainda assim, o estudo de custo-efetividade realizado para incorporação desses IP, com base nas respostas apresentadas nos ensaios clínicos, mostrou resultado favorável à sua incorporação (CONITEC, 2012).

#### 2.4.1.4.2. Sofosbuvir (SOF), Daclatasvir (DAC) e Simeprevir (SIME)

Em 2015, a ANVISA concedeu o registro de três novos medicamentos antivirais de ação direta - sofosbuvir (SOF) 400 mg; daclastavir (DAC) 60 mg; simeprevir (SIME) 150 mg, todos de administração oral, uma única vez ao dia (Figura 11). Rapidamente, eles foram incorporados ao SUS, mediante a exclusão dos IP, TVR e BOC (CONITEC, 2015). O PCDT, instituído em 2015, trouxe mudanças tanto nas classes de medicamentos utilizados quanto no tempo de tratamento.

Figura 11: Estrutura química dos medicamentos sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir.



Fonte: Adaptada de <https://hcv-treatment.appspot.com>

Resumidamente, esses três novos medicamentos agem diretamente no HCV, interrompendo sua replicação. O SOF, assim como a RBV, é um análogo de nucleosídeo, que inibe a polimerase do HCV. O SIME é um inibidor de protease de segunda geração, que também atua inibindo a NS3/4A, assim como o TVR e BOC. Por último, o DAC, que

atua por inibição da NS5A (Figura 12, na sequência) (BARTENSCHLAGER; LOHMANN; PENIN, 2013).

O PCDT (2015) abriu a oportunidade de tratamento da infecção por outros genótipos virais, como os genótipos virais 2, 3 e 4, ou, ainda, pacientes coinfetados com HIV, já que estes eram excluídos do PCDT (2013) para o tratamento com TVR e BOC. Além disso, para alguns genótipos virais, a terapia passou a ser completamente oral e com menor tempo de duração (12 e 24 semanas). A RBV continua a ser utilizada em associação com SOF e/ou DAC, de acordo com o genótipo viral, coinfeção com HIV, não resposta ao tratamento com TVR ou BOC, ou cirrose hepática. A pegIFN $\alpha$  associada à RBV e, ainda, ao SOF ou DAC é a primeira escolha nos casos de infecção com os genótipos 3 e 4, respectivamente (BRASIL, 2013, 2015b).

Os esquemas terapêuticos de utilização desses novos medicamentos são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2: Esquema terapêutico dos medicamentos sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DAC) e simeprevir (SIME), para o tratamento de hepatite C crônica, de acordo com o genótipo viral.

Genótipo 1	Regime terapêutico	Duração
Monoinfecção HCV	SOF + SIME/ DAC	12 semanas
Cirrose ou experimentado com BOC/TVR	SOF + DAC*	24 semanas
Coinfecção com HIV	SOF + DAC*	12 semanas
Genótipo 2	Regime terapêutico	Duração
Único	SOF + RBV	12 semanas
Genótipo 3	Regime terapêutico	Duração
PR autorizado	SOF + PR	12 semanas
PR contraindicado	SOF + DAC	12 semanas
Genótipo 4	Regime terapêutico	Duração
PR autorizado	DAC + PR	24 semanas
PR contraindicado	SOF + DAC	12 semanas

\* Acréscimo de RBV na dose de 11mg/kg/dia, ou 1g para pacientes com <75kg e 1,25g para pacientes com peso >75kg.

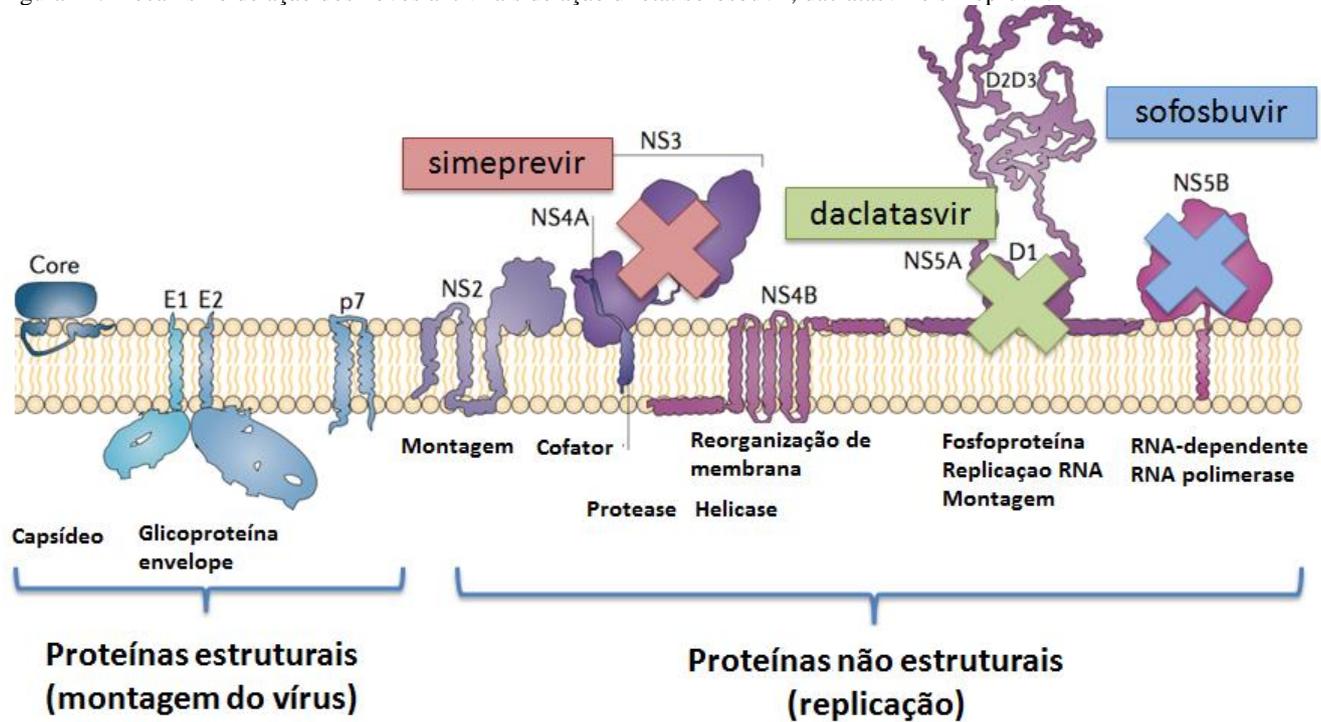
Fonte: Adaptado de BRASIL, 2015b.

Quanto à análise de eficácia e segurança dessa nova terapia para a incorporação no SUS, foram incluídos 85 estudos clínicos randomizados de fases II e III. Entretanto, vale ressaltar que alguns estudos possuíam uma amostra menor que 80 pacientes. Ainda assim, a

eficácia desses medicamentos, quando comparada à terapia dupla, foi superior a 90% (RVS) no tratamento de indivíduos infectados por HVC de genótipos de 1 a 4 (LAWITZ et al., 2014; CONITEC, 2015; PEARLMAN; EHLEBEN; PERRYYS, 2015).

A incidência de eventos adversos graves, para os regimes terapêuticos apresentados anteriormente, foi, em média, menor que 5% para os pacientes tratados por 24 semanas. Os demais eventos adversos foram *rash*, fadiga, cefaleia, náusea e prurido, presentes, em média, em 20% dos pacientes (CONITEC, 2015).

Figura 12: Mecanismo de ação dos novos antivirais de ação direta: sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir.



Fonte: Adaptada de BARTENSCHLAGER; LOHMANN; PENIN, 2013.

## 2.5. SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

No Brasil, o tratamento da hepatite C é disponibilizado gratuitamente pelo SUS, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para os indivíduos que atendem as especificações de tratamento determinadas pelo PCDT vigente. O protocolo ainda preconiza que os pacientes em tratamento sejam acompanhados por uma equipe multiprofissional mínima, formada por médico, enfermeiro, farmacêutico e psicólogo e/ou assistente social (BRASIL, 2013).

O profissional farmacêutico é fundamental no processo de detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados aos medicamentos (PRMs). Esse processo deve ser realizado de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos e resolver as necessidades trazidas pelo usuário, relacionadas ao medicamento. Tal procedimento é nomeado de acompanhamento farmacoterapêutico (CIPOLLE; STRANDE; MORLEY, 2012).

Em Florianópolis, no ano de 2005, foi criado o Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI/HNR). Nesse local, uma equipe multiprofissional atende pacientes de Florianópolis e região da Grande Florianópolis, em tratamento da hepatite viral C crônica e aplicação de medicamentos injetáveis.

No PAMMI/HNR, os pacientes são acompanhados durante todo o tratamento. Desde 2008, a equipe conta com o profissional farmacêutico, o qual realiza uma consulta farmacêutica antes do início do tratamento, esclarecendo aos pacientes sobre a terapia; organiza os processos de programação e solicitação dos medicamentos utilizados; acompanha, registra os eventos adversos decorrentes do tratamento; e avalia a resposta clínica. Assim, é possível garantir melhor efetividade da terapia e, principalmente, conhecimento sobre a frequência, incidência, gravidade e potencialidade dos eventos adversos ocorridos.

O PAMMI/HNR mantém parceria com o grupo de pesquisa Políticas e Serviços Farmacêuticos do CNPq/UFSC, coordenado pela orientadora desta dissertação, para elaboração de estudos sobre o tratamento da hepatite viral C crônica. Essa parceria possibilita tanto a realização de estudos acadêmicos, quanto contribui para a estruturação de serviços farmacêuticos em Santa Catarina. No âmbito dessa parceria

foram desenvolvidas uma Dissertação de Mestrado e uma Tese de Doutorado (BLATT et al., 2012; ROSA et al., 2010).

O Art. 1º da Portaria SCTIE-MS n. 20, de 25 de julho de 2012, que tornou pública a decisão de incorporar os inibidores de protease TVR e BOC no tratamento da hepatite viral crônica C no SUS, estabeleceu essa incorporação mediante as seguintes condições: redução de preço, organização da rede assistencial, e desenvolvimento de estudo observacional para avaliar resultados de segurança e efetividade do TVR e BOC no Brasil. Sendo assim, este trabalho é parte integrante de um projeto multicêntrico de estudo de efetividade e segurança dos inibidores de protease TVR e BOC, financiado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)<sup>1</sup> e se propõe a observar as complicações e os eventos adversos, ocorridos durante a utilização desses medicamentos.

A incorporação dos três novos medicamentos (SOF, DAC e SIM) pelo Ministério da Saúde (MS) justificou-se pela possibilidade de melhorar a resposta ao tratamento do HCV, por meio do aumento da RVS (90%) para indivíduos infectados, independente do genótipo; e da baixa ocorrência de eventos adversos (1,5% dos indivíduos avaliados) (CONITEC, 2015). No entanto, a retirada dos medicamentos TVR e BOC, com apenas dois anos de incorporação, chamou a atenção sobre os estudos de efetividade e segurança utilizados para suas incorporações (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011; POORDAD et al., 2011; BACON et al., 2011).

O investimento elevado no TVR e BOC, sustentado pela estimativa favorável de custo-efetividade em pacientes com fibrose avançada, definida pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2012, também justifica este estudo, já que a terapia tripla, em pouco tempo de experiência clínica, demonstrou aumento da incidência de eventos adversos, capazes de corroborar o abandono e a falha da terapia. Isto nos leva a criar novos questionamentos sobre o real custo-efetividade desses medicamentos.

---

<sup>1</sup> Chamada MCTI/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/Decit N ° 57/2013 – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde: Pesquisa de Efetividade Comparativa (PEC-REBRATS).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVOS GERAIS**

Analisar, de forma retrospectiva, os eventos adversos e a efetividade do tratamento da hepatite viral crônica C com inibidores de protease, telaprevir (TVR) ou boceprevir (BOC) no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI/ HNR).

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características dos pacientes portadores de hepatite viral crônica C, tratados com os medicamentos TVR ou BOC no PAMMI/ HNR, no período de 2012 a 2015.
- Determinar a frequência de eventos adversos ao tratamento nesses pacientes.
- Determinar a ocorrência para os diferentes desfechos ao tratamento.
- Identificar os fatores associados à resposta viral sustentada.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte retrospectivo observacional, com análise estatística descritiva e analítica, baseado nos prontuários de pacientes atendidos no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI/HNR). Este estudo também faz parte de um projeto multicêntrico, desenvolvido em parceria com outros centros: Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto (USP-RP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Hospital Conceição de Porto Alegre, sobre efetividade e segurança dos medicamentos inibidores de protease telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC). Estes medicamentos foram utilizados em terapia tripla (TVR + RBV + pegIFN $\alpha$  ou BOC + RBV + pegIFN $\alpha$ ) no tratamento da hepatite viral C crônica.

### 4.2. POPULAÇÃO

Pacientes que foram tratados com terapia tripla para hepatite viral C crônica, com os medicamentos TVR ou BOC, durante o período de 2012 a 2015, no PAMMI/HNR.

### 4.3. COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados a partir de registros dos prontuários dos pacientes, com o auxílio de uma Ficha Farmacoterapêutica (APÊNDICE 1), previamente elaborada e padronizada, que incluiu dados demográficos, história médica e resultados de tratamentos.

Os dados demográficos coletados foram:

- Idade
- Sexo
- Raça
- Grau de escolaridade
- Município de procedência
- Atividade laboral
- Atendimento pelo SUS ou plano particular de saúde.

- Forma de acesso ao tratamento (administrativo ou judicial)

A história médica do paciente compreende informações sobre:

- Tratamento prévio realizado contra o HCV
- Provável via de contaminação
- Grau de fibrose, cirrose e atividade inflamatória do fígado.
- Transplante hepático
- Outras comorbidades
- Genótipo viral

Os dados referentes à utilização dos inibidores de protease foram:

- Tipo de medicamento (TVR ou BOC)
- Tempo de tratamento
- pegIFN $\alpha$  utilizado (2a ou 2b)
- Uso de eritropoietina
- Uso de filgrastima
- Redução da dose de pegIFN $\alpha$  ou RBV
- Transfusão de sangue
- Hospitalização
- Eventos adversos
- Exames laboratoriais

Os parâmetros laboratoriais clínicos (APÊNDICE 1) foram coletados a partir dos resultados dos exames, anexados aos prontuários médicos, com intuito de avaliar a evolução laboratorial antes e durante o tratamento. Somente as variáveis hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram analisadas neste trabalho, para determinação de eventos adversos, tais como anemia, leucopenia e plaquetopenia. Foram considerados com anemia, leucopenia e plaquetopenia pacientes que, em exame laboratorial, apresentavam valores de hemoglobina menores que 12 mg/dL, leucócitos menores que 3000/mm<sup>3</sup> e plaqueta menores que 140.000/mm<sup>3</sup>, respectivamente (BRASIL, 2013).

Os demais exames laboratoriais foram considerados potenciais causas de vieses, por falta de informações no prontuário, seja pela não realização do exame ou realização em diferentes semanas do tratamento,

impossibilitando uma comparação fidedigna. Esse fato pode ser decorrente da deficiência na logística de exames da rede pública de saúde ou pelo não seguimento das orientações determinadas no PCDT.

Os eventos adversos são registrados semanalmente, como rotina do serviço do PAMMI/HNR, o qual é feito sempre que o paciente vai receber a dose de pegIFN $\alpha$ , em formulário específico (conforme APÊNDICE 1), sendo checada a semana e o evento adverso ocorrido. Esses dados referentes a segurança foram analisados no presente estudo.

Os dados de desfecho final do tratamento foram definidos em:

- Resposta viral final (RVF)
- Resposta viral sustentada (RVS)
- Não respondedor (NR)
- Recidiva
- Abandono
- Suspensão por eventos adversos
- Óbito

Esses dados foram recolhidos a partir de exames de carga viral, considerando como limite de detecção entre 25 a 12 UI/mL (dependendo da metodologia empregada) e/ou registros médicos. Aos pacientes que não possuíam informações sobre o desfecho final da terapia em prontuário, fez-se contato telefônico para coleta dessas informações.

A RVS foi apresentada considerando:

- (i) A análise por intenção de tratar (*intention-to-treat analysis*), a qual se baseia no princípio de que o efeito possa ser estimado com base no tratamento originalmente planejado e não no tratamento efetivamente administrado (todos os pacientes devem ser seguidos, avaliados e analisados, independentemente de sua aderência ao curso de tratamento planejado);
- (ii) A análise conforme o protocolo (*as per protocol analysis*), na qual são considerados os resultados de todos os pacientes que cumpriram todas as etapas do estudo.

Todos os dados foram digitados por dois digitadores, em momentos diferentes, em planilha do *software* Excel®, formando-se o Banco 1 e Banco 2. Após digitação, os bancos foram comparados por meio de uma fórmula do *software* Excel®, evidenciando os erros de digitação para correção, tornando os dados mais fidedignos para análise.

### 4.3.1. Análise estatística

A análise estatística foi realizada, utilizando o software STATA®, versão 14 (StataCorp, CollegeStation, EUA). As distribuições da frequência das variáveis demográficas e clínicas foram comparadas entre os tratamentos com boceprevir e telaprevir, utilizando testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, sendo considerado  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

A análise univariada foi realizada por meio do teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. As variáveis foram classificadas de acordo com os fatores relacionados ao hospedeiro, ao vírus e ao tratamento. Essas variáveis foram analisadas separadamente para avaliar possível associação com a RVS, sendo considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

A análise multivariada foi realizada por meio de Modelo Linear Generalizado, regressão de Poisson, com variância robusta. Sendo as variáveis organizadas por meio de modelo hierárquico, baseado em sua relevância epidemiológica e clínica também referidas ao hospedeiro, vírus e ao tratamento (Quadro 3, a seguir), considerando o tratamento ou o nível mais próximo capaz de influenciar a RVS; e os fatores do hospedeiro, o nível mais distante.

No nível 1, foram inseridas as variáveis sociodemográficas, como sexo, idade, raça, e realização de tratamento prévio. No nível 2, foram adicionadas comorbidades, HIV, diabete melitus, hipertensão, obesidade e esteatose. No nível 3: cirrose e carga viral. O nível 4 inclui alguns fatores do tratamento, como tempo de tratamento, tipo de pegIFN $\alpha$  utilizado, além de redução da dose de RBV e interferona ou utilização de eritropoietina e filgrastima para manejo dos eventos adversos. Por fim, o nível 5 foi preenchido pelo tipo de IP utilizado no tratamento.

As variáveis que, na análise bruta, tiveram  $p < 0,2$  foram incluídas no modelo final ajustado; enquanto as variáveis, que, na análise ajustada, apresentaram  $p < 0,05$ , foram consideradas fatores associados com RVS.

Quadro 3: Definição dos níveis de hierarquia, baseada nos fatores que podem influenciar na resposta ao tratamento.

Nível	Fator
1	idade, sexo masculino e feminino, raça/cor da pele branca e não branca e tratamento prévio
2	HIV, DM, HAS, obesidade e esteatose
3	F4/cirrose e carga viral (>400.000 UI/mL)
4	tempo de tratamento, IFN $\alpha$ 2a e IFN $\alpha$ 2b, redução INF $\alpha$ , redução RBV, eritropoietina e filgrastima
5	telaprevir e boceprevir

Fonte: Elaborado pela autora, a partir do estudo.

## 5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto multicêntrico ao qual se vincula este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Anexo 1).

## 6. RESULTADOS

### 6.1. POPULAÇÃO

#### 6.1.1. Características gerais

Foram incluídos todos os pacientes que utilizaram TVR ou BOC durante o período de 2012 a 2015, no PAMMI/ HNR, totalizando 209 pacientes. Os dados referentes à descrição da população deste estudo estão apresentados na Tabela 2.

A maioria é residente no município de Florianópolis (70%), homens, (76,1%), com média de idade de 52,2 anos (desvio padrão: 8,3) e brancos (78%).

Foi identificada a possível via de contaminação com HCV para 146 pacientes. O compartilhamento de agulhas e seringas para o uso de drogas injetáveis (23,9%) foi a principal porta de entrada do vírus, seguido por transfusões de sangue e derivados (21,5%) e realização de procedimentos cirúrgicos ou odontológicos (14,4%). Em 42 casos (20,1%) os pacientes desconheciam os fatores de risco que os expuseram ao vírus. Essa informação não foi encontrada no prontuário de 21 (10,1%) pacientes.

Em relação ao tratamento, 63,2% utilizaram TVR e 36,8% o BOC. O pegIFN $\alpha$  2a foi utilizado por 74,6%; e o pegIFN $\alpha$  2b, por 25,4%.

Tabela 2: Descrição da população em estudo.

<b>Variável</b>	<b>Total n(%)</b>	
<b>Idade</b>	Média 52.2 (desvio padrão 8.3)	
<b>Sexo</b>	Feminino	50 (23,9)
	Masculino	159 (76,1)
	Total	209 (100)
<b>Região</b>	Florianópolis	140 (70)
	Grande Florianópolis	60 (28,7)
	Outros	9 (4,3)
	Total	209 (100)
<b>Anos de estudo</b>	<8	35 (16,8)
	8 a 11	46 (22,0)
	>12	44 (21,0)
	Não informado	84 (40,2)
	Total	209 (100)
<b>Raça/cor da pele</b>	Branca	163 (78)
	Negra	10 (4,8)
	Amarela	1 (0,5)
	Não informado	35 (16,6)
	Total	209 (100)
<b>Via de contaminação</b>	Drogas Injetáveis	50 (23,9)
	Transfusão	45 (21,5)
	Dentista/Cirurgia	30 (14,4)
	Tatuagem	11 (5,3)
	Sexual	4 (1,9)
	Acidente Trabalho	3 (1,4)
	Barbeiro	3 (1,4)
	Não sabe	42 (20,1)
	Não informado	21 (10,1)
	Total	209 (100)
<b>Terapia dupla</b>	RBV+pegIFN $\alpha$ 2a	156 (74,6)
	RBV+pegIFN $\alpha$ 2b	53 (25,4)
	Total	209 (100)
<b>Inibidor de protease</b>	TVR	132 (63,2)
	BOC	77 (36,8)
	Total	209 (100)

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

### 6.1.2. Características clínicas e tipos de tratamento

Os dados referentes às características clínicas, por tipo de tratamento utilizado estão apresentados, a seguir, na Tabela 3.

A maioria da população deste estudo era virgem de tratamento, (60,3%). Entre os 83 (39,7%) pacientes que haviam realizado tratamento prévio, nove (4,3%) já haviam realizado dois ou mais tratamentos. Não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos tratados com os inibidores de protease TVR e BOC quanto à realização de tratamentos prévios.

As comorbidades mais comuns, apresentadas pelos pacientes, foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), coinfeção com o HIV e esteatose. Quando comparados os grupos de tratamento, esteatose e coinfeção com o HIV foram mais frequentes no grupo de pacientes tratados com TVR (12,1%).

Quanto ao grau de comprometimento hepático, a maioria dos pacientes encontrava-se com grau de fibrose avançada F3: 80 (38,3%) e F4/cirrose: 55 (26,3%), dos quais, 31 pacientes apresentavam um ou mais sinais de cirrose avançada, como plaquetopenia, varizes esofágicas, esplenomegalia, ou tiveram episódios de encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta. Foi possível observar diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, para as variáveis grau de fibrose e grau de atividade inflamatória. Nos pacientes tratados com TVR, a frequência de cirrose e fibrose F3 foi maior do que nos pacientes tratados com BOC. Com relação ao grau de atividade da doença, houve predomínio da classificação A2 nos pacientes tratados com BOC.

A carga viral foi categorizada em  $>400.000$  UI/mL e em  $<400.000$  UI/mL. Grande parte (76,1%) dos pacientes encontrava-se com carga viral superior a 400.000 UI/mL. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao nível da carga viral pré-tratamento.

A infecção por vírus genótipo 1 com subtipo A foi o mais comum para os pacientes tratados com TVR. Para BOC, não houve variação entre os subtipos. Contudo, deve-se destacar, o subtipo viral foi um dado pouco encontrado nos prontuários, com cerca de 50% de dados não informados (TVR: 65 - 49,2%) (BOC: 40 - 51,9%).

Tabela 3: Distribuição das características clínicas por tipo de tratamento.

		<b>TVR</b>	<b>BOC</b>	<b>Total</b>	
		<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Tratamento Prévio</b>	Sim	51 (38,6)	32 (41,6)	83 (39,7)	
	Não ( <i>naive</i> )	81 (61,4)	45 (58,4)	126 (60,3)	
	Total	132 (100)	77 (100)	209 (100)	
<b>Comorbidade</b>	HAS	32 (24,2)	14 (18,9)	46 (22)	
	DM	20 (16,2)	9 (11,7)	29 (13,9)	
	HIV* <sup>a</sup>	16 (12,1)	3 (3,9)	19 (9)	
	Esteatose* <sup>a</sup>	16 (12,1)	3 (3,9)	19 (9)	
	Obesidade	7 (5,3)	3 (3,9)	10 (4,8)	
	Dislipdemia	2 (1,5)	1 (1,3)	3 (1,4)	
	HBV	2 (1,5)	1 (1,3)	3 (1,4)	
	Transplante	1 (0,8)	1 (1,3)	2 (1)	
<b>Metavir</b>	Fibrose* <sup>a</sup>	F0/F1	3 (2,3)	8 (10,4)	11 (5,3)
		F2	36 (27,3)	27 (35)	63 (30,1)
		F3	56 (42,5)	24 (31,2)	80 (38,3)
		F4/cirrose	37 (28)	18 (23,4)	55 (26,3)
		Total	132 (100)	77 (100)	209(100)
	Atividade* <sup>a</sup>	A0/A1	26 (19,7)	18 (23,4)	44 (21,1)
		A2	66 (50)	45 (58,4)	111 (53,1)
		A3	30 (22,7)	7 (9,1)	37 (17,7)
		NI <sup>b</sup>	10 (7,6)	7 (9,1)	17(8,1)
		Total	132 (100)	77 (100)	209(100)
<b>Carga Viral</b>	<400.000 UI/mL	31(23,5)	19 (24,7)	50 (23,9)	
	>400.000 UI/mL	101(76,5)	58 (75,3)	159 (76,1)	
	Total	132 (100)	77 (100)	209 (100)	
<b>Genótipo 1 Subtipo</b>	A	39 (29,5)	12 (15,6)	51 (24,4)	
	B	12 (9,1)	12 (15,6)	24 (11,5)	
	C	16 (12,1)	13 (16,9)	29 (13,9)	
	NI <sup>b</sup>	65(49,2)	40(51,9)	105 (50,3)	
	Total	132(100)	77 (100)	209(100)	

\*p&lt;0,05.

<sup>a</sup> Qui-quadrado<sup>b</sup> Não informado

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

### 6.1.3. Características de acesso aos serviços de saúde e ao tratamento

Todos os pacientes receberam os medicamentos antivirais gratuitamente, no serviço público de saúde, por meio do CEAF ou via judicial. A principal via de acesso ao TVR foi o CEAF, 78 (59,1%) pacientes. Já o acesso ao tratamento com BOC apresentou elevada judicialização, sendo que somente 15 (19,5%) pacientes que foram tratados com BOC obtiveram o medicamento por meio do CEAF como forma de acesso. Essa diferença de acesso entre os grupos foi estatisticamente significativa (Tabela 4).

Os médicos especialistas do serviço público de saúde foram os responsáveis pela maior parte das prescrições dos medicamentos. Para os tratados com TVR, 104 (78,78%) pacientes foram atendidos por médicos hepatologistas, infectologistas ou gastroenterologistas do serviço público de saúde, enquanto que, para o BOC, foram 46 (59,74%) pacientes.

Tabela 4: Distribuição das características de acesso aos serviços de saúde por tipo de tratamento.

		TVR n(%)	BOC n(%)	Total n(%)
Via de acesso <sup>a</sup>	CEAF	78 (59,1)	15 (19,5)	93 (44,5)
	Judicial	54 (40,9)	62 (80,5)	116 (55,5)
	Total	132 (100)	77 (100)	209 (100)
Origem da prescrição <sup>1</sup>	Público	104 (78,8)	46 (59,7)	150 (71,7)
	Particular	28 (21,2)	31 (40,3)	59 (28,3)
	Total	132 (100)	77 (100)	209 (100)

\* $p > 0,05$

<sup>a</sup>Qui-quadrado

<sup>1</sup>Público: prescrições provenientes de serviços públicos de saúde; Particular: prescrições particulares dos médicos, provenientes de consultas com desembolso direto ou por convênio.

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis grau de escolaridade e via de acesso (Tabela 5).

Tabela 5: Associação entre o grau de escolaridade e via de acesso. Realizado por Qui-quadrado.

		Escolaridade n (%)			Total
		< 8 anos	8 a 11 anos	>11 anos	
Via de acesso <sup>a</sup>	CEAF	12 (34,3)	26 (56.5)	15 (34.1)	53 (42.4)
	Judicial	23 (65.7)	20(43.5)	29(65.9)	72 (57.6)
	Total	35 (100)	46 (100)	44 (100)	125 (100)

<sup>a</sup>Qui-quadrado

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

## 6.2. EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos (EA) foram relatados para 208 dos 209 pacientes incluídos no estudo (Tabela 6, na sequência). Astenia e eventos hematológicos apresentaram frequências elevadas nos pacientes tratados tanto com TVR quanto com BOC. Os EA associados à pele, como *rash*, rubor, coceira, ressecamento, rachaduras, manchas e vesículas, foram agrupados em uma única categoria, denominada reações cutâneas, e foram mais frequentes nos pacientes tratados com TVR (92,2%) do que nos pacientes tratados com BOC (81,1%). Mialgia, cefaleia, febre, náusea e/ou vômito, artralgia, alterações de humor e insônia também foram eventos com alta frequência. Consideraram-se alterações de humor eventos adversos como irritabilidade, ansiedade e desânimo.

A presença de sangramentos, como aqueles nas regiões nasal, retal, escrotal, esofágica e bucal, foi registrada nos prontuários de 27 (12,9%) pacientes. Esse EA, apesar de ter baixa frequência, é considerado de risco.

Também foram relatados outros EA, menos frequentes, como os dos grupos: anorretais, incluindo eventos como coceira anal, prolapso retal, hemorroidas e fissura anal; e reações oculares, como visão turva, ressecamento, coceira e “vermelhidão”.

Realizando comparação entre os dois tratamentos, houve diferença estatisticamente significativa apenas para as reações cutâneas, mais frequentes nos pacientes tratamentos com TVR (Tabela 6).

Tabela 6: Eventos adversos ocorridos nos pacientes que utilizaram TVR ou BOC, no tratamento da hepatite C crônica, no PAMMI/HNR.

<b>Eventos adversos</b>	<b>TVR n (%)</b>	<b>BOC n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>
Astenia	127 (96,2)	74 (96,1)	201 (96,2)
Leucopenia	123 (93,2)	74 (96,1)	197 (94,3)
Anemia	121 (91,7)	70 (90,91)	191 (91,4)
Plaquetopenia	121 (91,7)	68 (88,3)	189 (90,4)
Reações cutâneas <sup>*a</sup>	122 (92,4)	68 (81,3)	190 (90,9)
Mialgia	116 (87,9)	66 (85,7)	182 (87,1)
Dor de cabeça	110 (83,3)	68 (88,3)	178 (85,2)
Febre	98 (74,2)	63 (81,8)	161 (77,0)
Náusea e/ou vômito	91 (68,9)	62 (80,5)	153 (73,2)
Artralgia	91 (68,9)	49 (63,6)	140 (66,2)
Alterações de humor	80 (60,6)	51 (66,2)	131(62,7)
Insônia	73 (55,3)	53 (68,8)	126 (60,3)
Boca seca	51 (38,6)	37 (48,1)	88 (42,1)
Diarreia	56 (42,4)	30 (30,9)	86 (41,2)
Tontura	47 (35,6)	33 (42,9)	80 (38,3)
Inapetência	43 (32,6)	19 (24,7)	62 (29,7)
Alopécia	44 (33,3)	17 (22,1)	61 (29,2)
Tosse	34 (25,8)	25 (32,5)	59 (28,2)
Sangramento	18 (13,6)	9 (11,7)	27 (12,9)
Anorretais	12 (9,1)	5 (6,5)	17 (8,1)
Reações oculares	7 (5,3)	9 (11,7)	16 (7,7)
Constipação	9 (6,8)	4 (5,2)	13 (6,2)
Câimbra	7 (5,3)	6 (7,8)	13 (6,2)
Edema	7 (5,3)	3 (3,9)	10 (4,8)

\*p<0,001

<sup>a</sup> Qui-quadrado

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

Eventos hematológicos, como anemia, plaquetopenia e leucopenia, ocorreram em mais de 90% dos pacientes tratados, não havendo diferença estatisticamente significativa entre TVR e BOC.

Devido ao risco associado a esses EA e com intuito de contorná-los para permitir a continuidade do tratamento, fez-se necessário o uso de medicamentos estimulantes da eritropoiese (EPO - eritropoietina humana

recombinante®) e estimulantes dos granulócitos (filgrastima®) (Tabela 7, a seguir).

A comparação entre os dois tratamentos mostrou diferença estatisticamente significativa para o uso de filgrastima. Os pacientes tratados com BOC tiveram maior necessidade de usar filgrastima (45,4%) do que os tratados com TVR (18,2%) para melhora do quadro de neutropenia.

Cerca de 10% (n=13) dos pacientes com anemia, que utilizaram TVR, necessitaram de, pelo menos, duas transfusões de concentrados de hemácias. Para o BOC, 6 (7,9%) pacientes foram transfundidos. Outras medidas utilizadas para contornar esses eventos adversos foram a redução ou suspensão da dose de pegIFN $\alpha$ .

Tabela 7: Manejo dos eventos adversos hematológicos nos pacientes tratados com telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC) no PAMMI/HNR.

<b>Manejo EA</b>	<b>TVR n(%)</b>	<b>BOC n(%)</b>	<b>Total n(%)</b>
Eritropoietina	80 (60,6)	53 (68,8)	133 (63,6)
Filgrastima <sup>*a</sup>	24 (18,2)	35 (45,5)	59 (28,2)
Menor dose RBV	49 (37,1)	24 (31,8)	73 (34,9)
Menor dose pegIFN $\alpha$	23 (17,4)	13 (16,9)	36 (17,2)
Transfusão	13 (9,8)	6 (7,9)	19 (9,1)
<b>Total</b>	<b>132 (100)</b>	<b>77 (100)</b>	<b>209 (100)</b>

\*p<0,05

<sup>a</sup>Qui-quadrado

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

Dentre os 209 pacientes, 30 necessitaram ser hospitalizados durante o tratamento, sendo 18 (13,6%) tratados com TVR e 12 (15,6%) com BOC. Em dois prontuários, havia registro de internação em outros hospitais, o restante foi hospitalizado no Hospital Nereu Ramos.

### 6.3. DESFECHO

O tratamento foi considerado completo quando não interrompido por aparecimento de eventos adversos, abandono, óbito ou por ausência de resposta (não respondedores). Assim, 149 (71,3%) pacientes concluíram o tratamento. Não foram encontradas diferenças, estatisticamente significativas, entre os desfechos apresentados pelos pacientes tratados com TVR ou BOC. Para o TVR, utilizou-se a opção de

*lead-in* em 42 (32%) pacientes, sendo que o *lead-in* era obrigatório aos tratados com BOC.

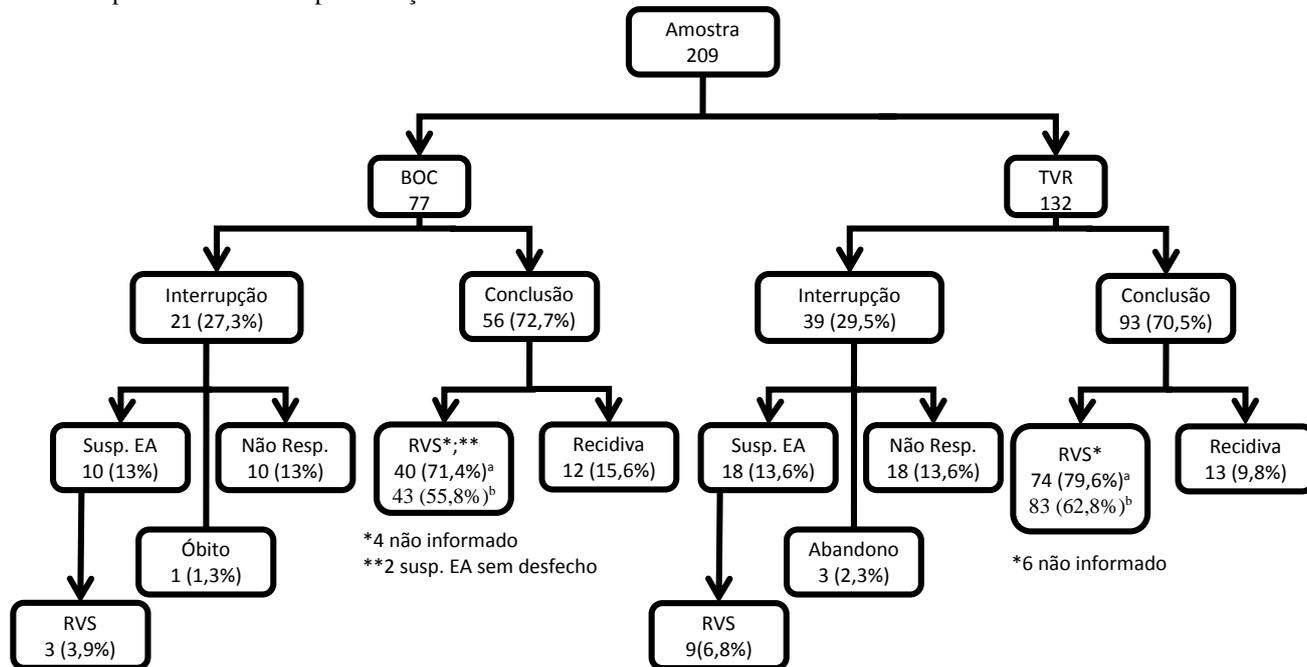
A interrupção foi necessária para 60 (28,7%) pacientes. Para 28 (13,4%) pacientes a interrupção foi devida à ocorrência de EA e, desses, 12 (5,7%) obtiveram RVS. Dentre os EA que levaram à interrupção do tratamento, 14 (50%) deles foram por alterações hematológicas.

Apesar das dificuldades e enfrentamentos sofridos ao longo do tratamento, houve apenas três (2,4%) desistências, 25 (11,9%) casos de recidiva e um (1,3%) óbito.

A frequência de RVS por intenção de tratar, somados os pacientes que tiveram o tratamento suspenso por EA e que ainda obtiveram RVS, foi de 62,8% (83 pacientes) para os tratados com TVR e de 55,8% (43 pacientes) para os tratados com BOC. Por tratamento concluído (conforme protocolo), a frequência foi de 79,5% (74 pacientes) para o TVR e de 71,4% (40 pacientes) para o BOC. O dado de RVS não foi encontrado em 12 pacientes devido à falta de informação em prontuário ou insucesso na tentativa de contato.

Os desfechos dos grupos tratados estão representados na Figura 13.

Figura 13: Representação das respostas terapêuticas dos pacientes tratados com boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR) no PAMMI/HNR. Susp. EA: Suspensão por evento adverso. Não resp.: Não respondedor. RVS: Resposta viral sustentada. <sup>a</sup>Análise conforme protocolo. <sup>b</sup>Análise por intenção de tratar.



Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

### **6.3.1. Associação de dados clínicos e RVS**

#### **6.3.1.1. Análise Univariada**

Na Tabela 8, a seguir, são apresentados os resultados da análise univariada das variáveis associados com RVS e não RVS para cada um dos tratamentos. Para os pacientes tratados com TVR ou BOC, não foi encontrada associação dos fatores idade, sexo, raça e realização de tratamento prévio com RVS. Quanto às comorbidades, a coinfeção com hiv apresentou-se negativamente associada com RVS para o TVR. Para o BOC, o grau de fibrose F4/cirrose foi o único fator referente ao hospedeiro associado a menor prevalência de RVS.

A carga viral elevada, isoladamente, não associou-se a RVS. O subtipo do genótipo viral não foi analisado devido ao elevado percentual de dados não informados.

Para os fatores relacionados à terapia e ao tratamento, tais como desenvolvimento de EA e redução na dose de pegIFN $\alpha$  e RBV, somente para o BOC, os pacientes que utilizaram pegIFN $\alpha$  2b tiveram menos RVS do que os que utilizaram pegIFN $\alpha$  2a.

O desenvolvimento de anemia foi um fator associado à RVS para ambos IP, com diferença estatisticamente significativa. Para o TVR, entretanto, o uso de eritropoietina durante o tratamento mostrou-se associado com maior prevalência de RVS. Os pacientes que tiveram leucopenia durante o tratamento com TVR também tiveram menor percentual de RVS. A plaquetopenia não foi um fator associado com RVS para nenhum dos medicamentos estudados.

Tabela 8: Análise univariada de fatores associados à resposta viral sustentada.

<u>Hospedeiro</u>	<b>Telaprevir</b>			<b>Boceprevir</b>		
	RVS	Não RVS	P	RVS	Não RVS	p
<b>Idade</b>						0,85
<40	5 (6,0)	0		4 (9,5)	3 (10,7)	
40 a 60	66 (79,5)	38 (90,5)	0,17	31(73,8)	19 (67,9)	0,85
>60	12 (14,5)	4 (9,5)		7 (16,7)	6 (21,4)	
<b>Sexo</b>						
Feminino	20 (24,1)	9 (20,9)	0,68	11(25,9)	5 (17,9)	0,44
Masculino	63 (75,9)	34(79,1)		32 (74,4)	23(82,1)	
<b>Raça/cor da pele</b>						
Branca	66 (95,6)	36 (97,3)	0,67	33 (94,3)	20 (90,9)	0,63
Não Branca	3 (4,3)	1 (2,7)		2 (5,7)	2 (9,1)	
<b>Tratamento prévio</b>	28 (33,7)	21 (48,8)	0,09	14 (34,9)	15 (50)	0,20
<b>HIV<sup>a</sup></b>	6 (7,2)	8 (18,6)	0,05*	3 (6,9)	0	0,27
<b>DM</b>	12 (14,5)	8 (18,6)	0,54	4 (9,3)	5 (17,9)	0,29
<b>HAS</b>	19 (22,9)	11 (25,6)	0,73	7 (16,3)	6 (21,4)	0,58
<b>F4/Cirrose<sup>a</sup></b>	21 (25,3)	14 (32,6)	0,38	6 (14,3)	11 (39,3)	0,01*
<u>Fator Vírus</u>						
<b>RNA &gt;400,000 UI/mL</b>	60 (72,3)	36 (83,7)	0,15	32 (74,4)	22 (78,6)	0,68
<u>Fator Terapia</u>						
<b>INF<math>\alpha</math> 2a</b>	65 (78,3)	34 (79,1)	0,92	33 (76,7)	15 (53,6)	0,04*
<b>INF<math>\alpha</math> 2b<sup>a</sup></b>	18 (21,7)	9 (20,9)		10 (23,3)	13 (46,4)	
<b>Anemia<sup>a</sup></b>	81 (97,6)	34 (79,1)	0,00*	42 (97,7)	23 (82,1)	0,02*
<b>Leucopenia<sup>a</sup></b>	82 (98,8)	36 (83,7)	0,01*	41 (95,3)	27 (96,4)	0,82
<b>Plaquetopenia</b>	78 (93,9)	39 (90,7)	0,49	37 (86,1)	25 (89,3)	0,68
<b>Reação Cutânea</b>	76 (91,6)	35 (81,4)	0,09	31 (72,1)	16 (57,1)	0,19
<b>Reduz RBV</b>	33 (39,8)	14 (32,6)	0,42	12 (27,9)	10 (35,7)	0,48
<b>Reduz INF<math>\alpha</math> Eritropoietina<sup>a</sup></b>	13 (15,7)	9 (20,9)	0,46	7 (16,3)	6 (21,4)	0,58
	61 (73,5)	16 (37,2)	0,00*	31 (72,1)	19 (67,9)	0,70

\*p&lt;0,05

<sup>a</sup>Qui-quadrado

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

### 6.3.1.2. Análise Multivariada

As associações entre as variáveis estudadas e o desfecho RVS estão apresentadas, a seguir, na Tabela 9, com os dados das análises bruta e ajustada. A partir da análise bruta, foram selecionadas as seguintes variáveis:

- Nível 1: Tratamento prévio
- Nível 2: Obesidade
- Nível 3: Cirrose e carga viral
- Nível 4: Tempo de tratamento, tipo de pegINF $\alpha$  e uso de eritropoietina durante o tratamento.
- Nível 5: inibidor de protease utilizado, TVR ou BOC.

Apesar de o tipo de IP não apresentar  $p < 0,2$ , ele permaneceu na análise ajustada, por ser o último nível da análise.

Na análise ajustada, entre as variáveis relacionadas ao hospedeiro, somente a realização de tratamento prévio à terapia tripla apresentou uma possível associação com a RVS; entretanto esta associação foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) somente na análise bruta.

A presença de outras comorbidades, tais como diabetes, hipertensão, esteatose, obesidade e coinfeção com HIV, não mostrou ser um fator associado à RVS. Devido ao pequeno percentual de pacientes com dislipdemia, coinfeção com HBV ou transplantados, essas variáveis não foram incluídas nas análises deste estudo. Entretanto, para os pacientes com o grau de comprometimento hepático avançado (F4/cirrose), observou-se que estes tinham menor risco de atingir a RVS (RR 0,7; IC: 0,6 – 1).

O único fator relacionado ao HCV analisado foi a carga viral. Pacientes com carga viral elevada, maior que 400.000 UI/mL, apresentaram menor risco de alcançar a RVS (RR: 0,8; IC: 0,6 – 1). O subtipo viral não foi avaliado devido ao alto percentual de dados não informados, que poderia comprometer a análise.

Os fatores relacionados à terapia, tais como o tempo de tratamento e o uso de eritropoietina, também apresentaram associação. Para os pacientes que foram tratados durante 37 a 48 semanas, ou seja, próximos à conclusão do tratamento, o risco de atingir a RVS foi 80% maior (IC: 1,3 – 2,6) do que os que trataram menos de 24 semanas. Os pacientes que utilizaram eritropoietina apresentaram risco 40% maior de atingir RVS (IC: 1,1 – 1,8). Esses dados podem estar relacionados, visto

que o uso de eritropoietina ajuda na melhora do quadro de anemia e, assim, favorece a não interrupção do tratamento. Os demais fatores, como tipo de pegIFN $\alpha$  associado à terapia e o inibidor de protease utilizado, não foram fatores associados à RVS.

Tabela 9: Variáveis associadas à RVS entre os pacientes tratados com TVR ou BOC no PAMMI/HNR. IC: intervalo de confiança.

Nível	Variável	RR <sup>a</sup> (IC)	P	RR <sup>ab</sup> (IC <sup>95%</sup> )	P
1	<b>Idade</b>				
	<40	1			
	40 a 60	0,8 (0,6 - 1,2)	0,32		
	>60	0,9 (0,6 - 1,3)	0,52		
	Masculino	1			
	Feminino	0,9 (0,7 - 1,1)	0,41		
	Branca	1			
	Não Branca	0,9 (0,5 - 1,6)	0,93		
2	Tratamento prévio*	0,7 (0,6 - 0,9)	0,04	0,8 (0,6- 1)	0,30
	HIV	0,8 (0,5 - 1,2)	0,38		
	DM	0,8 (0,5- 1,1)	0,33		
	HAS	0,9 (0,7 - 1,2)	0,60		
	Obesidade*	1,2 (0,9 -1,7)	0,15	1,1 (0,9 -1,5)	0,13
	Esteatose	1,1 (0,8 - 1,6)	0,26		
3	F4/Cirrose*	0,7 (0,5- 1)	0,06	0,7 (0,6 – 1)	0,04
	Carga viral >400.000 UI/mL	0,8 (0,6 - 1,0)	0,13	0,8 (0,6 – 1)	0,05
4	<b>Tempo de tratamento*</b>				
	< 24 semanas	1		1	
	25-36 semanas	1,4 (0,9 - 2,2)	0,10	1,4 (0,9- 2,1)	0,08
	37-48 semanas	1,8 (1,2 - 2,7)	0,00	1,8 (1,3- 2,6)	0,00
	INF 2 <sup>a</sup>	1		1,00	
	INF 2b	0,8 (0,6 - 1,1)	0,20	0,8 (0,6 – 1)	0,21
	Redução INF	0,8 (0,6 -1,1)	0,39		
	Redução RBV	1,0 (0,8-1,2)	0,78		
	Eritropoietina*	1,4 (1,1 - 1,9)	0,00	1,4 (1,1- 1,8)	0,00
Filgrastima	0,9 (0,7 - 1,2)	0,76			
5	Boceprevir	1		1	
	Telaprevir	1,1 (0,8 - 1,3)	0,46	1,1 (0,9 – 1,4)	0,35

<sup>a</sup> Risco relativo com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta.

<sup>b</sup> Risco relativo ajustado com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta.

Fonte: Elaborada pela autora, a partir do estudo.

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1. POPULAÇÃO

No presente estudo foram analisados dados de pacientes tratados com terapia tripla, no período de 2012 a 2015, no PAMMI/HNR. As características dos pacientes foram semelhantes às encontradas em outros estudos, realizados anteriormente, com terapia dupla, nesse mesmo local (BARCELOS et al., 2014; ROSA, 2010).

O Hospital Nereu Ramos, localizado em Florianópolis, é referência estadual em infectologia, onde está o PAMMI/HNR, um centro de referência para os pacientes de Florianópolis e Grande Florianópolis em tratamento para a hepatite C. Dessa forma, não foi surpresa o predomínio de pacientes de Florianópolis e grande Florianópolis. Os pacientes oriundos de outras localidades, algumas distantes da capital, deveriam ser acompanhados na sua região. Contudo, a existência de poucos centros de referência para hepatite C no Estado e as características do Hospital Nereu Ramos fazem com que alguns pacientes, que estiveram hospitalizados ou que, por outro motivo, foram diagnosticados no Hospital, continuem o tratamento no PAMMI/HNR.

Os dados relacionados à faixa etária são semelhantes a estudos de vida real, com predomínio de indivíduos na faixa etária de 40 a 60 anos. Em estudos brasileiros e estrangeiros com pacientes tratados com terapia tripla, também se manteve a faixa etária de 40 a 60 anos, com prevalência de homens e a raça branca (MIOTTO et al., 2016; PRICE et al., 2014; SAXENA et al., 2014). Ainda, de acordo com dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (BEHV) de Florianópolis, a relação de diagnóstico de HCV entre o sexo masculino e feminino mostrou que os homens são os mais acometidos por todas as hepatites virais. Para a infecção por HCV, 66,6% são do sexo masculino (BRASIL, 2012).

Estudos realizados com a terapia dupla e com a terapia tripla demonstraram que o sexo feminino está associado com a maior incidência de eventos adversos, principalmente anemia, mas que este não é um fator capaz de influenciar na RVS. O mesmo foi observado para os pacientes com idade superior a 50 anos. A idade também é um fator associado à

maior incidência de anemia grave e de interrupção do tratamento, mas, quando relacionada diretamente com a RVS, não se apresenta como um fator associado (NARCISO-SCHIAVON et al., 2010; MIOTTO et al., 2016). Neste trabalho, na análise multivariada, a hipótese de influência da idade e do sexo sobre a RVS não foi estatisticamente significativa.

As vias de exposição encontradas nesta análise também foram semelhantes aos dados de notificações da Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Entre os anos de 1999 a 2010 (BRASIL, 2011a), o uso de drogas injetáveis e a via transfusional foram as vias de exposição mais comuns. Observou-se, também, que mais de 20% dos pacientes do PAMMI/HNR não sabiam a via a qual foram expostos e pela qual foram infectados. Geralmente, essa informação é coletada na entrevista inicial, realizada previamente ao tratamento e, muitas vezes, o paciente pode não revelar o verdadeiro fator de risco a que esteve exposto. Isso também acontece nos dados oficiais, em que, mesmo como um campo obrigatório da ficha de notificação oficial, o percentual de dados não informados é maior que 40% (BRASIL, 2011a).

A raça/cor da pele está mais relacionada com as características da região em que são realizados os estudos epidemiológicos e de tratamento. Miotto e colaboradores (2015), em estudo com população semelhante, concluiu que raça não é um fator associado negativamente a RVS ou desenvolvimento de anemia grave durante o tratamento com TVR ou BOC. Os estudos utilizados na incorporação desses IP relacionam a raça/cor da pele apenas com a RVS, a qual aumentou quando comparado ao controle (terapia dupla) na população de negros e latinos, mas não houve diferença estatisticamente significativa em análise multivariada (BACON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011). Entretanto, para terapia dupla, já foi descrito que pacientes negros têm menor chance de alcançar a RVS (CONJEEVARAM et al., 2006).

A associação entre o tipo de pegIFN $\alpha$  utilizado e a RVS apresentou-se estatisticamente significativa na análise univariada para o tratamento com BOC e pegIFN $\alpha$  2b. Os pacientes tratados com essa terapia tiveram menos RVS. Na análise multivariada, observou-se tendência para essa associação, entretanto, esse fato não foi confirmado quando realizada a análise ajustada. Isso pode estar relacionado às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da pegIFN $\alpha$  2b, que corroboram o surgimento mais rápido dos eventos adversos, por ser mais rapidamente absorvido e ter volume de distribuição maior que a da pegIFN $\alpha$  2a (FOCACCIA, 2007).

Em estudo realizado por Flamm e colaboradores (2013), eventos adversos como neutropenia e erupção cutânea tiveram maior ocorrência

nos pacientes que utilizaram pegIFN $\alpha$  2a quando comparado com os que utilizaram pegIFN $\alpha$  2b. Outro estudo, realizado somente com terapia dupla, concluí não haver essa associação sobre a RVS, embora haja discordância entre alguns autores. Com relação a potenciais eventos adversos, o uso de pegIFN $\alpha$  pode estar associado ao aumento de resistência à insulina durante sua utilização (MACH et al., 2011).

## 7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TIPO DE TRATAMENTO

Já está claramente definido que pacientes *naive* possuem maior chance de atingir RVS quando comparados com pacientes retratados. Nos estudos de incorporação desses inibidores de protease, o grupo de pacientes retratados com TVR ou BOC apresentou melhora na RVS e aumento de eventos adversos comparativamente ao grupo controle, retratados com pegINF e RBV. No entanto, esses estudos não compararam pacientes retratados com a população de pacientes *naive* (FLAMM et al., 2013; SHERMAN et al., 2011).

Dos 185 milhões de pacientes portadores de HCV no mundo, estima-se que quatro a cinco milhões também sejam portadores do HIV (ALTER, 2006; SORIANO et al., 2002). No Brasil, um estudo estimou a prevalência dessa coinfeção através dos casos notificados de pacientes portadores de HIV e HCV, entre os anos de 1999 e 2010. As regiões sudeste e sul apresentaram 50,7% e 22,9%, respectivamente, de casos de HCV dentro da população de pacientes HIV, no país (OLIVEIRA; MERCHAN-HAMANN; AMORIM, 2014).

O percentual de 9% (19 pacientes) de coinfeção com HIV dos pacientes deste estudo foi bem menor que a encontrada na literatura, principalmente entre a população de homens que fazem sexo com homens (BOESECKE; VOGEL, 2011; GHISLA et al., 2016; HAGAN et al., 2014; VAN DE LAAR et al., 2010). Isso se justifica pelo fato de esses pacientes coinfectados não possuírem critério de tratamento com os inibidores de protease (BRASIL, 2013) e, inclusive, recorreram à ação judicial para conseguir acessá-los. Em Florianópolis, estudo recente de prevalência de HCV em pacientes soropositivos foi de 20% (FIN, 2016).

A coinfeção por HIV e HCV é uma relação que exige atenção dos serviços de saúde, considerando que as duas infecções possuem formas de transmissão semelhantes, principalmente nos casos de uso de drogas injetáveis e a via sexual de homens que fazem sexo com homens.

A coinfeção HCV-HIV pode ser até 19 vezes maior nessa população. Essa coinfeção, ainda, pode significar evolução rápida para cirrose ou piora no prognóstico, principalmente em relação às

dificuldades de manejo clínico e à adesão terapêutica dos pacientes. Além disso, o HCV também afeta o sistema imunológico pelo próprio curso da infecção, o que pode corroborar ainda mais com depressão imunológica e progressão para AIDS (BOESECKE; VOGEL, 2011; GHISLA et al., 2016; THOMSON et al., 2010). Na amostra, apenas na análise univariada, observou-se associação estatisticamente significativa entre coinfeção por HIV e ausência de RVS após o tratamento com TVR. Na análise multivariada, esta coinfeção não demonstrou-se associada com RVS. Isso pode estar relacionado ao reduzido percentual de pacientes HIV positivos na amostra deste estudo. No grupo tratado com TVR, o percentual de pacientes coinfectados foi maior do que no grupo dos tratados com BOC, mas não foi encontrada evidência que justifique a escolha por esse IP.

A coinfeção com HBV foi baixa, por isso não foi possível incluir essa variável na análise estatística. Estima-se a incidência de coinfeção com HBV em pacientes com hepatite C entre 2 e 10%, de acordo com a região. A presença de coinfeção com HBV aumenta a probabilidade do avanço da hepatite crônica para cirrose e carcinoma hepatocelular, em relação ao HBV ou HCV em monoinfecção (CHEN et al., 2016). No entanto, alguns estudos mostraram que o tratamento nesses pacientes possui as mesmas possibilidades de eficácia, quando comparado com a população infectada apenas com HCV (CACCAMO, 2014).

Outros diagnósticos como HAS, DM e dislipidemia não foram fatores associados com RVS em nenhuma análise realizada. Entretanto, já é comprovado que a possibilidade de desenvolver HAS pode ser até 220% superior nos indivíduos com hepatite C do que entre os indivíduos não infectados. O mesmo ocorre para a DM, pois se sabe que o HCV promove alterações no metabolismo, que podem colaborar para o aumento da resistência à insulina e DM tipo 2 (STEPANOVA et al., 2012).

Em estudo norte-americano, a resistência à insulina foi encontrada em 44,1% dos pacientes portadores de HCV, enquanto que, para os indivíduos sem a infecção, foi de 31,1%. Nesse mesmo estudo, foi determinado o percentual de 40,1% de hipertensão no grupo dos infectados com hepatite C, enquanto que, para os não infectados, foi de 28,9%. Stepanova e colaboradores concluíram que infecção com a hepatite C pode predispor os pacientes para complicações cardiovasculares (STEPANOVA et al., 2012).

Na amostra deste estudo, esse percentual não foi tão alto como na literatura. Isto pode ser justificado pela limitação própria dos estudos

retrospectivos, tal como a falta de informação no prontuário. Sabe-se, ainda, que essas são as comorbidades mais frequentes na população geral do país, nessa faixa etária de 40 a 60 anos de idade.

O desenvolvimento de esteatose também não se mostrou associado com a RVS. A dislipidemia não foi incluída nesta análise devido ao baixo percentual disposto na amostra. Esperava-se que essas variáveis fossem mais prevalentes, uma vez que o HCV interfere no metabolismo lipídico do hospedeiro para sua replicação, para a montagem e liberação da partícula viral por meio da secreção de lipoproteína de muito baixa densidade, o que, conseqüentemente, pode levar à esteatose hepática (BARTENSCHLAGER et al., 2011). De acordo com a revisão realizada por Kralj et al. (2016), a presença e a gravidade da infecção pelo HCV associado ao desenvolvimento de esteatose e resistência à insulina podem impactar sobre a progressão do grau de fibrose ou mesmo hepatocarcinoma, além de causar baixas taxas de RVS e aumento na morbidade cardiovascular.

Na análise bruta deste estudo, a obesidade não mostrou-se associada à RVS. Essa variável também não foi estatisticamente significativa em estudo brasileiro com população semelhante, de pacientes tratados com TVR e BOC (MIOTTO et al., 2016). No entanto, a presença de obesidade também foi relacionada à maior incidência de esteatose e hepatocarcinoma (KRALJ et al., 2016)

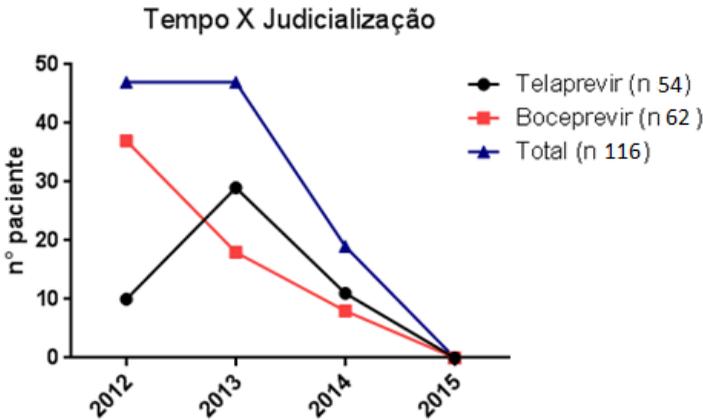
A carga viral está mais relacionada com o monitoramento do tratamento do que com a gravidade da doença. Além disso, a sua relevância vem sendo avaliada com relação ao possível sucesso do tratamento e determinação do tempo de tratamento. Quando elevada e associada a níveis aumentados de transaminases hepáticas também é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de hepatocarcinoma em pacientes infectados por vírus de genótipo 1 (MEI-HSUAN et al., 2010).

Nesta análise, como fator isolado, a carga viral acima de 400.000 UI/mL não foi considerada como fator associado à RVS. Contudo, quando associada aos demais fatores da análise multivariada, os pacientes com carga viral elevada tiveram risco 20% menor de atingir a RVS. Um estudo alemão determinou o valor de *cut-off* de 400.000 UI/mL de cópias virais como melhor valor para determinação da influência da carga viral sobre a RVS e o prognóstico. E concluiu, ainda, que, os pacientes tratados com terapia dupla, com níveis de HCV/RNA maior que 400.000 UI/mL, tiveram 46% de RVS, enquanto que os com baixa carga viral tiveram RVS de 70% (ZEUZEM, 2006). Não foram encontrados estudos que avaliassem a carga viral com o uso de inibidores de protease.

Não foi realizada análise com os subtipos virais, mas na literatura já foi descrito que pacientes, com subtipo 1a em comparação ao subtipo 1b, possuem menor chance de obtenção de RVS, ou seja, o subtipo 1a é um fator preditivo negativo para o tratamento com ambos inibidores de protease (SAXENA et al., 2014). A relação do genótipo viral com o desenvolvimento de eventos adversos não foi avaliada.

Em relação ao acesso aos medicamentos e serviços de saúde, o excesso de tratamentos judicializados pode ser justificado pela data de implantação do protocolo e pelos critérios de utilização estabelecidos por ele. Os primeiros tratamentos iniciaram-se em 2012, entretanto, o protocolo de utilização do TVR e do BOC foi implementado somente no segundo semestre de 2013. Após a implementação do protocolo foi possível observar a diminuição da judicialização desses IP (Gráfico 1). O pico de utilização desses medicamentos foi entre os anos de 2013 e 2014, com média de 77 tratamentos. No Brasil a judicialização tem sido um elemento importante de pressão para a incorporação de medicamentos no sistema de saúde (VARGAS, 2016).

Gráfico 1: Correlação dos anos de utilização dos medicamentos telaprevir e boceprevir por via de acesso judicial.



Fonte: Elaborado pela autora, a partir do estudo.

A promessa de novos medicamentos e a observação da evolução do tratamento, dos eventos adversos e complicações decorrentes do uso destes IP na prática clínica, principalmente em 2013-2014, corroboraram para uma diminuição na prescrição e início de tratamentos a partir do final de 2014. Em 2015 foram iniciados apenas 11 tratamentos. Estes dados

apontam para a necessidade de uma análise mais aprofundada sobre o processo de incorporação, considerando o investimento realizado na compra destes medicamentos e potenciais sobras de tratamentos, objetivando evitar que situações semelhantes se repitam.

Em nosso estudo a variável escolaridade, quando comparada com a via de acesso, não apresentou associação estatisticamente significativa, mas pode sugerir que o elevado percentual de acesso judicial aos tratamentos com TVR ou BOC, estaria relacionado com uma população com mais de oito anos de estudo (CHIEFFI; BARATA, 2009). Outro fator que pode ter colaborado para maior judicialização no grupo BOC, é o fato de esse grupo apresentar percentual maior de prescrições de médicos particulares.

### 7.3. EVENTOS ADVERSOS

A incorporação do TVR no SUS foi baseada nas discussões clínicas de três estudos. O primeiro foi um estudo duplo cego de fase III, denominado REALIZE (ZEUZEM et al., 2011), realizado com pacientes que não atingiram RVS em tratamentos anteriores. Os outros dois estudos, também randomizados de fase III, denominados ADVANCE (JACOBSON et al., 2011) e ILUMINATE 5 (SHERMAN et al., 2011), foram realizados com pacientes virgens de tratamento. O perfil de segurança do TVR foi baseado nos pacientes incluídos no estudo REALIZE (Tabela 10).

Tabela 10: Ensaios clínicos randomizados utilizados no estudo de incorporação do telaprevir no SUS. Apresentação da população e eventos adversos. Susp EA: suspenso por evento adverso.

Estudo	N*	Característica		Susp EA	Anemia
ADVANCE*	363	<i>Naive</i>	Cirróticos (6%) não cirróticos	11%	37%
REALIZE*	530	Retratado	Cirróticos (25%) e não cirróticos	13%	3%
ILUMINATE* 5	160	<i>Naive</i>	Cirróticos (8%) e não cirróticos	7%	41%

\*População tratada apenas com TVR por 12 semanas + PR 48 semanas.

Fonte: Elaborada pela autora, a partir de JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011.

Para a incorporação do BOC no SUS, as avaliações de eficácia e segurança foram baseadas em dois ensaios clínicos randomizados. Um,

com pacientes virgens de tratamento, denominado SPRINT-2 (POORDAD et al., 2011); e outro, para pacientes previamente tratados, chamado RESPOND-2 (BACON et al., 2011) (Tabela 11).

Tabela 11: Ensaios clínicos randomizados, utilizados no estudo de incorporação do boceprevir no SUS. Apresentação da população e eventos adversos. Susp EA: suspenso por evento adverso.

Autor	N	Característica	Susp EA	anemia
SPRINT-2*	366	<i>Naive</i>	NI	49%
RESPOND-2*	161	Retratado	12%	46%

\*população tratada apenas com BOC por 44 semanas.

Fonte: Elaborada pela autora, a partir de BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011.

A anemia foi um dos eventos adversos mais frequentes nos pacientes do PAMMI/HNR. O mecanismo que leva ao desenvolvimento de anemia com o uso dos IP não ocorre devido à hemólise, como no caso da RBV, mas devido a um efeito supressor da medula óssea. Nos ensaios clínicos, a terapia tripla com TVR ou BOC foi associada a um aumento de 20% na incidência de anemia e sua gravidade, em comparação com a terapia dupla (HÉZODE, 2012).

No presente estudo, tanto para o TVR quanto para o BOC, o percentual de anemia foi superior a 90%. Os estudos de utilização para a incorporação apontaram entre 3% e 49% para esse evento adverso, tanto na população *naive* quanto na dos retratados. A média geral de pacientes que tiveram sua terapia suspensa por eventos adversos nos estudos de incorporação do TVR foi de 10,3% (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Essa informação foi diferente da encontrada na prática clínica com os pacientes deste estudo tratados com TVR, em que, aproximadamente, 14% deles tiveram que interromper o tratamento por eventos adversos graves.

O RESPOND-2 apresentou um percentual de 14% de eventos adversos graves, com 12% de interrupção de tratamento. O SPRINT-2 não relatou a taxa de suspensão por evento adverso, mas relatou que 2% dos pacientes interromperam o tratamento devido à anemia, e que a ocorrência de eventos adversos graves foi estatisticamente maior nos pacientes tratados com BOC (12%) do que com a terapia dupla (5%) (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011).

Apesar de, para os pacientes do PAMMI/HNR, a anemia ter sido considerada quando o valor da hemoglobina se apresentasse menor que

12 mg/dL e os demais estudos de padronização utilizarem faixas diferentes para essa categorização (10 a 7 mg/dL), essa consideração torna-se pequena quando comparado o percentual de pacientes (1%) que utilizaram eritropoietina no estudo ILUMINATE 5 (SHERMAN et al., 2011). Nos estudos ADVANCE E REALIZE não foi permitida a inclusão de pacientes que fizeram uso de eritropoietina. A média de suspensão da terapia devido à anemia grave, desses estudos, com TVR foi de 1% (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Para os estudos empregando BOC, 2,4% dos pacientes interromperam o tratamento devido à anemia grave, sendo que o uso de eritropoietina foi entre 43% e 46% dos pacientes (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011).

Em Florianópolis, conforme análise deste estudo, 60,6% dos pacientes tratados com TVR precisaram utilizar eritropoietina e 5% interromperam o tratamento por anemia grave. Para os tratados com BOC, 3,9% interromperam a terapia devido à anemia, e 68,8% utilizaram eritropoietina. Segundo o PCDT (2013), o critério de indicação para o uso de eritropoietina era de hemoglobina < 10 ou 11 g/dL.

Além disso, o estudo REALIZE não apresentou o percentual de transfusões realizadas, já os estudos ILUMINATE-5 e ADVANCE indicaram percentuais de 1% e 4,7% de transfusões realizadas nos pacientes tratados com TVR, respectivamente. Nos estudos com BOC, o SPRINT-2 relatou 2% de transfusões. O estudo RESPOND-2 foi o que apresentou maior percentual de transfusão (9%). Durante o acompanhamento realizado no PAMMI/HNR, esta pesquisa identificou a realização de 13 (9,8%) transfusões para o TVR, e 6 (7,9%) para o BOC. O BOC manteve o percentual de transfusões próximo ao encontrado na literatura (2% a 9%), mas o mesmo não ocorreu para o TVR. Manguiá e colaboradores (2014) relataram 21% de transfusões em pacientes tratados com terapia tripla (TVR ou BOC) e 5% nos tratados com terapia dupla.

A leucopenia foi o segundo maior evento adverso presente, entretanto, quando considerados apenas pacientes neutropênicos, ou seja, com contagem de neutrófilos menor que 750 mil/mm<sup>3</sup>, mesmo critério para utilização de filgrastima, este evento adverso ficou em torno de 18% a 45% para o TVR e BOC, respectivamente.

Quanto aos dados de neutropenia da literatura, apenas o REALIZE apresentou o percentual de pacientes neutropênicos (22,7%), entretanto, não foram encontradas informações sobre o uso de filgrastima. Os estudos ADVANCE e ILUMINATE-5 não apresentaram dados sobre neutropenia ou uso de medicamentos para seu controle. Para o uso de BOC, nos estudos SPRINT-2 e RESPOND-2, foram descritos 32% e

26,7% de pacientes com neutrófilos abaixo de 750 mil/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Somente o estudo SPRINT-2 relatou que 8% dos pacientes utilizaram filgrastima.

Neste trabalho, foram considerados pacientes com neutropenia aqueles com contagem de neutrófilos <750 mil/mm<sup>3</sup> e que utilizaram filgrastima. Os pacientes tratados com BOC no PAMMI/HNR tiveram mais neutropenia do que os pacientes tratados com BOC nos estudos de sua incorporação no SUS. Nenhum dos estudos utilizados para a incorporação do TVR e BOC no SUS apresentou dados sobre plaquetopenia como evento adverso. A medida de plaquetas é utilizada apenas na caracterização da amostra.

Houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos tratados com TVR e BOC, para o desenvolvimento de reações cutâneas durante o tratamento. No estudo REALIZE, 5% dos pacientes interromperam o tratamento devido a reações cutâneas. No estudo ILUMINATE, 91% dos pacientes apresentaram problemas de pele, sendo que 7% interromperam o tratamento por esse motivo. Este estudo indicou que o percentual de pacientes do PAMMI/HNR foi semelhante ao ILUMINATE. No ADVANCE, esse evento adverso foi relatado por 50% dos pacientes. Para o uso de BOC, apenas o estudo RESPOND-2 descreveu que 22% dos pacientes apresentaram reações dermatológicas. Nesta dissertação, essa informação foi encontrada em 81,3% dos pacientes.

O quadro de astenia e mialgia nos estudos de incorporação do TVR foi descrito para 69% e 43% dos pacientes, respectivamente. Para o uso de BOC, a astenia foi de 57%. Neste estudo, a astenia só não esteve presente em oito pacientes. O elevado índice desse evento adverso pode estar relacionado com a própria interpretação do servidor que coletou essa informação no PAMMI/HNR, visto que a astenia está relacionada com uma série de outros sintomas como cansaço, fraqueza ou até desânimo.

Os demais eventos adversos, como náusea (TVR: 43 – 48%; BOC: 48%), diarreia (TVR: 28 – 34%), alterações de humor (TVR: 2 – 59%), dor de cabeça (TVR: 36 – 37%; BOC: 46%) e insônia (TVR: 32 – 39%; BOC: 33%), também foram maiores que os encontrados na literatura relativa ao TVR e BOC. Entretanto, assim como nos resultados da presente pesquisa, essas não foram as causas mais frequentes de interrupção do tratamento. As reações menos comuns, como anorretais, oculares e sangramento, não foram descritas nos estudos, entretanto são reações que podem apresentar desconforto e certa gravidade, no caso de sangramentos, para os pacientes (BACON et al., 2011; JACOBSON et

al., 2011; POORDAD et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

Quando se compara a população incluída nos estudos utilizados para a incorporação desses IP no SUS com a população avaliada no PAMMI/HNR, observou-se maior percentual de pacientes cirróticos e, provavelmente, estágio mais avançado da doença. Esse fato, normalmente, é esperado quando se comparam ensaios clínicos controlados com estudos de vida real.

Os sintomas gastrointestinais e dermatológicos geralmente são os que mais contribuem para a desistência dos tratamentos (PRICE et al., 2014). Porém, neste trabalho, a taxa de abandono de tratamento foi muito pequena e não foram identificados os motivos.

Alguns estudos recentes já trazem resultados mais fidedignos à prática clínica. Um deles, realizado na Califórnia, com 211 pacientes que usaram TVR, virgens de tratamento, mostrou que 14,2% dos pacientes tratados com TVR e 17,5% dos tratados com BOC necessitaram descontinuar o tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos, sendo os mais comuns os hematológicos. Entretanto, neste estudo não foi apresentado o percentual de tratamentos suspensos devido à anemia, mas apresentou um percentual maior de pacientes que utilizaram eritropoietina (TVR: 43%; BOC: 52%) e filgrastima (TVR: 13%; BOC: 22%) (PRICE et al., 2014).

Um segundo estudo, também realizado na Califórnia, com 160 pacientes, relatou 19% de interrupção de tratamento por reações adversas, mas também não apresentou dados hematológicos (SAXENA et al., 2014). Na França, um estudo, com 674 pacientes, observou uma incidência de mais de 40% de eventos adversos graves com o uso de TVR e BOC. Nesse mesmo estudo, mais de 74% dos tratados com TVR apresentaram anemia e 76% deles reduziram a dose de RBV. Quanto ao surgimento de reações anorretais, 26,2% dos pacientes apresentaram esse evento adverso, enquanto o grupo controle obteve 5% de reações anorretais (HÉZODE, 2012).

Em estudo retrospectivo, com 2288 pacientes tratados com BOC e 409 tratados com TVR, a anemia esteve presente em 86% a 96% dos pacientes estudados, respectivamente. Apesar do tamanho das amostras ser diferente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os IP (BUTT et al., 2015).

No Brasil, um único estudo de utilização dos IP relatou que 19,2% dos pacientes suspenderam o tratamento por eventos adversos e que a anemia foi o evento mais presente (MIOTTO et al., 2016). Esse foi o único estudo encontrado, que associou fatores sociodemográficos e

clínicos dos pacientes com o desenvolvimento de anemia. Os fatores de risco envolvidos na interrupção do tratamento foram presença de muitas comorbidades, elevada bilirrubina sérica e baixo peso corporal. Já os fatores de risco para anemia foram taxa de filtração glomerular, para os tratados com TVR; e múltiplas comorbidades e dose de ribavirina, para os que utilizaram BOC.

Em um estudo alemão, com 159 pacientes que utilizaram BOC, 4,4% dos pacientes descontinuaram o tratamento por eventos adversos, entretanto, os pacientes receberam BOC por 24 semanas. Os eventos adversos mais frequentes foram os hematológicos, seguidos de disgeusia (alteração de paladar) (ISAKOV et al., 2016). No estudo da presente dissertação, foram registrados apenas dados de ressecamento da mucosa oral. O tempo de tratamento de apenas 24 semanas também pode ter contribuído para um menor percentual de tratamentos suspensos por eventos adversos no estudo de Isakov e colaboradores (2016), visto que os pacientes, população desta dissertação, foram tratados, em média, 12 semanas a mais. Não foram encontrados, na literatura consultada de estudos, pacientes que tiveram sangramentos durante o tratamento com TVR e BOC.

Todos os estudos apresentados tiveram população semelhante, com predominância do sexo masculino, com idade entre 45 a 55 anos, brancos e, aproximadamente, 25% de pacientes cirróticos.

#### 7.4. DESFECHO

A RVS, na amostra de pacientes do PAMMI/HNR, foi menor do que a encontrada nos estudos que embasaram a incorporação dos IP no SUS, tanto para os que utilizaram TVR quanto para os que utilizaram BOC, inclusive para os pacientes cirróticos. A RVS não foi determinada separadamente para pacientes previamente tratados e *naives*, devido ao maior percentual de pacientes virgens de tratamento. A diferença maior ocorreu entre a população de pacientes cirróticos.

Nos estudos ADVANCE e REALIZE, a RVS dos pacientes cirróticos, tratados com TVR, foi de 40% a 62%; para os pacientes de Florianópolis, base desta pesquisa, este percentual foi de 25,3%, quase 2,5 vezes menor. Quando comparado com o estudo ILUMINATE 5, que também não separou a taxa de RVS de acordo com o grau de fibrose, este ensaio clínico relatou percentual maior de RVS (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Não foi realizada a análise entre pacientes recidivantes ou não respondedores a terapias

prévias, pois essa informação não foi recuperada nos prontuários (Tabela 12).

Tabela 12: Ensaios clínicos randomizados utilizados no estudo de incorporação do telaprevir no SUS. Apresentação da população e RVS.

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Característica</b>		<b>RVS</b>
ADVANCE*	363	<i>Naive</i>	Cirróticos (6%) não cirróticos	Total: 75% Cirróticos: 62%
REALIZE*	530	Retratados	Cirróticos (25%) não cirróticos	Recidivantes: 83-88% Não respondedores: 41% Cirróticos: 40%
ILUMINATE* 5	160	<i>Naive</i>	Cirróticos (8%) e não cirróticos	Total: 88%

\*população tratada apenas com TVR por 12 semanas + PR 48 semanas.

Fonte: Elaborada pela autora, a partir de JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011.

O mesmo ocorreu para os pacientes tratados com BOC, sendo que, na população de pacientes cirróticos, a RVS foi de 35% a 50% (Tabela 13)

Tabela 13: Ensaios clínicos randomizados, utilizados no estudo de incorporação do boceprevir no SUS. Apresentação da população e RVS.

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Característica</b>		<b>RVS</b>
SPRINT-2*	366	<i>Naive</i>	Cirróticos (11%) não cirróticos	Total: 66% Cirróticos: 50%
RESPOND-2*	161	Retratados	Cirróticos (19%) não cirróticos	Total: 66% Cirróticos: 35%

\*população tratada apenas com BOC por 44 semanas.

Fonte: Elaborada pela autora, a partir de BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011.

Quanto aos desfechos, um estudo multicêntrico realizado na Itália, avaliou a eficácia do tratamento com terapia tripla em 124 pacientes virgens de tratamento, cirróticos ou não cirróticos, e apresentou RVS de 77% para os pacientes tratados com TVR e 71% para os tratados com BOC%, por intenção de tratar (MANGIA et al., 2014). Em outros estudos,

as taxas de RVS foram de 56% a 74% (ISAKOV et al., 2016; PRICE et al., 2014). Esses estudos, com maiores percentuais de RVS, também possuíam uma população de 5% a 8% de cirróticos.

Na análise multivariada, a presença de cirrose foi considerada um fator associado a menor chance de RVS. Já, na análise univariada, pacientes cirróticos tratados com BOC tiveram menos RVS. Neste estudo, era esperada uma menor RVS nos pacientes cirróticos, visto que este é fator determinante de tratamento, mas o percentual encontrado foi menor que o relatado na literatura.

Estudo, realizado na Califórnia, comparou o uso de TVR e BOC e concluiu que não houve diferenças estatisticamente significativas entre esses IP sobre a RVS, mas que os pacientes tratados com BOC fizeram mais transfusões. A RVS para o TVR foi de 50%, enquanto que, para o BOC, de 52%. Para os cirróticos foi de 39% e 37% para TVR e BOC, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na RVS entre pacientes cirróticos e não cirróticos. Dados sobre os pacientes que suspenderam o tratamento por falta de resposta ou por eventos adversos não foram relatados (BACKUS et al., 2014).

Em outro estudo, o percentual de RVS por intenção de tratar foi de 56% e 53% para BOC e TVR, respectivamente. Esses percentuais de pacientes que não responderam à terapia com os inibidores de protease foram de 13% e 25%, respectivamente, sendo que, entre os pacientes portadores de hepatopatias graves, o percentual de não resposta ao tratamento foi maior. Não foram encontrados dados com taxas de recidiva. A RVS é influenciada por diferentes fatores, tais como genótipo viral, coinfeção por HIV ou HBV, comorbidades, sexo, grau de fibrose e tratamentos prévios. Em regressão logística, no modelo final, os fatores associados a pior RVS foram a presença de cirrose (RR: 0,4; IC: 0,2 – 0,7) e a realização de tratamento prévio (recidivante ou não respondedor) (RR: 0,5; IC: 0,3 – 0,9). Somente o tratamento com TVR incluiu pacientes que não responderam ao tratamento (9%). Ainda, 12% e 11% dos pacientes tratados com TVR e BOC, respectivamente, desistiram do tratamento (PRICE et al., 2014).

Em um outro estudo, a regressão logística demonstrou que pacientes negros tiveram 30% (RR 0,7; IC 0,5–0,8) menor risco de RVS. Para os pacientes cirróticos, o risco de RVS foi 60% (RR 0,4; IC:0,3–0,5) menor e, para os retratados, 30% menor (RR: 0,7; IC:0,6–0,9), independentemente do IP utilizado. O estudo mostrou, ainda, que outros fatores, tal como o tempo de tratamento prolongado, esta fortemente associado com a RVS (RR 2,5; IC 2,1 – 3,0). Curiosamente, assim como

nesse estudo, a presença de anemia durante o tratamento também foi um fator associado à RVS (RR: 1,9; IC: 1,3 – 2,8) (BUTT et al., 2015).

Estes dados corroboraram os resultados da análise multivariada deste trabalho, em que a cirrose e o tratamento prévio também foram fatores associados negativamente à RVS. Como fatores associados positivamente, observou-se o tempo de tratamento prolongado e o tratamento com eritropoietina, que poderia estar relacionado ao fato de que, com esse medicamento, o paciente consegue terminar o tratamento.

A escolha e introdução de uma nova terapia no SUS é sempre uma decisão cuidadosa, uma vez que envolve a saúde e a qualidade de vida da população a ser tratada, além da destinação de recursos financeiros consideráveis. Na maioria das vezes, esse processo é realizado por modelos matemáticos, que utilizam evidências científicas baseadas em estudos clínicos de eficácia e segurança, em sua maioria internacionais, devido à ausência de literatura brasileira. A composição da CONITEC e a consulta pública complementam o processo com a experiência de especialistas e opinião de usuários, abrindo possibilidades para diferentes condutas. Estudos de vida real, que também deveriam fazer parte dessas análises, são poucos, de baixa qualidade ou inexistentes.

A discrepância entre os resultados dos ensaios clínicos e os estudos da vida real pode estar relacionada com o perfil da população estudada. Os ensaios clínicos possuem uma população que deve satisfazer os critérios específicos de inclusão, para total controle da amostra. Portanto, não refletem a prática clínica, após a comercialização dos medicamentos, considerando que cada paciente possui características específicas e individuais.

Os ensaios clínicos consultados para a incorporação do TVR e BOC no SUS incluíram 2.290 e 1.500 pacientes nos estudos de utilização de TVR e BOC, respectivamente. Contudo, o total de pacientes que chegaram ao fim dos tratamentos foi de 800 e 664 para TVR e BOC, respectivamente. Quando excluídos desse montante, os grupos controle e os grupos que utilizaram protocolos diferentes do PCDT, este número é ainda menor. Além disso, a população de pacientes cirróticos também foi inferior à média nacional de pacientes cirróticos

Os resultados obtidos, no estudo apresentado nesta dissertação, mostram melhor RVS quando comparado a RVS do tratamento anterior com a terapia dupla, mas também aumentou a frequência e a gravidade dos eventos adversos. Os ensaios utilizados no processo de incorporação já apresentavam essa consideração. Alguns estudos nem permitiram o uso de medicamentos, como eritropoietina e filgrastima, que também são

importantes para avaliar o custo-efetividade de uma terapia, assim como as internações médicas ou qualquer outra medida necessária durante o tratamento, pois aumentam o valor do tratamento (CONITEC, 2012).

Entretanto, a análise de custo-efetividade, que avalia os ganhos em anos de vida e redução de custos para o sistema de saúde, realizada pela CONITEC, em 2012, mostrou que a terapia tripla resultou mais custo-efetiva do que a terapia dupla. Um estudo acadêmico de custo-efetividade com TVR e BOC, realizado em São Paulo, concluiu que a incorporação desses IP não foi custo-efetiva. Tal conclusão baseia-se na Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI), segundo as determinações da OMS. A RCEI é um modelo matemático que avalia a variação de custos entre a nova e a antiga intervenção, sobre a variação dos benefícios ou efeitos da nova e antiga intervenção (MAIA, 2015).

Quando a taxa de desconto (procedimento matemático aplicado para ajustar custos e benefícios de intervenções em longo prazo) é aplicada sobre a RCEI para o desfecho da terapia, seu valor pode ser consideravelmente reduzido, já que desfechos de saúde são medidos em longo prazo. Assim, por essa razão, a análise realizada pela CONITEC foi custo-efetiva (BLÁZQUEZ-PÉREZ; SAN MIGUEL; MAR, 2013). Outro ponto citado foi o critério de inclusão dos pacientes ao PCDT, pois, caso os pacientes F0 a F2 fossem incluídos, o custo desses medicamentos necessitaria ser 65% menor (MAIA, 2015).

## 8. CONCLUSÕES

O estudo analisou os dados de prontuários de 209 pacientes que receberam terapia tripla com TVR ou BOC, durante o período de 2012 a 2015, no PAMMI/HNR, em Florianópolis, possibilitando as seguintes conclusões:

- A maioria dos pacientes atendidos reside no município de Florianópolis (70%) e constitui-se por homens (76,1%), com média de idade de 52,2 anos, brancos (93,7%), tratados com TVR (63,2%) e BOC (36,8%).
- Não foram encontrados registros sobre via de contaminação no prontuário de 21 pacientes; e, entre os 146 pacientes com registro desta informação, o uso de drogas injetáveis foi a principal porta de entrada do vírus (23,9%), seguido por transfusões de sangue e derivados (21,5%), e realização de procedimentos cirúrgicos ou odontológicos (14,4%).
- Os eventos adversos foram semelhantes nos dois tratamentos: 90% dos pacientes apresentaram alterações hematológicas,

sendo que 63% necessitaram fazer uso de eritropoietina, 28% de filgastrima e 9% de transfusão. Os outros EA mais frequentes foram reações cutâneas (TVR-87% e BOC-70%), náuseas (TVR-69% e BOC-80%), alterações de humor (TVR-60% e BOC-66%) e diarreia (TVR-42% e BOC-39%).

- Não houve diferença estatisticamente significativa, para RVS entre os dois tratamentos, sendo que 149 (71,29%) pacientes concluíram o tratamento, 28 (13,4%) pacientes interromperam o tratamento por aparecimento de evento adverso, e 28 (13,4%) por não resposta ao tratamento. Além disso, 2,4% abandonaram o tratamento e 11,9% apresentaram recidiva. Ocorreu um óbito.
- A RVS por intenção de tratar foi de 62,8% para os tratados com TVR e 55,8% para os tratados com BOC. Pacientes cirróticos tiveram um percentual de RVS menor com BOC do que com TVR, com diferença estatisticamente significativa. Cirrose e tratamento prévio foram fatores associados a menor chance de alcance da RVS.
- O uso de TVR e BOC aumentou a RVS em relação à terapia dupla com alfapeguinterferona e ribavirina, mas induziu um quadro de EA de maior gravidade e frequência.
- Os dados obtidos comparados aos dados relatados nos estudos utilizados para a incorporação de TVR e BOC no SUS mostram a importância da análise crítica dos estudos científicos, visando à obtenção de evidências robustas para a incorporação de novas tecnologias no SUS. Esses dados expõem a fragilidade dos dados de segurança e custo-efetividade dos estudos utilizados.
- A limitação dos recursos para investimentos em saúde reforça a importância de análises como esta, evitando sofrimento aos pacientes e desperdício de recursos.
- Nesta dissertação, foram relatados altos índices de eventos adversos e utilização de terapia coadjuvante para manejo destes eventos, que não corroboram os dados encontrados nos estudos utilizados para a incorporação desses medicamentos no SUS. Tendo em vista que a cirrose é um fator associado a menor risco de RVS, bem estabelecido em literatura, desde a utilização da terapia dupla, e que esse fator foi pouco considerado no processo de incorporação, questiona-se quais foram os critérios que realmente levaram à incorporação desses inibidores de protease e quanto de dinheiro público e medicamentos foram desperdiçados.

## 9. LIMITAÇÕES

Por tratar-se de estudo retrospectivo, que envolveu o acompanhamento de pacientes por um longo período de tempo, a maior limitação foi a falta de informações. As variáveis coletadas dependiam, principalmente, do comprometimento do servidor em registrar as informações e organizá-las de forma cronológica, de fácil interpretação e prevenir seu extravio. As informações referentes aos eventos adversos eram registradas, principalmente, pelos farmacêuticos e enfermeiros do PAMMI/HNR. Essa rotina foi incorporada ao serviço durante um estudo de acompanhamento farmacoterapêutico, realizado pelo mesmo grupo de pesquisa. Além disso, as interpretações do profissional no momento do registro podem divergir dos critérios estabelecidos neste trabalho.

## 10. PERSPECTIVAS

A presente dissertação complementarará os dados de um estudo multicêntrico, envolvendo 855 pacientes, contribuindo, assim, para uma análise mais robusta, e refletindo a realidade de diferentes regiões do país em relação ao perfil de efetividade e segurança do uso desses medicamentos, além de avaliar os serviços de saúde disponibilizados para o acompanhamento dos pacientes.

Como parte dos resultados do estudo, estão sendo redigidos artigos científicos com os seguintes temas:

- Revisão integrativa dos artigos de vida real que utilizaram TVR e BOC no tratamento de hepatite C crônica.
- Análise dos eventos adversos ocorridos durante terapia com TVR ou BOC no PAMMI/HNR.
- Análise da efetividade após terapia com TVR ou BOC no PAMMI/HNR.

Os resultados apresentados evidenciaram que terapia tripla potencializou os eventos adversos registrados para a terapia dupla. Em 2015 a CONITEC recomendou a exclusão dos medicamentos boceprevir e telaprevir da RENAME para o tratamento da hepatite C crônica, contudo, o registro destes medicamentos permanece vigente na ANVISA. Assim, os dados do presente estudo podem contribuir em futuras análises do registro destes medicamentos para outras situações clínicas ou esquemas terapêuticos.

Ainda, o desenvolvimento deste trabalho possibilitou o delineamento de um estudo prospectivo para avaliar a efetividade e segurança dos novos fármacos, sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir, incorporados no SUS, a partir de novembro de 2015, para o tratamento da hepatite C.

**REFERÊNCIAS**

ABERLE, J. H. et al. CD4 + T Cell Responses in Patients with Chronic Hepatitis C Undergoing Peginterferon/Ribavirin Therapy Correlate with Faster, but Not Sustained, Viral Clearance. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 9, p. 1315–1319, 2007.

ALKHOURI, N.; ZEIN, N. N. Protease inhibitors: Silver bullets for chronic hepatitis C infection? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 79, n. 3, p. 213–222, 2012.

ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**, v. 44, p. S6–S9, 2006.

ARAÚJO, E.S.A. Hepatitis C therapy in 2011: is less more, is more less? **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, p. 508 - 5012, 2011.

ASSELAH, T.; MARCELLIN, P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. **Liver International**, v. 32, p. 88–102, 2012.

BACKUS, L. I. et al. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 39, n. 1, p. 93–103, 2014.

BACON, B. R. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 13, p. 1207–1217, 2011.

BARCELOS, T. M. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hepatite C atendidos no ambulatório do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis, Santa Catarina. **Revista da AMRIGS**, v. 58, n. 3, p. 209–212, 2014.

BARTENSCHLAGER, R. et al. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. **Trends in Microbiology**, v. 19, n. 2, p. 95–103, 2011.

BARTENSCHLAGER, R.; LOHMANN, V.; PENIN, F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 7, p. 482–496, 2013.

BLATT, C. R. et al. An Estimate of the Cost of Hepatitis C Treatment for the Brazilian Health System. **Value in Health Regional Issues**, v. 1, n. 2, p. 129–135, 2012.

BLÁZQUEZ-PÉREZ, A.; SAN MIGUEL, R.; MAR, J. Cost-Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Protease Inhibitors in Treatment-Naive Hepatitis C Patients. **PharmacoEconomics**, v. 31, n. 10, p. 919–931, 2013.

BOESECKE, C.; VOGEL, M. HIV and hepatitis C co-infection: acute HCV therapy. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 6, p. 459–464, 2011.

BRASIL, M. DA S. **PORTARIA Nº 639, DE 21 DE JUNHO DE 2000**, 2000. Disponível em:  
<[http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/tab\\_sia/GM\\_P639\\_00tab\\_sia.doc](http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/tab_sia/GM_P639_00tab_sia.doc)> .>

BRASIL, M. DA S. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais**, 2011a. Disponível em:  
<[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim\\_hepatites2011\\_pdf\\_64874.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim_hepatites2011_pdf_64874.pdf)>

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 34, DE 28 de setembro 2007**.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**, 2011b. Disponível em:  
<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_diretrizes\\_hepatite\\_viral\\_c\\_coinfecoes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfecoes.pdf)>

BRASIL, 2012. Ministério da Saúde. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais**, ano III nº 01. Brasília – DF. Disponível em <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim\\_epidemiol\\_gico\\_hepatites\\_virais\\_2012\\_ve\\_12026.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf)> Acesso em: 04 maio, 2015.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Suplemento 1. Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada.**, 2013. Disponível em: <[http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/suplemento\\_1\\_protocolo\\_hep\\_c.pdf](http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2011/07/suplemento_1_protocolo_hep_c.pdf)>

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais.** 2015a. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58551/manual\\_tecnico\\_hv\\_pdf\\_75405.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58551/manual_tecnico_hv_pdf_75405.pdf)>

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfecções.** 2015b. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/arquivoweb4\\_pcdt\\_17\\_05\\_2016\\_pdf\\_31085.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58192/arquivoweb4_pcdt_17_05_2016_pdf_31085.pdf)>

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais,** 2015c. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58210/p\\_boletim\\_hepatites\\_final\\_web\\_pdf\\_p\\_\\_16377.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58210/p_boletim_hepatites_final_web_pdf_p__16377.pdf)>

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais,** 2016. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim\\_hepatites\\_05\\_08\\_2016\\_pdf\\_96185.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim_hepatites_05_08_2016_pdf_96185.pdf)>

BUTT, A. A. et al. Virologic response and haematologic toxicity of boceprevir- and telaprevir-containing regimens in actual clinical settings. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 22, n. 9, p. 691–700, 2015.

CACCAMO, G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 40, p. 14559, 2014.

CHEN, F. et al. HBV/HCV dual infection impacts viral load, antibody response, and cytokine expression differently from HBV or HCV single infection. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–7, 2016.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade “Judicialization” of public health policy for distribution of medicines. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1839–1849, 2009.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis. **Science**, v.244, p. 359 – 369, 1989 in BRANDÃO, A.B.M.; FUCHS, S.C.; SILVA, M.A.A.; EMER, L.F. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 9, p. 161 – 168, 2001. Disponível em <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v9n3/4519.pdf>> Acesso em: 05 maio, 2016.

CIPOLLE, J. R.; STRANDE, L.; MORLEY, P. **Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services**. 3. ed., 2012.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. **Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C**, 2012. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir\\_Telaprevir\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Boceprevir_Telaprevir_final.pdf)>. Acesso em: 23 dez. 2016.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. **Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções**, 2015. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Anti\\_virais\\_HCV\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Anti_virais_HCV_CP.pdf)>. Acesso em: 23 dez. 2016.

CONJEEVARAM, H. S. et al. Peginterferon and Ribavirin Treatment in African American and Caucasian American Patients With Hepatitis C Genotype 1. **Gastroenterology**, v. 131, n. 2, p. 470–477, 2006.

DIENSTAG, J.L. Non-A, non-B hepatitis. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology*, v.85, p.439–462, 1983 in PAWLOTSKY, J.M.; FELD, J.J.; ZEUZEM, S.; HOOFNAGLE, J.H. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology*, v. 62, p. 87–99, 2015.

DA SILVA, A. L. et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 3, p. 206–18, 2012.

DAHARI, H. et al. Hepatitis C Viral Kinetics in the Era of Direct Acting Antiviral Agents and Interleukin-28B. **Current Hepatitis Reports**, v. 10, n. 3, p. 214–227, 2011.

EL–SERAG, H. B.; RUDOLPH, K. L. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 7, p. 2557–2576, 2007.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Clinical Practice Guidelines - Journal of Hepatology**, 2015.

FIN, F. E. **Prevalência de anti-HCV em crianças e adolescentes filhos de mães soropositivas para o HIV e em adultos soropositivos para o HIV na região metropolitana de Florianópolis**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

FLAMM, S. L. et al. Boceprevir With Peginterferon Alfa-2a–Ribavirin Is Effective for Previously Treated Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 81–87, 2013.

FOCACCIA, R. **Tratado de Hepatites Virais**. 2. ed. São Paulo: Atheneu; p. 177 - 307, 2007.

GHISLA, V. et al. Incidence of hepatitis C in HIV positive and negative men who have sex with men 2000–2016: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, p 1 - 13, 2016.

GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 1, p. S45–S57, 2014.

GRAKOU, A. et al. Characterization of the hepatitis C virus-encoded serine proteinase: determination of proteinase-dependent polyprotein cleavage sites. **Journal of virology**, v. 67, n. 5, p. 2832–2843, 1993.

HAGAN, H. et al. Hepatitis C virus infection among HIV-positive men who have sex with men: protocol for a systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 3, n. 1, p. 1, 2014.

HÉZODE, C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. **Liver International**, v. 32, p. 32–38, 2012.

ISAKOV, V. et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in Russia. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 6, p. 331, 2016.

JACOBSON, I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p. 2405–2416, 2011.

JAZWINSKI, A. B.; MUIR, A. J. Direct-acting antiviral medications for chronic hepatitis C virus infection. **Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 3, p. 154–162, 2011.

KIM, C. W.; CHANG, K.-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 19, n. 1, p. 17, 2013.

KRALJ, D. et al. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 66–75, 2016.

LAWITZ, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. **The Lancet**, v. 384, n. 9956, p. 1756–1765, 2014.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 688–700, 2013.

MACH, T. H. et al. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. **Polskie archiwum medycyny wewnętrznej**, v. 121, n. 12, p. 434–439, 2011.

MAIA, S. C. O. M. **Análise de custo-efetividade do tratamento de hepatite C crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a terapia padrão (interferon-a peguilado e ribavirina)**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2015.

MANGIA, A. et al. Individualized Treatment of Genotype 1 Naïve Patients: An Italian Multicenter Field Practice Experience. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. 1 - 8, 2014.

MAROTTA, P. et al. Efficacy of Chronic Hepatitis C Therapy in Community-Based Trials. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 10, p. 1028–1036, 2009.

MEI-HSUAN, L. et al. Hepatitis C Virus Seromarkers and Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Predictors From a Community-Based Cohort Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 30, p. 4587–4593, 2010.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, 1. v. 61, p. 77–87, 2015.

MIOTTO, N. et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 7, 2016.

MOHD HANAFIAH, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333–1342, 2013.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 6, p. 453–463, 2007.

NARCISO-SCHIAVON, J. L. et al. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 217–223, 2010.

OLIVEIRA, S. B. DE; MERCHAN-HAMANN, E.; AMORIM, L. D. A. F. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. **Cadernos de saude publica**, v. 30, n. 2, p. 433–438, 2014.

PAESHUYSE, J.; DALLMEIER, K.; NEYTS, J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. **Current Opinion in Virology**, v. 1, n. 6, p. 590–598, 2011.

PAWLOTSKY, J.-M. New Hepatitis C Virus (HCV) Drugs and the Hope for a Cure: Concepts in Anti-HCV Drug Development. **Seminars in Liver Disease**, v. 34, n. 1, p. 022–029, 2014.

PAWLOTSKY, J.-M. et al. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 1, p. S87–S99, 2015.

PAWLOTSKY, J.-M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. **Gastroenterology**, v. 151, n. 1, p. 70–86, 2016.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; PERRYYS, M. The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C–Related Child’s Class A Cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p. 762–770, 2015.

PFAENDER, S. et al. Clinical course of infection and viral tissue tropism of hepatitis C virus–like nonprimate hepaciviruses in horses. **Hepatology**, v. 61, n. 2, p. 447–459, 2015.

POORDAD, F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 13, p. 1195–1206, 2011.

PRICE, J. C. et al. Effectiveness of Telaprevir and Boceprevir Triple Therapy for Patients with Hepatitis C Virus Infection in a Large Integrated Care Setting. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, n. 12, p. 3043–3052, 2014.

RICE, C. M. New insights into HCV replication: potential antiviral targets. Topics in antiviral medicine. **Topics in antiviral medicine**, v. 19, n. 3, p. 117–220, 2011.

ROSA, J. A. DA et al. Seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em tratamento da hepatite C crônica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, p. 162–169, 2010.

ROSA, J. A. DA et al. Sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa and ribavirin. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 2, p. 193–201, 2012.

SAXENA, V. et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 39, n. 10, p. 1213–1224, 2014.

SBH, S. B. DE H. **Consenso sobre Hepatite C Crônica da Sociedade Brasileira de Hepatologia**, 2014. Disponível em: <<http://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf>>

SHAHEEN, M. A. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 3, p. 616, 2015.

SHERMAN, K. E. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 11, p. 1014–1024, 2011.

SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 318–327, 2014.

SORIANO, V. et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV–HCV International Panel. **Aids**, v. 16, n. 6, p. 813–828, 2002.

STEPANOVA, M. et al. Association of hepatitis C with insulin resistance and type 2 diabetes in US general population: the impact of the epidemic of obesity: Hepatitis C and type II diabetes in the US. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, n. 5, p. 341–345, 2012.

THE GLOBAL BURDEN OF HEPATITIS C WORKING GROUP. Global Burden of Disease (GBD) for Hepatitis C. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, n. 1, p. 20–29, 2004.

THEIN, H.-H. et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, n. 2, p. 418–431, 2008.

THOMSON, E. C. et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. **Gut**, 2010.

VAN DE LAAR, T. J. et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection: **AIDS**, v. 24, n. 12, p. 1799–1812, 2010.

VAN DER MEER, A. J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. **Jama**, v. 308, n. 24, p. 2584–2593, 2012.

VARGAS, C. M. P. **Judicialization of access to medicines and pharmaceutical policies in latin american countries**. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2016.

Vertex Pharmaceuticals "Highlights of Prescribing Information - Incivek™". Disponível em < <http://www.hepatitiscentral.com/incivek-telaprevir/standard-dosage/>> Acesso em: 13 maio, 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 1, p. S58–S68, 2014.

WHO, W. H. O. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection.**, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263483/>>. Acesso em: 23 dez. 2016.

WHO, W. H. O. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection.**, 2016. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf)>. Acesso em: 23 dez. 2016.

ZEUZEM, S. Improving the clinical relevance of pretreatment viral load as a predictor of sustained virological response in patients infected with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. Conference Reports for NATAP, 57 th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston - Massachusetts, October - 2006.

ZEUZEM, S. et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. **The new england journal of medicine**, v. 365, n. 25, p. 2417–2428, 2011.

ZHANG, L. et al. IL28B inhibits hepatitis C virus replication through the JAK–STAT pathway. **Journal of hepatology**, v. 55, n. 2, p. 289–298, 2011.

**APÊNDICE 1****Ficha Farmacoterapêutica****1. DADOS BASAIS DO PACIENTE (NA DATA DA INCLUSÃO)**

Número do processo: \_\_\_\_\_ Registro interno: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Nome da Mãe: \_\_\_\_\_

Documento de identidade \_\_\_\_\_ CPF \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

 Ativo  Pensionista/Aposentado –

Motivo: \_\_\_\_\_

Escolaridade:  1 ano  5 anos  9 anos  12 anos não determinados/sem declaraçãoSexo:  M  FCor:  Branca  Parda  Amarela  Preta  Indígena

Médico responsável pelo acompanhamento do tratamento:

\_\_\_\_\_  
Especialidade: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Origem (Instituição/ Cidade) \_\_\_\_\_

 SUS  Particular



-Possui outro diagnóstico:

- Hipertensão  Diabetes  Doença de tireoide  Dislipidemia   
 Gastrite  Depressão  Doenças de pele  Insuficiência cardíaca   
 Doença cerebrovascular  Doença coronariana  
 Neoplasias  Epilepsia  Insuficiência renal crônica  Distúrbio  
 bipolar  HIV  Trombose  
 Outras (quais?)
- 

Faz uso de outros medicamentos antes do tratamento?

- Não  Sim

Medicamento	Posologia	Tempo de tratamento

- Costuma utilizar chás, quais?

---

#### 4. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Biópsia  Paciente dispensado de realizar o exame

Última biópsia hepática (METAVIR): Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fibrose:  F0  F1  F2  F3  F4

Atividade:  A0  A1  A2  A3

Genotipagem: Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1  2  3  4  5  6







Intervenções devido EA	Qual EA?	Semana de tratamento

- Foi necessário hospitalização por causa do tratamento ?

Não  Sim. Qual o motivo?

Motivo	Semana de tratamento	Tempo de internação	Desfecho

- Medicamentos utilizados durante o tratamento.

Medicamento	Semana de tratamento	Posologia	Motivo

**Desfecho do tratamento:**

- RVS
- Morte devido a complicações da doença ou tratamento
- Morte por outras causas
- Abandono
- Suspenso por evento adverso
- Nulo de resposta
- Recidiva

## ANEXO 1

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de telaprevir (TVR) ou de boceprevir (BOC), associado a interferon peguilado e ribavirina (terapia tripla), no tratamento da hepatite C crônica.

**Pesquisador:** MARENI ROCHA FARIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 27185514.3.1001.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.027.561

**Data da Relatoria:** 13/04/2015

**Apresentação do Projeto:**

Emenda ampliando o número de sujeitos participantes de 200 para 250.

**Objetivo da Pesquisa:**

Não se modifica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não se modifica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não se aplica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pela aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 17 de Abril de 2015

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II (Edifício Santa Clara), R: Desembargador Vitor Lima,

**Bairro:** Trindade

**CEP:** 88.040-400

**UF:** SC

**Município:** FLORIANOPOLIS

**Telefone:** (48)3721-6094

**E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br