



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
DOUTORADO EM FARMÁCIA**

Área de Concentração: Fármacos-medicamentos
Linha de pesquisa: Garantia da qualidade de insumos produtos e
serviços farmacêuticos.

Junior André da Rosa

**TRATAMENTO DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA NO
PERÍODO DE 2009 A 2016 EM FLORIANÓPOLIS/SC:
A VIDA REAL VERSUS ENSAIOS CLÍNICOS**

**Florianópolis/SC
2017**

Junior André da Rosa

**TRATAMENTO DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA NO
PERÍODO DE 2009 A 2016 EM FLORIANÓPOLIS/SC:
A VIDA REAL VERSUS ENSAIOS CLÍNICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Farmácia.

Área de Concentração: Fármacos-
medicamentos

Linha de pesquisa: Garantia da
qualidade de insumos produtos e
serviços farmacêuticos

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marení Rocha Farias

**Florianópolis/SC
2017**

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

Rosa, Junior André da.

R788t Tratamento da Hepatite Viral C Crônica no período de 2009 a 2016 em Florianópolis/Sc: a vida real versus ensaios clínicos /, Junior André da Rosa; Orientadora, Marení Rocha Farias. - Florianópolis, SC, 2017.
187p.; il.

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

Inclui referências

1. Hepatite C Crônica. 2. Terapia. 3. Resposta viral Sustentada. 4. Estudos de Vida Real. I. Farias, Marení Rocha. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

**“Tratamento da hepatite viral C crônica no período de
2009 a 2016 em Florianópolis/SC: a vida real versus
ensaios clínicos”**

POR

Junior André da Rosa

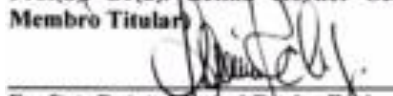
Tese julgada e aprovada em sua
forma final pelo(a) Orientador(a) e
membros da Banca Examinadora,
composta pelos Professores
Doutores:


Banca Examinadora:


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


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


Prof(a). Dr(a). Betina Hörner Schliindwein Meirelles (UFSC –
Membro Titular)


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


Profa. Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da
UFSC

Florianópolis, 20 de setembro de 2017.

ROSA, Junior Andre da. Tratamento da Hepatite Viral C crônica no período de 2009 a 2016 em Florianópolis/SC: a vida real versus ensaios clínicos. 2017. 187f. Tese (Doutorado em Farmácia)- Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Mareni Rocha Farias

Área de Concentração: Fármacos-medicamentos

Linha de Pesquisa: Garantia da qualidade de insumos produtos e serviços farmacêuticos.

RESUMO

Segundo o Sistema de Notificação de Agravos, 1398 casos de hepatite crônica C foram notificados em Florianópolis, entre os anos de 2009 e 2015. Ao longo do período o Ministério da Saúde, por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) preconizou três esquemas terapêuticos diferentes: interferon peguilado alfa + ribavirina (Peg-IFN + RBV), interferon peguilado alfa + ribavirina + inibidor de protease (Peg-IFN + RBV+IP) e antivirais de ação direta (AAD). A incorporação dos tratamentos no PDCT é baseada em estudos clínicos e os estudos pós incorporação servem para verificar a efetividade e contribuir na tomada de decisão no que concerne ao manejo e avaliação de novos tratamentos. Assim, o objetivo do estudo é analisar o tratamento da hepatite viral crônica C (HCC), considerando os pacientes submetidos aos três esquemas terapêuticos em Florianópolis, no período de 2009 a 2016 e comparar com os principais ensaios clínicos que embasaram a incorporação pelo SUS de cada protocolo de tratamento. Para analisar a taxa de resposta viral sustentada nos pacientes tratados e determinar os fatores associados ao alcance, foi conduzido um estudo observacional retrospectivo e prospectivo de três grupos de pacientes em dois serviços de saúde em Florianópolis/SC. No total, 568 indivíduos foram incluídos e 336 (59%; IC95% 55–63) apresentaram resposta viral sustentada. A RVS por esquema terapêutico foi: i) 26% (IC95% 20–32,4) nos pacientes tratados com Peg-IFN + RBV; ii) 63% (IC95% 26,2–89,8) nos pacientes tratados com Peg-IFN + RBV+IP e iii) 93% (IC95% 89,2–96,9) entre os pacientes tratados AAD. Após análise multivariada, no grupo (i) a RVS esteve positiva e independentemente associada à carga viral ($p=0,03$) e genótipo ($p=0,03$); no grupo (ii) não houve associação e no (iii) esteve associada à idade ($p=0,001$) e sexo ($p=0,019$). A comparação do perfil dos pacientes incluídos nas três coortes com os participantes dos 13 ensaios clínicos citados nos PCDT mostrou que o percentual de pacientes de Florianópolis que atenderia os critérios de elegibilidade variou de 16% a 88%. Cirrose foi o fator mais discordante entre os ensaios clínicos e a vida real para tratamentos nos grupos (i) e (ii). Em relação ao grupo (iii), o perfil dos pacientes tratados na vida real é muito semelhante ao dos ensaios clínicos analisados. Os estudos de vida real devem subsidiar a análise das solicitações de incorporação de novos medicamentos, bem como a avaliação das incorporações aprovadas.

Palavras-chave: Hepatite C Crônica; Terapia; Resposta viral Sustentada; Estudos de Vida Real.

ABSTRACT

According to national disease surveillance, 1398 cases of chronic hepatitis C were reported in Florianópolis between 2009 and 2015. Over the period, the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines of the Ministry of Health (PDCT) three different therapeutic regimens: pegylated interferon alpha + ribavirin (Peg-IFN + RBV), pegylated interferon alpha + ribavirin + protease inhibitor (Peg-IFN + RBV + PI), and direct acting antiviral (AAD). The incorporation of the treatments in the PDCT is based on clinical studies and post-incorporation studies serve to verify the effectiveness and to contribute to the decision-making regarding the handling and incorporation of new treatments. The aim of this study was to analyze the treatment of chronic viral hepatitis C (CHC) in patients chosen for one of the three therapeutic regimens in Florianópolis from 2009 to 2016, and compare the results with those of the main clinical trials that supported the incorporation by Health Unic System for each treatment protocol. A retrospective and prospective observational study of three groups of patients in two health services at Florianópolis was conducted to analyze the sustained viral response rate in the treated patients and to determine the associated factors. In total, 568 individuals were included and 336 (59%, 95% CI 55–63) presented with a sustained viral response. The SVRs by therapeutic regimen were: i) 26% (95% CI 20–32.4) in patients treated with Peg-IFN + RBV; (iii) 93% (95% CI 89.2–96.9) among AAD-treated patients. After multivariate analysis, in group (i), SVR was positively and independently associated with viral load ($p = 0.03$) and genotype ($p = 0.03$); in group (ii), there was no association; and in group (iii), SVR was associated with age ($p = 0.001$) and sex ($p = 0.019$). The comparison between the profiles of the patients included in the three cohorts with the participants of the 13 trials cited in the PCDT indicated that the percentage of patients in Florianópolis that would meet the eligibility criteria ranged from 16% to 88%. Cirrhosis was the most discordant factor between clinical trials and real life for treatments in groups (i) and (ii). In relation to group (iii), the profiles of patients treated in real life were very similar to those analyzed in clinical trials. Real-life studies should support the analysis of requests for the incorporation of new medicines, as well as the evaluation of approved incorporations.

Keywords: Chronic Hepatitis C; Therapy; Sustained Viral Response, Real-life Studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da partícula viral, organização do genoma e alvos específicos dos antivirais.....	28
Figura 2: Prevalência e incidência da infecção pelo VHC no mundo e no Brasil.....	30
Figura 3: Fluxograma da triagem da infecção pelo VHC, carga viral e genotipagem, conforme recomendação do Ministério da Saúde.....	38
Figura 4: Fluxograma do diagnóstico da infecção pelo VHC, carga viral e genotipagem, conforme recomendação do Ministério da Saúde.....	39
Figura 5: Estrutura das moléculas de interferon alfa 2a e 2b e suas formas peguiladas.....	45
Figura 6: Estrutura química da ribavirina.....	45
Figura 7: Estrutura química da guanosina.....	45
Figura 8: Estrutura química do telaprevir.....	46
Figura 9: Estrutura química do boceprevir.....	47
Figura 10: Estrutura química do sofosbuvir, incorporado ao SUS no Brasil em 2015.....	47
Figura 11: Estrutura química do daclatasvir, incorporado ao SUS no Brasil em 2015.....	47
Figura 12: Estrutura química do simeprevir, incorporado ao SUS no Brasil em 2015.....	48

MANUSCRITO I

Figura 1: Montantes investidos na compra de medicamentos para HCV no Brasil entre 2006 e 2016 (US\$ milhões).....	53
Figura 2: Fluxograma de inclusão dos artigos encontrados nas bases de dados consultadas.....	56

MANUSCRITO II

Figura 1: Número de tratamentos para hepatite viral crônica C, segundo os esquemas terapêuticos e sexo, no município de Florianópolis/SC, 2009-2015. 85

Figura 2: Número de tratamentos para hepatite viral crônica C, segundo os esquemas terapêuticos e faixa etária, no município de Florianópolis/SC, 2009-2015. 86

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Distribuição geográfica dos genótipos e subtipos.	31
Quadro 2: Fatores de risco associados à progressão da fibrose nos portadores de HCC.	35
Quadro 3: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica tratamento com IFN-Peg+RBV.....	42
Quadro 4: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica tratamento com IFN-Peg+RBV + IP.....	42
Quadro 5: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica tratamento com AAD.	43
Quadro 6: Diferenças farmacocinéticas entre as duas apresentações de interferon peguilado alfa.....	44
Quadro 7: Fatores que influenciam a resposta viral sustentada nos diferentes tratamentos da HCC.....	48

MANUSCRITO III

Quadro 1: Variáveis do estudo.	98
Quadro 2: Modelo conceitual de análise multivariada.	99

MANUSCRITO IV

Quadro 1: Principais diferenças entre os ensaios clínicos e os estudos de vida real.	114
Quadro 2: Comparativo da população e critérios inclusão nos estudos clínicos.....	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nível de fibrose (METAVIR) e critérios de genótipo para inclusão de pacientes nas diretrizes brasileiras publicadas.....	52
Tabela 2: Caracterização dos estudos incluídos no mapeamento.....	57
Tabela 3: Classificação por nível de evidência dos artigos selecionados publicados entre janeiro de 1999 e junho de 2016, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2016.....	63
Tabela 4: Média das taxas de SVR dos diferentes medicamentos avaliados nos artigos incluídos.....	64

MANUSCRITO I

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes com hepatite C no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.....	81
Tabela 2: Características clínico-laboratoriais dos pacientes com hepatite C no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.....	83
Tabela 3: Óbitos por hepatite viral crônica, segundo sexo e faixa etária, no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.....	84

MANUSCRITO II

Tabela 1: Características analisadas de cada grupo de tratamento (análise descritiva e de frequência).	99
Tabela 2: Associação entre as características dos pacientes com RVS e sem RVS.	100
Tabela 3: Análise bruta e ajustada para o estudo de 2009 (N=188).	102
Tabela 4: Análise bruta e ajustada para estudo de 2013 (N=197). ...	103
Tabela 5: Análise bruta e ajustada para o estudo de 2015 (N=173).	104

MANUSCRITO IV

Tabela 1: Características do estudo de vida real de 2009 analisado vs estudos clínicos de IFN-Peg + RBV.....	121
Tabela 2: Características do estudo de vida real de 2013 analisado vs estudos clínicos de IP + IFN-Peg + RBV.....	121
Tabela 3: Características do estudo de vida real 2015 analisado vs estudos clínicos de AAD.....	122
Tabela 4: Média e Intervalo de confiança de 95% da RVS dos estudos de vida real e dos estudos clínicos.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD	- Antivirais de ação direta
AAD	- Antivirais de ação direta
ALT	- Alanina amino transferase
AST	- Aspartato amino transferase
BOC	- Boceprevir
CHC	- Hepatocarcinoma
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
DAC	- Daclatasvir
DSV	- Dasabuvir
EAM	- Eventos adversos a medicamentos
FE	- Farmácia Escola
HCC	- Hepatite Crônica C
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	- Antígenos leucocitários humano
IFN-Peg	- Interferon peguilado alfa 2 a ou 2 b
IP	- Inibidor de protease
IRF	- Fator regulador de interferon
JAK	- Janus quinase
LDV	- Ledispavir
NANB	- Hepatite não A não B
OMB	- Ombitasvir
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAMMI	- Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
Peg	- Polietilenoglicol
PMF-	- Prefeitura de Florianópolis
PTV	- Paritaprevir
RBV	- Ribavirina
RTV	- Ritonavir
RVF	- Resposta Viral Final
RVL	- Resposta Viral Lenta
RVR	- Resposta Viral Rápida
RVS	- Resposta Viral Sustentada
SCTIE	- Secretaria da Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos

SIM	- simprevir
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SOF	- Sofosbuvir
STAT	- Fatores de transcrição STAT
SUS	- Sistema Único de Saúde
TVR	- Telaprevir
UFSC	- Universidade Federal de Santa Catarina
VHC	- Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO.....	19
1	INTRODUÇÃO.....	21
2	OBJETIVOS.....	25
2.1	OBJETIVO GERAL	25
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
3	REVISÃO DA LITERATURA	27
3.1	VÍRUS DA HEPATITE C	27
3.2	EPIDEMIOLOGIA	29
3.3	TRANSMISSÃO	31
3.4	HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C.....	33
3.5	HEPATITE AGUDA	33
3.6	HEPATITE CRÔNICA C (HCC).....	34
3.7	CIRROSE.....	35
3.8	HEPATOCARCINOMA	36
3.9	DIAGNÓSTICO	36
3.10	TRATAMENTO	40
3.10.1	Características químico-farmacêuticas e farmacológicas dos medicamentos incorporados nos PCDT	43
3.10.2	Fatores que influenciam no tratamento	48
3.10.3	Custos do tratamento.....	49
	CAPÍTULO I.....	51
	Manuscrito I: Dezesete anos de tratamento da Hepatite Crônica C no Brasil: resultados de estudos de vida real	51
	CAPÍTULO II	79
	Manuscrito II: Perfil epidemiológico, clínico e de tratamento dos portadores de Hepatite Crônica C no município de Florianópolis/SC.....	79
	CAPÍTULO III.....	95
	Manuscrito III: Comparação das taxas de resposta aos três protocolos utilizados em Florianópolis para tratamento dos pacientes portadores de Hepatite Viral Crônica C.....	95

CAPÍTULO IV.....	113
Manuscrito IV: Estudo comparativo dos resultados de RVS obtidos com o tratamento para HCC em Florianópolis entre os anos de 2009 e 2016 com ensaios clínicos.....	113
CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
REFERÊNCIAS.....	133
APÊNDICES	
APENDICE A: Ferramenta de coleta de dados do estudo IFN-Peg alfa.....	166
APÊNDICE B: Ferramenta de coleta de dados do estudo IP + IFN-Peg-RBV	174
APENDICE C: Ferramenta de coleta de dados do estudo AAD... 	177
ANEXOS	
ANEXO A: Parecer Consubstanciado Comitê de Ética em Pesquisa.....	185

APRESENTAÇÃO

O trabalho utiliza dados obtidos por meio do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que foram submetidos aos três protocolos de tratamento analisados, os dados de tratamentos com interferon peguilado alfa + ribavirina (IFN-Peg + RBV), interferon peguilado alfa + ribavirina + inibidor de protease (Peg-IFN + RBV+IP) foram coletados no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI), serviço localizado no Ambulatório do Hospital Nereu Ramos, referência em Infectologia no Estado de Santa Catarina. Nesse serviço foram atendidos pacientes de Florianópolis e Grande Florianópolis por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica ou via Ação Judicial até o ano de 2015.

O serviço conta com uma equipe multiprofissional composta de enfermeiro, farmacêutico, médicos infectologistas e técnicos de enfermagem. Os dados dos tratamentos com antivirais de ação direta (AAD) foram coletados, a partir de 2015, na Farmácia Escola (FE – UFSC/PMF), que é uma iniciativa envolvendo a Secretaria Municipal de Saúde, a Secretaria de Estado da Saúde e a Universidade Federal de Santa Catarina, por meio do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde e do Hospital Universitário para atender os moradores de Florianópolis. O espaço conta com farmacêuticos durante todo o horário de funcionamento.

Para a apresentação do estudo, o trabalho foi organizado da seguinte forma:

Inicialmente apresentamos a introdução ao tema e a definição dos objetivos do estudo. Na sequência, foram sumarizados os dados obtidos da revisão da literatura sobre a doença e o tratamento. A metodologia e os resultados são apresentados para cada um dos artigos submetidos ou em elaboração, organizados de acordo com os objetivos específicos propostos para a tese.

No primeiro capítulo são apresentados os dados de uma revisão integrativa da literatura. Foram investigados os resultados dos tratamentos de HCC em cenários de vida real no Brasil. Como produto foi redigido o artigo *“Seventeen years of chronic Hepatitis C therapy in Brazil: Results of real life studies”*.

O segundo capítulo aborda perfil epidemiológico dos casos notificados na cidade de Florianópolis e constituiu o artigo denominado *“Perfil epidemiológico, clínico e farmacoterapêutico de portadores de*

hepatite crônica C em Florianópolis.

No terceiro capítulo é apresentada a comparação das taxas de resposta aos três protocolos utilizados pelos pacientes em Florianópolis (INF-Peg + RBV, INF-Peg + RBV+ IP e AAD. Os dados estão apresentados na forma de artigo a ser submetido na revista *World Journal of Gastroenterology*.

O quarto capítulo apresenta uma comparação das populações incluídas nos ensaios clínicos com a população tratada na cidade de Florianópolis. Estes dados serão organizados na forma de artigo para submissão na revista *Advances Therapeutics in Gastroenterology*.

Os quatro capítulos visam subsidiar a discussão sobre a importância dos estudos de vida real para a análise das solicitações de incorporação de novos medicamentos, bem como para a avaliação das incorporações aprovadas e otimizar a terapia da HCC nos cenários de contexto fora dos estudos clínicos.

1 INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) é a principal causa de hepatite crônica (HC), cirrose e hepatocarcinoma (CHC). Embora o curso da doença seja indolente, uma pequena proporção dos infectados apresenta as complicações finais da doença, tornando-se assim a principal causa de morte por insuficiência hepática e CHC (TRAN; JONES; IANNA, 2013). Entre os pacientes em lista de espera para transplante de fígado, esta é a etiologia mais prevalente (ABDALA et al., 2007). Sua elevada prevalência torna a infecção crônica pelo VHC um problema de saúde pública em escala mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 200 milhões de pessoas estejam infectadas com o VHC. No Brasil, estima-se que 1.450.000 pessoas sejam portadoras do VHC (BRASIL, 2015). O tratamento da hepatite C crônica (HCC), objetiva deter as complicações da doença e a mortalidade e, sempre que possível, não deve ser postergado nos pacientes com risco aumentado para progressão da doença hepática (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza gratuitamente medicamentos para o tratamento da HCC desde 1997. O primeiro medicamento fornecido foi interferon alfa (INF), o qual a partir de 1999 passou a ser associado a ribavirina (RBV). Em 2000 foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento contra o VHC, com a inclusão dos procedimentos de diagnóstico por biologia molecular, como reação da polimerase em cadeia (PCR) e genotipagem. Em 2002 foi incluído o interferon peguilado alfa (INF-Peg) e em 2012 foram incorporados os primeiros agentes antivirais de ação direta inibidores de protease: telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), associados a interferon peguilado alfa e ribavirina, constituindo a terapia tripla, a qual foi substituída em 2015 pelos novos antivirais de ação direta (AAD): sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DAC) e simeprevir (SIME).

A associação de interferon peguilado alfa-2a ou alfa 2b com ribavirina foi a terapia padrão para portadores de todos os genótipos do VHC no Brasil entre 2007 e 2013. O tratamento com Peg-IFN + RBV variava entre 24 e 72 semanas conforme genótipo, previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2007). Os principais ensaios clínicos duplo cegos randomizados (FRIED et al., 2002; ZEUZEM et al., 2004) que sustentaram a incorporação deste tratamento no SUS mostraram

percentuais de resposta viral sustentada (RVS) de 50% para os genótipos 1 e 4 e 80% para os genótipos 2 e 3.

Em 2011, a aprovação e registro pelas agências reguladoras, de países como Estados Unidos, Canadá e Brasil, dos dois primeiros inibidores de protease (IP), BOC e TVR, trouxe a expectativa de que um maior número de pacientes obteria RVS (ASSELAH, 2012). Nessa perspectiva, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) aprovou o parecer favorável à incorporação destes medicamentos. Em julho de 2012 BOC e TVR foram incluídos no PCDT por meio do Suplemento nº 2. A incorporação desses IP no SUS foi concedida exclusivamente para monoinfectados pelo genótipo 1 do VHC e com fibrose avançada (Metavir F3 e F4) ou cirrose hepática compensada, com escore Child-Pugh ≤ 6 (BRASIL, 2013).

BOC e TVR foram utilizados em associação com Peg-IFN + RBV na forma de terapia tripla (Peg-IFN + RBV + IP). Nos estudos clínicos essa terapia mostrou aumento de índices de resposta viral sustentada, chegando a 70% nos pacientes infectados com VHC genótipo 1 versus 40% no tratamento com Peg-IFN + RBV (ALKHOURI; ZEIN, 2012).

Contudo, o relatório de recomendação da CONITEC do ano de 2016, determina que seja descontinuado o uso de TVR e BOC para o tratamento de novos pacientes monoinfectados pelo genótipo 1, sob a justificativa da existência de novas tecnologias relacionadas à assistência à hepatite C somadas a problemas de segurança, comodidade posológica, custos, abrangência de pacientes tratados e efetividade de vida real com uso destes medicamentos (BRASIL, 2016).

A Portaria SCTIE/MS nº 37 de 24 de julho de 2015, introduz no país um protocolo clínico mais amplo e inclusivo que contempla pacientes em diversos estágios de gravidade da doença hepática, coinfeção com o HIV, com manifestações extra-hepáticas, com cirrose compensada e descompensada, insuficiências hepática e renal, pós-transplante de fígado e outros órgãos sólidos e com múltiplas comorbidades (BRASIL, 2015). Foi adicionado ao elenco de medicamentos do SUS, o SOF, um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do VHC; o SIME, um inibidor de protease de segunda geração e o DAC, um inibidor da NS5A. Esses medicamentos atuam diretamente no VHC, interrompendo a sua replicação, razão pela qual são chamados de antivirais de ação direta (AAD) (ELBAZ; EL-KASSAS; ESMAT, 2015).

As vantagens do novo PCDT incluem a facilidade posológica (esquemas livres de medicamentos injetáveis); curto tempo de

tratamento (variando de 84 a 168 dias) e diminuição dos eventos adversos; além de menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento (BRASIL, 2015) e resultados mais promissores do que as opções anteriores. Os ensaios clínicos apresentaram percentuais de RVS entre de 85 e 100%, a considerar o genótipo, condição clínica do paciente, virgem de tratamento, esquema terapêutico e tempo de tratamento (KOHLI et al., 2014; LAWITZ et al., 2014; ZEUZEM et al., 2014; LEROY et al., 2016).

Percentuais de RVS de 50%, 70% e 95%, respectivamente para Peg-IFN + RBV, Peg-IFN + RBV+IP, AAD estão correlacionados com vários fatores que modificam os efeitos terapêuticos. Tarefa importante na assistência aos pacientes submetidos a tratamento de VHC é determinar qual (is) fator(es) são indicativos de resultado positivo (IZUMI; ASAHINA; KUROSAKI, 2010). Os fatores preditores que estão envolvidos na RVS, segundo Thomas (2012) são agrupados em:

- a) Relacionados ao hospedeiro (polimorfismo da IL-28B, raça/etnia, grau de fibrose, idade, resistência a insulina e coinfeção com HIV);
- b) Relacionados ao vírus (genótipo e carga viral).

Considerando os avanços no acesso universal às terapias com AAD no Brasil, no futuro próximo, novas tecnologias estarão disponíveis e a discussão sobre custo-efetividade dos diferentes tratamentos será dependente da comparação entre as alternativas:

1. Não tratar;
2. Utilizar tratamento padrão e largamente usado Peg-IFN + RBV e;
3. Utilizar combinações de AAD.

Por isso, dados de estudos de vida real oriundos de serviços ou da academia, com os diferentes tratamentos contemplados no PCDT brasileiro vão fornecer os resultados dos tratamentos durante o período em que estiveram disponíveis para utilização e poderão, ainda, subsidiar a incorporação ou exclusão de tratamentos ou decisões que melhorem a assistência integral aos pacientes portadores de HCC.

Este trabalho visa analisar a RVS de pacientes que utilizaram três protocolos (Peg-IFN + RBV, Peg-IFN + RBV+IP e AAD) para tratamento da infecção crônica pelo VHC, em Florianópolis, entre os anos de 2009 e 2016, além de identificar fatores preditores de RVS e comparar com os ensaios clínicos. Os dados gerados neste trabalho contribuem para a redefinição de intervenções e estratégias de manejo em pacientes portadores de infecção pelo VHC, que sejam candidatos a tratamento ou estejam em tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o tratamento da hepatite viral crônica C (HCC), considerando os pacientes submetidos aos três esquemas terapêuticos: Terapia dupla (interferon peguilado alfa + ribavirina - Peg-IFN + RBV), terapia tripla (interferon peguilado alfa + ribavirina + inibidor de protease - Peg-IFN + RBV+IP) e terapia com antivirais de ação direta – AADs (sofosbuvir - SOF, daclatasvir - DAC ou simeprevir - SIME) em Florianópolis, no período de 2009 e 2016 e comparar com os principais ensaios clínicos que embasaram a incorporação pelo SUS de cada protocolo de tratamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a efetividade medida através da RVS em todos os tratamentos contemplados no PCDT;
2. Delinear o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes portadores de HCC notificados em Florianópolis entre os anos de 2009 e 2016;
3. Determinar e comparar os percentuais de RVS, alcançados em pacientes portadores HCC tratados em Florianópolis entre os anos de 2009 e 2016;
4. Comparar os resultados de RVS e fatores preditores dos pacientes portadores de HCC tratados em Florianópolis entre os anos de 2009 e 2016 com os principais ensaios clínicos que embasaram a incorporação pelo SUS de cada protocolo de tratamento.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 VÍRUS DA HEPATITE C

Na década de 1970 foi descrito um tipo de hepatite que acometia frequentemente pacientes que recebiam transfusões sanguíneas, nos quais os marcadores sorológicos eram negativos para as hepatites A e B. Durante esse período esta condição foi chamada hepatite não A, não B (NANB). A estrutura viral do agente etiológico foi identificada em 1989, por Choo et al. (1989). No mesmo ano Kuo et al. (1989) propuseram os primeiros testes diagnósticos para determinação dos anticorpos.

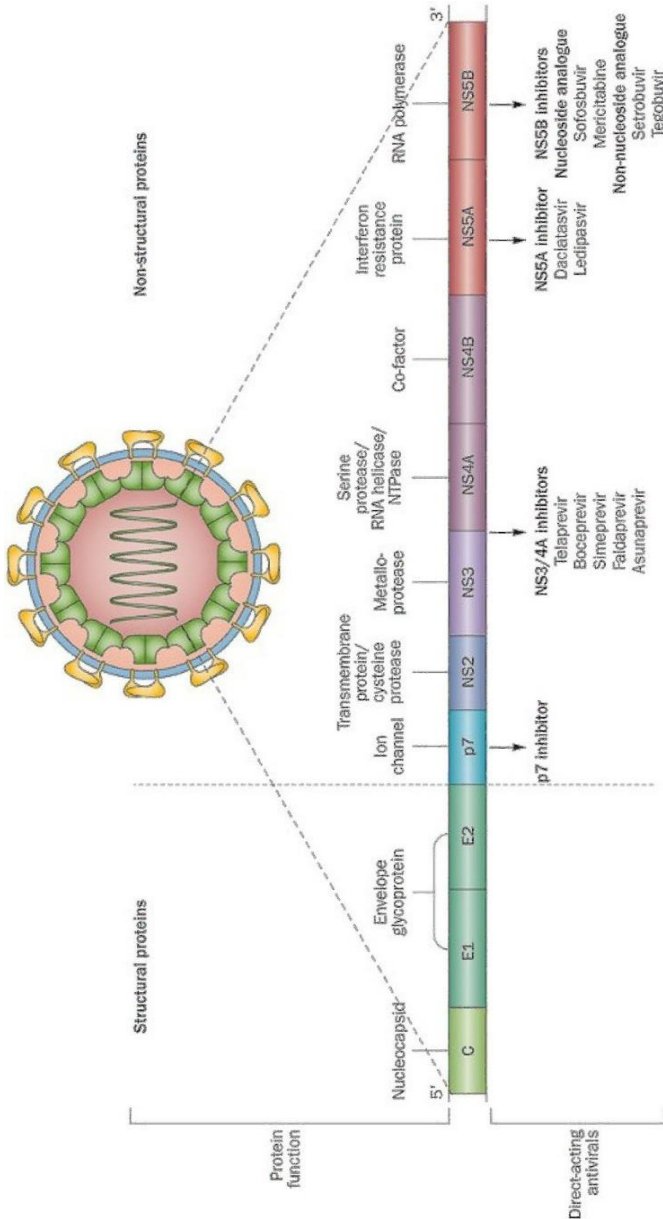
O vírus foi classificado na família Flaviviridae, a qual é composta por três gêneros: Flavivirus, Pestivirus e Hepacivirus, sendo o VHC o único membro deste último gênero (VLACHAKIS; KOUMANDOU; KOSSIDA, 2013). O VHC é composto de um envelope lipoproteico que recobre o nucleocapsídeo formado pela proteína do core (C) e o genoma do vírus no seu interior (SHARMA, 2010) conforme ilustra a figura 1.

O genoma possui uma fita simples de RNA de polaridade positiva com uma fase aberta de leitura (*open reading frame*, ORF) que codifica uma poliproteína de 3011 aminoácidos e duas regiões não codificantes nos extremos 3' e 5'. É a partir da ORF que são formadas as proteínas virais individuais, estruturais e não estruturais (DUBUISSON; COSSET, 2014).

O mecanismo de replicação do VHC, não é completamente conhecido, a hipótese mais aceita é de que ao entrar no citoplasma da célula hospedeira, o vírus perde o envelope e o genoma atua como um molde de transcrição de uma molécula de RNA complementar (negativo). Esta molécula negativa serve como um molde para a molécula de RNA genômica (positiva). Enzimas que atuam neste processo seriam proteínas codificadoras do próprio vírus (ASHFAQ et al., 2011).

O VHC possui uma alta variabilidade genética, não homogênea ao longo de todo o seu genoma, pois não são todas as regiões capazes de mutar. As regiões do genoma que são mais conservadas são as não-codificantes, ou seja, extremidade 5' e extremidade 3'. Na região da fase aberta de leitura aberta (ORF) os genes mais estáveis são aqueles que codificam as proteínas do (C), NS3 e NS4, enquanto as zonas mais variáveis, são as que codificam o envelope (E1 e E2 / NS1), que apresentam duas regiões hipervariáveis, e as proteínas estruturais (NS2 e NS5) (PENIN et al., 2004).

Figura 1: Estrutura da partícula viral, organização do genoma e alvos específicos dos antivirais.



Fonte: Adaptado de Morales e Fabrizi (2015, p.176).

O VHC é um dos vírus com maior grau de diversidade genética estudado até o momento. A heterogeneidade genética pode ser intragenômica dando lugar as quasiespécies e intergenômica dando lugar aos genótipos e subtipos. Dois fenômenos explicam a variabilidade genética: a elevada cinética de replicação viral (1012 partículas diárias na infecção crônica) e a baixa fidelidade da RNA polimerase responsável pela replicação (CHATTERJEE; SMITH; PERELSON, 2013).

São chamados de genótipos, aqueles genomas em que o grau de homologia se encontre entre 66-69%, são representados por um número arábico e até o momento são descritos 6 genótipos maiores e até 11 genótipos diferentes segundo classificação proposta por Simmonds et al. (2005). Dentro do mesmo genótipo, quando o grau de homologia varia entre 77-80% chamamos de subtipo, representado por uma letra após o número que nomeia o genótipo (SIMMONDS et al., 2005).

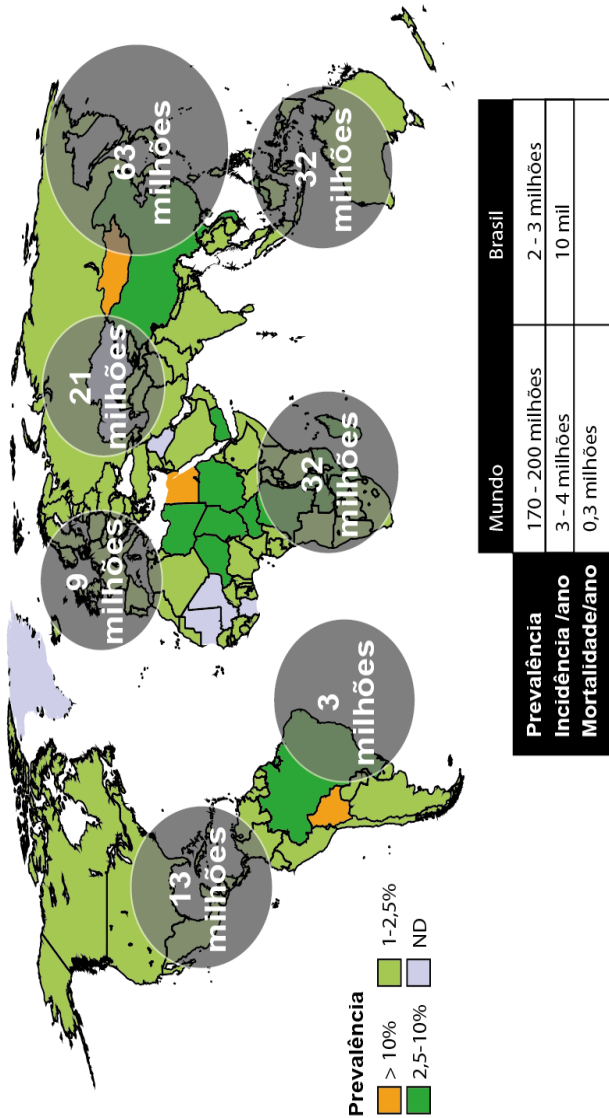
3.2 EPIDEMIOLOGIA

Estimativas mostram aumento na soroprevalência do VHC ao longo dos últimos 15 anos para 2,8%, o que equivale a aproximadamente 185 milhões de infecções em todo o mundo (MOHD HANAFIAH et al., 2013). Existem diferenças geográficas significativas entre prevalência nos diferentes países conforme mostra a figura 2.

Países como Estados Unidos, Austrália, Itália, Japão e Espanha possuem soroprevalência entre 1% e 1,9%, no entanto a idade dos indivíduos portadores de VHC é diferente. Nos Estados Unidos e na Austrália a maior incidência se dá no grupo de pessoas entre 30-49 anos, enquanto que na Itália e no Japão a maior incidência está nos pacientes com idade superior a 50 anos. A maior prevalência de VHC no mundo é de 22% da população de zona rural no delta do rio Nilo, no Egito (PETRUZZIELLO et al., 2016; MOHAMOUD et al., 2013; ABDEL-AZIZ et al., 2000).

No Brasil, os dados de prevalência do VHC são escassos. A publicação de um estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil, publicado em 2010 encontrou taxa de 1,38%, uma taxa baixa que contraria a estimativa da OMS que inclui o país no grupo de países de endemicidade intermediária (PEREIRA et al., 2010).

Figura 2: Prevalência e incidência da infecção pelo VHC no mundo e no Brasil.



Fonte: Adaptado de Mohd Hanafiah et al. (2013, p.1340) e Pereira et al. (2010, p.11).

Na cidade de Florianópolis, no período de 2009 a 2015, um total de 1.398 indivíduos com diagnóstico laboratorial de hepatite C foram notificados no Sistema de Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

A distribuição dos genótipos é variável nos diferentes países do mundo e fatores como a globalização, o uso de drogas injetáveis e transfusões sanguíneas justificam essa diferença na distribuição. Os genótipos 1, 2 e 3 são os mais frequentes e são agentes etiológicos da maioria das infecções pelo VHC na Europa Ocidental, Estados Unidos e Japão. O genótipo 4 é mais frequente na África (norte e central) e Oriente. O Genótipo 5 predomina na África do Sul e o genótipo 6 no sudoeste asiático (GOWER et al., 2014; MESSINA et al., 2014). O quadro 1 apresenta a distribuição dos principais genótipos e subtipos do VHC no mundo.

Quadro 1: Distribuição geográfica dos genótipos e subtipos.

Genótipo	Países
1a	América do Norte e Sul, Austrália, Europa e Japão
1b	Argentina, África do Sul, China e Taiwan
1c	Egito
2a	Japão
2b	Estados Unidos e Norte da Europa
2c	Europa Ocidental e Sul da Europa
3a, 3b	Sudeste Asiático, Tailândia e Austrália
4a	Egito
4c	África Central
5a	África do Sul, Sudeste da Espanha
6a	Hong Kong, Macao, Vietnã

Fonte: Adaptado de Nouroz et al. (2015); Gower et al. (2014); Messina et al. (2014).

3.3 TRANSMISSÃO

A transmissão do VHC pode acontecer de três formas: parenteral, não parenteral e vertical (SOZA; RIQUELME; ARRESE, 2010). A transmissão parenteral é o mecanismo mais importante, pois estão incluídas nesta forma, diferentes causas como:

- a) Transfusional - embora com a determinação de RNA-VHC nos bancos de sangue o risco de contaminação tornou-se muito baixo, 7 casos para cada 100.000 transfusões (KIM et al., 2012);
- b) Uso de drogas por via parenteral - esta via possui relação com

uso compartilhado de seringas e agulhas, é a primeira causa de transmissão em pacientes com idade inferior a 45 anos, ainda que os índices de contaminação em usuários de drogas ilícitas tenham diminuído significativamente entre os novos usuários nos dois primeiros anos de consumo, 80% e 30% respectivamente no final das décadas de 1980 e 1990 (JORDAN et al., 2015);

- c) Hemodiálise - a prevalência de infecções neste grupo é de 30%, e o risco aumenta com o número de sessões e o tempo que o doente permanece no procedimento (OZER ETIK; OCAL; BOYACIOGLU, 2015);
- d) Exposição ocupacional, refere-se à contaminação de profissionais da saúde, por ocasião de contato com sangue contaminado. O *odds ratio* de transmissão para profissionais que têm contato direto com grande quantidade de sangue é de 2,7% (WESTERMANN et al., 2015).
- e) Outras formas como a realização de tatuagens e colocação de piercings, principalmente por não profissionais (TOHME; HOLMBERG, 2012), uso de drogas por via intranasal (AARON et al., 2008), práticas culturais e religiosas como a escarificação, acupuntura e circuncisão, mesmo com estudos raros têm associação com a contaminação (HWANG et al., 2006).

A transmissão não parenteral está associada com a via sexual, que constituiu a via mais controversa e polêmica da epidemiologia do VHC, pois os resultados dos estudos são diferentes. Estima-se que 15 a 20% dos casos de hepatite aguda por VHC, sejam causados pela via sexual. Estudos relacionam carga viral elevada na hepatite aguda, múltiplos parceiros sexuais (tanto na relação homossexual ou heterossexual) e não utilização de preservativos com a desproporção entre os casos descritos (CAVALHEIRO, 2007).

Embora controversa, os relatos da via intrafamiliar como fonte de contaminação, uma vez que pessoas da mesma família compartilham objetos de uso pessoal tais como barbeadores, escovas de dente entre outros de higiene íntima ainda podem representar 2-3% dos casos de VHC (INDOLFI; NESI; RESTI, 2013; CAVALHEIRO et al., 2009).

A transmissão vertical está descrita com um caso para cada 20 partos de gestantes portadoras do VHC, e ocorre somente quando a parturiente possui RNA-VHC circulante no momento do parto. Fatores como carga viral elevada, trabalho de parto prolongado e ruptura da placenta com monitorização interna do feto aumentam o risco de

infecção perinatal. O parto cesáreo, vaginal e a amamentação não tem relação com a contaminação (BENOVA et al., 2014; GARDENAL et al., 2011).

3.4 HISTÓRIA NATURAL DA HEPATITE C

A infecção pelo VHC é assintomática na maioria dos casos, entre 60-80% dos indivíduos permanecem infectados e desenvolvem HCC. A doença se desenvolve lentamente, com poucos ou quase nenhum sintoma, porém ocorre aumento da fibrose do fígado (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013). Entre 20 e 30% dos pacientes com HCC desenvolvem cirrose ao longo de 20 -30 anos de infecção. A infecção crônica também apresenta manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia, porfiria cutânea e glomerulonefrite. Existem também dados de vinculação de outros processos autoimune e linfomas B (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014; CACOUB et al., 2014; PEVELING- OBERHAG et al., 2013).

3.5 HEPATITE AGUDA

O VHC é causa de 20% dos casos de hepatite aguda. O aparecimento de anti-VHC é detectado no soro, cerca de 8 a 10 semanas após a infecção. A presença de anti-VHC fornece informações sobre o contato prévio com o VHC, e não de evolução (cura ou cronicidade) uma vez que este anticorpo persiste em ambas as situações (SILVA et al., 2012). A elevação das enzimas hepáticas, aspartato aminotransaminase (AST) e principalmente alanina aminotransaminase (ALT), inicia entre as semanas 6 e 12, e os sintomas são semelhantes a outras hepatites virais agudas que incluem: náuseas, dor no hipocôndrio esquerdo, mal-estar geral. A icterícia aparece em pelo menos 25% dos casos (MANNS et al., 2017). Nos casos de hepatite aguda, os sintomas permanecem de 2 a 12 semanas (HULLEGIE et al., 2015; KAMAL, 2008). Casos de hepatite aguda fulminante por VHC são raros, porém podem ser comuns em pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B (VHB) (CHU; LEE, 2008).

3.6 HEPATITE CRÔNICA C (HCC)

Cerca de 85% dos pacientes infectados pelo VHC evoluem para HCC e o mecanismo desta alta taxa de prevalência não é totalmente elucidado. Estudo realizado por FARCI et al. (2000), associou a variabilidade genética do vírus e sua tendência a sofrer mutações rápidas, como fatores que facilitam o reconhecimento do vírus pelo sistema imune. Os fatores do hospedeiro relacionados com a RVS são: presença de alelos HLA-DRB1 e DQB-1 (MCKIERNAN et al., 2004; YEE, 2004), altos títulos de anticorpos contra as proteínas estruturais (C, E1 e E2) do VHC (HADLOCK et al., 2000), a persistência de uma resposta VHC específica dos linfócitos TCD4 (GRAKOU, 2003) e cor da pele branca com carga viral baixa durante a fase aguda da infecção (VILLANO et al., 1999).

Em geral os portadores de HCC não apresentam sintomas e quando aparecem são leves e pouco específicos: mal-estar geral, astenia, mialgia, artralgia e diminuição do peso corporal e o surgimento de desordens depressivas (SPIEGEL et al., 2005; FÁBREGAS et al., 2013). Estes sintomas, normalmente, não chegam a tornar-se incapacitantes, porém estão associados à diminuição de qualidade de vida (BLATT et al., 2009).

Em relação às transaminases AST e ALT, aparecem dentro dos valores de referência em 30% dos pacientes e o restante apresenta leves alterações para valores superiores que são flutuantes (SANTANA et al., 2005). Somente 25% dos pacientes apresentam concentração de TGP duas vezes maior do que o valor de referência, e os valores das concentrações de ALT e AST não são indicativos de severidade da doença nem tem relação com a histologia hepática (NADEEM; HUSSAIN; ASLAM, 2010).

A infecção pelo VHC nem sempre produz uma doença progressiva. Estudo prospectivo conduzido por Poynard, Bedossa e Opolon (1997) em pacientes portadores de VHC com HCC, estimou que 30 anos seja o tempo médio para aparecimento de cirrose, o estudo distribui os pacientes em três grupos de padrão evolutivo em relação à fibrose:

- a) Lentos (31% dos pacientes), quando a cirrose aparece após 50 anos;
- b) Intermediários (36% dos pacientes); e
- c) Rápidos (33% dos pacientes) que evoluem para cirrose em menos de 20 anos.

Estudos têm mostrado que a progressão da infecção para fibrose ou cirrose em pacientes com AST e ALT normais e/ou grau 0 de fibrose (ausência) na biópsia tem levado 10 a 15 anos (WIESE et al., 2013; MCPHERSON et al., 2013; PUOTI et al., 2011). Entre 25 e 30% dos pacientes com HCC apresentam valores elevados de ferritina, que aumentam os depósitos de ferro no fígado, porém este fato não parece estar relacionado com aumento de fibrose (GUYADER et al., 2007).

Sendo assim, atualmente, aceita-se que diversos fatores de risco estão associados com a velocidade de progressão da doença: fatores do hospedeiro e do vírus conforme mostra o quadro 2.

Quadro 2: Fatores de risco associados à progressão da fibrose nos portadores de HCC.

Fatores do Hospedeiro	Fatores do Vírus
Produção de citocinas profibrogênicas (TGF β 1, angiotensina II).	Genótipo 1b para tratamentos com Peg-IFN + RBV.
Contaminação por VHC após 40 anos de idade.	Genótipo 3 para tratamentos com AAD.
Coinfecção com HIV ou HBV	Co-infecção com vários genótipos.
Consumo de álcool	Carga Viral

Fonte: Adaptado de Mc Caughan e George (2004); Powell et al. (2000).

3.7 CIRROSE

A cirrose hepática é caracterizada por alterações morfológicas no tecido hepático, causadas pela formação de fibrose e nódulos que desestruturam o tecido normal do fígado. Tem como etiologia o estadiamento final da clínica de diversas doenças hepáticas crônicas (DHC) independente de sua origem (PINZANI; ROSSELI; ZUCKERMANN, 2011). A cirrose é classificada de acordo com a gravidade ou atividade da doença hepática. A biópsia hepática é o meio mais preciso para avaliar o estágio precoce ou avançado da doença. As metodologias mais utilizadas e menos invasivas, são os testes bioquímicos laboratoriais, as manifestações clínicas e os exames de imagem, entretanto, esses se tornam efetivos somente nas etapas intermediária e tardia da cirrose (PINZANI; ROSSELI; ZUCKERMANN, 2011).

No Brasil, a cirrose é uma importante causa de mortalidade. Em 2010, constituiu a quinta causa definida de morte em adultos, com idade entre 20 a 59 anos, e a terceira causa de morte em homens entre 50 e 59

anos (BRASIL, 2011). Além disso, deve-se considerar a evolução assintomática em até 40% dos pacientes, o que dificulta seu diagnóstico precoce e uma exata prevalência da doença (IIDA et al., 2005). A prevalência de cirrose nos Estados Unidos é 0,27%, taxas semelhantes são encontradas na Europa e taxas maiores nos países Asiáticos e Africanos (SCAGLIONE et al., 2015; SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

3.8 HEPATOCARCINOMA

Hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer maligno das principais células do fígado – os hepatócitos. Ocorre quando há mutação nos genes de um hepatócito, que pode ser causada por agentes externos como o VHC, excesso de multiplicação celular, fenômeno que ocorre nas hepatites crônicas. O CHC é um tumor agressivo, associado a altas taxas de mortalidade após aparecimento dos primeiros sintomas, comumente icterícia e/ou ascite. Quando diagnosticado na fase sintomática, a expectativa de vida média é inferior a um mês, o que limita até mesmo tratamentos conservadores, como quimioterapia ou cirurgias (GOMES et al., 2013).

Aproximadamente 80% dos casos estão associados à hepatite crônica por VHB ou VHC. A incidência do CHC varia conforme diferentes regiões geográficas e a exposição aos fatores de risco. Taxas mais elevadas são encontradas em países africanos e no sudeste da Ásia (EL-SERAG, 2012; BOSCH et al., 2005). No Brasil, o CHC foi considerado de baixa prevalência. Um inquérito de atualização conduzido por Carrilho et al. (2010) verificou dados de 1405 pacientes diagnosticados com CHC, em 29 centros de referência, entre os anos de 2004 e 2009. O estudo apontou que o VHC foi a causa etiológica em 54% dos casos de CHC.

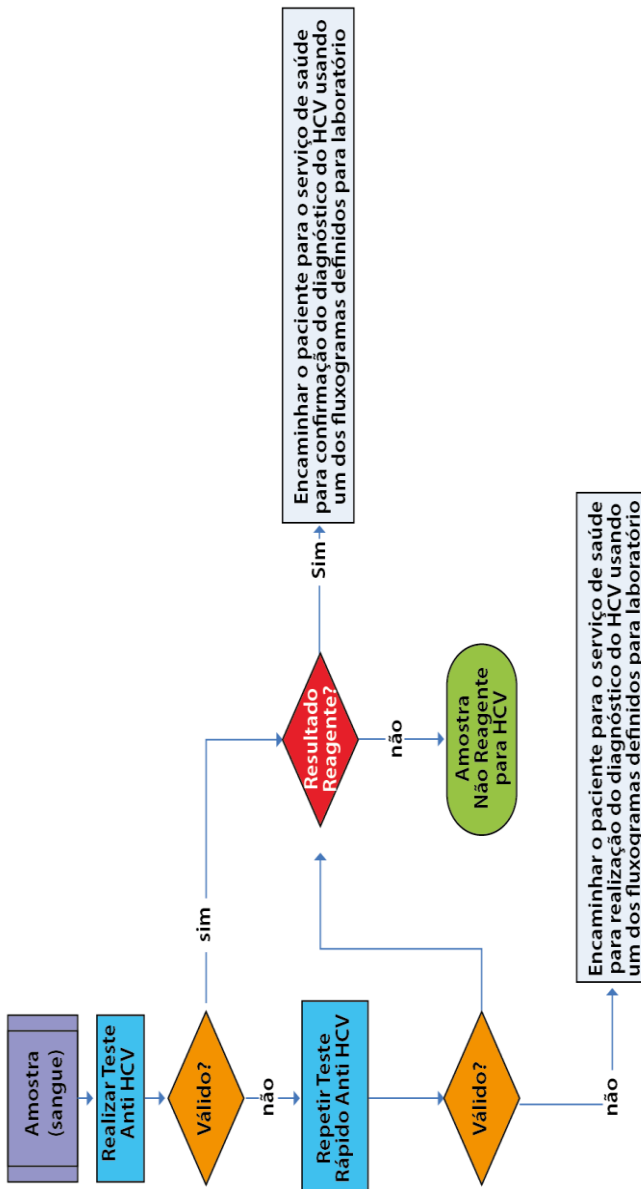
3.9 DIAGNÓSTICO

No Brasil, conforme o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais (2015), o diagnóstico do VHC é baseado na detecção dos marcadores presentes no sangue, soro ou plasma através de imunoenaios (ensaio imunoenzimático, luminescentes e cromatográficos), e/ou na detecção do ácido nucleico viral, empregando técnicas de biologia molecular. Esses testes de imunoenaios são sensíveis e específicos e podem ser totalmente automatizados, além de

relativamente baratos. A janela imunológica varia em média entre 2 e 8 semanas; portanto, testar apenas anticorpos anti-VHC pode perder o diagnóstico de infecção precoce. Os anticorpos anti-VHC persistem em pacientes que desenvolvem infecção crônica por anos ou até décadas (MANNNS et al., 2017).

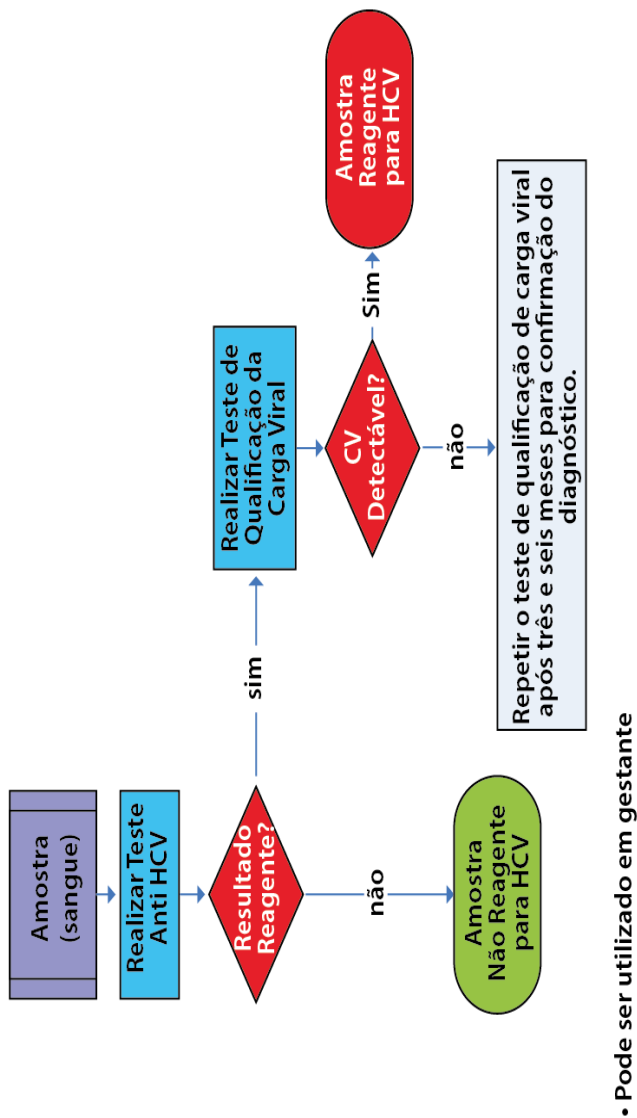
O constante avanço tecnológico na área de diagnóstico permitiu o desenvolvimento de técnica de imunocromatografia de fluxo lateral, que atualmente é empregada na fabricação de testes rápidos (TR). Os TR são de fácil execução, não exigem infraestrutura dos laboratórios e geram resultados de triagem de uma forma muito rápida. Entretanto o TR não é teste de diagnóstico definitivo e pode estar sujeito a um período de janela imunológica. Os testes de ácidos nucleicos são utilizados para quantificar o número de cópias de genomas virais circulantes em um paciente. (BRASIL, 2015). Conforme recomendações do Ministério da Saúde as figuras 3 e 4 ilustram os processos de triagem da infecção pelo VHC e do diagnóstico do VHC nos laboratórios brasileiros.

Figura 3: Fluxograma da triagem da infecção pelo VHC, carga viral e genotipagem, conforme recomendação do Ministério da Saúde.



Fonte: Brasil (2015, p. 72).

Figura 4: Fluxograma do diagnóstico da infecção pelo VHC, carga viral e genotipagem, conforme recomendação do Ministério da Saúde.



3.10 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é eliminar o vírus e deter a progressão da doença. Atualmente, o melhor indicador da efetividade do tratamento é a resposta viral sustentada (RVS), definida como a ausência da detecção do RNA viral no soro, considerando um período de três a seis meses após o término do tratamento, dependendo do esquema terapêutico (SHEPHERD et al., 2007). Este período é importante pois existem casos em que o exame de carga viral logo após o término do tratamento apresenta resultado indetectável, mas três ou seis meses após detecta-se novamente a presença ou atividade viral. Esses casos são considerados recidivas. Os efeitos benéficos da RVS são extensamente estudados e incluem desde melhora do tecido hepático até o estadiamento da fibrose conforme estudos que compararam pré e o pós-tratamento (POYNARD et al., 2002). Pacientes cirróticos que obtêm RVS são beneficiados por melhora da função hepática, evitando assim mortalidade ou aparecimento de CHC (KOZBIAL et al., 2016; EVERSON et al., 2009).

Ainda nos meados de 1980, Hoofnagle et al. (1986) realizaram o primeiro estudo com IFN- α , no qual obtiveram resultados na queda das transaminases e melhora na histologia hepática, apesar de taxas de recidivas altas. Com estes resultados, o interferon foi considerado efetivo para tratamento de hepatite NANB.

Principalmente a partir da década de 1990 o interferon alfa (IFN- α) foi utilizado para todos os genótipos do VHC, com taxas de RVS de 6%. Após, em 1998, RBV foi combinado com IFN- α com um aumento das taxas de RVS chegando a 29% nos portadores de VHC genótipo 1 (POYNARD, 2004). No ano de 2001, a agência *Food Drug Administration* (FDA) aprovou uma formulação inovadora de IFN- α , por meio de uma reação de conjugação com reagente peg (bismonometoxipolietilenoglicol, o Peg-IFN que associado a RBV, e utilizado por 48 semanas, melhorou substancialmente as taxas de RVS nos portadores de genótipo 1, passando a 52%. Nos casos de genótipos 2 e 3, o protocolo de 24 semanas, resultou em taxas de até 70% (FRIED et al., 2002). Até o ano 2011, a associação entre Peg-IFN 2 a ou 2 b + RBV, foi considerado o tratamento de eleição para todos os pacientes com HCC, mesmo desenvolvendo muitos eventos adversos e possuir muitas contra-indicações, como por exemplo, cirrose avançada devido o risco de descompensação (LENS; BONACCI, 2015).

Em 2012, a aprovação dos primeiros inibidores de ação direta BOC e TVR, por agências como FDA, *European Medicine Agency*

(EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), marcam o início da modificação do tratamento do VHC, ainda que associados a Peg-IFN + RBV, esse tratamento alcançou 70% de RVS em pacientes de genótipo 1, em estudos clínicos controlados (MANNIS et al., 2011; MCHUTCHISON et al., 2010). Os primeiros AAD, não possuíam uma boa comodidade posológica e estiveram associados a alta incidência de eventos adversos (TEIXEIRA; NASCIMENTO; CRESPO, 2013), principalmente nos pacientes cirróticos, razão pela qual na prática clínica não se observaram taxas semelhantes de RVS àquelas obtidas nos ensaios clínicos (MAUSS et al., 2015).

Em 2014, as principais agências reguladoras, aprovaram três novos antivirais para utilização de forma combinada, tanto com Peg-IFN ou outros antivirais em forma de tratamento livre de Peg-IFN. Protocolos clínicos de diferentes países como Austrália, Canadá e Brasil recomendam a utilização destes novos AAD, para todos os genótipos e desaconselham emprego de Peg-IFN + RBV e dos IP, BOC e TVR (THOMPSON, 2016; MEYERS et al., 2015; BRASIL, 2015). Sofosbuvir (SOF), foi o primeiro inibidor da polimerase NS5B, é um análogo de nucleotídeo com potente atividade pangenotípica. Na sequência foram aprovados simeprevir (SIME), inibidor da protease NS3/4A de segunda geração com potente ação para os genótipos 1 e 4 e daclatasvir (DAC), inibidor do complexo de replicação NS5A pangenotípico. SOF, SIME e DAC são administrados por via oral em uma dose diária (LIN; CHUNG, 2014). Taxas superiores a 90% de RVS foram observadas em pacientes virgens de tratamento e 80% nos experimentados, segundo revisão de Galan et al. (2014), que incluiu 26 estudos de fase I e II com protocolos de combinações de AAD.

A agência europeia EMA, em 2015 aprovou a comercialização dos primeiros antivirais co-formulados, combinação de diferentes princípios ativos em um mesmo comprimido, ledispavir/sofosbuvir (LDV+SOF) com atividade pangenotípica (AFDHAL et al., 2014) e ombitasvir /paritaprevir/ ritonavir (OMB+ PTV+ RTV) utilizado para genótipo 1 ou associado ao inibidor de polimerase dasabuvir (DSV) para utilização em genótipo 1. AAD combinados mostram taxas de RVS superiores a 94% para genótipo 1 quando administrados pelo menos por 12 semanas (DEEKS, 2015).

Os resultados dos exames de carga viral, realizados em diferentes períodos possibilitam a avaliação do tratamento. O tipo de resposta virológica apresentada em cada período é classificada, de acordo com o PCDT em Resposta Viral Rápida (RVR), Resposta Viral Lenta (RVL), Resposta Viral Final (RVF), Resposta Viral Sustentada (RVS), Não

Respondedor (NR), Escape (ESC) e Recidiva (REC) (Quadro 3).

Quadro 3: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica tratamento com IFN-Peg+RBV.

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

Fonte: Brasil (2011b) e SBH (2014).

Quadro 4: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica tratamento com IFN-Peg+RBV + IP.

Tempo	Resposta
Semana 0	Início da terapia tripla – Fazer coleta de VHC – RNA pré-tratamento
Semana 4	VHC – RNA => Se > 1.000 UI/ml – descontinuar o tratamento
Semana 12	VHC – RNA => Se > 1.000 UI/ml – descontinuar o tratamento
Semana 24	VHC – RNA => Se detectável - - descontinuar o tratamento
Semana 48	VHC – RNA => Se detectável – respondedor parcial
Após 6 meses	Se indetectável VHC-RNA – RVS

Fonte: Brasil (2013).

Quadro 5: Tipos de resposta virológica ao tratamento da hepatite C crônica tratamento com AAD.

Tempo após tratamento	Resposta
Semana 12	VHC – RNA – indetectável – Genótipo 1,2 e 3
Semana 24	VHC – RNA – indetectável – Genótipo 4

Fonte: Brasil (2015).

No Brasil, o tratamento da hepatite C tem sido estabelecido pelo Ministério da Saúde, desde a década de 1990. Em 1997, foi incorporada ao SUS, a primeira terapia para o tratamento do HVC, que preconizava a administração de alfainterferona (IFN α). Posteriormente, em 1999, inclui-se a RBV ao tratamento estabelecendo a associação IFN α + RBV padrão ouro de tratamento. Mas, somente em 2000, foi criado o primeiro protocolo clínico de tratamento da hepatite C, no SUS. Com o passar do tempo fizeram-se melhorias na IFN α , acrescentando um molécula de polietilenoglicol (peg) e em 2007, a terapia dupla pegIFN α + RBV (PR) passou a ser utilizada no Brasil. 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 de forma complementar à terapia dupla (PR) e formaram uma nova terapia, chamada de terapia tripla (PR + IP) (BRASIL, 2013; CONITEC, 2012) Em 2015, a ANVISA concedeu o registro de três novos medicamentos antivirais de ação direta - SOF, DAC, SIME, todos de administração oral, uma única vez ao dia. 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.

3.10.1 Características químico-farmacêuticas e farmacológicas dos medicamentos incorporados nos PCDT

INF-Peg é uma molécula de interferon ligada ao polietilenoglicol, molécula biologicamente inerte, reduzindo a degradação protéica, mantendo sua atividade biológica (CHEN; YU, 2010). Permanecem disponíveis para uso clínico duas formas comerciais de INF-Peg: 2a = INF-Peg-2a (Roche®) e 2b = Peg-IFN-2b (Schering®). A figura 5

mostra a representação das estruturas das moléculas de interferon alfa 2a e 2b e suas formas peguilhadas.

O Quadro 6 mostra a comparação entre as formas 2a e 2b quanto às propriedades farmacocinéticas. As diferenças nas propriedades farmacocinéticas estão associadas às diferenças no período de tempo do início dos efeitos adversos (FOSTER, 2004).

Quadro 6: Diferenças farmacocinéticas entre as duas apresentações de interferon peguilado alfa.

Parâmetro	Peg- INF 2 a	INF-Peg 2b
Tamanho da molécula de Peg	40 KDa	2 KDa
Meia-vida	65h	40h
Distribuição	Espaço intravascular e Tecidos bem perfundidos	Amplamente em todos os tecidos
Eliminação	Hepática	Fundamentalmente Renal

Fonte: Adaptado de Foster (2004, p. 826).

Interferons do tipo 1 são produzidos endogenamente pelas células dendríticas plasmocitóides, embora, também possam ser produzidos por quase todos os tipos de células, em resposta a agentes bacterianos e virais (THEOFILOPOULOS et al., 2005).

O receptor de interferon do tipo 1 consiste em duas subunidades que, após a ligação, ativam as janus quinases (JAK), as quais fosforilam proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT). As STAT se desligam do receptor e são translocadas para o núcleo, onde se associam ao fator regulador 9 de interferon (IRF-9) promovendo a transcrição dos genes respondedores a interferon (FELD; HOOFNAGLE, 2005). O interferon induz a produção de diversos fatores de transcrição e sua expressão é ao mesmo tempo regulada por esses fatores. Os principais fatores são os IRF, os quais possuem papéis esclarecidos no desenvolvimento e na regulação do sistema imune (CHEN; YU, 2010; THEOFILOPOULOS et al., 2005).

A RBV (Figura 6) é um antiviral oral análogo de nucleosídeo da guanósina (Figura 7), que, ao ser transportada para dentro da célula, é fosforilada em mono-, di-, e trifosfatos, capazes de inibir a inosina-monofosfatosdesidrogenase, 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. A RBV é

rapidamente absorvida após administração oral (1,5 horas), amplamente distribuída nos tecidos e possui eliminação renal THOMAS; GHANY; LIANG, 2012.

Figura 5: Estrutura das moléculas de interferon alfa 2a e 2b e suas formas peguiladas.

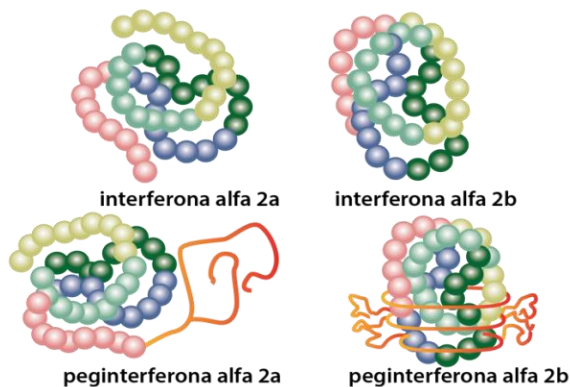


Figura 6: Estrutura química da ribavirina.

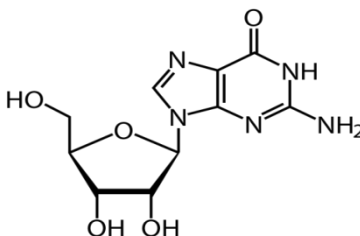
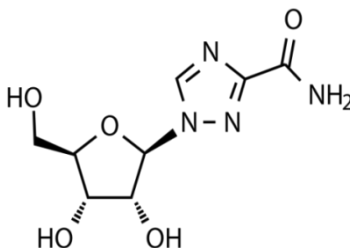


Figura 7: Estrutura química da guanosina.



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 VHC em peptídeos, e impedindo que sejam formadas as proteínas não estruturais necessárias para a formação do vírus. Por esta razão, o TVR e o BOC são chamados de peptidomiméticos (ALKHOURI; ZEIN, 2012; JAZWINSKI; MUIR, 2011). 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).

O TVR (figura 8) 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 à Peg-IFN + RBV durante 12 semanas. Segundo o fabricante, a associação com gordura aumenta em até 237% a biodisponibilidade do TVR (INCIVEK, TELAPREVIR, 2013). 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).

No tratamento com BOC (figura 9) era preconizado a administração por via oral, com doses de 800 mg (4 cápsulas), a cada 8 horas, após refeição, sempre associado à IFN-Peg + RBV. Era obrigatória a realização de *lead-in*, e continuava-se esse esquema de terapia tripla até a 48ª semana de tratamento.

Figura 8: Estrutura química do telaprevir.

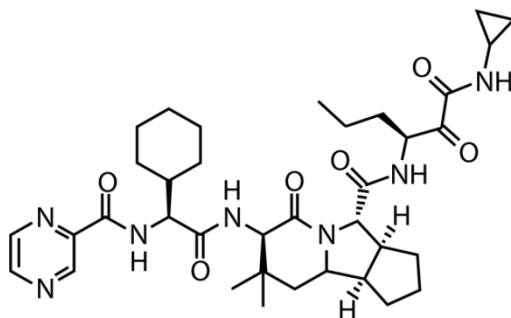
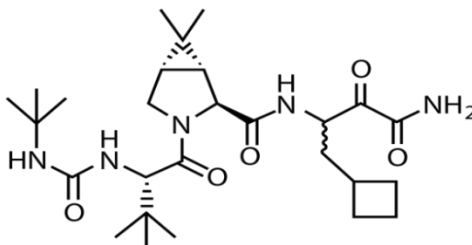


Figura 9: Estrutura química do boceprevir.



Os três AAD incorporados ao SUS, sofosbuvir (SOF) 400 mg (Figura 10); daclastavir (DAC) 60 mg (Figura 11); simeprevir (SIME) 150 mg, todos de administração oral, uma única vez ao dia (Figura 12), agem diretamente no VHC, interrompendo sua replicação. O SOF, assim como a RBV, é um análogo de nucleosídeo, que inibe a polimerase do VHC. O SIME é um inibidor de protease de segunda geração, que também atua inibindo a NS3/4A, assim como o TVR e BOC. E o DAC atua por inibição da NS5A (BARTENSCHLAGER; LOHMANN; PENIN, 2013).

Figura 10: Estrutura química do sofosbuvir, incorporado ao SUS no Brasil em 2015.

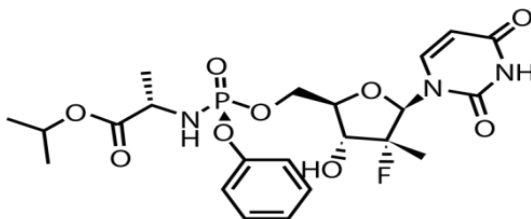


Figura 11: Estrutura química do daclatasvir, incorporado ao SUS no Brasil em 2015.

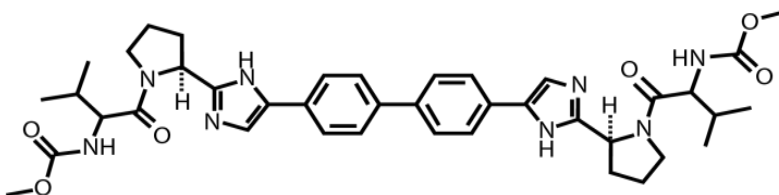
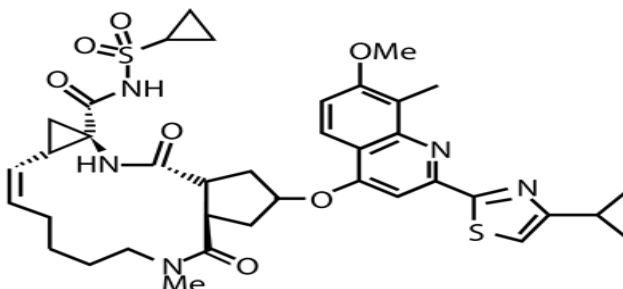


Figura 12: Estrutura química do simeprevir, incorporado ao SUS no Brasil em 2015.



3.10.2 Fatores que influenciam no tratamento

Fatores do hospedeiro e do vírus, modificáveis e não modificáveis, devem ser levados em consideração, tanto no período pré tratamento como no pós tratamento, por estarem associados com a obtenção de RVS. Terapias baseadas em IFN e INF-Peg, dado o espaço de tempo em que foram utilizadas, têm seus fatores de influência sobre a RVS bem elucidados. Diante do cenário da introdução dos AAD, a identificação desses fatores vem crescendo gradualmente, uma vez que os fatores virais podem exercer papel chave no aparecimento da resistência (AIZAWA, 2014). O quadro 7 ilustra os principais fatores estudados e relacionados com os três diferentes protocolos de tratamentos abordados neste trabalho.

Quadro 7: Fatores que influenciam a resposta viral sustentada nos diferentes tratamentos da HCC.

Fator preditor	IFN-Peg- alfa+ RBV	IFN-Peg- alfa+ RBV + IP	AAD
Genótipo	X		X
Carga Viral	X	X	X
Cinética Viral	X		
Raça	X	X	
Gênero	X		
Resposta Viral Rápida	X		
Fibrose	X	X	
Polimorfismo IL28B	X	X	X
Virgem de tratamento		X	
Continua...			

Fator preditor	IFN-Peg- alfa+ RBV	IFN-Peg- alfa+ RBV + IP	AAD
Conclusão			
Índice de Massa Corporal		X	
Recidiva		X	
<i>Lead inn</i>		X	
Cirrose			X
Ribavirina			X

Fonte: Modificado de Cavalcante e Lyra (2015, p. 1621).

3.10.3 Custos do tratamento

Os medicamentos disponíveis para compor os esquemas de tratamentos da HCC, foram aprovados nos Estados Unidos em 2013 e no Brasil em 2015, aumentaram as chances de RVS, encurtaram os tratamentos e reduziram os efeitos colaterais. Essas vantagens trouxeram junto o espanto causado quando as empresas farmacêuticas Gilead, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA e Jansen, que desenvolveram os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir apresentaram os custos da incorporação: blister com 28 comprimidos/cápsulas US\$ 2500, 866,67 e 1000 respectivamente (BRASIL, 2015). Estudo conduzido por Iyengar et al. (2016), analisou os preços do sofosbuvir em 30 países, de diferentes poderes econômicos e apontou que os preços são inacessíveis no mundo todo, mesmo levando em conta os diferentes níveis de riqueza entre os países. O preço médio de 12 semanas de tratamento com sofosbuvir em 26 países foi de US\$ 42.017,00 com variação de US\$ 37.729,00 no Japão para US\$ 64.680,00 nos Estados Unidos. No caso do Brasil, embora os preços não tenham sido considerados baixos, foi um dos países que conseguiu melhor negociação com vista a obter preços menores. A publicação conclui que os preços praticados ameaçam a sustentabilidade dos sistemas de saúde e impedem que muitos países tratem grande parte da população, razão pela qual, sugerem que governos e empresas proponham formas de viabilizar preços mais justos.

CAPÍTULO I

MANUSCRITO I: DEZESSETE ANOS DE TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA C NO BRASIL: RESULTADOS DE ESTUDOS DE VIDA REAL

Como produto foi redigido o artigo “*Seventeen years of chronic Hepatitis C therapy in Brazil: Results of real life studies*” e são apresentados os dados de uma revisão integrativa da literatura. Foram investigados os resultados de eficácia dos tratamentos de HCC medida através da RVS, em cenários de vida real no Brasil para os tratamentos contemplados no PCDT.

INTRODUÇÃO

Estimativas recentes indicam um aumento de 2,8% na soroprevalência de hepatite C nos últimos quinze anos, o que significa que 185 milhões de pessoas, em todo o mundo, podem portar o vírus.¹ Em 2014, o Boletim Epidemiológico de Hepatite Viral estimou que 1.450.000 indivíduos, no Brasil, estivessem contaminados com HCV.² Na década de 1970, após a introdução de testes de diagnóstico de hepatite A (VHA) e hepatite B (VHB) no Sistema Único de Saúde - SUS, os testes indicaram que a maioria dos casos de hepatite resultantes de transfusão de sangue foram não A e não B (NANB).

Mesmo antes da identificação do vírus, o tratamento medicamentoso de hepatites NANB era recomendado na tentativa de modificar a progressão da doença. Em 1989, Choo et al. (1989) apresentou a decodificação do genoma do vírus da hepatite C (VHC) e Kuo et al. (1989) propuseram os primeiros testes de diagnóstico.³⁻⁴

O tratamento contra o VHC começou com o interferon alfa (IFN- α) e foi modificado ao longo do tempo para aumentar as taxas de resposta e reduzir os eventos adversos durante a terapia.⁵ A resposta ao tratamento pode estar relacionada a fatores do hospedeiro e do vírus. Os fatores preditivos do hospedeiro incluem idade, gênero, obesidade, resistência à insulina, abuso de álcool, parâmetros bioquímicos como colesterol, polimorfismo de interleucina IL28B e doença hepática avançada. Os fatores preditivos do vírus incluem genótipo, carga viral e cinética viral.⁶⁻⁷

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) começou a fornecer

medicamentos gratuitos para o tratamento da infecção por HCV em 1997, com interferon alfa (INF- α) e em 1999 acrescentou-se a ribavirina (RBV).⁸ Em 2000, foram aprovadas as primeiras diretrizes nacionais para o tratamento do VHC e, além de medicamentos, foram incluídos procedimentos de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase) e genotipagem.⁹ Em 2002, foram incluídos o interferon alfa 2a ou 2b peguillado (INF α -PEG). Em 2007, o protocolo incluiu o retratamento para pacientes não respondentes e recidivados, bem como terapias com filgrastim e eritropoietina para o manejo de eventos adversos.¹⁰ Em 2013, foram incorporados os inibidores de protease telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC), que, associado ao INF α -PEG 2a ou 2b e RBV, constituiu a terapia tripla.¹¹ Entretanto, devido os eventos adversos graves e baixa tolerância dos pacientes, em 2015, TVR e BOC foram retirados da lista de medicamentos fornecidos pelo SUS e, em seguida, novos antivirais de ação direta (AAD) como o sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DAC) e simeprevir (SIME) foram adicionados à lista de medicamentos do SUS para o tratamento do VHC.¹²⁻¹³

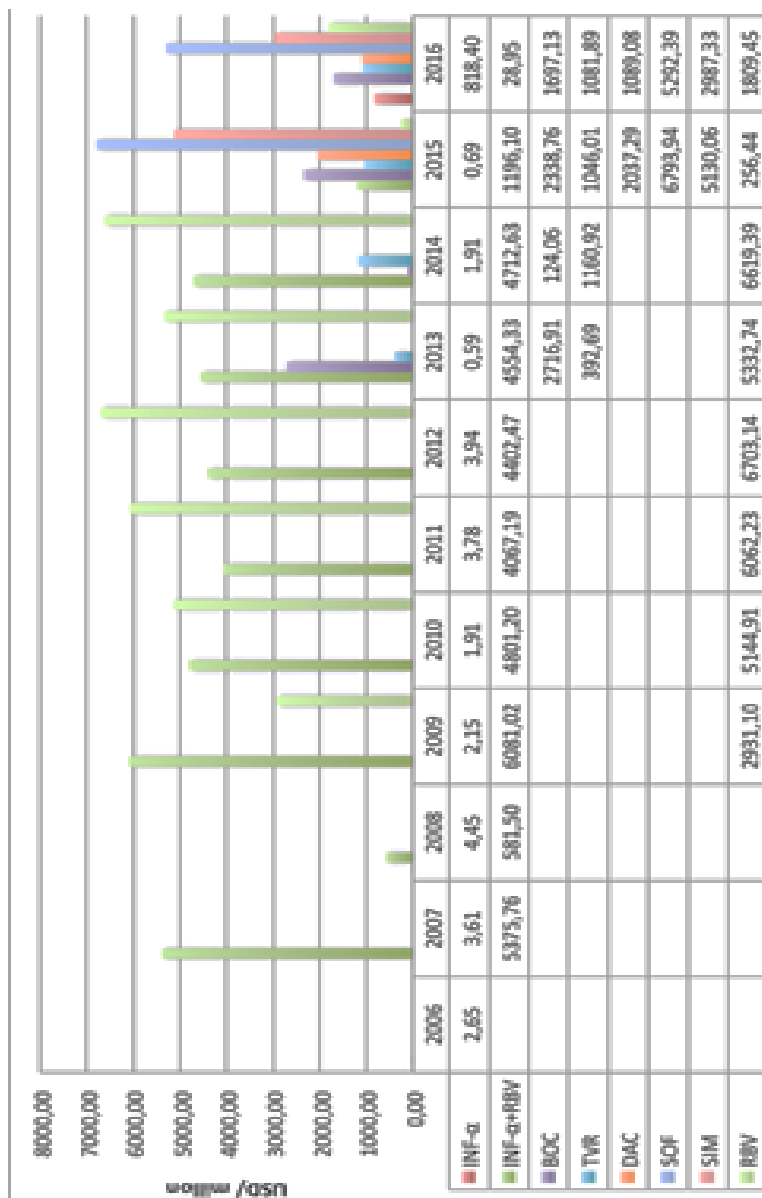
O Ministério da Saúde realiza a compra de medicamentos para tratamento de hepatite C no Brasil. No entanto, o tratamento é fornecido apenas para pacientes em estágios moderados ou avançados de doença hepática. Os medicamentos são distribuídos aos Estados e dispensados aos pacientes gratuitamente. A tabela 1 resume os esquemas de tratamento fornecidos ao longo dos anos pelo sistema nacional de saúde e os critérios para a inclusão dos pacientes nas diretrizes. A figura 1 mostra os montantes de dólares (US \$) investidos em medicamentos pelo Ministério da Saúde no Brasil entre os anos de 2006 e 2016.

Tabela 1: Nível de fibrose (METAVIR) e critérios de genótipo para inclusão de pacientes nas diretrizes brasileiras publicadas.

Ano	Esquema de tratamento fornecido	(METAVIR)/Critérios de genótipo para inclusão de pacientes
2000	INF- α + RBV	\geq F2 ou cirrótico /1-6
2002	INF-PEG 2a ou 2b + RBV	\geq F2/A2 ou cirrótico /1
2013	BOC or TVR + INF-PEG 2a ou 2b + RBV	(F2 – por mais de dois anos) or F3, F4 ou cirrótico/1
2015	sofosbuvir, daclatasvir or simeprevir	(F2 – por mais de dois anos) or F3, F4 ou cirrótico/1-4

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 1: Montantes investidos na compra de medicamentos para HCV no Brasil entre 2006 e 2016 (US\$ milhões).



Fonte: Elaborado pelo Autor.

A incorporação das terapias acima mencionadas na lista de medicamentos do SUS foi apoiada pelos princípios da medicina baseada em evidências, utilizando a melhor evidência disponível, principalmente ensaios clínicos no momento do processo de tomada de decisão. No entanto, é sabido que, na prática clínica diária, a eficácia dos medicamentos foi menor do que a eficácia relatada nos ensaios clínicos.

Nesse sentido, a análise da resposta ao tratamento é um elemento importante para avaliar políticas públicas sobre o tratamento da doença.

Assim, este mapeamento de estudos visa examinar as publicações científicas que produziram resultados com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes brasileiros como primeira abordagem para a avaliação da política pública de tratamento de hepatite C neste país.

METODOLOGIA

Este mapeamento foi conduzido para reunir, avaliar e sintetizar resultados de pesquisas anteriores, de forma sistemática e organizada, e pode mostrar o estado atual do conhecimento, ou suas lacunas, gerando assim novos conhecimentos com base nesses resultados.¹⁴

Para preparar o presente mapeamento, foram tomadas as seguintes etapas: a) seleção do tema e formulação da questão de pesquisa; b) especificação dos critérios de inclusão e exclusão; c) definição da informação a extrair dos estudos selecionados - categorização dos estudos; d) avaliação dos estudos incluídos na revisão; e) interpretação dos resultados; f) apresentação dos resultados / síntese do conhecimento adquirido.¹⁴

O estudo consistiu em uma pesquisa on-line de artigos científicos e abordou a questão orientadora: "Qual é a taxa de RVS do tratamento da infecção pelo VHC no Brasil e quais fatores preditivos negativos influenciam o tratamento?" Para coletar essa informação foram consultados os bancos de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Biblioteca eletrônica científica *on-line* (SciELO); Pubmed®; e Scopus®. A pesquisa incluiu as palavras-chave "hepatite C crônica", "terapia", "taxas de resposta viral sustentada" e "Brasil", que são indexadas como Descritores das Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). A coleta de dados foi realizada de julho de 2016 a agosto de 2016.

Os artigos foram incluídos após três tipos de leitura: a) leitura exploratória: para verificar a relevância dos artigos para essa revisão, b)

leitura seletiva: para garantir que os artigos atendessem o objetivo da revisão e, finalmente, c) leitura analítica: para organizar e resumir as informações coletadas para resolver o problema da pesquisa. O estudo cumpre com a Lei de Direitos Autorais 9.610 de 19 de fevereiro de 1998.¹⁵

Foram selecionados artigos originais sobre o tratamento da infecção pelo VHC, independentemente do seu design, desde que tenham sido realizados no Brasil e nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Os artigos dos estudos primários publicados desde 1999 foram incluídos levando em conta o fato de que os tratamentos de VHC foram disponibilizados pelo SUS desde 1997. Foram excluídos os artigos que foram revisões de literatura, análises sistemáticas, meta-análises ou modelos farmacoeconômicos para o tratamento do VHC.

Além disso, o nível de evidência dos artigos foi avaliado de acordo com a classificação proposta por McGinn et al ¹⁶, que considera os níveis I e II como evidência forte; III e IV como moderados; e V a VII como fraco.

Os artigos foram agrupados em cinco categorias de acordo com os itens terapêuticos fornecidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde: (a) IFN- α ; (b) IFN- α + RBV; (c) IFN- α -PEG 2a ou 2b + RBV; (d) IFN- α -PEG 2a ou 2b + RBV + BOC ou TVR, (e) outros. A análise dos artigos incluiu o número de pacientes, taxas de RVS e fatores preditivos negativos que influenciam a resposta do tratamento.

Os dados foram coletados de uma revisão do site do Ministério da Saúde do Brasil e os preços foram obtidos na base de dados do governo nacional. Os custos estimados em reais foram convertidos em dólares norte-americanos a uma taxa de câmbio de 3.3272 reais ao dólar.

RESULTADOS

A pesquisa nos bancos de dados Lilacs, Scielo, Pubmed e Scopus resultou em 109 referências e 55 artigos atendiam os critérios de seleção, conforme mostrado na figura 2 e tabela 2.

Figura 2: Fluxograma de inclusão dos artigos encontrados nas bases de dados consultadas.

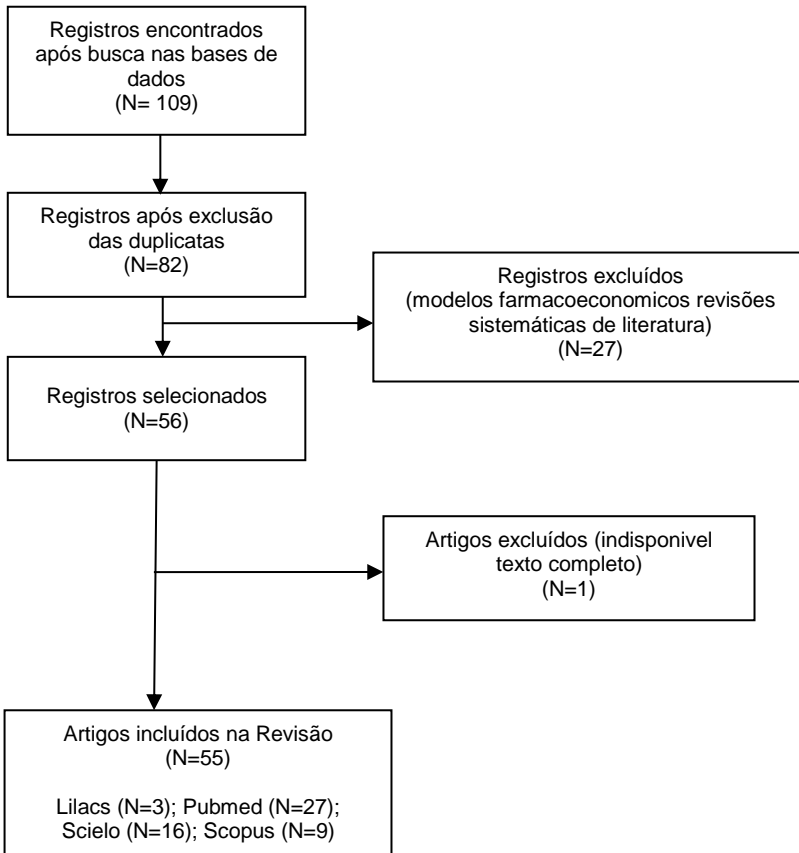


Tabela 2: Caracterização dos estudos incluídos no mapeamento.

Autor	Ano de publicação	Revista	Região do Brasil	Desenho	n	Genótipos incluídos na amostra	Protocolo de tratamento	Taxa de RYS (%)	Fatores preditivos negativos
BASSIT et al., [26]	1999	Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo	Sudeste	Coorte prospectiva	130	1, 2, 3 e 4	INF- α	23,3	Genótipo 1
ALVES et al., [45]	2003	Arq Gastroenterol	Sul	Coorte retrospectiva	400	1, 2 e 3	INF- α +RBV	32	Genótipo 1
ACRAS et al., [46]	2004	Arq Gastroenterol	Sul	Coorte prospectiva	102	1, 2 e 3	INF- α +RBV	32,1	Genótipo 1
PARISE [47]	2006	Braz J Infect Dis	Sudeste	Coorte retrospectiva	177	2 e 3	INF- α +RBV	34,6	Cirrose
BRAGA [48]	2006	Arq Gastroenterol	Nordeste	Ensaio clínico randomizado	93	1, 2 e 3	INF- α +RBV	39,6	-
BRANDÃO [49]	2006	Journal of Viral Hepatitis	Sudeste	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	100	1, 2, 3 e 4	² INF-Peg- α 2a + RBV	47,6	Ausência de RVR
GONÇALVES JR [50]	2006	Braz J Infect Dis	Sudeste	Coorte prospectivo	133	1	¹ Peg-IFN α -2b + RBV	54,0	Ausência de RVR
PARISE [47]	2006	Braz J Infect Dis	Sudeste	Ensaio clínico não randomizado	134	1, 2, 3 e 4	² Peg-IFN α -2a + RBV	51,0	Genótipo 1
ROCHA [51]	2006	Liver International	Sudeste	Coorte prospectivo	46	1, 2 e 3	INF- α +RBV	22,0	-
SILVA [52]	2007	Braz J Infect Dis	Sudeste	Estudo aberto e prospectivo	58	1	¹ Peg-IFN α -2b + RBV	57,0	Cirrose
TOMÁS [53]	2007	Eur. Cytokine New	Sudeste	Ensaio clínico	93	1, 2 e 3	INF- α +RBV ou ¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	45,4	Ausência de polimorfismo IFNAR1

Autor	Ano de publicação	Revista	Região do Brasil	Desenho	n	Genótipos incluídos na amostra	Protocolo de tratamento	Taxa de RVS (%)	Fatores preditivos negativos
PEREIRA [54]	2008	Braz J Infect Dis	Sudeste	Coorte prospectivo	18	1 e 3	INF- α +RBV	50	-
ALMEIDA [55]	2009	Arq Gastroenterol	Sul	Coorte ambispectiva	81	1	INF- α +RBV ou ¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	18,3	-
PEREIRA [56]	2009	Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo	Sudeste	Coorte retrospectivo	50	1,3	¹ Peg-IFN α -2a + RBV	36,0	-
ALMEIDA [57]	2009	Hepato-gastroenterology	Sul	Corte ambispectiva	323	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	35,3	Idade: maior de 40 anos
SCHIAVON [58]	2010	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Sul	Transversal	181	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	43,0	-
BITTAR [59]	2010	BMC Infectious Diseases	Sudeste	Transversal	12	3	INF- α +RBV	33,0	Mutações aumentadas dn/DS in NSSA
CARNEIRO [60]	2010	European Journal of Gastroenterology & Hepatology	Sudeste	Ensaio clínico	264	1,2,3 e 4	INF- α +RBV	32,1	Genótipo 1
GONÇALVES JR [61]	2010	BMC Infectious Diseases	Sudeste	Coorte retrospectiva	130	1,3	¹ Peg-IFN α -2b + RBV	59,0	Ausência de PVR
CHEINQUER [62]	2010	Braz J Infect Dis	Sul	Coorte retrospectivo	85	1, 2 e 3	INF- α +RBV	55	-
VIGANI [63]	2011	Braz J Infect Dis	Sudeste	Coorte retrospectivo	172		INF- α +RBV ou ¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α	59,3	Interferon padrão biossimilar

Autor	Ano de publicação	Revista	Região do Brasil	Desenho	n	Genótipos incluídos na amostra	Protocolo de tratamento	Taxa de RVS (%)	Fatores preditivos negativos
MOURA [64]	2011	Mem Inst Oswaldo Cruz	Southeast	Coorte prospectivo	41		INF- α +RBV ou 1 Peg-IFN α -2b/ 2 INF-Peg- α -2a + RBV	55,3	Alteração dos níveis de pré-tratamento de CXCL10
PESSÓA [65]	2011	Annals of Hepatology	Sudeste	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	186	1, 2 e 3	2 Peg-IFN α -2a + RBV + amantadina	22,6	-
VIGANI [66]	2011	Journal of Viral Hepatitis	Sudeste	Transversal	329	1, 2, 3 e 4	INF- α +RBV	43,7	Crioglobulina
FERREIRA [67]	2011	J Antimicrob Chemother	Sudeste	Coorte ambispectiva	26	1 e 3	1 Peg-IFN α -2b/ 2 INF-Peg- α .2a + RBV	25	Ausência de polimorfismo IL-28B
COELHO-BORGES [68]	2012	Arq Gastroenterol	Sul	Coorte prospectivo	34	2 e 3	INF- α +RBV	39,0	Heterozigotos para H63D and/or C282Y HFE (+)
AZEVEDO, F. K. S. F.; AZEVEDO, C. C. S. F.; SOUTO [69]	2012	Mem Inst Oswaldo Cruz	Centro oeste	Transversal	201	1, 2 e 3	INF- α +RBV ou 1 Peg-IFN α -2b/ 2 INF-Peg- α -2a + RBV	30,9	Cirrose
ARTICO [70]	2012	BMC Infectious Diseases	Sul	Coorte prospectivo	216	2, 3	1 Peg-IFN α -2b/ 2 INF-Peg- α .2a + RBV	40,7	Cirrose
RAMOS [71]	2012	Mem Inst Oswaldo Cruz	Sudeste	Coorte prospectivo	66	1	1 Peg-IFN α -2b + RBV	38,0	Ausência de SNPs
GONÇALVES [72]	2012	Arq Gastroenterol	Sul	Coorte prospectivo	141	2 e 3	INF- α +RBV	39,7	-

Autor	Ano de publicação	Revista	Região do Brasil	Desenho	n	Genótipos incluídos na amostra	Protocolo de tratamento	Taxa de RVS (%)	Fatores preditivos negativos
ROSA [22]	2012	Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	Sul	Coorte retrospectivo	188	1,2,3,4 e 5	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	26	Sexo masculino
GRANDI [73]	2013	Mem Inst Oswaldo Cruz	South	Coorte prospectivo	263	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	43,0	Ausência de polimorfismo IL-28B
AMARAL [74]	2013	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Norte	Transversal	20	1,2 e 3	² INF-Peg- α 2a + RBV	45	Cirrose
VASCONCELOS [75]	2013	Genetics and Molecular Biology	Norte	Transversal	125	1,2 e 3	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	43	-
ARAÚJO [76]	2013	Immunology Letters	Norte	Transversal	12	1	² INF-Peg- α 2a + RBV	75	Ausência de RVR
BARCAUI [77]	2013	Plos One	Sudeste	Coorte retrospectivo	100	1,2,3 e 4	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	27,0	Genótipol
PEREIRA [78]	2013	International Journal of Infectious Diseases	Sudeste	Transversal	40	1,2,3,4 e 5	INF- α +RBV	49,0	Ausência de PVR
GARCIA [79]	2013	World J Gastroenterol	Sudeste	Transversal	144	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	39,0	Ausência de polimorfismo IL-28B
SILVA [80]	2013	Annals of Hepatology	Sudeste	Transversal	231	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a	38,0	Glicemia > 100 mg/dL

Autor	Ano de publicação	Revista	Região do Brasil	Desenho	n	Genótipos incluídos na amostra	Protocolo de tratamento	Taxa de RVS (%)	Fatores preditivos negativos
VASCONCELOS [75]	2013	Genetics and Molecular Biology	Norte	Transversal	125	1,3	INF- α +RBV ou ¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	43	-
SCARLOTT [81]	2013	Lat. Am. J. Pharm	Centro-oeste	Coorte retrospectivo	82	1,2,3 e 4	INF- α +RBV ou ¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	51,4	Alta carga viral
GRANDI [82]	2014	Mem Inst Oswaldo Cruz	Sul	Coorte prospectivo	263	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	43,4	Allele A na posição -
SILVA [83]	2014	Braz J Infect Dis	Sudeste	Transversal	304	1,2 e 3	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	34,0	-
VASCONCELOS [84]	2014	Human Immunology	Nordeste	Transversal	487		¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV + RBV	16,6	Ausência de polimorfismo IL-28B
GARCIA [85]	2015	Arq Gastroenterol	Nordeste	Coorte prospectiva	40	1 e 3	¹ INF-Peg- α 2a + RBV	55,0	Idade
FERREIRA [68]	2015	Braz J Infect Dis	Sudeste	Coorte retrospectiva	382	1,2,3 e 4	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	30,9	Genótipo 1
SILVA [86]	2015	Cytokine	Sul	Transversal	260	1,2,3 e 4	INF- α +RBV ou ¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	61,5	-
WAHLE [87]	2015	Annals of Hepatology	Sudeste	Coorte prospectiva	111	1,2,3 e 4	INF- α +RBV	24,0	Doença renal

Autor	Ano de publicação	Revista	Região do Brasil	Desenho	n	Genótipos incluídos na amostra	Protocolo de tratamento	Taxa de RYS (%)	Fatores preditivos negativos
ALMEIDA [38]	2015	Arq Gastroenterol	Sul	Transversal	24	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV+ BOC/TVR	50	-
DRESCH [88]	2016	Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo	Sul	Transversal	257	1,2 e 3	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	17,5	Cirrose
VABO [89]	2016	Arq Gastroenterol	Sudeste	Coorte prospectiva	32	1,2 e 3	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	75	-
NASTRI [90]	2016	Arch Virol	Sudeste	Transversal	146	1	¹ Peg-IFN α -2b/ ² INF-Peg- α 2a + RBV	33,8	Haplótipo G/T/DG

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Aproximadamente, 38,1% dos artigos foram publicados em revistas internacionais, dos quais 14,3% foram publicados em BMC Infectious Diseases, 14,3% em Annals of Hepatology e 9,5% em Journal of Viral Hepatitis. Os outros 61% foram publicados em 13 outros periódicos. A tabela 3 exibe a distribuição de artigos com base no tipo de estudo e classificados por níveis de evidência.

Tabela 3: Classificação por nível de evidência dos artigos selecionados publicados entre janeiro de 1999 e junho de 2016, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2016.

Tipo de estudo	Nível de evidência *	Nº	%
Ensaio Clínico Randomizado	I (forte)	3	5.5
Ensaio Clínico Randomizado Controlado			
Ensaio clínico sem randomização	III (moderado)	1	1.8
Estudo de Coorte, Estudo de Caso- Controle	IV (moderato)	26	47.3
Estudo descritivo ou qualitativo	VI (fraco)	25	45.4
Total		55	100

Fonte: Adaptado de Thomas(2000, p. 81)

A tabela mostra poucos artigos classificados com nível de evidência alto (I, 3: 5,5%), a maioria deles foi classificado como moderado (IV, 26: 47,3%) e baixo (VI, 25: 45,4%). A análise não encontrou nenhum artigo cujos níveis de evidência foram II ou V. Além disso, é possível perceber na tabela 4 o maior número de publicações em 2013. Por outro lado, os estudos relacionados ao INFa-PEG 2a ou 2b + RBV tornaram-se mais frequentes no Brasil em 2006. O protocolo de tratamento com estes medicamentos manteve-se em vigor de 2002 a 2013. Observou-se também que, mesmo quando o protocolo não estava mais vigente, os estudos relacionados ao IFN- α + RBV foram publicados retrospectivamente.

O número de participantes variou de 12 a 487. Os protocolos de pesquisa com os diferentes tipos de tratamentos, a média das taxas de RVS, o número de pacientes e a amplitude das médias da taxa de RVS (%) dos principais ensaios clínicos são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4: Média das taxas de SVR dos diferentes medicamentos avaliados nos artigos incluídos.

Medicamentos avaliados	Médias das taxas de RVS (%)	Número de estudos*	Número de pacientes	Intervalo de médias da taxa de RVS (%) dos principais ensaios clínicos
INF- α	23.2	1	130	6-15
INF- α +RBV	36.2	14	1.223	35-41
INF-PEG 2 α or 2 β + RBV	40.6	36	4.382	54-57
INF-PEG 2 α or 2 β + RBV + BOC ou TVR	49.1	3	487	50-70
Outros	22.6	1	186	6-15
Total		55	6.408	

* Alguns artigos avaliaram mais de um regime de tratamento.

Fonte: O autor.

A taxa de RVS variou de 22,6% a 57,3%. Dezesesseis estudos (34%) indicaram associação estatística com fatores preditivos negativos. Estes fatores são descritos como relacionados ao hospedeiro (alterações genéticas ou características demográficas) em 42,3% dos estudos, ou relacionados ao vírus (genótipo 1), ausência de resposta viral rápida (RVR), resposta viral precoce (RVP) e carga viral em 25,4% dos estudos. Um estudo indicou a forma terapêutica INF- α como um fator preditivo negativo de RVS quando comparado com o INF α -PEG 2a ou 2b.

DISCUSSÃO

Os dados coletados indicam que as pesquisas e publicações envolvendo pacientes com VHC concentram-se mais nas regiões Sudeste (52,7%) e no Sul do Brasil (27,3%). Esta informação está em acordo com dados recentes sobre desenvolvimento científico nessas regiões brasileiras. No entanto, existe uma tendência geral para a desconcentração da pesquisa em todas as áreas do conhecimento.¹⁷ Também se pode inferir que essa disparidade regional está associada às tendências e à magnitude da incidência dos casos de VHC relatados. De acordo com o Boletim Epidemiológico sobre Hepatite Viral do Ministério da Saúde, 289.459 casos de VHC foram relatados no país entre 1999 e 2015, principalmente no Sudeste (64,2%) e Sul (24,2%) do país.¹⁸

Observou-se que 28 artigos (50,9%) selecionados apresentaram uma metodologia retrospectiva, o que produziu um viés e, portanto, limitações. Esta falta de dados indica que os serviços de saúde precisam ser capazes de implementar plenamente atividades de assistência que incluam processos adequados de documentação e registros com supervisão do Programa Nacional de Saúde para Prevenção e Controle de Hepatite Viral.¹⁹

A terapia com INF- α também remonta ao momento em que a hepatite C crônica foi chamada hepatite crônica NANB.²⁰ Somente em 1998 a RBV, foi incorporada no tratamento desta condição de saúde.²¹ No Brasil, a Portaria nº 204, de 6 de novembro de 1996, da Secretaria de Saúde introduziu INF-5000UI injetáveis no SUS.²² Em um estudo brasileiro realizado em 1999 com 130 pacientes de genótipos 1, 2 e 3 utilizando monoterapia com INF- α , as taxas de RVS foram significativamente melhores em pacientes com genótipo 2 (100%) e 3 (46%) do que em pacientes com genótipo 1 (29%).²³ Este é o único resultado brasileiro em que as taxas de RVS são significativamente maiores do que dois estudos pioneiros.^{5,24} Desde a publicação da Portaria nº 639, de 21 de junho de 2000, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Crônica Tipo C - foram publicados 16 estudos com pacientes usando INF- α + RBV entre os anos de 2003 e 2015.²⁵ Com base nos artigos incluídos nesta revisão, 1478 pacientes usaram esse protocolo e a média das taxas de RVS foi de 34,8%. A taxa brasileira foi menor quando comparada a um estudo realizado no Paquistão,²⁶ que administrou INF- α + RBV a 829 pacientes paquistaneses por 24 semanas para os genótipos 2 e 3 e 48 semanas para os genótipos 1 e 4. Os autores relataram dados de resposta ao tratamento em 492 pacientes, com taxa de RVS de 63%. Em outro estudo, a INF- α + RBV foi administrada em 86 pacientes com genótipo 1, 2 e 3. A RVS foi observada em 53,5% dos pacientes.²⁷ No único estudo com monoterapia (INF- α),²³ ao comparar as taxas de RVS com terapia dupla (INF- α + RBV), observou-se que não houve melhorias, como observado por Poynard.²¹

Em 2007, com a Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007, o Ministério da Saúde atualizou o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o VHC, incluindo INF- α -PEG 2 a ou 2 b + RBV e recomendação de tratamento em serviços de terapia assistida.¹⁰ A maioria dos estudos analisaram esta terapia.²⁸

Isso pode estar associado com o tempo através do qual este protocolo permaneceu em vigor, e também com o impacto econômico desse tratamento para o sistema de saúde. A média das taxas de SVR de

36 estudos com 4382 indivíduos foi de 40,6%. A terapia com INF-PEG 2a ou 2a + RBV deveria ser mais eficaz do que o uso de INF- α + RBV de acordo com dois ensaios clínicos importantes.²⁹⁻³⁰ Nos artigos analisados, a taxa geral de SVR para a população brasileira aumentou 14% quando comparada aos estudos que utilizaram INF- α + RBV, atendendo as expectativas de resposta na prática clínica. As diferenças na SVR permaneceram similares mesmo quando a avaliação foi estratificada pelo genótipo.

Portaria Nº. 20 de 25 de julho de 2012, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, incorporaram os primeiros inibidores de protease (PI) BOC e TVR no SUS.¹⁴

A aprovação desses IP foi concedida exclusivamente para pacientes monoinfectados com vírus do genótipo 1 e com fibrose avançada (Metavir F3 e F4) ou cirrose hepática compensada (Child-Pugh \leq 6). Nesta revisão, encontramos apenas três estudos brasileiros que avaliaram a taxa de RVS associada ao uso de BOC e TVR no tratamento do VHC. Os estudos incluíram 487 pacientes e a RVS ocorreu em 49,1% dos pacientes que utilizaram IP. Esses resultados se assemelham, pelo menos em parte, a outros estudos de vida real realizados em diferentes países.

Uma coorte americana obteve uma taxa de RVS de 56% para pacientes tratados com TVR.³⁰ Outros estudos americanos encontraram taxas de RVS de 54% e 52% em pacientes tratados com BOC.³¹⁻³² Com relação ao RVS obtida com o tratamento com BOC, estudos de vida real mostram taxas semelhantes às dos estudos brasileiros (RVS de 56% e 74% para pacientes tratados com BOC).^{30,33} A taxa de RVS de IPs foi abaixo do esperado no Suplemento I do Protocolo Clínico e Orientações Terapêuticas sobre Hepatite C e Coinfecções Virais, que previam taxas de RVS entre 60% e 75%.¹² O resultado inferior neste protocolo de tratamento pode estar associado à interrupção do tratamento, que ocorreu em média em 30% dos casos, principalmente devido a anemia.³⁴⁻³⁵ Outras terapias para o tratamento do VHC são aprovadas ou estão sendo aprovadas, especialmente para os pacientes que não responderam a terapias anteriores com INF- α ou INF α -PEG 2a e 2b e IP.

A presente revisão encontrou apenas um estudo que usou protocolo INF- α -PEG 2a + RBV + amantadina em pacientes com recidiva, e a taxa de RVS foi de 22,6%.³⁶ Embora esta seja uma taxa baixa, é maior do que as taxas em outros estudos realizados na Áustria e na Pensilvânia usando este protocolo em uma população com as mesmas características cujas taxas de RVS foram 15% e 6,8%, respectivamente.³⁷⁻³⁸

Em resumo, os estudos de vida real examinados demonstram uma melhora das taxas de RVS desde a introdução de INF- α na lista de medicamentos do SUS. No entanto, as taxas foram sempre menores do que as orientações brasileiras esperadas. Os ensaios clínicos realizados para INF α -PEG + RBV demonstram taxas de RVS entre 40-50%, enquanto que as realizadas para BOC e TVR mostram taxas de 60% e 73%, respectivamente.²⁸⁻⁴¹ A discrepância pode estar relacionada ao perfil da população de pacientes matriculados nos ensaios, que foi cuidadosamente selecionada. Os pacientes tratados em ensaios clínicos devem atender critérios de seleção rigorosos, que geralmente não refletem a população tratada na rotina da prática médica.

Dois dos primeiros ensaios clínicos com IFN- α + RBV chamaram a atenção para cinco fatores preditivos que influenciaram negativamente a RVS: gênero masculino, genótipo 1, cirrose e alta carga viral no pré-tratamento.^{21,42} Os fatores associados à falta de resposta nos estudos selecionados são consistentes com uma revisão que classifica os preditores em a) determinantes virais (genótipo de VHC, carga viral) ou b) hospedeiro (IL-28B, raça, estágio de fibrose, idade, resistência à insulina e co-infecção pelo HIV).⁴³ Uma revisão recente argumentou que o VHC tem uma variabilidade considerável, que é uma característica que interfere diretamente com os tratamentos, pois a RVS varia de acordo com o genótipo e o subtipo de VHC.⁴⁴ A geração contínua de variantes (quasi-espécie) permite que o vírus escape do controle antiviral. Esse fato pode estar associado à ocorrência de vários estudos amostrados que investigaram marcadores genéticos chave do processo viral e imunológico, como polimorfismo genético IL-28 B, receptor de interferon alfa 1 (IFNAR1), quimiocinas CXCL 10, heterozigotos H63D e outros, embora nenhum deles seja usado na prática clínica.

Doze por cento (7) dos estudos brasileiros que usaram os protocolos INF- α + RBV ou PEG-IFN α -2b / INF-PEG- α 2a + RBV apontaram o genótipo 1 como um fator que afeta a RVS. Apenas um desses estudos incluiu pacientes com mais de 40 anos e outro indicou o gênero masculino como um fator de influência na RVS. Esses dados corroboram com um estudo realizado com 770 pacientes não tratados e retratados submetidos a terapia dupla, avaliados por gênero e genótipo de VHC. Ao combinar as variáveis de linha de base favoráveis, a probabilidade de obtenção de RVS variou de 27,6% a 84,2% em mulheres e de 14,3% para 85,7% em homens. A taxa de RVS foi de 44%, 81,1% e 69% para os genótipos 1, 2 e 3, respectivamente.⁴⁵

CONCLUSÃO

O tratamento da Hepatite C crônica no Brasil acompanhou o desenvolvimento de novas tecnologias terapêuticas ao longo dos anos. Os estudos da vida real analisados mostram, na maioria dos casos, a melhora das taxas de RVS desde a introdução de INF- α na lista de medicamentos do sistema de saúde. No entanto, as taxas foram sempre menores do que os resultados dos ensaios clínicos que apoiaram a incorporação de terapias. Os inibidores de protease, BOC e TVR, não melhoraram a eficácia da terapia de VHC e foram, rapidamente retirados do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Os fatores genéticos, tanto do hospedeiro como do vírus, exercem um efeito negativo na RVS.

REFERENCES

1. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989;244:362-364.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-362.
3. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10: 553-562.
4. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savy L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2015;3:3-14.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol*. 2014; 61: p.77-87.
6. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
7. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M et al. Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. *N Engl J Med*. 1986; 315: p.1575-1578.

8. Imran M, Manzoor S, Ashraf J, Khalid M, Tariq M, Khaliq HM et al. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. *Virol J.* 2013; 10: 2-12.
9. Dzekova-Vidimliski P, Nikolov IG, Sikole A. Genetic predictors of the response to the treatment of hepatitis C virus infection. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015; 15: 55-59.
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria SAS/MS nº 204 de 8 de novembro de 1996.
11. Ministério da Saúde (BR). Portaria 1.318, de 23 de julho de 2002. Dispõe sobre a inclusão de medicamentos na tabela de medicamentos excepcionais. *Diário Oficial da União* 2002.
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria SVS/MS nº 34 de 28 de setembro de 2007. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral C. Brasília – DF, 2007.
13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília – DF, 2011.
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 1 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfecções. Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília – DF, 2013.
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfecções. Brasília – DF, 2015.
16. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação nº 222 de maio de 2016. Brasília – DF, 2016.
17. Mendes KS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na

enfermagem. *Texto Contexto – Enferm.* 2008; 17: 758-764.

18. Presidência da República (BR). Lei nº 9610, de 19 de janeiro de 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. Brasília, Diário Oficial da União; 1998.
19. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, XXII: how to use articles about clinical decision rules. *JAMA.* 2000;284:79-84.
20. Sidone OJG, Haddad EA, Mena-Chalco JP. A ciência nas regiões brasileiras: evolução da produção e das redes de colaboração científica. *Transinformação.* 2016; 28 (1): 15-32.
21. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
22. Rosa JA, Blatt CR, Peres KC, Storb BH, Silva R, Farias MR. Sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa and ribavirin. *BJPS.* 2012; 48(2): 193-201.
23. Silva LC, Ono SK, Fonseca LEP, Carrilho FJ, Mendes LCA, França AVC et al. Long term follow-up and patterns of response of ALT in patients with chronic hepatitis NANB/C treated with recombinant interferon-alpha. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1995; 37 (3): 239-243.
24. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 1998;352(9138):1426–1432.
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria SAS/MS nº 204 de 8 de novembro de 1996.
26. Bassit L, Silva LC, Santos GR, Maertens G, Carrilho FJ, Fonseca LEP et al. Chronic hepatitis C virus infections in Brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 1999; 41(3): 183-189.

27. Di Bisceglie AM, Shindo M, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Bergasa NV et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1992; 16 (3): 649-654.
28. Ministério da Saúde (BR). Portaria 1.318, de 23 de julho de 2002. Dispõe sobre a inclusão de medicamentos na tabela de medicamentos excepcionais. *Diário Oficial da União* 2002.
29. Waquaruddin A, Arif A, Alam E, Qureshi H. Response to different conventional interferons in treatment of chronic hepatitis c. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2012; 24 (3): 120-123.
30. Akram M, Idrees M, Zafar S, Hussain A, Butt S, Afzal S et al. Effects of Host and virus related factors on Interferon- α +ribavirin and Pegylated-interferon+ribavirin treatment outcomes in Chronic Hepatitis C patients. *Virology*. 2011; 8 (1): 1-7.
31. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358 (9286): 958-965.
32. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975-982.
33. Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM. Effectiveness of Telaprevir and Boceprevir Triple Therapy for Patients with Hepatitis C Virus Infection in a Large Integrated Care Setting. *Dig Dis Sci*. 2014; 59 (12): 3043-3052.
34. Saxena V, Manos MM, Yee HS, Catalli L, Wayne E, Murphy RC et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1213-1224.
35. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):93-103.
36. Isakov V, Nikitin I, Chulanov V, Ogurtsov P, Lukyanova E, Long J et

- al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in Russia. *World J Hepatol.* 2016; 8(6): 331-339.
37. Almeida PRL, Fonseca CB, Koch VW, Souza AM, Feltrin AA, Tovo CV. Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52 (1): 14-17.
38. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Goncales ESL, Lazarini MSK, Pedro MN et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49 (7): 1-9.
39. Stauber RE, Hackl HHH, Schtitz K, Datz C, Hegenbarth K, Jessner W et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon/ribavirin combination therapy with daily interferon plus ribavirin plus amantadine. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116 (15-16): 530-535.
40. Smith JP, Riley TR, Bingaman S, Mauger DT. Amantadine therapy for chronic hepatitis C. *J Gen Intern Med.* 2004; 19 (6): 662-668.
41. Mchutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2009; 361 (6):580-93.
42. Thomas DL. Predicting the response to the treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis.* 2012; 1 (2): 46-48.
43. Cavalcante LN, Lyra AC. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World J Hepatol.* 2015; 7(12): 1617-31.
44. Blatt CR, Bernardo NLMC, Rosa JA, Bagatini F, Alexandre RF, Neto GB et al. An Estimate of the Cost of Hepatitis C Treatment for the Brazilian Health System. *ViHRI.* 2012; 1 (2): 129-135.
45. Alves AV, Azevedo APC, Perin C, Ramos GZ, Brandão ABM, Mattos AA et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq Gastroenterol.* 2003; 40 (4):

227-232.

46. Acras RN, Pedroso MLA, Caum LC, Pisani JC, Amarante HMBS, Carmes ER. The sustained response rates for chronic hepatitis C patients undergoing therapy with the several interferons and ribavirins supplied by Brazilian's Health Ministry is comparable to those reported in the literature. *Arq Gastroenterol.* 2004; 41 (1): 3-9.
47. Parise ER, de Oliveira AC, Conceição RDO, Amaral AC, Leite K. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic Hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10 (2): 78-81.
48. Braga LE, Lyra AC, Nascimento L, Netto E, Kalabrik L, Lyra LGC. Daily interferon induction regimen using different manufactured interferons (alpha-2A or alpha-2B) in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: a prospective randomized study. *Arq Gastroenterol.* 2006; 43 (4): 275-279.
49. Brandão C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon α -2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat.* 2006; 13(8): 552-559.
50. Gonçalves Jr. FL, Vignani A, Gonçalves N, Barone A, Araújo E, Focaccia R et al. Weight-based combination therapy with peginterferon alpha-2b and ribavirin for Naïve, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10 (5): 311-316.
51. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, Ferraz MLG. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic Hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver Int.* 2006; 26 (3): 305-310.
52. Silva GF, Polônio RJ, Pardini MIMC, Corvino SM, Henriques RMS, Peres MN et al. Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c virus genotype 1: are nonresponders and relapsers different populations? *Braz J Infec Dis.* 2007; 11 (6): 554-560.

53. Tena-Tomás C, Pedroso ML, de Messias-Reason IJ, Kreamsner PG, Kun JF. Polymorphisms in the IFNAR1 gene in patients with chronic hepatitis C: outcome of combined IFN-alpha therapy. *Eur Cytokine Netw.* 2007;18(3):136-141.
54. Pereira GH, Mangini C. Treatment of chronic hepatitis C virus infection among Brazilian haemophiliacs. *Braz J Infec Dis.* 2008; 12 (1): 20-23.
55. Almeida PRL, Tovo CV, Rigo JO, Zanin P, Alves AV, Mattos AA. Interferon convencional versus interferon peguilado associados à ribavirina no tratamento de pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C (genótipo 1) e da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46 (2): 132-137.
56. Pereira PSF, Silva ISS, Uehara SNO, Emori CT, Lanzoni VP, Silva AEB et al. Chronic hepatitis C: hepatic iron content does not correlate with response to antiviral therapy. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2009; 51(6): 331-336.
57. Almeida PRL, Mattos AA, Amaral KM, Feltrin AA, Zamin P, Tovo CV, et al. Treatment of hepatitis C with Peginterferon and Ribavirin in a public health program. *Hepatogastroenterol.* 2009;56(89):223-6.
58. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Sampaio JP, El Batah PN, Barbosa DV, Ferraz MLG, Silva AEB. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(3):217-223.
59. Bittar C, Jardim ACG, Yamasaki LHT, Queiróz ATL, Carareto CMA, Pinho JRR et al. Genetic diversity of NS5A protein from hepatitis C virus genotype 3a and its relationship to therapy response. *Bmc Infect Dis.* 2010; 10 (1): 1-9.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-36>
60. Carneiro MV, Souza FF, Teixeira AC, Figueiredo JFC, Villanova MG, Secaf M et al. The H63D genetic variant of the HFE gene is independently associated with the virological response to interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22 (10): 1204-1210.
61. Gonçalves FL Jr, Moma CA, Vigani AG, Angerami AF, Gonçalves ES,

- Tozzo R et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? *Bmc Infect Dis.* 2010; 10 (1): 1-7.
62. Cheinquer N, Cheinquer H, Wolff FH, Coelho-Borges S. Effect of sustained virologic response on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV cirrhosis. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(5):457-461.
63. Vigani AG, Gonçalves ES, Pavan MH, Genari F, Tozzo R, Lazarini MS et al. Therapeutic effectiveness of biosimilar standard interferon versus pegylated interferon for chronic hepatitis C genotypes 2 or 3. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(3):232-236
64. Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL, Teixeira MM, Rocha MOC. Soluble inflammatory markers as predictors of virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon? plus ribavirin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011; 106 (1): 38-43.
65. Pessôa MG, Cheinquer H, Almeida PR, Silva GF, Lima MP, Paraná R et al. Re-treatment of previous non-responders and relapsers to interferon plus ribavirin with peginterferon alfa-2a (40KD), ribavirin ± amantadine in patients with chronic hepatitis C: randomized multicentre clinical trial. *Ann Hepatol.* 2012;11(1):52-61.
66. Vigani AG, Macedo de Oliveira A, Tozzo R, Pavan MH, Gonçalves ES, Fais V et al. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2011;18(4):91-98.
67. Ferreira PR, Silva MH, Brandão-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(1):15-22.
68. Coelho-Borges S1, Cheinquer H, Wolff FH, Cheinquer N, Krug L, Ashton-Prolla P. Effect of HFE gene polymorphism on sustained virological response in patients with chronic hepatitis C and elevated serum ferritin. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(1):9-13.

69. Azevedo FKSF, Azevedo CCSF, Souto FJD. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2012; 107 (2): 217-223.
70. Artico S, Amaral KM, Gonçalves CBT, Picon PD. The effectiveness of retreatment with peginterferon alfa and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C genotype 2 and 3: a prospective cohort study in Brazil. *Bmc Infect Dis.* 2012; 12 (1): 1-9..
71. Ramos JA, Ramos ALA, Hoffmann L, Perez RM, Coelho HSM, Ürményi TP et al. A single nucleotide polymorphism, rs129679860, in the IL28B locus is associated with the viral kinetics and a sustained virological response in a chronic, monoinfected hepatitis C virus genotype-1 Brazilian population treated with pegylated interferon-ribavirin. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2012; 107 (7): 888-92.
72. Gonçalves CB, Amaral KM, Sander GB, Martins NL, Pereira L, Picon PD. Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a Brazilian sample. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(2):150-156.
73. Grandi T, da Silva CM, Amaral KM, Picon PD, Costi C, da Fré NN et al. Response to treatment in Brazilian patients with chronic hepatitis C is associated with a single-nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(1):48-53.
74. Amaral ISA, Mória LJPM, Barbosa MSB, Demachki S, Araújo MTF, Soares MC. Evaluation of the therapeutic response of hepatitis C in coinfecting patients (HIV/HCV): a study of cases from a hospital for chronic liver diseases in the Eastern Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(1):20-23.
75. de Vasconcelos JM, de Jesus Maués Pereira Mória L, Amaral Ido S, Miranda EC, Cicalisetakeshita LY, de Oliveira LF et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor polymorphisms with chronic hepatitis C and responses to therapy in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2013;36(1):22-27.
76. Araújo AR, Peruhype-Magalhães V, Coelho-dos-Reis JG, Chaves LP, de Lima TA, Pimentel JP e tal. Dual role of IL-12 in the therapeutic efficacy or failure during combined PEG-Interferon-?2A and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Immunol*

- Lett. 2013;154(1-2):61-69.
77. Barcaui HS, Tavares GC, May SB, Brandão-Mello CE, Amendola Pires MM, Barroso PF. Low Rates of Sustained Virologic Response with Peginterferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(7):e67734.
 78. Fucuta Pereira Pda S, Uehara SN, de Mello Perez R, Feldner AC, de Melo IC, de Souza e Silva IS et al. Is early virological response as predictive of the hepatitis C treatment response in dialysis patients as in non-uremic patients *Int J Infect Dis*. 2013;17(1): 50-53.
 79. Garcia RF, Moreira S, de Araújo Ramos AL, Ferreira LE, de Mattos AA, Tovo CV et al. Interleukin 28B-related polymorphisms: A pathway for understanding hepatitis C virus infection?. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7399-7404.
 80. Silva I, Carvalho Filho R, Feldner AC, Zaros I, Silva AE, Ferraz ML. Poor response to hepatitis C treatment in elderly patients. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):392-398.
 81. Scariott M, Oliveira S, Matos VTG, Paniago A. Sustained Virological Response to Treatment of Chronic Hepatitis C in Midwest, Brazil. *Lat. Am. J. Pharm*. 2014; 33 (2); 204-209.
 82. Grandi T, Silva CM, Amaral KM, Picon PD, Costi C, Fré NN et al. Tumour necrosis factor -308 and -238 promoter polymorphisms are predictors of a null virological response in the treatment of Brazilian hepatitis C patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(3):345-351.
 83. Silva GF, Villela-Nogueira CA, Mello CEB, Soares EC, Coelho HCM, Ferreira PRA et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18 (1): 48-52.
 84. Vasconcelos LR, Moura P, do Carmo RF, Pereira LB, Cavalcanti Mdo S, Aroucha DC et al. Low IL10 serum levels as key factor for predicting the sustained virological response to IFN α /ribavirin in Brazilian patients with HCV carrying IL28B CT/TT genotype. *Hum Immunol*. 2014;75(8):895-900.

85. Garcia JHP, Araújo Filho AH, Braga LLBC, Viana CFG, Rocha TDS, Pereira KB. Pegylated interferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a single-liver transplant center experience in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52 (3): 216-221.
86. da Silva NM, Germano FN, Vidales-Braz BM, Carmo Zanella Rd, dos Santos DM, Lobato R et al. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil. *Cytokine.* 2015;73(2):253-257.
87. Wahle RC, de Mello Perez R, Takemi Emori C, de Oliveira Uehara SN, da Silva Fucuta P, Melo Rocha C et al. Does hepatitis B virus coinfection have any impact on treatment outcome in hepatitis C patients on hemodialysis? *Ann Hepatol.* 2015;14(3):317-324.
88. Dresch KFN, Mattos AA, Tovo CV, Onofrio FQ, Casagrande L, Feltrin AA et al. Impact of the pegylated-interferon and ribavirin therapy on the treatment-related mortality of patients with cirrhosis due to hepatitis C virus. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2016; 58: 1-6.
89. Vabo ILC, Ferreira LEVVC, Pace FHL. Depressive episode incidence in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. *Arq. Gastroenterol.* 2016; 53 (1): 20-24.
90. Natri ACSS, Malta FM, Diniz MA, Yoshino A, Abe-Sandes K, Dos Santos SE et al. Association of IFNL3 and IFNL4 polymorphisms with hepatitis C virus infection in a population from southeastern Brazil. *Arch Virol.* 2016;161(6):1477-1484.
91. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Goncales ESL, Lazarini MSK, Pedro MN et al. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(7): e5300.
92. Di Marco V, Covolo L, Calvaruso V, Levrero M, Puoti M, Suter F et al. Who is more likely to respond to dual treatment with pegylated-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C? A gender-oriented analysis. *J Viral Hepat,* 2013; 20: 790–800.

CAPÍTULO II

MANUSCRITO II: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E DE TRATAMENTO DOS PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA C NO MUNICÍPIO DE FLORIANÓPOLIS/SC

O segundo capítulo aborda perfil epidemiológico dos casos notificados na cidade de Florianópolis e constituiu o artigo denominado “Perfil epidemiológico, clínico e farmacoterapêutico de portadores de hepatite crônica C em Florianópolis.

INTRODUÇÃO

Em 1996, as hepatites virais foram incluídas na Lista de Doenças de Notificação Compulsória, quando passaram a compor o escopo de ações de vigilância epidemiológica no país (BRASIL, 2008). O Ministério da Saúde (MS) utiliza o sistema universal e passivo de coleta de dados para a vigilância das hepatites, baseado na notificação e investigação epidemiológica dos casos suspeitos, casos confirmados e dos surtos de hepatites virais, por meio do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2015a). Contudo, o processo encerra com a confirmação do diagnóstico e não há registro no sistema dos casos encaminhados para tratamento e do resultado destes.

Por outro lado, os casos tratados via Assistência Farmacêutica ocorriam de forma totalmente independente do SINAN. Somente a partir de 2010, por força de uma Ação Civil Pública estadual¹, passou a ser exigido o número de registro no SINAN no processo de solicitação dos medicamentos. Contudo, não existe cruzamento das informações.

No período de 2009 a 2015, foram registradas 1.398 notificações de diagnóstico de hepatite C no município de Florianópolis, SC. Diante do grande número de indivíduos infectados e da possibilidade de complicações como fibrose hepática, cirrose ou carcinoma hepatocelular, das formas clínicas, sobretudo crônica, delinear o perfil epidemiológico dos indivíduos diagnosticados com hepatite C permite conhecer os fatores condicionantes de saúde desta população. No mesmo período foram disponibilizados 589 tratamentos por meio do

¹ Ação civil pública nº 2004.72.00.014406-0/SC.

Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

OBJETIVO

Delimitar o perfil epidemiológico e clínico dos portadores de hepatite C do município de Florianópolis/SC, notificados à Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina (DIVE), bem como dos pacientes tratados no SUS em Florianópolis entre os anos de 2009 e 2015.

METODOLOGIA

Estudo transversal, descritivo. Os dados foram obtidos de fontes primária e secundária. As informações epidemiológicas (características sociodemográficas e clínico-laboratoriais) foram obtidas no banco de dados do SINAN. Trata-se dos casos de hepatite C notificados na cidade de Florianópolis/SC, entre os anos de 2009 a 2015. Dados relativos ao número de óbitos foram consultados por meio do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) referentes ao mesmo período.

Informações referentes aos tratamentos foram obtidas junto ao Grupo de Pesquisa Política e Serviços Farmacêuticos (GPPSF) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), que desenvolve o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento para hepatite crônica C desde 2007. As variáveis coletadas foram: sexo, faixa etária, raça, região de residência, escolaridade; fonte/mecanismo de infecção, coinfeção com HIV/AIDS, forma clínica, sorologia para anti-VHC, genótipo viral, óbitos por hepatite viral crônica e tipo de tratamento. Foram analisados três protocolos de tratamento: (i) terapia combinada (INF-Peg 2a ou 2b + RBV); (ii) terapia tripla (INF-Peg 2a ou 2b + RBV + inibidor de protease de primeira geração (TVR ou BOC); (iii) inibidores de ação direta (SOF/DAC/SIME + RBV). Os dados referem-se a medicamentos dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, não estão incluídos os tratamentos via demanda judicial.

Os dados coletados foram classificados de forma sistemática segundo seleção, codificação e tabulação. As variáveis disponíveis nos sistemas SINAN e SIME foram selecionadas utilizando o programa TabNet, e compiladas em um banco de informações do programa Microsoft Office-Excel®, versão 2010, e apresentadas na forma de distribuição de frequência e porcentagem, além de apresentação em

tabelas e gráficos.

Atendendo a Resolução nº 510, de 07 de abril 2016 (BRASIL, 2016a), como forma de garantir e manter o caráter confidencial, dados pessoais como nomes e endereços dos pacientes foram omitidos. Os estudos de acompanhamento farmacoterapêutico foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina com os pareceres CAAE: 27185514.3.1001.0121 e 167/2008 (ANEXO A).

RESULTADOS

Foram notificados no município de Florianópolis/SC, período de 2009 a 2015, um total de 1.398 indivíduos com hepatite C. Considerando a média da população do município no período, este número representa cerca de 0,34% da população, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. No mesmo período, foram notificados 6650 casos no Estado de Santa Catarina e Florianópolis representa 21% deste total. As notificações disponibilizadas no TABNET correspondem aos casos com diagnóstico laboratorial de infecção pelo VHC.

As características sociodemográficas estão apresentadas na tabela 1. Predominam os pacientes do sexo masculino, com idade entre 40 e 59 anos. Em relação à escolaridade, predominam os indivíduos com baixa escolaridade, ou seja, cerca de 40% tem no máximo o ensino fundamental completo e 1,29% não foi alfabetizado. O predomínio de cor branca e morador de área urbana é coerente com a população do município.

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes com hepatite C no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.

Características sociodemográficas		Frequência	
		N	%
Sexo	Masculino	946	67,67
	Feminino	452	32,33
Faixa Etária*	Menor 1 ano	1	0,07
	15 a 19 anos	14	1,00
	20 a 29 anos	77	5,51
	30 a 39 anos	206	14,74
	40 a 49 anos	486	34,76
	50 a 59 anos	414	29,61

Continua...

Características sociodemográficas		Frequência	
		N	%
Conclusão			
	60 a 69 anos	161	11,52
	70 a 79 anos	33	2,36
	80 anos e mais	6	0,43
Raça/cor da pele	Branca	1.209	86,48
	Parda	76	5,44
	Preta	74	5,29
	Ignorado/Branco	26	1,86
	Amarela	8	0,57
	Indígena	5	0,36
Zona Residência	Urbana	1.330	95,14
	Ignorado/Branco	47	3,36
	Periurbana	11	0,79
	Rural	10	0,72
Escolaridade	Ensino médio completo	348	24,89
	5ª a 8ª série incompleta do EF**	276	19,74
	Ignorado/Branco	204	14,59
	Ensino fundamental completo	186	13,30
	Educação superior completa	129	9,23
	Ensino médio incompleto	87	6,22
	1ª a 4ª série incompleta do EF**	72	5,15
	Educação superior incompleta	54	3,86
	4ª série completa do EF**	23	1,65
	Analfabeto	18	1,29
	Não se aplica	1	0,07

* A faixa etária compreendida entre 1 a 14 anos não consta dos registros do SINAN.

** Ensino Fundamental.

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados do estudo e SINAN (2016).

As características clínico-laboratoriais são apresentadas na tabela 2. Observa-se que a maioria (33,48%) dos indivíduos diagnosticados com hepatite C relatou uso de drogas como principal fator de risco de exposição ao vírus. A via sexual foi citada em 13,45% dos registros. Em 25% dos casos a fonte/mecanismo de infecção não foi identificado.

Segundo dados obtidos do SINAN, 97,3% dos pacientes apresentaram sorologia reagente, ao passo que em 2% dos casos a sorologia não foi realizada, embora a base de dados consultada durante o estudo contenha apenas os casos de hepatite C confirmados laboratorialmente através de testes imunológicos ou biologia molecular. A inconsistência de informações pressupõe a ocorrência de erro/equívoco durante o processo de notificação e investigação do caso.

Tabela 2: Características clínico-laboratoriais dos pacientes com hepatite C no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.

Características clínico-laboratoriais	Frequência	
	N	%
Fonte/Mecanismo de Infecção		
Uso de Drogas	468	33,48
Ignorado/Branco	350	25,04
Sexual	188	13,45
Transfusional	124	8,87
Outros	93	6,65
Tratamento Cirúrgico	86	6,15
Tratamento Dentário	58	4,15
Acidente de Trabalho	10	0,72
Domiciliar	8	0,57
Pessoa/pessoa	5	0,36
Hemodiálise	5	0,36
Vertical	3	0,21
Coinfecção com HIV/AIDS		
Não	1.006	71,96
Sim	296	21,17
Ignorado/Branco	96	6,87
Forma Clínica		
Hepatite Crônica/Portador	1.242	88,84
Inconclusivo	83	5,94
Hepatite Aguda	63	4,51
Ignorado/Branco	10	0,72
Sorologia para Anti-VHC*		
Reagente	1.360	97,28
Não Realizado	28	2,00
Não Reagente	9	0,64
Inconclusivo	1	0,07
Genótipo VHC		
Ignorado/Branco	978	69,96
Genótipo 1	164	11,73
Genótipo 2	16	1,14
Genótipo 3	96	6,87
Genótipo 4	2	0,14
Não se aplica	142	10,16
Total**	1.398	100,00

* Anticorpos contra o vírus da hepatite C.

** Todas as características clínico-laboratoriais apresentadas nessa tabela foram pesquisadas no total (1.398).

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados do estudo e SINAN (2016).

A informação referente ao genótipo do VHC foi ignorada em um percentual expressivo de casos (70%), revelando novamente

inconsistências durante a notificação dos casos. Entre os que apresentaram esta informação, o genótipo 1 foi o mais prevalente, seguido do genótipo 3.

Embora o teste de genotipagem esteja descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), publicado pelo MS no ano de 2015 como pré-requisito para início do tratamento da infecção, 10,16% dos casos foram classificados como “Não se aplica”. Este dado somado aos considerados ignorados, revela que 80,11% dos pacientes diagnosticados com hepatite C desconhecem ou não tiveram o genótipo viral determinado durante o inquérito epidemiológico. Considerando o período de realização do estudo, esta era uma informação importante para a definição do tempo de tratamento com INF-Peg 2a ou 2b + RBV (48 semanas para genótipo 1 e 24 semanas para genótipo diferente de 1) (BRASIL, 2007) e no caso de INF-Peg 2a ou 2b + RBV+ IP, o protocolo previa acesso apenas para os portadores de genótipo 1 (BRASIL, 2013).

A informação referente ao genótipo do VHC foi ignorada em um percentual expressivo de casos (69,96%), revelando novamente inconsistências durante a notificação dos casos. Entre os que apresentaram esta informação, o genótipo 1 foi o mais prevalente, seguido do genótipo 3.

Os óbitos por hepatite viral crônica no município de Florianópolis no período analisado estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Óbitos por hepatite viral crônica, segundo sexo e faixa etária, no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.

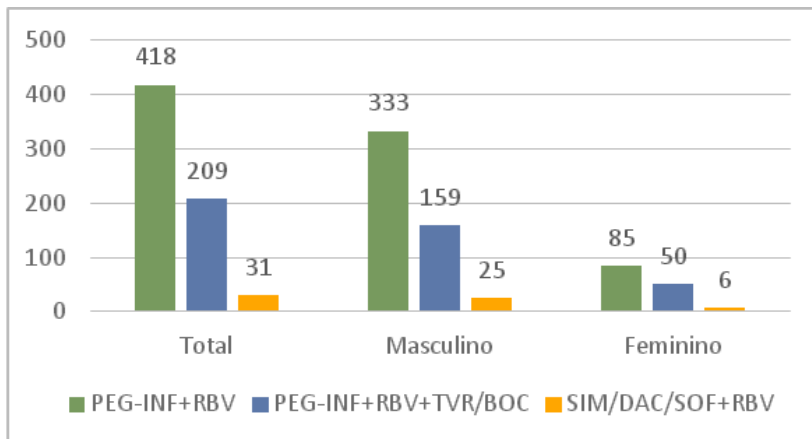
Sexo	Faixa Etária					Total	%
	40-49	50-59	60-69	70-79	80 e+		
Masculino	1	7	5	2	0	15	55,56
Feminino	1	4	3	2	2	12	44,44
Total	2	11	8	4	2	27	100

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados do estudo; SIM (2016).

A mortalidade durante o período estudado foi de 27 óbitos no total, observou-se que 55,56% eram do sexo masculino e 44,44% do sexo feminino.

Em relação aos tratamentos, a figura 1 apresenta o número de tratamentos, por esquemas terapêuticos, segundo sexo, no período de 2009 a 2015 no município de Florianópolis. Nesse período foram disponibilizados 656 tratamentos, observa-se maior percentual de tratamentos para homens (78,8%) em relação às mulheres (21,2%).

Figura 1: Número de tratamentos para hepatite viral crônica C, segundo os esquemas terapêuticos e sexo, no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.



INF-PEG: Interferon peguilado alfa; RBV: Ribavirina; TVR: Telaprevir; BOC: Boceprevir; SIME: Simeprevir; DAC: Daclastavir; SOF: Sofosbuvir.

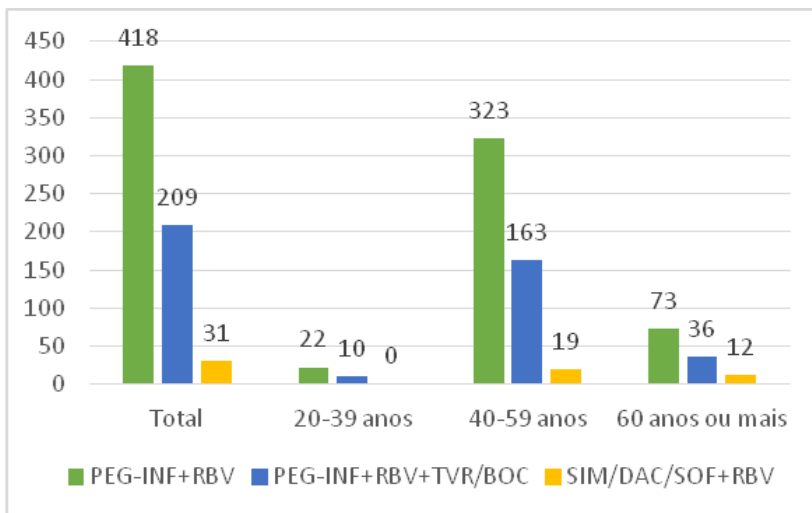
Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados do estudo.

De acordo com os dados, 63,7% dos tratamentos foram realizados com INF-Peg + RBV, 31,8 % com INF-Peg + RBV + IP, enquanto 4,5% recebem terapia oral livre de interferon (inibidores de ação direta, associados ou não à RBV).

A figura 2 apresenta o perfil de tratamento, segundo faixa etária, no período estudado. Analisando os dados apresentados percebe-se que a faixa etária na qual o maior número de indivíduos foi contemplado com algum tipo de tratamento foi entre 40 a 59 anos (76,74%).

Os dados de tratamento não estão individualizados, ou seja, um indivíduo pode ter realizado mais de um tratamento. Contudo, chama a atenção a grande diferença entre o número de casos notificados e o número de tratamentos disponibilizados. Se considerássemos que cada indivíduo recebeu um tratamento, no período analisado, apenas 42,13% dos indivíduos notificados teriam recebido tratamento.

Figura 2: Número de tratamentos para hepatite viral crônica C, segundo os esquemas terapêuticos e faixa etária, no município de Florianópolis/SC, 2009-2015.



Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Segundo Menegon (2012), as informações epidemiológicas permitem conhecer os diferentes meios de propagação da doença, sua frequência, evolução e, principalmente, os meios necessários à sua prevenção, fatores que impactam o sistema nacional de saúde e a economia do país.

Dados da literatura apontam que as regiões Sudeste e Sul do Brasil concentram o maior número de casos notificados de hepatite C, correspondendo a 90% dos casos confirmados no país. Analisando isoladamente a Região Sul, o Estado do Rio Grande do Sul contabiliza maior número de casos (58,2%), seguido de Santa Catarina (25,6%) e Paraná (16,2%) (BARCELOS et al., 2014).

Estudos realizados por Barcelos et al. (2014) no ambulatório do Hospital Nereu Ramos, município de Florianópolis e por Menegon (2012), que analisou a evolução da hepatite C em Santa Catarina, apontam concordância em relação ao gênero, faixa etária e zona de residência dos indivíduos infectados. A maior predominância da infecção no sexo masculino (67,67%) assemelha-se aos resultados

encontrados em outras regiões do Brasil (Morais & Oliveira, 2015). Os estudos sugerem que estes indivíduos são mais suscetíveis aos fatores de risco, sobretudo, à fonte/mecanismo de infecção apontada pela pesquisa como sendo prioritariamente o uso de drogas (Tabela 2). Multiplicidade de parceiros e exposições a contatos sexuais desprotegidos são fatores que corroboram com esta hipótese (Ferrão et al., 2009). Entretanto, não se pode afirmar que homens são mais vulneráveis à infecção pelo VHC (RODRIGUES NETO et al., 2012; MELLO; MOTTA; SANTOS, 2011).

Em relação à escolaridade, os dados correspondem ao nível de escolaridade geral apresentado pelos estados da Região Sul (24,1% dos indivíduos com 10 anos ou mais possuem ensino médio completo ou superior incompleto), quando comparado a outras regiões (IBGE, 2010). Os dados levantados por Mello, Motta & Santos (2011), em pesquisa epidemiológica realizada em um município da Região Sul mostraram um percentual maior de casos de hepatite C em indivíduos com escolaridade de 1ª a 4ª série do ensino fundamental incompleta.

Conforme apontado pelas Sociedades Brasileiras de Hepatologia e Infectologia (2015), usuários de drogas injetáveis que compartilham os equipamentos de uso ou que apresentem outras formas de exposição percutânea são considerados populações de risco acrescido para a infecção pelo VHC, demonstrando concordância com o estudo realizado em Florianópolis.

Embora a transmissão sexual seja pouco frequente, menos de 1% em parceiros estáveis (BRASIL, 2015a), neste estudo, a via sexual apresenta-se como importante via de risco de transmissão, sugerindo duas hipóteses: os pacientes analisados apresentam maior incidência de infecção por contato sexual que o restante da população ou esta informação é decorrente de falhas durante a investigação epidemiológica. O percentual expressivo de casos ignorado/branco justifica-se pelo fato de que a maioria dos indivíduos desconhece o mecanismo de transmissão pelo qual se infectou (BRASIL, 2015a).

Em relação à co-infecção, 21,17% dos pacientes diagnosticados com hepatite C estão coinfectados com HIV/AIDS. Dado semelhante a uma revisão conduzida por Kuehlkamp & Trevisol (2013), que reporta que prevalência de co-infecção do VHC entre indivíduos que vivem com HIV nos estudos realizados no Brasil, varia de 3,3% (amostras de soro) a 82,4% (entre os usuários de drogas injetáveis), com uma média de 20,3%.

Em relação às características clínicas, a pesquisa demonstrou que 88,8% dos casos apresentaram hepatite C crônica e/ou eram portadores

da infecção. A hepatite crônica é assintomática ou oligossintomática na grande maioria dos casos (BRASIL, 2008). De modo geral, as manifestações aparecem apenas em fases adiantadas de acometimento hepático. Na maioria dos portadores de VHC, as primeiras duas décadas após a transmissão caracterizam-se por evolução insidiosa e assintomática (BRASIL, 2015a).

O número expressivo – em torno de 70% - de informação do genótipo do VHC ignorada nas fichas de notificação também foi encontrado em outra pesquisa brasileira (Morais & Oliveira, 2015). Os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial, sobretudo os genótipos 1a e 1b e correspondem a 60% das infecções no mundo, resultado encontrado neste trabalho. Segundo o MS, no Brasil são encontrados os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1 sobre os demais (BRASIL, 2015a). O genótipo 4 apresenta maior prevalência no Norte da África e Oriente Médio, enquanto os genótipos 5 e 6 são comumente encontrados na África do Sul e na Ásia, respectivamente (Morais & Oliveira, 2015).

Embora o teste de genotipagem esteja descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), publicado pelo MS no ano de 2015 como pré-requisito para início do tratamento da infecção, 10,16% dos casos foram classificados como “Não se aplica”. Este dado somado aos considerados ignorados, revela que 80,11% dos pacientes diagnosticados com hepatite C desconhecem ou não tiveram o genótipo viral determinado durante o inquérito epidemiológico. Considerando o período de realização do estudo, esta era uma informação importante para a definição do tempo de tratamento com INF-Peg 2a ou 2b + RBV (48 semanas para genótipo 1 e 24 semanas para genótipo diferente de 1) (BRASIL, 2007) e no caso de INF-Peg 2a ou 2b + RBV+ IP, o protocolo previa acesso apenas para os portadores de genótipo 1 (BRASIL, 2013).

Os resultados de mortalidade encontrados refletem valores nacionais publicados no último Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais (BRASIL, 2016c), cuja diferença entre o número de óbitos por hepatite C segundo gênero é de aproximadamente 50,0% a mais de casos em homens do que entre as mulheres. No período analisado, o coeficiente de mortalidade de Florianópolis foi 6:100.000 habitantes, dado superior ao de outras regiões.

Analisando o coeficiente de mortalidade no Brasil por hepatite C como causa básica, observa-se que as Regiões Sul (1,8 por 100.000 habitantes) e sudeste (1,3) são as que apresentam coeficiente de mortalidade superior à média nacional (1,0). Nos últimos anos, a Região

Sul apresenta tendência de aumento ao passo que a Região Sudeste de queda (BRASIL, 2016c).

A faixa etária na qual ocorreram mais óbitos nos anos pesquisados foi de 50 a 59 anos. Este dado, associado ao fato de que a faixa etária predominante dos casos notificados foi de 40 a 59 anos aponta para a necessidade de investimento em diagnóstico precoce. Como não apresenta sintomas específicos, a hepatite C evolui de forma lenta durante décadas. O diagnóstico tardio vem acompanhado de comprometimento hepático grave, possível progressão para cirrose, descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (Missiha, 2008). Por outro lado, cumpre salientar que por tratar-se de uma doença crônica, a hepatite C é dificilmente apontada como causa principal do óbito, estando este, geralmente, associado a outras comorbidades.

O tratamento mais utilizado no período analisado foi INF-Peg + RBV, uma vez que este protocolo permaneceu vigente por maior período de tempo. O tratamento para hepatite C é disponibilizado à população de maneira gratuita, atendendo a proposta de cuidado integral aos pacientes, contemplada pelo Ministério da Saúde. Entretanto, um baixo número de indivíduos recebeu tratamento no período.

De acordo com Rosa et al. (2010), os sintomas associados à infecção pelo vírus da hepatite C, bem como os eventos adversos decorrentes do tratamento, impactam de maneira importante na qualidade de vida dos pacientes e dos seus familiares devido ao estresse advindo das fases de diagnóstico e tratamento. Faz-se importante a busca dos pacientes não tratados. Identificar as causas da falta de acesso ao sistema de saúde, tanto para acompanhamento clínico quanto terapêutico, auxilia na diminuição das complicações das formas clínicas e no risco de novas infecções. Cumpre salientar, que não foram analisados os tratamentos por demanda judicial uma vez que esses dados não são acessados pelo sistema de medicamentos do componente especializado.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, observou-se que o perfil epidemiológico dos casos notificados no município de Florianópolis acompanha a epidemiologia da doença apresentada no restante do país, exceto pelas variáveis “Escaridade” e “Fonte/mecanismo de infecção”.

A avaliação do perfil epidemiológico permite que se obtenham dados relevantes referentes à população estudada. Entretanto, a pesquisa

evidenciou falta de informações nas fichas de notificação do SINAN, justificados pelo preenchimento insatisfatório das informações por parte dos profissionais de saúde que prestaram atendimento ao paciente, transcreveram os dados ou realizaram o inquérito epidemiológico.

O elevado número de campos classificados como “Ignorado/Branco” demonstra a fragilidade das informações registradas. Faz-se necessário, portanto, a educação continuada dos profissionais de saúde uma vez que todos estão aptos a notificar os casos. A análise epidemiológica somente reflete a real situação de uma população quando dispõe de dados fidedignos. Para tanto, é necessário que a coleta das informações referentes à doença estudada seja representativa e de boa qualidade.

O tratamento do VHC passou por modificações com a introdução de novos agentes antivirais com eficácia e segurança superiores às terapias combinadas (dupla ou tripla). Atualmente, o tratamento é livre de interferon e os medicamentos administrados exclusivamente por via oral. Por outro lado, o custo do tratamento aumentou consideravelmente. Por tratar-se de uma terapia inovadora, o acompanhamento destes pacientes assume importância no sentido da prevenção, identificação, avaliação e monitoramento da ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos. Ainda que administrados segundo indicação e dose correta, e respeitados os critérios de segurança, reações adversas aos inibidores de ação direta deverão ser relatadas em longo prazo. À medida que o tratamento prossegue, estudos de farmacovigilância a partir do uso destes medicamentos deverão ser publicados nos próximos anos, contribuindo para o melhor entendimento do perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos portadores do VHC.

O estudo epidemiológico da hepatite C mostra-se relevante no sentido de direcionar ações no campo da saúde pública, contribuindo para o planejamento e intervenções voltadas ao controle e prevenção deste agravo à saúde desta população, além de medidas pré tratamento e pós tratamento. Considerando a disponibilidade de tratamento, incluir os casos tratados e os respectivos desfechos nas ações de vigilância epidemiológica contribuiria significativamente para a avaliação e gestão das políticas públicas voltadas ao controle da hepatite C.

REFERÊNCIAS

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**, Porto Alegre, v. 58, n. 3, p. 209-12, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 639, de 21 de junho de 2000. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica Tipo C – Interferon + Ribavirina. **Diário Oficial da União**. Brasília: 2000.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral C**. Brasília: MS, 2007.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle de Hepatites Virais. Brasília: MS, 2008.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 20, de 25 de julho de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease telaprevir e boceprevir para tratamento da hepatite crônica C no Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**. Brasília, 2012.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: MS, 2015a.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde, Portaria Nº 29, de 22 de junho de 2015. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, 2015b.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos

envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2016a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Portal sobre aids, infecções sexualmente transmissíveis e hepatites virais. Brasília, 2016b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/coinfeccoes>>. Acesso em: 10 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV). **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Ano V - nº 01. Brasília: MS, 2016c.

MISSIHA, S. B.; OSTROWSKI, M.; HEATHCOTE, E. J. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. **J. Gastroenterol.** Tokyo, v. 134, n. 6, p.1699-1714, maio 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.069>

FERRÃO, S. B. R. L. et al. Prevalência elevada de hepatite C no distrito de Botafogo, cidade de Bebedouro, interior do Estado de São Paulo, Brasil, 2007. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p.460-464, 2009.

FOCACCIA, R. **Tratado de hepatites virais e doenças associadas**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

GENTILE, I et al. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. **Curr. Med. Chem.** Oak Park, v.16, n. 9, p. 1115-1121, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000008473104122012315727483985.pdf>>. Acesso em: 15 de out. 2016.

KUEHLKAMP, V. M.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection in Brazil and associated factors: a review. **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 17, n. 4, p. 455-463, Aug. 2013. Doi:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.023>.

MANDELL, G.; BENNETT, J.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.

MARTINS, T.; MARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** São Paulo, v. 57, n. 1, p. 107-112, 2011.

MELLO, J. C.; MOTTA, T. P.; SANTOS, M. C. Perfil epidemiológico de portadores de hepatite C do núcleo hospitalar epidemiológico do sul do Brasil. **Ens. Ciênc. Ciênc. Biol. Agr. Saúde**. Campo Grande, v. 15, n. 3, p.55-64, 2011.

MENEGON, K. F. S. **Evolução da hepatite C em Santa Catarina entre 2007 a 2011 e o impacto na saúde pública**. 2012. 23 f. Monografia (Especialização) – Curso de Especialização em Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

MORAIS, M. T. M.; OLIVEIRA, T. J. Perfil epidemiológico e sociodemográfico de portadores de hepatite C de um município do sudoeste baiano. **Saúde.com**. Vitória da Conquista, v. 11, n. 2, p.137-146, 2015.

RODRIGUES NETO, J. et al. Prevalência da hepatite viral C em adultos usuários de serviço público de saúde do município de São José dos Pinhais - Paraná. **Rev. Bras. Epidemiol.** São Paulo, v. 15, n. 3, p. 627-638, set. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1415-790x2012000300016>>. Acesso em: 12 out. 2016.

ROSA, J. A. **Tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica: a experiência do pólo de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis do Hospital Nereu Ramos, de 2005 a 2008**. 2009. 136 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

ROSA, J. A. et al. Seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em tratamento da hepatite C crônica. **Rev. Bras Farm.** Rio de Janeiro, v. 91, n. 4, p.162-169, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH);
SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). **Guia de
Recomendações para Tratamento da Hepatite C das Sociedades
Brasileiras de Hepatologia e Infectologia.** São Paulo: SBI;SBH, 2015.

_____; _____. Consenso SBH e SBI sobre tratamento da hepatite C.
Braz J Infect Dis. v. 20, n. 2, Supl. 1, p. 2-7, 2016.

CAPÍTULO III

MANUSCRITO III: COMPARAÇÃO DAS TAXAS DE RESPOSTA AOS TRÊS PROTOCOLOS UTILIZADOS EM FLORIANÓPOLIS PARA TRATAMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE VIRAL CRÔNICA C

No terceiro capítulo é apresentada a comparação das taxas de resposta aos três protocolos utilizados pelos pacientes em Florianópolis (INF-Peg + RBV, INF-Peg + RBV+ IP e AAD. Os dados estão apresentados na forma de artigo a ser submetido na revista *World Journal of Gastroenterology*.

INTRODUÇÃO

O conhecimento da estrutura, ciclo de vida e patogênese do VHC gerou intensa investigação, principalmente, na última década relacionada ao desenvolvimento de novas terapias (POENISCH; BARTENSCHLAGER, 2010). Os protocolos terapêuticos mais antigos consistem em injeções três vezes na semana de interferon-alfa, uma vez na semana para o interferon-alfa peguilado, associados com três a cinco comprimidos de ribavirina. Esses esquemas provocavam fortes efeitos colaterais, como irritabilidade, dores musculares e indisposição,. Os protocolos duravam entre 24 e 72 semanas e, ao fim, apenas cerca 6 a 40% dos indivíduos tratados obtiveram RVS. Muitos repetiam os ciclos, com pequenas alterações, várias vezes ao longo da vida. Parcela dos indivíduos desistia do tratamento e continuava como transmissor em potencial do vírus.

Em passado recente, os inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) associados ao interferon peguilado alfa, prometeram percentuais de 70% de RVS, contudo, os relatos clínicos da gravidade dos eventos adversos acarretaram na sua exclusão do protocolo clínico brasileiro (FERREIRA; PANTAROLO, 2017). Atualmente, sofosbuvir, combinado com medicamentos, como o simeprevir ou daclatasvir, elevaram as chances de RVS para 90%, num tratamento que dura entre três e seis meses e tem menos eventos adversos.

A despeito das alternativas terapêuticas disponíveis nas últimas décadas, uma metanálise em rede comparou a RVS de três diferentes alternativas terapêuticas interferon peguilado alfa (controle), boceprevir

ou sofosbuvir e simeprevir ou sofosbuvir, a partir de estudos de vida real. Nove ensaios clínicos foram incluídos nesta metanálise, que após a análise de sensibilidade, os autores sugerem que, em indivíduos genótipo 1, os regimes com interferon peguilado alfa e com boceprevir e telaprevir não diferem em termos de RVS (DRUYTS et al., 2014). Outra metanálise em rede comparou RVS entre os diferentes antivirais de ação direta e a terapia com interferon peguilado alfa mostrando superioridade nas terapias com AAD (ZHU et al., 2016). No Brasil, até o momento, quatro diferentes protocolos clínicos foram utilizados, porém nenhum estudo publicado apresenta dados de RVS de amostras selecionadas em um mesmo local.

OBJETIVO

Determinar e comparar os percentuais de RVS, obtidos com diferentes esquemas de tratamento da HCC em Florianópolis entre os anos de 2009 e 2016.

METODOLOGIA

No período compreendido entre 2009 e 2016 foram estudados 568 tratamentos fornecidos aos pacientes com HCC, atendidos no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI) do Hospital Nereu Ramos e na Farmácia Escola – PMF/UFSC. Para o estudo foram delineadas três coortes:

- i) Estudo 2009 (retrospectiva observacional) – tratamento com interferon peguilado + ribavirina,
- ii) Estudo 2013 – tratamento com interferon peguilado + ribavirina + inibidores da protease de primeira geração e
- iii) Estudo 2015 – tratamento livre de interferon peguilado com AAD.

A análise descritiva e estatística é baseada em dados provenientes dos prontuários de atendimento no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI) do Hospital Nereu Ramos. Os dados das coortes são oriundos de ferramentas propostas pelo Grupo de Pesquisa Política e Serviços Farmacêuticos (GPPSF) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), que desde o ano de 2007 trabalha em cooperação com esse serviço de saúde.

População:

Pacientes que atenderam o seguinte critério de inclusão: ter realizado terapia dupla para hepatite viral crônica C, com os medicamentos interferon peguilado alfa 2a ou 2b mais ribavirina, iniciados em 2009, no PAMMI/ HNR

Pacientes que atenderam o seguinte critério de inclusão: ter realizado terapia tripla para hepatite viral crônica C, com os medicamentos telaprevir ou boceprevir, durante o período de 2012 a 2015, no PAMMI/ HNR.

Pacientes que atenderam o seguinte critério de inclusão: ter realizado terapia livre de interferon para hepatite viral crônica C, com os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir associados a ribavirina ou não, iniciados em 2015, na Farmácia Escola – PMF/UFSC.

Um mesmo paciente pode ter recebido mais de um tratamento e participado em mais de uma coorte, por isto os resultados são referidos aos tratamentos e não aos pacientes.

Coleta, construção de banco de dados e análise:

As informações foram coletadas dos prontuários com o auxílio de uma Ficha Farmacoterapêutica (APÊNDICES A e B), previamente elaborada e adaptada conforme as recomendações do PCDT. Posteriormente, foi realizada uma segunda coleta, de caráter confirmatório dos dados, excluindo-se dúvidas e erros ocorridos no primeiro momento. No caso do Estudo de 2015, foram utilizados os dados de registros feitos na ficha farmacoterapêutica, utilizada durante os atendimentos na Farmácia Escola PMF/UFSC (APÊNDICE C). Os pacientes que não possuíam em prontuário informações sobre o desfecho final da terapia (recidiva e RVS), fez-se contato telefônico para coleta destas informações.

Em seguida, os dados obtidos foram digitados e atualizados regularmente, em um banco de dados construído em planilha do *software* Excel®, para cada uma dos estudos (2009, 2013 e 2015). A análise preliminar incluiu a verificação de erros de amplitude e avaliação da consistência das variáveis. O quadro 1 representa a operacionalização das variáveis.

A análise inicial consistiu da verificação de frequências das variáveis independentes e do desfecho. As razões de risco (RR) brutas e ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados por regressão de Poisson com ajuste robusto da variância. Para a análise multivariada, elaborou-se um modelo conceitual de análise (quadro 2), ajustando-se o efeito de cada variável

para aquelas do mesmo nível ou de níveis superiores. Adotou-se um valor p de 0,20 para entrada das variáveis no modelo ajustado de análise com o objetivo de controlar possíveis fatores de confusão. Foi utilizado o nível de significância de 95%. Para as variáveis idade e carga viral foram realizados os testes de hipótese para diferença entre médias de população para dados não pareados. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o Stata, versão 14.0 (Stata Corp. College Station, Estados Unidos).

Os estudos apresentadas neste trabalho foram aprovadas pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 27185514.3.1001.0121) e 167/2008 (ANEXO A).

Quadro 1: Variáveis do estudo.

Dimensão	Variável	Categoria	Escala de Medida
Epidemiológica	Idade	≥ 40 < 40	Ordinal
Epidemiológica	Gênero	Feminino Masculino	Nominal
Epidemiológica	Cor da pele	Branca Não Branca	Nominal
Epidemiológica	Uso álcool	Sim Não	Nominal
Clínica	Fibrose	Não severa (F0-F2) Severa (F3) / Cirrose (F4)	Ordinal
Clínica	Cirrose	Sim Não	Nominal
Viroológica	Genótipo	Genótipo 1 Genótipo ≠1	Nominal
Viroológica	Carga Viral	>400 mil UI/mL < 400 mil UI/mL	Ordinal
Tratamento	Esquema terapêutico	Peg-IFN 2 a ou 2 b + RBV BOC + Peg -IFN+ RBV TVR + Peg-IFN + RBV SOF + DAC + RBV SOF + SIM SOF + DAC SOF +RBV	Nominal
Tratamento	RVS	RVS Ausência de RVS	Nominal
Tratamento	Retratamento	Sim Não	Nominal

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 2: Modelo conceitual de análise multivariada.

Nível	Variáveis
Primeiro	Idade, cor da pele, fibrose, cirrose e sexo*
Segundo	Genótipo e carga viral*
Terceiro	Uso prévio de álcool e co-infecção com HIV*
Quarto	Retratamento e esquema terapêutico*

* Variáveis de desfecho

Fonte: Elaborado pelo autor.

RESULTADOS

Dentre os 570 tratamentos, em 12 não foi possível acessar resultados de RVS. Logo a amostra para análise univariada e multivariada foi de 556 tratamentos. O perfil geral dos pacientes que constituíram as populações das coortes é muito diversificado (Tabela 1).

Tabela 1: Características analisadas de cada grupo de tratamento (análise descritiva e de frequência).

Características	Estudo (2009) (N=188)	Estudo (2013) (N=209)	Estudo (2015) (N=173)
Faixa etária			
≥ 40 anos	159 (84,6%)	199 (95,2%)	170 (98,2%)
< 40 anos	29 (15,4%)	10 (4,8%)	3 (1,8%)
Sexo			
Homens	132 (70,2%)	159 (76,1%)	115 (66,9%)
Mulheres	56 (29,8%)	50 (23,9)	57 (33,1%)
Cor da Pele			
Branca	174 (92,6%)	163 (94,8%)	136 (78,6%)
Não Branca	14 (7,4%)	11 (5,2%)	27 (21,4%)
Uso prévio de álcool	47 (25%)		43 (24,9%)
Coinfecção VHC-VHB	4 (2,1%)	3 (1,4%)	2 (1,1%)
Coinfecção VHC-HIV	51 (27,1%)	19 (9,1%)	20 (11,6%)
Fibrose (escala Metavir)			
0-2	93 (49,5%)	77 (38,9%)	63 (36,4%)
3-4	95 (50,5%)	121 (61,2%)	110 (63,6%)
Cirrose	95 (50,5%)	134 (64%)	66 (38,5%)
Genótipo 1	109 (58%)	209 (100%)	105 (60,7%)
Não 1	79 (42%)		67 (39,3%)

Continua...

Características	Estudo (2009) (N=188)	Estudo (2013) (N=209)	Estudo (2015) (N=173)
Conclusão			
Carga Viral			
≥ 400000 UI ml	106 (56,3%)	159 (76,1%)	107 (70%)
< 400000 UI ml	82 (43,7%)	50 (23,9%)	50 (30%)
Esquema terapêutico			
IFN-Peg 2a + RBV	141 (75%)		
IFN-Peg 2b + RBV	47 (25%)		
TVR + IFN-Peg + RBV		132 (63,1%)	
BOC + IFN-Peg + RBV		67(36,8%)	
SOF+DAC+RBV			96 (55,5%)
SIME+SOF			18 (10,4%)
SOF+DAC			50 (28,9%)
SOF+SIME+RBV			4 (2,3%)
SOF+RBV			5 (2,9%)
Retratamento	34 (18%)	46 (39,7%)	92 (53,2%)
RVS	49 (26%)	126 (63,9%)	161 (93%)

Cerca de 60% da amostra foi constituída por homens, dado que é corroborado com estudo que determinou a taxa de incidência nos homens (8.0 casos novos / 100.000 habitantes) em relação às mulheres (5.5 novos casos / 100.000 habitantes) no Brasil.

Os dados das características de base no pré-tratamento são apresentados na Tabela 2. As características dos participantes dos três estudos distribuídos entre os grupos de RVS e não RVS, diferiram significativamente no grau de fibrose, presença de cirrose e retratamento no grupo dos tratados com os IP (estudo 2013); no tipo de genótipo viral, carga viral e retratamento no grupo dos tratados com a terapia dupla (estudo 2009). Para o estudo de 2015, houve diferença estatisticamente significativa apenas na variável do tipo de esquema terapêutico utilizado.

Tabela 2: Associação entre as características dos pacientes com RVS e sem RVS.

Características	Estudo 2009			Estudo 2013			Estudo 2015		
	RVS	Não RVS	p valor	RVS	Não RVS	p valor	RVS	Não RVS	p valor
Faixa etária									
≥ 40 anos	10	19	0,390	120	68	0,411	158	12	0,805
< 40 anos	39	120		6	3		3	0	

Continua...

Características	Estudo 2009			Estudo 2013			Estudo 2015		
	RVS	Não RVS	p valor	RVS	Não RVS	p valor	RVS	Não RVS	p valor
Conclusão									
Sexo									
Homens	31	101	0,216	95	57	0,433	104	11	0,058
Mulheres	18	38		31	14		56	1	
Cor da Pele									
Branca	46	128	0,681	121	68	0,930	126	10	0,679
Não Branca	3	11		5	3		35	2	
Uso prévio de Álcool									
Sim	3	34	0,774				42	1	0,170
Não	36	105					119	11	
VHC-VHB									
Sim	0	4	0,295	3	0	0,259	2	0	0,866
Não	49	135		123	71		159	12	
VHC-HIV									
Sim	11	40	0,392	9	8	0,322	19	1	0,717
Não	38	99		117	63		142	11	
Fibrose									
Escore 0-2	23	70	0,680	65	49	0,013	60	3	0,394
Escore 3-4	26	69		54	18		101	9	
Cirrose									
Sim	26	60	0,680	72	54	0,010	59	7	0,136
Não	23	70		53	17		102	5	
Genótipo									
1	22	87	0,031				100	5	0,162
Não 1	27	52					61	7	
Carga Viral									
> 400000 UI/ml	28	54	0,033	92	58	0,170	47	3	0,842
< 400000 UI/ml	21	85		34	13		109	8	
Esquema terapêutico									
IFN-Peg 2a + RBV	36	105	0,774						
IFN-Peg 2b + RBV	13	34							
TVR + IFN-Peg + RBV				83	43	0,456			
BOC + IFN-Peg + RBV				43	28				
SOF+DAC+RBV							93	3	0,048
SIM+SOF							17	1	
SOF+DAC							44	6	
SOF+SIM+RBV							3	1	
SOF+RBV							4	1	
Retratamento									
Sim	18	16	0,000	43	35	0,037	86	6	0,819
Não	31	123		81	36		75	6	

*p<0,05.

ª Qui-quadrado

Fonte: Elaborado pelo autor.

As tabelas 3, 4 e 5 apresentam os resultados das análises brutas e ajustadas, conforme modelo hierárquico proposto no estudo (Quadro 9) para cada um dos grupos estudados.

Tabela 3: Análise bruta e ajustada para o estudo de 2009 (N=188).

Características	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	RR ^a	IC	P	RR ^{ab} (IC95%)	IC	P
Primeiro nível						
> 40 anos	0,77	0,43-1,37	0,24			
Homem	0,73	0,44-1,19	0,21			
Cor da pele	1,23	0,43-3,47	0,69			
Escore de fibrose 3-4	1,00	0,81-1,24	0,96			
Cirroose	1,10	0,68-1,79	0,68			
Segundo nível						
Genótipo 1	0,59	0,36-0,96	0,03	0,60	0,37-0,94	0,02
Carga Viral						
>400000 UI ml**	0,58	0,35-0,94	0,03	0,56	0,35-0,91	0,02
Terceiro nível						
Uso prévio de álcool	1,08	0,63-1,86	0,77			
VHC-HIV	0,77	0,43-1,40	0,40			
Quarto nível						
Esquema terapêutico						
Retratamento	2,63	1,47-4,70	0,00	2,85	1,85-4,37	0,00
IFN-Peg 2a + RBV	0,92	0,54-1,59	0,77			
TVR + IFN-Peg + RBV						
SOF+DAC+RBV						

^a Risco relativo com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta.

^b Risco relativo ajustado com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta.

**Modelo ajustado para as variáveis do segundo nível.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A distribuição do desfecho é apresentada de acordo com variáveis demográficas e fibrose. Na análise bruta (segundo nível), para a coorte INF-Peg+RBV as variáveis genótipo, carga viral e retratamento mostraram-se associadas (valor $p < 0,20$) ao desfecho. Ao se ajustar estas variáveis verificou-se que o RR do grupo carga viral observou-se que os pacientes com carga viral <400.000 possuíam 44% mais chance (IC95%: 0,36-0,96) de atingir a RVS. O mesmo se aplicou para os

pacientes genótipo 1, onde os portadores de genótipo 1 também possuíam 40% mais chance de alcançar a RVS (IC95%: 0,36-0,95). Sobre a variável retratamento, observamos que os pacientes que nunca realizaram tratamentos anteriores possuíam 2,85 mais chance de alcançar a RVS, quando comparados aos que já tinham sido tratados anteriormente. O tipo de peg interferon utilizado não se mostrou estar associado com melhora da RVS.

Para os pacientes do estudo de 2013 às variáveis que tiveram o $p < 0,2$ e foram selecionadas para a análise ajustada foram Fibrose, Cirrose, Carga Viral e Retratamento. Quando ajustadas para RVS apenas a variável Retratamento apresentou ser um fator de risco. Os pacientes virgens de tratamento possuíam 22% mais chance de alcançar a RVS (RR 0,61 - 0,99). O tipo de IP utilizado (TVR ou BOC) não apresentou ser um fator que influencie na RVS.

Tabela 4: Análise bruta e ajustada para estudo de 2013 (N=197).

Características	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	RR ^a	IC	P	RR ^{ab}	IC (95%)	P
Primeiro nível						
> 40 anos	0,84	0,60-1,19	0,33			
Cor da pele	1,02	0,59-1,77	0,93			
Escore de fibrose 3-4	0,86	0,29-2,67	0,03	1,16	0,33-3,99	0,80
Cirrose	0,75	0,61-0,92	0,06	0,65	0,19-2,23	0,45
Sexo*						
Homem	0,9	0,71-1,14	0,41			
Segundo nível						
Genótipo 1						
Carga Viral						
>400000 UI ml	0,84	0,68-1,05	0,13			
Terceiro nível						
Uso prévio de álcool						
VHC-HIV	0,81	0,51-1,29	0,38			
Quarto nível						
Esquema terapêutico						
Retratamento	0,79	0,62-0,99	0,04	0,78	0,61-0,99	0,04
IFN-Peg 2a + RBV						
TVR + IFN-Peg + RBV	0,92	0,73-1,15	0,46	0,87	0,67-1,10	0,27
SOF+DAC+RBV						

^a Risco relativo com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta. ^b Risco relativo ajustado com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta. ** Modelo ajustado para as variáveis do primeiro nível.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os pacientes do estudo de 2015 as variáveis que apresentaram $p < 0,2$ na análise bruta foram Idade, Sexo e Esquema terapêutico. Na análise ajustada concluímos que pacientes homens possuíam 1,02 mais chance de alcançar a RVS (RR 0,86 - 0,98) mais chance de cura que mulheres. Quanto ao esquema terapêutico utilizado, os pacientes tratados com SOF + DAC tiveram 11% (RR 0,8 - 1) mais chance de alcançar a RVS, quando comparados aos demais tratamentos do grupo.

Tabela 5: Análise bruta e ajustada para o estudo de 2015 (N=173).

Características	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	RR	IC	P	RR	IC	P
Primeiro nível						
> 40 anos	0,92	0,89-0,97	0,00	0,91	0,80-1,02	0,12
Cor da pele	1,02	0,93-1,02	0,65			
Escore de fibrose 3-4	0,98	0,95-1,02	0,49			
Cirrose	0,94	0,85-1,03	0,17			
Homem**	0,92	0,86-0,99	0,02	1,02	0,86-0,98	0,01
Segundo nível						
Genótipo 1	0,94	0,86-1,03	0,20			
Carga Viral						
< 400000 UI ml	0,99	0,91-1,08	0,83			
Terceiro nível						
Uso prévio de álcool	1,07	0,99-1,14	1,82			
VHC-HIV	1,02	0,92-1,14	0,67			
Quarto nível						
Esquema terapêutico						
Retratamento	1,01	0,93-1,09	0,82			
IFN-Peg 2a + RBV						
SOF+DAC +RBV	1			1		
SOF+DAC**	0,90	0,81-1,01	0,08	0,89	0,8-1	0,06

^a Risco relativo com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta.

^b Risco relativo ajustado com intervalo de confiança de 95%, calculado por Regressão de Poisson com variância robusta.

** Modelo ajustado para as variáveis do primeiro e terceiro nível.

Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Nos estudos 2008 e 2013, cerca de 70% dos indivíduos possuíam idade superior a 40 anos. No estudo 2015, a quase totalidade (98%) tem idade superior a 40 anos. Considerando o intervalo de tempo entre as coortes, observa-se que a faixa etária prevalente permanece inalterada. Outros estudos brasileiros encontram médias de idade da população dos tratados com protocolos idênticos ou semelhante (ALVES et al., 2003; GONÇALVES et al., 2012; ALMEIDA et al., 2015).

Em relação à co-infecção VHB-VHC, o número de coinfectados com VHB é pequeno (9), embora o VHB e o VHC compartilhem vias de transmissão comuns, a co-infecção pode ser esperada (MITRE; MENDONÇA, 2007). Estudos em outros países mostram percentuais variados, por exemplo, na China e Itália a co-infecção pode atingir 14% dos casos (CACCAMO; SAFFIOTI; RAIMONDO, 2014), seguido de Taiwan onde 12% dos pacientes anti-VHC positivos apresentaram níveis detectáveis de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) em seu soro (LIU et al., 2012).

Em relação à coinfecção com o HIV, a mesma foi observada em 16% da população analisada. Este dado mostra diferenças regionais. Quando comparado a um estudo transversal de prevalência de co-infecção HIV-VHC no Centro-oeste do país a prevalência foi de 6,9% (IC 95%: 5,2 a 8,6) (FREITAS et al., 2014). Contudo, estudo conduzido por Wolff et al. (2010) em Porto Alegre descreveu 16,1% de co-infecção HIV-VHC. O maior número de co-infetados foi observado na coorte que obteve a mais baixa taxa de RVS entre as três. O dado não apresentou associação estatística, contudo, no estudo de Hua et al. (2013) que avaliou 279 pacientes co-infetados, a co-infecção por VHC-HIV foi associada a falha virológica com razão de risco 1,43 (IC 95% 1.07-1.91).

Nos estudos de 2008 e 2013, observou-se que 60% da população possui escores de fibrose avançado e/ou compatível com cirrose. Este dado é semelhante a dois estudos brasileiros, um multicêntrico que avaliou 715 pacientes tratados com IP+ IFN-Peg+RBV, no qual 59% dos pacientes eram cirróticos e outro conduzido por Azevedo, F. K. S. F.; Azevedo, C. C. S. F. e Souto (2012) em pacientes que utilizaram INF-Peg+RBV, com 49% de cirróticos. Na coorte C, a presença de cirrose não ultrapassa 40%. Essa variabilidade de taxa de cirrose demonstra a necessidade de estudos de prevalência. O menor percentual de cirróticos no grupo AAD pode estar relacionado ao fato do PCDT vigente recomendar tratamento para pacientes com escore F2 de Metavir

há mais de três anos (BRASIL, 2017).

O genótipo 1 é predominante nas três séries analisadas, informação de acordo com os dados do Boletim de Hepatites Virais do Ministério da Saúde (2017). Dados de carga viral mostram que nas três coortes mais de 50% dos pacientes possui carga superior 400.000 UI/ml, informação semelhante a outros estudos brasileiros em que a maioria da amostra se incluí no grupo acima do ponto de corte para análise da variável (CALLEFI et al., 2017; GRANDI et al., 2013).

Na análise do ponto de vista cronológico, observa-se que existe aumento de pacientes experimentados a cada novo protocolo. Quando comparados com estudos semelhantes o número de pacientes retratados neste estudo é semelhante aos outros nacionais com taxas de 31% em grupo de pacientes tratados com INF-Peg+RBV (AZEVEDO, F. K. S. F.; AZEVEDO, C. C. S. F.; SOUTO, 2012) e 51% em tratados com IP+Peg+RBV (BORBA et al., 2017).

Dentre os 568 tratamentos estudados, 336 resultaram em RVS, sendo a taxa de incidência 41% (IC95% 55– 63) por intenção de tratar

Nos tratamentos com IFN-Peg + RBV esta resposta foi de 26% (IC 95% 19,7-32,4) (49/188). Esta taxa é semelhante à outro estudo brasileiro realizado com 201 pacientes que obteve taxa de 32,9% (AZEVEDO, F. K. S. F.; AZEVEDO, C. C. S. F.; SOUTO, 2012), porém diferente de estudo conduzido na Estônia com 121 pacientes e desenho semelhante que obteve 60% de RVS, entretanto, 88,4% dos pacientes incluídos possuíam escores de fibrose entre F0 e F2. Na coorte de estudo e no estudo brasileiro esse percentual foi de 50% (BRJALIN et al., 2012).

Nos tratamentos com IP+ IFN-Peg + RBV foi observada RVS de 63% (IC 95% 26,2-89,7) dos (136/197). Esta taxa é inferior a um estudo brasileiro com características de pré-tratamento muito semelhantes, que incluiu 117 pacientes e observou RVS em 79,5% dos pacientes (BORBA et al., 2017). Outro estudo nacional que analisou 715 pacientes com características semelhantes observou RVS em 56% dos pacientes (CALLEFI et al., 2017).

No estudo de 2015, o percentual de RVS foi de 93% (IC 95% 89,2-96,9) (161/173). Este resultado foi semelhante a outro estudo de vida real, com população semelhante que utilizaram mesmos esquemas, porém com número menor de pacientes incluídos como o estudo de Yang et al. (2017), que obteve 95% de taxa de RVS em um grupo de 35 pacientes tratados com dois esquemas iguais aos incluídos neste estudo DAC+SOF+RBV e SIME+SOF+RBV. Trabalho de Welzel et al. (2016) avaliou 485 pacientes, tratados com DAC+SOF com ou sem RBV, com

características demográficas e presença de cirrose semelhantes a coorte de estudo, relatou RVS de 91%.

Nesta análise, a carga viral inferior a 400.000 UI/mL foi considerada como fator associado à RVS, quando associada aos demais fatores da análise multivariada, os pacientes com carga viral inferior tiveram risco 20% maior de atingir a RVS. Este dado está de acordo com estudo de Yamada et al. (2008), que observou níveis mais baixos de RNA do VHC em pacientes sob vigência de tratamento com IFN-Peg + RBV (OR 1.003; 95% CI 1.006, 1.001; $p = 0,006$) aumentava significativamente a probabilidade de se obter 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. Os autores concluíram, ainda, que, os pacientes tratados com terapia dupla, com níveis de VHC/RNA maior que 400.000 UI/MI, tiveram 46% de RVS, enquanto que os com carga viral inferior tiveram RVS de 70% (ZEUZEM et al., 2006). Observou-se que um aumento de pacientes experimentados, principalmente na coorte AAD, fato este associado com a possibilidade de retratamento contemplada nos PCDT para pacientes que falharam na resposta em tratamentos anteriores, estudos como REALIZE, de fase III, previa taxas de até 35% de ausência de resposta para tratamento com IP+ IFN-Peg + RBV (ZEUZEM et al., 2011). Em relação aos pacientes tratados com IFN + RBV, os estudos de fase III, previam taxas de ausência de resposta de 50% (POYNARD et al., 1998, sendo esta parcela dos pacientes candidatos ao retratamento com AAD e IFN-Peg + RBV, respectivamente. Diante destas taxas justifica-se o número de pacientes experimentados nas coortes analisadas.

Quando analisados os três estudos, o perfil do estadiamento de fibrose e de cirróticos (%), lembra o estudo PROPHEYSYS, uma coorte de vida real que incluiu 1604 pacientes, monoinfectados, virgens de tratamento e que receberam IFN-Peg + RBV, onde a presença da fibrose avançada/cirrose era de 28,5% (MARCELLIN et al., 2012). Enquanto que no estudo de Manns et al. (2001), fase III, a prevalência era de 5-7% para grupos tratados com IFN-Peg + RBV. Com o avançar de controvérsias comparativas entre a população tratada e os estudos de fase III, o tema cirrose ocupou espaço na condução de novas pesquisas, o estudo conduzido por Saxena et al. (2014), levantou a hipótese de que os riscos e benefícios de tratar pacientes cirróticos, levemente descompensados, com IP+ IFN-Peg + RBV, eram desconhecidos. Com isso, os autores conduziram uma coorte com 160 pacientes e a taxa de RVS foi menor nos pacientes com escores piores de cirrose. Em relação

aos AAD, o estudo OPTIMIST -2 chama atenção por incluir 82% de pacientes cirróticos portadores de genótipo 1 e as taxas de resposta para utilização de AAD foram de 88% para virgens de tratamento e 78% para pacientes experimentados, diferenciando dos estudos de fase III (LAWITZ et al., 2016), do início da terapia em que a quantidade de cirróticos incluídos era pequena.

CONCLUSÃO

As taxas de RVS aumentaram entre os três estudos analisados. Essa variação pode ser associada com a evolução dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento da HCC ao longo dos últimos 17 anos, com a incorporação de tecnologias superiores e seguras. O número de pacientes tratados em Florianópolis parece não variar com cada tipo de tratamento muito embora os protocolos ao longo do tempo contemplem grupos de pacientes que não eram incluídos nos primeiros. Avaliar as características do pré-tratamento das populações de coortes “do mundo real” com os ensaios de fase III, pode ser útil na criação de estratégias capazes de melhorar as taxas de RVS. Identificou-se que a RVS esteve positiva e independentemente associada à carga viral no estudo de 2009 e o sexo no estudo de 2015. Análises retrospectivas de coortes nacionais e internacionais mostraram taxas de RVS no contexto de vida real menor do que aquelas encontradas em estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Paulo R L et al. TRIPLE THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C: initial series in a public health program in the South of Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.14-17, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032015000100004>

ALVES, Alexandro Vaesken et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.227-232, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032003000400006>

AZEVEDO, Francisco Kennedy Scofoni Faleiros de; AZEVEDO, Cassius Clay Scofoni Faleiros de; SOUTO, Francisco José Dutra. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 107, n. 2, p.217-223, mar. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762012000200011>

BORBA, Helena et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. **Therapeutics And Clinical Risk Management**, [s.l.], v. 13, p.59-64, jan. 2017. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s124663>

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação de 9 de março de 2017. Brasília – DF, 2017.

BRJALIN, Vadim et al. Efficacy of peginterferon alpha-2A and ribavirin combination therapy in treatment-naïve Estonian patients with chronic hepatitis C. **Central European Journal Of Public Health**. Praha, p. 150-155. fev. 2012.

CACCAMO, Gaia. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 20, n. 40, p.14559-14567, 2014. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14559>

CALLEFI, L. A. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. **Clinics**, [s.l.], v. 72, n. 6, p.378-385, 3 jun. 2017. Fundacao Faculdade de Medicina. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017\(06\)08](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017(06)08)

DRUYTS, E. et al. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon–ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. **Qjm**, [s.l.], v. 108, n. 4, p.299-306, 19 set. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu202>

FERREIRA, Vinicius Lins; PANTAROLO, Roberto. CONTEXTUALIZAÇÃO E AVANÇOS NO TRATAMENTO DA HEPATITE C: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Visão Acadêmica**.

Curitiba, p. 78-96. mar. 2017.

FREITAS, Solange Zacalusni et al. HIV AND HCV COINFECTION: PREVALENCE, ASSOCIATED FACTORS AND GENOTYPE CHARACTERIZATION IN THE MIDWEST REGION OF BRAZIL. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 56, n. 6, p.517-524, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652014000600011>

GONÇALVES, Candice Beatriz Treter et al. Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a brazilian sample. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 49, n. 2, p.150-156, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032012000200010>

GRANDI, Tarciana et al. Response to treatment in Brazilian patients with chronic hepatitis C is associated with a single-nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 108, n. 1, p.48-53, fev. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762013000100008>

HANUS, Juliét Silveira et al. Incidence of hepatitis C in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 48, n. 6, p.665-673, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2015>

LAWITZ, Eric et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). **Hepatology**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.360-369, 19 fev. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28422>

LIU, Jun-ying et al. The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a meta-analysis. **Virology Journal**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.186-194, 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-9-186>

MARCELLIN, Patrick et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. **Hepatology**, [s.l.], v. 56, n. 6, p.2039-2050, 8 ago. 2012. Wiley-Blackwell.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.25892>

MITRE, Heloísa Pedrosa; MENDONÇA, João Silva de. Co-infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 11, p.33-35, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702007000700011>.

POENISCH, Marion; BARTENSCHLAGER, Ralf. New Insights into Structure and Replication of the Hepatitis C Virus and Clinical Implications. **Seminars In Liver Disease**, [s.l.], v. 30, n. 04, p.333-347, 19 out. 2010. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1267535>

POYNARD, Thierry et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. **The Lancet**, [s.i], v. 352, n. 9138, p.1426-1432, out. 1998.

SAXENA, V. et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 39, n. 10, p.1213-1224, 24 mar. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12718>

WELZEL, Tania M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. **Gut**, [s.l.], v. 65, n. 11, p.1861-1870, 7 set. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312444>

WOLFF, Fernando H. et al. Co-Infection by Hepatitis C Virus in HIV-Infected Patients in Southern Brazil: Genotype Distribution and Clinical Correlates. **Plos One**, [s.l.], v. 5, n. 5, p.1-6, 5 maio 2010. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010494>

YAMADA, Gotardo et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. **Clinical Drug Investigation**. [s.i], p. 9-16. jan. 2008.

YANG, Sendra et al. Outcomes of Pharmacy-Led Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Utilization Management at a Veterans Affairs Medical Center. **Journal Of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [s.l.], v.

23, n. 3, p.364-369, mar. 2017. Academy of Managed Care Pharmacy.
<http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3.364>

ZEUZEM, Stefan et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 44, n. 1, p.97-103, jan. 2006. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.003>

ZEUZEM, Stefan et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 25, p.2417-2428, 23 jun. 2011. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1013086>

ZHU, Gui-qi et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Medicine**, [s.l.], v. 95, n. 9, p.1-10, mar. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003004>

CAPÍTULO IV

MANUSCRITO IV: ESTUDO COMPARATIVO DOS RESULTADOS DE RVS OBTIDOS COM O TRATAMENTO PARA HCC EM FLORIANÓPOLIS ENTRE OS ANOS DE 2009 E 2016 COM ENSAIOS CLÍNICOS

O quarto manuscrito apresenta uma comparação das populações incluídas nos ensaios clínicos com a população tratada na cidade de Florianópolis. Estes dados foram organizados na forma de artigo para submissão na revista *Advances Therapeutics in Gastroenterology*.

INTRODUÇÃO

Diversos ensaios clínicos demonstraram que, na HCC há benefícios quando diferentes tratamentos resultam em RVS. Os ensaios clínicos constituem ferramentas de classe I (nível de evidência IA) para construção de diretrizes nacionais e internacionais (DREYER et al., 2010). As diretrizes clínicas baseadas em evidências são construídas com suporte de revisão sistemática na literatura científica e na avaliação dos benefícios e danos de diferentes opções na atenção à saúde. O Sistema Único de Saúde, denominou as diretrizes clínicas baseadas em evidências, como Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (BRASIL, 2016). No caso da HCC, as diretrizes de muitas instituições² muitas vezes não são claras ou não são consensuais em relação ao estágio de fibrose, comorbidades, idade entre outras características dos indivíduos candidatos ao tratamento (HALOTA et al., 2017; VESPASIANI-GENTILUCCI, 2015). As combinações de terapia com interferon peguilado alfa e ribavirina, interferon peguilado alfa, ribavirina e boceprevir ou telaprevir ou associação dos antivirais de ação rápida, quando olhadas sob o prisma de ensaios clínicos, mostraram taxas de RVS sempre maiores, quando comparadas com estudos brasileiros de vida real (CASTRO et al., 2015; ALMEIDA et al., 2015; BRANDAO et al., 2006).

Para que a pesquisa clínica seja aplicável, os ensaios devem incluir participantes que refletem pacientes do mundo real. Quando existem diferenças sistemáticas entre as populações estudadas e os

² Instituições são aqui entendidas como sociedades profissionais, sistemas de saúde ou serviços de saúde.

pacientes tratados no mundo real, a generalização é diminuída e as conclusões dos ensaios correm o risco de serem mal aplicadas, o que pode causar danos ao paciente e prejuízos para o sistema de saúde (MURTHY; KRUMHOLZ; GROSS, 2004). Durante ensaios clínicos de pré-aprovação para qualquer nova intervenção, o foco principal da investigação é se a intervenção proporciona um benefício mensurável (RID; WENDLER, 2010). Portanto, as intervenções são geralmente estudadas sob condições bem controladas, onde os efeitos são mais facilmente detectados. Os critérios de elegibilidade restritiva têm aumentado nos ensaios, produzindo coortes mais jovens e saudáveis com diferentes características da doença.

Já os estudos de vida real são aqueles em que os dados descrevem o que realmente acontece na prática diária de cuidados de saúde. Isso pode incluir dados de fontes secundárias existentes (por exemplo, bancos de dados) e a coleta de novos dados, tanto retrospectivamente como prospectivamente (PENBERTHY et al., 2012; BRINTNALL-KARABELAS et al., 2011). Os estudos de vida real incluem dados de resultados (clínicos e relatados pelo paciente), uso de recursos (do sistema e do paciente), itinerário terapêutico, modelos de serviços e preferência ou experiência do paciente (ABPI, 2011).

Em geral, os estudos observacionais ou de vida real são mais utilizados para avaliar a aplicabilidade do mundo real das evidências derivadas, principalmente, por meio de ensaios clínicos randomizados. Servem para estudar pacientes e condições não tipicamente incluídas ou estudadas em ensaios randomizados e para entender melhor as práticas de tratamento e como os pacientes são avaliados para projetar um ensaio clínico apropriado. Além disso, fornecem informações que podem ser derivadas apenas por meio de estudos maiores ou acompanhamento de longo prazo (DREYER et al., 2010). O quadro 1 descreve as principais características, de forma comparativa dos ensaios clínicos e dos estudos de vida real.

Quadro 1: Principais diferenças entre os ensaios clínicos e os estudos de vida real.

Característica	Ensaio Clínico	Estudo de vida real
Tipo de teste	Experimental	Observacional
Objetivo	Eficácia e segurança	Efetividade
População	Restrita	Não Restrita
Monitorização	Intensa	Não é necessária
Aleatorização e cegamento	Sim	Não
Custo	Altos	Baixos

Fonte: Adaptado de ABPI (2011, p.7).

OBJETIVO

Comparar os resultados de RVS e fatores preditores dos pacientes portadores de HCC tratados em Florianópolis/SC entre os anos de 2009 e 2016 com ensaios clínicos que embasaram a incorporação pelo SUS de cada protocolo de tratamento.

METODOLOGIA

Dados de vida real

No período compreendido entre 2009 e 2016 foram estudados 568 tratamentos fornecidos aos pacientes com HCC, atendidos no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI) do Hospital Nereu Ramos e na Farmácia Escola – PMF/UFSC. Para compor esse estudo foram delineados três grupos acompanhados, denominados:

- i) Estudo vida real 2009 (retrospectiva observacional) – tratamento com interferon peguilado + ribavirina;
- ii) Estudo vida real 2013 – tratamento com interferon peguilado + ribavirina + inibidores da protease de primeira geração e;
- iii) Estudo vida real 2015 – tratamento livre de interferon peguilado com AAD.

A análise descritiva e estatística é baseada em dados provenientes dos prontuários de atendimento no Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI) do Hospital Nereu Ramos. Os dados dos estudos são oriundos de ferramentas propostas pelo Grupo de Pesquisa Política e Serviços Farmacêuticos (GPPSF) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), que desde o ano de 2007 trabalha em cooperação com esse serviço de saúde.

A população participante dos estudos seguiu os seguintes critérios de inclusão:

- a) Estudo 2009: ter realizado terapia dupla para hepatite viral crônica C, com os medicamentos interferon peguilado alfa 2a ou 2b mais ribavirina, iniciados em 2009, no PAMMI/ HNR;
- b) Estudo 2013: ter realizado terapia tripla para hepatite viral crônica C, com os medicamentos telaprevir ou boceprevir, durante o período de 2012 a 2015, no PAMMI/ HNR;
- c) Estudo 2015: realizado terapia livre de interferon para hepatite

viral crônica C, com os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir associados a ribavirina ou não, iniciados em 2015, na Farmácia Escola – PMF/UFSC.

Um mesmo paciente pode ter recebido mais de um tratamento e participado em mais de um tratamento, por isto os resultados são referidos aos tratamentos e não aos pacientes.

Os estudos apresentados neste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE: 27185514.3.1001.0121) e 167/2008 (ANEXO A).

Busca dos protocolos clínicos

Foi realizada nos espaços eletrônicos dos Departamentos de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais e de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde.

Dados de ensaios clínicos citados nos PCDT

Foram catalogados e agrupados os ensaios clínicos citados nos PCDT, em três grupos. Após foi acessada a base www.clinicaltrial.gov, onde são registrados os ensaios clínicos de pacientes humanos conduzidos em todo o mundo por instituições públicas e privadas. Está disponível para profissionais, pesquisadores, alunos da área de saúde e até mesmo para pacientes. O site é mantido por duas das principais instituições de saúde norte americanas: a National Library of Medicine (NLM) e o National Institutes of Health (NIH). Foi utilizada a seguinte estratégia de busca; 1. Para cada um dos autores dos ensaios clínicos foram procurados por *condition/disease (hepatitis C, chronic) AND author* na página de busca da base; 2. Foram utilizados os filtros *Terminated, Age (adults 18-65 years) e with results*.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos somente os ensaios clínicos com resultados disponíveis no Clinical trials e com publicação científica disponível na íntegra.

Extração dos dados

A coleta de dados foi realizada durante os meses de janeiro a março de 2017. Para tanto, o instrumento utilizado foi a ficha adotada pelo próprio pesquisador de forma que as informações científicas, foram divididas em três módulos (segundo os estudos de vida real a serem analisadas), as informações são apresentadas na forma de tabelas. Para cada tabela, as medidas e os braços/grupos foram rotulados com títulos e descrições significativos para permitir a interpretação dos dados. A abstração de dados incluiu informações específicas da HCC e características demográficas de cada ensaio clínico.

Análise dos dados

Foram comparados os pacientes de cada coorte com os inscritos nos ensaios clínicos de fase III utilizados para a aprovação dos protocolos de tratamento para a HCC. Os critérios de inclusão e exclusão foram extraídos dos manuscritos publicados desses ensaios, como forma de determinar o percentual global de pacientes das coortes de vida real que seriam elegíveis para inclusão nos ensaios clínicos. As publicações estavam descritas no relatório e registro constante no ClinicalTrials.govs na seção de resultados. Os dados não encontrados em cada ensaio clínico foram relatados como desconhecidos. Os dados foram digitados em um banco de dados do sistema Excel for Windows, versão 18. A análise dos dados ocorreu de maneira descritiva, por meio do cálculo de intervalo de confiança, frequências absolutas e relativas, sendo os mesmos apresentados em forma de tabelas e discutidos conforme literatura pertinente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos na íntegra 13 ensaios clínicos públicos sobre terapia para pacientes com HCC, os quais estão dispostos no quadro 2.

Quadro 2: Comparativo da população e critérios inclusão nos estudos clínicos.

Protocolo de tratamento	Estudo clínico de comparação	Nº pacientes (estudo clínico)	Nº pacientes que seriam incluídos no estudo clínico	Critérios de inclusão específicos atendidos (n/total)
IFN-Peg + RBV	Manns et al. (2001)	511	154 (82%)	Pacientes não tratados previamente (34/188)
IFN-Peg + RBV	Zeuzem et al. (2000)	267	154 (82%)	Pacientes não tratados previamente (134/188) Carga viral < 2000 UI/ml (0/188)
IFN-Peg + RBV	Fried et al. (2004)	224	78 (41,4%)	Pacientes não tratados previamente (134/188) Idade 18-70 anos (186/188) Genótipo 2 e 3 (80/188)
IFN-Peg + RBV	Jacobson et al. (2005)	321	34 (18%)	Previamente tratados (34/188)
IP+ IFN-Peg + RBV	Bacon et al. (2011)	323	42 (20%)	Genótipo 1 (209/209) Lead in com interferon (42/209)
IP+IFN-Peg+RBV	Jacobson et al. (2011)	123	185 (88,5%)	Genótipo 1 (209/209) 18 - 70 anos (2/209) Sem coinfeção HIV-VHC (19/209) Sem coinfeção VHB-VHC (3/209)
IP+ IFN-Peg + RBV	Sherman et al. (2011)	540	126 (60,2%)	Genótipo 1 (209/209) Não tratados previamente (126/209)
IP+ IFN-Peg + RBV	Zeuzem et al. (2011)	530	83 (39,7%)	Genótipo 1 (209/209) Retratamento (83/209)
AAAD	Lawitz et al. (2013)	256	81 (46,8%)	Virgens de tratamento (81/173) Maiores de 18 (173/173) Carga viral >10000 UI/ml (173/173)
				Continua...

Protocolo de tratamento	Estudo clínico de comparação	Nº pacientes (estudo clínico)	Nº pacientes que seriam incluídos no estudo clínico	Critérios de inclusão específicos atendidos (n/total)
Conclusão				
AAD	Sulkowski et al. (2014)	211	142 (82%)	Genótipo 1, 2 e 3 (173/173) Idade 18-70 anos (161/173) Carga viral > 100000 UI/ml (154/173)
AAD	Zeuzem et al. (2014)	334	68 (39,3%)	Maiores de 18 (173/173) Carga viral > 10000 ui/ml (171/173) Genótipo 2 e 3 (68/173)
AAD	Nelson et al. (2015)	152	29 (16,7%)	Genótipo 3 (62/173) Não tratados previamente (81/173) Carga viral > 10000 ui/ml (173/173)
AAD	Lawitz et al. (2014)	168	103 (59,5%)	Genótipo 1 (105/173) Idade >18 (173/173) Carga viral > 10000 UI/ml (172/173)

Fonte: Elaborado pelo autor.

O estudo de vida real de 2009 foi comparada com quatro ensaios clínicos (MANNNS et al., 2001; ZEUZEM et al., 2000; FRIED et al., 2002; JACOBSON et al., 2005), todos com número superior de pacientes. Observou-se que não mais de 154 de 188 pacientes da coorte 2009 atenderiam aos critérios de elegibilidade destes quatro ensaios. A diferença mais notável para inclusão foi quando o critério restringia a pacientes retratados, somente 34 pacientes da coorte permaneceriam em um dos estudos clínicos (JACOBSON et al., 2005). Critério para três dos quatro ensaios do protocolo de IFN-Peg + RBV, pacientes não experimentados e a idade foram semelhantes na exclusão de pacientes da vida real.

O estudo de vida real de 2013, foi comparada com quatro ensaios clínicos (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011), apenas um possuía um número inferior de pacientes do que a coorte de vida real. Quando comparados, 185 dos 207 pacientes com HCC atenderiam aos critérios de elegibilidade para pelo menos um dos ensaios. Considerando o critério realizar o *lead inn* com IFN-Peg + RBV, apenas 20% da coorte seria mantida em um dos estudos. O genótipo 1 figurou como critério de inclusão nos quatro ensaios de IP+IFN-Peg + RBV, o que isoladamente manteria o total da coorte de análise incluída nos estudos quatro estudos clínicos.

O estudo de vida real de 2015, foi comparada com cinco ensaios clínicos (LAWITZ et al., 2013; SULKOWSKI et al., 2014; LAWITZ et., 2014; ZEUZEM et al., 2014; NELSON et al., 2015), dois com um número de pacientes inferior à coorte. Quando comparados, no máximo 103 dos 173 pacientes com HCC atenderiam aos critérios de elegibilidade para inclusão nos ensaios. Genótipo 3 associado ao retratamento foram os critérios de inclusão com maior poder de restrição de inclusão dos pacientes de vida real nos estudos.

As características basais dos estudos de vida real e dos ensaios clínicos incluídos são mostradas nas tabelas 1, 2 e 3. Tanto nas coortes de análise como nos ensaios clínicos existe a prevalência do sexo masculino. Quando analisada a idade média, observamos que no estudo de 2009 a média de idade está 10 anos acima das médias dos quatro estudos de comparação, nos outros dois estudos a idade média é semelhante aos estudos clínicos.

Tabela 1: Características do estudo de vida real de 2009 analisado vs estudos clínicos de IFN-Peg + RBV.

Característica	Estudo (2009)	Zeuzem et al., (2000)	Manns et al., (2001)	Fried et al., (2002)	Jacobson et al., (2005)
IFN-Peg 2 a + RBV	141 (75%)	267		453	
IFN-Peg 2 b + RBV	47 (25%)		511	444	321
Idade (média/anos)	52,9 (DP=10,3)	40,6 (DP 10,6)	43 (21-68)	42,5	49,5 +- 7,4
Homens	132 (70,2%)	178 (67%)	321 (60,9%)	324 (72%)	239 (74%)
Mulheres	56 (29,7%)	89 (33%)	190 (39,1%)	109 (28%)	82 (26%)
Branco	174 (92,5%)	230 (86%)	-	372 (82%)	224 (70%)
Negros	14 (7,5%)	6(2%)	-	27 (6%)	50 (16%)
Outras (cor de pele)		29(12%)	-	56 (12%)	47 (14%)
Genótipo 1	109 (57,9%)	168(63%)	348 (68%)	298 (65,8%)	286 (89%)
Genótipo 2	18 (9,7%)			54 (12%)	26 (8%)
Genótipo 3	61 (32,4%)	68(25%)		86 (19%)	
Cirróticos	95 (50,5%)	12 (4%)	136 (29%)	56 (12%)	122 (39%)
Não cirróticos	93 (49,5%)	236(88%)	375(71%)	397 (88%)	193 (61%)
RVS	49 (26%)	101(38%)	274 (54%)	312 (63%)	50 (16%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2: Características do estudo de vida real de 2013 analisado vs estudos clínicos de IP + IFN-Peg + RBV.

Característica	Estudo (2013)	Bacon et al., (2011)	Jacobson et al., (2011)	Sherman et al., (2011)	Zeuzem et al., (2011)
IFN-Peg+RBV+BOC	77 (36,8%)	323			
IFN-Peg+RBV+TVR	132 (63,1%)		727	540	530
Idade (média/anos)	52,1 (DP8,3)	52,6			51
Idade mediana			49 (19-69)	51(19,7)	
Homens	159 (76%)	210 (65%)	425 (58,5%)	325 (59,5%)	372 (70,5%)
Mulheres	50 (24%)	113 (35%)	302 (41,5%)	215 (41,5%)	158 (29,5%)
Branco	198 (94,7%)	277 (86%)	633 (89%)	427 (78%)	498 (94%)
Negros	11 (5,3%)	37 (11,5%)	68 (8%)	73 (14,2%)	19 (3,6%)
Outros (cor de pele)	-	9 (2,5%)	9 (3%)	50 (7,8%)	13 (2,4%)
Genótipo 1a	51 (24,4%)	190 (59%)	418 (57,5%)	388 (71,8%)	(45%)
Genótipo 1b	24 (11,4%)	127 (39,5%)	302 (41,5%)	149 (27,6%)	(44,5%)
Genotipo 1c	29 (13,9%)				475 (89,6%)
Genótipo 1	105 (50,3%)	6 (0,5%)	5(1%)	3 (0,6%)	55 (10,4%)
Cirróticos	133 (63,9%)	29 (12%)	47 (7%)	61 (12%)	169 (26%)
RVS	126 (63,9%)	202 (63%)	521 (72%)	389 (72%)	344 (65%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3: Características do estudo de vida real 2015 analisado vs estudos clínicos de AAD.

Característica	Estudo (2015)	Lawitz et al., (2013)	Sulkowski et al., (2014)	Lawitz et al., (2014)	Zeuzem et al., (2014)	Nelson et al., (2015)
SOF+RBV	5 (2,9%)	256			334	
SOF+DAC+RBV	146 (84,3%)	326	41			152
SOF+DAC			170			
SIME+SOF+RBV	22 (12,7%)			167		
Idade (média/anos)	57,1 (DP8,7)	50 (19-72)			50,6 (19-74)	55
Idade (mediana)			54	57 (27-70)		
Homens	116 (67%)	380(65,1%)	111 (57,3%)	107 (64%)	191 (57,3%)	90 (59%)
Mulheres	57 (33%)	203(34,9%)	100 (42,7%)	60 (36%)	143 (42,7%)	62 (41%)
Branços	136 (76,6%)	490 (84,1%)	175(82,9%)	136 (81%)	315 (94,3%)	137 (90%)
Negros	37 (21,4%)	66 (11,3%)	26 (12,3%)	31 (19%)	11 (3,3%)	6 (3,9%)
Outras (cor pele)		37(4,6%)	10 (4,8%)	0	12 (2,4%)	9 (6,1%)
Genótipo 1	105 (60,7%)	293 (50,3%)	167 (79,1%)	167 (100%)	0	0
Genótipo 2	6 (3,5%)	70 (12%)	44 (20,9%)	0	73 (21,9%)	0
Genótipo 3	62 (35,8%)	183 (31,4%)		0	261(78,1%)	152 (100%)
Genótipo 4		28 (6,3%)	0	0	0	0
Retratados	92 (53,1%)	0	41 (25%)	(76%)	103 (31%)	51 (34%)
Cirróticos	66 (38,1%)	104 (20%)	32 (15,1%)	41 (25%)	63 (19%)	22 (21%)
Não cirróticos	107 (61,9%)	524 (90%)	179 (84,9%)	126 (75%)	271 (81%)	130 (79%)
RVS	161 (93%)	(90%)	201(95%)	154 (92%)	216 (68%)	135(89%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

A maioria dos pacientes, tanto nos ensaios clínicos quanto nos estudos de vida real são infectadas com o genótipo 1 do VHC. Nos estudos com AAD, cerca de 40% dos pacientes já eram experimentados em relação a algum tratamento. Os indivíduos cirróticos são em maior percentual nas três coortes (50,5%, 63,9% e 38,1%) quando comparados com todos os estudos clínicos incluídos nesta análise.

As taxas de RVS nos estudos de 2009 e 2013 (26% e 60,9%) foram inferiores aos estudos de comparação (MANNS et al., 2001; ZEUZEM et al., 2000; FRIED et al., 2002; JACOBSON et al., 2005; BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). No estudo de 2015 a taxa (93%) é semelhante àquela obtida nos estudos clínicos usados para comparação LAWITZ et al., 2013; SULKOWSKI et al., 2014; LAWITZ et., 2014; ZEUZEM et al., 2014; NELSON et al., 2015).

Outros estudos brasileiros de vida real que utilizaram IFN-Peg + RBV, observaram que a taxa de RVS tem variação. Fatores ligados à diferença das populações justificam essa variabilidade. Os estudos de

Azevedo, F. K. S. F.; Azevedo, C. C. S. F. e Souto (2012), Gonçalves et al. (2010) e Parise et al. (2006), também mostraram taxas de RVS relativamente inferiores aos ensaios clínicos comparadores, para os genótipos 1 (22% a 28%) e não-1 (38% a 53%). Entretanto no estudo de Azevedo, F. K. S. F.; Azevedo, C. C. S. F. e Souto (2012), 34% dos pacientes receberam tratamento com IFN convencional, o que limita a possibilidade de comparação com os ensaios clínicos estudados, nos quais houve uso exclusivo do IFN-Peg. No estudo de Gonçalves et al. (2010) os percentuais globais de RVS para os genótipos 1 e 3 foram relativos a pacientes não respondedores em tratamento prévio, e no estudo de Parise et al. (2006), a amostra é de pacientes retratados. Tratamento prévio do VHC é fator relacionado a menores taxas de RVS (POYNARD et al., 2009 e SHIFFMAN et al., 2004), contudo, as taxas de RVS encontradas nos estudos de vida real citados são ainda inferiores às encontradas nos ensaios clínicos.

A RVS no estudo de 2013 foi menor do que a encontrada nos estudos comparadores (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Estudo de vida real brasileiro conduzido por Miotto et al. (2016), envolveu 203 pacientes de características semelhantes a coorte de 2013. Nesse estudo a RVS foi de 57,3% para os pacientes tratados com TVR e 27,3% para os pacientes tratados com BOC, valores também inferiores aos ensaios clínicos. Outros estudos, de vida real como um multicêntrico italiano que, avaliou a eficácia do tratamento com IP+IFN-Peg+RBV em 124 pacientes virgens de tratamento, cirróticos ou não cirróticos, relatou RVS de 77% para os pacientes tratados com TVR e 71% para os tratados com BOC (MANGIA; PIAZZOLLA, 2014). Em outros estudos, as taxas de RVS variaram de 56% a 74% (ISAKOV et al., 2016; PRICE et al., 2014). Esses estudos, com maiores percentuais de RVS, também possuíam uma população menor de cirróticos (5% a 8%), diferenciando-se assim da coorte analisada e se assemelhando aos estudos clínicos comparadores onde a taxa de doentes cirróticos variou entre 12% e 26%.

A taxa de RVS do estudo de 2015 é a única das três analisadas que atingiu valores semelhantes aos ensaios clínicos. Existem trabalhos com taxas maiores, como um estudo espanhol realizado com 227 pacientes monoinfectados, sendo 40,5% cirróticos. Os pacientes foram tratados com AAD, em 2015 e alcançaram 97,3% de RVS. O estudo apresentou desenho retrospectivo e a população cirrótica, assim como na coorte 2015, (40,5% vs. 38%) (JUANBELTZ et al., 2017), era maior do que aquela dos cinco estudos clínicos comparadores (LAWITZ et al., 2013; SULKOWSKI et al., 2014; LAWITZ et al., 2014; ZEUZEM et al.,

2014; NELSON et al., 2015). Outro trabalho para avaliar a RVS em 110 americanos asiáticos portadores de genótipo 1, 2, 3 e 6 tratados com terapias AAD, com base em SOF combinado com SIM e RBV e sem IFN-Peg encontrou taxa de RVS de 93%. Neste estudo, de desenho retrospectivo, chama atenção duas características diferentes da coorte analisada e dos ensaios clínicos, a idade média da população foi de (63 vs.52 anos) e metade da população era cirrótica (50% vs. 38%) (CHANG et al., 2017).

A heterogeneidade da RVS encontrada nos estudos clínicos e nos estudos de vida real foi confirmada estatisticamente pela análise da sobreposição dos intervalos de confiança, calculado a partir do n amostral e da taxa de RVS de cada grupo. De acordo com os dados expostos na tabela 4, podemos notar que o intervalo de confiança do estudo de vida real (2009, 2013 e 2015) não sobrepõem os intervalos de confiança dos estudos clínicos com protocolo de tratamento semelhante ao seu.

Tabela 4: Média e Intervalo de confiança de 95% da RVS dos estudos de vida real e dos estudos clínicos.

Estudo	Média	IC 95%
Tratamento I FN-Peg + RBV		
Estudo vida real (2009)	0,26	0,20 - 0,33
Zeuzem et al. (2000)	0,38	0,32 - 0,44
Manns et al. (2001)	0,54	0,49 - 0,58
Fried et al. (2002)	0,35	0,32 - 0,38
Jacobson et al. (2005)	0,16	0,12 - 0,20
Tratamento IP + IFN-Peg + RBV		
Estudo vida real (2013)	0,6	0,53 - 0,67
Bacon et al. (2011)	0,62	0,57 - 0,68
Jacobson et al. (2011)	0,72	0,68 - 0,75
Sherman et al. (2011)	0,72	0,68 - 0,76
Zeuzem et al. (2011)	0,65	0,61 - 0,69
Tratamento AAD		
Estudo (2015)	0,93	0,88 - 0,96
Lawitz et al. (2013)	0,9	0,87 - 0,92
Sulkowski et al. (2014)	0,95	0,91 - 0,98
Lawitz et al. (2014)	0,92	0,87 - 0,96
Zeuzem et al. (2014)	0,65	0,59 - 0,70
Nelson et al. (2015)	0,89	0,83 - 0,93

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na comparação dos estudos com tratamento de FN-Peg + RBV os limites inferiores de dois estudos (Fried, et al., 2002; Zeuzem, et al. 2000; Manns, et al. 2001) são ainda maiores que o intervalo de confiança superior do estudo de vida real de 2009. Demonstrando a não sobreposição de intervalos de confiança e por si uma diferença estatisticamente significativa entre o estudo de vida real e os ensaios clínicos. Analisando o intervalo de confiança do estudo de vida real de 2013 e de 2015 como referência para os seus respectivos estudos clínicos de comparação também encontramos heterogeneidade entre os grupos, podemos chamá-la também de diferença estatisticamente significativa entre o grupo quanto a variável analisada.

O estudo percorreu a avaliação das taxas de RVS de um período de 6 anos e no decorrer desses o tratamento da HCC e, principalmente, as variáveis contempladas por protocolos clínicos foram sendo modificadas. Portanto, algumas variáveis que não possuíam valor clínico na coorte IFN-Peg + RBV, foram sendo incorporadas e valorizadas pelos outros dois protocolos ao longo dos anos e vice-versa.

CONCLUSÃO

O perfil dos pacientes analisados nos três estudos, o percentual de pacientes de Florianópolis que atenderia os critérios de elegibilidade variou de 16% a 88%. Cirrose foi o fator mais discordante entre os ensaios clínicos e a vida real para tratamentos com Peg-IFN + RBV e Peg-IFN + RBV+IP. Em relação ao estudo de 2015, o perfil dos pacientes tratados na vida real é muito semelhante ao dos ensaios clínicos analisados.

Os pacientes com HCC tratados em um mundo real não atendem a todos os critérios de elegibilidade para inscrição em um estudo de registro. Razões comuns para a desqualificação, incluem retratamento prévio ou somente um genótipo do VHC. Por outro lado, os estudos de vida real, apesar das limitações próprias de uma população heterogênea, apresentam a vantagem de mostrar a prática clínica habitual fora do contexto sobreprotegido dos ensaios clínicos.

A comparação dos resultados de efetividade durante a vigência dos protocolos IFN-Peg e IP, com os obtidos por ensaios de clínicos, mostrou que a expectativa em relação aos resultados não foi alcançada. Parte da frustração pode estar justificada nas diferenças em relação aos critérios de inclusão. No caso dos tratamentos com os AAD, por outro lado, essa terapia representa um avanço significativo, principalmente,

em comparação com os IP e com IFN-Peg.

Os estudos de vida real apresentados na forma de três grupos (2009, 2013 e 2015), deve ser interpretado de forma parcimoniosa na generalização dos dados observados. Esses resultados refletem a realidade de dois locais de acompanhamento e monitoramento do tratamento de paciente com HCC. Contudo, é provável que os dados aqui observados reflitam a realidade de outros locais pois os treinamentos e as diretrizes que guiam o tratamento da HCC no Brasil estão bastante difundidas.

REFERÊNCIAS

ABPI (Uk). **Guidance Demonstrating Value with Real World Data: A practical guide.** Uk: [s.i], 2011. 28 p.

ALMEIDA, Paulo R L et al. TRIPLE THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C: initial series in a public health program in the South of Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.14-17, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032015000100004>

AZEVEDO, Francisco Kennedy Scofoni Faleiros de; AZEVEDO, Cassius Clay Scofoni Faleiros de; SOUTO, Francisco José Dutra. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 107, n. 2, p.217-223, mar. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762012000200011>

BACON, Bruce R. et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 364, n. 13, p.1207-1217, 31 mar. 2011. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009482>

BRANDAO, C. et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon α -2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. **Journal Of Viral Hepatitis**, [s.l.], v. 13, n. 8, p.552-559, ago. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00758.x>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e

Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 96 p. il.

BRINTNALL-KARABELAS, Julie et al. Improving Recruitment in Clinical Trials: Why Eligible Participants Decline. **Journal Of Empirical Research On Human Research Ethics**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.69-74, mar. 2011. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1525/jer.2011.6.1.69>

CASTRO, Rodolfo et al. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. **International Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 2015, p.1-10, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/852968>

CHANG, Christine Y. et al. Real-world experience with interferon-free, direct acting antiviral therapies in Asian Americans with chronic hepatitis C and advanced liver disease. **Medicine**, [s.l.], v. 96, n. 6, p.1-9, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000006128>.

DREYER, N. A. et al. Why Observational Studies Should Be Among The Tools Used In Comparative Effectiveness Research. **Health Affairs**, [s.l.], v. 29, n. 10, p.1818-1825, 1 out. 2010. Health Affairs (Project Hope). <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0666>

FRIED, Michael W. et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 347, n. 13, p.975-982, 26 set. 2002. **New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)**. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa020047>

GONÇALES, Fernando L et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? **Bmc Infectious Diseases**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-7, 20 jul. 2010. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-212>

HALOTA, Waldemar et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. **Clinical And Experimental Hepatology**, [s.l.], v. 2, p.47-55, 2017. Termedia Sp. z.o.o..
<http://dx.doi.org/10.5114/ceh.2017.67782>

ISAKOV, Vasily et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in Russia. **World Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.331-339, 2016. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i6.331>

JACOBSON, Ira M. et al. A Randomized Trial of Pegylated Interferon alpha-2b Plus Ribavirin in the Retreatment of Chronic Hepatitis C. **The American Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 100, n. 11, p.2453-2462, nov. 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00282.x>

JACOBSON, Ira M. et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 364, n. 25, p.2405-2416, 23 jun. 2011. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1012912>

JUANBELTZ, Regina et al. Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. **Postgraduate Medicine**, [s.l.], v. 129, n. 4, p.476-483, 10 abr. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1311197>

LAWITZ, Eric et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 368, n. 20, p.1878-1887, 16 maio 2013. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1214853>

LAWITZ, Eric et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 368, n. 20, p.1878-1887, 16 maio 2013. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1214853>

MANGIA, Alessandra; PIAZZOLLA, Valeria. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in Phase II and III studies. **Digestive And Liver Disease**, [s.l.], v. 46, p.179-185, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.026>

MANNIS, Michael P et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 358, n. 9286, p.958-965, set. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06102-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06102-5)

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**, [s.l.], v. 49, n. 7, p.1-9, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20165300>

MURTHY, Vivek H.; KRUMHOLZ, Harlan M.; GROSS, Cary P.. Participation in Cancer Clinical Trials. **Jama**, [s.l.], v. 291, n. 22, p.2720-2726, 9 jun. 2004. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.22.2720>

NELSON, David R. et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. **Hepatology**, [s.l.], v. 61, n. 4, p.1127-1135, 10 mar. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27726>

PARISE, E. et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.11-16, fev. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702006000100003>

PENBERTHY, Lynne T. et al. Effort Required in Eligibility Screening for Clinical Trials. **Journal Of Oncology Practice**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.365-370, nov. 2012. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jop.2012.000646>

POYNARD, Thierry et al. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 136, n. 5, p.1618-1628, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.039>

PRICE, Jennifer 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**, [s.l.], v. 59, n. 12, p.3043-3052, 8 ago. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3294-0>

RID, A.; WENDLER, D.. Risk-benefit assessment in medical research--critical review and open questions. **Law, Probability And Risk**, [s.l.], v. 9, n. 3-4, p.151-177, 27 jul. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/lpr/mgq006>

SHERMAN, Kenneth E. et al. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 365, n. 11, p.1014-1024, 15 set. 2011. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1014463>

SHIFFMAN, Mitchell L. et al. Peginterferon Alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment[1], [2] and [3] 1 2 3?. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 126, n. 4, p.1015-1023, abr. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.014>

SULKOWSKI, Mark S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 370, n. 3, p.211-221, 16 jan. 2014. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1306218>

VESPASIANI-GENTILUCCI, Umberto. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 21, n. 24, p.7412-7426, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7412>

ZEUZEM, Stefan et al. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 343, n. 23, p.1666-1672, 7 dez. 2000. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200012073432301>

ZEUZEM, Stefan et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 370, n. 21, p.1993-2001, 22 maio 2014. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1316145>

ZEUZEM, Stefan et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 25, p.2417-2428, 23 jun. 2011. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1013086>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados revisados de estudos publicados com pacientes brasileiros mostram aumento nas taxas de RVS em comparação aos diferentes PCDT. Entretanto, o delineamento dos estudos publicados compromete o nível de evidência. Mesmo o Brasil forçando medicamentos para o tratamento do VHC desde 2000, o número de estudos de vida real indexados ainda é pouco expressivo.

A epidemiologia dos portadores do VHC em Florianópolis, é semelhante ao restante do país. Contudo, chama atenção, que mesmo os casos notificados no período que poderiam ser tratados, a relação de notificados x tratados é praticamente 3:1.

Três coortes de estudos analisadas apresentaram uma taxa global de RVS de 59% [IC95% 55– 63, sendo de 26% (49/188), 60,5% (136/197) e 93% (161/173) em pacientes tratados com interferon peguilhado alfa + ribavirina, interferon peguilhado alfa + ribavirina + inibidores de protease e antivirais de ação direta, respectivamente. Números estes semelhantes àqueles encontrados em outros estudos de vida real nacionais e internacionais.

Não mais que 80% dos pacientes com HCC observados nas três coortes analisadas, atenderiam a todos os critérios de elegibilidade para inscrição em um estudo de registro. Razões comuns para a desqualificação, incluem retratamento prévio ou somente um genótipo do VHC, que podem baixar essa taxa de elegibilidade para 16%. Os dados evidenciam diferenças importantes entre as populações de vida real comparadas àquelas incluídas nos ensaios clínicos. Somente a coorte de tratamento de 2015 apresentou resposta semelhante aos estudos de registro. Tal fato pode ser explicado pela maior abrangência do PCDT em vigência no país.

Considerando a perspectiva da incorporação de novos esquemas terapêuticos para o tratamento da hepatite viral crônica C, bem como o risco do surgimento de resistência aos AAD, os estudos de vida real se apresentam como uma importante ferramenta na tomada de decisão, tanto para o clínico, quanto para os sistemas de saúde.

REFERÊNCIAS

AARON, S. et al. Intranasal transmission of Hepatitis C virus: virological and clinical evidence. **Clin. Infect. Dis.** v. 47, n. 7, p.931-934, out. 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1086/591699>

ABDALA, E. et al. Hepatitis C treatment before and after liver transplant. **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 11, Suppl. 1, p.61-65, out. 2007. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702007000700019>

ABDEL-AZIZ, F. et al. Hepatitis C virus(HCV) infection in a community in the Nile delta: Population description and HCV prevalence. **Hepatology.** v. 32, n. 1, p.111-115, jul. 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2000.8438>.

ACRAS, R. N. et al. The sustained response rates for chronic hepatitis C patients undergoing therapy with the several interferons and ribavirins supplied by Brazilian's Health Ministry is comparable to those reported in the literature. **Arq Gastroenterol.** v. 41, n. 1, p. 3-9, 2004.

AFDHAL, N. et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. **N. Engl. J. Med.** v. 370, n. 16, p.1483-1493, 17 abr. 2014. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1316366>

AIZAWA, Y. Viral factors associated with response to antiviral therapy for chronic Hepatitis C virus infection. **J. Antivir. Antiretrovir.** v. 3, n. 3, p.1-5, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.4172/jaa.s3-003>

AKRAM, M. et al. Effects of host and virus related factors on interferon- α +ribavirin and pegylated-interferon+ribavirin treatment outcomes in chronic Hepatitis C patients. **Virol J.** v. 8, n. 1, art. 234 [8f], May 2011. doi: 10.1186/1743-422X-8-234

ALKHOURI, N.; ZEIN, N. N. Protease inhibitors: Silver bullets for chronic hepatitis C infection? **Cleve. Clin. J. Med.** v. 79, n. 3, p. 213-222, 2012. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.79a.11082>

ALMEIDA, P. R. L. et al. Treatment of hepatitis C with Peginterferon and Ribavirin in a public health program. **Hepatogastroenterol.** v. 56, n. 89, p. 223-226, 2009.

_____. Interferon convencional versus interferon peguilado associados à ribavirina no tratamento de pacientes coinfetados pelo vírus da hepatite C (genótipo 1) e da imunodeficiência humana. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v. 46, n. 2, p. 132-137, 2009.

_____. Triple therapy in chronic Hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v. 52, n. 1, p.14-17, mar. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032015000100004>

ALVES, A. V. et al. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. **Arq. Gastroenterol.** São Paulo, v. 40, n. 4, p.227-232, dez. 2003. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032003000400006>

AMARAL, I. S. A. et al. Evaluation of the therapeutic response of hepatitis C in coinfecting patients (HIV/HCV): a study of cases from a hospital for chronic liver diseases in the Eastern Brazilian Amazon. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 46, n. 1, p. 20-23, 2013.

ARAÚJO, A. R. et al. Dual role of IL-12 in the therapeutic efficacy or failure during combined PEG-Interferon- α 2A and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. **Immunol. Lett.** v. 154, n. 1-2, p. 61-69, 2013.

ARAÚJO, E. S. A. Hepatitis C therapy in 2011: is less more, is more less? **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 15, p. 508- 512, 2011.

ARTICO, S. et al. The effectiveness of retreatment with peginterferon alfa and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C genotype 2 and 3: a prospective cohort study in Brazil. **BMC Infect. Dis.** v. 12, n. 1, p. 1-9, 2012.

ASHFAQ, U. et al. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. **Virology J.** v. 8, n. 1, p.1-10, 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-8-161>

ASSELAH, T. Triple therapy with boceprevir or telaprevir for prior HCV non-responders. **Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.** Amsterdam, v. 26, n. 4, p.455-462, ago. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2012.09.003>

ASSOCIATION OF THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (ABPI). **Guidance demonstrating value with real world data: a practical guide.** Uk: ABPI, may 2011. 28 p.

AZEVEDO, F. K. S. F.; AZEVEDO, C. C. S. F.; SOUTO, F. J. D. Assessment of the treatment of chronic hepatitis C in the state of Mato Grosso, central Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, v. 107, n. 2, p.217-223, mar. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762012000200011>

BACKUS, L.I. et al. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 39, n. 1, p. 93-103, 2014.

BACON, B. R. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **N. Engl. J. Med.** v. 364, n. 13, p.1207-1217, 31 mar. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009482>

BARCAUI, H. S. et al. Low rates of sustained virologic response with peginterferon plus ribavirin for chronic Hepatitis C Virus infection in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One.** v. 8, n. 7, art. n. e67734, 2013.

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,** Porto Alegre, v. 58, n. 3, p. 209-12, 2014.

BARTENSCHLAGER, R.; LOHMANN, V.; PENIN, F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for Hepatitis C virus infection. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 11, n. 7, p. 482-496, 2013.

BASSIT, L. et al. Chronic hepatitis C virus infections in Brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo. v. 41, n. 3, p. 183-189, 1999.

BENOVA, L. et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. **Clin. Infect. Dis.** Oxford, v. 59, n. 6, p. 765-773, 13 jun. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu447>

BITTAR, C. et al. Genetic diversity of NS5A protein from hepatitis C

virus genotype 3a and its relationship to therapy response. **BMC Infect. Dis.** v. 10, n. 1, p. 1-9, 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-36>

BLATT, C. R. et al. An estimate of the cost of Hepatitis C treatment for the Brazilian health system. **Value Health Reg. Issues.** v. 1, n. 2, p. 129-135, 2012.

BLATT, C. R. et al. Tratamento da hepatite C e qualidade de vida. **Rev. Bras. Farm.** Rio de Janeiro, v. 1, n. 90, p.19-26, jan. 2009.

BORBA, H. et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. **Ther. Clin. Risk. Manag.** Albany, v. 13, p. 59-64, jan. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s124663>

BOSCH, F. X. et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **Clin. Liver Dis.** Philadelphia, v. 9, n. 2, p.191-211, maio 2005. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2004.12.009>

BRAGA, L. E. et al. Daily interferon induction regimen using different manufactured interferons (alpha-2A or alpha-2B) in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C: a prospective randomized study. **Arq. Gastroenterol.** v. 43, n. 4, p. 275-279, 2006.

BRANDAO, C. et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon α -2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. **J. Viral Hepat.** Boston, v. 13, n. 8, p.552-559, ago. 2006. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00758.x>

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 204/SAS/MS, de 8 de novembro de 1996. Inclui na Tabela Descritiva de Procedimentos do Sistema de Informações do SIA/SUS novos códigos de medicamentos excepcionais. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 08 de nov. 1996. n. 218, Seção 1, p. 23.248.

_____. Presidência da República. Lei nº 9.610, de 19 de janeiro de 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 08 de fev. 1998. Disponível em:

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm>. Acesso em: 12 ago. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 639, de 21 de junho de 2000. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica Tipo C – Interferon + Ribavirina. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2000. 26 de jun. 2000, n. 121-E.

_____. Portaria 1.318, de 23 de julho de 2002. Dispõe sobre a inclusão de medicamentos na tabela de medicamentos excepcionais. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 de jul. 2002. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/PDF/2014/abril/03/pt-gm-ms-1318-2002.pdf>>. Acesso em: 12 jul. 2017.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34/SVS/MS, de 28 de setembro de 2007. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral C. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 9 out. 2007. Disponível em: <http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2007/prt0034_28_09_2007.html>. Acesso em: 12 jul. 2017.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. Brasília: MS, 2008. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília, DF: MS, 2011. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Mortalidade do adulto no Brasil: taxas de mortalidade segundo o sexo, as causas e as regiões, 2010. **Saúde Brasil: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher**. Brasília/DF: MS, 2011. p. 183-209.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 20, de 25 de julho de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease telaprevir e boceprevir para tratamento da hepatite crônica C no Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da República**

Federativa do Brasil, Brasília, DF, 26 de jul. 2012, Seção 1, p. 57.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 25, de 12 de novembro de 2013. Aprova o Suplemento 1 e 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções - Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília – DF, 2013. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 de Nov. 2013, Seção 1, p. 128.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico DST/aids e Hepatites Virais 2014**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:
<<http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=sF6igzRT/p4=>>. Acesso em: 12 jul. 2017.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília, DF: MS, 2015a. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico DST/aids e Hepatites Virais 2015**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2015a1. Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58210/_p_boletim_hepatites_final_web_pdf_p__16377.pdf>. Acesso em: 01 de nov. 2016.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Nº 29, de 22 de junho de 2015. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 23 de Jun. 2015b, Seção 1, p. 65, 2015b.

_____. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação nº 222**, de maio de 2016. Brasília/DF: CONITEC, 2016. Disponível em:
<http://conitec.gov.br/imagens/Relatorios/2016/Relatorio_DiretrizesDesinvestimento_final.pdf>. Acesso em: 01 de nov. 2016.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 510, de 07 de abril

de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 de maio 2016, Seção 1, Col. 2, p. 44, 2016b.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Portal sobre aids, infecções sexualmente transmissíveis e hepatites virais [Internet]. Brasília/DF, 2016b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/coinfeccoes>>. Acesso em: 10 out. 2016.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV). **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Ano V - nº 01. Brasília: MS, 2016c.

_____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2016d.

_____. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação**, 09 de março de 2017. Brasília/DF: CONITEC, 2017.

BRINTNALL-KARABELAS, J. et al. Improving Recruitment in Clinical Trials: Why Eligible Participants Decline. **J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics**. v. 6, n. 1, p.69-74, mar. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1525/jer.2011.6.1.69>

BRJALIN, V. et al. Efficacy of peginterferon alpha-2A and ribavirin combination therapy in treatment-naive Estonian patients with chronic hepatitis C. **Cent. Eur. J. Public. Health**. v. 20, n. 2, p. 150-155, jun. 2012.

BURGESS, S.; HUSSAINI, T.; YOSHIDA, E. Concordance of sustained virologic response. **Ann Hepatol**. Mexico City, v. 15, n. 2, p.154-159, mar. 2015.

CACCAMO, G.; SAFFIOTI, F.; RAIMONDO, G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. **World J. Gastroenterol.** v. 20, n. 40, p. 14559-14567, Oct. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14559>.

CACOUB, Patrice et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Dig. Liver Dis.** v. 46, Suppl 5, p. S165-173, dez. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.10.005>.

CALLEFI, L. A. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. **Clinics (São Paulo)**. v. 72, n. 6, p.378-385, jun. 2017. doi: [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017\(06\)08](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017(06)08)

CARNEIRO, M. V. et al. The H63D genetic variant of the HFE gene is independently associated with the virological response to interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.** v. 22, n. 10, p. 1204-1210, 2010.

CARRILHO, F. J. et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **Clinics**. v. 65, n. 12, p.1285-1290, 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1807-59322010001200010>

CASTRO, R. et al. Chronic Hepatitis C: an overview of evidence on epidemiology and management from a brazilian perspective. **Int. J. Hepatology**. v. 2015, art. n. 852968, [10f], 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/852968>.

CAVALCANTE, L. N.; LYRA, A. C. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. **World J. Hepatol.** v. 7, n. 12, p. 1617-1631, jun. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i12.1617>.

CAVALHEIRO, N. P. et al. Hepatitis C: sexual or intrafamilial transmission? Epidemiological and phylogenetic analysis of hepatitis C virus in 24 infected couples. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 42, n. 3, p.239-244, jun. 2009. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822009000300001>

CAVALHEIRO, Norma de Paula. Sexual transmission of hepatitis C. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 49, n. 5, p.271-277, out. 2007. doi:

<http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652007000500001>

CHANG, C. Y. et al. Real-world experience with interferon-free, direct acting antiviral therapies in Asian Americans with chronic hepatitis C and advanced liver disease. **Medicine**. v. 96, n. 6, p.1-9, fev. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000006128>

CHATTERJEE, A.; SMITH, P. F.; PERELSON, A. S. Hepatitis C Viral Kinetics. **Clin. Liver. Dis.** Philadelphia, v. 17, n. 1, p.13-26, fev. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.09.003>

CHEINQUER, N. et al. Effect of sustained virologic response on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV cirrhosis. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 14, n. 5, p. 457-461, 2010.

CHEN, C. H.; YU, M. L. Evolution of interferon-based therapy for chronic Hepatitis C. **Hepat. Res. Treat.** New York, v. 2010, Art. 140953 [12f.], 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/140953>

CHOO, Q. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**. v. 244, n. 4902, p. 359-362, abr. 1989. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.252356>

CHU, C. J.; LEE, S. D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. **J. Gastroenterol. Hepatol.** Boston, v. 23, n. 4, p.512-520, abr. 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05384.x>

COELHO-BORGES, S. et al. Effect of HFE gene polymorphism on sustained virological response in patients with chronic hepatitis C and elevated serum ferritin. **Arq. Gastroenterol.** v. 49, n. 1, p. 9-13, 2012.

DEEKS, E. D. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir: a review in chronic HCV Genotype 1 Infection. **Drugs**. v. 75, n. 9, p.1027-1038, jun. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0412-z>

DI BISCEGLIE, A. M. et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Hepatology**. v. 16, n. 3, p. 649-654, 1992.

DI MARCO, V. et al. Who is more likely to respond to dual treatment

with pegylated-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C? A gender-oriented analysis. **J. Viral Hepat.** v. 20, n. 11, p. 790-800, nov. 2013. doi: 10.1111/jvh.12106

DRESCH, K. F. N. et al. Impact of the Pegylated-Interferon and Ribavirin therapy on the treatment-related mortality of patients with cirrhosis due to Hepatitis C virus. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** v. 58, Art. 37[6f], 2016.

DREYER, N. A. et al. Why Observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. **Health Aff. (Millwood).** v. 29, n. 10, p.1818-1825, out. 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0666>

DRUYTS, E. et al. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. **Qjm.** v. 108, n. 4, p. 299-306, set. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu202>

DUBUISSON, J.; COSSET, F. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. **J. Hepatol.** v. 61, 1 Suppl., S3-13, nov. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.031>

DZEKOVA-VIDIMLSKI, P.; NIKOLOV, I. G.; SIKOLE, A. Genetic predictors of the response to the treatment of hepatitis C virus infection. **Bosn. J. Basic Med. Sci.** v. 15, n. 4, p. 55-59, nov. 2015. doi: 10.17305/bjbms.2015.632

ELBAZ, T., EL-KASSAS, M.; ESMAT, G. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: a review. **J. Adv. Res.** v. 6, n. 3, p. 301-310, maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2014.11.004>

EL-SERAG, H.B. Epidemiology of Viral Hepatitis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology.** v. 142, n. 6, p.1264-1273, maio 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>

EVERSON, G. T. et al. Quantitative tests of liver function measure hepatic improvement after sustained virological response: results from the HALT-C trial. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 29, n. 5, p.589-601, mar. 2009. Wiley-Blackwell. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03908.x>

- FÁBREGAS, B. C. et al. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 17, n. 6, p. 633-639, nov. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.03.008>
- FARCI, P. et al. The Outcome of Acute Hepatitis C Predicted by the Evolution of the Viral Quasispecies. **Science.** v. 288, n. 5464, p. 339-344, abr. 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.288.5464.339>
- FERRÃO, S. B. R. L. et al. Prevalência elevada de Hepatite C no distrito de Botafogo, cidade de Bebedouro, interior do Estado de São Paulo, Brasil, 2007. **Cad. Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p.460-464, 2009. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000200025>
- FERREIRA, P. R. et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 19, n. 1, p. 15-22, jan./Feb. 2015. doi: 10.1016/j.bjid.2014.08.002
- FERREIRA, V. L.; PANTAROLO, R. Contextualização e avanços no tratamento da Hepatite C: uma revisão da literatura. **Visão Acadêmica.** Curitiba, p. 78-96. mar. 2017.
- FOCACCIA, R. **Tratado de hepatites virais.** 2. ed. São Paulo: Atheneu; p. 177-307, 2007.
- FOCACCIA, R. **Tratado de hepatites virais e doenças associadas.** 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
- FOSTER, G. R. Pegylated interferons: chemical and clinical differences. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 20, n. 8, p.825-830, out. 2004. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02170.x>
- FREITAS, S. Z. et al. HIV and HCV coinfection: prevalence, associated factors and genotype characterization in the midwest region of Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** São Paulo, v. 56, n. 6, p. 517-524, dez. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652014000600011>
- FRIED, M. W. et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic

Hepatitis C virus infection. **N. Engl. J. Med.** Boston, v. 347, n. 13, p. 975-982, set. 2002. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa020047>

FUCUTA PEREIRA P. S. et al. Is early virological response as predictive of the hepatitis C treatment response in dialysis patients as in non-uremic patients. *Int. J. Infect. Dis.* v. 17, n. 1, p. e-50-53, Jan. 2013. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.001

GALÁN, R. J. et al. Nuevos fármacos en el abordaje terapêutico de la hepatitis C. **Farm. Hosp.** v. 38, n. 3, p. 231-247, maY/Jun. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2014.38.3.7314>

GARCIA, J. H. P. et al. Pegylated interferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a single-liver transplant center experience in Brazil. **Arq. Gastroenterol.** v. 52, n. 3, p. 216-221, Jul-Sep. 2015. doi: 10.1590/S0004-28032015000300012

GARCIA, R. F. et al. Interleukin 28B-related polymorphisms: a pathway for understanding hepatitis C virus infection?. **World J. Gastroenterol.** Pleasanton, v. 19, n. 42, p. 7399-7404, 2013.

GARDENAL, R. V. C. et al. Hepatite C e gestação: análise de fatores associados à transmissão vertical. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 44, n. 1, p.43-47, fev. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822011000100011>

GENTILE, I. et al. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. **Curr. Med. Chem.** Oak Park, v. 16, n. 9, p. 1115-1121, 2009.

GOMES, M. A. et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** v. 59, n. 5, p. 514-524, set./oct. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.03.005>

GONÇALES, F. L. et al. Retreatment of hepatitis C patients with pegylated interferon combined with ribavirin in non-responders to interferon plus ribavirin. Is it different in real life? **BMC Infect. Dis.** v. 10, Art. 212 [7f], jul. 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-212>

GONÇALES JR, F. L. et al. Weight-based combination therapy with peginterferon alpha-2b and ribavirin for Naïve, relapser and non-

responder patients with chronic hepatitis C. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 10, n. 5, p. 311-316, Oct. 2006.

GONÇALVES, C.B. et al. Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis C genotypes 2 and 3 in a brazilian sample. **Arq Gastroenterol.** v. 49, n. 2, p. 150-156, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032012000200010>

GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **J. Hepatol.** v. 61, n. 1 Suppl., p. S-45-S57, nov. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>

GRAKOU, A. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory t cell help. **Science.** v. 302, n. 5645, p.659-662, out. 2003. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1088774>

GRANDI, T. et al. Response to treatment in Brazilian patients with chronic hepatitis C is associated with a single-nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 108, n. 1, p. 48-53, fev. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762013000100008>

GRANDI, T. et al. Tumour necrosis factor -308 and -238 promoter polymorphisms are predictors of a null virological response in the treatment of Brazilian hepatitis C patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 109, n. 3, p. 345-351, Jun. 2014.

HADLOCK, K. G. et al. Human Monoclonal antibodies that inhibit binding of Hepatitis C virus E2 protein to CD81 and recognize conserved conformational epitopes. **J. Virol.** v. 74, n. 22, p.10407-10416, nov. 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.74.22.10407-10416.2000>

HAJARIZADEH, B.; GREBELY, J.; DORE, G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.** v. 10, n. 9, p.553-562, jul. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>

HALOTA, W. et al. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. **Clin. Exp. Hepatol.** v. 3, n. 2, p.47-55, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.5114/ceh.2017.67782>

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, fev. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26141>

HANUS, J. S. et al. Incidence of hepatitis C in Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. v. 48, n. 6, p.665-673, nov./dez. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2015>

HOOFNAGLE, J. H. et al. Treatment of Chronic Non-A, Non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. **N. Engl. J. Med.** v. 315, n. 25, p.1575-1578, Dez. 1986.

HULLEGIE, S. J. et al. Current knowledge and future perspectives on acute hepatitis C infection. **Clin. Microbiol. Infect.** v. 21, n. 8, 797.e9-797-e17, ago. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.026>

HWANG, L. Y. et al. Relationship of cosmetic procedures and drug use to hepatitis C and hepatitis B virus infections in a low-risk population. **Hepatology**. v. 44, n. 2, p. 341-351, 2006. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21252>

IIDA, V. H. et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações: um estudo centrado em necropsias. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 41, n. 1, p. 29-36, fev. 2005. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442005000100008>

IMRAN, M. et al. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. **Virolog. J.** v. 10, art. n. 299 [12f], Oct. 2013. doi: 10.1186/1743-422X-10-299

INDOLFI, G.; NESI, A.; RESTI, M. Intrafamiliar transmission of hepatitis C virus. **J. Med. Virol.** v. 85, n. 4, p.608-614, fev. 2013. doi: 10.1002/jmv.23522

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). **Censo Demográfico 2010**, Brasília: IBGE, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/00000008473104122012315727483985.pdf>. Acesso em: 15 out. 2016.

INCIVEK (**Telaprevir**). Highlights of Prescribing Information - Incivek™. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 2013. Disponível em < <http://www.hepatitiscentral.com/incivek-telaprevir/standard-dosage/>> Acesso em: 02 mar. 2016.

ISAKOV, V. et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in Russia. **World J. Hepatol.** v. 8, n. 6, p. 331-339, feb. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v8.i6.331>

IYENGAR, S. et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for Hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. **PLoS Med.** v. 13, n. 5, art. n. e1002032, May 2016. doi: [10.1371/journal.pmed.1002032](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002032)

IZUMI, N.; ASAHINA, Y.; KUROSAKI, M. Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. **Hepat. Res. Treat.** v. 2010, Art. n. 703602, 2010. doi: [10.1155/2010/703602](https://doi.org/10.1155/2010/703602)

JACOBSON, I. M. et al. A randomized trial of pegylated Interferon alpha-2b Plus Ribavirin in the retreatment of chronic Hepatitis C. **Am. J. Gastroenterol.** v. 100, n. 11, p. 2453-2462, nov. 2005. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00282.x>

_____. Telaprevir for previously untreated chronic Hepatitis C virus infection. **N. Engl. J. Med.** Boston, v. 364, n. 25, p. 2405-2416, jun. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1012912>

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, Mar. 2011.

JORDAN, A. E. et al. Incidence and prevalence of hepatitis c virus infection among persons who inject drugs in New York City: 2006-2013. **Drug. Alcohol Depend.** v. 152, p. 194-200, jul. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.03.039>

JUANBELTZ, R. et al. Safety of oral direct acting antiviral regimens for chronic hepatitis C in real life conditions. **Postgrad. Med.** v. 129, n. 4, p. 476-483, abr. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1311197>

KAMAL, S. M. Acute Hepatitis C: a systematic review. **Am. J.**

Gastroenterol. Londres, v. 103, n. 5, p. 1283-1297, maio 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01825.x>

KIM, M. J. et al. Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010. **BMC Infect. Dis.** v. 12, art. 160 [7f], jul. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-160>

KOHLI, A. et al. Treatment of Hepatitis C. **JAMA.** v. 312, n. 6, p.631-640, ago. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.7085>

KOZBIAL, K. et al. Long-term impact of achieving sustained virologic response(SVR)by IFN-free DAA treatment in patients with advanced liver disease. **Z. Gastroenterol.** v. 54, p93, maio 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584071>

KUEHLKAMP, V. M.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection in Brazil and associated factors: a review. **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 17, n. 4, p. 455-463, ago. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.023>

KUO, G. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science.** v. 244, n. 4902, p.362-364, abr. 1989. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.2496467>

LAWITZ, E. et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. **N. Engl. J. Med.** v. 368, n. 20, p.1878-1887, maio 2013. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1214853>

_____. 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. **Lancet.** v. 384, n. 9956, p. 1756-1765, nov. 2014. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61036-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61036-9)

_____. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). **Hepatology.** v. 64, n. 2, p.360-369, fev. 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28422>

LENS, S.; BONACCI, M. Coste y efectividad de los nuevos antivirales para la hepatitis C. **Aten. Primaria**. v. 47, n. 8, p.479-481, out. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.06.004>

LEROY, V. et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). **Hepatology**. v. 63, n. 5, p.1430-1441, mar. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28473>

LIN, M. V.; CHUNG, R.. Recent FDA approval of sofosbuvir and simeprevir. Implications for current HCV treatment. **Clin. Liver Dis**. v. 3, n. 3, p.65-68, mar. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.332>

LIU, J. Y. et al. The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a meta-analysis. **Virol. J.** v. 9, n. 1, p. 186-194, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-9-186>

MALLAT, A.; HEZODE, C.; LOTERSZTAJN, S.. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. **J. Hepatology**. v. 48, n. 4, p.657-665, abr. 2008. Elsevier BV. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.004>

MANDELL, G.; BENNETT, J.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.

MANGIA, A.; PIAZZOLLA, V. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in Phase II and III studies. **Dig. Liver Dis**. v. 46, p.179-185, dez. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.026>

MANNS, M. P. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**. v. 358, n. 9286, p.958-965, set. 2001. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06102-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06102-5)

MANNS, M. P. et al. Hepatitis C virus infection. **Nat. Rev. Dis. Primers**. v. 3, p.1-19, mar. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>

MANNS, M. P. et al. Phase III results of Boceprevir in treatment naïve

patients with chronic hepatitis C genotype 1. **Liver Int.** v. 32, p.27-31, dez. 2011. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02725.x>

MARCELLIN, P. et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. **Hepatology.** v. 56, n. 6, p. 2039-2050, ago. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25892>

MARTINS, T.; MARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Rev. Assoc. Méd. Bras.** São Paulo. v. 57, n. 1, p. 107-112, Jan./Feb. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000100024>

MCCAUGHAN, G. W.; GEORGE, J. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. **Gut.** v. 53, n. 3, p.318-321, mar. 2004. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.026393>

MCGINN, T. G. et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. **JAMA.** v. 284, n. 1, p. 79-84, Jul. 2000. doi:10.1001/jama.284.1.79

MCHUTCHISON, J. G. et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. **N. Engl. J. Med.** v. 361, n. 6, p. 580-593, Aug. 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0808010

_____. Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection. **N. Engl. J. Med.** v. 362, n. 14, p.1292-1303, abr. 2010. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0908014>

MCKIERNAN, S. M. et al. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. **Hepatology.** v. 40, n. 1, p.108-114, 2004. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20261>

MCPHERSON, S. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.** v. 25, n. 6, p.652-658, jun. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0b013e32835d72cf>

MELLO, J. C.; MOTTA, T. P.; SANTOS, M. C. Perfil epidemiológico

de portadores de hepatite C do núcleo hospitalar epidemiológico do sul do Brasil. **Ens. Ciênc. Ciênc. Biol. Agr. Saúde**. Campo Grande, v. 15, n. 3, p. 55-64, 2011.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**. Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, Oct./Dec. 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

MENEGON, K. F. S. **Evolução da hepatite C em Santa Catarina entre 2007 a 2011 e o impacto na saúde pública**. 2012. 23 f. Monografia (Especialização) – Curso de Especialização em Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology** . v. 61, n. 1, p.77-87, jul. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27259>

MEYERS, R. P. et al. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. **Can. J. Gastroenterol. Hepatol**. Canadá, v. 29, n. 1, p.19-32, jan. 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. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v. 49, n. 7, e5300 [9f], 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20165300>

MISSIHA, S. B.; OSTROWSKI, M.; HEATHCOTE, E. J. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. **J. Gastroenterol**. Tokyo, v. 134, n. 6, p.1699-1714, maio 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.069>

MITRE, H. P.; MENDONÇA, J. S. Co-infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 11, p.33-35, out. 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702007000700011>

MOHAMOUD, Y. et al. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. **BMC. Infect. Dis.** v. 13, n. 1, p.1-21, jun. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-288>

- MORAIS, M. T. M; OLIVEIRA, T. J. Perfil epidemiológico e sociodemográfico de portadores de hepatite C de um município do sudoeste baiano. **Rev. Saúde.com**. Vitória da Conquista. v. 11, n. 2, p.137-146, 2015.
- MORALES, J. M.; FABRIZI, F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. **Nat. Rev. Nephrol**. v. 11, n. 3, p.172-182, fev. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.5>
- MOURA, A. S. et al. Soluble inflammatory markers as predictors of virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon? plus ribavirin. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 106, n. 1, p. 38-43, fev. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000100006>
- MURTHY, V. H.; KRUMHOLZ, H. M.; GROSS, C. P. Participation in Cancer Clinical Trials. **JAMA**. v. 291, n. 22, p. 2720-2726, jun. 2004. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.22.2720>
- NADEEM, A.; HUSSAIN, M. M.; ASLAM, M. Aminotransferase Levels to Liver Histology in Chronic Hepatitis C. **J. Coll. Physicians Surg. Pak**. Pakistan, v. 20, n. 10, p.657-661, Oct. 2010. doi: 10.2010/JCPSP.657661
- NARCISO-SCHIAVON, J. L . et al. Gender influence on treatment of chronic hepatitis C genotype 1. **Rev. Soc. Bras. Med .Trop**. Uberaba, v. 43, n. 3, p. 217-223, May-Jun. 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000300001>
- NASTRI, A. C. S. S. et al. Association of IFNL3 and IFNL4 polymorphisms with hepatitis C virus infection in a population from southeastern Brazil. **Arch. Virol**.v. 161, n. 6, p. 1477-1484, jun. 2016.
- NELSON, D. R. et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. **Hepatology**. v. 61, n. 4, p.1127-1135, mar. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27726>
- NGUYEN, G. C.; SEGEV, D. L.; THULUVATH, P. J. Racial disparities in the management of hospitalized patients with cirrhosis and complications of portal hypertension: a national study. **Hepatology**. v. 45, n. 5, p.1282-1289, 2007. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21580>

NKONTCHOU, G. et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. **J. Viral Hepat.** v. 18, n. 10, p.516-522, set. 2011. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x>

NOUROZ, F. et al. An overview on hepatitis C virus genotypes and its control. **Egypt. J. Med. Human Genet.** v. 16, n. 4, p. 291-298, out. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2015.05.003>

OPERSKALSKI, E. A.; KOVACS, A. HIV/HCV Co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. **Curr. HIV/aids Rep.** v. 8, n. 1, p.12-22, jan. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-010-0071-3>

PARISE, E. R. et al. Response to treatment with interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic Hepatitis C virus genotypes 2 and 3 depends on the degree of hepatic fibrosis. **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 10, n. 2, p. 78-81, Apr. 2006. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702006000200002>

PARISE, E. et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. **Braz. J. Infect. Dis.** Salvador, v. 10, n. 1, p.11-16, fev. 2006. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702006000100003>

PAVÓN-CASTILLERO, E. J. et al. Importance of IL-10 and IL-6 during chronic hepatitis c genotype-1 treatment and their relation with IL28B. **Cytokine.** v. 61, n. 2, p.595-601, fev. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.10.009>

PENBERTHY, L. T. et al. Effort required in eligibility screening for clinical trials. **J. Oncol. Pract.** v. 8, n. 6, p.365-370, nov. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/jop.2012.000646>

PENIN, F. et al. Structural biology of hepatitis C virus. **Hepatology.** v. 39, n. 1, p.5-19, jan. 2004. doi:<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20032>

PEREIRA, G. H., MANGINI, C.; The Haemophilia Center Team. Treatment of chronic Hepatitis C virus infection among Brazilian haemophiliacs. **Braz. J. Infec. Dis.** Salvador, v. 12, n. 1, p. 20-23, Feb.

2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702008000100006>

PEREIRA, P. S. F.; SILVA, I. S. S. Uehara SNO, Emori CT, Lanzoni VP, Silva AEB et al. Chronic hepatitis C: hepatic iron content does not correlate with response to antiviral therapy. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**. 2009; 51(6): 331-336.

PEREIRA, L. M. M. B. et al. **Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos vírus das Hepatites A, B e C nas Capitais do Brasil**. Brasília: Upe, 2010. 295 p.

PESSÔA, M. G. et al. Re-treatment of previous non-responders and relapsers to interferon plus ribavirin with peginterferon alfa-2a (40KD), ribavirin ± amantadine in patients with chronic hepatitis C: randomized multicentre clinical trial. **Ann. Hepatol.** v. 11, n. 1, p. 52-61. Jan./Feb. 2012. Disponível em: <http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2012/Hp121-07.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2017.

PETRUZZIELLO, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World J. Gastroenterol.** v. 22, n. 34, p.7824-7840, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>

PEVELING-OBERHAG, J. et al. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. **J. Hepatol.** v. 59, n. 1, p.169-177, jul. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.018>

PINZANI, M.; ROSSELLI, M.; ZUCKERMANN, M. Liver cirrhosis. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.** v. 25, n. 2, p. 281-290, Apr. 2011. doi: [10.1016/j.bpg.2011.02.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.009)

POENISCH, M.; BARTENSCHLAGER, R. New Insights into Structure and Replication of the Hepatitis C Virus and Clinical Implications. **Semin. Liver Dis.** v. 30, n. 4, p. 333-347, out. 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1267535>

POWELL, E. E. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. **Hepatology.** v. 31, n. 4, p.828-833, abr. 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/he.2000.6253>

POYNARD, T. Treatment of Hepatitis C Virus: the first decade. **Semin. Liver Dis.** v. 24, Suppl. 2, p.19-24, maio 2004. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-832924>

POYNARD, T. et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **Lancet.** v. 352, n. 9138, p.1426-1432, out. 1998.

_____. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology.** v. 122, n. 5, p. 1303-1313, maio 2002. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.33023>

_____. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. **J. Hepatol.** v. 38, n. 3, p. 257-265, mar. 2003. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00413-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00413-0)

_____. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. **Gastroenterology.** v. 136, n. 5, p.1618-1628, maio 2009. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.039>

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet.** v. 349, n. 9055, p.825-832, mar. 1997. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8)

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. **Dig. Dis. Sci.** v. 59, n. 12, p.3043-3052, ago. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3294-0>

PUOTI, C. et al. Should we treat HCV carriers with normal ALT levels? The '5Ws' dilemma. **J. Viral Hepat.** v. 19, n. 4, p. 229-235, jul. 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01485.x>

RAMOS, J. A. et al. A single nucleotide polymorphism, rs129679860, in the IL28B locus is associated with the viral kinetics and a sustained virological response in a chronic, monoinfected hepatitis C virus genotype-1 Brazilian population treated with pegylated interferon-

ribavirin. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, v. 107, n. 7, p. 888-892, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000700008>

RID, A.; WENDLER, D. Risk-benefit assessment in medical research--critical review and open questions. **Law Probab. Risk.** v. 9, n. 3-4, p.151-177, 27 jul. 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/lpr/mgq006>

ROCHA, C. M. et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic Hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. **Liver Int.**v. 26, n. 3, p. 305-310, Apr. 2006. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01225.x>

RODRIGUES NETO, J. et al. Prevalência da hepatite viral C em adultos usuários de serviço público de saúde do município de São José dos Pinhais - Paraná. **Rev. Bras. Epidemiol.** São Paulo, v. 15, n. 3, p. 627-638, set. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1415-790x2012000300016>>. Acesso em: 12 out. 2016.

ROSA, J. A. **Tratamento de pacientes com Hepatite Viral C crônica:** a experiência do pólo de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis do Hospital Nereu Ramos, de 2005 a 2008. 2009. 136 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

ROSA, J. A. et al. Sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa and ribavirin. **Braz. J. Pharm. Sci.** São Paulo, v. 48, n. 2, p. 193-201, abr./jun. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502012000200002>

_____. Seguimento farmacoterapêutico dos pacientes em tratamento da Hepatite C crônica. **Rev. Bras. Farm.** Rio de Janeiro, v. 91, n. 4, p.162-169, 2010. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/02_rbfar91_4_29_08.pdf>. Acesso em: 12 out. 2016.

SANTANA, N. P. et al. Liver histological alterations in patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels in the city of Salvador, Northeast-Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 9, n. 2, p.134-141, abr. 2005. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-86702005000200003>

SAXENA, V. et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients

with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 39, n. 10, p.1213-1224, mar. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12718>

SCAGLIONE, S. et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States. **J. Clin. Gastroenterol.** v. 49, n. 8, p.690-696, set. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000000208>

SCARIOTT, M. Sustained virological response to treatment of chronic Hepatitis C in Midwest, Brazil. **Lat. Am. J. Pharm.** v. 33, n. 2, p. 204-209, 2014.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. **Lancet.** v. 371, n. 9615, p.838-851, mar. 2008. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60383-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60383-9)

SHARMA, S. D. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. **Indian J. Med. Res.** New Delhi, v. 131, p. 17-34, jan. 2010.

SHEPHERD, J. et al. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol. Assess.** v. 11, n. 11, p.1-228, mar. 2007. doi: <http://dx.doi.org/10.3310/hta11110>

SHERMAN, K. E. et al. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. **N. Engl. J. Med.** v. 365, n. 11, p.1014-1024, set. 2011. doi: 10.1056/nejmoa1014463

SHIFFMAN, M. L. et al. Peginterferon Alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment[1], [2] and [3] 1 2 3?. **Gastroenterology.** v. 126, n. 4, p.1015-1023, abr. 2004. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.014>

SIDONE, O. J. G.; HADDAD, E. A.; MENA-CHALCO, J. P. A ciência nas regiões brasileiras: evolução da produção e das redes de colaboração científica. **Transinformação.** v. 28, n. 1, p. 15-32, 2016.

SILVA, G. F. et al. Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c virus genotype 1: are nonresponders and relapsers different populations? **Braz. J. Infec. Dis.** v. 11, n. 6, p. 554-560, 2007.

SILVA, G. F. et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 18, n. 1, p. 48-52, 2014.

SILVA, I. et al. Poor response to hepatitis C treatment in elderly patients. **Ann. Hepatol.** 2013;12(3):392-398.

SILVA, L. C. et al. Long term follow-up and patterns of response of ALT in patients with chronic hepatitis NANB/C treated with recombinant interferon-alpha. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.** v. 37, n. 3, p. 239-243, 1995. PMID: 8525270.

SILVA, A. L. et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. **Rev. Soc. Bra. Clín. Méd.** São Paulo. v. 3, n. 10, p. 206-218, maio 2012.

SILVA, N. M. O. et al. Polymorphisms of IL-10 gene in patients infected with HCV under antiviral treatment in southern Brazil. **Cytokine.** v. 73, n. 2, p. 253-257, 2015. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.022

SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology.** v. 42, n. 4, p. 962-973, 2005. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20819>

SMITH, J. P. et al. Amantadine therapy for chronic Hepatites C. **J. Gen. Intern. Med.** v. 19, n. 6, p. 662-668, Jun. 2004. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30057.x

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH);
SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). **Guia de recomendações para tratamento da Hepatite C das Sociedades Brasileiras de Hepatologia e Infectologia.** São Paulo: SBI,SBH, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH);
SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). Consenso SBH e SBI sobre tratamento da hepatite C. **Braz J. Infect. Dis.** v. 20, n. 2, Supl. 1, p. 2-7, 2016.

SOZA, A. A.; RIQUELME, A. J.; ARRESE, M. A. Routes of transmission of hepatitis C virus. **Ann. Hepatol.** Mexico City, v. 9, Suppl. 1, p. S30-S33, jan. 2010.

SPIEGEL, B. M. R. et al. Impact of hepatitis C on health related quality

of life: A systematic review and quantitative assessment. **Hepatology**. v. 41, n. 4, p.790-800, abr. 2005. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20659>

STAUBER, R. E. et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon/ribavirin combination therapy with daily interferon plus ribavirin plus amantadine. **Wien. Klin. Wochenschr.**; v. 116, n. 15-16, p. 530-535, 2004.

SULKOWSKI, M. S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. **N. Engl. J. Med.** v. 370, n. 3, p. 211-221, jan. 2014. doi: 10.1056/nejmoa1306218

TENA-TOMÁS, C. et al. Polymorphisms in the IFNAR1 gene in patients with chronic hepatitis C: outcome of combined IFN-alpha therapy. **Eur. Cytokine Netw.** v.18, n. 3, p. 136-141, 2007. doi: 10.1684/ecn.2007.0098

THEOFILOPOULOS, A. N. et al. Type 1 Interferons (α/β) in immunity and autoimmunity. **Annu. Rev. Immunol.** v. 23, n. 1, p. 307-335, abr. 2005. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843

THOMAS, D. L. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. **Nat. Med.** v. 19, n. 7, p.850-858, jul. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3184>

THOMAS, D. L. Predicting the response to the treatment of hepatitis C virus infection. **Clin. Liver. Dis.** v. 1, n. 2, p.46-48, abr. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cld.11>

THOMPSON, A. J. V. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. **Med. J. Aust.** v. 204, n. 7, p. 268-272, abr. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.5694/mja16.00106>

TOHME, R. A.; HOLMBERG, S. D. Transmission of Hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. **Clin. Infect. Dis.** v. 54, n. 8, p.1167-1178, 30 jan. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir991>

TRAN, H.; JONES, T.; IANNA, E. Thyroid disease in chronic Hepatitis C infection treated with combination interferon-? and Ribavirin:

management strategies and future perspective. **Endocr. Pract.** v. 19, n. 2, p. 292-300, mar. 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.4158/ep12195.ra>

UMLAUFT, F. et al. Hepatitis C virus detection by single-round PCR specific for the terminal 3' noncoding region. **J. Clin. Microbiol.** Washington, v. 34, n. 10, p.2552-2558, out. 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC229316/pdf/342552.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2016.

VABO, I. L., FERREIRA, L. E. , PACE, F. H. Depressive episode incidence in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. **Arq. Gastroenterol.** v. 53, n. 1, p. 20-24, jan./mar. 2016. doi: 10.1590/S0004-28032016000100005

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, dez. 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.144878>

VASCONCELOS, J. M. et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor polymorphisms with chronic hepatitis C and responses to therapy in Brazil. **Genet. Mol. Biol.** v. 36, n. 1, p. 22-27, mar. 2013. doi: 10.1590/S1415-47572013000100004

VASCONCELOS, L. R. et al. Low IL10 serum levels as key factor for predicting the sustained virological response to IFN α /ribavirin in Brazilian patients with HCV carrying IL28B CT/TT genotype. **Hum. Immunol.** v. 75, n. 8, p. 895-900, 2014. doi: 10.1016/j.humimm.2014.06.017

VESPASIANI-GENTILUCCI, U. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. **World J. Gastroenterol.** v. 21, n. 24, p. 7412-7426, 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7412>

VIGANI, A. G. et al. Therapeutic effectiveness of biosimilar standard interferon versus pegylated interferon for chronic hepatitis C genotypes 2 or 3. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 16, n. 3, p. 232-236, 2012.

VIGANI, A. G. et al. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. **J.**

Viral Hepat. v. 18, n. 4, p. 91-98, 2011.

VILLANO, S. A. et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. **Hepatology.** v. 29, n. 3, p.908-914, mar. 1999. Wiley-Blackwell. doi:
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290311>

VLACHAKIS, D. et al. A holistic evolutionary and structural study of flaviviridae provides insights into the function and inhibition of HCV helicase. **Peerj.** v. 1, p.1-18, 7 maio 2013. doi:
<http://dx.doi.org/10.7717/peerj.74>

VUTIEN, P. et al. Racial disparities in treatment rates for chronic hepatitis C. **Medicine.** v. 95, n. 22, p.1-7, maio 2016. doi:
<http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003719>

Wahle, R. C. et al. Does hepatitis B virus coinfection have any impact on treatment outcome in hepatitis C patients on hemodialysis? **Ann. Hepatol.** v. 14, n. 3, p. 317-324, 2015.

WAQUARUDDIN, A. et al. Response to different conventional interferons in treatment of chronic hepatitis c. **J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.** v. 24, n. 3, p. 120-123, 2012.

WELZEL, T. M. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. **Gut.** v. 65, n. 11, p.1861-1870, set. 2016. doi:
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312444>

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **J. Hepatol.** v. 61, n. 1, p.58-68, nov. 2014. doi:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>

WESTERMANN, C. et al. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. **J. Occup. Environ. Med.** v. 72, n. 12, p.880-888, out. 2015. doi:
<http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2015-102879>

WIESE, M. et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after

infection. **Hepatology**. v. 59, n. 1, p.49-57, nov. 2013. doi:
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26644>

WOLFF, F. H. et al. Co-infection by hepatitis c virus in HIV-infected patients in southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. **Plos One**. v. 5, n. 5, p.1-6, 5 maio 2010. doi:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010494>

YAMADA, G. et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. **Clin. Drug Investig.** v. 28, n. 1, p. 9-16. jan. 2008.

YANG, S. et al. Outcomes of pharmacy-led hepatitis c direct-acting antiviral utilization management at a veterans affairs medical center. **J. Manag. Care Spec. Pharm.** v. 23, n. 3, p.364-369, mar. 2017. doi:
<http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3.364>

YEE, L. J. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. **Genes. Immun.** v. 5, n. 4, p.237-245, abr. 2004. doi:
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364090>

ZEUZEM, S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3*1, *2. **J. Hepatology**. Amsterdam. v. 40, n. 6, p. 993-999, jun. 2004. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.02.007>

ZEUZEM, S. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. **J. Hepatology**. Amsterdam, v. 44, n. 1, p. 97-103, jan. 2006. doi:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.003>

ZEUZEM, S. et al. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. **N. Engl. J. Med.** v. 343, n. 23, p.1666-1672, 7 dez. 2000. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200012073432301>

ZEUZEM, S. et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. **N. Engl. J. Med.** v. 370, n. 21, p.1993-2001, 22 maio 2014. doi:
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1316145>

ZEUZEM, S. et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. **N.**

Engl. J. Med. v. 364, n. 25, p. 2417-2428, 23 jun. 2011. doi:
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1013086>

ZHU, G.-Q. et al. Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**. v. 95, n. 9, e3004 [10f], mar. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003004>

APÊNDICES

APENDICE A: Ferramenta de coleta de dados do estudo IFN-Peg alfa

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

Ficha de acompanhamento terapêutico de Hepatite Viral

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ N.º Pron.: _____

Nome da Mãe: _____

RG: _____ Masculino Feminino Peso: _____ Altura: _____ D.N. _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Tel: () _____

Outros Tel: _____

Profissão: _____ Companheiro(a) _____

Médico Assistente: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Tel: () _____

SUS PARTICULAR CONVÊNIO _____

Médico do PAMMI: _____ CRM: _____ UF: _____

2. HISTÓRICO

Data entrevista inicial: ____ / ____ / ____

Data começo tratamento: ____ / ____ / ____

Qual hepatite viral é portador? vírus B vírus C coinfeção vírus B e C

Quando foi diagnosticada sua hepatite? _____

Qual via de exposição? _____ Tempo aproximado: _____

É portador do HIV? Não Sim Tempo aproximado _____

Qual via de exposição? _____

➤ 2.1. Já fez tratamento para Hepatite viral anteriormente?

Não Sim

Quais medicamentos utilizados?

GOVERNO DE SANTA CATARINA
 SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 HOSPITAL NEREU RAMOS
 DIVISÃO DE ENFERMAGEM
 POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

➤ **2.2. Paciente é mulher em idade fértil?**

Não Sim → apresentar exame β-HCG

➤ **2.3. Possui outras doenças diagnosticadas?**

Não Sim → Quais?

➤ **2.4. Faz uso de outras medicações?**

Não Sim → Quais? **Com prescrição médica**

Sem prescrição médica

PRM () SIM () NÃO

Qual? _____

Proposta de resolução e ou intervenção:

Avaliação da intervenção () Efetiva () Não Efetiva

➤ **2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas?**

Não

Sim → Com que frequência? _____

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

➤ 2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

Não

Sim → Quais? A que medicamentos?

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais:

Última biópsia hepática: Data ___/___/___

Fibrose: () F0 () F1 () F2 () F3 () F4

Atividade: () A0 () A1 () A2 () A3

Genotipagem: () 1a () 1b () 2 () 3 () 4 () 5 () 6

HCV – teste quantitativo (necessário no tratamento com interferon peguilado):

_____ cópias/ml

Data: ___/___/___

	Inicial
T Protrombina	
Bilirrubinas	
Albumina	
Ácido úrico	
Glicemia de Jejum	

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês
ALT						
AST						
Hemoglobina						
VCM						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Leucócitos						
Plaquetas						
Creatinina						
TSH						
Beta-HCG						

Exames	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH							
Beta-HCG							

- **3.1. Apresentou valores próximos da normalidade?**
- ✓ sim → dispensar
 - ✓ não → dispensar e continuar acompanhando os valores obtidos
- **3.2. Apresentou alterações significativas nos valores laboratoriais?**
- ✓ não → dispensar
 - ✓ sim → dispensar e encaminhar ao médico assistente.
- **3.3. Apresentou reações adversas? Quais?**

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

- ✓ não → Dispensar
- ✓ sim → Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

Monitorização da Resposta Viroológica:

Para interferon peguilado + ribavirina com genótipo tipo 1 e 3 ou interferon peguilado em monoterapia. (genótipo tipo 3 somente quando em coinfeção ao HIV)

	12 sem*	48 sem**	72 sem**
Data			
Resultado			

* Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (quantitativa)

** Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (qualitativa)

Após 12 semanas:

Se (+) e redução de menos de 100x o número de cópias virais → interromper tratamento (não dispensar)

Se (-) ou redução de mais de 100x no número de cópias virais → manter tratamento e realizar **reação em cadeia da polimerase qualitativa** na semana 48

Semana 48: interromper tratamento

Se (-) → repetir exame qualitativo na semana 72

Para interferon não peguilado + ribavirina com genótipo tipo 2 e 3:

	24 sem*	48 sem*
Data		
Resultado		

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO

1. Histórico:

2. Demanda de atendimento:

3. Histórico familiar:

4. Genetograma (estrutura familiar):

APÊNDICE B: Ferramenta de coleta de dados do estudo IP + IFN-Peg-RBV

1. DADOS BASAIS DO PACIENTE (NA DATA DA INCLUSÃO)

Número do processo: _____ Registro: _____

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 declaração

Sexo: M F

Cor: () Branca () Parda () Amarela () Preta () Indígena

Médico responsável pelo acompanhamento do tratamento:

SUS Particular

2. TERAPIA ANTIVIRAL INICIAL

IP: _____ **Apresentação** _____

Posologia _____

Acesso: () Judicial () Componente Especializado

Inf-Peg: _____ **Apresentação** _____

Posologia _____ Dia da semana: _____

Acesso: () Judicial () Componente Especializado

Ribavirina:

Apresentação _____

Posologia _____

Acesso: () Judicial () Componente Especializado.

3. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Data entrevista inicial: ____/____/____

Data começo do tratamento: ____/____/____

- Quando foi diagnosticada a hepatite C? _____

- Provável via de contaminação? _____

() transfusão antes de 1992 () compartilhamento de seringa/drogas injetáveis
 () tatuagem antes de 2000 () tatuagem após 2000.

Outros: _____

- Fumante:

Não Sim Quantidade/Dia: _____ Ex-fumante*

- Faz uso hoje de bebidas alcoólicas?

Não Sim* Já fiz* Frequência*: _____

- Já fez tratamento para Hepatite C anteriormente?

Não Sim

Qual terapia?	Posologia	Tempo de tratamento	Desfecho	Eventos adversos

Desfecho: Abandono, Suspensão por EAM, Recidivante, Não responsivo.

- Fez transplante hepático?

Não Sim

-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

Desfecho do tratamento:

RVS

Morte devido a complicações da doença ou tratamento

Morte por outras causas

Abandono

Suspenso por evento adverso

APENDICE C: Ferramenta de coleta de dados do estudo AAD.

Projeto: Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de Sofosbuvir, Semiprevir e Daclastavir no tratamento da hepatite C crônica.

1) DADOS DO PACIENTE (NA DATA DA INCLUSÃO)

Número do processo: _____

Registro interno: _____

Nome: _____

Nome da Mãe: _____

Profissão: _____ () Ativo () Inativo/Motivo

Documento de identidade: _____

CPF: _____

Data de nascimento: _____

Escolaridade:

() Analfabeto () 1o Grau incomplete () 1o Grau completo

() 2o Grau incomplete () 2o Grau complete () Superior

() Não informado

Gênero: M F

Cor: () Branca () Parda () Amarela () Negro

() Indígena () Não informado

Peso inicial: _____ Peso final: _____

Cidade: _____

Telefone: _____

Outros telefone _____

Médico responsável: : _____

CRM: _____ Especialidade: _____

Celular: _____

Origem (Instituição/ Cidade): _____

SUS Particular

2) TRATAMENTOS E COMORBIDADES ANTERIORES

- Quando foi diagnosticada a hepatite C? _____

Biópsia

() Paciente dispensado de realizar o exame

() Última biópsia hepática (METAVIR): Data ___/___/___

Fibrose: () F0 () F1 () F2 () F3 () F4

Atividade: () A0 () A1 () A2 () A3

Cirrose: Sim () Não ()

Varizes Esofágicas: Sim () Não () Ascite: Sim

Genotipagem: Data ___/___/___

Subtipo _____

Genótipo : () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6

- Já fez tratamento para Hepatite C anteriormente?

Não Sim

Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento	Desfecho	Eventos adversos
IFN IFN +RBV PEG + RBV Terapia Tripla			Abandono Suspenso por EAM Recidivante Não responsivo	

- Fez transplante hepático?

Não Sim

Critério de exclusão

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Hipertensão | <input type="checkbox"/> Insuficiência a cardíaca | <input type="checkbox"/> Neoplasias |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Doença cerebrovascular | <input type="checkbox"/> Epilepsia |
| <input type="checkbox"/> Doença de tireoide | <input type="checkbox"/> Doença coronariana | <input type="checkbox"/> Distúrbio bipolar |
| <input type="checkbox"/> Dislipidemia | <input type="checkbox"/> Doença coronariana | <input type="checkbox"/> HIV |
| <input type="checkbox"/> Gastrite | <input type="checkbox"/> Insuficiência renal crônica | <input type="checkbox"/> Trombose |
| <input type="checkbox"/> Depressão | | |
| <input type="checkbox"/> Doenças de pele | | |

- Fará uso de outros medicamentos concomitante ao tratamento?

Não Sim. Quais? _____

Com prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Fumante: Não Sim Não informado Ex fumante

- Faz uso hoje de bebidas alcoólicas?

Não Sim. Com que frequência? _____

- Fez uso de bebidas alcoólicas no passado?

Não Sim. Com que frequência? _____

- Presença de interações medicamentosas entre os medicamentos da terapia atual e aqueles utilizados pelo paciente:

Não Sim. Quantas? _____

- Se sim, há necessidade de ajuste da terapia

Não Sim

- Já apresentou alguma vez reações alérgicas a algum tipo de medicamento?

Não Sim. Quais medicamentos?

Nome comercial	Nome generico	Posologia	Tempo de tratamento

3) ESQUEMA TERAPÊUTICO

Judicial CEAF Tempo de tratamento previsto:

12 semanas 24 semanas

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames	Exames Laboratoriais						obs
	Pré-tratam.	1 mês	2 mês	3 mês	6 mês	1 ano	
AST	x	X	X	X	X	X	
ALT	x	X	X	X	X	X	
Creatinina	x	X	X	X	X	X	
Clearence de Creatinina	x	X	X	X	X		
Tempo de protrombina	x	X	X	X	X	X	
Eritrócitos	x	X	X	X	X	X	
Hemoglobina	x	X	X	X	X	X	
Ferritina	x					X	
Ferro sérico	x					X	

Exames	Exames Laboratoriais						obs
	Pré-tratam.	1 mês	2 mês	3 mês	6 mês	1 ano	
Saturação de Transferrina	x					X	
Neutrófilos	X	X	X	X	X	X	
Plaquetas	X	X	X	X	X	X	
Fosfatase alcalina	X	X	X	X	X	X	
GamaGT	X	X	X	X	X	X	
Albumina	X	X	X	X	X	X	
Sódio	X	X	X	X	X	X	
Potássio	X	X	X	X	X	X	
Glicemia de jejum	X	X	X	X	X	X	
Uréia	X	X	X	X	X	X	
TSH	X					X	
T4L	X					X	
Bilirubina Total	X	X	X	X	X	X	
Bilirubina Direta	X	X	X	X	X	X	
Bilirubina Indireta	X	X	X	X	X	X	
Colesterol total	X					X	
LDL	X					X	
HDL	X					X	
Triglicerídeos	X					X	
Beta hcg	X						

4) EVENTOS ADVERSOS OCORRIDOS DURANTE O TRATAMENTO

- Notificou reações adversas?

Não Sim

Eventos adversos	Não (0) Sim (1)	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Obs.
Anemia					
Neutropenia					
Plaquetopenia					
Reações Cutâneas					
Dor de cabeça					
Fadiga					
Febre					
Astenia					
Dor no peito					
Tontura					

Náuseas e Vômito					
Dor no corpo e articulações					
Irritabilidade					
Depressão					
Dispneia					
Alopécia					
Gosto metálico na boca					

- Hospitalização por causa do tratamento foi necessária?

Não (0) Sim (1)	Motivo

5) DESFECHO DO TRATAMENTO:

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

ANEXOS

ANEXO A: Parecer Consubstanciado Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – CEP
PARECER CONSUBSTANCIADO – PROJETO Nº 304/2006

Título do Projeto: ESTUDO RETROSPECTIVO PARA ANÁLISE DA RESOLUTIVIDADE E DO IMPACTO ECONÔMICO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C EM MUNICÍPIOS DE SANTA CATARINA

Pesquisador Responsável: Marení Rocha Farias

Instituição onde será realizado o estudo: Gerência do Posto de Assistência Médica/SES/SC

Data da apresentação ao CEP: 09/10/2006

Objetivo: Avaliar os esquemas de tratamento da hepatite crônica pelo VHC com interferon convencional ou interferon peguulado associado à ribavirina no período de 2003 a 2007 em Santa Catarina, bem como propor alternativas de decisão no esquema de tratamento, baseado na relação custo/efetividade.

PARECER

Esse parecer trata do projeto intitulado “ESTUDO RETROSPECTIVO PARA ANÁLISE DA RESOLUTIVIDADE E DO IMPACTO ECONÔMICO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C EM MUNICÍPIOS DE SANTA CATARINA”, que deu entrada no CEP em 09/10/2006, tendo como pesquisadora responsável a Dr^a Marení Rocha Farias, do Centro de ciências da Saúde da UFSC, e como pesquisadora principal e pro^f MSc Carine Raquel Blatt UNESC e UNC.

De acordo com a documentação para parecer do CEP, esta pesquisa será realizada entre novembro de 2006 a dezembro de 2008.

A documentação apresentada traz a folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável, bem como assinada e carimbada pelo Diretor de Assistência farmacêutica/SES.SC, representando a instituição onde a pesquisa será realizada.

A pesquisa, orçada em 38.032,50 reais, que ocorrerá às custas da FAPESC e da contrapartida das instituições de ensino superior (Universidade Federal de Santa Catarina, que coordenará e supervisionará os trabalhos; Universidade do Extremo Sul de SC; Universidade do Vale do Itajaí; Universidade da Região de Joinville e Universidade Regional de Blumenau), surge da preocupação em obter dados comparativos sobre tratamentos de pacientes classificados em cinco grupos, conforme a medicação pelo uso de interferon convencional ou peguulado associados a ribavirina; o vírus infeccioso: se do tipo VHC genótipo diferente de 1, genótipo 1, e finalmente qualquer genótipo. Outra variável que será analisada refere-se a razão sociológica do tratamento: a que ocorre conforme protocolo clínico ou a que ocorre por demandas judiciais. Além disso, os pesquisadores vão comparar as respostas positivas e as não positivas ao tratamento.

No caso dos pacientes tratados por demandas judiciais, não há menção a respeito da resposta que o paciente apresentará com relação a positividade ou não ao tratamento, fato motivado por um desconhecimento que os pesquisadores pretendem suprir.

A finalidade dos pesquisadores é obter dados comparativos sobre a efetividade dos tratamentos em cinco grupos de pacientes, bem como sobre a aceitação dos pacientes em relação ao tratamento; os motivos de abandono ao tratamento ou sobre a evolução do quadro clínico dos pacientes após 18 meses ou mais. De acordo com os pesquisadores, isso poderá contribuir para a reavaliação dos protocolos clínicos, os critérios de inclusão/exclusão, assim como a análise de custo/efetividade em cada um dos grupos.

A metodologia será feita através de duas modalidades: a primeira será um estudo observacional retrospectivo, e a segunda, um estudo transversal. Os trabalhos realizar-se-ão em nove etapas: levantamento de dados junto a DIAF; levantamento dos dados junto aos Centros de Custo de Florianópolis, Tubarão, Criciúma, Itajaí, Joinville, Blumenau; contatos telefônicos com pacientes e médicos; elaboração e testes de questionários; aplicação dos questionários aos pacientes e médicos; realização de seminários (04) com toda a equipe do projeto; publicação dos resultados parciais e relatório final e publicação completa final; socialização dos resultados nos municípios em que a pesquisa foi feita.

Os procedimentos de coleta de dados serão, na verdade, entrevistas com pacientes e médicos.

O projeto indica que a pesquisa será realizada, primeiramente, junto a Diretoria de Assistência Farmacêutica do Estado de Santa Catarina a fim de obter os dados a respeito de pacientes cadastrados para receber tratamento da hepatite crônica pelo VHC. E a amostra do estudo será composta de pacientes dos municípios de Florianópolis, Joinville, Blumenau, Tubarão Criciúma e Itajaí, cadastrados na Secretaria Estadual de Saúde, portadores de hepatite crônica pela VHC, que iniciaram o tratamento com interferon convencional ou pegulado associados à ribavirina, entre janeiro de 2003 a julho de 2006 e que concluirão o tratamento até dezembro de 2007, recebendo medicação por meio do SUS, via processo administrativo do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional ou por demanda judicial.

Dentre os itens que compõe a documentação, constam: folha de rosto, declaração da pesquisadora principal e da pesquisadora responsável de que cumprirão os termos da resolução CNS 196/96 e suas complementares; e declaração do Diretor de Assistência Farmacêutica SES/SC dando ciência de que aquela instituição está de acordo com a pesquisa e todas as exigências legais. Também consta da documentação uma declaração do diretor do CCS/UFSC com o mesmo teor legal.

O TCLE está escrito de forma técnica, com termos que dificulta a compreensão de leitores leigos. Sugere-se que esse documento seja refeito.

Do ponto de vista formal, o projeto apresenta-se bem fundamentado e elaborado, contendo todos os protocolos de pesquisa.

Quanto às pesquisadoras, seus currículos mostram que as mesmas têm formação e produção na área de farmácia, estando, portanto, qualificadas à execução da pesquisa.

A investigação é pertinente e contribui para a busca de informações e decisões de gestão do Programa de Medicamentos Excepcionais sobre o tratamento da hepatite crônica pelo VHC, porém, considerando as observações quanto TCLE, somos de parecer que o mesmo fique em pendência.

Parecer do CEP
(X) com pendência

Parecer do CEP

Considerando que as solicitações quanto ao TCLE não foram atendidas somos de parecer que continue em pendência.

Parecer do CEP

(X) com pendência

Parecer final: Tendo em vista o atendimento das pendências, somos de parecer que o presente projeto e o TCLE sejam aprovados por este Comitê.

(X) aprovado *ad referendum*



Prof. Washington Portela de Souza

Coordenador CEP_UFSC

Florianópolis, 28 de maio de 2007.

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.