

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**Efetividade e segurança dos inibidores da protease de primeira geração indicados
ao tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV**

JOÃO PAULO VILELA RODRIGUES

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**Efetividade e segurança dos inibidores da protease de primeira geração indicados
ao tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV**

Dissertação apresentada por **João Paulo Vilela Rodrigues** como requisito para obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira.

Porto Alegre

2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, nível de Mestrado Acadêmico, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em ____/____/2017, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

Prof. Dr. _____ Instituição _____

CIP - Catalogação na Publicação

Vilela Rodrigues, João Paulo
Efetividade e segurança dos inibidores da protease de primeira geração indicados ao tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV / João Paulo Vilela Rodrigues. -- 2017.
101 f.

Orientador: Leonardo Régis Leira Pereira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Hepatite C. 2. Hepatite C crônica. 3. Boceprevir. 4. Telaprevir. I. Leira Pereira, Leonardo Régis, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, José Lucas e Josefina, por me proporcionarem a melhor educação possível que permitiu que eu chegasse até aqui e, principalmente, pelos valores e princípios que me ensinaram ao longo da vida!

Aos meus irmãos Carolline e Rodrigo, exemplos de dedicação àquilo que fazem e de como conquistar coisas boas com respeito aos valores ensinados a nós!

À Marina, pelo amor, parceria e paciência demonstrados no decorrer dessa jornada!

À Júlia, o amor da minha vida, minha adorável filha cuja existência me dá forças para buscar novos desafios e para superá-los!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus que insiste em não me abandonar e que me concedeu saúde para conduzir esse trabalho!

Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade!

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, em especial, à equipe da Gastroenterologia pelo apoio e suporte que tornaram o trabalho possível!

Aos pacientes que concordaram em participar da pesquisa!

Aos colegas do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP pelo apoio, amizade e pelo ambiente harmonioso, em particular à Marília, pela colaboração com as análises estatísticas, e ao Maurílio, grande amigo, que contribuiu imensamente para que parte importante do presente estudo se concretizasse!

Ao Prof Leonardo, meu orientador, com quem tenho o prazer de trabalhar e de conviver há quase seis anos, exemplo de conduta pessoal e profissional! Minha eterna gratidão por permitir que eu cumprisse essa etapa da minha vida!

RESUMO

RODRIGUES, João Paulo Vilela. **Efetividade e segurança dos inibidores da protease de primeira geração indicados ao tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV**. 2017. 101f. Dissertação (Mestrado em Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

Aprovados para o tratamento da hepatite C crônica (HCC) em 2011, os inibidores da protease (IPs) de primeira geração telaprevir (TVR) e boceprevir (BOC) representaram o início de uma nova era caracterizada pelo desenvolvimento de fármacos de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV). Os principais objetivos do presente trabalho foram descrever a efetividade e as incidências de eventos adversos ao uso de BOC ou TVR em esquema triplos com interferon peguilado (Peg-INF) e ribavirina (RBV), verificar a associação de fatores do hospedeiro e de fatores virais com a resposta virológica sustentada (RVS) e com a cirrose hepática (CH), além de realizar uma análise de custo-efetividade envolvendo a incorporação de TVR e BOC ao Sistema Único de Saúde (SUS). Foi realizado um estudo descritivo que incluiu pacientes cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV cujo tratamento para HCC foi iniciado entre julho de 2013 e dezembro de 2015. Realizou-se ainda uma análise de custo-efetividade comparando as terapias triplas com a terapia dupla com RBV e Peg-INF alfa-2a. Foram incluídos 115 indivíduos, dos quais 58 (50,4%) tinham CH e 103 (89,6%) utilizaram TVR. A taxa de RVS global foi de 61,7% (62,1%, considerando TVR e 58,3%, considerando BOC). As análises bivariadas indicaram que ausência de CH, recidiva a tratamento prévio em relação a outros tipos de resposta, ausência de varizes de esôfago, presença dos alelos CC localizados no sítio rs12979860 do gene que codifica a interleucina-28 e razão entre o valor de aspartato aminotransferase (AST) pré-tratamento e o limite superior da normalidade menor que 3,0 são fatores associados com a RVS. A regressão logística evidenciou que o nível de AST e o tipo de resposta ao tratamento prévio seriam as variáveis mais fortemente associadas. Evidenciou-se ainda que valores maiores de transaminases estão associados ao diagnóstico de CH, sendo a alanina aminotransferase mais fortemente associada. Com relação às reações adversas a medicamentos, foi evidenciado que a inclusão de um dos IPs à terapia para HCC aumenta a incidência destas, com destaque para os eventos hematológicos que foram observados em quase 100,0% dos pacientes. Sobre a análise farmacoeconômica, os cálculos das razões de custo-efetividade, das razões de custo-efetividade incremental e as análises de sensibilidade foram favoráveis à terapia dupla. As taxas de RVS foram superiores àquelas descritas nos estudos com terapia dupla e inferiores às taxas de efetividade encontradas nos principais estudos pré-comercialização com TVR ou BOC. Fatores relacionados à condição clínica do paciente infectado e ao seu sistema imune estão associados com a RVS aos IPs de primeira geração. As terapias triplas mostraram um perfil de segurança desfavorável em relação ao esquema com RBV e Peg-INF. O estudo sugeriu ainda que a incorporação de TVR ou BOC ao SUS não foi uma conduta custo-efetiva.

Palavras-chave: Hepatite C. Hepatite C crônica. Boceprevir. Telaprevir.

ABSTRACT

RODRIGUES, João Paulo Vilela. **Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors indicated for the treatment of patients chronically infected by HCV genotype 1**. 2017. 101f. Dissertação (Mestrado em Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

Approved for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in 2011, the protease inhibitors (PIs) telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC) were the beginning of a new era characterized by the development of direct action drugs against the hepatitis C virus (HCV). The main aims of the present study were to describe effectiveness and the incidence of adverse events to the use of BOC or TVR with pegylated interferon (Peg-INF) and ribavirin (RBV) in triple therapy, to verify the association of host factors and viral factors with sustained virological response (SVR) and with cirrhosis and to perform a cost-effectiveness analysis involving the incorporation of TVR and BOC to Brazilian Public Health System (BPHS). A descriptive study was carried out which included patients chronically infected with HCV genotype 1 whose treatment for CHC was started between July 2013 and December 2015. A cost-effectiveness analysis comparing triple therapies to a therapy with RBV and Peg-INF alpha-2a was also performed. A total of 115 subjects were included, of which 58 (50,4 %) had cirrhosis and 103 (89,6 %) used TVR. The overall SVR rate was 61,7 % (62,1 %, considering TVR and 58,3 %, considering BOC). Bivariate analyzes indicated that absence of cirrhosis, relapse of previous treatment in relation to other types of response, absence of esophageal varices, presence of the CC alleles located at the site rs12979860 of the gene coding the interleukin-28 and ratio between the pre-treatment aspartate aminotransferase (AST) value and the upper limit of normality less than 3.0 are factors associated to SVR. The logistic regression showed that the level of AST and type of response to previous treatment would be as variables more strongly associated. It was also evidenced that higher values of transaminases are associated to the diagnosis of cirrhosis, being the alanine aminotransferase more strongly associated. In relation to the adverse drug reactions, it was evidenced that the inclusion of one of the PIs to the therapy for CHC increases the incidence of these, highlighting the hematological disorders that were observed in almost 100,0% of the patients. About the pharmaco-economic analysis performed, the calculations of the cost-effectiveness ratios, incremental cost-effectiveness ratios and the sensitivity analyzes were favorable to the dual therapy. The SVR rates were higher than those described in most studies with dual therapy and lower than the rates of effectiveness found in the main premarketing studies with TVR or BOC. Factors related to the infected patients clinical condition and to their immune system are associated with SVR to the first-generation PIs. The triple therapies showed an unfavorable safety profile in relation to dual regimen with RBV and Peg-INF. The study also suggested that incorporation of TVR or BOC to BPHS was not a cost-effective conduct.

Keywords: Hepatitis C. Hepatitis C, Chronic. Boceprevir. Telaprevir.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

| | | |
|-------------|--|----|
| Figura 1 – | Formação das proteínas virais a partir do genoma viral | 19 |
| Tabela 1 – | Classificação METAVIR baseada em achados de histologia hepática | 26 |
| Tabela 2 – | Escore de Child-Turcotte-Pugh | 28 |
| Tabela 3 – | Análise descritiva de exames laboratoriais prévios ao tratamento . | 51 |
| Figura 2 – | Descrição dos desfechos do tratamento por esquema utilizado | 52 |
| Tabela 4 – | Descrição das frequências e das taxas de resposta virológica sustentada por categoria de cada variável analisada | 54 |
| Tabela 5 – | Descrição das frequências das categorias de cada variável analisada e das frequências de cirrose hepática por categoria | 56 |
| Tabela 6 – | Descrição das frequências absoluta e relativa das reações adversas a medicamentos observadas com cada um dos esquemas triplos utilizados | 57 |
| Tabela 7 – | Análises da associação de variáveis clínicas categorizadas com a resposta virológica sustentada | 58 |
| Tabela 8 – | Análises da associação das variáveis clínicas categorizadas com a resposta virológica sustentada, desconsiderando dados de pacientes cujo tratamento foi descontinuado devido reação adversa a medicamento | 59 |
| Tabela 9 – | Análises da associação de variáveis virais e do hospedeiro com a cirrose hepática | 60 |
| Tabela 10 – | Análises de associação entre as principais reações adversas a medicamentos e o esquema de tratamento indicado | 60 |
| Tabela 11 – | Análise de associação de variáveis clínicas com a resposta virológica sustentada por regressão logística binária | 61 |
| Tabela 12 – | Análise de associação de variáveis clínicas com a resposta virológica sustentada por regressão logística binária, desconsiderando dados de pacientes cujo tratamento foi suspenso por reação adversa a medicamento | 62 |

| | |
|--|----|
| Tabela 13 – Análise de associação de variáveis clínicas com cirrose hepática por regressão logística binária | 62 |
| Tabela 14 – Análise de custo-efetividade, considerando os três esquemas de tratamento estudados | 63 |
| Tabela 15 – Análise de custo-efetividade, considerando a terapia dupla e a média dos resultados de custo e efetividade das terapias triplas | 64 |
| Figura 3 – Análise de sensibilidade da diferença entre as razões de custo-efetividade para o tratamento com as terapias triplas comparados à terapia dupla | 65 |
| Figura 4 – Análise de sensibilidade da razão de custo-efetividade incremental para o tratamento com as terapias triplas em relação à terapia com esquema duplo | 66 |
| Figura 5 – Análise de sensibilidade da razão de custo-efetividade incremental para o tratamento com as terapias triplas em relação ao esquema duplo, considerando o limiar de custo-efetividade | 67 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------|---|
| ALT | Alanina aminotransferase |
| Anti-HCV | Anticorpos contra o vírus da hepatite C |
| <i>APRI</i> | <i>Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index</i> |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| BOC | Boceprevir |
| BT | Bilirrubina total |
| CH | Cirrose hepática |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| CM | Crioglobulinemia mista |
| CMED | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| DCV | Daclatasvir |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DOU | Diário Oficial da União |
| DP | Desvio-Padrão |
| EH | Encefalopatia hepática |
| FAD | Fármaco de ação direta |
| <i>FDA</i> | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HBV | Vírus da hepatite B |
| HCA | Hepatite C aguda |
| HCC | Hepatite C crônica |
| HCV | Vírus da hepatite C |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| HP | Hipertensão portal |
| IL-28 | Interleucina-28 |

| | |
|-------------|---|
| IMC | Índice de massa corporal |
| INF | Interferon |
| INR | Índice Normalizado Internacional |
| IP | Inibidor da Protease |
| MEC | Matriz extracelular |
| MEH | Manifestação extrahepática |
| <i>MELD</i> | <i>Model for End-stage Liver Disease</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| <i>NS</i> | <i>Non Structural</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| <i>OR</i> | <i>Odds Ratio</i> |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções |
| Peg-INF | Interferon peguilado |
| PIB | Produto interno bruto |
| RAM | Reação adversa a medicamentos |
| RBV | Ribavirina |
| RCE | Razão de custo-efetividade |
| RCEI | Razão de custo-efetividade incremental |
| RE | Retículo endoplasmático |
| REBRATS | Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde |
| RI | Resistência Insulínica |
| RNA | Ácido ribonucleico |
| RVS | Resposta virológica sustentada |
| RVS12 | Resposta virológica sustentada de 12 semanas pós tratamento |
| SMV | Simeprevir |

| | |
|-----|------------------------------|
| SOF | Sofosbuvir |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TVR | Telaprevir |
| UDI | Usuário de drogas injetáveis |
| VGE | Varizes gastroesofágicas |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 17 |
| 1.1 | O vírus | 18 |
| 1.2 | Epidemiologia | 21 |
| 1.3 | Transmissão e populações vulneráveis | 22 |
| 1.4 | Evolução da doença | 23 |
| 1.4.1 | Fase Aguda | 23 |
| 1.4.2 | Fase Crônica | 25 |
| 1.5 | Tratamento farmacológico da infecção crônica pelo genótipo 1 do HCV | 30 |
| 1.5.1 | Objetivos do tratamento da HCC | 30 |
| 1.5.2 | Evolução da terapia antiviral | 31 |
| 1.5.2.1 | Período prévio à disponibilização dos fármacos de ação direta | 31 |
| 1.5.2.2 | Inibidores da protease de primeira geração | 32 |
| 1.5.2.2.1 | Boceprevir | 32 |
| 1.5.2.2.2 | Telaprevir | 34 |
| 1.5.2.3 | Era das terapias farmacológicas <i>interferon-free</i> | 35 |
| 1.6 | Análise de custo-efetividade | 36 |
| 1.7 | Justificativa para a realização do trabalho | 36 |
| 2 | OBJETIVOS | 38 |
| 2.1 | Objetivo geral | 39 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 39 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3 | CASUÍSTICA E MÉTODO | 40 |
| 3.1 | Local e desenho do estudo | 41 |
| 3.2 | População de estudo | 41 |
| 3.3 | Delineamento experimental | 41 |
| 3.4 | Esquemas de tratamento prescritos | 44 |
| 3.5 | Análise dos Dados | 45 |
| 3.5.1 | Organização do banco de dados | 45 |
| 3.5.2 | Análise descritiva | 45 |
| 3.5.3 | Análise bivarida | 46 |
| 3.5.4 | Análise múltipla | 46 |
| 3.6 | Farmacoeconomia: análise de custo-efetividade | 47 |
| 3.6.1 | Custeio | 47 |
| 3.6.2 | Cálculo das razões de custo-efetividade | 48 |
| 3.6.3 | Análise de Sensibilidade | 49 |
| 3.7 | Aspectos éticos | 49 |
| 4 | RESULTADOS | 50 |
| 4.1 | Análise descritiva | 51 |
| 4.2 | Análise bivariada | 58 |
| 4.3 | Análise múltipla | 61 |
| 4.4 | Análise de custo-efetividade | 63 |
| 5 | DISCUSSÃO | 68 |

| | | |
|---|----------------------------------|----|
| 6 | CONCLUSÕES | 84 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 86 |
| | ANEXO | |

1 INTRODUÇÃO

1.1 O vírus

Durante as décadas de 1970 e 1980, após a identificação dos vírus da hepatite A e B, muitos casos de hepatite aguda e crônica causados por um agente infeccioso desconhecido foram descritos. Essa condição passou a ser denominada de hepatite não A e não B, designação que se tornava plausível, para cada caso, a partir da exclusão diagnóstica sorológica das citadas doenças virais cujos agentes causadores eram conhecidos. Somente em 1989, após a clonagem do seu genoma, o vírus da hepatite C (HCV) foi isolado e reconhecido como o causador da hepatite não A e não B (CHOO et al., 1989).

O HCV é um retrovírus que apresenta uma cadeia simples de ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo composta por cerca de 9.500 nucleotídeos e envolvida por um envelope lipídico. O ciclo de vida do HCV, que pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus*, oferece um grande número de possibilidades para o planejamento de fármacos. Os alvos terapêuticos podem envolver um efeito no hospedeiro ou uma ação direta no vírus (CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2012; LI; LO, 2015). A glicoproteína E2 presente no envelope viral é o principal componente estrutural do HCV relacionado à fixação do vírus à célula hospedeira, particularmente aos hepatócitos. Com relação à célula do hospedeiro, várias proteínas de superfície têm ativa participação na adsorção e entrada do vírus, como, por exemplo, os glicosaminoglicanos, receptores de lipoproteínas de baixa densidade, tetraspanina CD81, receptores scavenger B1, claudina-1 e a ocludina (BARTOSCH et al., 2003; BARTH et al., 2006; EVANS et al., 2007; PLOSS et al., 2009; ALBECKA et al., 2012; CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2012; FÉNÉANT; LEVY; COCQUEREL, 2014).

Após a entrada do HCV na célula infectada, há a liberação da cadeia simples de RNA no citoplasma. A fita de RNA contém duas extremidades não codificantes (regiões 3' e 5' não traduzidas) e uma região central codificante. Por meio da tradução, mediada pela ligação entre o sítio de entrada ribossomal, presente na região 5' não traduzida, e o ribossomo, é formada uma poliproteína precursora de aproximadamente 3.000 aminoácidos. Esta poliproteína, que possui uma porção terminal N composta por proteínas estruturais e uma porção terminal C composta por proteínas não estruturais, é

direcionada à membrana do retículo endoplasmático (RE) da célula hospedeira onde sofre clivagem originando, ao menos, 10 diferentes proteínas que incluem três estruturais (proteína *core* ou proteína *C* e duas glicoproteínas de envelope, E1 e E2), a proteína p7, que estaria envolvida com a entrada do vírus por modular a permeabilidade da membrana, e seis proteínas não estruturais reconhecidas pela sigla *NS* (*non structural*) (*NS2*, *NS3*, *NS4A*, *NS4B*, *NS5A* e *NS5B*) (HONDA et al., 1999; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007; LI; LO, 2015) (Figura 1).

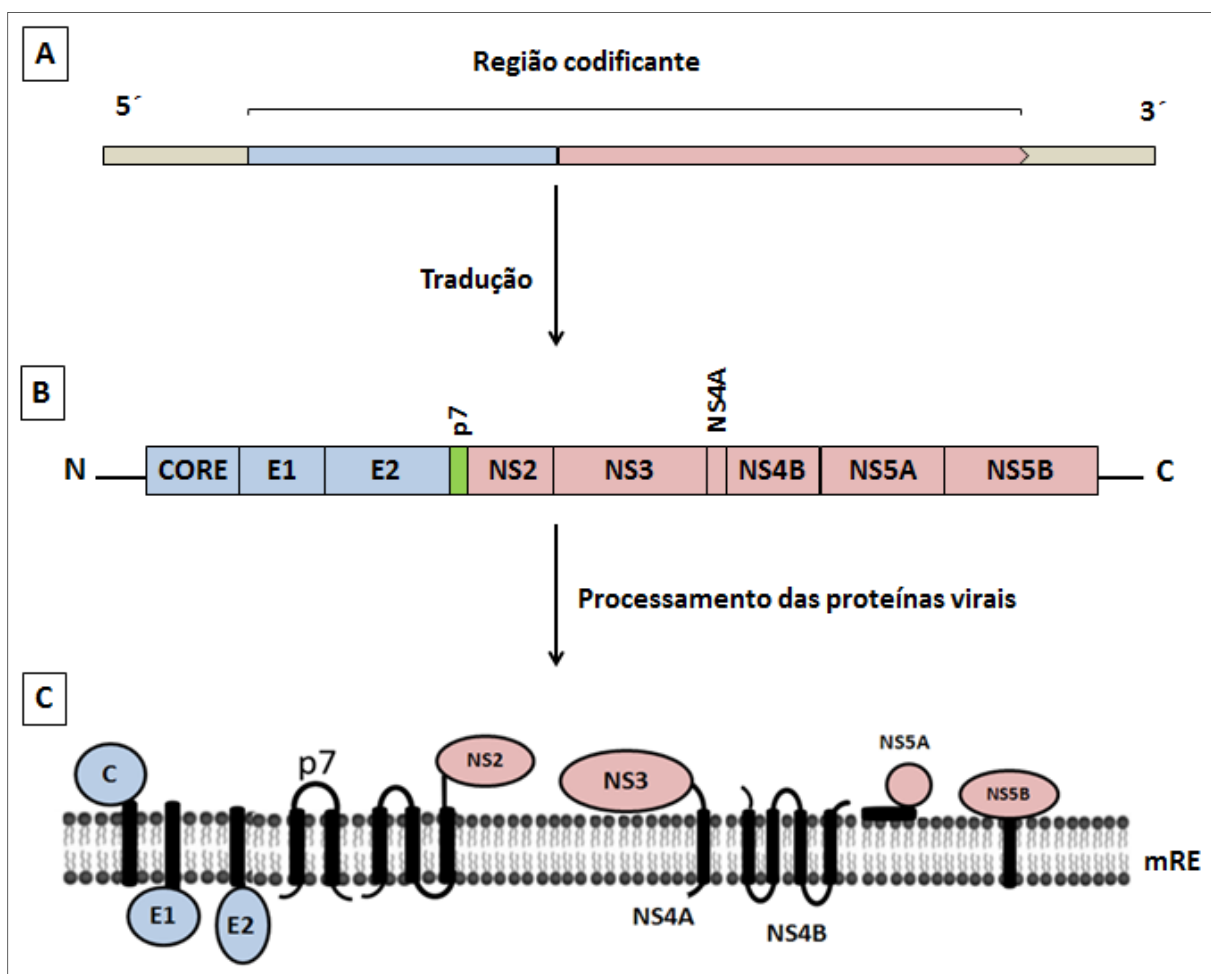


Figura 1 – Formação das proteínas virais a partir do genoma viral.

A: Cadeia simples de RNA viral. B: Poliproteína precursora. C: Proteínas virais estruturais e não estruturais. ○: Proteínas estruturais. ○: Proteínas não estruturais. mRE: Membrana do retículo endoplasmático. Adaptado de Atoom, Taylor e Russell (2014).

Peptidases, que se encontram no RE, estão envolvidas com o processamento das proteínas virais estruturais e duas proteases do vírus são importantes para a etapa final de formação de proteínas *NS*. A primeira protease que, assim como uma das

proteínas formadas, denomina-se *NS2*, é uma metaloproteinase dependente de zinco que quebra a poliproteína no sítio entre *NS2* e *NS3*. A outra protease viral é a *NS3/4A* que cliva a poliproteína nas regiões de junção *NS3/NS4A*, *NS4A/NS4B*, *NS4B/NS5A* e *NS5A/NS5B* (HONDA et al., 1999; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007; LI; LO, 2015).

A proteína não estrutural *NS4B* promove a formação de uma rede membranosa ou complexo de replicação, local onde a *NS5B* exerce sua atividade de RNA polimerase RNA dependente (EASL, 2010). Cada cadeia simples positiva de RNA pode ser traduzida, replicada ou empacotada juntamente com as proteínas estruturais formando os vírions. Estas três situações ocorrem de uma forma dinâmica e concomitante (MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007; EASL, 2010; CHEVALIEZ; PAWLOTSKY, 2012). Pequenas moléculas de gordura presentes no citoplasma da célula hospedeira suportam a etapa final de estruturação das partículas virais. A proteína p7, a *NS2*, a *NS3* e a *NS5A* também atuam neste momento (BARTENSCHLAGER et al., 2011).

Após a identificação do HCV, uma grande diversidade genotípica entre os isolados virais foi reportada (GÓMEZ et al., 1999; TIMM; ROGGENDORF, 2007). Essa heterogeneidade, que se deve a erros naturais associados à RNA polimerase RNA dependente, desencadeia substituições de nucleotídeos que resultam na formação de diferentes genótipos e subgenótipos virais. São conhecidos 11 diferentes tipos ou genótipos do HCV que apresentam diferenças de sequência de nucleotídeos que podem variar entre 30,0 e 50,0%. Dentre estes genótipos, que são designados por algarismos arábicos, seis são os principais (genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6). A classificação em subgenótipos ocorre de acordo com a similaridade genotípica observada dentro de cada genótipo. Os subtipos virais são classificados por meio de letras do alfabeto (SIMMONDS, 2004; CHAYAMA; HAYES, 2011; WANG, 2013). A região 5' não traduzida do genoma viral é a mais conservada entre os genótipos do HCV, por isso, é um sítio alvo para exames de detecção do vírus. Por outro lado, sítios que codificam as proteínas de membrana E1 e E2 são conhecidos como regiões hipervariáveis (LI; LO, 2015).

1.2 Epidemiologia

Segundo estimativas recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS), mundialmente, cerca de 110 milhões de pessoas apresentam anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV). Dentre estes indivíduos, pouco mais de 80 milhões estão cronicamente infectados (WHO, 2016a). As maiores taxas de prevalência relacionadas à hepatite C crônica (HCC) são observadas no oeste da África Subsaariana (4,1%), na África Subsaariana central (2,6%), na Ásia Central (2,3%) e no leste europeu (2,3%). Na América do Sul, estima-se que 0,9% da população tem HCC (WHO, 2016b). Ainda segundo a OMS, ocorrem aproximadamente 700 mil mortes no mundo a cada ano em consequência de complicações associadas à infecção, como a cirrose hepática (CH), insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (WHO, 2016a, 2016b). Dados publicados pelo Ministério da Saúde (MS), por meio Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais do ano de 2015, indicaram que cerca de 1,5 milhão de pessoas estariam infectadas pelo HCV no Brasil (BRASIL, 2015a). Considerando o total de casos com anti-HCV positivo e carga viral sanguínea detectável notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação do MS, entre 1999 e 2015, 64,2% foram observados no sudeste, 24,2% no sul, 5,6% no nordeste, 3,2% no Centro-Oeste e 2,7% no norte. De 2000 a 2014, foram identificados, pelo MS, 42.383 óbitos associados à infecção pelo HCV que se consolidou como a maior causa de morte entre as hepatites virais (BRASIL, 2016a).

Em relação aos tipos virais, o genótipo 1, que compreende 46,2% de todos os casos, é o mais prevalente no mundo. O genótipo 3 é o segundo mais prevalente (30,1%), os genótipos 2, 4 e 6 são responsáveis por 22,8% das infecções e menos de 1% dos indivíduos infectados têm o genótipo 5. Enquanto os genótipos 1 e 3 são os de maior prevalência na maioria dos países, independentemente da renda, os outros genótipos são mais comumente observados em países de baixa renda. O genótipo 2 é mais frequente no oeste africano e em regiões da América do Sul, o genótipo 4 é mais comum no norte da África e na África central e o genótipo 6 no leste e sudeste da Ásia (MESSINA et al., 2015). No Brasil, 67,7% das pessoas com HCV têm o genótipo 1, 25,9% têm o genótipo 3 e 5,7% estão infectadas pelo genótipo 2. Os demais casos (0,7%) estariam infectados pelos outros genótipos (BRASIL, 2012).

1.3 Transmissão e populações vulneráveis

A transmissão do HCV ocorre, predominantemente, por via parenteral em situações como transfusão de sangue ou de hemoderivados contaminados ou qualquer outra exposição percutânea a material biológico contaminado. Embora esteja associada a um risco menor, a exposição de mucosas também pode transmitir o vírus. Nos últimos anos, a transmissão sexual tem sido associada à ocorrência de hepatite C aguda (HCA) em homens que fazem sexo com outros homens (LOPEZ-DIEGUEZ et al., 2011; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). De forma geral, práticas sexuais com múltiplos parceiros, relações sexuais sem uso de preservativo e a presença de outras morbidades, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), são condições facilitadoras da transmissão por essa via (BRASIL, 2011, 2015b; HAGAN et al., 2014; CHAN et al., 2016). Há ainda a possibilidade de transmissão vertical que ocorre em cerca de 5,0% dos casos de gestantes infectadas (EL-SHABRAWI; KAMAL, 2013).

Pessoas que receberam transfusão sanguínea até o início da década de 1990, profissionais de saúde que realizam procedimentos médicos invasivos e indivíduos que compartilham seringas e agulhas para o uso de drogas ilícitas ou de qualquer outra substância injetável têm maior risco de se infectarem (GREBELY et al., 2012; BRASIL, 2015b). Dados da OMS indicam que 67,0% dos usuários de drogas injetáveis (UDI) no mundo têm anti-HCV positivo (WHO, 2016b). No Brasil, um estudo realizado na cidade de Santos (SP) com UDI encontrou uma soroprevalência relacionada ao anti-HCV de 75,0% (DE CARVALHO et al., 1996). Outro estudo brasileiro, de caráter multicêntrico, indicou que 64,6% dos UDI incluídos apresentavam anti-HCV positivo (CARDOSO, 2005). O risco é maior também se considerados indivíduos com tatuagem ou *piercing* ou pessoas expostas a outras fontes de transmissão por meio de condutas profissionais que não respeitam a legislação sanitária vigente. Tal situação pode ser observada em procedimentos de manicure, pedicure, tratamentos odontológicos, diálise, entre outros. O não compartilhamento de objetos pessoais como lâminas de barbear e escovas de dente é uma prática segura que previne a transmissão (BRASIL, 2011, 2015b). Transplantes de órgãos de doadores

infectados e uso de drogas por via inalatória também podem transmitir o HCV (BRASIL, 2011).

Pela não disponibilidade de exames para detecção do vírus e pelo desconhecimento a respeito da doença, muitas pessoas se infectaram previamente a 1990. Em consequência disso, o HCV acomete com maior frequência indivíduos com mais de 40 anos de idade, o que é uma realidade no Brasil. A hepatite C encontrou ainda oportunidade para propagação em grupos que apresentam fatores relacionados à maior vulnerabilidade, como privação de liberdade e transtornos mentais (BRASIL, 2015b). A disponibilização de testes para detecção de anticorpos anti-HCV nos primeiros anos da década de 1990 proporcionou maior segurança e reduziu drasticamente o risco de transmissão do vírus relacionada às transfusões sanguíneas (LAUER; WALKER, 2001). No Brasil, o exame tornou-se obrigatório nos bancos de sangue em novembro de 1993 (GARCIA et al., 2008). Segundo o MS, as formas de transmissão mais prevalentes envolvem o uso de drogas (27,4%), seguido das transfusões sanguíneas (26,9%) (BRASIL, 2012).

1.4 Evolução da doença

1.4.1 Fase Aguda

Considerando a análise histológica, a HCA caracteriza-se pela presença predominante de alterações necroinflamatórias no parênquima hepático (BRASIL, 2011). Em geral, os valores de carga viral ou os níveis de HCV RNA aumentam rapidamente e se tornam detectáveis durante as primeiras três semanas após a infecção. Após, entre a quarta e 12^o semanas, ocorrem aumentos das concentrações séricas da alanina aminotransferase (ALT) indicando lesão hepática e, em determinados casos, alterações de exames de função hepática. O aumento de ALT pode resultar em valores superiores a 10 vezes o valor do limite superior do intervalo de normalidade (BERTOLETTI; FERRARI, 2003; DETERDING et al., 2009). A soroconversão do anti-HCV em indivíduos imunocompetentes ocorre no segundo mês após infecção, sendo, portanto, posterior ao aumento do HCV RNA até níveis detectáveis (COX et al., 2005). Este tempo para detecção de anticorpos específicos pode se estender para até 48 semanas em indivíduos imunodeprimidos (MAASOUMY; WEDEMEYER,

2012). Cerca de 80,0% das pessoas com HCA se apresentam assintomáticas e os sinais e sintomas, quando presentes, se manifestam entre duas e 20 semanas após a exposição ao vírus (HOOFNAGLE, 1997; ORLAND; WRIGHT; COOPER, 2001; BRASIL, 2015b). Dor abdominal, perda de apetite, febre baixa, mialgia, fadiga e náuseas são exemplos de sintomas inespecíficos comumente reportados. Ainda entre os sintomáticos, a icterícia acomete entre 50,0 e 84,0% dos pacientes e é o sinal clínico característico da doença hepática mais frequente (DETERDING et al., 2009; LOOMBA et al., 2011; WIEGAND et al., 2006). Pelo exposto em relação à evolução da HCA, a maioria dos pacientes desconhece sua condição de saúde e não é diagnosticada neste período (SEEFF, 2002; BRASIL, 2015b). Tal situação limita, inclusive, a realização de estudos que avaliam a progressão da doença, pois os pacientes não diagnosticados não são incluídos nos estudos observacionais. Pela via de transmissão comum entre as doenças, não são raros casos de indivíduos com HCV coinfectados pelo vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV, o que é um fator limitante adicional para a definição do papel do HCV sobre a evolução clínica. Além disso, não é possível levantar com precisão o momento exato da exposição ao vírus e dados corretos sobre consumo de álcool para todos os casos (SEEFF, 2002; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012).

O diagnóstico da HCA é definido se houver soroconversão recente e documentada do anti-HCV (período inferior a seis meses). Como há pacientes que não apresentam níveis detectáveis de anti-HCV na fase aguda, principalmente em períodos mais precoces, a dosagem de HCV RNA deve ser solicitada sempre que observado um quadro clínico sugestivo de hepatite aguda e/ou identificada uma história de possível transmissão recente com anti-HCV negativo. Nestes casos, faz-se o diagnóstico se há carga viral detectável (BRASIL, 2015b; EASL, 2017). Conforme já descrito, o tempo necessário para detecção de anticorpos específicos em pacientes imunocomprometidos pode se prolongar para além da fase aguda.

O principal objetivo do tratamento da HCA é evitar a evolução para HCC. A terapia farmacológica para HCA recomendada no Brasil envolve interferon (INF) alfa-2a ou INF alfa-2b em monoterapia ou o uso de uma das duas apresentações farmacêuticas citadas associadas com a ribavirina (RBV) (BRASIL, 2015b).

Por meio de revisão sistemática, Micallef, Kaldor e Dore (2006) evidenciaram que cerca de 25% dos indivíduos com HCA apresentam clareamento viral espontâneo. Hepatite fulminante com falência hepática grave durante a fase aguda é um evento raro (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012; EASL, 2017).

1.4.2 Fase Crônica

Diferentemente da HCA, que se caracteriza pela presença de alterações no parênquima hepático, a HCC se apresenta como um quadro inflamatório predominantemente portal (BRASIL, 2011). Como a oferta de tratamento farmacológico e o clareamento viral espontâneo são situações incomuns durante a HCA, estudos indicam que entre 54,0 e 86,0% dos adultos infectados evoluem para HCC (SEEFF, 2002; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012).

Na maioria dos casos, a hepatite C evolui por décadas sem diagnóstico que só ocorre após testes sorológicos de rotina ou após doação de sangue. Nestes casos, a evolução da HCC é assintomática ou ocorrem sintomas inespecíficos como náusea, mialgia e dor abdominal, entre outros, e a maioria dos sinais e sintomas mais evidentemente relacionados ao comprometimento hepático só são observados em estágios avançados de fibrose (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Anti-HCV reagente por mais de seis meses e HCV RNA detectável confirmam o diagnóstico de HCC (BRASIL, 2015b).

O desenvolvimento de fibrose no fígado é uma consequência natural da doença hepática crônica de diferentes etiologias. Em indivíduos saudáveis, há um equilíbrio entre fatores envolvidos com a manutenção do tecido conjuntivo. Se, por estímulos inflamatórios, ocorre um desequilíbrio e os fatores relacionados à produção de matriz extracelular (MEC) têm maior atividade do que aqueles relacionados à quebra da MEC, se estabelece uma condição favorável para a formação de tecido fibroso. A deposição contínua de MEC e a proliferação de hepatócitos levam ao desenvolvimento de nódulos fibróticos e ao consequente desarranjo da arquitetura do fígado associado à perda de função. Se a causa da doença crônica não é tratada, a fibrose pode evoluir para CH e para CHC (JANG, 2009; CAMPANA; IREDALE, 2017).

Aproximadamente 28,0% de todos os casos de CH no mundo são atribuídos à infecção pelo HCV (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013).

Os estadiamentos da atividade necroinflamatória e, principalmente, da fibrose hepática são uma conduta fundamental para que estratégias de acompanhamento e tratamento da hepatite C sejam definidas. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT), publicado em 2015 pelo MS (BRASIL, 2015b), recomenda a utilização do algoritmo METAVIR, proposto por um grupo de pesquisadores franceses de mesmo nome, para que se estabeleça o grau de fibrose (BEDOSSA, 1993).

Tabela 1 – Classificação METAVIR baseada em achados de histologia hepática.

| Atividade necroinflamatória | Fibrose (Alteração da arquitetura) |
|------------------------------------|---|
| A0 – sem atividade | F0 – sem fibrose |
| A1 – atividade leve | F1 – fibrose portal sem septos |
| A2 – atividade moderada | F2 – fibrose moderada, poucos septos |
| A3 – atividade grave | F3 – fibrose avançada, numerosos septos |
| | F4 – cirrose |

Adaptado de Gaggini et al. (2015).

O METAVIR é similar a outros algoritmos de classificação ao considerar para o estadiamento características histológicas como atividade periportal, atividade lobular e o grau de fibrose hepática (BRASIL, 2011). A definição do grau de fibrose é possível por meio de biópsia hepática, por exames baseados em técnicas não invasivas ou por meio de índices que utilizam resultados de exames laboratoriais. A biópsia é o exame padrão-ouro para o estadiamento da fibrose. Entre os exames não invasivos, cita-se a elastografia transitória que, por ultrassonografia, define o grau de fibrose pela avaliação da velocidade da propagação de ondas de baixa frequência através do fígado (EASL; ALEH, 2015). Em locais onde há algum tipo de limitação para a realização da biópsia e da elastografia, fórmulas matemáticas, como a *APRI* (*Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*), podem ser consideradas (XIAO; YANG;

YAN, 2015; WHO, 2016b). A avaliação do grau de fibrose hepática não é necessária se há sinais clínicos de cirrose (EASL, 2017).

De acordo com a literatura, inúmeros fatores relacionados ao hospedeiro têm relação com a progressão da fibrose hepática. Idade acima de 40 anos, coinfeção com HIV e/ou HBV, consumo de álcool superior a 50,0 g ao dia e resistência insulínica (RI) estão fortemente associados à evolução da doença hepática (SEEFF, 2002; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Há evidências de que mulheres apresentam menores taxas de progressão para CH, o que estaria relacionado a fatores hormonais (BISSELL, 1999; YASUDA et al., 1999). Obesidade, esteatose hepática, níveis séricos de ALT, particularmente se os valores são superiores a três vezes o limite superior da normalidade, e genética do paciente acometido também estariam associados ao desenvolvimento de CH (PRADAT et al., 2007; ASSIS; LIM, 2012; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). Com relação a fatores virais, não há evidências bem estabelecidas de associação da carga viral ou do subgenótipo do vírus tipo 1 com a progressão da HCC (SEEFF, 2002).

Por meio de metanálise, Thein et al. (2008) estimaram que a prevalência de CH após 20 anos de exposição ao HCV é de 16,0%, valor que é cerca de três vezes maior após 30 anos de infecção. Um indivíduo cirrótico tem um risco aumentado de desenvolver diversas complicações que limitam a qualidade e a expectativa de vida (GARCIA-TSAO, 2016).

Há diferentes formas de se avaliar a gravidade da CH e de classificá-la como compensada ou descompensada. Alguns autores referem que há descompensação se diagnosticadas icterícia, ascite, encefalopatia hepática (EH) e/ou hemorragia varicosa, particularmente hemorragia de varizes esofágicas (QI et al., 2011; NUSRAT et al., 2014; WHO, 2016b). D'Amico, Garcia-Tsao e Pagliaro (2006) classificaram a CH em quatro estágios: o primeiro estágio caracteriza-se pelas ausências de varizes gastroesofágicas (VGE) e de ascite, o segundo estágio pela presença de VGE e ausência de ascite, o terceiro pela presença de ascite associada ou não à VGE e o quarto estágio se caracteriza por história de sangramento gastrointestinal associada ou não à ascite. Segundo os mesmos autores, os estágios 1 ou 2 determinam um quadro compensado de CH e os estágios 3 ou 4 definem cirrose descompensada.

O escore Child-Turcotte-Pugh, índice amplamente utilizado, permite que a avaliação da gravidade da CH seja feita com base em informações clínicas e laboratoriais (PUGH et al., 1973).

Tabela 2 – Escore de Child-Turcotte-Pugh.

| Pontuação | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------|----------|------------|------------|
| BT* sérica (mg/dL) | < 2,0 | 2,0-3,0 | > 3,0 |
| Ascite | ausente | controlada | refratária |
| Albumina sérica (g/dL) | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 |
| Acometimento neurológico | ausente | mínimo | avançado |
| INR** | < 1,7 | 1,7-2,3 | > 2,3 |

*BT: Bilirrubina total.

**INR: Índice Normalizado Internacional.

Child-Turcotte-Pugh A (Cirrose compensada): 5-6 pontos.

Child-Turcotte-Pugh B (Cirrose descompensada): 7-9 pontos.

Child-Turcotte-Pugh C (Cirrose descompensada): 10-15 pontos.

Adaptado de WHO (2016b).

O escore *Model for End-stage Liver Disease (MELD)* também é bastante utilizado para avaliação clínica e prognóstica da CH. A versão atual do *MELD* considera valores de bilirrubina total (BT), creatinina e do índice normalizado internacional (INR) para o cálculo do escore. O *MELD* é uma ferramenta para que seja definida prioridade com relação ao transplante hepático (PENG; QI; GUO, 2016). Como a hiponatremia pode ser uma consequência da CH, foi proposto um novo índice *MELD* cujo cálculo demanda o valor do sódio sérico do paciente (*MELD-Na*) (DURAND; VALLA, 2008).

A hipertensão portal (HP), que está relacionada a outras complicações, incluindo, ascite, EH e VGE, é um distúrbio hemodinâmico desencadeado pela CH. Valores do gradiente de pressão da veia porta superiores a 5 mmHg definem HP, enquanto que valores superiores a 10 mmHg definem HP clinicamente significativa (RIPOLL et al., 2007; BARI; GARCIA-TSAO, 2012). Entre as complicações, que são consequência da HP, a ascite é o evento mais comumente observado como condição inicial da descompensação e a principal causa de internação hospitalar de pacientes cirróticos (LUCENA et al., 2002). VGE são complicações cuja fisiopatologia está

diretamente relacionada à HP (ABRALDES; GARCIA-TSAO, 2017). Conforme mencionado anteriormente, em geral, não há varizes no estágio inicial da cirrose, sendo assim, o seu diagnóstico está relacionado à gravidade da doença hepática e a sua prevalência é maior em pacientes Child B ou C em relação a pacientes Child A (ZOLI et al., 2000; ZAMAN et al., 2001). Apesar dos avanços terapêuticos recentes, a hemorragia de varizes é uma emergência médica de elevada mortalidade (entre 10,0 e 20,0% em seis semanas) (DE FRANCHIS, 2015).

Entre 30,0 e 45,0% dos pacientes com CH desenvolvem EH, condição neuropsiquiátrica complexa que pode variar de um estado confusional leve sem alterações de eletroencefalograma até um quadro de coma e morte (POORDAD, 2007; NUSRAT et al., 2014). Esplenomegalia, alterações hematológicas, como, por exemplo, plaquetopenia, infecções bacterianas, especialmente a peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatopulmonar são outras complicações conhecidas da CH e da HP (MARTINELLI, 2004; POORDAD, 2015). Síndrome hepatorrenal, hiponatremia, icterícia resultante da insuficiência hepática, quadros recorrentes de hemorragia varicosa e de EH e ascite refratária são manifestações da HP que caracterizam um quadro avançado de descompensação (ABRALDES; GARCIA-TSAO, 2017). Considerando os pacientes diagnosticados com cirrose, o risco anual de descompensação da doença hepática é de 3,0 a 6,0% e o risco de óbito no ano seguinte à ocorrência de um quadro de descompensação é de 15,0 a 20,0% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Estima-se ainda que a infecção crônica pelo HCV seja responsável por aproximadamente 25,0% dos casos de CHC no mundo (TANAKA et al., 2006) e que entre 1,0 e 5,0% dos indivíduos com CH evoluem para CHC a cada ano (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Embora seja uma conhecida complicação da CH, o CHC pode também se manifestar em indivíduos com HCC não cirróticos, principalmente se há fibrose avançada (LOK et al., 2009). O transplante hepático é uma abordagem terapêutica para indivíduos com CHC e uma opção em situações de descompensação grave da doença hepática sem CHC concomitante (NUSRAT et al., 2014).

Além das condições clínicas descritas como complicações da CH e da HP, a infecção pelo HCV está relacionada à ocorrência de outras manifestações designadas manifestações extra-hepáticas (MEHs) (GILL et al., 2016). Segundo Cacoub et al. (2014), a gravidade da HCC e o risco de mortalidade são subestimados porque, em geral, as análises não consideram tais manifestações que não são diretamente associadas ao dano hepático. A maior parte dos dados disponíveis se referem a MEHs decorrentes de desordens imunomediadas e/ou linfoproliferativas que são consequência do linfotropismo viral. Crioglobulinemia e linfoma não-Hodgkin são MEHs de relevante prevalência que apresentam evidências robustas em relação à causa. Crioglobulinas são imunoglobulinas que se precipitam *in vitro* em temperaturas inferiores a 37,0°C e que causam prejuízos funcionais em diferentes órgãos e tecidos por meio da síndrome da hiperviscosidade ou por mecanismo imune. A crioglobulinemia mista (CM), que envolve imunoglobulinas IgM e IgG, é o tipo mais frequentemente associado à HCC (RAMOS-CASALS et al., 2012). Outros exemplos de MEHs incluem os acometimentos renal, dermatológico (porfiria cutânea tardia e líquen plano, entre outros), ocular, cardiovascular, psiquiátrico, neurológico e da tireoide, além de distúrbios metabólicos, como RI e Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 (ZIGNEGO et al., 2007). Algumas MEHs citadas, entre as quais determinadas condições que envolvem os rins, são uma consequência da CM (ZAIDAN et al., 2012).

1.5 Tratamento farmacológico da infecção crônica pelo genótipo 1 do HCV

1.5.1 Objetivos do tratamento da HCC

O objetivo principal da terapia medicamentosa indicada à HCC é a erradicação do vírus e a cura da infecção que ocorre quando há resposta virológica sustentada (RVS). RVS é definida como a não detecção do HCV RNA 12 ou 24 semanas após o fim do tratamento. O alcance de tal meta permite a redução da incidência de complicações da doença como CH, CHC e óbito e relaciona-se à redução da transmissão e ao aumento da qualidade de vida dos pacientes. Geralmente, a supressão viral promove melhora da inflamação e regressão da fibrose em pacientes não cirróticos. A RVS tem impacto positivo também no prognóstico de indivíduos com

CH, entretanto, estes mantêm um risco de evolução para complicações graves superior aos não cirróticos tratados com sucesso e, portanto, necessitam de maior cuidado, mesmo após a cura. A erradicação do HCV pode reverter ainda quadros de MEHs (BRASIL, 2015b; EASL, 2017).

1.5.2 Evolução da terapia antiviral

1.5.2.1 Período prévio à disponibilização dos fármacos de ação direta

As taxas de RVS aumentaram substancialmente com a evolução do tratamento farmacológico da HCC, desde o início da década de 1990 até a oferta dos novos fármacos de ação direta (FADs) cujo uso é recomendado pelos principais *guidelines* internacionais e pelo PCDT de 2015 (BRASIL, 2015b; AASLD, 2017; EASL, 2017). As taxas de RVS de pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV tratados com INF convencional em monoterapia, primeira terapia medicamentosa disponibilizada ao tratamento da HCC, não superavam 20,0% (LIM; TAN; MUTIMER, 2014; CARTER; CONNELLY; STRUBLE, 2017). Em 1998, a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o uso da RBV para o tratamento da HCC. A associação de INF convencional com a RBV aumentou as taxas de RVS relacionadas ao genótipo 1 para valores que, em geral, variavam de 30,0 a 40,0% (MCHUTCHISON et al., 1998; BURSTOW et al., 2017).

O desenvolvimento do INF peguilado (Peg-INF), também no final da década de 1990, por meio de alterações na estrutura molecular do INF convencional, promoveu importante melhora do perfil de segurança da terapia dupla. A adição de moléculas de polietilenoglicol ao INF convencional aumenta o tempo de ação e permite que o medicamento seja administrado por injeção subcutânea uma única vez por semana, ao passo que o INF convencional deve ser administrado três vezes por semana (LIM; TAN; MUTIMER, 2014). Estudos brasileiros e internacionais que avaliaram a terapia dupla composta por RBV e Peg-INF alfa-2a ou Peg-INF alfa-2b, tratamento padrão da HCC durante toda a década de 2000, encontraram taxas de RVS próximas a 50,0% para o genótipo 1, portanto, maiores que aquelas observadas na maior parte dos trabalhos com RBV e INF convencional (BRANDÃO et al., 2006; GONÇALES JR. et al., 2006; ARAVENA et al., 2012; MULLER et al., 2012). Segundo estes mesmos

estudos, se considerados os genótipos não 1, o uso de Peg-INF e RBV resulta em taxas de RVS significativamente superiores às encontradas para o genótipo 1.

1.5.2.2 Inibidores da protease de primeira geração

Licenciados para o tratamento da HCC pelo *FDA* em 2011 e registrados no Brasil no mesmo ano, os inibidores da protease (IPs) de primeira geração boceprevir (BOC) e telaprevir (TVR) representaram a primeira possibilidade de terapia viral direta contra o HCV. Ambos atuam inibindo a protease *NS3/4A* e, conseqüentemente, a replicação viral (AASLD, 2011; EASL, 2015). Ensaios clínicos prévios à comercialização mostraram taxas globais de RVS de aproximadamente 70,0% o que indicava um promissor aumento da chance de cura virológica em relação à terapia dupla com Peg-INF e RBV (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Características do paciente, entre elas, o perfil genético relacionado ao gene que codifica a interleucina 28 (IL-28), e fatores virais estariam associados à resposta aos regimes de tratamento com os IPs de primeira geração (AASLD, 2011; EASL, 2014). Em 2012, o MS definiu que TVR e BOC, indicados para pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV em associação com RBV e Peg-INF, seriam incorporados ao sistema público de saúde brasileiro ou Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2013a).

1.5.2.2.1 Boceprevir

Os dois principais ensaios clínicos de fase III que suportaram o registro e a liberação do uso do BOC para o tratamento da HCC foram o SPRINT-2, que incluiu indivíduos adultos virgens de tratamento infectados pelo genótipo 1, e o RESPOND-2, uma coorte que avaliou a resposta à terapia tripla de pacientes genótipo 1 experimentados (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011). No estudo SPRINT-2, os pacientes foram divididos em duas coortes, uma que incluiu pacientes negros (n = 159) e outra que incluiu indivíduos não negros (n = 938). Todos os pacientes incluídos utilizaram Peg-INF alfa-2b associado à RBV nas primeiras quatro semanas (período conhecido como *lead-in*). Após, foram alocados em grupos dentro de cada coorte da

seguinte forma: grupo 1 – indicada a manutenção do esquema duplo por mais 44 semanas; grupo 2 (tratamento guiado pela resposta) – pacientes utilizaram terapia tripla formada por Peg-INF alfa-2b, RBV e BOC por 24 ou 44 semanas adicionais; grupo 3 – indicada terapia tripla por mais 44 semanas. Se considerada a coorte formada por pacientes não negros, as taxas de RVS dos grupos que utilizaram BOC foram significativamente maiores em relação ao grupo controle (67,0% para o grupo 2, 68,0% para o grupo 3 e 40,0% para o grupo 1). As taxas de RVS globais, considerando todos os indivíduos das duas coortes, foram de 38,0% para o grupo 1, 63,0% para o grupo 2 e 66,0% para o grupo 3 (POORDAD et al., 2011).

De forma similar ao estudo que incluiu pacientes virgens de tratamento, durante o RESPOND-2 todos os indivíduos incluídos foram submetidos ao *lead-in* com Peg-INF alfa-2b e RBV e, posteriormente, divididos em três grupos, a saber: grupo 1 – indicada a continuidade da terapia dupla por 44 semanas; grupo 2 (tratamento guiado pela resposta) – acrescentou-se BOC e o esquema triplo foi utilizado por 32 ou 44 semanas adicionais; grupo 3 – indicada terapia tripla por mais 44 semanas. O tratamento de todos os pacientes que apresentaram HCV RNA detectável na 12ª semana foi descontinuado, independentemente do grupo. As taxas de RVS foram significativamente maiores nos grupos tratados com BOC em relação ao grupo que utilizou somente terapia dupla (59,0% para o grupo 2, 66,0% para o grupo 3 e 21,0% para o grupo 1) (BACON et al., 2011). Considerando os dois estudos citados, ausência de CH, baixa carga viral pré-tratamento, idade inferior a 40 anos, recidiva a tratamento prévio em detrimento a outros tipos de resposta, além de cor da pele não negra, foram fatores associados à RVS (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011).

Com relação à segurança do esquema triplo envolvendo o BOC, sintomas *flu-like* (febre, cefaleia, calafrio, sudorese, mialgia, mal-estar e/ou artralgia), náuseas, disgeusia, insônia, irritabilidade, dispneia, perda de apetite, eventos hematológicos (anemia, neutropenia e plaquetopenia) e astenia são exemplos de reações adversas a medicamentos (RAMs) comumente observadas nos estudos pré-comercialização (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011).

1.5.2.2.2 Telaprevir

Os ensaios clínicos de fase III que apoiaram a disponibilização do TVR para o tratamento da HCC foram o ILLUMINATE, o REALIZE e o ADVANCE. Este último, um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego, incluiu 1.088 pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV, virgens de tratamento, que foram divididos em três grupos: o primeiro utilizou TVR combinado com Peg-INF alfa-2a e RBV nas 12 primeiras semanas. Após, os pacientes utilizaram terapia dupla sem IP por 12 ou 36 semanas adicionais; ao segundo grupo foi indicado esquema triplo por oito semanas seguidas de 16 ou 40 semanas de terapia dupla sem IP; ao terceiro grupo indicou-se Peg-INF alfa-2a e RBV por 48 semanas. Foi evidenciado que os grupos que utilizaram TVR alcançaram taxas de RVS maiores que o grupo controle que utilizou terapia dupla com RBV e Peg-INF (75,0% para o grupo 1, 69,0% para o grupo 2 e 44,0% para o grupo controle) (JACOBSON et al., 2011).

Assim como o ADVANCE, o ILLUMINATE incluiu somente pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV virgens de tratamento. Durante a primeira etapa deste estudo multicêntrico, de não inferioridade, randomizado e aberto, todos os pacientes utilizaram TVR, Peg-INF alf-2a e RBV por 12 semanas e Peg-INF combinado com RBV durante as oito semanas seguintes. Na 20ª semana de terapia medicamentosa, os indivíduos incluídos foram divididos da seguinte forma: pacientes com HCV RNA não detectável na quarta e 12ª semanas utilizaram RBV e Peg-INF alfa-2a por quatro ou 28 semanas adicionais. Os pacientes que não alcançaram carga viral indetectável nos dois pontos citados foram alocados para o grupo que utilizaria terapia dupla por outras 28 semanas. A taxa de RVS global foi de 72,0% (SHERMAN et al., 2011).

O REALIZE foi um estudo multicêntrico, randomizado, que incluiu 633 pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV previamente tratados. Estes foram alocados em grupos, como segue: grupo 1 – indicada terapia tripla com Peg-INF alfa-2a, RBV e TVR por 12 semanas, seguidas de Peg-INF alfa-2a associado à RBV por 36 semanas; grupo 2 – indicou-se *lead-in* com terapia dupla, esquema triplo com TVR nas 12 semanas seguintes e, por último, esquema duplo sem IP por outras 32 semanas; grupo 3 – terapia dupla com Peg-INF alfa-2a combinado com RBV por 48 semanas.

As taxas de RVS dos grupos que utilizaram TVR foram superiores em relação ao grupo controle (64,0, 66,0 e 17,0% para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente) (ZEUZEM et al., 2011). Ainda sobre os estudos de fase III que avaliaram o uso de TVR, fibrose não avançada, recidiva a tratamento prévio com esquema duplo em relação a outros tipos de resposta e cor da pele branca em relação à negra associaram-se à maiores taxas de RVS ao esquema triplo. Não houve evidências de associação das variáveis obesidade, subgenótipo viral (1a x 1b) e carga viral pré-tratamento com a RVS (SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

Sobre a segurança do esquema triplo envolvendo TVR, Peg-INF e RBV, sintomas *flu-like*, perda de apetite, tosse, dispneia, reações hematológicas, astenia, depressão, ansiedade, insônia, alopecia, prurido, *rash* cutâneo, diarreia, náuseas e eventos adversos anorretais são exemplos de RAMs frequentemente detectadas durante os ensaios clínicos de fase III (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

1.5.2.3 Era das terapias farmacológicas *interferon-free*

Na segundo semestre de 2015, o MS publicou um novo protocolo clínico que recomenda o uso de esquemas farmacológicos envolvendo os novos FADs sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV) e simeprevir (SMV) para o tratamento da HCC em substituição aos IPs de primeira geração. Os três fármacos são indicados para o genótipo 1 e propiciam possibilidades de esquemas associados ou não à RBV, a depender da história e da condição clínica do paciente. Todas as combinações de medicamentos sugeridas são livres de INF (BRASIL, 2015b). Estudos iniciais, que analisaram efetividade e segurança de SOF associado a DCV ou a SMV, evidenciaram taxas de RVS superiores a 90,0% e incidências de eventos adversos inferiores em relação às terapias farmacológicas previamente disponibilizadas (LAWITZ et al., 2014; SULKOWSKI et al., 2014; WYLES et al., 2015; LAWITZ et al., 2016; KWO et al., 2016; POORDAD et al., 2016).

1.6 Análise de custo-efetividade

A farmacoeconomia faz parte da Avaliação de Tecnologias em Saúde que pode ser definida como um processo contínuo de análise dos benefícios e das consequências econômicas e sociais resultantes da utilização de tecnologias na área da saúde. No Brasil, há uma demanda crescente por cuidados, os recursos destinados ao SUS são limitados e há no mercado uma grande oferta de diferentes opções de tratamentos farmacológicos que apresentam a mesma indicação. Por isso, análises farmacoeconômicas, com base em dados de custo e de efetividade, são recomendadas e necessárias. Os resultados destas análises são apresentados em unidades clínicas o que facilita sua interpretação por profissionais da saúde (RASCATI, 2010).

1.7 Justificativa para a realização do trabalho

A oferta de tratamento farmacológico para a HCC está relacionada a um elevado impacto financeiro ao SUS. Em 2013, os IPs de primeira geração foram incluídos no protocolo clínico brasileiro, com base em resultados de ensaios clínicos pré-comercialização realizados em outros países. Estes, em geral, incluem um número restrito de pacientes que apresentam características clínicas que não refletem a realidade dos estudos de vida real. Cerca de dois anos após sua incorporação, BOC e TVR deixaram de ser formalmente recomendados para o tratamento da HCC pelo MS, a partir da publicação de um novo PCDT. Cada tratamento de 48 semanas envolvendo o BOC em terapia tripla representou um custo de cerca de R\$60.000,00 ao sistema público de saúde brasileiro, valor que não inclui custos relacionados ao manejo de RAMs, tampouco os custos indiretos envolvidos. Por sua vez, cada tratamento de 48 semanas com esquema triplo envolvendo TVR gerou um custo de aproximadamente R\$52.000,00. Tal valor também não inclui custos adicionais com manejo de efeitos adversos e os custos indiretos (BRASIL, 2015c, 2015d; MATTANA, 2016).

Há poucos trabalhos de fase IV realizados no Brasil e na América Latina que descreveram a efetividade, a segurança dos IPs de primeira geração e/ou que realizaram uma análise de custo-efetividade envolvendo tais medicamentos. Considerando isso, as características dos ensaios pré-comercialização, as diferenças que há entre populações que vivem sob condições diversas e a já citada escassez de

recursos governamentais destinados ao SUS frente à demanda, estudos de vida real são importantes para se tenha dados mais robustos relacionados à efetividade e à segurança de fármacos. Ademais, dados de estudos de fase IV podem ser utilizados para a realização de análises de custo-efetividade. Os resultados destes trabalhos, realizados em cenários de vida real, são importantes para suportar decisões que determinem a incorporação ou a descontinuidade do uso de medicamentos cuja disponibilização depende de financiamento público e elevado aporte financeiro.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Descrever e analisar dados de efetividade e segurança dos esquemas triplos de tratamento envolvendo TVR ou BOC indicados a pacientes com HCC e verificar se a incorporação dos IPs de primeira geração ao SUS pelo MS foi custo-efetiva, considerando os custos diretos relacionados ao tratamento da HCC.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as taxas de RVS global, relacionadas a cada um dos esquemas triplos e por grupos ou categorias,
- Descrever as incidências das principais RAMs por IP utilizado;
- Analisar a associação da RVS aos IPs com fatores relacionados ao hospedeiro;
- Analisar a associação da RVS aos IPs com fatores virais;
- Analisar a associação da RVS com o esquema de tratamento utilizado;
- Analisar a associação da CH com fatores relacionados ao hospedeiro;
- Analisar a associação da CH com fatores virais;
- Analisar a associação das principais RAMs com o esquema de tratamento prescrito;
- Realizar uma análise de custo-efetividade comparando a terapia dupla com RBV e Peg-INF alfa-2a com as terapias triplas envolvendo estes mesmos fármacos associados a TVR ou BOC.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Local e desenho do estudo

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, instituição hospitalar que está inserida no SUS como uma referência terciária/quaternária de atenção à saúde, atende demandas vinculadas a diferentes Departamentos Regionais de Saúde do estado de São Paulo e, em determinadas situações, pacientes de outros estados e outros países (HCFMRP-USP, 2015). Este estudo descritivo do tipo levantamento foi realizado no ambulatório de hepatites do referido hospital onde, semanalmente, são atendidos pacientes infectados pelo HCV e indivíduos acometidos por outras doenças ou condições que afetam o fígado, como, esteatose hepática não alcoólica, hepatite medicamentosa, hepatite alcoólica, entre outras.

3.2 População de estudo

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV, sem história de tratamento prévio com IP e que iniciaram, entre julho de 2013 e dezembro de 2015, o uso de BOC ou TVR em terapia tripla. Não foram incluídos indivíduos que apresentavam, pelo menos um, dos seguintes critérios: coinfeção pelo HIV, coinfeção pelo HBV, CH descompensada prévia ou atual. Pacientes cujo tratamento foi descontinuado no *lead-in* foram excluídos do estudo.

3.3 Delineamento experimental

Por meio do sistema informatizado do hospital, foram coletados, entre julho de 2015 e setembro de 2016, dados demográficos (sexo, idade, cor da pele ou raça), informações sobre o esquema farmacológico prescrito para a HCC e os seguintes dados referentes à história clínica prévia ao tratamento: subgenótipo viral, história de terapia farmacológica para HCC, tipo de resposta à terapia prévia, grau de fibrose hepática, presença de varizes de esôfago, diagnóstico de obesidade, DM, esteatose hepática e de MEHs, consumo de álcool e tabagismo. Levantou-se ainda dados a respeito do perfil genético dos pacientes relacionados à região rs12979860 do gene que codifica a IL-28 presente no cromossomo 19. Sobre os exames laboratoriais, foram

levantados resultados de creatinina, BT, INR, ALT, aspartato aminotransferase (AST) e carga viral pré-tratamento. Considerou-se os últimos exames disponíveis antes da data inicial do tratamento com BOC ou TVR, desde que realizados em até seis meses antes desta.

O estadiamento da fibrose foi definido com base em resultados de biópsia hepática, de exames não invasivos ou a partir de características clínicas. Para pacientes que apresentavam mais de um exame específico disponível (por exemplo, biópsia e elastografia transitória), considerou-se o mais recente. Se o exame considerado indicou CH, o indivíduo foi classificado como F4, independentemente da data de sua realização. Todos os pacientes com história de ascite, varizes de esôfago e/ou esplenomegalia foram igualmente classificados como cirróticos ou F4, independentemente de haver exame específico disponível. Nas situações em que a clínica não caracterizou CH e o único ou último exame disponível foi realizado há mais de três anos em relação ao início do tratamento demonstrando não cirrose, o paciente não foi classificado quanto ao grau de fibrose.

Com relação ao tipo de resposta a tratamento prévio, foram considerados não respondedores os pacientes cujos fármacos foram descontinuados durante o tratamento por não resposta virológica e indivíduos que apresentaram HCV RNA detectável ao final da terapia dupla. Portanto, tanto pacientes nulos de resposta quanto pacientes respondedores parciais à terapia prévia foram classificados como não respondedores. Entende-se por nulos de resposta os indivíduos cujo exame de carga viral da 12^o semana de tratamento com Peg-INF e RBV não demonstre queda de, ao menos, 2 log em relação ao exame pré-tratamento e por respondedores parciais aqueles que apresentam queda da carga viral acima de 2 log na 12^o semana e HCV RNA detectável na 24^o de tratamento. Caracterizou-se como recidivantes os pacientes que alcançaram carga viral indetectável durante o tratamento, mantiveram o HCV RNA abaixo do limite de detecção até o final do mesmo e que apresentaram carga viral detectável após o fim da terapia (AASLD, 2011; EASL, 2014). Indivíduos que apresentavam história de mais de uma terapia medicamentosa prévia foram classificados de acordo com a resposta ao último tratamento indicado. Sobre a variável obesidade, a classificação dos pacientes como obesos foi realizada de acordo com a presença da informação

relacionada a essa condição em prontuário eletrônico ou por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Neste caso, considerou-se obesos os indivíduos com IMC acima de 30,0 (ARNLÖV et al., 2011). Com relação à carga viral pré-tratamento, valores de HCV RNA inferiores a 800.000 UI/mL foram classificados como carga viral baixa e valores superiores ou iguais a 800.000 UI/mL foram classificados como carga viral elevada.

Durante o uso dos medicamentos foram coletadas informações clínicas e laboratoriais associadas a RAMs, incluindo os eventos hematológicos (resultados de hemogramas). Anemia foi definida como hemoglobina sérica inferior 13,5 g/dL para homens e inferior a 12,0 g/dL para mulheres, neutrófilos abaixo de 1.700/mm³ de sangue caracterizaram a neutropenia e plaquetopenia foi definida como número de plaquetas inferior a 150.000/mm³ de sangue. Sobre os pacientes que já apresentavam número reduzido de plaquetas previamente ao tratamento, considerou-se trombocitopenia, como reação aos esquemas triplos, qualquer queda da contagem de plaquetas em relação ao valor pré-tratamento. Disfunção renal foi definida como elevação da creatinina sérica para valores superiores a 1,5 mg/dL, ao passo que a caracterização segundo a presença de descompensação hepática durante o tratamento ocorreu com base nas evoluções médicas relatadas em prontuário eletrônico. Indivíduos com febre, cefaleia, calafrios, sudorese, mal-estar, mialgia e/ou artralgia foram classificados como pacientes que apresentaram sintomas *flu-like* (STERLING et al., 2015). Por sua vez, indivíduos com história de depressão, ansiedade e/ou irritabilidade foram classificados como pacientes que apresentaram distúrbios psiquiátricos como reação à terapia tripla.

Para verificação da resposta à terapia de 48 semanas durante a mesma, foram analisados os valores de HCV RNA das semanas 4, 12 e 24, além da carga viral de fim de tratamento. A carga viral da 24^o semana foi a carga viral de fim da terapia para pacientes tratados por 24 semanas. Ainda com relação à resposta virológica, levantou-se resultados das cargas virais da 12^o e da 24^o semanas após o tratamento, esta última, caso estivesse disponível. Foram definidos os seguintes desfechos para a terapia farmacológica: RVS, recidiva, resposta parcial, descontinuidade por *breakthrough*, descontinuidade segundo regra da parada, descontinuidade por RAM ou óbito.

Resposta parcial à terapia tripla com TVR ou BOC ocorre quando o paciente que tratou 48 semanas alcança as metas de carga viral até a 24^o semana de tratamento, entretanto, apresenta HCV RNA detectável ao fim da terapia farmacológica. *Breakthrough* se refere à detecção de HCV RNA ainda em vigência de tratamento após carga viral indetectável durante o mesmo ou ao aumento de mais de 1 log de HCV RNA em relação à menor carga viral observada durante a terapia (AASLD, 2009, 2011). Descontinuidade por regra da parada ocorreu pela observação de carga viral superior a 1.000 UI/mL na 4^a ou na 12^a semanas de tratamento com TVR, superior a 100 UI/mL na 12^a semana da terapia com BOC ou ainda se HCV RNA detectável na 24^a semana após início de quaisquer esquema terapêutico (BRASIL, 2013a). Como desfecho resposta à terapia ou cura, foi considerada a RVS de 12 semanas pós-tratamento (RVS12), pois alguns pacientes incluídos ainda não haviam coletado o HCV RNA de 24 semanas após quando o levantamento dos dados foi finalizado. Por isso, a classificação dos pacientes em recidivantes também se baseou na carga viral da 12^o semana após o fim do tratamento farmacológico. Com relação às MEHs, DM tipo 2 não foi considerada uma MEH da hepatite viral C pela dificuldade de se estabelecer temporalidade e causalidade entre as condições.

3.4 Esquemas de tratamento prescritos

Todos os pacientes iniciaram tratamento com Peg-INF alfa-2a 180 mcg em dose única semanal por via subcutânea associado a RBV cápsulas 1000 ou 1250 mg ao dia, para peso corpóreo menor ou maior que 75 Kg, respectivamente. O TVR foi utilizado na dose de 750 mg (dois comprimidos de 375 mg) a cada oito horas e o BOC na dose de 800 mg (quatro cápsulas de 200 mg) também a cada oito horas. Indicou-se *lead-in* a todos os pacientes que utilizaram BOC e para pacientes para os quais foi prescrito TVR que apresentavam história de eventos adversos graves à terapia prévia. Em consonância com as diretrizes do SUS, o TVR foi o IP preferencialmente indicado pela maior experiência de uso em pacientes com perfil clínico desfavorável durante os ensaios clínicos pré-comercialização (cirróticos e nulos de resposta a tratamento prévio), maior comodidade posológica e menor custo. A indicação de BOC deve ocorrer se a história clínica do paciente ou se potenciais interações medicamentosas

contraindicam o uso de TVR (BRASIL, 2013a, 2013b). O tempo de tratamento para a maioria dos pacientes que utilizaram os dois esquemas triplos foi de 48 semanas, sendo o TVR utilizado somente por 12 semanas. Em alguns casos, indicou-se tratamento farmacológico de menor duração ou terapia guiada pela resposta.

Considerando o BOC, a terapia guiada pode ser indicada a pacientes sem CH que apresentem carga viral indetectável na oitava e 24^o semanas de tratamento. Nestes casos, a terapia medicamentosa tem duração de 28 semanas (4 semanas de *Lead-in* e 24 semanas de terapia tripla). Considerando o TVR, o tratamento guiado pela resposta deve ser mantido por 24 semanas (12 semanas iniciais com terapia tripla e 12 semanas sem o IP) e pode ser prescrito a indivíduos sem CH que apresentem carga viral indetectável na quarta e 12^o semanas de uso dos medicamentos. A terapia guiada pela resposta não é recomendada a pacientes nulos de resposta a tratamento anterior (AASLD, 2011).

3.5 Análise dos Dados

3.5.1 Organização do banco de dados

Todos os dados coletados foram organizados e dispostos em planilha do Excel, versão 2010, para posterior análise.

3.5.2 Análise descritiva

Inicialmente, foi realizada a descrição de variáveis demográficas, clínicas e de desfecho ao tratamento. Com relação à cor da pele ou raça dos indivíduos incluídos, foram descritas as prevalências absoluta e relativa de cada grupo. Sobre as MEHs, foram igualmente descritas as frequências absoluta e relativa de cada uma das manifestações observadas. Para as variáveis idade, ALT, AST, BT, INR e creatinina, calculou-se as seguintes medidas resumo: média, Desvio-Padrão (DP) e intervalo entre os valores mínimo e máximo. Considerando o desfecho ao tratamento, foram descritas as taxas de RVS global, por esquema de tratamento utilizado e entre os indivíduos para os quais foi proposta terapia guiada pela resposta. As frequências dos demais desfechos foram descritas por grupo segundo o fármaco utilizado.

Com relação às variáveis idade, sexo, CH, estadiamento da fibrose, varizes de esôfago, história de tratamento prévio, tipo de resposta ao tratamento prévio, DM, obesidade, esteatose hepática, AST, ALT, IL-28, IP utilizado, carga viral pré-tratamento, subgenótipo viral, consumo de álcool e tabagismo, estas foram categorizadas e procedeu-se a descrição das frequências absoluta e relativa e da taxa de RVS para cada categoria. Realizou-se, considerando os pacientes que apresentavam dados sobre estadiamento da fibrose hepática, categorização similar para as variáveis sexo, idade, DM, obesidade, esteatose hepática, AST, ALT, carga viral pré-tratamento, subgenótipo viral, consumo de álcool e tabagismo a fim de descrever as frequências absoluta e relativa de cada categoria e a prevalência de CH por categoria. As duas categorizações de variáveis citadas foram utilizadas para as análises bivariada e múltipla tratadas a seguir.

Com relação à segurança das terapias triplas com TVR ou BOC, foram descritas as frequências de todas as RAMs observadas por fármaco utilizado.

3.5.3 Análise bivariada

O teste de qui-quadrado de Pearson e o cálculo de *Odds Ratio (OR)* foram propostos para verificação de associação de RVS e CH com as variáveis que foram categorizadas e para verificação de associação das RAMs mais comuns com o IP utilizado. Sobre a associação entre RVS e as variáveis categóricas, duas análises foram realizadas: a primeira considerou todos os indivíduos incluídos no estudo e a segunda desconsiderou dados dos indivíduos cuja terapia farmacológica foi descontinuada por evento adverso. Com relação à análise de associação entre as RAMs mais comumente observadas e o IP utilizado, foram considerados somente os eventos que acometeram, no mínimo, 10,0% dos indivíduos de um ou dos dois grupos (BOC e/ou TVR).

3.5.4 Análise múltipla

As variáveis que, à análise bivariada, apresentaram valor de p inferior a 0,250 foram selecionadas para a construção dos modelos de regressão logística binária. Se uma mesma variável, categorizada de formas distintas, apresentou p menor que 0,250 para as diferentes categorizações, considerou-se para a regressão aquela com o menor

p . Na primeira etapa da análise, para cada um dos modelos, foram consideradas todas as variáveis selecionadas simultaneamente. A variável que apresentou o maior p foi excluída e uma nova análise foi realizada. Após, como na primeira etapa, a variável de maior p foi excluída e realizou-se outra análise sem a mesma. A estratégia de retirada da variável de maior p norteou os modelos de regressão até que houvesse somente variáveis com p inferior a 0,05 que são aquelas mais fortemente associadas à variável dependente ou ao desfecho considerado.

Para todas as análises de associação realizadas, foi fixado um nível de significância (α) de 5% e utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS Inc., versão 17.1.0).

3.6 Farmacoeconomia: análise de custo-efetividade

3.6.1 Custeio

A análise farmacoeconômica foi estruturada pelos custos diretos médicos, sob a perspectiva do SUS (RASCATI, 2010). Em um primeiro momento, foram levantados dados de custos e de efetividade (entendida como cura da doença) das terapias consideradas para a realização desta etapa do estudo: terapia dupla com Peg-INF alfa-2a e RBV; terapia tripla com Peg-INF alfa-2a, RBV e BOC; terapia tripla com Peg-INF alfa-2a, RBV e TVR. Os dados de custo dos fármacos se basearam em informações disponibilizadas no Diário Oficial da União (DOU) (BRASIL, 2015c, 2015d). Se não disponíveis no DOU, considerou-se informações citadas em um trabalho realizado no Brasil que utilizou em suas análises dados de custos de TVR, BOC, Peg-INF alfa-2a e RBV (MATTANA, 2016). Tal trabalho apresenta dados de compras realizadas no ano de 2015, por isso, todas as informações de custos coletadas igualmente se referem a este ano. A definição pelo Peg alfa-2a ocorreu porque todos os 115 pacientes incluídos no presente estudo utilizaram esta apresentação. Os cálculos foram realizados considerando 48 semanas de tratamento para os três esquemas, conforme preconizado pelo MS (BRASIL, 2011, 2013a), e 70 Kg como peso corporal para definição do número de comprimidos de RBV.

Os custos médios dos regimes de tratamento para a HCC foram os valores reais pagos pelo MS (BRASIL, 2015c; BRASIL, 2015d; MATTANA, 2016), enquanto que

os custos máximos foram definidos com base em tabelas consolidadas da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (ANVISA, 2015a, 2015b, 2015c). A CMED, órgão vinculado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estabelece custos máximos de medicamentos ao consumidor e para compras públicas no Brasil. Para o cálculo dos custos mínimos, verificou-se o quanto cada custo médio representava (%) em relação ao custo máximo definido pela CMED. O custo mínimo foi este mesmo percentual em relação ao custo médio ou custo real.

Foram calculados também as médias e os valores máximos e mínimos das taxas de RVS para cada um dos esquemas a partir de dados de efetividade do presente estudo e de outros estudos de vida real disponíveis na literatura. Para o cálculo da média de RVS à terapia dupla com Peg-INF alfa-2a e RBV, foram considerados cinco estudos, dois destes realizados no Brasil (PARISE et al., 2006; MCHUTCHISON et al., 2009; ASCIONE et al., 2010; RUMI et al., 2010; SILVA et al., 2014). Os cálculos da efetividade média ou média das taxas de RVS dos esquemas triplos foram baseados nas taxas de resposta do presente trabalho e de outros seis estudos, entre eles dois multicêntricos prospectivos realizados na Europa (BONNET et al., 2014; PRICE et al., 2014; ALMEIDA et al., 2015; SALMERÓN et al., 2015; VO et al., 2015; WERNER et al., 2015). Após, calculou-se os DPs das cinco taxas de RVS dos estudos com terapia dupla, das sete taxas de RVS resultantes do tratamento com TVR e das sete taxas de efetividade com o uso de BOC. Valores mínimos e máximos de efetividade foram calculados subtraindo-se e somando-se os DPs às médias de RVS.

3.6.2 Cálculos das razões de custo-efetividade

A razão de custo-efetividade (RCE) indica o custo por cura alcançada ($RCE = \text{custo do tratamento} \div \text{taxa de cura do tratamento em questão}$). As RCEs mínima, média e máxima de cada um dos esquemas foram definidas dividindo-se os valores de custo mínimo, médio e máximo pelas respectivas taxas de RVS mínima, média e máxima. Por sua vez, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) representa o custo empenhado para que se tenha uma cura extra ao se utilizar as terapias com os IPs (RASCATI, 2010). As RCEIs mínima, média e máxima para a terapia tripla com TVR a para o esquema com BOC foram calculadas segundo a equação:

$$\text{RCEI: } \frac{\text{Custo terapia tripla} - \text{Custo terapia dupla}}{\text{RVS terapia tripla} - \text{RVS terapia dupla}}$$

Para os cálculos de RCE e de RCEI, foram consideradas taxas de RVS em valor absoluto. Para o limiar de custo-efetividade, foi considerado o valor do produto interno bruto (PIB) per capita (R\$28.876,00) referente a 2015 (IBGE, 2015). Este valor foi triplicado para a conformação do limiar, conforme determina a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) (BRASIL, 2014).

3.6.3 Análise de Sensibilidade

Com o auxílio do software estatístico *MINITAB*, versão 17, foi realizada a estatística descritiva dos custos calculados e dos desfechos, sumarizada na representação das médias, DPs, valores mínimos e máximos. A estatística descritiva foi importante para a definição dos limites de truncamento para as curvas de densidade de probabilidade para RCE e para RCEI. Para as análises de sensibilidade da RCE e da RCEI, foi realizada a simulação de Monte Carlo para as incertezas quanto à variabilidade dos custos e da efetividade para a terapia dupla com RBV e Peg-INF alfa-2a e para as terapias triplas. Utilizou-se como parâmetro para a distribuição dos dados os valores mínimos, médios e máximos de efetividade e custo dos três esquemas de tratamento. Para a análise de Monte Carlo, foi utilizado o software *@Risk*, versão 7 de 2015, da *Palisade Corporation*® (BRASIL, 2014). A variação seguiu uma curva de distribuição de probabilidades pré-definida para os dados do estudo, sendo a distribuição normal para os custos e a distribuição triangular para as taxas de efetividade. A distribuição triangular é recomendada quando a variável se refere a uma taxa (MCCULLAGH; NELDER, 1989; FLEURENCE; HOLLENBEAK, 2007).

3.7 Aspectos éticos

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, parecer 345.034 de 15/07/2013, e todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva

Foram incluídos 115 pacientes, dos quais 96 (83,5%) foram classificados como brancos, oito (7,0%) como mulatos, seis (5,2%) como pardos, dois (1,7%) como amarelos e três (2,6%) como negros. A idade variou de 29 a 74 anos, apresentou uma média de 52,9 anos e um DP de 9,6 anos. Com relação às outras variáveis para as quais calculou-se medidas resumo, os resultados estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Análise descritiva de exames laboratoriais prévios ao tratamento.

| Variáveis clínicas | Média (DP ¹); variação entre mínimo e máximo |
|--|--|
| AST ² | 2,1 (1,4); 0,5-6,1 |
| ALT ³ | 2,5 (1,8); 0,6-9,6 |
| Creatinina (mg/dL) ⁴ | 0,9 (0,1); 0,6-1,3 |
| Bilirrubina total (mg/dL) ⁵ | 0,9 (0,3); 0,3-2,1 |
| INR ⁶ | 1,1 (0,2); 0,9-2,4 |

¹DP: Desvio-padrão. ²Valores se referem à razão entre o resultado do último exame de AST (aspartato aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior do intervalo de referência. ³Razão entre o resultado do último exame de ALT (alanina aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior do intervalo de referência. ⁴Valor de referência: 0,6 a 1,5 mg/dL. ⁵Valor de referência: 0,2 a 1,2 mg/dL. ⁶INR: Razão Normalizada Internacional, valor de referência: até 1,3.

Entre os pacientes diagnosticados com MEHs, quatro (3,5%) apresentaram porfiria cutânea tardia e dois (1,7%) apresentaram crioglobulinemia mista sem acometimento renal.

Sobre os desfechos do tratamento, considerando o total de indivíduos que trataram com terapia tripla, 71 (61,7%) alcançaram RVS ou RVS12. Destes 71 pacientes com RVS12, 65 (91,5%) apresentavam resultado da carga viral de 24 semanas pós-tratamento disponível e todos mantiveram o HCV RNA indetectável. Foi proposta terapia guiada pela resposta para oito pacientes que utilizaram TVR. Segundo o estadiamento da fibrose hepática, quatro destes foram classificados como F1 e a

outra metade como F2, portanto, indicou-se tratamento guiado somente a indivíduos sem fibrose avançada. Todos apresentaram níveis de HCV RNA indetectáveis na quarta e 12^o semanas de tratamento, sete pacientes (87,5%) atingiram RVS e um paciente (12,5%) foi recidivante ao esquema proposto. O indivíduo que não alcançou RVS era virgem de tratamento e foi classificado como F2. As taxas de efetividade e demais desfechos à terapia medicamentosa por IP utilizado estão descritos na figura 2.

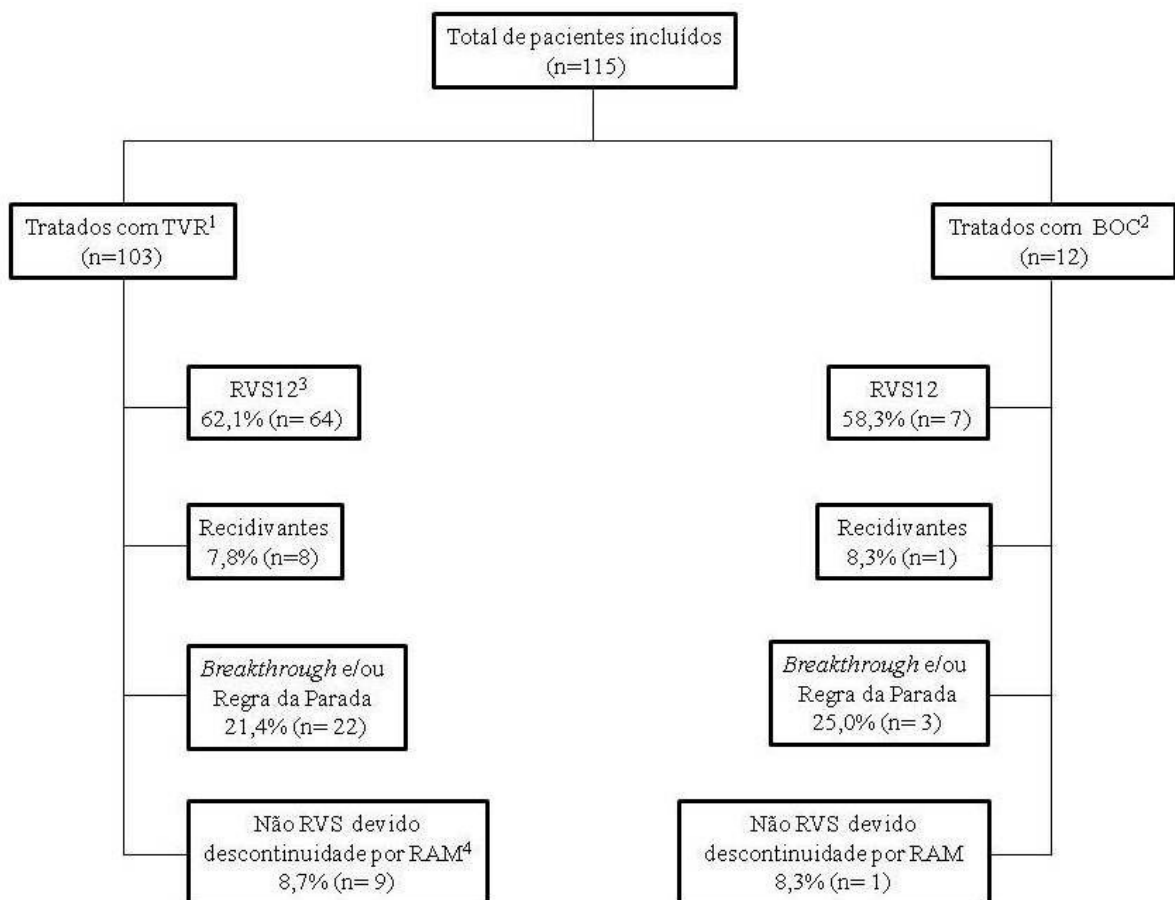


Figura 2 – Descrição dos desfechos do tratamento por esquema utilizado.

¹TVR: Telaprevir. ²BOC: Boceprevir. ³RVS12: Resposta virológica Sustentada de 12 semanas pós tratamento. ⁴RAM: Reação Adversa a Medicamento.

Considerando somente os pacientes que utilizaram TVR, a terapia de sete (6,8%) foi descontinuada pela ocorrência de *breakthrough*, enquanto a regra da parada motivou a suspensão do tratamento de oito (7,8%) indivíduos. A suspensão precoce do tratamento de outros sete (6,8%) pacientes pode ser explicada pelas duas definições (*breakthrough* e regra da parada).

Ainda sobre os pacientes que utilizaram TVR, o tratamento de 13 (12,6%) foi suspenso devido RAM. Destes indivíduos, a terapia de nove foi descontinuada por evento adverso isolado (seis apresentaram *rash* cutâneo, um apresentou anemia, um apresentou descompensação da doença hepática e o último foi acometido por manifestação psiquiátrica). Outros quatro pacientes apresentaram, pelo menos, dois eventos adversos que motivaram a descontinuidade da terapia farmacológica (um apresentou *rash* cutâneo, anemia, neutropenia e alteração da função renal, outro apresentou os quatro eventos do primeiro associados a plaquetopenia e a distúrbios gastrointestinais, o terceiro apresentou anemia, neutropenia e disfunção renal e o último apresentou plaquetopenia e descompensação hepática). Quatro pacientes que trataram por um tempo menor do que o previsto devido RAM alcançaram RVS (dois pacientes que apresentaram *rash* cutâneo e que trataram oito e dez semanas, respectivamente, um paciente que apresentou anemia cujo tratamento durou 14 semanas e o paciente cuja suspensão do tratamento, após 11 semanas, foi motivada por seis eventos adversos associados). Entre estes quatro indivíduos, somente aquele que tratou oito semanas não apresentava CH. Não houve resposta parcial ou óbito entre os pacientes tratados com TVR.

Considerando os pacientes para os quais foi indicado BOC, a terapia farmacológica de um paciente (8,3%) foi descontinuada devido à regra da parada e a suspensão do tratamento de dois indivíduos (16,7%) pode ser explicada por *breakthrough* e pela regra da parada. A terapia de outros dois pacientes (16,7%) foi suspensa por RAM, um deles apresentou anemia e o outro neutropenia. O paciente que apresentou importante queda dos níveis de neutrófilos utilizou a terapia tripla por somente 12 semanas, apresentava CH e atingiu RVS. De forma similar ao grupo TVR, não houve óbito ou resposta parcial entre os pacientes que utilizaram BOC.

A tabela 4 descreve as variáveis que foram consideradas para as análises de associação com RVS, as frequências absoluta e relativa e as taxas de RVS por categoria.

Tabela 4 – Descrição das frequências e das taxas de RVS¹ por categoria de cada variável analisada.

| Variável | n (%) | RVS, n (%) |
|--|------------|------------|
| Idade | | |
| < 55 anos | 65 (56,5) | 37 (56,9) |
| ≥ 55 anos | 50 (43,5) | 34 (68,0) |
| Sexo | | |
| masculino | 78 (67,8) | 46 (59,0) |
| feminino | 37 (32,2) | 25 (67,6) |
| Cirrose hepática | | |
| sim | 58 (50,4) | 30 (51,7) |
| não | 47 (40,9) | 34 (72,3) |
| dado indisponível | 10 (8,7) | |
| Estadiamento da fibrose | | |
| F0/F1/F2 | 32 (27,8) | 22 (68,8) |
| F3 | 15 (13,0) | 12 (80,0) |
| F4 | 58 (50,4) | 30 (51,7) |
| dado indisponível | 10 (8,7) | |
| Varizes de esôfago² | | |
| sim | 29 (50,0%) | 12 (41,4) |
| não | 26 (44,8) | 17 (65,4) |
| dado indisponível | 3 (5,2) | |
| História de tratamento prévio | | |
| sim | 74 (64,3) | 46 (62,2) |
| não | 40 (34,8) | 24 (60,0) |
| dado indisponível | 1 (0,9) | |
| Resposta ao tratamento prévio³ | | |
| recidiva | 39 (52,7) | 30 (76,9) |
| não resposta | 34 (45,9) | 15 (44,1) |
| dado indisponível | 1 (1,4) | |
| Diabetes Mellitus | | |
| sim | 25 (21,7) | 13 (52,0) |
| não | 90 (78,3) | 58 (64,4) |
| Obesidade | | |
| sim | 32 (27,8) | 18 (56,3) |
| não | 47 (40,9) | 31 (66,0) |
| dado indisponível | 36 (31,3) | |
| Esteatose hepática | | |
| sim | 37 (32,2) | 23 (62,2) |
| não | 78 (67,8) | 48 (61,5) |
| AST pré-tratamento⁴ | | |
| < 3 vezes em relação ao LSN | 88 (76,5) | 60 (68,2) |
| ≥ 3 vezes em relação ao LSN | 27 (23,5) | 11 (40,7) |
| ALT pré-tratamento⁵ | | |
| < 3 vezes em relação ao LSN | 76 (66,1) | 50 (65,8) |
| ≥ 3 vezes em relação ao LSN | 39 (33,9) | 21 (53,8) |

| | | |
|---|------------|-----------|
| Interleucina-28 (2 categorias) ⁶ | | |
| CC | 35 (30,4) | 24 (68,6) |
| CT ou TT | 36 (31,3) | 20 (55,6) |
| dado indisponível | 44 (38,3) | |
| Interleucina-28 (3 categorias) ⁶ | | |
| CC | 35 (30,4) | 24 (68,6) |
| CT | 24 (20,9) | 15 (62,5) |
| TT | 12 (10,4) | 5 (41,7) |
| dado indisponível | 44 (38,3) | |
| Inibidor da protease indicado | | |
| telaprevir | 103 (89,6) | 64 (62,1) |
| boceprevir | 12 (10,4) | 7 (58,3) |
| Carga viral pré-tratamento | | |
| < 800.000 UI/mL | 40 (34,8) | 27 (67,5) |
| ≥ 800.000 UI/mL | 74 (64,3) | 43 (58,1) |
| dado indisponível | 1 (0,9) | |
| Subgenótipo viral | | |
| 1a | 60 (52,2) | 35 (58,3) |
| 1b | 39 (33,9) | 28 (71,8) |
| Outros ⁷ | 16 (13,9) | |
| Consumo de álcool pré-tratamento | | |
| sim | 58 (50,4) | 32 (55,2) |
| não | 17 (14,8) | 10 (58,8) |
| dado indisponível | 40 (34,8) | |
| Tabagismo pré-tratamento | | |
| sim | 51 (44,3) | 30 (58,8) |
| não | 19 (16,5) | 9 (47,4) |
| dado indisponível | 45 (39,1) | |

¹RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ²Considerou-se como n total o número de indivíduos cirróticos (n = 58). ³Dados se referem a pacientes com história de tratamento prévio (n = 74). ⁴Razão entre o resultado do último exame de AST (aspartato aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁵Razão entre o resultado do último exame de ALT (alanina aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁶Refere-se à região rs12979860 do cromossomo 19. ⁷Pacientes que não foram classificados quanto ao subgenótipo ou infectados pelos subtipos 1a e 1b concomitantemente.

A tabela 5 descreve as variáveis que foram consideradas para as análises de associação com CH, as frequências absoluta e relativa de cada categoria, além das frequências de CH por categoria.

Tabela 5 – Descrição das frequências das categorias de cada variável analisada e das frequências de CH¹ por categoria.

| Variável | n (%) ² | CH, n (%) |
|---|--------------------|-----------|
| Idade | | |
| < 55 anos | 59 (56,2) | 32 (54,2) |
| ≥ 55 anos | 46 (43,8) | 26 (56,5) |
| Sexo | | |
| masculino | 71 (67,6) | 35 (49,3) |
| feminino | 34 (32,4) | 23 (67,6) |
| Diabetes Mellitus | | |
| sim | 22 (21,0) | 15 (68,2) |
| não | 83 (79,0) | 43 (51,8) |
| Obesidade | | |
| sim | 30 (28,6) | 14 (46,7) |
| não | 44 (41,9) | 25 (56,8) |
| dado indisponível | 31 (29,5) | |
| Esteatose hepática | | |
| sim | 36 (34,3) | 19 (52,8) |
| não | 69 (65,7) | 39 (56,5) |
| AST pré-tratamento³ | | |
| < 3 vezes em relação ao LSN | 78 (74,3) | 34 (43,6) |
| ≥ 3 vezes em relação ao LSN | 27 (25,7) | 24 (88,9) |
| ALT pré-tratamento⁴ | | |
| < 3 vezes em relação ao LSN | 67 (63,8) | 26 (38,8) |
| ≥ 3 vezes em relação ao LSN | 38 (36,2) | 32 (84,2) |
| Carga viral pré-tratamento | | |
| < 800.000 UI/mL | 36 (34,3) | 21 (58,3) |
| ≥ 800.000 UI/mL | 68 (64,8) | 37 (54,4) |
| dado indisponível | 1 (1,0) | |
| Subgenótipo viral | | |
| 1a | 54 (51,4) | 33 (61,1) |
| 1b | 35 (33,3) | 17 (48,6) |
| outros ⁵ | 16 (15,2) | |
| Consumo de álcool pré-tratamento | | |
| sim | 52 (49,5) | 32 (61,5) |
| não | 15 (14,3) | 8 (53,3) |
| dado indisponível | 38 (36,2) | |
| Tabagismo pré-tratamento | | |
| sim | 46 (43,8) | 26 (56,5) |
| não | 17 (16,2) | 9 (52,9) |
| dado indisponível | 42 (40,0) | |

¹CH: Cirrose Hepática. ²Considerou-se como n total o número de pacientes que apresentavam dados sobre o estadiamento da fibrose hepática (n = 105). ³Razão entre o resultado do último exame de AST (aspartato aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁴Razão entre o resultado do último exame de ALT (alanina aminotransferase) realizado antes do tratamento e o valor do limite superior da normalidade (LSN). ⁵Pacientes que não foram classificados quanto ao subgenótipo ou infectados pelos subtipos 1a e 1b.

Sobre o perfil de segurança relacionado ao uso dos esquemas de tratamento com os IPs de primeira geração, a tabela 6 descreve todas as RAMs observadas com o uso de BOC ou de TVR.

Tabela 6 – Descrição das frequências absoluta e relativa das RAMs¹ observadas com cada um dos esquemas triplos utilizados.

| RAM | TVR ² (n= 103) | BOC ³ (n= 12) |
|---|---------------------------|--------------------------|
| Anemia, n (%) | 98 (95,1) | 12 (100,0) |
| Anemia e uso de eritropoetina, n (%) | 72 (69,9) | 9 (75,0) |
| Neutropenia, n (%) | 91 (88,3) | 12 (100,0) |
| Neutropenia e uso de filgrastim, n (%) | 29 (28,2) | 5 (41,7) |
| Trombocitopenia, n (%) | 82 (79,6) | 11 (91,7) |
| Reações cutâneas, n (%) | 89 (86,4) | 7 (58,3) |
| Reações anorretais, n (%) | 50 (48,5) | 1 (8,3) |
| Náusea e/ou vômito, n (%) | 50 (48,5) | 3 (25,0) |
| Diarreia, n (%) | 24 (23,3) | 1 (8,3) |
| Constipação, n (%) | 9 (8,7) | 2 (16,7) |
| Distúrbios psiquiátricos ⁴ , n (%) | 31 (30,1) | 4 (33,3) |
| Sintomas <i>flu-like</i> ⁵ , n(%) | 84 (81,6) | 9 (75,0) |
| Astenia, n (%) | 84 (81,6) | 10 (83,3) |
| Sonolência, n (%) | 14 (13,6) | 2 (16,7) |
| Tontura, n (%) | 21 (20,4) | 4 (33,3) |
| Perda de apetite e perda de peso, n (%) | 80 (77,7) | 8 (66,7) |
| Epigastralgia, n (%) | 14 (13,6) | 2 (16,7) |
| Disgeusia, n (%) | 27 (26,2) | 6 (50,0) |
| Tosse seca, n (%) | 34 (33,0) | 3 (25,0) |
| Dispneia, n (%) | 37 (35,9) | 5 (41,7) |
| Insônia, n (%) | 21 (20,4) | 0 (0,0) |
| Edema periférico, n (%) | 16 (15,5) | 5 (41,7) |
| Úlceras orais, n (%) | 11 (10,7) | 1 (8,3) |
| Epistaxe, n (%) | 12 (11,7) | 0 (0,0) |
| Disfunção renal ⁶ , n (%) | 9 (8,7) | 0 (0,0) |
| Dor abdominal, n (%) | 8 (7,8) | 0 (0,0) |
| Alteração da visão, n (%) | 6 (5,8) | 0 (0,0) |
| Alopecia, n (%) | 8 (7,8) | 1 (8,3) |
| Taquicardia, n (%) | 5 (4,9) | 0 (0,0) |
| Parestesia, n (%) | 4 (3,9) | 1 (8,3) |
| Xerostomia, n (%) | 4 (3,9) | 1 (8,3) |
| Pirose, n (%) | | |
| Descompensação hepática, n (%) | 3 (2,9) | 0 (0,0) |
| Aumento do apetite, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Tremores, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Redução da libido, n (%) | 2 (1,9) | 0 (0,0) |
| Hiperuricemia, n (%) | 2 (1,9) | 0 (0,0) |

| | | |
|------------------------------|---------|---------|
| Zumbido, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Xeroftalmia, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Dor lombar, n (%) | 3 (2,9) | 0 (0,0) |
| Edema de face, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Edema de extremidades, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Hipocalemia, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Hipercalemia, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Disfunção da tireoide, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Amigdalite, n (%) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Mania, n (%) | 0 (0,0) | 1 (8,3) |

¹RAMs: Reações Adversas a Medicamentos. ²TVR: Telaprevir. ³BOC: Boceprevir. ⁴Distúrbios psiquiátricos: depressão, irritabilidade e/ou ansiedade; ⁵Sintomas *flu-like*: febre, cefaleia, calafrio, sudorese, mialgia, mal-estar e/ou artralgia. ⁶Disfunção renal: creatinina acima de 1,5 mg/dL durante a terapia farmacológica.

4.2 Análise bivariada

Os resultados da análise de associação da RVS com as variáveis clínicas que foram categorizadas são citados na tabela 7.

Tabela 7 – Análises da associação de variáveis clínicas categorizadas com a RVS¹.

| Variáveis | OR ² | IC ³ 95% | p ⁴ |
|--|-----------------|---------------------|----------------|
| Cirrose Hepática | 0,410 | 0,180-0,931 | 0,031 |
| Estadiamento da fibrose (3 categorias) | | | 0,068 |
| F4 x F0/F1/F2 | 0,487 | 0,196-1,207 | 0,120 |
| F4 x F3 | 0,268 | 0,068-1,050 | 0,059 |
| Idade ⁵ | 0,622 | 0,288-1,344 | 0,251 |
| Sexo ⁶ | 0,690 | 0,303-1,571 | 0,417 |
| História de tratamento prévio | 1,095 | 0,498-2,408 | 0,843 |
| Tipo de resposta ao tratamento prévio ⁷ | 4,222 | 1,543-11,553 | 0,017 |
| Diabetes Mellitus | 0,598 | 0,244-1,463 | 0,352 |
| Obesidade | 0,664 | 0,264-1,670 | 0,480 |
| Esteatose hepática | 1,027 | 0,459-2,299 | 1,000 |
| Varizes de esôfago ⁸ | 0,374 | 0,125-1,117 | 0,106 |
| AST ⁹ | 3,117 | 1,281-7,583 | 0,013 |
| ALT ¹⁰ | 1,648 | 0,750-3,625 | 0,230 |
| Interleucina-28 (2 categorias) ^{11,12} | 1,745 | 0,661-4,606 | 0,330 |
| Interleucina-28 (3 categorias) ¹² | | | 0,284 |
| CC x CT | 1,309 | 0,439-3,901 | 0,629 |
| CC x TT | 3,055 | 0,791-11,800 | 0,105 |
| Carga viral pré-tratamento ¹³ | 1,497 | 0,668-3,355 | 0,421 |
| Subgenótipo viral ¹⁴ | 0,550 | 0,231-1,307 | 0,204 |
| Inibidor da protease utilizado ¹⁵ | 1,172 | 0,348-3,950 | 0,515 |
| Consumo de álcool | 0,862 | 0,288-2,577 | 1,000 |
| Tabagismo | 1,587 | 0,550-4,578 | 0,428 |

¹RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ²OR: Odds Ratio. ³IC: Intervalo de Confiança. ⁴Valores obtidos por meio do teste de qui-quadrado. ⁵< 55 anos x ≥ 55 anos. ⁶Masculino x feminino. ⁷Recidivante x não respondedor. ⁸Presença x ausência de varizes entre os indivíduos cirróticos. ⁹Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ¹⁰Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ¹¹CC x CT/TT. ¹²Refere-se à região rs12979860 do cromossomo 19. ¹³< 800.000 UI/mL x ≥ 800.000 UI/mL; ¹⁴1a x 1b; ¹⁵Telaprevir x boceprevir.

A tabela 8 também representa os resultados de análises de associação das mesmas variáveis consideradas na tabela 7 com a RVS, entretanto, neste caso, não foram considerados dados dos pacientes cuja terapia foi descontinuada por evento adverso aos medicamentos.

Tabela 8 – Análises da associação das variáveis clínicas categorizadas com a RVS¹, desconsiderando dados de pacientes cujo tratamento foi descontinuado devido RAM².

| Variáveis | OR ³ | IC ⁴ 95% | p ⁵ |
|--|-----------------|---------------------|----------------|
| Cirrose Hepática | 0,308 | 0,122-0,778 | 0,011 |
| Estadiamento da fibrose (3 categorias) | | | 0,011 |
| F4 x F0/F1/F2 | 0,431 | 0,160-1,158 | 0,095 |
| F4 x F3 | 0,094 | 0,011-0,781 | 0,029 |
| Idade ⁶ | 0,574 | 0,241-1,365 | 0,283 |
| Sexo ⁷ | 0,771 | 0,307-1,938 | 0,650 |
| História de tratamento prévio | 1,066 | 0,446-2,547 | 0,886 |
| Tipo de resposta ao tratamento prévio ⁸ | 5,333 | 1,711-16,620 | 0,010 |
| Diabetes Mellitus | 0,681 | 0,257-1,804 | 0,454 |
| Obesidade | 0,495 | 0,179-1,365 | 0,205 |
| Esteatose hepática | 0,976 | 0,402-2,366 | 1,000 |
| Varizes de esôfago ⁹ | 0,292 | 0,880-0,964 | 0,049 |
| AST ¹⁰ | 3,921 | 1,462-10,512 | 0,006 |
| ALT ¹¹ | 1,953 | 0,825-4,622 | 0,181 |
| Interleucina-28 (2 categorias) ^{12,13} | 2,579 | 0,825-8,064 | 0,168 |
| Interleucina-28 (3 categorias) ¹³ | | | 0,048 |
| CC x CT | 1,633 | 0,456-5,851 | 0,451 |
| CC x TT | 6,125 | 1,330-28,207 | 0,020 |
| Carga viral pré-tratamento ¹⁴ | 1,705 | 0,702-4,142 | 0,279 |
| Subgenótipo viral ¹⁵ | 0,523 | 0,199-1,374 | 0,242 |
| Inibidor da protease utilizado ¹⁶ | 1,333 | 0,350-5,087 | 0,460 |
| Consumo de álcool | 1,292 | 0,386-4,320 | 0,759 |
| Tabagismo | 1,361 | 0,425-4,356 | 0,765 |

¹RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ²RAM: Reação Adversa a Medicamento. ³OR: Odds Ratio. ⁴IC: Intervalo de Confiança. ⁵Valores obtidos por meio do teste de qui-quadrado. ⁶< 55 anos x ≥ 55 anos. ⁷Masculino x feminino. ⁸Recidivante x não respondedor. ⁹Presença x ausência de varizes entre os indivíduos cirróticos. ¹⁰Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ¹¹Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0).

¹²CC x CT/TT. ¹³Refere-se à região rs12979860 do cromossomo 19. ¹⁴< 800.000 UI/mL x ≥ 800.000 UI/mL. ¹⁵1a x 1b. ¹⁶Telaprevir x boceprevir.

Sobre a associação de variáveis virais e do hospedeiro com a CH, constam na tabela 9 os principais resultados encontrados.

Tabela 9 – Análises da associação de variáveis virais e do hospedeiro com a CH¹.

| Variáveis | OR ² | IC ³ 95% | p ⁴ |
|---|-----------------|---------------------|----------------|
| Idade ⁵ | 0,912 | 0,420-1,981 | 0,845 |
| Sexo ⁶ | 0,465 | 0,198-1,094 | 0,095 |
| Diabetes Mellitus | 1,993 | 0,737-5,392 | 0,229 |
| Obesidade | 0,665 | 0,262-1,690 | 0,479 |
| Esteatose hepática | 0,860 | 0,383-1,931 | 0,837 |
| AST ⁷ | 0,097 | 0,027-0,348 | < 0,001 |
| ALT ⁸ | 0,119 | 0,044-0,323 | < 0,001 |
| Carga viral pré-tratamento ⁹ | 1,173 | 0,518-2,654 | 0,836 |
| Subgenótipo viral ¹⁰ | 1,664 | 0,704-3,930 | 0,279 |
| Consumo de álcool | 1,400 | 0,440-4,457 | 0,776 |
| Tabagismo | 1,156 | 0,378-3,530 | 1,000 |

¹CH: Cirrose Hepática. ²OR: Odds Ratio. ³IC: Intervalo de Confiança. ⁴Valores obtidos por meio do teste de qui-quadrado. ⁵< 55 anos x ≥ 55 anos. ⁶Masculino x feminino. ⁷Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ⁸Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ⁹< 800.000 UI/mL x ≥ 800.000 UI/mL. ¹⁰1a x 1b.

Com relação à segurança dos IPs de primeira geração, a tabela 10 representa as análises de associação das RAMs mais comuns com o esquema de tratamento utilizado.

Tabela 10 – Análises de associação entre as principais RAMs¹ e o esquema de tratamento indicado.

| RAM | TVR ² (n= 103) | BOC ³ (n= 12) | OR ⁴ | IC ⁵ 95% | p ⁶ |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| Anemia ⁷ | 98 (95,1%) | 12 (100,0%) | 1,782 | 0,191-16,665 | 1,000 |
| Anemia e uso de eritropoetina | 72 (69,9%) | 9 (75,0%) | 0,774 | 0,196-3,055 | 0,758 |
| Neutropenia ⁷ | 91 (88,3%) | 12 (100,0%) | 0,689 | 0,082-5,823 | 0,368 |
| Neutropenia e uso de filgrastim | 29 (28,2%) | 5 (41,7%) | 0,549 | 0,161-1,868 | 0,505 |
| Trombocitopenia | 82 (79,6%) | 11 (91,7%) | 0,373 | 0,045-3,058 | 0,461 |
| Reações cutâneas | 89 (86,4%) | 7 (58,3%) | 4,541 | 1,264-16,308 | 0,027 |
| Reações anorretais | 50 (48,5%) | 1 (8,3%) | 10,377 | 1,292-83,337 | 0,011 |
| Náusea e/ou vômito | 50 (48,5%) | 3 (25,0%) | 2,830 | 0,725-11,055 | 0,140 |
| Diarreia | 24 (23,3%) | 1 (8,3%) | 3,342 | 0,410-27,220 | 0,299 |
| Constipação | 9 (8,7%) | 2 (16,7%) | 0,479 | 0,091-2,531 | 0,602 |

| | | | | | |
|---------------------------------------|------------|------------|-------|--------------|-------|
| Distúrbios psiquiátricos ⁸ | 31 (30,1%) | 4 (33,3%) | 0,861 | 0,241-3,072 | 1,000 |
| Sintomas <i>flu-like</i> ⁹ | 84 (81,6%) | 9 (75,0%) | 1,474 | 0,364-5,966 | 0,697 |
| Astenia | 84 (81,6%) | 10 (83,3%) | 0,884 | 0,179-4,370 | 1,000 |
| Sonolência | 14 (13,6%) | 2 (16,7%) | 0,787 | 0,156-3,972 | 1,000 |
| Tontura | 21 (20,4%) | 4 (33,3%) | 0,512 | 0,141-1,865 | 0,458 |
| Perda de apetite e perda de peso | 80 (77,7%) | 8 (66,7%) | 1,739 | 0,480-6,297 | 0,472 |
| Epigastralgia | 14 (13,6%) | 2 (16,7%) | 0,787 | 0,156-3,972 | 1,000 |
| Disgeusia | 27 (26,2%) | 6 (50,0%) | 0,355 | 0,106-1,196 | 0,100 |
| Tosse seca | 34 (33,0%) | 3 (25,0%) | 1,478 | 0,376-5,816 | 0,749 |
| Dispneia | 37 (35,9%) | 5 (41,7%) | 0,785 | 0,233-2,648 | 0,756 |
| Insônia ¹⁰ | 21 (20,4%) | 0 (0,0%) | 2,817 | 0,344-23,062 | 0,120 |
| Edema periférico | 17 (16,5%) | 5 (41,7%) | 0,277 | 0,078-0,976 | 0,036 |
| Úlceras orais | 11 (10,7%) | 1 (8,3%) | 1,315 | 0,155-11,184 | 1,000 |
| Epistaxe ¹⁰ | 12 (11,7%) | 0 (0,0%) | 1,451 | 0,172-12,252 | 0,359 |

¹RAMs: Reações Adversas a Medicamento. ²TVR: Telaprevir. ³BOC: Boceprevir. ⁴OR: Odds Ratio. ⁵IC: Intervalo de Confiança. ⁶Valores obtidos por meio do teste de qui-quadrado. ⁷Para a viabilidade da análise estatística, considerou-se que um paciente que utilizou BOC não apresentou a RAM. ⁸Distúrbios psiquiátricos: depressão, irritabilidade e/ou ansiedade. ⁹Sintomas *flu-like*: febre, cefaleia, calafrio, sudorese, mialgia, mal-estar e/ou artralgia. ¹⁰Para a viabilidade da análise estatística, considerou-se que um paciente que utilizou BOC apresentou a RAM.

4.3 Análise múltipla

Os dados da regressão logística binária que objetivou determinar as variáveis mais fortemente associadas à RVS constam na tabela 11. Embora tenha apresentado um valor de *p* inferior a 0,250, a variável varizes de esôfago não foi selecionada para a regressão em questão porque a análise binária desta variável considerou uma parte específica da população de estudo (indivíduos com CH).

Tabela 11 – Análise de associação de variáveis clínicas com a RVS¹ por regressão logística binária.

| Variável | OR ² ajustado | IC ³ 95% | <i>p</i> |
|--|--------------------------|---------------------|----------|
| Subgenótipo viral ⁴ | 0,820 | 0,214-3,144 | 0,772 |
| ALT ⁵ | 0,491 | 0,076-3,169 | 0,454 |
| Cirrose hepática | 0,359 | 0,101-1,270 | 0,112 |
| Tipo de resposta ao tratamento prévio ⁶ | 4,543 | 1,492-13,830 | 0,008 |
| AST ⁷ | 8,288 | 2,121-32,378 | 0,002 |

¹RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ²OR: Odds Ratio. ³IC: Intervalo de Confiança. ⁴1a x 1b. ⁵Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade (< 3,0 x ≥ 3,0). ⁶Recidivante x não respondedor. ⁷Razão entre o valor do

último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade ($< 3,0 \times \geq 3,0$).

Os resultados da regressão binária que visou determinar as variáveis mais fortemente associadas com a RVS, a partir da análise binária que desconsiderou dados de pacientes cujo tratamento foi suspenso por RAM, constam na tabela 12. Embora tenha apresentado um valor de p inferior a 0,250, a variável varizes de esôfago não foi selecionada para a regressão pelo mesmo motivo citado para a regressão resumida na tabela 11.

Tabela 12 – Análise de associação de variáveis clínicas com a RVS¹ por regressão logística binária, desconsiderando dados de pacientes cujo tratamento foi suspenso por RAM².

| Variável | OR ³ ajustado | IC ⁴ 95% | p |
|---|--------------------------|---------------------|-------|
| Interleucina-28 (3 categorias) ⁵ | 1,236 | 0,022-70,332 | 0,918 |
| Obesidade | 0,927 | 0,129-6,647 | 0,940 |
| ALT ⁶ | 1,085 | 0,115-10,235 | 0,943 |
| Subgenótipo viral ⁷ | 0,571 | 0,124-2,637 | 0,473 |
| Cirrose hepática | 0,318 | 0,075-1,355 | 0,121 |
| Tipo de resposta a tratamento prévio ⁸ | 6,046 | 1,674-21,831 | 0,006 |
| AST ⁹ | 9,086 | 2,064-39,995 | 0,004 |

¹RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ²RAM: Reação Adversa a Medicamento. ³OR: Odds Ratio. ⁴IC: Intervalo de Confiança. ⁵CC, CT, TT. ⁶Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade ($< 3,0 \times \geq 3,0$). ⁷1a x 1b. ⁸Recidivante x não respondedor. ⁹Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade ($< 3,0 \times \geq 3,0$).

Os resultados da regressão logística binária que determinou a variável mais fortemente associada com CH estão apresentados na tabela 13.

Tabela 13 – Análise de associação de variáveis clínicas com CH¹ por regressão logística binária.

| Variável | OR ² ajustado | IC ³ 95% | p |
|-------------------|--------------------------|---------------------|-------|
| Diabetes Mellitus | 2,095 | 0,687-6,388 | 0,194 |
| Sexo ⁴ | 0,519 | 0,199-1,356 | 0,181 |
| AST ⁵ | 0,273 | 0,058-1,288 | 0,101 |

| | | | |
|------------------|-------|-------------|-------|
| ALT ⁶ | 0,235 | 0,070-0,795 | 0,020 |
|------------------|-------|-------------|-------|

¹CH: Cirrose Hepática. ²OR: Odds Ratio. ³IC: Intervalo de Confiança. ⁴Masculino x feminino. ⁵Razão entre o valor do último exame de AST (aspartato aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade ($< 3,0$ x $\geq 3,0$). ⁶Razão entre o valor do último exame de ALT (alanina aminotransferase) pré-tratamento e o limite superior da normalidade ($< 3,0$ x $\geq 3,0$).

4.4 Análise de custo-efetividade

A tabela 14 descreve valores mínimos, médios e máximos de custo, efetividade, RCE e RCEI que foram calculados com base nos dados de custo e de efetividade levantados, conforme consta em Casuística e Método.

Tabela 14 – Análise de custo-efetividade, considerando os três esquemas de tratamento estudados.

| | Peg-INF ¹ e RBV ² | Peg-INF, RBV e BOC ³ | Peg-INF, RBV e TVR ⁴ |
|-------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Custo (R\$) | | | |
| mínimo | 2.249,28 | 38.211,36 | 24.823,44 |
| médio | 11.117,76 | 59.609,28 | 51.689,76 |
| máximo | 55.550,40 | 120.932,64 | 128.464,08 |
| RVS ⁵ (%100) | 0,4094 +/- 0,1020 | 0,5017 +/- 0,0848 | 0,6226 +/- 0,0749 |
| mínimo | 0,3070 | 0,4169 | 0,5477 |
| médio | 0,4094 | 0,5017 | 0,6226 |
| máximo | 0,5114 | 0,5865 | 0,6975 |
| RCE⁶ (R\$) | | | |
| mínimo | 7.326,64 | 91.655,94 | 45.323,06 |
| médio | 27.156,23 | 118.814,59 | 83.022,42 |
| máximo | 108.624,17 | 206.193,76 | 184.177,89 |
| RCEI⁷ (R\$) | | | |
| mínimo | ----- | 327.255,48 | 93.785,46 |
| médio | ----- | 525.368,58 | 190.300,19 |
| máximo | ----- | 870.602,40 | 391.798,39 |

¹Peg-INF: Peginterferon alfa-2a. ²RBV: Ribavirina. ³BOC: Boceprevir. ⁴TVR: Telaprevir. ⁵RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ⁶RCE: Razão de custo-efetividade (custo por cura). ⁷RCEI: Razão de custo-efetividade incremental (custo por cura extra).

A tabela 15 descreve dados similares ao descrito na tabela 14, entretanto, considerou-se uma média entre os resultados das duas terapias triplas analisadas, sendo essa média tratada como tratamento B.

Tabela 15 – Análise de custo-efetividade, considerando a terapia dupla e a média dos resultados de custo e efetividade das terapias triplas.

| | Tratamento A¹ | Tratamento B² |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Custo (R\$) | | |
| mínimo | 2.249,28 | 31.517,40 |
| médio | 11.117,76 | 55.649,52 |
| máximo | 55.550,40 | 124.698,36 |
| RVS³ (%100) | 0,4094 +/- 0,1020 | 0,5622 ± DP 0,0798 |
| mínimo | 0,3070 | 0,4823 |
| médio | 0,4094 | 0,5622 |
| máximo | 0,5114 | 0,6420 |
| RCE⁴ (R\$) | | |
| mínimo | 7.326,64 | 65.348,12 |
| médio | 27.156,23 | 98.994,08 |
| máximo | 108.624,17 | 194.234,21 |
| RCEI⁵ (R\$) | | |
| mínimo | ----- | 166.960,18 |
| médio | ----- | 291.533,62 |
| máximo | ----- | 529.463,71 |

¹Tratamento A: Terapia dupla com Peg-INF alfa-2a. ²Tratamento B: Valores se referem a médias ponderadas das duas terapias triplas cujo cálculo considerou percentuais de pacientes tratados com TVR ou BOC em diferentes centros de atenção à saúde brasileiros, incluindo os dados do presente estudo. ³RVS: Resposta Viroológica Sustentada. ⁴RCE: Razão de custo-efetividade (custo por cura). ⁵RCEI: Razão de custo-efetividade incremental (custo por cura extra).

Todos os resultados de RCEI encontrados e descritos nas tabelas 14 e 15 foram superiores ao limiar de custo-efetividade de R\$86.628,00 (PIB per capita multiplicado por três).

De acordo com as probabilidades das RCEs para o tratamento da HCC, foi mostrado, pela análise de sensibilidade, que há 88,2% de chances do tratamento com terapia tripla (média ponderada dos dados das terapias com TVR ou BOC) apresentar um custo por cura maior que o tratamento com a terapia dupla que envolve Peg-INF alfa-2a e RBV. A média das diferenças entre o custo por cura das terapias triplas e o custo por cura da terapia dupla foi de R\$ 60.695,74 e o valor máximo que a diferença de custo por cura poderia alcançar foi de R\$ 200.000,00 (figura 3).

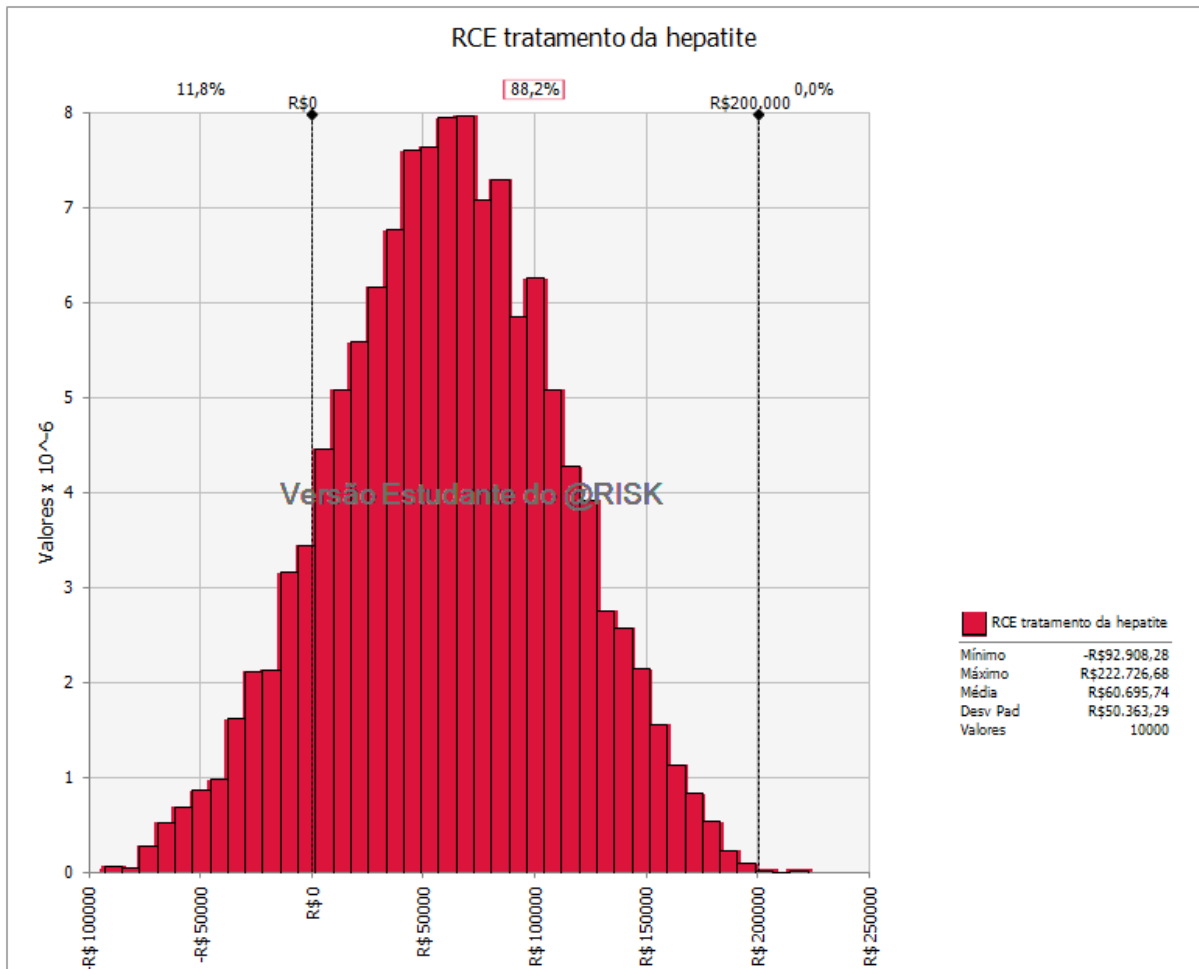


Figura 3 – Análise de sensibilidade da diferença entre as razões de custo-efetividade para o tratamento com as terapias triplas comparados à terapia dupla.

Estão representados os percentuais de chances das diferenças das razões de custo-efetividade entre o tratamento com as terapias triplas e a terapia dupla, de acordo com as distribuições de probabilidades, considerando 10.000 iterações de Monte Carlo.

Segundo a análise de sensibilidade da RCEI que comparou as terapias triplas (média ponderada) com a terapia dupla com Peg-INF alfa-2a e RBV, há 2,8% de probabilidade do tratamento com as terapias triplas com TVR ou BOC ser dominante na análise de custo-efetividade (RCEI mínima de -R\$286.696,35). Os outros 97,2% dos valores de RCEI estão dentro de um intervalo de valores positivos e necessitaram de análise pelo limiar de custo-efetividade. Com a sensibilidade de variação do custo e da efetividade, o valor médio para a RCEI foi R\$ 284.830,64 e o valor máximo foi de R\$ 1.525.000,00 (figura 4).

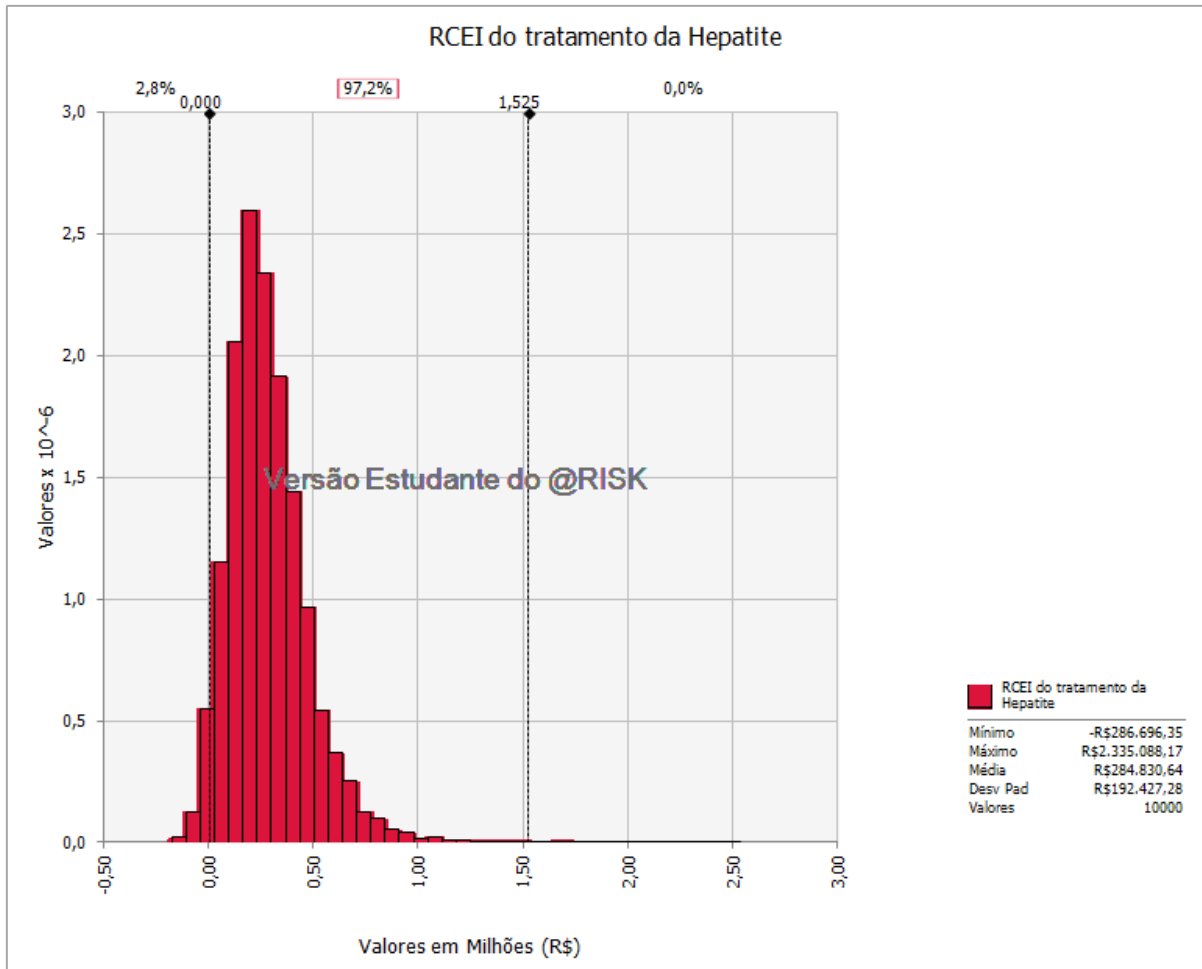


Figura 4 – Análise de sensibilidade da razão de custo-efetividade incremental para o tratamento com as terapias triplas em relação à terapia com esquema duplo.

Estão representados os percentuais de chances e os respectivos valores das razões de custo-efetividade incremental, de acordo com as distribuições de probabilidades, considerando 10.000 iterações de Monte Carlo.

Dentre os possíveis valores positivos da RCEI para o tratamento da HCC com as terapias triplas em comparação à terapia dupla, verificou-se que há 11,6% de chances destes valores se apresentarem abaixo do limiar de custo-efetividade. Consequentemente, há 88,4% de chances das terapias triplas não serem custo-efetivas (figura 5).

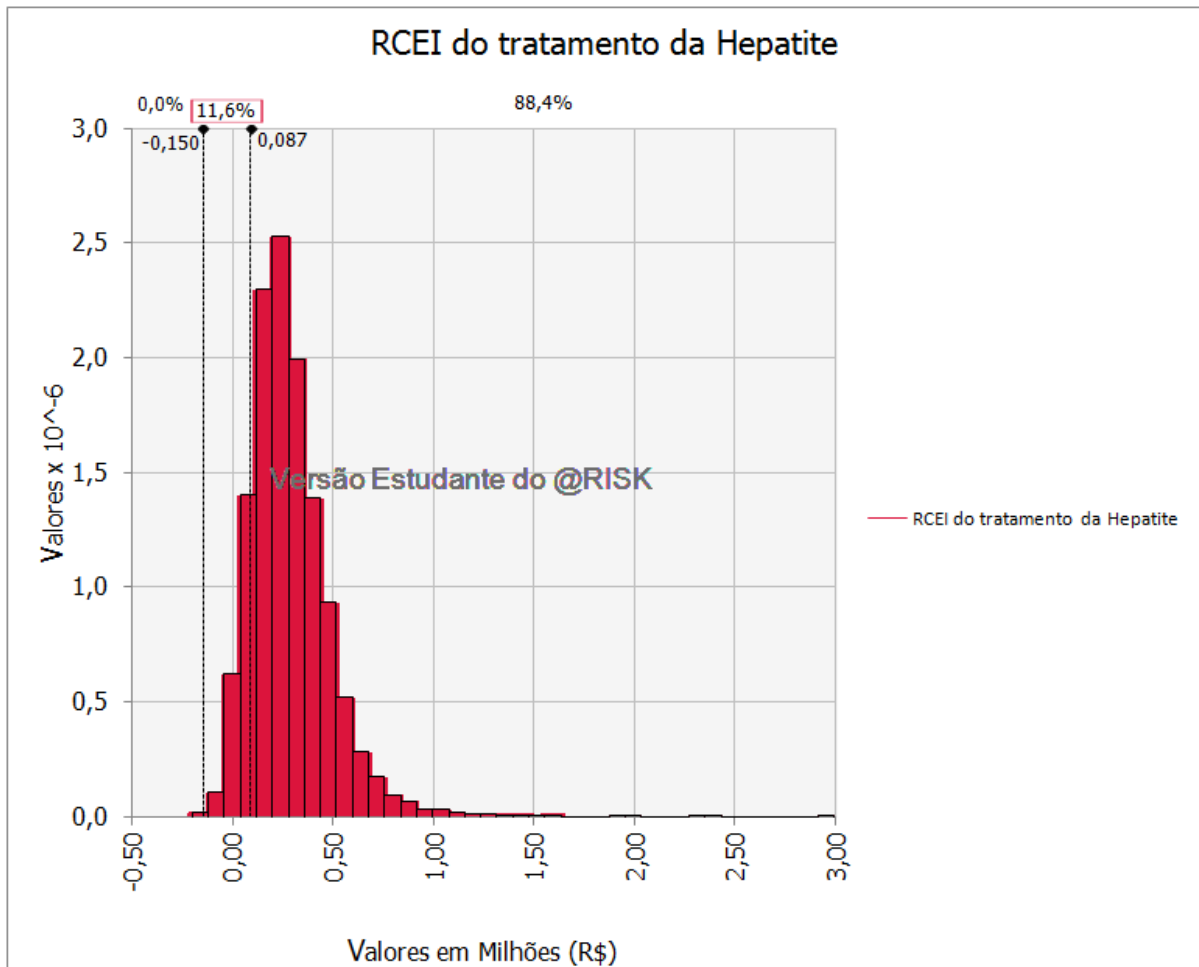


Figura 5 – Análise de sensibilidade da razão de custo-efetividade incremental para o tratamento com as terapias triplas em relação ao esquema duplo, considerando o limiar de custo-efetividade.

Estão representados os percentuais de chances e os respectivos valores das razões de custo-efetividade incremental, de acordo com as distribuições de probabilidades, considerando 10.000 iterações de Monte Carlo. O valor de 0,087 milhões representa o limiar de custo-efetividade (três vezes o PIB per capita do ano de 2015).

5 DISCUSSÃO

Com relação às variáveis laboratoriais, que permitem a análise das funções hepática e renal, cujos valores coletados se referem ao período pré-tratamento, os dados apresentados na tabela 3 são coerentes com o que se esperava, considerando os critérios de inclusão estabelecidos e as recomendações dos principais *guidelines* com relação a pacientes que apresentam insuficiência renal. Os parâmetros clínicos BT e INR são utilizados para definição da CH em compensada ou descompensada, segundo o escore de Child-Turcotte-Pugh. Como foram incluídos no estudo somente indivíduos compensados (Child A), é compreensível que as médias de tais parâmetros se encontrem dentro dos respectivos valores de referência. Situação similar foi observada com a creatinina sérica. A média dos valores se encontra abaixo do limite superior da normalidade e, além disso, nenhum paciente apresentou creatinina acima deste limite. Pela escassez de estudos clínicos que analisaram efetividade e segurança de TVR e BOC em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se cautela ao se indicar estes fármacos nesta população (EASL, 2014).

Foram descritos dois casos de CM e quatro casos de porfiria cutânea tardia, condições que estão entre as MEHs mais prevalentes entre indivíduos com HCC (CACOUB et al., 2014). Estudos indicam que as crioglobulinas são detectadas em até 60,0% dos pacientes com HCC (PARISE et al., 2007; CACOUB et al., 2014; ROSENTHAL; CACOUB, 2015), portanto, comparados a estes, observou-se um reduzido número de casos. Esta diferença pode estar relacionada à não solicitação de dosagem de crioglobulinas nas situações em que não há sintomas sugestivos de CM. Em geral, mesmo quando a prevalência de detecção de crioglobulinas é elevada, há poucos casos com manifestações associadas (PARISE et al., 2007). O pequeno número de casos de pacientes com as MEHs citadas inviabilizou a realização de análises de associação com outras variáveis, em particular, com a RVS.

Sobre os dados demográficos, dois importantes estudos de fase III previamente citados e uma coorte americana que incluiu cerca de 2.700 pacientes que utilizaram TVR ou BOC evidenciaram influência da cor da pele ou da raça na resposta ao tratamento. Os três trabalhos sugerem que indivíduos negros têm uma menor chance de alcançarem RVS (POORDAD et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; BUTT et al., 2015). No presente estudo, 96 pacientes (83,5%) foram classificados como brancos e

três (2,6%) foram classificados como negros. Esta discrepância entre os grupos não permite que análises de associação confiáveis sejam realizadas. As demais variáveis demográficas levantadas (sexo e idade) serão abordadas adiante, segundo sua associação com CH e com a RVS.

Assim como observado nos principais ensaios clínicos de fase III envolvendo TVR e BOC (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011), as taxas de RVS foram superiores às taxas de resposta associadas à utilização da terapia dupla com Peg-INF e RBV que, em geral, não superavam 50,0% (LIM; TAN; MUTIMER, 2014; CARTER; CONNELLY; STRUBLE, 2017). Por outro lado, foram inferiores àquelas encontradas nos mesmos ensaios clínicos pré-comercialização de BOC e TVR mencionados. Considerando dados de vida real, as taxas de RVS apresentadas foram similares ao descrito em três estudos multicêntricos europeus (BONNET et al., 2014; SALMERÓN et al., 2015; ASCIONE et al., 2016) e superiores a taxas de efetividade de outros trabalhos conduzidos no Brasil e nos EUA (BACKUS et al., 2014; VO et al., 2015; ALMEIDA et al., 2015; MIOTTO et al., 2016). Taxas de RVS em estudos de fase IV inferiores às taxas de RVS encontradas em ensaios clínicos pré-comercialização são um achado que pode estar associado a algumas características destes últimos, a saber: melhor estrutura para acompanhamento dos pacientes, maior controle da adesão ao tratamento farmacológico, inclusão de um número menor de pacientes com condições desfavoráveis como CH, entre outras (GRANDO, 2016).

Neste trabalho, de vida real, foi encontrada uma taxa global de RVS de 61,7% e 50,4% dos pacientes incluídos apresentavam CH. Por sua vez, o estudo de fase III ILLUMINATE, que analisou dados de segurança e efetividade ao TVR, incluiu aproximadamente 10% de indivíduos cirróticos e a taxa de RVS global foi de 72,0% (SHERMAN et al., 2011).

Embora a terapia guiada pela resposta tenha sido indicada para um número reduzido de pacientes (n = 8), a taxa de RVS de 87,5% corrobora os resultados de outros estudos envolvendo o TVR que sugerem que a terapia de menor duração pode ser uma opção de tratamento efetiva para pacientes com perfil clínico favorável, além de estar associada a um menor custo e menor tempo de exposição a RAMs. Nos

estudos ADVANCE e ILLUMINATE, 89,0% e 92,0% dos pacientes para os quais foi proposta terapia guiada pela resposta com TVR (12 semanas de terapia tripla e 24 semanas de tempo total de tratamento) alcançaram RVS, respectivamente. Todos os pacientes, de ambos os estudos, apresentaram resposta virológica rápida estendida (carga viral indetectável na quarta e 12^o semanas de terapia farmacológica) (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011). Estudo de fase IV conduzido na Alemanha evidenciou taxa de efetividade de 96,0% entre os pacientes que utilizaram terapia guiada com TVR. No trabalho alemão, só foram considerados para a indicação do tratamento com menor tempo de duração pacientes com carga viral não detectável na quarta semana de terapia e também não foram considerados indivíduos cirróticos (WERNER et al., 2015).

Com relação às análises bivariadas de associação das variáveis clínicas categorizadas com a RVS, realizou-se uma análise incluindo os pacientes cujo tratamento farmacológico foi descontinuado por RAM e outra desconsiderando estes pacientes. Foi evidenciado que indivíduos sem CH apresentam maior chance de alcançarem RVS em relação a indivíduos cirróticos ($p = 0,031$, se considerada a análise que envolveu todos os pacientes incluídos no estudo e $p = 0,011$, se considerada a análise realizada sem os dados dos pacientes cuja terapia foi descontinuada por RAM). A análise realizada a partir das três categorias de estadiamento de fibrose, que desconsiderou dados de pacientes que não completaram o tratamento por evento adverso, indicou que a CH é um fator de risco para não resposta ao tratamento em relação aos indivíduos com fibrose avançada não cirróticos ou F3 ($p = 0,029$). A associação da CH com um pior prognóstico relacionado à resposta ao tratamento com TVR ou BOC é uma situação que foi igualmente evidenciada por diversos outros estudos, incluindo ensaios clínicos pré-comercialização, estudos multicêntricos de fase IV e metanálises (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; MANZANO-ROBLEDA et al., 2015; SALMERÓN et al., 2015; ASCIONE et al., 2016; PECORARO et al., 2016).

Sobre a história de tratamento prévio, as taxas de RVS do grupo previamente virgem de tratamento e entre os pacientes experimentados foram similares (60,0% e 62,2%, respectivamente). Como consequência, não foram encontradas, às análises

bivariadas, evidências de associação entre história de terapia prévia (Sim ou Não) e RVS. Entretanto, entre os indivíduos que trataram previamente, evidenciou-se que o tipo de resposta está associado ao desfecho à terapia farmacológica com as terapias triplas. As duas análises realizadas mostraram que pacientes recidivantes ao tratamento anterior têm uma chance maior de alcançarem RVS em relação aos indivíduos classificados como não respondedores ($p = 0,017$ e $p = 0,010$). Associação similar foi encontrada por diferentes trabalhos, incluindo ensaios clínicos que suportaram a liberação dos IPs de primeira geração para o tratamento da HCC e estudos de fase IV (MCHUTCHISON et al., 2010; BACON et al., 2011; BONNET et al., 2014; HÉZODE et al., 2014; SALMERÓN et al., 2015; ASCIONE et al., 2016).

Conforme já descrito anteriormente, a presença de varizes de esôfago está relacionada com a gravidade da HP e da CH (ZOLI et al., 2000; ZAMAN et al., 2001; D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006; DE FRANCHIS, 2015). Também conforme foi evidenciado por este e por outros trabalhos já citados, a evolução da fibrose hepática está relacionada com a RVS. Considerando isso, é plausível que pacientes cirróticos cujos exames não indiquem varizes esofágicas tenham maior chance de alcançarem RVS em relação aos indivíduos com CH que apresentem tal condição. Segundo as análises realizadas com dados de todos os cirróticos, a taxa de RVS foi de 65,4% entre aqueles sem varizes, ao passo que, entre os cirróticos, que apresentavam varizes, a taxa de RVS foi de 41,4%. Embora a efetividade dos IPs entre os pacientes sem varizes seja maior, não houve evidência de associação entre esta variável clínica e a RVS. Em contrapartida, a mesma análise, desconsiderando os pacientes que tiveram a terapia medicamentosa suspensa por RAM, sugeriu a associação entre RVS e a não presença de varizes de esôfago entre pacientes com CH ($p = 0,049$).

A relação entre RVS à terapia dupla com Peg-INF e RBV e a genética (IL-28) foi descrita na literatura antes da liberação dos IPs de primeira geração para tratamento da HCC. Observou-se que indivíduos infectados pelo genótipo 1 do HCV e classificados, segundo os alelos do sítio *rs12979860* localizado no gene que codifica a IL-28 no cromossomo 19, como CC apresentavam maior chance de alcançarem RVS em relação a pacientes CT ou TT (DONGLIANG et al., 2009; THOMPSON et al.,

2010). Posteriormente, a mesma associação foi mostrada por estudos de fase IV e por metanálise que envolveram TVR e BOC (BOTA et al., 2013; SALMERÓN et al., 2015; ASCIONE et al., 2016). Considerando todos os pacientes para os quais foi realizada a caracterização genética quanto ao sítio *rs12979860* da IL-28 ($n = 71$), as análises bivariadas não indicaram evidências de associação entre o perfil da IL-28 e a RVS. O poder estatístico e a robustez das análises foram limitados pelo fato de não haver dados desta variável de parte dos pacientes incluídos. Se consideradas as análises bivariadas que não incluíram informações de pacientes que não completaram o tratamento pela ocorrência de RAMs, os resultados corroboram, em parte, os achados da literatura. Foi evidenciado que pacientes CC têm maior chance de atingirem a RVS do que pacientes TT ($p = 0,020$).

Não foram encontradas evidências de associação entre RVS e o IP utilizado. Embora as taxas de RVS tenham sido próximas (62,1% para TVR e 58,3% para BOC), o pequeno número de indivíduos tratados com BOC e a conseqüente diferença entre o número de pacientes que usaram TVR ou BOC limitam a análise. Dados disponíveis na literatura são conflitantes sobre haver ou não opção mais efetiva entre TVR e BOC. Há trabalhos relevantes que indicam não haver diferença estatística entre as taxas de efetividade (COOPER et al., 2012; PRICE et al., 2014) e outros que sugerem maiores taxas de RVS com o uso do esquema triplo com TVR (BACKUS et al., 2014; MANZANO-ROBLEDA et al., 2015).

A faixa etária dos pacientes foi categorizada e analisada segundo sua possível associação com CH e com RVS. Diferente do que é citado em trabalhos que tratam da evolução da doença hepática em pacientes com HCV e que associam a presença de CH à idade (SEEFF, 2002; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014), a frequência de CH no grupo de pacientes com idade maior ou igual a 55 anos foi semelhante à frequência de CH no grupo de pacientes com idade inferior a 55 anos. Uma importante limitação desta análise é que idade mais avançada não garante que o indivíduo tenha se infectado há mais tempo. Este resultado pode estar relacionado ao fato de também não ter sido encontrada diferença significativa entre as taxas de RVS dos dois grupos categorizados segundo a

idade, achado que é suportado por outros trabalhos de vida real (BACKUS et al., 2014; WERNER et al., 2015).

Conforme mencionado previamente, fatores hormonais estariam associados com um melhor prognóstico de pacientes do sexo feminino quanto à progressão da fibrose hepática (BISSELL, 1999; YASUDA et al., 1999). Entretanto, a prevalência de CH entre as mulheres (67,6%) foi superior ao que se observou entre os homens (49,3%). Por outro lado, a taxa de RVS entre as mulheres foi superior em relação aos homens (67,6% e 59,0%, respectivamente). Estes achados, embora sem relevância estatística, sugerem que a RVS é dependente de múltiplos fatores.

Diversos estudos sugerem que há associação entre a infecção crônica pelo HCV e a presença de RI ou diagnóstico de DM (SHINTANI et al., 2004; SIMÓ et al., 2006; WHITE; RATZIU; EL-SERAG, 2008; HUANG et al., 2013). Indivíduos infectados pelo HCV podem desenvolver RI já nos estágios iniciais da infecção e a prevalência desta condição aumenta com a progressão da doença e da fibrose hepática (PAZIENZA et al., 2007). Estudo europeu multicêntrico de vida real conduzido por Ascione et al. (2016) evidenciou, por meio de análise multivariada, que a ausência de DM está fortemente associada à RVS. O presente trabalho mostrou uma taxa de RVS maior entre os indivíduos não diabéticos (64,4%) em relação aos pacientes com DM (52,0%) e maior prevalência de cirróticos entre os pacientes com DM em relação àqueles sem DM (68,2% e 51,8%, respectivamente). O fato de não ter sido encontrada relevância estatística relacionada a tais achados pode ser explicado pela diferença de tamanho amostral entre os grupos (21,7% dos pacientes incluídos tinham diagnóstico de DM). Esta prevalência (21,7%) é superior à estimada pela OMS na população geral que é de cerca de 8,5% (WHO, 2016c).

De forma similar ao citado em relação à RI e ao DM e conforme já descrito neste trabalho, diferentes estudos indicam que há relação entre os diagnósticos de obesidade e de esteatose hepática com a progressão da doença hepática (HOURIGAN et al., 1999; SEEFF, 2002; HUNG et al., 2008). As presenças destes dois fatores relacionados ao hospedeiro estariam ainda associadas à menor chance de alcance de RVS, particularmente se indicado esquema de tratamento com Peg-INF, pela influência que exercem sobre a ação de citocinas do sistema imunológico (WALSH et

al., 2006; HUNG et al., 2008). Não houve evidências de associação entre obesidade e esteatose hepática com CH ou RVS. Com relação à obesidade, as análises foram limitadas por não haver dado disponível de uma parte considerável dos pacientes (31,3%). Sobre a esteatose hepática, as taxas de RVS e as frequências de CH entre os grupos foram bastante similares. Considerando as duas condições, não foi realizada a classificação e a posterior categorização segundo a gravidade, pois os tamanhos amostrais não se mostraram adequados para esta conduta.

Pelas análises bivariadas realizadas, evidenciou-se associação entre valores maiores de AST e ALT (razão entre o valor do parâmetro clínico e o limite superior da normalidade $\geq 3,0$) e o diagnóstico de CH ($p < 0,001$). Este resultado corrobora o que foi verificado em outros estudos que analisaram a relação de fatores do hospedeiro com a progressão da fibrose hepática (HUI et al., 2003; PRADAT et al., 2007). Como há dados consistentes de outros trabalhos que relacionam a progressão da fibrose ou a CH com a RVS, é coerente que a associação entre valores de transaminases e RVS seja aventada. Foram encontradas evidências de associação entre valores mais baixos de AST (razão $< 3,0$) e maior efetividade do tratamento com as terapias triplas ao se realizar as duas análises bivariadas ($p = 0,013$ e $p = 0,006$). Tais resultados indicam a importância de se analisar os níveis e a evolução dos parâmetros ALT e ALT durante a avaliação do paciente com HCC.

A literatura é bastante robusta no que se refere a evidências de associação entre o consumo de álcool e a progressão da fibrose hepática (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997; POYNARD et al., 2001; ZARSKI et al., 2003; THEIN et al., 2008; MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012). O subregistro de informações verificado (no prontuário eletrônico de 34,8% dos pacientes não havia qualquer referência quanto ao consumo ou não de álcool), a não padronização do registro dos dados quando disponíveis e a omissão da informação por parte dos pacientes são fatores que podem explicar os resultados de não associação encontrados em todas as análises propostas que avaliaram a relação do consumo de álcool com a CH e a RVS. Tabaco e nicotina estão associados com o desenvolvimento de CH, independentemente do consumo de álcool (MALLAT; HEZODE; LOTERSZTAJN, 2008; SOEDA et al., 2012; DAM et al., 2013). Não foram encontradas evidências de associação entre

história de tabagismo pré-tratamento e CH ou RVS. De forma similar ao observado em relação ao consumo de álcool, detectou-se um elevado percentual de subregistro de dados sobre a variável tabagismo (39,1% dos pacientes sem informação disponível) e não havia padronização quanto ao registro dos dados quando estes estavam disponíveis.

Considerando os fatores virais que foram analisados por meio das análises bivariadas, não foram encontradas evidências de associação entre subgenótipo do tipo 1 do HCV e as variáveis CH ou RVS, o que está de acordo com outros trabalhos (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997; PRADAT, et al., 2007; SHERMAN et al., 2011; BACKUS et al., 2014; BONNET et al., 2014; ASCIONE et al., 2016). Sobre a carga viral pré-tratamento, alguns ensaios clínicos prévios à comercialização de TVR e BOC indicaram que carga viral baixa está associada com melhor prognóstico relacionado à resposta ao tratamento (HÉZODE et al., 2009; MCHUTCHISON et al., 2010; BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011). Por outro lado, importantes estudos de fase IV corroboram os achados deste trabalho, igualmente de vida real, ao não evidenciarem associação entre carga viral baixa e RVS (HÉZODE et al., 2014; PRICE et al., 2014). Também não foi evidenciada associação entre carga viral pré-tratamento e CH. Todos os estudos que analisaram a associação entre valores de HCV RNA prévios à terapia farmacológica e RVS, que foram citados neste parágrafo, consideraram carga viral baixa valores inferiores a 800.000 UI/mL e carga viral elevada valores superiores ou iguais a 800.000 UI/mL.

As regressões logísticas binárias realizadas após as análises já discutidas sugerem que tipo de resposta a tratamento prévio ($p = 0,008$ para a análise que incluiu dados de todos os pacientes com história de terapia prévia e $p = 0,006$ para a análise que desconsiderou os pacientes cujo tratamento foi suspenso por RAM) e AST ($p = 0,002$ para a regressão que considerou todos os pacientes incluídos no estudo e $p = 0,004$ para a regressão que desconsiderou os pacientes cuja terapia foi interrompida por RAM) foram as variáveis mais fortemente associadas à RVS. Sobre a regressão binária que analisou a associação de variáveis clínicas com a CH, evidenciou-se que a ALT estaria mais fortemente relacionada à esta condição ($p = 0,020$).

Os efeitos adversos hematológicos anemia, neutropenia e plaquetopenia são eventos comuns ao uso da terapia dupla com Peg-INF e RBV (MCHUTCHISON et al., 2009; ASCIONE et al., 2010; HAUSER et al., 2014). As frequências encontradas no grupo TVR (anemia: 95,1%; Neutropenia: 88,3%; Plaquetopenia: 79,6%) e no grupo BOC (Anemia: 100,0%; Neutropenia: 100,0%; Trombocitopenia: 91,7%) sugerem que o uso dos fármacos em questão aumenta o risco de ocorrência destas RAMs em relação à terapia dupla. As incidências são também superiores em relação a ensaios clínicos pré-comercialização que envolveram TVR ou BOC (HÉZODE et al., 2009; MCHUTCHISON et al., 2010; BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011) corroborando o que já foi discutido sobre divergências de resultados que são observadas quando se comparam estudos prévios à comercialização com estudos de vida real. Nesse sentido, outros estudos de fase IV apresentaram frequências de RAMs hematológicas similares ao deste trabalho (BACKUS et al., 2014; BONNET et al., 2014; SALMERÓN et al., 2015; MIOTTO et al., 2016). Não houve evidência de diferença das incidências se comparados os grupos BOC e TVR.

Com relação à anemia, é importante ressaltar que os valores de hemoglobina sérica que caracterizam o diagnóstico não são uniformes entre os trabalhos publicados. Entretanto, mesmo se consideradas as incidências das anemias mais graves (que exigiram uso de alfapoetina), estas também são superiores às frequências globais de anemia dos estudos com terapia dupla e dos ensaios de fase II e III com TVR e BOC referidos no parágrafo anterior. Situação semelhante ocorre se analisada a incidência de neutropenia que resultou em uso de filgrastim em relação às incidências de neutropenia de outros trabalhos (JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011; HAUSER et al., 2014). A não uniformidade de valores de referência da contagem de plaquetas também limita as análises relacionadas à trombocitopenia, de qualquer forma, o número de pacientes que apresentaram tal evento é extremamente relevante, considerando os valores preconizados no hospital onde a pesquisa foi conduzida.

As RAMs astenia, sonolência e tontura estão relacionadas ou podem ser uma consequência da anemia, por isso, foram comumente relatadas. Assim como destacado

em relação aos eventos hematológicos, as incidências encontradas foram superiores àquelas descritas em estudos que analisaram a segurança da terapia dupla com RBV e Peg-INF (HEATHCOTE et al., 2000; HAUSER et al., 2014) e àquelas citadas em ensaios pré-comercialização de TVR ou BOC (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). O estudo multicêntrico de fase IV realizado por Ascione et al. (2016), que envolveu os IPs de primeira geração, indicou uma incidência de astenia de cerca de 40,0%, consideravelmente inferior ao observado no presente trabalho que não evidenciou diferença entre as frequências de astenia, sonolência e tontura nos grupos TVR e BOC.

Dados da literatura mostram que náuseas e vômitos são frequentes com o uso da terapia dupla com RBV e Peg-INF (HEATHCOTE et al., 2000; MCHUTCHISON et al., 2009; ASCIONE et al., 2010; HAUSER et al., 2014). Com relação ao TVR, a incidência de náuseas e/ou vômitos foi similar à encontrada nos estudos com o esquema duplo citados e em estudos de fase III que suportaram sua liberação para o tratamento da HCC (JACOBSON et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Considerando o BOC, a frequência de náuseas e/ou vômitos foi inferior aos estudos com a terapia dupla e aos ensaios pré-comercialização (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011). Este resultado do grupo BOC pode estar relacionado ao número de pacientes que utilizaram tal fármaco (n = 12), fato que também pode justificar a não diferença estatística entre as incidências nos grupos TVR (48,5%) e BOC (25,0%). Importantes estudos de fase IV valorizaram em sua análise somente eventos adversos de maior gravidade ou as reações hematológicas. Outros apresentaram a incidência das reações gastrointestinais sem discriminá-las, situações que limitaram a comparação (BONNET et al., 2014; PRICE et al., 2014; SALMERÓN et al., 2015; WERNER et al., 2015; ASCIONE et al., 2016).

Ainda com relação a efeitos adversos gastrointestinais, a incidência de diarreia no grupo TVR foi superior ao observado em estudos com terapia dupla (PARISE et al., 2006; HAUSER et al., 2014) e similar a estudos pré-comercialização que analisaram o uso do referido IP (JACOBSON et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Sobre o grupo BOC, a incidência foi inferior àquelas encontradas em trabalhos que analisaram terapia dupla e em outros que estudaram o esquema triplo com este IP (BACON et al., 2011;

POORDAD et al., 2011). Assim como descrito em relação a vômitos e/ou náuseas, o n de pacientes que usaram BOC pode ter limitado estas comparações e a análise da diferença entre as frequências de diarreia entre os grupos BOC e TVR.

Sobre as concomitantes perdas de apetite e peso, os resultados indicam não haver evidências de diferença entre as incidências nos grupos BOC e TVR. Por outro lado, estes mesmos resultados mostram que a inclusão de TVR ou BOC ao esquema de tratamento aumenta de forma importante o risco de haver perda de apetite associada à perda de peso (HEATHCOTE et al., 2000; PARISE et al., 2006; ASCIONE et al., 2010; HAUSER et al., 2014). As frequências destes eventos foram igualmente superiores se comparadas a resultados de ensaios clínicos pré-comercialização que envolveram TVR ou BOC (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). As menores incidências globais de epigastralgia e constipação em relação aos demais eventos gastrointestinais citados até aqui corroboram os achados de estudos de fase III que analisaram o perfil de segurança de BOC ou TVR (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

As elevadas incidências dos distúrbios psiquiátricos e de sintomas *flu-like* foram semelhantes àquelas mostradas com uso da terapia dupla (ASCIONE et al., 2010; GARCIA et al., 2012; HAUSER et al., 2014) e em estudos envolvendo os mesmos IPs (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Esperava-se que estes eventos fossem comuns pela presença de Peg-INF no esquema de tratamento e os resultados sugerem que TVR e BOC não potencializam tais reações. Não houve diferença estatística entre as incidências de sintomas *flu-like* e de distúrbios psiquiátricos entre os grupos TVR e BOC.

Com relação à dispneia, as incidências encontradas, tanto no grupo TVR quanto no grupo BOC, foram superiores em relação à terapia dupla (HEATHCOTE et al., 2000; ASCIONE et al., 2010) e em relação a estudos de fase III com os IPs (HÉZODE et al., 2009; MCHUTCHISON et al., 2010; BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). Tais resultados sugerem que TVR e BOC aumentam o risco de ocorrência desta RAM e que esta pode ser ainda mais comum quando os esquemas são prescritos em situações de vida real. Não houve

evidência de diferença entre os grupos TVR e BOC. Tosse seca é um efeito adverso comum ao uso de Peg-INF e RBV. Os resultados indicam que o uso de TVR ou BOC aumenta a incidência em relação ao tratamento com esquema duplo (HEATHCOTE et al., 2000; ASCIONE et al., 2010). A frequência de tosse seca no grupo TVR foi superior ao encontrado nos principais ensaios clínicos pré-comercialização (HÉZODE et al., 2009; MCHUTCHISON et al., 2010; JACOBSON et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011), enquanto que a frequência do mesmo evento no grupo BOC foi similar à descrita nos ensaios de fase III (BACON et al., 2011; POORDAD et al., 2011). Não houve diferença entre as incidências nos grupos TVR e BOC.

A incidência de disgeusia no grupo BOC (50,0%) foi duas vezes maior do que a incidência no grupo TVR (26,2%). A diferença entre os tamanhos amostrais dos dois grupos pode justificar o fato de não ter sido encontrada diferença estatística entre tais valores. Estes resultados corroboram os achados de estudos que mostraram que os IPs de primeira geração aumentam o risco de disgeusia em relação à terapia dupla e que a incidência entre os indivíduos que utilizam BOC é superior em relação aos pacientes que utilizam TVR (BACON et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

Todos os casos de insônia relatados envolveram pacientes para os quais foi prescrito TVR (20,4%). As incidências de insônia, tanto no grupo TVR quanto no grupo BOC, foram inferiores a dados de trabalhos que analisaram a segurança da terapia dupla e de esquemas tripos (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011; HAUSER et al., 2014). Estes resultados podem ter relação com o subregistro de informações relacionadas a esta RAM e/ou com a elevada incidência de anemia que desencadeia efeitos que se contrapõem à ocorrência de insônia.

Úlceras orais são eventos cuja ocorrência não foi citada na maioria dos trabalhos envolvendo a terapia dupla com RBV e Peg-INF ou as terapias triplas com TVR ou BOC mencionados até aqui. Os resultados do presente estudo divergem destes achados e sugerem que lesões orais podem ter relação com o uso de esquemas de tratamento para HCC que envolvem TVR ou BOC. Epistaxe, RAM cuja incidência também não foi descrita na maioria dos trabalhos citados, foi um efeito comum ao uso de esquemas com TVR o que sugere que tal evento pode ter relação com o uso deste

IP. A maioria dos estudos que suportam a discussão dos resultados deste trabalho não fez referência ainda à ocorrência de edema periférico. Houve evidência de que esta RAM, embora comum nos grupos TVR e BOC, seja mais incidente em indivíduos que utilizam BOC ($p = 0,036$).

Sobre as reações cutâneas ao uso dos IPs de primeira geração, as incidências encontradas foram maiores em relação às aquelas observadas com o uso da terapia dupla (HAUSER et al., 2014). A comparação entre os grupos evidenciou que a frequência de reações cutâneas no grupo TVR foi significativamente superior em relação do grupo BOC ($p = 0,027$), o que está de acordo com resultados de outros estudos disponíveis na literatura (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; FLAMM et al., 2013; ASCIONE et al., 2016). O próprio PCDT de 2013 recomenda que orientações sobre cuidados com a pele façam parte da rotina de acompanhamento de pacientes que utilizam TVR e refere que antecedente de doença dermatológica grave pode contraindicar o uso do mesmo (BRASIL, 2013a). Resultado similar ao verificado com a análise que envolveu as reações dermatológicas foi encontrado ao se analisar os efeitos adversos anorretais. A incidência destes foi superior no grupo que utilizou TVR em relação ao grupo para o qual foi prescrito BOC ($p = 0,011$), achado que é coerente com estudos de fase III que analisaram a segurança dos fármacos em questão (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POODARD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011). A frequência das reações anorretais ao TVR foi igualmente superior quando comparada a dados da terapia com RBV e Peg-INF (HAUSER et al., 2014). O uso do TVR com dieta gordurosa é recomendado pelo PCDT de 2013 por amenizar o desconforto anorretal (BRASIL, 2013a).

Com relação às taxas de descontinuidade do tratamento por evento adverso, estas foram coerentes com outros estudos de vida real (WERNER et al., 2015; ASCIONE et al., 2016). Se considerado o TVR, as principais RAMs que causaram descontinuidade da terapia farmacológica foram *rash* e anemia, o que está de acordo com estudos de fase III e de fase IV (JACOBSON et al., 2011; SHERMAN et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011; ASCIONE et al., 2016). As duas interrupções de tratamento por RAM ao BOC ocorreram por reações hematológicas (anemia e neutropenia) o que se explica pela elevada frequência desses eventos.

Os resultados da análise de custo-efetividade sugerem que a incorporação dos IPs de primeira geração ao SUS não foi custo-efetiva. Segundo estabelecido pela REBRATS, a incorporação de uma tecnologia em saúde não é custo-efetiva quando o valor da RCEI supera em três vezes o valor do PIB per capita (BRASIL, 2014), situação que pode ser observada em todos os resultados de RCEI calculados e descritos nas tabelas 14 e 15. As análises de sensibilidade evidenciaram maiores probabilidades das terapias triplas apresentarem maior custo por cura (RCE) e por cura extra (RCEI). Estes achados corroboram os resultados de outro trabalho conduzido no Brasil que realizou uma análise de custo-efetividade envolvendo o BOC (MAIA, 2015).

Sobre a retirada dos IPs de primeira geração do PCDT, assim como os estudos iniciais ou realizados previamente à comercialização, diversos trabalhos de vida real envolvendo terapias com SOF associado a SMV ou a DCV, para o tratamento de indivíduos cronicamente infectados pelo genótipo 1 do HCV, encontraram taxas de RVS superiores a 90,0%. Além disso, as terapias livres de interferon têm se mostrado mais seguras (WELZEL et al., 2016; BOGLIONE et al., 2017; BRUNO et al., 2017; MARIÑO et al., 2017; POL et al., 2017). Segundo dados de compras realizadas pelo MS no ano de 2016, os custos das terapias farmacológicas com as novas FADs para a HCC causada pelo genótipo 1 variaram de cerca R\$21.600,00 a aproximadamente R\$43.400,00 (BRASIL, 2016b, 2016c, 2016d). Estas informações indicam que a decisão de se retirar BOC e TVR do PCDT foi correta, considerando custo e efetividade.

Como todo estudo realizado em um contexto de vida real, este trabalho apresentou limitações. O levantamento de dados por meio de coleta em prontuário está sujeito ao subregistro de informações por parte de profissionais envolvidos com o cuidado ao paciente. Outro fator limitante foi a diferença de tamanho amostral entre grupos que foram comparados o que se observou, por exemplo, entre os grupos que utilizaram TVR ou BOC. Não foi utilizado nenhum instrumento validado ou método direto para se mensurar a adesão ao tratamento farmacológico. Considerando-se que a não adesão é uma importante causa de não resposta às terapias farmacológicas indicadas para a HCC, esta questão configura outro fator que pode ter influenciado os

resultados de efetividade dos tratamentos triplos estudados. Com relação à análise de custo-efetividade realizada, esta não considerou custos relacionados ao manejo de RAMs e outros custos diretos, além de custos indiretos envolvidos.

A despeito das limitações citadas, este trabalho foi relevante por descrever a efetividade e a segurança de fármacos cuja incorporação ao SUS associou-se a elevados custos ao sistema de saúde. Foi evidenciado que estudos pré-comercialização podem superestimar a efetividade e subestimar incidências de eventos adversos de novos medicamentos. Os resultados, especialmente com relação à efetividade das terapias triplas, foram coerentes com os achados de importantes estudos de fase IV realizados em outros países, o que indica que estes podem ser generalizados. O presente estudo mostrou ainda a importância de se realizar análises de custo-efetividade no contexto do SUS.

6 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos do estudo e os resultados apresentados, conclui-se que:

- O uso das terapias triplas com TVR ou BOC resulta em efetividade superior ao esquema duplo com Peg-INF e RBV, tratamento previamente preconizado no Brasil. Entretanto, as taxas de RVS foram inferiores em relação a estudos de fase II e III com os IPs, o que sugere que deve haver cautela ao se interpretar resultados de estudos pré-comercialização de fármacos;
- As taxas de RVS foram similares às aquelas encontradas em estudos de fase IV realizados em outros países;
- Fatores associados à condição clínica do hospedeiro e ao seu perfil genético relacionado à resposta imune estão associados à efetividade dos esquemas triplos com TVR ou BOC e devem ser avaliados para definição da gravidade da doença hepática, do prognóstico e do tratamento;
- As terapias triplas apresentaram um perfil de segurança desfavorável em relação ao esquema duplo com RBV e Peg-INF e em relação a estudos pré-comercialização com os IPs;
- A análise de custo-efetividade indicou que a incorporação de TVR e BOC ao SUS não foi custo-efetiva em relação à terapia dupla com RBV e Peg-INF alfa-2a;
- Dados de efetividade de estudos de fase IV e de custos ao SUS relacionados a DCV, SMV e SOF sugerem que a decisão de se retirar os IPs de primeira geração do PCDT foi correta. Entretanto, análises de custo-efetividade com dados brasileiros de vida real devem ser realizados para que esta hipótese seja confirmada e mensurada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRALDES, J.G.; GARCIA-TSAO, G. The Design of Clinical Trials in Portal Hypertension. **Seminars in liver disease**, New York, v. 37, n. 1, p. 73-84, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). **Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo, para Compras Públicas**. 2015a. 955p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/410050/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-03-30.pdf/79fa97f1-d9ef-4814-ae4c-005f31fa2fb9>. Acesso em: 20 abr. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). **Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo, para Compras Públicas**. 2015b. 998p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-07-20.pdf/1e41bc13-dbad-40f5-8595-a6e6119ba535>. Acesso em: 20 abr. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). **Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo, para Compras Públicas**. 2015c. 1183p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2015-08-21.pdf/9f5263b0-2963-4d24-9c89-fb4b1f78e923>. Acesso em: 20 abr. 2017

ALBECKA, A. et al. Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. **Hepatology**, Baltimore, v. 55, n. 4, p. 998-1007, 2012.

ALMEIDA, P.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**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 14-7, 2015.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE (AASLD). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, Baltimore, v. 49, n. 4, p. 1335-74, 2009.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE (AASLD). An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, Baltimore, v. 54, n. 4, p. 1433-44, 2011.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASE (AASLD). **Initial treatment of HCV infection.** AASLD, 2017. Disponível em: <<http://www.hcvguidelines.org/printpdf/71>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

ARAVENA, E. et al. Results of chronic hepatitis C treatment in a public hospital. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 140, n. 12, p. 1529-34, 2012.

ARNLÖV, J. et al. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. **Diabetes Care**, New York, v. 34, n. 1, p. 61-5, 2011.

ASCIONE, A. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 138, n. 1, p. 116-22, 2010.

ASCIONE, A. et al. Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. **World journal of hepatology**, Beijing, v. 8, n. 22, p. 949-56, 2016.

ASSIS, D.N.; LIM, J.K. New pharmacotherapy for hepatitis C. **Clinical pharmacology and therapeutics**, Saint Louis, v. 92, n. 3, p. 294-305, 2012..

ATOOM, A.M.; TAYLOR, N.G.A.; RUSSELL, R.S. The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein. **Virology**, New York, v. 462-463, p. 377-87, 2014.

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

BACON, B.R. et al. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1207-17, 2011.

BARI, K.; GARCIA-TSAO, G. Treatment of portal hypertension. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 18, n. 11, p. 1166-75, 2012.

BARTENSCHLAGER, R. et al. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. **Trends in microbiology**, Cambridge, v. 19, n. 2, p. 95-113, 2011.

BARTH, H. et al. Viral and cellular determinants of the hepatitis C virus envelope-heparan sulfate interaction. **Journal of virology**, Baltimore, v.80, n. 21, p. 10579-90, 2006.

BARTOSCH, B. et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. **The Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 278, n. 43, p. 41624-30, 2003.

BEDOSSA, P. Presentation of a grid for computer analysis for compilation of histopathologic lesions in chronic viral hepatitis C. Cooperative study of the METAVIR group. **Annales de pathologie**, Paris, v. 13, n. 4, p. 260-5, 1993.

BERTOLETTI, A.; FERRARI, C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. **Hepatology**, Baltimore, v. 38, n. 1, p. 4-13, 2003.

BISSELL, D.M. Sex and hepatic fibrosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 988-9, 1999.

BOGLIONE, L. et al. Treatment with daclatasvir and sofosbuvir for 24 weeks without ribavirin in cirrhotic patients who failed first-generation protease inhibitors. **Infection**, München, v. 45, n.1, p. 103-6, 2017.

BONNET, D. et al. Telaprevir- and boceprevir-based tritherapies in real practice for F3-F4 pretreated hepatitis C virus patients. **World Journal of Hepatology**, Beijing, v. 6, n. 9, p. 660-9, 2014.

BOTA, S. et al. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. **Clinical drug investigation**, Auckland, v. 33, n. 5, p. 325-31, 2013.

BRANDÃO, C. et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. **Journal of viral hepatitis**, Oxford, v. 13, n. 8, p. 552-9, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília: MS, 2011. 142p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília: MS, 2012. 172p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções: manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada**. Suplemento 1. Brasília: MS, 2013a. 52p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções: genótipo 1 do HCV e fibrose avançada**. Suplemento 2. Brasília: MS, 2013b. 22p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Rede Brasileira de Tecnologias em Saúde (REBRATS). **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. Brasília: MS, 2014. 132p. Disponível em: <<http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>>. Acesso em: 08 mai. 2017. ISBN 978-85-334-2182-0.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília: MS, 2015a. 25p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: MS, 2015b. 101p.

BRASIL. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 3 mar. 2015c. Seção 3. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=86&data=03/03/2015>>. Acesso em: 13 abr. 2017.

BRASIL. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 3 jul. 2015d. Seção 3. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=112&data=03/07/2015>>. Acesso em: 13 abr. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília: MS, 2016a. 67p.

BRASIL. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 jul. 2016b. Seção 3. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=83&data=28/07/2016>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

BRASIL. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 ago. 2016c. Seção 3. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=94&data=23/08/2016>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

BRASIL. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 jul. 2015d. Seção 3. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=88&data=29/07/2016>>. Acesso em: 12 mai. 2017.

BRUNO, G. et al. Safety and effectiveness of a 12-week course of sofosbuvir and simeprevir ± ribavirin in HCV-infected patients with or without infection: a

multicenter observational study. **International journal of antimicrobial agents**, Amsterdam, v. 49, n. 3, p. 296-301, 2017.

BURSTOW, N.J. et al. Hepatitis C treatment: where are we now? **International journal of general medicine**, Auckland, v. 10, p. 39-52, 2017.

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

CAMPANA, L.; IREDALE, J.P. Regression of Liver Fibrosis. **Seminars in liver disease**, New York, v. 37, n. 1, p. 1-10, 2017.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. **Digestive and liver disease**, Amsterdam, v. 46, S165-S173, 2014. Supplement 5.

CARDOSO, M.N. **Projeto Ajude – Brasil II: Incidência de AIDS e mortalidade em usuários de drogas injetáveis**. 2005. 141 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

CARTER, W.; CONNELLY, S.; STRUBLE, K. Reinventing HCV Treatment: Past and Future Perspectives. **Journal of clinical pharmacology**, Oxford, v. 57, n. 3, p. 287-96, 2017.

CHAYAMA, K.; HAYES, C.N. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. **Journal of gastroenterology and hepatology**, Melbourne, v. 26, p. 83-95, 2011. Supplement 1.

CHAN, D.P. et al. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. **International journal of infectious diseases**, Hamilton, v. 49, p. 47-58, 2016.

CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J.M. Virology of hepatitis C virus infection. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v. 26, n. 4, p. 381-9, 2012.

CHOO, Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, New York, v. 244, n. 4902, p. 359-62, 1989.

COOPER, C.L. et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 8, p. 105-30, 2012.

COX, A.L. et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 40, n. 7, p. 951-8, 2005.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 44, n. 1, p. 217-31, 2006.

DAM, M.K. et al. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 48, n. 5, 585-91, 2013.

DE CARVALHO, H.B. et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**, New York, v. 12, n. 1, p. 84-92, 1996.

DE FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 63, n. 3, p. 743-52, 2015.

DETERDING, K. et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. **Zeitschrift für Gastroenterologie**, München, v. 47, n. 6, p. 531-40, 2009.

DONGLIANG, G. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. **Nature**, London, v. 461, n. 7262, p. 399-401, 2009.

DURAND, F.; VALLA, D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis. **Seminars in liver disease**, New York, v. 28, n. 1, p. 110-22, 2008.

EL-SHABRAWI, M.H.; KAMAL, N.M. Burden of pediatric hepatitis C. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 19, n. 44, p. 7880-8, 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 53, n. 3, p. 583-5, 2010.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 60, n. 2, p. 392-420, 2014.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 199-236, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO (ALEH). Recomendações de Orientação Clínica da EASL-ALEH: Testes não invasivos para avaliação da gravidade da doença hepática e do prognóstico. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 63, p. 237-63, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 66, n. 1, p. 153-94, 2017.

EVANS, M.J. et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. **Nature**, London, v. 446, n. 7137, p. 801-5, 2007.

FÉNÉANT, L.; LEVY, S.; COCQUEREL, L. CD81 and Hepatitis C Virus (HCV) Infection. **Viruses**, Basel, v. 6, n. 2, p. 535-72, 2014.

FLAMM, S.L. et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. **Clinical gastroenterology and hepatology**, Philadelphia, v. 11, n. 1, p. 81-7, 2013.

FLEURENCE, R.L.; HOLLENBEAK, C.S. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v. 25, n. 1, p. 3-6, 2007.

GAGGINI, M.C.R. et al. Correlation between METAVIR scores and Raman spectroscopy in liver lesions induced by hepatitis C virus: a preliminary study. **Lasers in medical science**, London, v. 30, n. 4, p. 1347-55, 2015.

GARCIA, F.B. et al. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, 218-22, 2008.

GARCIA, T.J. et al. Side effects of the hepatitis C treatment at the ABC application center. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 5, p. 543-9, 2012.

GARCIA-TSAO, G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Digestive diseases**, Basel, v. 34, n. 4, p. 382-6, 2016.

GILL, K. et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. **Hepatology international**, New York, v. 10, n. 3, p. 415-23, 2016.

GÓMEZ, J. et al. Hepatitis C viral quasispecies. **Journal of viral hepatitis**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 3-16, 1999.

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. **The Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 10, n. 5, p. 311-6, 2006.

GRANDO, A.V. **Efetividade de interferon peguilado e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica em pacientes atendidos em um centro universitário no Estado de São Paulo**. 2016. 108p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-08092016-093600/pt-br.php>>. Acesso em: 02 mai. 2017.

GREBELY, J. et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. **The Lancet. Infectious diseases**, New York, v. 12, n. 5, p. 408-14, 2012.

HAGAN, H. et al. Hepatitis C virus infection among HIV positive men who have sex with men: protocol for a systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, London, v. 3, 2014. doi: 10.1186/2046-4053-3-31.

HAJARIZADEH, B.; GREBELY, J.; DORE, G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, London, v. 10, n. 9, p. 553-62, 2013.

HAUSER, G. et al. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 2, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD005642.pub3.

HEATHCOTE, E.J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 343, n. 23, p. 1673-80, 2000.

HÉZODE, C. et al. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 360, n. 18, p. 1839-50, 2009.

HÉZODE, C. et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 147, n. 1, p. 132-42, 2014.

HONDA, M. et al. A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. **Journal of virology**, Baltimore, v. 73, n. 2, p. 1165-74, 1999.

HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 26, n. 31, p. 15S-20S, 1997.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMRP-USP). Relatório de Atividades. Ribeirão Preto, 2015. 83p. Disponível em:

<http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/upload/RelatoriodeAtividades_HCRP%202015.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2017.

HOURIGAN, L.F. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 29, n. 4, p. 1215-9, 1999.

HUANG, J.F. et al. Glucose abnormalities in hepatitis C virus infection. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, Kaohsiung, v. 29, n. 2, p. 61-8, 2013.

HUI, C.K. et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 38, n. 4, p. 511-7, 2003.

HUNG, C.H. et al. Steatosis correlates with hepatic expression of death receptors and activation of nuclear factor-kB in chronic hepatitis C. **Liver international**, Oxford, v. 28, n. 3, p. 339-46, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Brasil em síntese: contas nacionais – PIB per capita. 2015.** Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html>>. Acesso em: 10 mai. 2017.

JACOBSON, I.M. et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 364, n. 25, p. 2405-16, 2011.

JANG, J.W. Current status of liver diseases in Korea: liver cirrhosis. **The Korean journal of hepatology**, Seoul, v. 15, p. S40-S49, 2009. Supplement 6.

KWO, P. et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1 infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. **Hepatology**, Baltimore, v. 64, n. 2, p. 370-80, 2016.

LAUER, G.M.; WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 345, n. 1, p. 41-52, 2001.

LAWITZ, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve: the COSMOS randomised study. **Lancet**, v. 384, n. 9956, p. 1756-65, 2014.

LAWITZ, E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). **Hepatology**, Baltimore, v. 64, n. 2, p. 360-9, 2016.

LI, H.C.; LO, S.Y. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. **World journal of hepatology**, Beijing, v. 7, n. 10, p. 1377-89, 2015.

LIM, T.R.; TAN, B.H.; MUTIMER, D.J. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. **International journal of antimicrobial agents**, Amsterdam, v. 43, n. 1, p. 17-25, 2014.

LOK, A.S. et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, n. 1, p. 138-48, 2009.

LOOMBA, R. et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. **Alimentary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 33, n. 5, p. 559-65, 2011.

LOPEZ-DIEGUEZ, M. et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV hepatitis C virus-coinfected patients. **Aids**, London, v. 25, n. 7, p. 899-904, 2011.

LUCENA, M.I. et al. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 58, n. 6, p. 435-40, 2002.

MAASOUMY, B.; WEDEMEYER, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, Amsterdam, v. 26, n. 4, p. 401-12, 2012.

MAIA, S.C.O.M. **Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir à terapia padrão (interferon- α peguilado e ribavirina)**. 2015. 92f. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

MALLAT, A.; HEZODE, C.; LOTERSZTAJN, S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 48, n. 4, p. 657-65, 2008.

MANZANO-ROBLEDA, M.D.C. et al. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. **Annals of hepatology**, México, v. 14, n. 1, p. 46-57, 2015.

MARIÑO, Z. et al. High efficacy of Sofosbuvir plus Simeprevir in a large cohort of Spanish cirrhotic patients infected with genotypes 1 and 4. **Liver international**, Oxford, 2017. doi: 10.1111/liv.13470. [Epub ahead of print].

MARTINELLI, A.C.L. Hipertensão Portal. **Medicina. Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 253-61, 2004.

MATTANA, A.B.B. **Efetividade e segurança dos inibidores de protease para o tratamento da Hepatite C**. 2016. 86f. Dissertação (Mestrado em Hepatologia) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2016.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J.A. **Monographs on Statistics and Applied Probability 37: Generalized Linear Models**. 2nd ed. Florida: CRC PRESS, 1989. 532p.

MCHUTCHISON, J.G. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 339, n. 21, p. 1485-92, 1998.

MCHUTCHISON, J.G. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 361, n. 6, p. 580-93, 2009.

MCHUTCHISON, J.G. et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 362, n. 14, p. 1292-303, 2010.

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

MICALLEF, J.; KALDOR, J.; DORE, G. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. **Journal of viral hepatitis**, Boston, v. 13, n. 1, p. 34-41, 2006.

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**, São Paulo, v. 49, n. 7, 2016. doi: 10.1590/1414-431X20165300.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C.M. Replication of hepatitis C virus. **Nature reviews. Microbiology**, London, v. 5, n. 6, p. 453-63, 2007.

MULLER, K. et al. Single centre experience with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C: looking back before moving forward. **Internal medicine journal**, Carlton, v. 42, n. 7, p. 765-72, 2012.

NUSRAT, S. et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 20, n. 18, p. 5442-60, 2014.

ORLAND, J.R.; WRIGHT, T.L.; COOPER, S. Acute hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, n. 2, p. 321-7, 2001.

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. **The Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 11-6, 2006.

PARISE, E.R. et al. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 67-72, 2007.

PAZIENZA, V. et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. **Hepatology**, Baltimore, v. 45, n. 5, p. 1164-71, 2007.

PECORARO, V. et al. Optimisation of triple therapy for patients with chronic hepatitis C: a systematic review. **European journal of clinical investigation**, Berlin, v. 46, n. 8, p. 737-48, 2016.

PENG, Y.; QI, X.; GUO, X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 8, 2016. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.

PLOSS, A. et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. **Nature**, London, v. 457, n. 7231, p. 882-6, 2009.

POL, S. et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-monoinfected patients. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 66, n. 1, p. 39-47, 2017.

POORDAD, F.F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 25, p. 3-9, 2007. Supplement 1.

POORDAD, F. et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 364, n. 13, p. 1195-206, 2011.

POORDAD, F.F. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. **Current medical research and opinion**, London, v. 31, n. 5, p. 925-37, 2015.

POORDAD, F. et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. **Hepatology**, Baltimore, v. 63, n. 5, p. 1493-505, 2016.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. **Lancet**, London, v. 349, n. 9055, p. 825-32, 1997.

POYNARD, T. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 34, n. 5, p. 730-9, 2001.

PRADAT, P. et al. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. **Liver international**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 335-9, 2007.

PRICE, J.C. et al. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 59, n. 12, p. 3043-52, 2014.

PUGH, R.N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **The British journal of surgery**, Bristol, v. 60, n. 8, p. 646-49, 1973.

QI, X. et al. Occlusive portal vein thrombosis as a new marker of decompensated cirrhosis. **Medical hypotheses**, Penrith, v. 76, n. 4, p. 522-6, 2011.

RAMOS-CASALS, M. et al. The cryoglobulinaemias. **Lancet**, London, v. 379, n. 9813, p. 348-60, 2012.

RASCATI, K. L. **Essentials of Pharmacoeconomics**. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 289p. ISBN 978-1-4511-7593-6

RIPOLL, C. et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 133, n. 2, p. 481-8, 2007.

ROSENTHAL, E.; CACOUB. P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. **Lupus**, London, v. 24, p. 469-82, 2015.

RUMI, M.G. et al. Randomized Study of Peginterferon-2a Plus Ribavirin vs Peginterferon-2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 138, n.1, 108-15, 2010.

SALMERÓN, J. et al. Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in clinical practice: Hepatitis C virus patients with advanced fibrosis. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 21, n. 30, p. 9163-74, 2015.

SEEFF, L.B. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 36, n. 5, p. S35-S46, 2002. Supplement 1.

SHERMAN, K.E. et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 365, n. 11, p. 1014-24, 2011.

SHINTANI, Y. et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 126, n. 3, p. 840-8, 2004.

SIMÓ, R. et al. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. **Diabetes care**, New York, v. 29, n. 11, p. 2462-6, 2006.

SILVA, G.F. et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. **The Brazilian journal of infectious diseases**, Salvador, v. 18, n. 1, p. 48-52, 2014.

SIMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. **The Journal of general virology**, London, v. 85, p. 3173-88, 2004.

SOEDA, J. et al. Nicotine induces fibrogenic changes in human liver via nicotinic acetylcholine receptors expressed on hepatic stellate cells. **Biochemical and biophysical research communications**, New York, v. 417, n. 1, p. 17-22, 2012.

STERLING, T.R. et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. **Clinical infectious diseases**, Chicago, v. 61, n. 4, p. 527-35, 2015.

SULKOWSKI, M.S. et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 370, n. 3, p. 211-21, 2014.

TANAKA, Y. et al. Molecular Tracing of the Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 130, n. 3, p. 703-14, 2006.

THEIN, H.H. et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, Baltimore, v. 48, n. 2, p. 418-31, 2008.

THOMPSON, A.J. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 139, n. 1, p. 120-9, 2010.

TIMM, J.; ROGGENDORF, M. Sequence diversity of hepatitis C virus: implications for immune control and therapy. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 13, n. 36, p. 4808-17, 2007.

VO, K.P. et al. Poor Sustained Virological Response in a Multicenter Real-Life Cohort of Chronic Hepatitis C Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin plus

Telaprevir or Boceprevir. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 60, n. 4, p. 1045-51, 2015.

WALSH, M.J. et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. **Gut**, London, v. 55, n. 4, p. 529-35, 2006.

WANG, Y. Scotomas in molecular virology and epidemiology of hepatitis C virus. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 19, n. 44, p. 7910-21, 2013.

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**, London, v. 65, n. 11, p. 1861-70, 2016.

WERNER, C.R. et al. First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety, and predictors of response in a large single center cohort. **Virology journal**, London, v. 12, 2015. doi: 10.1186/s12985-015-0261-0.

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

WHITE, D.L.; RATZIU, V.; EL-SERAG, H.B. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 49, n. 5, p. 831-44, 2008.

WIEGAND, J. et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. **Hepatology**, Baltimore, v. 43, n. 2, p. 250-6, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global report on access to hepatitis C treatment**: Focus on overcoming barriers. Geneva: WHO, 2016a. 68p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection**. Geneva: WHO, 2016b. 138p. ISBN 978 92 4 154961 5.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Media Centre. Fact sheet. **Diabetes**, Geneva, 2016c. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 04 mai. 2017.

WYLES, D.L. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 373, n. 8, p. 714-25, 2015.

XIAO, G.; YANG, J.; YAN, L. Comparison of Diagnostic Accuracy of Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver

Fibrosis in Adult Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. **Hepatology**, Baltimore, v. 61, n. 1, p. 292-302, 2015.

YASUDA, M. et al. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. **Hepatology**, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 719-27, 1999.

Z Aidan, W. et al. Vasculitic emergencies in the intensive care unit: a special focus on cryoglobulinemic vasculitis. **Annals of intensive care**, Heidelberg, v. 2, n. 1, 2012. doi: 10.1186/2110-5820-2-31.

ZAMAN, A. et al. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 161, n. 21, p. 2564-70, 2001.

ZARSKI, J.P. et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 38, n. 3, p. 307-14, 2003.

ZEUZEM, S. et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 364, n. 25, p. 2417-28, 2011.

ZIGNEGO, A.L. et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. **Digestive and liver disease**, Amsterdam, v. 39, n. 1, p. 2-17, 2007.

ZOLI, M. et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. **The American journal of gastroenterology**, New York, v. 95, n. 2, p. 503-8, 2000.



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia, segurança e tolerabilidade do uso de inibidores de protease para o tratamento de pacientes mono infectados pelo vírus da hepatite C genótipo 1 com fibrose hepática avançada

Pesquisador: Silvana Gama Florencio Chachá

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17776213.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 345.034

Data da Relatoria: 15/07/2013

Apresentação do Projeto:

Serão incluídos no estudo cerca de 80 pacientes, em seguimento no Ambulatório de Hepatites do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, portadores da infecção crônica pelo HCV. Os pacientes serão alocados em grupos de acordo com o esquema de tratamento: telaprevir + interferon peguilado + ribavirina (grupo 1) ou boceprevir + interferon peguilado e ribavirina (grupo 2).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade do uso de inibidores de protease (Telaprevir e Boceprevir) para tratamento de pacientes com hepatite C crônica portadores de fibrose hepática avançada e/ou com manifestações extra-hepáticas da hepatite C.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

São devidamente apresentados.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 345.034

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores esclarecem que não se trata de um ensaio clínico (pesquisa com intervenção), pois serão apenas observados dados a respeito da resposta ao tratamento contra o vírus da hepatite e os possíveis efeitos colaterais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São devidamente apresentados uma nova versão do TCLE, o orçamento, o cronograma, a folha de rosto e o documento da UPC.

Recomendações:

A pesquisa deve atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes de acordo com a Resolução CNS nº 466/2012.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Projeto de Pesquisa e a versão 2 do TCLE, de 12 de julho de 2013, foram devidamente apresentados e encontram-se satisfatórios para a aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 345.034

RIBEIRAO PRETO, 31 de Julho de 2013

Assinador por:
Fabio Carmona
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br