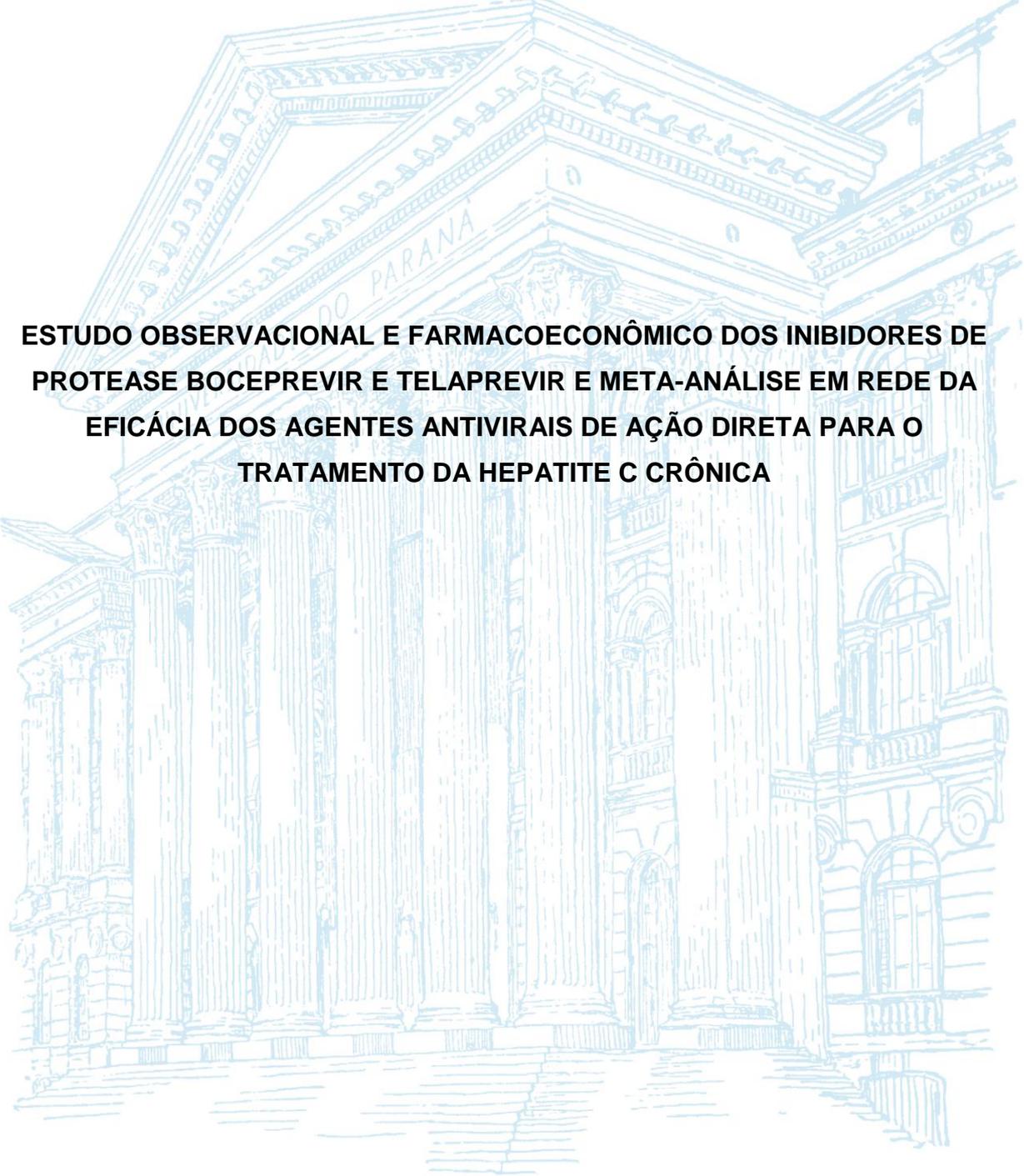


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA



**ESTUDO OBSERVACIONAL E FARMACOECONÔMICO DOS INIBIDORES DE
PROTEASE BOCEPREVIR E TELAPREVIR E META-ANÁLISE EM REDE DA
EFICÁCIA DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA**

CURITIBA

2017

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

**ESTUDO OBSERVACIONAL E FARMACOECONÔMICO DOS INIBIDORES DE
PROTEASE BOCEPREVIR E TELAPREVIR E META-ANÁLISE EM REDE DA
EFICÁCIA DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O
TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Prof. Dra. Astrid Wiens Souza

CURITIBA

2017

Borba, Helena Hiemisch Lobo
Estudo observacional e farmacoeconômico dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir e meta-análise em rede da eficácia dos agentes antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C crônica / Helena Hiemisch Lobo Borba – Curitiba, 2017.
156 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Agentes antivirais. 2. Hepatite C. 3. Hepatite C–Tratamento farmacológico.
I. Pontarolo, Roberto. II. Souza, Astrid Wiens. III. Universidade Federal do Paraná.
IV. Título.

CDD 616.3623



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **HELENA HIEMISCH LOBO BORBA** intitulada: **ESTUDO OBSERVACIONAL E FARMACOECONÔMICO DOS INIBIDORES DE PROTEASE BOCEPREVIR E TELAPREVIR E META-ANÁLISE EM REDE DA EFICÁCIA DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 04 de Agosto de 2017.

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

ANA CAROLINA MELCHIORS

Avaliador Externo (UFPR)

YANNA DANTAS RATTMANN

Avaliador Externo (UFPR)

ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES

ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES

Avaliador Externo (UNIOESTE)

DOMINIQUE ARAUJO MUZZILLO

DOMINIQUE ARAUJO MUZZILLO

Avaliador Externo (UFPR)

Dedico essa tese aos meus pais, Clarice e Luiz Rogério, que me apoiaram e incentivaram durante toda a minha jornada acadêmica, e também ao meu marido, Marcus, por estar sempre presente, nos melhores e piores momentos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Roberto Pontarolo e Profa. Dra. Astrid Wiens Souza, pelos ensinamentos, acompanhamento, orientação e amizade.

À minha família, sem a qual eu não teria tido as oportunidades e a motivação para seguir o caminho que escolhi.

Ao meu marido, cuja presença torna os meus dias mais leves e coloridos.

Aos meus amigos, pela colaboração profissional, pela amizade, e sem os quais o caminho trilhado até aqui teria sido mais árduo, fatigante e menos doce.

“A paixão é o que nos ajuda nos tempos mais difíceis que poderiam tornar fracos homens fortes ou fazer você desistir.”

Neil deGrasse Tyson

RESUMO

A hepatite C crônica é um relevante problema de saúde pública, sendo alvo de inúmeras investigações em ensaios clínicos, especialmente em relação aos novos tratamentos medicamentosos. Contudo, a população brasileira tem sido pouco representada nos estudos. A primeira geração dos antivirais de ação direta (DAAs) para o tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 (boceprevir e telaprevir) foi incorporada pelo sistema público de saúde do Brasil em 2012. Dada a recente inclusão dessas terapias, o Ministério da Saúde recomendou a realização de estudo observacional para avaliar resultados de segurança e efetividade do telaprevir e boceprevir no Brasil. Portanto, com este trabalho, o objetivo foi avaliar a efetividade, a segurança e a relação custo-efetividade destas terapias sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. Para tanto, foi realizado um estudo prospectivo longitudinal em cinco centros de referência em atendimento a pacientes com hepatite C do Estado do Paraná, entre 2014 e 2016. Os dados relativos à efetividade e à segurança foram coletados dos prontuários de pacientes tratados com boceprevir ou telaprevir. Os desfechos de eficácia incluíram a resposta virológica rápida (RVR) e a resposta virológica sustentada (RVS), e os resultados de segurança incluíram os eventos adversos relatados nos prontuários. Cento e vinte e um pacientes foram incluídos no estudo observacional (19 no grupo boceprevir e 102 no grupo telaprevir), dos quais 67 completaram o tratamento (oito no grupo boceprevir e 59 no grupo telaprevir). Dos 121 pacientes incluídos na análise por intenção de tratar 26,3% atingiram a RVR no grupo boceprevir e 84,3% no grupo telaprevir ($p < 0,001$). A RVS foi atingida por 47,4% e 61,8% nos grupos boceprevir e telaprevir, respectivamente ($p = 0,424$). Náusea foi o evento adverso mais prevalente no grupo boceprevir e prurido no grupo telaprevir. Em relação à tolerabilidade, 57,9% dos pacientes descontinuaram o tratamento com boceprevir e 42,2% com telaprevir. Para avaliar a relação custo-efetividade dos regimes com boceprevir, telaprevir e terapia dupla padrão (interferon peguilado associado à ribavirina) no tratamento da hepatite C crônica foi desenvolvido um modelo de Markov simulando a progressão da doença em pacientes infectados com o genótipo 1 do vírus. Os desfechos de longo prazo contemplaram anos de vida ganhos (AVG), anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e razão custo-efetividade incremental (ICER). Para todos os desfechos analisados a terapia tripla com boceprevir foi dominada pela terapia tripla com telaprevir, que foi a mais efetiva entre os tratamentos analisados, a um custo de R\$ 63.642,00. As ICERs corresponderam a R\$ 120.693/RVS, R\$ 47.718/AVG e R\$ 33.464/QALY para a terapia tripla com telaprevir versus a terapia dupla. Dados do estudo de prevalência, realizado na cidade de Curitiba com pacientes atendidos entre 2013 e 2016 ($n = 452$), revelaram a maior prevalência da infecção pelos genótipos 1 e 3 do vírus. Além disso, foi observada maior prevalência do estágio de fibrose F4 entre os pacientes avaliados. Comparando indiretamente os DAAs de primeira e segunda geração por meio de revisão sistemática com meta-análise em rede, verificou-se a superioridade do daclatasvir sobre as demais terapias analisadas.

Palavras-chave: Agentes antivirais. Hepatite C. Hepatite C - Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C is a relevant public health issue, and has been under investigation through several clinical trials, especially regarding new therapies. However, the Brazilian population has been poorly represented in the studies. The first-generation direct-acting antiviral agents (DAAs) for chronic hepatitis C genotype 1 treatment (boceprevir and telaprevir) was approved by the public health system in Brazil in 2012. Due to the recent inclusion of these therapies, the Brazilian Ministry of Health recommended the conduction of an observational study to evaluate the safety and effectiveness of telaprevir and boceprevir in Brazil. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effectiveness, safety and cost-effectiveness of the new therapies from the perspective of the Brazilian public health system. Hence, a prospective longitudinal study was conducted in five reference centers in the State of Paraná between 2014 and 2016. Data regarding effectiveness and safety were collected from patients' medical records receiving boceprevir or telaprevir. Effectiveness outcomes included rapid virological response (RVR) and sustained virological response (SVR), and safety results included the adverse events reported on the medical records. One hundred and twenty one patients were included in the observational study (19 in the boceprevir group and 102 the in telaprevir group), of which 67 completed the treatment (eight in the boceprevir group and 59 in the telaprevir group). Of the 121 patients included in the intention-to-treat analysis, 26.3% achieved RVR in the boceprevir group and 84.3% in the telaprevir group ($p < 0.001$). SVR was achieved by 47.4% and by 61.8% in the boceprevir and telaprevir groups, respectively ($p = 0.424$). Nausea was the most frequent adverse event with boceprevir and pruritus with telaprevir. Regarding tolerability, 57.9% of the patients discontinued the treatment with boceprevir and 42.2% with telaprevir. To evaluate the cost-effectiveness of regimens with boceprevir, with telaprevir and standard dual therapy (pegylated interferon with ribavirin) for chronic hepatitis C treatment, a Markov model was developed simulating the natural course of the disease in patients infected with the genotype 1 of the virus. Long-term outcomes included remaining life expectancy in life years (LYs), quality-adjusted life years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). For all evaluated outcomes the regimen with boceprevir was dominated by the regimen with telaprevir, which was the most effective among the evaluated treatments, with a cost of R\$ 63.642,00. ICERs were R\$ 120.693/SVR, R\$ 47.718/LY and R\$ 33.464/QALY for triple therapy with telaprevir versus standard dual therapy. Data from the cross-sectional study, which was conducted in Curitiba with patients attended between 2013 and 2016 ($n=452$), revealed a higher frequency of infection by the genotypes 1 and 3. Moreover, a higher prevalence of the F4 fibrosis stage was observed in the evaluated patients. Indirect comparison of first and second-generation DAAs through network meta-analysis exhibited the superiority of daclatasvir over the other evaluated therapies.

Keywords: Antiviral agents. Hepatitis C. Hepatitis C - Pharmacological treatment.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. VÍRUS DA HEPATITE C.....	30
FIGURA 2. RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C.....	30
FIGURA 3. ÁRVORE EVOLUCIONÁRIA DA DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PRINCIPAIS GENÓTIPOS DO HCV E SUAS PRINCIPAIS ASSOCIAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS COM GRUPOS DE RISCO ESPECÍFICOS.....	33
FIGURA 4. ESTADIAMENTO DE FIBROSE HEPÁTICA DE ACORDO COM O CRITÉRIO METAVIR.....	37
FIGURA 5. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR MAIS DE 10% DOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR.....	71
FIGURA 6. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR MAIS DE 10% DOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE TERAPIA TRIPLA COM TELAPREVIR.....	72
FIGURA 7. DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO VÍRUS DA HEPATITE C.....	77
FIGURA 8. DISTRIBUIÇÃO DOS ESTÁGIOS DE FIBROSE HEPÁTICA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA.....	77
FIGURA 9. DISTRIBUIÇÃO DOS ESTÁGIOS DE FIBROSE HEPÁTICA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ACOMETIDOS PELO GENÓTIPO 1 DO HCV.....	78
FIGURA 10. DISTRIBUIÇÃO DOS ESTÁGIOS DE FIBROSE HEPÁTICA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ACOMETIDOS PELO GENÓTIPO 3 DO HCV.....	79
FIGURA 11. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV.....	81
FIGURA 12. FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DAS TERAPIAS AVALIADAS.....	83
FIGURA 13. COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE EFETIVIDADE CLÍNICA DAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO ANTIVIRAL.....	87
FIGURA 14. DIAGRAMA DE TORNADO REFERENTE A RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL DA TERAPIA TRIPLA COM TELAPREVIR VS. TERAPIA DUPLA (ICER EM R\$/QALY).....	90
FIGURA 15. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA. GRÁFICO DE SCATTERPLOT.....	91
FIGURA 16. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	92

FIGURA 17. FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA (DE ACORDO COM O MODELO PRISMA 2009).....	93
FIGURA 18. REDE REFERENTE AO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA.....	98
FIGURA 19. REDE REFERENTE AO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA	102

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. NÍVEL DE PRECISÃO DE UM ESTUDO DESCRITIVO CONSIDERANDO O TAMANHO DE AMOSTRA EM UM INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%	55
TABELA 2. CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO	67
TABELA 3. EFETIVIDADE DA TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR E TELAPREVIR NOS PACIENTES INCLUÍDOS NA ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR.....	68
TABELA 4. REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA PARA IDENTIFICAR A INFLUÊNCIA DE CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS AO PACIENTE E À DOENÇA SOBRE A RVS.....	69
TABELA 5. TODOS OS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS PELOS PACIENTES EM USO DE TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR OU TELAPREVIR	73
TABELA 6. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO E VALORES DE UTILIDADE APLICADOS AO MODELO	84
TABELA 7. PARÂMETROS DE EFICÁCIA DERIVADOS DA LITERATURA INTERNACIONAL EMPREGADOS NO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA..	85
TABELA 8. CUSTOS MÉDICOS ANUAIS RELACIONADOS A CADA ESTADO DE SAÚDE PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA	86
TABELA 9. ANÁLISE DO CASO BASE: CUSTO, PARÂMETROS DE EFETIVIDADE (TAXAS DE RVS, AVG E QALYs) E RAZÕES DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (ICERs).....	88
TABELA 10. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE UNIVARIADAS COMPARANDO TERAPIA TRIPLA COM TELAPREVIR E TERAPIA DUPLA	89
TABELA 11. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE	94
TABELA 12. META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA.....	99
TABELA 13. <i>RANKING</i> DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA.....	100

TABELA 14. META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA	103
TABELA 15. <i>RANKING</i> DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA.....	104
TABELA 16. ANÁLISE DE RISCO-BENEFÍCIO.....	105
TABELA 17. ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> DA INCONSISTÊNCIA – REDE RELATIVA A RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA.....	106
TABELA 18. ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> DA INCONSISTÊNCIA – REDE RELATIVA A RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA.....	106

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)
- ALT – Alanina aminotransferase
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APRI – Índice de Relação Aspartato aminotransferase sobre Plaquetas (*AST-To-Platelet Ratio Index*)
- AST – Aspartato aminostransferase
- ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde
- AVG – Anos de vida ganhos
- BOC – Boceprevir
- CD – Cirrose descompensada
- CEAC – Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*).
- CEDIP – Centro Especializado de Doenças Infecto Parasitárias
- CEMEPAR – Centro de Medicamentos do Paraná
- CISMEPAR – Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema
- COA – Centro de Orientação e Aconselhamento
- CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
- DAAs – Agentes antivirais de ação direta (*Direct-Acting Antiviral Agents*)
- DCV – Daclatasvir
- DST – Doença sexualmente transmissível
- DT – Terapia dupla
- FDA – *Food and Drug Administration*
- HAV – Vírus da hepatite A (*Hepatitis A Virus*)
- HBV – Vírus da hepatite B (*Hepatitis B Virus*)
- HC – Hospital de Clínicas
- HCC – Hepatocarcinoma
- HCV – Vírus da hepatite C (*Hepatitis C Virus*)
- HDV – Vírus da hepatite D (*Hepatitis D Virus*)
- HEV – Vírus da hepatite E (*Hepatitis E Virus*)
- HGV – Vírus da hepatite G (*Hepatitis G Virus*)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

HPgV – Pegivírus

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICER – Razão de custo-efetividade incremental (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)

IFN – Interferon

IPA – *International Pharmaceutical Abstracts*

IPCA – Índice de Preços ao Consumidor Amplo

MCDCA – *Multiple Criteria Decision Analysis*

METAVIR – *Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis*

NAT – Teste de Ácido Nucleico (*Nucleic Acid Testing*)

PCR – reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)

Peg-IFN – Interferon peguilado

PIB – Produto Interno Bruto

PTF – Pós-transplante de fígado

QALY – Anos de vida ajustados por qualidade (*Quality-Adjusted Life Years*)

RBV – Ribavirina

RNA – Ácido ribonucleico

RVR – Resposta virológica rápida

RVS – Resposta virológica sustentada

SEM – Semanas

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMAA – *Stochastic Multicriteria Acceptability Analysis*

SMV – Simeprevir

SUS – Sistema Único de Saúde

TF – Transplante de fígado

TT – Terapia tripla

TVR – Telaprevir

UFPR – Universidade Federal do Paraná

WHO-CHOICE – *World Health Organization - CHOosing Interventions that are Cost-Effective*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 HISTÓRICO E CARACTERIZAÇÃO DAS HEPATITES VIRAIS	20
2.1.1 Hepatites virais de transmissão por via fecal e oral	20
2.1.2 Hepatites virais de transmissão por outras vias (predominantemente parenteral)	22
2.2 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA HEPATITE C.....	26
2.3 CARACTERÍSTICAS DO HCV	29
2.4 ROTAS DE TRANSMISSÃO DO HCV	33
2.5 DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C	34
2.6 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA	38
2.7 EVIDÊNCIAS ACERCA DOS INIBIDORES DE PROTEASE NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.....	42
2.8 ESQUEMA TERAPÊUTICO COM TELAPREVIR E BOCEPREVIR NO BRASIL	45
2.8.1 Tratamento com Telaprevir	45
2.8.2 Tratamento com Boceprevir	45
2.9 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	46
2.9.1 Estudos observacionais para avaliação da efetividade e segurança de tecnologias em saúde	46
2.9.2 Avaliações farmacoeconômicas para incorporação de novas tecnologias em saúde	47
2.9.3 Revisões sistemáticas e meta-análises para avaliação da eficácia e segurança de tecnologias em saúde	49
3 OBJETIVOS	51
3.1 OBJETIVO GERAL	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
4 MATERIAL E MÉTODOS	52
4.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE CENTRO/INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE	52
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	52
4.2.1 Critérios de elegibilidade	52

4.3 PROCESSO DE COLETA DE DADOS E REVISÃO DE PRONTUÁRIOS.....	53
4.3.1 Coleta de dados	53
4.3.2 Revisão de prontuários.....	54
4.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....	54
4.5 POPULAÇÃO DE ANÁLISE	55
4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	55
4.7 ESTUDO DE PREVALÊNCIA	57
4.8 AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA	57
4.8.1 Desenvolvimento do modelo analítico de decisão.....	57
4.8.2 Tratamentos	58
4.8.3 Parâmetros de entrada do modelo	58
4.8.4 Avaliação de uso de recursos e custeio	59
4.8.5 Estratégia analítica	60
4.8.6 Análises de sensibilidade	60
4.9 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.....	61
4.9.1 Desenho do estudo	61
4.9.2 Estratégia de busca e critérios para seleção dos estudos.....	61
4.9.3 Seleção dos estudos e extração de dados.....	62
4.9.4 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos	63
4.9.5 Análises estatísticas	63
5 RESULTADOS.....	65
5.1 CENTROS PARTICIPANTES	65
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.....	65
5.3 EFETIVIDADE DA TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR E TELAPREVIR.....	67
5.4 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR E TELAPREVIR.....	69
5.5 ESTUDO DE PREVALÊNCIA	76
5.6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DAS TERAPIAS À BASE DE BOCEPREVIR E TELAPREVIR.....	79
5.6.1 Estrutura do modelo	79

5.6.2 Parâmetros de entrada do modelo	82
5.6.3 Custo-efetividade das terapias à base de boceprevir e telaprevir	86
5.6.4 Análises de sensibilidade	88
5.7 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA.....	92
6 DISCUSSÃO	107
7 CONCLUSÃO	118
REFERÊNCIAS.....	120
APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA (REVISÃO SISTEMÁTICA BOCEPREVIR E TELAPREVIR)	141
APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA (REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE EM REDE).....	142
APÊNDICE 3 – PLANILHAS DESENVOLVIDAS PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS	144
ANEXO 1 – PARECERES DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA E CARTAS DE AUTORIZAÇÃO DOS CENTROS PARTICIPANTES.....	148

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C crônica é uma doença de etiologia viral que acomete aproximadamente 71 milhões de indivíduos, considerando o cenário epidemiológico mundial (1). Contudo, este número pode estar subestimado, uma vez que a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) normalmente se apresenta de forma assintomática, dificultando a coleta de dados epidemiológicos sobre a doença (2). No Brasil, estima-se que aproximadamente 2 milhões de pessoas atualmente apresentam a infecção crônica pelo HCV, de modo que o genótipo 1 seja responsável por 64,9% das infecções (2, 3, 4, 5).

A transmissão do HCV decorre do contato direto com sangue contaminado pelo vírus, destacando-se como vias de transmissão o uso de drogas injetáveis (principalmente em países desenvolvidos), transfusões sanguíneas, transplantes de doadores portadores do vírus, transmissão perinatal e transmissão nosocomial (principalmente em países em desenvolvimento) (6, 7). O diagnóstico da hepatite C pode ser realizado pela detecção do anticorpo anti-HCV (teste sorológico), empregado principalmente como teste de triagem, e pela identificação de ácidos nucleicos do vírus (teste molecular), indicado para a confirmação do diagnóstico (8). A caracterização genotípica do HCV, o qual se apresenta sob sete genótipos e 67 subtipos (9), é feita através de um teste molecular cujo resultado é importante para auxiliar a escolha da conduta terapêutica adequada para o tratamento da hepatite crônica (10). A finalidade da terapia antiviral é a eliminação do vírus, de modo a prevenir a progressão da doença para cirrose hepática ou evolução para hepatocarcinoma, que correspondem às principais complicações associadas a hepatite C crônica (11). O sucesso da terapia farmacológica é medido pela resposta virológica sustentada (RVS), caracterizada pela ausência de HCV-RNA 12 a 24 semanas após o término do tratamento (12).

Em maio de 2011 o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou os primeiros agentes antivirais de ação direta (*Direct-Acting Antivirals* – DAAs), boceprevir e telaprevir, para o tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 (13). No Brasil, estes medicamentos foram aprovados no ano de 2012 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e incorporados em janeiro de 2013 no sistema público de saúde para serem administrados em pacientes mono infectados pelo genótipo 1 do HCV

(14). Em 2015 o Ministério da Saúde recomendou a incorporação de novos DAAs ao elenco de tratamentos para hepatite C crônica disponíveis pelo sistema público de saúde, incluindo os medicamentos daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir, e retirando o telaprevir e o boceprevir (15). Contudo, evidências acerca dos DAAs de primeira geração ainda permaneceram escassas em se tratando do cenário brasileiro.

Considerando a severidade da hepatite C crônica, apontada como uma das principais causas de doença hepática terminal e de indicação para transplante hepático no mundo, além do alto custo das terapias medicamentosas disponíveis atualmente, espera-se que o tratamento desta enfermidade gere um impacto financeiro considerável no setor público de saúde (16, 17). Frente a isso, é cada vez mais evidente a necessidade da realização de estudos farmacoeconômicos, tais como as análises de custo-efetividade. Este tipo de análise permite o aperfeiçoamento da alocação de recursos, auxiliando na tomada de decisões quanto ao orçamento do setor saúde (18, 19).

Em virtude da falta de evidência na literatura científica acerca da efetividade e da segurança dos DAAs de primeira geração e também de estudos de custo-efetividade para a população brasileira, os objetivos a serem alcançados com este trabalho incluíram descrever os desfechos relacionados ao uso do boceprevir e telaprevir em pacientes tratados em instituições públicas de saúde no Brasil e conduzir análise de custo-efetividade e custo-utilidade sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. Adicionalmente, objetivou-se avaliar a prevalência dos diferentes estágios de fibrose hepática nos pacientes com infecção crônica pelo HCV, bem como realizar revisão sistemática com meta-análise em rede comparando a eficácia e a segurança dos DAAs de primeira e segunda geração utilizados no tratamento da hepatite C crônica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO E CARACTERIZAÇÃO DAS HEPATITES VIRAIS

Em virtude da existência de registros históricos relatando a ocorrência de icterícia de provável origem infecciosa na população há mais de cinco mil anos, sugere-se que a história das hepatites virais data de vários séculos (20). Anteriormente à constatação dos vários tipos virais causadores das hepatites, estas eram classificadas em dois grupos: infecciosa / incubação curta (hoje conhecida como hepatite A) e sérica / incubação longa (atualmente reconhecida como hepatite B) (21, 22). A expressão *hepatite* foi introduzida por Bianchi, J. B. no século XVIII, sendo os termos *hepatite A* e *hepatite B* introduzidos somente em 1947 por MacCallum, quando da constatação de diferenças entre os perfis clínicos observados nos pacientes acometidos por um dos vírus (20). Na atualidade, assume-se a existência de seis tipos de hepatites virais (A, B, C, D, E e G) (23), as quais podem ser classificadas em dois grupos conforme o mecanismo de transmissão, de modo que as hepatites A e E pertencem ao grupo cuja transmissão envolve as vias fecal e oral, e as demais (B, C, D e G) são transmitidas predominantemente por via parenteral (24, 25).

A identificação dos agentes virais causadores dos diferentes tipos de hepatites junto ao desenvolvimento de vacinas protetoras e de testes laboratoriais mais sensíveis e específicos para a detecção de tais agentes, representa decisivamente avanço significativo para a prevenção e controle das hepatites virais. Em vista disso, no início de 2002 o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), visando avaliar os serviços prestados aos pacientes com hepatites virais no Brasil e propor ações para a melhoria da assistência prestada em nível de saúde pública (26, 27).

2.1.1 Hepatites virais de transmissão por via fecal e oral

a) Hepatite Viral A

A hepatite A foi a primeira das hepatites virais a ser relatada, tendo sido conhecida por muito tempo como hepatite infecciosa (24). Durante a Primeira Guerra Mundial observaram-se níveis pandêmicos de casos de hepatite, muito provavelmente causados pelo vírus da hepatite A (HAV) (20), o qual foi visualizado pela primeira vez somente no início da década de 1970, por meio da técnica de imunoeletromicroscopia (21).

O vírus causador da hepatite viral A (hepatite viral aguda mais frequente no mundo) é um vírus RNA pertencente à família *Picornaviridae*. O ser humano é o único reservatório do HAV e a sua transmissão se dá por via fecal-oral, acometendo, principalmente, indivíduos jovens em condições precárias de higiene. Isto justifica a maior prevalência deste tipo de infecção, bem como da hepatite E, em países cujo saneamento ambiental é deficiente. O HAV encontra-se distribuído por todo o globo, sendo a água e alimentos contaminados com o vírus os principais veículos de disseminação (24, 23, 28, 29).

Embora a hepatite viral A seja benigna e autolimitada, já foram constatadas formas atípicas da doença, destacando-se a insuficiência hepática aguda (hepatite fulminante), a qual ocorre em 0,01% dos casos. O tempo médio de incubação do vírus é de quatro semanas, sendo o período de maior risco de contágio correspondente a 14 - 21 dias antes do início dos sintomas (mal-estar, fadiga, anorexia, náuseas, icterícia, dor abdominal, febre), continuando ainda uma semana após este período. Entre as principais medidas profiláticas que devem ser adotadas em relação a esta doença destacam-se condutas de higiene pessoal, especialmente dos indivíduos infectados, uma vez que o HAV pode permanecer por semanas na superfície de objetos (27, 29). Além disso, a vacinação na faixa etária precoce é extremamente importante como medida profilática. No ano de 2017, o Ministério da Saúde do Brasil ampliou a idade máxima para vacinação de hepatite A, passando de dois para cinco anos de idade (30). O hepatopata crônico deverá ser vacinado se o anti-HAV total ou IgG for negativo para evitar infecção grave e até fulminante (31).

b) Hepatite Viral E

O vírus causador da hepatite viral E (HEV), membro da família *Hepeviridae*, foi identificado em 1983 e é tido hoje como uma das principais causas de hepatite no

mundo (32). O HEV encontra-se distribuído por todo o globo, sendo as áreas consideradas endêmicas principalmente aquelas correspondentes a países em desenvolvimento, tais como Índia, Bangladesh, China, além de países da África e América Central (33, 34).

A transmissão do vírus, assim como no caso do HAV, é por via fecal-oral, destacando-se a infecção pela ingestão de água contaminada. Já foram também descritos casos de contágio pelo consumo de carne crua ou malcozida contendo o vírus. Recentemente, outras rotas de transmissão têm sido relatadas, tais como transfusão sanguínea, transplante de órgãos e transmissão vertical, especialmente em países desenvolvidos e não endêmicos (35, 32, 36). Tem sido também referida a transmissão sexual, principalmente em homens homossexuais, bem como a alta soroprevalência do HEV em usuários de drogas ilícitas (37).

Apesar de ser uma infecção autolimitada, em até 4% dos casos a infecção pelo HEV pode desencadear um quadro de hepatite fulminante, de modo que em gestantes portadoras do vírus esta taxa pode chegar a 20%. Além disso, pacientes imunossuprimidos podem evoluir para o quadro crônico da infecção, culminando com o desenvolvimento de cirrose hepática (36). As medidas profiláticas em relação a hepatite viral E incluem o manejo adequado de materiais cárneos e o cozimento dos mesmos antes do consumo, medidas de saneamento básico, cuidados com higiene pessoal, estabelecimento de diretrizes em bancos de sangue e de órgãos, acompanhamento sorológico durante a gestação e vacinação da população (38, 33). A primeira vacina para a hepatite E (Hecolin®) foi desenvolvida pela empresa Xiamen Innovax Biotech (Xiamen, China), e passou a ser comercializada na China em 2012 (39). Entretanto, ainda não se dispõe da vacina no Brasil, cabendo as medidas profiláticas anteriormente citadas (40).

2.1.2 Hepatites virais de transmissão por outras vias (predominantemente parenteral)

a) Hepatite Viral B

Ao final do século XIX, mais precisamente no ano de 1895, foi documentada cientificamente a existência de uma forma de hepatite transmitida por via parenteral.

É provável que, pelo período de incubação (de dois a oito meses até a manifestação da icterícia), o agente transmissor se tratasse do vírus da hepatite B (HBV) ou do vírus da hepatite C (HCV) (20). A descoberta definitiva do HBV ocorreu somente no ano de 1965 pelo pesquisador Blumberg, feito de tamanha importância que rendeu ao pesquisador o Prêmio Nobel de Medicina em 1976 (41, 42).

O HBV pertence à família *Hepadnaviridae* e causa doença hepática aguda e crônica, podendo ainda a infecção pelo vírus evoluir para hepatocarcinoma (43). Quanto mais avançada a idade do paciente ao contrair a infecção pelo HBV, menor o risco de cronificação da doença e maior a possibilidade da ocorrência de doença aguda icterícia, de modo que somente cerca de 5% dos indivíduos adultos infectados pelo HBV sofrerão evolução para o quadro crônico, enquanto aproximadamente 95% dos recém-nascidos infectados se tornarão pacientes crônicos (27, 44). A infecção pelo HBV é tida atualmente como uma das principais causas de cirrose hepática no mundo (34, 45).

Quanto ao ciclo de vida do HBV, o cccDNA viral é a principal forma genômica responsável pela persistência da infecção, de modo que este permanece no fígado de pacientes infectados após terapia medicamentosa a longo prazo e mesmo após a soroconversão. Nesses pacientes, a imunossupressão pode levar à reativação do HBV (46).

A transmissão do HBV ocorre por via vertical (de gestantes infectadas pelo vírus para seus filhos), via sexual e parenteral (contato com sangue ou material contaminado pelo vírus) (47). É importante ressaltar que o HBV apresenta um potencial infectante até 10 vezes maior em relação ao HCV e 100 vezes maior que o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Isto posto, a principal medida profilática em relação ao HBV é a vacinação, especialmente devido ao fato de a vacina ser relativamente segura e apresentar uma alta taxa de efetividade (aproximadamente 95% de resposta vacinal em indivíduos adultos e imunocompetentes) (27). Além disso, este meio de prevenção contra a infecção pelo HBV corresponde ao primeiro exemplo de vacina preventiva contra o câncer em humanos, uma vez que promove a redução da incidência de câncer de fígado (48). No Brasil, verificou-se que a vacina produzida pelo Instituto Butantan promoveu soroconversão de 93,7% em lactentes, 100% em crianças, 95,1% em adolescentes, 91,8% em adultos de 20 a 30 anos, e em 79,8% em adultos de 31 a 40 anos (49).

O Ministério da Saúde lançou mão de vacinação em massa contra o HBV em áreas endêmicas no final da década de 1980, de modo que o Brasil foi o segundo país do mundo a empregar este tipo de ação preventiva (20). Além disso, a vacina contra o HBV é altamente recomendada para pacientes portadores do HCV, uma vez que estes apresentam maiores riscos ao contraírem a coinfeção (27).

b) Hepatite Viral C

O século XX foi marcado pela extensa disseminação de hepatites virais, especialmente em virtude de alguns acontecimentos, tais como o início da prática de transfusões sanguíneas, o surgimento da insulina parenteral, cujos procedimentos incluíam a reutilização de lancetas não esterilizadas para dosagem glicêmica, além de práticas de vacinação em massa empregando vacinas derivadas de plasma humano, administradas por seringas e agulhas reutilizáveis não esterilizadas (20). Em meio a este cenário de desenvolvimento na área da medicina, em meados da década de 1970, com o advento dos testes sorológicos para a identificação dos vírus da hepatite A e hepatite B, constatou-se que a maioria dos casos de hepatite infecciosa era do tipo não A e não B (antiga denominação da hepatite C) (50).

A hepatite C é uma doença de etiologia viral, sendo o transmissor um vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, isolado em 1989 por Choo *et al* (51, 27). O vírus da hepatite C apresenta sete genótipos (classificados de 1 a 7) e 67 subtipos (classificados como 1a, 1b, 2a, 2b, entre outros) (9). Em virtude de aspectos epidemiológicos, tais como a ampla distribuição mundial associada à elevada taxa de indivíduos infectados, e destacando-se o extenso potencial de cronificação que pode muitas vezes culminar no surgimento de cirrose e hepatocarcinoma, as hepatites B e C são indubitavelmente as mais relevantes do ponto de vista da saúde pública (24).

c) Hepatite Viral D (delta)

A transmissão do vírus da hepatite D (HDV) requer a presença do antígeno de superfície do HBV, de forma que a coinfeção HBV/HDV está associada à progressão mais rápida da doença hepática e à ocorrência de hepatite fulminante

quando comparada a monoinfecção pelo HBV (52, 34). O HDV, vírus RNA de cadeia simples, é o menor vírus conhecido com capacidade de infectar seres humanos, e sua descoberta data de meados da década de 1970 (53, 52, 54).

Estima-se que 350 milhões de indivíduos exibem o quadro crônico da infecção pelo HBV no mundo, e destes, cerca de 15 milhões foram expostos ao HDV (34). O vírus está distribuído por todo o globo, sendo as maiores taxas de prevalência observadas na bacia do Mediterrâneo, bacia Amazônica, ilhas do Pacífico e alguns países dos continentes Asiático e Africano (53, 55).

As rotas de transmissão do HDV são semelhantes às do HBV, com exceção da via vertical (56). Com a introdução da vacina para a prevenção da hepatite B foi observada diminuição nas taxas de infecção pelo HDV de modo global. Contudo, os problemas de saúde remanescentes da hepatite D permaneceram estáveis na última década, tendo sido ainda reportados surtos no ano de 2010 em algumas regiões do globo (Rússia, Mongólia e Groenlândia). Estes surtos foram decorrentes de uma superinfecção em regiões de alta endemicidade do HBV (57).

d) Hepatite Viral G

O vírus da hepatite G (HGV), descoberto em 1995, é um vírus RNA concernente à família *Flaviviridae*. Após inúmeros estudos, verificou-se que a nomenclatura mais correta do vírus seria Pegivirus humano (HPgV), de forma que, entre os vírus humanos dos quais se tem conhecimento, este tipo viral é o mais próximo ao HCV. Sabe-se que a infecção pelo HPgV apresenta distribuição global, sendo uma alta prevalência observada em indivíduos com risco de exposição parenteral, de modo que a transfusão sanguínea corresponde a um dos principais fatores de risco para a transmissão do vírus. As vias vertical e sexual também são importantes rotas de transmissão do HPgV (58, 59, 25).

A hepatite G é considerada uma infecção benigna (60). Contudo, o HPgV pode ser encontrado em coinfeção com os vírus HIV, HBV e HCV, desempenhando, no caso dos dois últimos, um papel na progressão da infecção crônica bem como no desenvolvimento de resistência a medicamentos (23). Em relação ao HIV, entretanto, observa-se um efeito benéfico sobre a carga viral, de

modo que o HPgV contribui para o retardamento da progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (61).

Estima-se que de 1% a 5% dos indivíduos encontram-se infectados pelo HPgV em países desenvolvidos e, em países em desenvolvimento, esta taxa atinge cerca de 20%. Deste modo, a estimativa global é de que aproximadamente 750 milhões de indivíduos estão ativamente infectados pelo vírus, e cerca de 2 bilhões tiveram contato com o HPgV e atingiram a cura (62).

A ocorrência de complicações relativas tanto à forma aguda quanto à crônica das hepatites virais, somada ao elevado número de indivíduos infectados, atribui a este grupo de doenças uma grande importância em nível de saúde pública (27).

2.2 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA HEPATITE C

Em virtude da alta taxa de indivíduos infectados pelo HCV, a hepatite C foi classificada como a grande pandemia do século XXI (24). Foi estimado, na última década, que o HCV foi responsável por 70% dos casos de hepatites crônicas, 40% dos casos de cirrose e 60% dos casos de hepatocarcinoma, de modo que a hepatite C é tida atualmente como uma das principais causas de doença hepática em estágio terminal e de transplante de fígado no mundo. Além disso, em países com alta prevalência de hepatite C crônica em grupos etários mais avançados, observa-se alta frequência de hepatocarcinoma (63, 64, 65).

No Brasil, a hepatite C foi a principal causa de mortes entre as hepatites virais na última década. Não obstante, faz-se relevante destacar que a considerável melhoria das condições sanitárias no país, aliada aos programas de vacinação para a hepatite B e ao aprimoramento nos métodos de detecção do HCV em bancos de sangue, contribuíram notavelmente para o melhor controle das hepatites (27, 64, 65).

A prevalência global da infecção pelo HCV corresponde a aproximadamente 3% (66, 67), com cerca de 399 mil óbitos por ano (1). Contudo, é provável que muitos casos não sejam contabilizados uma vez que não são diagnosticados, subestimando as estimativas acerca do quadro epidemiológico da doença (68). A notificação compulsória de casos de hepatite C teve início no Brasil no ano de 1996, sendo realizada por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação

(Sinan), mediante o qual é realizada a investigação epidemiológica dos casos suspeitos e surtos de hepatites virais (69).

Em amplo estudo transversal realizado entre os anos de 2005 e 2009 em todas as macrorregiões brasileiras, avaliou-se a prevalência da infecção pelo HCV em amostra de 19.503 habitantes entre 10 e 69 anos de idade. Este estudo representou indivíduos residentes no Distrito Federal e nas 26 capitais do Brasil, resultando na taxa de prevalência de positividade sorológica indicativa de exposição ao HCV de 1,38% (3). Em relação ao período de 1999 a 2011, o Sinan recebeu 82.041 notificações de casos confirmados de hepatite C, sendo a maior parte advinda das regiões Sul (22,3%) e Sudeste (67,3%). No que se refere à forma clínica da doença, a maioria dos casos constatados (97,9%) foi relativa às formas crônicas, reservando um percentual de 1,9% para as formas agudas e de 0,2% para as fulminantes (69, 2). Desta forma, a caracterização epidemiológica da hepatite C em diferentes localidades corresponde a um tópico crucial para o desenvolvimento de medidas efetivas de prevenção à doença (66).

Estabelecer a incidência da hepatite C é uma tarefa difícil, uma vez que na maior parte dos casos a infecção é inicialmente assintomática (63). Isso, somado aos casos não registrados e às diferenças entre as vigilâncias epidemiológicas locais quanto à captação de casos de infecção, gera uma elevada taxa de subnotificação, o que pode dificultar o manejo da doença no Brasil. Outro fator importante em termos de epidemiologia nos casos de hepatite C é a defasagem de informações devido ao não preenchimento por completo de informações relevantes nas fichas de investigação, em que é observado um grande número de campos em branco (não preenchidos). Esses aspectos interferem de forma negativa no papel da vigilância em termos de elaboração de estratégias para o manejo da doença. Assim, é importante coletar dados de incidência prévia da hepatite C, os quais correspondem a importantes preditores de complicações futuras da doença, uma vez que o acometimento hepático crônico pode se desenvolver muitos anos após a infecção inicial pelo HCV (69, 2, 66).

Embora o HCV seja endêmico em diversas regiões do globo, há grande variabilidade na sua distribuição geográfica. Isto pode ser observado pela grande prevalência do vírus em países dos continentes asiático e africano (o Egito é o país que apresenta o maior número de casos relatados, chegando a 22%), e, em

contrapartida, pela menor prevalência em regiões mais industrializadas, tais como Austrália, países da América do Norte e da Europa (63). No Brasil, verifica-se uma variedade expressiva na distribuição dos diferentes genótipos do HCV entre as regiões do país, inclusive entre estados da mesma região, sendo mais comumente encontrados os subtipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1 sobre os demais (2, 70, 10, 4). As regiões onde o HCV é endêmico e altamente diversificado coincidem com aquelas em que o HBV é também prevalente (71). As taxas de coinfeção entre o HCV e o HIV (comorbidade mais frequente associada à hepatite C em virtude das vias de infecção em comum) são também bastante expressivas no país, de modo que aproximadamente 18% da população afetada pelo HIV também se encontra infectada pelo HCV. No Brasil, em 2010, foram notificados no Sinan 10,3% de casos de hepatite C acompanhados de HIV/AIDS como comorbidade. Em relação aos dados de mortalidade em virtude da hepatite C, foram declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) 30.931 óbitos, estando a maioria restrita às regiões Sul e Sudeste (25,5% e 57,5%, respectivamente) (69, 72). Segundo o último Boletim Epidemiológico emitido pelo Ministério da Saúde, a transmissão da hepatite C encontra-se estável no país, considerando os casos notificados entre os anos de 2004 e 2014. A incidência estimada foi de aproximadamente 500 novos casos por ano para a faixa etária entre 40 e 50 anos, de modo que 86% dos casos notificados advêm das regiões Sul e Sudeste (2).

Considerando que o período de incubação do vírus varia de duas semanas a seis meses (1), a hepatite C pode ser classificada como aguda ou crônica. A forma aguda é raramente diagnosticada em virtude da ausência de sintomas apresentados pelo paciente e acredita-se que há maior probabilidade de resolução espontânea da doença quando o indivíduo contrai a infecção na juventude. Cerca de 20% a 30% dos indivíduos com infecção aguda apresentam sintomas clínicos, os quais abrangem fraqueza, anorexia, indisposição e icterícia, apresentando-se de 3 a 12 semanas após o contato inicial com o HCV (73, 74, 22, 10).

Embora possa ser resolvida espontaneamente, até mesmo sem que o indivíduo tenha ciência da infecção, a hepatite C aguda pode, em aproximadamente 85% dos casos, progredir para o quadro crônico, sendo este processo pronunciadamente lento, variando de duas a quatro décadas (22, 75). O quadro

crônico, decorrente de defeito qualitativo e quantitativo nas respostas imunológicas inata e adaptativa, caracteriza-se pela persistência do HCV por mais de seis meses após a infecção inicial, acompanhado de inflamação hepática suave e ausência de flutuações expressivas nos títulos de RNA viral (76, 27, 77).

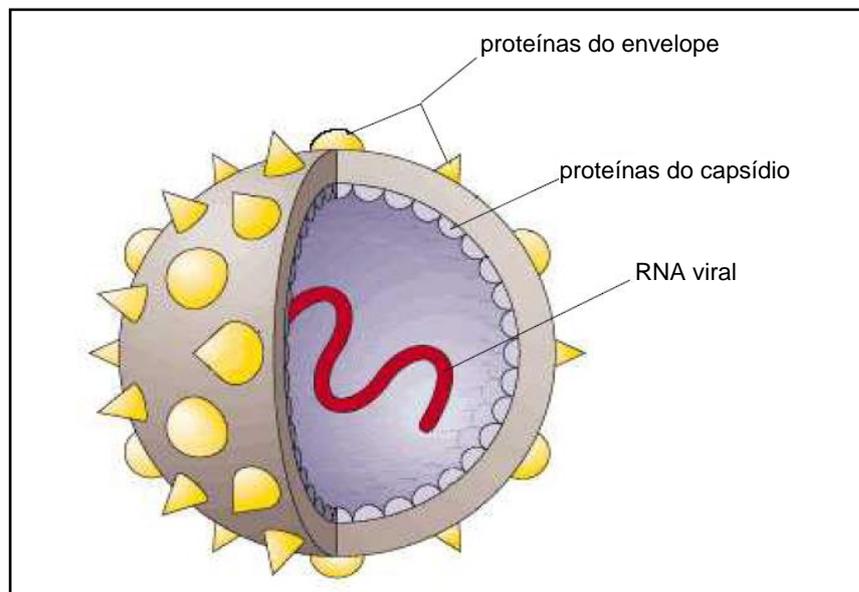
A maior parte das complicações ocasionadas pela doença decorre do processo de cronificação da mesma, que pode ocorrer anos depois do contato inicial com o vírus (63). Entre os indivíduos afetados cronicamente, cerca de 4% desenvolvem hepatocarcinoma, necessitando de transplante hepático (22, 72). Além disso, aproximadamente 10% a 40% dos pacientes crônicos podem evoluir para cirrose ou outras complicações hepáticas, de modo que indivíduos com hepatite C crônica apresentam maior risco de morbidade por acometimentos hepáticos adicionais, configurando alta taxa de mortalidade entre os pacientes (27, 78, 72). Outrossim, estima-se que aproximadamente 70% dos pacientes portadores de hepatite C crônica apresentam risco aumentado de esteatose. Importante destacar que a presença da doença hepática gordurosa não alcoólica tem sido apontada como causa de menores taxas de resposta virológica em pacientes cronicamente infectados com o HCV e submetidos à terapia medicamentosa (79). Destarte, a hepatite C crônica promove um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (68).

Características virais, do próprio hospedeiro e fatores exógenos podem contribuir para a progressão da hepatite C crônica. Dos atributos virais, destacam-se o genótipo e a carga viral. Em relação ao hospedeiro, os principais fatores envolvidos são idade, sexo e raça, de forma que em indivíduos mais jovens se observa menor taxa de progressão da doença. Assim, observa-se pior prognóstico em indivíduos que adquirem a infecção após os 40 anos de idade. Além disso, a porcentagem de progressão mostra-se aumentada em casos de coinfeção com HIV, hepatite B, esquistossomose, e também quando o indivíduo é portador de hemocromatose. No que tange aos fatores exógenos, hábitos de alcoolismo e tabagismo são os que mais fortemente influenciam a progressão da doença, estando associados com o aumento nos índices de cirrose e hepatocarcinoma (73, 22).

2.3 CARACTERÍSTICAS DO HCV

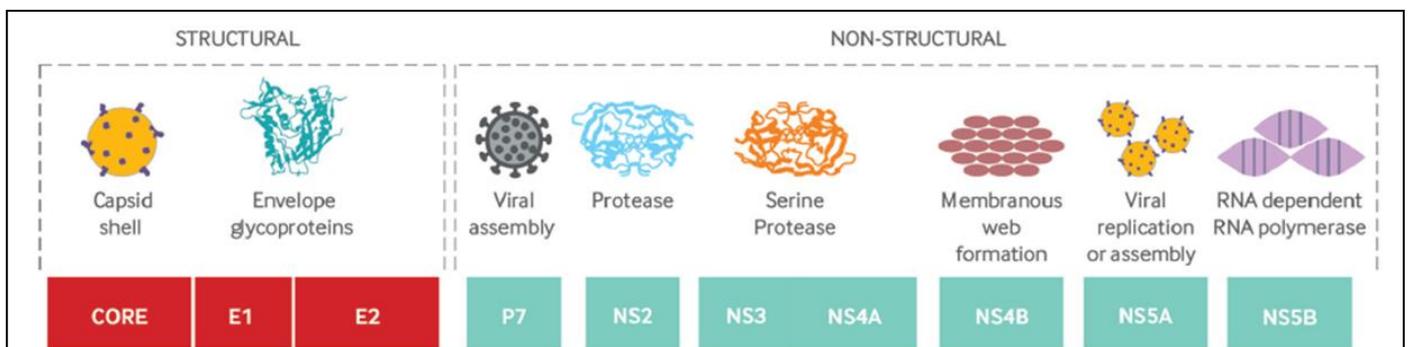
O HCV, desde a sua identificação no final da década de 1980, tem sido reconhecido como o principal causador de doença hepática crônica no mundo (63). O vírus é não citopático e entra em processo de replicação simultaneamente à invasão da célula hepática, promovendo resistência à insulina, esteatose hepática, estresse oxidativo e necrose celular (72, 80). É composto por uma cadeia simples de RNA a qual apresenta proteínas estruturais (core, E1 e E2) e não estruturais (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (FIGURAS 1 e 2). Estas últimas medeiam o processo de replicação viral, sendo, portanto, alvo de novos tratamentos para a hepatite C (81, 13).

FIGURA 1. VÍRUS DA HEPATITE C



FONTE: Strauss, 2001.

FIGURA 2. RNA DO VÍRUS DA HEPATITE C



FONTE: Feeney, 2014.

Apesar de ser um vírus RNA, exibe uma característica incomum em relação aos demais representantes deste grupo, uma vez que é capaz de estabelecer infecções persistentes em seres humanos (71). Algumas características do vírus, tais como a sua alta capacidade mutagênica e a existência de quasispecies (variações do vírus dentro de um mesmo genótipo e subtipo), permitem ao HCV sobrepujar a resposta imunológica do hospedeiro, o que explica o elevado índice de cronificação da doença (73). Além disso, o vírus RNA apresenta alto grau de heterogeneidade, o qual varia até 35% entre os diferentes genótipos (72). Desta forma, durante a replicação viral é gerada continuamente uma diversidade genética, o que permitiu aos diferentes genótipos do HCV, amplamente distribuídos nas populações humanas, serem igualmente bem sucedidos no que concerne à sua infectividade (71). Contudo, é importante ressaltar que, embora haja diferenças na sequência de nucleotídeos entre os genótipos do HCV, observa-se similaridade no padrão de transmissão, bem como na persistência e progressão da doença (72).

Estudos sugerem que o HCV é capaz de modular a meia vida das células infectadas por meio de interações diretas com mecanismos celulares, de modo que a meia vida das células infectadas com os genótipos 1 e 4 é maior do que a das infectadas pelos genótipos 2 e 3. Sugere-se que as modificações na meia vida das células infectadas promovidas pelo vírus desempenhem um papel de maior importância na determinação da falha ao tratamento do que a própria resistência ao IFN alfa, tendo em vista que a monoterapia com IFN alfa cura a maioria dos pacientes com a infecção aguda e sintomática pelo HCV genótipo 1, mas falha em cerca de 50% dos pacientes com a infecção crônica (76).

O HCV apresenta ainda algumas características semelhantes ao HIV, destacando-se a presença de amplas populações virais, alta variabilidade com distribuição de quasispecies e rápida replicação no indivíduo infectado. Contudo, ao contrário do HIV, o ciclo de replicação do HCV é exclusivamente citoplasmático, o que indica que a infecção pelo HCV seja passível de cura, uma vez que não há integração com o genoma do hospedeiro ou persistência episossomal nas células infectadas (82).

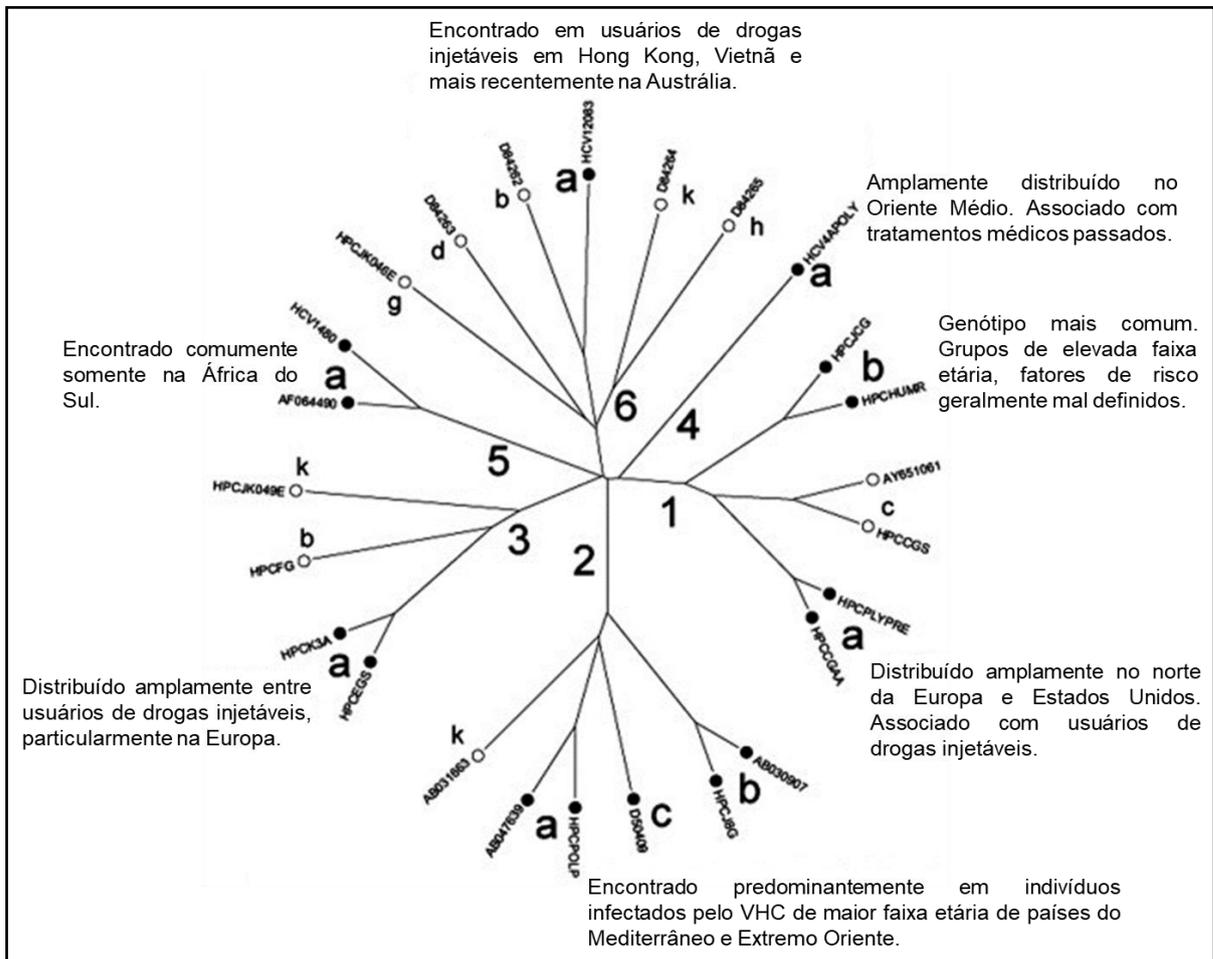
A distribuição genotípica geográfica do HCV é variada, de modo que os genótipos 1 e 3 são apontados como os mais prevalentes em todo o globo, perfazendo 67% das infecções quando considerados em conjunto. Os genótipos 2 e

4 também podem ser encontrados em todos os continentes, sendo o primeiro mais prevalente na África e na Ásia e o segundo nas regiões do Norte da África e Oriente Médio. Os genótipos 5 e 6 são menos prevalentes em relação aos demais, sendo responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de infecção. Em relação ao genótipo 7, até o momento foi reportado somente um caso de infecção em um imigrante do Congo residente no Canadá (83, 9, 84).

No que concerne ao genótipo 1, o subtipo 1b é apontado como o mais frequente. Além disso, os subtipos 1a, 1b e 3a são os mais comumente encontrados em pacientes infectados no ocidente, uma vez que foram amplamente distribuídos por meio de transfusões sanguíneas e compartilhamento de seringas entre usuários de drogas ilícitas ao longo dos últimos anos (73, 71, 83). A árvore evolucionária da disseminação do HCV (FIGURA 3) sugere que a hepatite C foi endêmica nas regiões do sudeste da Ásia e África Subsaariana durante um longo período de tempo, difundindo-se para países não tropicais e ocidentais em virtude do surgimento de novas rotas de transmissão do vírus, tais como transfusão sanguínea (71, 85, 86, 72).

A capacidade de adaptação do HCV ao hospedeiro humano deve-se a mudanças constantes no seu genoma, as quais permitiram ao vírus esquivar-se da resposta imunológica adaptativa do hospedeiro. Isto garante ao HCV transmissão contínua de sucesso e alta capacidade de cronificação da infecção, dificultando o desenvolvimento de medicamentos de ação direta e de vacinas (87, 88).

FIGURA 3. ÁRVORE EVOLUCIONÁRIA DA DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PRINCIPAIS GENÓTIPOS DO HCV E SUAS PRINCIPAIS ASSOCIAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS COM GRUPOS DE RISCO ESPECÍFICOS



FONTE: Adaptado de Simmonds, 2005.

2.4 ROTAS DE TRANSMISSÃO DO HCV

Embora em muitos casos a rota de infecção não seja identificada (27), os principais meios de transmissão do HCV correspondem ao uso de drogas injetáveis, transfusões sanguíneas e transplantes de doadores portadores do vírus, ou seja, vias em que haja contato direto com o sangue contaminado (74). A introdução de testes de triagem para detecção do HCV em doadores de sangue contribuiu expressivamente para a redução da transmissão do vírus via transfusão sanguínea, a qual foi considerada a principal via de transmissão até a década de 1980 (6). O uso de drogas ilícitas injetáveis é tido atualmente como o principal modo de transmissão do HCV em países desenvolvidos, podendo chegar a 60% dos casos.

Além disso, a prevalência da infecção pelo vírus é alta entre os usuários de drogas, atingindo a proporção de 94% entre aqueles que realizam esta prática há seis anos ou mais (63, 68). Em relação a países em desenvolvimento, a transmissão nosocomial é considerada a via predominante de infecção pelo HCV (6). A transmissão sexual, embora descrita, é pouco comum, estando os níveis de contaminação entre 6% e 10%. Igualmente, a transmissão intrafamiliar do vírus também já foi relatada (89), decorrendo provavelmente de ações como a exposição a feridas abertas ou compartilhamento de materiais cortantes ou que possam entrar em contato com o sangue do indivíduo contaminado (e.g., alicate de unhas, escova de dentes, lâminas de barbear). Além disso, o ambiente pode servir de reservatório para o vírus, de modo que já foram constatadas transmissões via contaminação cruzada de agulhas e seringas reutilizadas, bolsas de infusão e instrumentos para aplicação de drogas injetáveis (73).

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais publicado pelo Ministério da Saúde em 2012, observam-se dados um pouco diferentes daqueles encontrados na literatura internacional. Para o ano de 2010, considerou-se como principal meio de infecção no país o uso de drogas ilícitas injetáveis (27,4%), seguindo-se de transfusão sanguínea (26,9%), transmissão sexual (18,5%), acidente de trabalho (1,2%), contato domiciliar (1,1%), hemodiálise (0,9%) e, por fim, transmissão vertical (0,3%). As demais fontes de infecção (23,7%) não foram classificadas individualmente (69). Estudos demonstraram que mais de 90% dos casos de hepatites pós-transfusionais foram decorrentes da infecção pelo HCV, número este que foi extensivamente reduzido em virtude da obrigatoriedade da realização de testes sorológicos para a detecção do vírus em doadores de sangue nos bancos de sangue nacionais em 1993 (73, 90, 91). No Brasil, em virtude de alguns problemas observados nas notificações dos casos de HCV, torna-se dificultada a coleta de dados epidemiológicos que possibilitem especificar quais os principais fatores de risco entre os brasileiros (27).

2.5 DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C

O diagnóstico da hepatite C na fase aguda, a qual normalmente se apresenta de forma suave e assintomática, é difícil de ser obtido, sendo identificada a infecção

pelo HCV geralmente quando ocorre a progressão para o quadro crônico (72). Contudo, quanto mais precoce o diagnóstico, ou seja, na fase assintomática da infecção, melhores os resultados ao tratamento. As fases sintomáticas da doença se relacionam com quadros mais graves da infecção (73).

O diagnóstico da hepatite C pode ser realizado por testes sorológicos, os quais detectam a presença do anticorpo anti-HCV, e por testes moleculares, cujo objetivo é a detecção de ácidos nucleicos (RNA) do vírus. O diagnóstico sorológico está indicado como teste de triagem em casos de suspeita de infecção pelo HCV, cuja presença no organismo do paciente não determina isoladamente um quadro de infecção ativa, necessitando, portanto, de testes moleculares para a confirmação do diagnóstico. Os testes moleculares detectam o RNA do vírus, de modo qualitativo ou quantitativo e são indicados para a confirmação do diagnóstico da hepatite C, caracterização da transmissão vertical, definição da transmissão em casos de acidentes com materiais biológicos e para a avaliação da resposta virológica no monitoramento clínico. Por meio dos testes moleculares faz-se ainda a caracterização genotípica do HCV, que auxilia na escolha da conduta terapêutica adequada para o tratamento da hepatite crônica (8, 10).

Desde o estabelecimento da obrigatoriedade da triagem sorológica nos bancos de sangue no Brasil, que se deu no ano de 1993, os testes para a detecção do HCV têm sido aperfeiçoados, tornando-se mais sensíveis e específicos. Este avanço tecnológico observado nas técnicas de triagem contribuiu significativamente para a redução das taxas de incidência de hepatite C pós-transfusional, uma vez que os novos sistemas de triagem, que incluem testes moleculares, detectam a infecção mais precocemente (92, 90).

Os bancos de sangue empregavam o ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) na realização da triagem sorológica em sangue de doadores. Os testes de ELISA foram aprimorados ao longo dos anos, sendo que o de primeira geração apresentava sensibilidade de 80%, uma vez que reagia somente para um antígeno viral. Já o ELISA de segunda geração era reagente para três antígenos, o que propiciou maior sensibilidade e especificidade do teste. A terceira geração incluiu mais antígenos e peptídeos sintéticos, reduzindo o tempo médio de soroconversão e aumentando a sensibilidade da análise para detecção da infecção pelo HCV. Contudo, esses ensaios ainda forneciam resultados falso-positivos, além de

possuírem baixa sensibilidade para detectar anticorpos no período de janela imunológica e não distinguem entre infecções agudas e crônicas, uma vez que o anticorpo IgM anti-HCV, utilizado como marcador da infecção aguda, pode ser observado em altos níveis em pacientes acometidos pela infecção crônica. Assim, foi desenvolvido o teste RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*), o qual incorporou proteínas não estruturais adicionais, sendo utilizado, em associação ao ELISA, para confirmar o diagnóstico de hepatite C em grupos de baixo risco (doadores de sangue). As vantagens do uso deste teste adicional incluíam a detecção de mais de cinco anticorpos primários, uma vez que os alvos compreendem diferentes antígenos do HCV, garantindo, desta forma, uma análise mais específica e de maior sensibilidade (73, 91, 72).

Atualmente podem ser empregados testes rápidos na detecção do anticorpo anti-HCV no soro, plasma ou sangue total do paciente. Estes têm como vantagem a fácil execução e a rapidez dos resultados (em até 30 minutos), permitindo ampliar o acesso ao diagnóstico. Quando do resultado positivo do teste rápido o paciente deve ser encaminhado para a confirmação do diagnóstico, procedendo-se com a quantificação da carga viral por meio do teste de reação em cadeia da polimerase (do inglês *polymerase chain reaction* - PCR) (93).

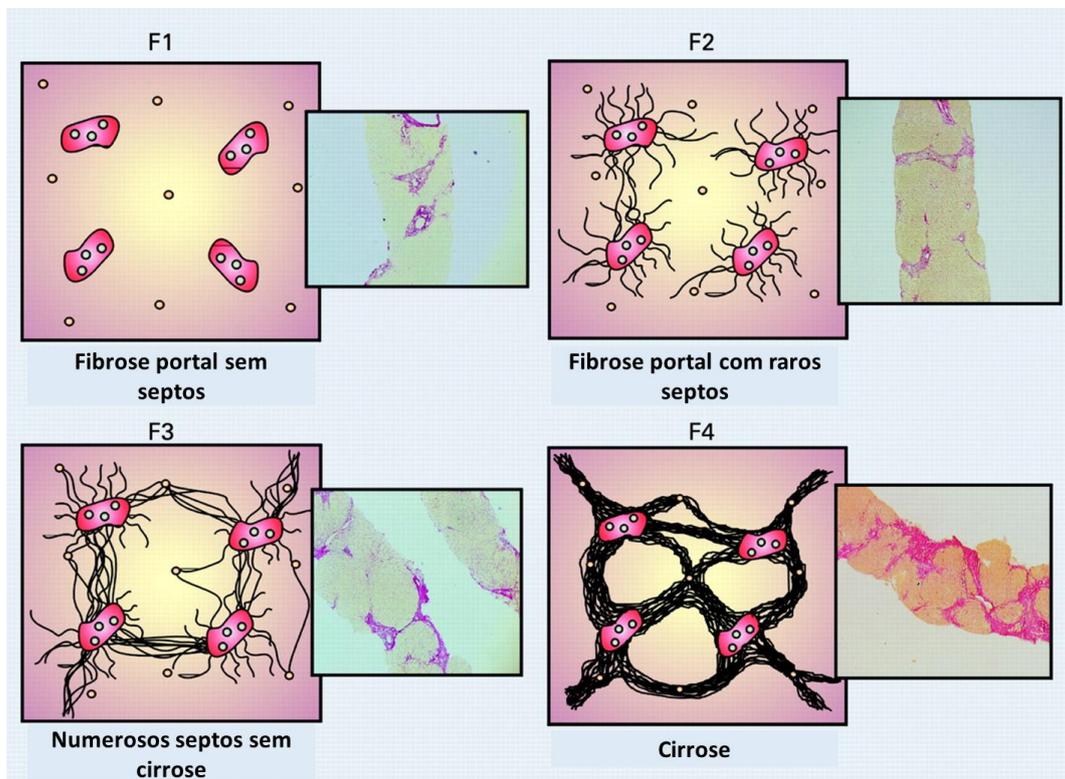
Desde de fevereiro de 2014, passou a ser obrigatória no Brasil a realização do Teste de Ácido Nucleico (NAT - *Nucleic Acid Testing*) em todas as bolsas de sangue coletadas pelos bancos de sangue públicos e privados do país. Com este teste houve redução expressiva no tempo para detecção do anticorpo anti-HCV no soro de doadores, que passou de 70 para 11 dias (94).

O diagnóstico da hepatite C crônica em pacientes com anticorpos anti-HCV decorre da constatação da persistência do RNA viral por mais de seis meses (27). Por meio da biópsia do fígado é possível verificar o estágio de fibrose hepática do paciente, que pode ser classificado pelo critério METAVIR (*Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis*) (95). Este critério é tido atualmente como o principal marcador da progressão da doença hepática, sendo os estágios de fibrose hepática classificados da seguinte forma: F0 – ausência de fibrose; F1 – fibrose portal sem septos; F2 – fibrose portal com raros septos; F3 – numerosos septos sem cirrose; F4 – cirrose (FIGURA 4) (96). O estadiamento da fibrose hepática por meio do critério METAVIR é de suma importância para o direcionamento do tratamento

farmacológico na hepatite C crônica, uma vez que os medicamentos recentemente desenvolvidos para o tratamento da doença são de alto custo, estando reservados àqueles pacientes com doença hepática mais avançada, ou seja, fibrose estágios F3 e F4, e F2 há mais de três anos (97, 98, 64, 99, 88).

Atualmente, dispõe-se de métodos não invasivos para a determinação do estágio de fibrose hepática, tais como o Índice de Relação Aspartato aminotransferase sobre Plaquetas (APRI - *AST-To-Platelet Ratio Index*), FIB4 e elastografia. Esses métodos foram desenvolvidos em decorrência das limitações da biópsia hepática, destacando-se o risco de a parte coletada não ser representativa da quantidade de fibrose no fígado inteiro, a variabilidade nas interpretações dos resultados, o alto custo e o fato de ser um procedimento invasivo (100). No Brasil, o protocolo do Ministério da Saúde recomenda a elastografia e os escores APRI e FIB4 como alternativas à biópsia hepática (101).

FIGURA 4. ESTADIAMENTO DE FIBROSE HEPÁTICA DE ACORDO COM O CRITÉRIO METAVIR



FONTE: Adaptado de Mannan, 2015.

2.6 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

A terapia antiviral para o tratamento da hepatite C crônica tem como finalidade a cura da infecção viral, visando a prevenção da progressão da doença para cirrose hepática e, nos casos de pacientes já acometidos por cirrose, impedir que evoluam para a descompensação e hepatocarcinoma. Destarte, o principal objetivo da terapia medicamentosa é obter a eliminação do vírus, que pode ser constatada por meio da resposta virológica sustentada (RVS), definida pela ausência de RNA viral 12 (RVS12) ou, conforme classificação mais antiga, 24 (RVS24) semanas após o término do tratamento (78, 102, 103, 104). Para que a RVS seja atingida é necessário que a terapia medicamentosa promova uma fase inicial rápida de declínio da carga viral, de modo a manter a inibição da replicação do vírus durante o tratamento, para posteriormente induzir uma segunda fase de declínio mais lenta, culminando com o *clearance* gradual das células hepáticas infectadas, seja por erradicação destas células ou pela remoção do vírus, sendo este último mais frequente. Caso haja falhas nestes mecanismos, logo após o cessar da terapia medicamentosa a replicação do HCV recomeça e o paciente sofre recaída clínica (82).

Alguns fatores presentes no indivíduo portador do HCV têm sido associados à progressão acelerada da doença, aumentando, destarte, a incidência de complicações como cirrose hepática e hepatocarcinoma. Entre estes fatores se destacam a presença de coinfeções (HIV, HBV), consumo de álcool, obesidade, sexo masculino e idade avançada no momento da aquisição da infecção (63). Além disso, diversos fatores podem influenciar a resposta ao tratamento antiviral, principalmente a presença de cirrose hepática e o genótipo do vírus. O peso corporal também desempenha influência sobre o sucesso da terapia medicamentosa com IFN, uma vez que modifica o volume de distribuição do fármaco e a sua concentração final disponível no receptor. Além disso, alguns hábitos do paciente, a exemplo do uso abusivo de álcool e uso de drogas ilícitas injetáveis, associam-se também com baixas taxas de resposta ao tratamento. Apesar dos fatores listados, a adesão do paciente ao tratamento continua sendo um dos principais preditores de RVS, contribuindo para o *clearance* imunológico das células infectadas. Desta

forma, a seleção do medicamento adequado e o estabelecimento da duração do tratamento de acordo com esses fatores são essenciais para maximizar a resposta terapêutica (76, 105, 103, 106).

O tratamento na fase aguda, nos casos em que o quadro pode ser identificado, deve ter início no terceiro mês após o aparecimento dos sintomas quando da ausência de cura espontânea, ou imediatamente após o diagnóstico em caso de indivíduos assintomáticos, e deve ser realizado com IFN associado ou não à ribavirina (RBV). Esta conduta terapêutica visa reduzir o risco de evolução para o quadro crônico da infecção, correspondendo, portanto, a uma importante medida de controle da transmissão do HCV (27, 10). Entretanto, devido a características do vírus, esta conduta pode, em alguns casos, não ser suficiente. Dados obtidos de pesquisas em seres humanos sugerem que a replicação do HCV durante a fase aguda da doença induz uma secreção precoce de IFN alfa, de modo que as respostas a esta substância se tornam incapazes de controlar a replicação viral. Este mecanismo, por meio do qual o próprio vírus atenua as respostas induzidas por IFN, recebe o nome de “resistência ao interferon”. Embora a resistência ao interferon contribua para o estabelecimento da infecção crônica, uma inadequada resposta imunológica adaptativa contra o HCV aparentemente desempenha papel crucial para que a infecção persista no organismo do paciente (76).

O tratamento da hepatite C crônica evoluiu significativamente nos últimos anos. Inicialmente, utilizava-se IFN alfa isolado e obtinham-se taxas muito baixas de RVS (aproximadamente 20%). Posteriormente, associou-se um antiviral análogo sintético de guanosina, a ribavirina, promovendo aumento das taxas de RVS para 40%, além de menor taxa de recidivas após o término do tratamento (107, 108, 73). Reichard e colaboradores, em 1998, demonstraram em um pequeno estudo controlado em pacientes virgens de tratamento e com altas concentrações basais de HCV-RNA que a terapia combinada de IFN alfa 2b e ribavirina, quando comparada à administração do IFN alfa 2b como monoterapia por 6 meses, aumentou de maneira significativa as taxas de RVS (109). Em seguida, o IFN passou a ser usado na forma de interferon peguilado (Peg-IFN), de modo que a peguilação do interferon (ligação de uma molécula de IFN com uma molécula de polietilenoglicol) permitiu que as concentrações de IFN alfa fossem mantidas após injeções semanais únicas. Isto, além de facilitar o regime terapêutico em virtude da aplicação de Peg-IFN uma única

vez na semana ao invés de três, como era realizado com o IFN, contribuiu para aumentar em cerca de 10% as taxas de RVS, passando para 50% a 60% nos casos de infecção pelo genótipo 1 do HCV. Taxas de RVS de aproximadamente 80% passaram a ser observadas quando do tratamento da hepatite C causada pelos genótipos 2, 3, 5 e 6 do HCV, e níveis intermediários de RVS foram observados para o genótipo 4. Esta diferença é bastante impactante no manejo do paciente, de modo que o tratamento de infecções relativas aos genótipos 1 e 4 envolve a administração de maiores doses do medicamento e por um período de tempo superior (48 semanas de tratamento) em relação aos genótipos 2 e 3 (24 semanas de tratamento) (107, 108, 76, 71, 110, 111, 103).

O uso de IFN ou Peg-IFN e ribavirina pode gerar uma série de reações adversas ao paciente, muitas das quais tendem a diminuir ao longo do tempo de tratamento. Desta forma, é comum observar, nas primeiras doses da terapia dupla, quadros de dores musculares, dores de cabeça, hipertermia, fraqueza e náuseas, além de anemia hemolítica, quadro dose-dependente causado pela ribavirina. Além disso, deve-se dar atenção especial aos efeitos teratogênicos desta última, que perduram por até seis meses após a retirada do medicamento. Em virtude disso, recomenda-se o uso de métodos contraceptivos tanto para homens quanto para mulheres durante este período (73).

Os tipos de IFN/Peg-IFN disponíveis para o tratamento da hepatite C são o alfa 2a e alfa 2b, os quais apresentam eficácia terapêutica semelhante (112). A ação do interferon alfa induz estado antiviral nas células infectadas, resultando, desta forma, na inibição direta da replicação viral (76). A ribavirina apresenta atividade antiviral *in vitro* contra diversos vírus RNA e DNA, não exercendo, contudo, ação sobre os níveis de RNA do HCV quando administrada em monoterapia (107). Ambos IFN/Peg-IFN e ribavirina apresentam ação imunomoduladora além da atividade antiviral, ou seja, durante o curso da eliminação do vírus estes medicamentos regulam a resposta imunológica do paciente (73). O processo de peguilação do interferon foi realizado com ambos os tipos (2a e 2b), de modo que o Peg-IFN alfa 2b corresponde a uma porção linear de 12 kD de polietilenoglicol, e o Peg-IFN alfa 2a a uma porção ramificada de 40 kD de polietilenoglicol. Ambos, quando associados à ribavirina, promovem resposta virológica sustentada muito superior em relação ao IFN alfa tradicional associado à RBV. O IFN/Peg-IFN apresenta potente

propriedade antiviral, sendo capaz de induzir declínio inicial rápido sobre os títulos de HCV-RNA. A adição de ribavirina promove a melhora no declínio de segunda fase suscitado pelo IFN/Peg-IFN, acelerando a cura das células infectadas (82).

Pode haver algumas contraindicações ao tratamento envolvendo o uso de interferon, destacando-se a presença de neutropenia e/ou plaquetopenia, que podem ser agravadas com o uso da medicação. Por esta razão é importante monitorar os níveis de neutrófilos e plaquetas nos pacientes que recebem esse tipo de tratamento. Além disso, indivíduos com diabetes mellitus devem ser devidamente acompanhados durante o tratamento com IFN/Peg-IFN, uma vez que pode ocorrer a intensificação da doença durante o uso deste medicamento. A ribavirina pode ocasionar quadros frequentes de anemia hemolítica em virtude da sua permanência nas hemácias e consequentes danos a estas células, portanto, pacientes com anemia de base ou outras disfunções relacionadas à hemoglobina apresentam contraindicação ao uso deste antiviral (73). Considerando o longo período de tratamento, bem como os eventos adversos inerentes às terapias antivirais, faz-se altamente necessário o adequado suporte médico e acompanhamento do paciente em longo prazo (71).

Em maio de 2011 o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou dois novos medicamentos, denominados boceprevir e telaprevir, ambos inibidores de protease e os primeiros DAAs, a serem administrados em terapia combinada com Peg-IFN e ribavirina (Peg-IFN/RBV) para o tratamento da infecção crônica pelo genótipo 1 do HCV (113). A introdução desses medicamentos de ação direta promoveu um aumento considerável das taxas de RVS, as quais atingiram a proporção de 75% em ensaios clínicos realizados com indivíduos virgens de tratamento (103).

Em virtude da ausência de vacina para a hepatite C, é de suma importância investir em ações para a redução da incidência da infecção (prevenção primária) e da ocorrência de complicações inerentes à doença (prevenção secundária). Estas ações incluem a redução de atividades de alto risco, tais como o uso de drogas ilícitas, o estabelecimento de práticas que visem à melhora de procedimentos médicos (em especial com materiais perfurocortantes), e a adequada triagem de doadores de sangue. Além disso, é necessário que se oriente adequadamente o paciente portador do HCV a respeito de ações para reduzir o risco de transmissão da doença (27, 63). Soma-se a essas medidas educativas o tratamento com DAAs

de segunda geração (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir, incluídos no Protocolo Brasileiro), que têm garantido excelentes taxas de cura em estudos pivotais e, conseqüentemente, satisfatório controle da doença (15).

2.7 EVIDÊNCIAS ACERCA DOS INIBIDORES DE PROTEASE NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Pacientes acometidos pela hepatite C crônica apresentam taxas de resposta relativamente baixas à terapia com Peg-IFN alfa associado à ribavirina quando comparado à terapia com DAAs, especialmente aqueles indivíduos acometidos pelo genótipo 1 do vírus. No entanto, quando utilizados como monoterapia, estes agentes de ação direta podem promover a seleção de variantes virais resistentes ao fármaco, comprometendo o sucesso do tratamento em longo prazo (72). Destarte, esses medicamentos apresentam uma baixa barreira genética à resistência, tendo sido demonstrada a seleção de variantes resistentes do vírus em ensaios *in vitro*. Esta seleção ocorre em virtude da presença de substituições de aminoácidos, de modo que o vírus se torna menos suscetível à ação inibitória do medicamento. Estas variantes resistentes se apresentam como populações menores dentro das quasispecies presentes no paciente (82). Assim, os inibidores de protease devem ser utilizados em associação com Peg-IFN/RBV, compondo um regime de terapia tripla (114).

Os estudos pivotais SPRINT-2 e RESPOND-2 avaliaram o boceprevir em associação com Peg-IFN/RBV e demonstraram tolerabilidade e taxas favoráveis de RVS em comparação a Peg-IFN 2b/RBV (115, 116). O estudo SPRINT-2 avaliou 1.097 pacientes virgens de tratamento, dos quais aproximadamente 65% atingiram a RVS após receber a terapia tripla com boceprevir (116). O estudo RESPOND-2 incluiu um total de 403 adultos tratados anteriormente com Peg-IFN 2b/RBV. Os pacientes alocados para receber a terapia com boceprevir obtiveram taxa superior de RVS (63%) comparado aos pacientes que receberam tratamento Peg-IFN 2b/RBV e placebo (115).

Em relação ao telaprevir, o estudo clínico ADVANCE avaliou 1.088 pacientes virgens de tratamento infectados cronicamente pelo HCV genótipo 1. Dos pacientes que receberam a terapia tripla com telaprevir, cerca de 72% atingiram a RVS (117).

O tratamento com telaprevir foi avaliado em 662 pacientes previamente tratados com terapia dupla no estudo REALIZE, com taxa de RVS de 86% (118).

A meta-análise de comparação indireta reportada por Cooper *et al* demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre a terapia tripla à base de telaprevir e a terapia à base de boceprevir em termos de RVS, tanto em pacientes virgens de tratamento (RR 1,14 [0,93-1,37], $p=0,20$) como em pacientes que receberam tratamento prévio (RR 0,81, [0,52–1,23], $P = 0,30$). Em relação à ocorrência de eventos adversos, os resultados do estudo secundário mostram que pacientes que em uso da terapia tripla com telaprevir apresentam maior risco de desenvolver rash cutâneo e prurido, enquanto pacientes em uso da terapia com boceprevir estão mais suscetíveis a desenvolver neutropenia (119).

Apesar de os estudos realizados com os inibidores de protease terem se mostrado favoráveis a estas terapias, diversos fatores limitaram o emprego destes agentes terapêuticos logo após sua aprovação por órgãos reguladores, incluindo o risco de resistência ao fármaco (observada principalmente quando empregados como monoterapia), interações medicamentosas, alto custo e ocorrência de eventos adversos graves (113, 102).

Estudos observacionais conduzidos em diferentes países foram realizados com a finalidade de avaliar os desfechos clínicos da terapia tripla com boceprevir e telaprevir em termos de efetividade, para avaliar a validade externa dos resultados de eficácia reportados em pacientes infectados cronicamente pelo genótipo 1 do HCV. Uma análise preliminar do estudo observacional prospectivo HCV-TARGET, conduzido na América do Norte com pacientes em uso de boceprevir ou telaprevir, foi publicada apresentando dados referentes a 816 pacientes. Destes, 49% eram virgens de tratamento e 35% possuíam cirrose. Além disso, 20% eram afrodescendentes e 7% tinham idade superior a 65 anos. Os eventos adversos relatados foram similares aos reportados nos estudos clínicos e o estudo sugere que a monitorização mais próxima de pacientes com doença hepática avançada pode melhorar a tolerabilidade ao tratamento (120).

O estudo CUPIC, primeiro grande estudo prospectivo de coorte avaliando a efetividade e a segurança dos inibidores de protease, foi conduzido em 56 centros na França. Os pacientes elegíveis para receber o tratamento com boceprevir ou telaprevir eram portadores crônicos do HCV genótipo 1, com cirrose compensada,

previamente tratados com Peg-IFN/RBV e com falha terapêutica (recidivantes, respondedores parciais ou não respondedores). Um total de 674 pacientes foi incluído no estudo, sendo que 398 e 260 receberam, respectivamente, telaprevir e boceprevir, a critério do investigador. O percentual de pacientes com HCV-RNA indetectável após quatro, oito, 12 e 16 semanas de tratamento foi de 55,1%, 80,5%, 78,8% e 67,1%, respectivamente, para pacientes tratados com telaprevir. Em relação ao regime contendo boceprevir, o HCV-RNA foi indetectável após quatro, oito, 12 e 16 semanas de tratamento em 2,4%, 37,6%, 54,6% e 58,0% dos pacientes, respectivamente. Foi reportada alta taxa de eventos adversos sérios (40,0% de toda a coorte), levando à descontinuação precoce do tratamento em 11,7% dos pacientes (121).

Forestier *et al* publicaram uma análise interina de um estudo observacional prospectivo conduzido na Alemanha para avaliar os desfechos clínicos de pacientes em uso de terapia tripla contendo inibidores de protease para o tratamento da infecção crônica pelo HCV genótipo 1. Setecentos e sessenta e nove pacientes foram selecionados, a critério do investigador, para receber a terapia com boceprevir ou telaprevir. A idade média dos pacientes avaliados foi de 49,3 anos e 63,7% eram do sexo masculino. A resposta virológica em quatro, oito e 12 semanas foi de 62,3%, 63,0% e 73,6%, respectivamente, para o grupo tratado com telaprevir, e de 6,6%, 77,8% e 71,6%, respectivamente, para o grupo tratado com boceprevir (122).

Em suma, os estudos observacionais publicados até o momento avaliaram pacientes com doença hepática avançada e demonstraram a maior efetividade da terapia tripla com inibidores de protease em relação à terapia dupla. Apesar disso, alta taxa de descontinuação relacionada a eventos adversos graves foi reportada. A terapia com telaprevir pode ocasionar rash cutâneo importante, inclusive síndrome de Stevens-Johnson (123). Além disso, o uso dos inibidores de protease está associado a quadros graves de anemia e neutropenia, que podem culminar na descontinuação do tratamento (124).

A despeito das publicações existentes na literatura científica acerca desses tratamentos, é importante ressaltar que desfechos clínicos de pacientes brasileiros infectados cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e tratados com terapia tripla são escassos (125, 126). Assim, diante da lacuna observada na literatura, fica evidente a necessidade da condução de estudos contemplando a população brasileira.

2.8 ESQUEMA TERAPÊUTICO COM TELAPREVIR E BOCEPREVIR NO BRASIL

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções (Genótipo 1 do HCV e Fibrose Avançada) do Ministério da Saúde, o tratamento com boceprevir e telaprevir foi recomendado somente para pacientes atendendo a todos os seguintes critérios: monoinfecção pelo genótipo 1 do HCV; fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4), ou F2 há mais de três anos; doença hepática compensada (escore Child-Pugh ≤ 6 , classe A), sem histórico de descompensação prévia; ausência de tratamento prévio com inibidor de protease. Quando constatada falha virológica, ou seja, carga viral acima dos valores definidos durante a terapia tripla, a recomendação é de descontinuação permanente de todo o tratamento. Devido ao risco de resistência cruzada, não existe indicação da substituição de um inibidor de protease por outro (14).

2.8.1 Tratamento com Telaprevir

A apresentação do telaprevir é em comprimidos de 375 mg, sendo recomendada a administração de 750 mg (dois comprimidos) a cada oito horas, por via oral, juntamente com alimentos gordurosos. O uso de telaprevir deve sempre ser associado a Peg-IFN/RBV. O esquema terapêutico compreende 12 semanas de telaprevir associado a Peg-IFN/RBV seguidas de 36 semanas de Peg-IFN/RBV. O tratamento deve ser descontinuado se a carga viral for superior a 1.000 UI/mL nas semanas 4 ou 12 de tratamento, ou se detectável na semana 24 de tratamento.

O esquema terapêutico com telaprevir pode ser precedido por quatro semanas de uso da terapia dupla com Peg-IFN/RBV. Esse período, denominado *lead-in*, não é obrigatório no tratamento com telaprevir (14).

2.8.2 Tratamento com Boceprevir

A apresentação do boceprevir é em cápsulas de 200 mg, sendo recomendada a dose de 800 mg (quatro cápsulas) a cada oito horas, por via oral, juntamente com alimentos. O uso de boceprevir deve sempre ser associado a Peg-IFN/RBV. O esquema terapêutico compreende quatro semanas de *lead-in* seguidas de 44

semanas de terapia com boceprevir associada a Peg-IFN/RBV. O tratamento deve ser descontinuado se a carga viral for superior a 100 UI/mL na semana 12 de tratamento ou se detectável na semana 24 de tratamento (14).

2.9 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) corresponde a uma ferramenta que emprega métodos sistemáticos de investigação com o intuito de avaliar, de maneira multidisciplinar, questões éticas, sociais, organizacionais e econômicas de uma determinada intervenção em saúde (127, 128). A ATS compreende, portanto, estudos de avaliação da eficácia, efetividade e segurança de tecnologias e também avaliações farmacoeconômicas, tais como estudos de custo-efetividade (129).

Em países cujos recursos destinados ao setor saúde são limitados, como é o caso do Brasil, a condução de estudos no âmbito da ATS tem sido incentivada, de modo a promover o uso racional de tecnologias e tornar o sistema de saúde mais eficiente (130, 131).

2.9.1 Estudos observacionais para avaliação da efetividade e segurança de tecnologias em saúde

Apesar de os ensaios clínicos randomizados serem considerados o padrão-ouro nas investigações clínicas, estudos observacionais, particularmente os de coorte, são os que permitem cálculos de taxas de incidência, riscos relativos e riscos atribuíveis mais próximos à realidade (132). Algumas vantagens dos estudos observacionais sobre os ensaios clínicos envolvem a possibilidade de inclusão de uma quantidade maior de participantes, menor custo de execução, possibilidade de investigações de longa duração e de tópicos para os quais a pesquisa por meio de ensaio clínico seria antiética e ineficaz (e.g., investigações na área cirúrgica) (133, 134).

Embora os estudos observacionais recaiam em níveis intermediários em termos de graus de evidência, eles são altamente relevantes em avaliações de efetividade e segurança de medicamentos em longo prazo, permitindo a identificação de diferenças clinicamente importantes entre opções terapêuticas

disponíveis a uma determinada população (135, 136). Além disso, estudos observacionais podem complementar ensaios clínicos randomizados na formulação de hipóteses, uma vez que podem estabelecer questões para investigação em futuros estudos de intervenção e definir as condições clínicas para o delineamento de tais ensaios (134). Destarte, fica nítida a relevância dos estudos observacionais na geração de evidências científicas para a avaliação de tecnologias em saúde, com a consequente tendência de maior valorização deste tipo de estudo epidemiológico para as tomadas de decisão no setor saúde (137).

2.9.2 Avaliações farmacoeconômicas para incorporação de novas tecnologias em saúde

As avaliações econômicas são essenciais para nortear as tomadas de decisão sobre a incorporação de novas tecnologias no setor saúde, de modo que a condução deste tipo de estudo tem sido estimulada pelo Ministério da Saúde, sendo o Brasil o país da América Latina com o maior número de publicações na área da farmacoeconomia (19).

No âmbito das avaliações econômicas, quatro tipos de análises podem ser conduzidos: custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade. Os estudos de custo-minimização, tipo de avaliação econômica mais simples, assumem que as tecnologias a serem comparadas possuem efetividade semelhante, sendo, portanto, empregados para investigar qual das alternativas avaliadas apresenta o menor custo; já os estudos de custo-benefício avaliam se é ou não rentável investir em determinada tecnologia, uma vez que calculam a relação entre os custos e os benefícios de uma intervenção, ambos em valor monetário; as análises de custo-efetividade, por sua vez, partem do pressuposto de que as alternativas avaliadas apresentam efetividades distintas, medindo, assim, a relação entre os custos de determinada tecnologia e os resultados em saúde que a mesma produzirá (e.g., anos de vida ganhos ou redução da hemoglobina glicada); por fim, os estudos de custo-utilidade medem a relação entre os custos de determinada intervenção e o impacto sobre a qualidade de vida promovida por ela (138, 139).

Os estudos de custo-efetividade, os quais assumem a escassez de recursos e preconizam a escolha entre intervenções, indicam aos gestores o quanto é

necessário investir em uma determinada tecnologia para adquirir um resultado benéfico adicional à saúde da população, sendo de expressiva importância para a tomada de decisões e alocação adequada de recursos (131, 140, 141). Isto posto, infere-se que as análises de custo-efetividade correspondem ao método mais adequado para a avaliação de alternativas terapêuticas, principalmente daquelas que possuem alto custo e geram, por conseguinte, alto impacto financeiro no setor saúde (142, 143, 144).

Os resultados das avaliações de custo-efetividade, bem como das análises de custo-utilidade, são expressos pela razão de custo-efetividade incremental (ICER, do termo na língua inglesa *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). A ICER corresponde à diferença de custos da nova alternativa (C2) e da alternativa atual (C1) dividida pela diferença entre as efetividades destas alternativas (E2 e E1), conforme a fórmula apresentada a seguir:

$$ICER = \frac{C2 - C1}{E2 - E1}$$

Desta forma, a ICER expressa o custo incremental por uma unidade de efetividade, por exemplo, o custo por anos de vida ganhos, em análises de custo-efetividade, ou o custo por anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do termo em inglês *Quality-Adjusted Life Year*), em análises de custo-utilidade. Frente a esses resultados cabe ao gestor tomar a decisão em relação à incorporação ou não de uma nova tecnologia, devendo ponderar, ainda, o valor que a sociedade está disposta a pagar pelo benefício adicional em saúde promovido pela nova alternativa (139, 142).

Entre as novas tecnologias que foram incorporadas no sistema de saúde brasileiro nos últimos anos destacam-se os medicamentos antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C crônica, a exemplo do boceprevir e telaprevir. A incorporação destes inibidores de protease tornou-se pública por meio da Portaria nº 20 de 25 de julho de 2012 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), de modo que eles foram disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da hepatite C crônica genótipo 1, para pacientes com estágio de fibrose hepática avançada (F3 e F4), ou pacientes não

respondedores ao tratamento prévio, com fibrose F2 há mais de três anos, e com evidência de evolução da doença (14). Além disso, segundo o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), publicado em abril de 2015, já se encontram aprovados pela ANVISA os agentes antivirais de ação direta de segunda geração simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir, evidenciando os avanços em relação às terapias para o tratamento da hepatite C em território nacional. De acordo com o protocolo, esses novos tratamentos estão indicados a pacientes que apresentam fibrose hepática intensa (METAVIR F3 ou F4), ou F2 há mais de três anos, sendo também elegíveis aqueles indivíduos com coinfeção com o HIV (145). No momento se discute a possibilidade da inclusão de pacientes com estágio de fibrose F2 no protocolo clínico para recebimento dessas terapias, independentemente do tempo de diagnóstico. Essa alteração no protocolo deve ser decidida ainda no ano de 2017 (146).

Apesar da atualização do protocolo nacional para o tratamento da hepatite C crônica, até o momento os dados sobre a efetividade e a segurança dos primeiros inibidores de protease ainda são escassos no Brasil. Assim, faz-se mister a condução de estudo baseado no registro clínico dos pacientes com HCV genótipo 1 em uso destes tratamentos, a fim de avaliar a efetividade e a segurança dos mesmos, bem como a execução de estudo de custo-efetividade contemplando a população brasileira.

2.9.3 Revisões sistemáticas e meta-análises para avaliação da eficácia e segurança de tecnologias em saúde

Em virtude do aumento da quantidade de evidências disponíveis na literatura para guiar tomadas de decisões em saúde, fez-se necessário lançar mão de métodos de síntese dessas informações. Neste contexto surgiram as revisões sistemáticas, as quais reúnem evidências de diversos estudos primários (e.g., ensaios clínicos randomizados) por meio de método rigoroso de busca, triagens de artigos baseadas em critérios estabelecidos pelo pesquisador e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos (147, 148).

As revisões sistemáticas podem ainda ser acompanhadas de meta-análises, que correspondem à síntese estatística dos dados obtidos por meio da busca

sistemática (149). Assim, devido a sua transparência, consistência e reduzido viés, revisões sistemáticas com meta-análises ocupam o topo da hierarquia da evidência na avaliação de desfechos de intervenções em saúde, tais como eficácia e segurança de medicamentos (150, 151). Contudo, por meio das meta-análises tradicionais não é possível avaliar mais de duas intervenções simultaneamente, o que limita a tomada de decisão quando a condição médica em estudo envolve múltiplas opções relevantes de tratamento (152). Esta limitação pode ser sobrepujada pelo emprego de meta-análises em rede, as quais permitem realizar comparações diretas (como as meta-análises tradicionais), bem como comparações indiretas entre intervenções em saúde (153). Estas comparações indiretas podem ser conduzidas por meio de um comparador comum entre intervenções. Por exemplo, quando da disponibilidade na literatura científica de estudos avaliando o medicamento A versus o medicamento B e o medicamento B versus o medicamento C, é possível comparar o medicamento A com o C indiretamente, por meio de meta-análise em rede, utilizando o medicamento B como comparador comum entre as intervenções A e C (151).

As meta-análises em rede, as quais têm se tornado cada vez mais populares para guiar tomadas de decisão em saúde, são definidas como uma síntese estatística de todas as evidências disponíveis acerca de um determinado desfecho (154). Em comparação com as meta-análises tradicionais, as meta-análises em rede permitem a inclusão de maior número de estudos primários na análise, além da estimativa da eficácia relativa de todas as intervenções avaliadas e a classificação das mesmas em *rankings* de acordo com o desfecho avaliado (155).

Assim, por meio da síntese de evidências gerada por revisões sistemáticas seguidas por meta-análises (tradicionais ou em rede), os gestores de saúde podem tomar decisões quanto a incorporação de determinadas tecnologias em saúde com base em estudos de alto nível. Isto é particularmente relevante para aquelas doenças cujo tratamento envolve ampla gama de intervenções disponíveis, como no caso da hepatite C (156).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade, a segurança e a relação custo-efetividade dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir no tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C genótipo 1 em pacientes portadores de fibrose hepática avançada ou fibrose hepática estágio 2 há mais de três anos na classificação METAVIR.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a efetividade e a segurança do boceprevir e do telaprevir em pacientes com HCV genótipo 1 utilizando como desfechos a proporção de RVR e RVS e os eventos adversos relatados nos prontuários;
- Conduzir estudo de prevalência avaliando a distribuição genotípica do HCV e a frequência dos diferentes estágios de fibrose hepática entre os pacientes com hepatite C crônica na cidade de Curitiba;
- Realizar avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1;
- Realizar revisão sistemática com meta-análise em rede para comparar a eficácia e a segurança dos agentes antivirais de ação direta aprovados por órgãos internacionais para o tratamento da hepatite C crônica genótipo 1.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE CENTRO/INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE

O presente estudo é observacional de coorte bidirecional. Os dados foram coletados por meio de avaliação prospectiva e retrospectiva de prontuários de pacientes em uso de terapia tripla com boceprevir ou telaprevir no Estado do Paraná. Potenciais instituições públicas de atendimento a indivíduos com hepatite C crônica do Paraná foram contatadas para participar do estudo multicêntrico. A seleção dos centros participantes foi em função do número de pacientes atendidos em cada local, dado este oriundo dos relatórios de dispensação do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR). Para cada centro selecionado foi solicitada autorização para a realização da coleta de dados, que foi concedida através da emissão de uma carta permitindo a coleta. Os centros que participaram da pesquisa foram instituições públicas de atendimento a indivíduos com hepatite C crônica em diferentes cidades no Estado do Paraná: Curitiba, Londrina, Maringá e Cascavel.

O presente projeto foi desenhado conforme os estudos observacionais conduzidos na Alemanha (157), França (121), além da diretriz STROBE (158) de estudos observacionais, com o objetivo de avaliar a validade externa dos estudos pivotais internacionais. Desta forma, o presente estudo de coorte visou descrever os desfechos de uma parte representativa da população tratada com inibidores de protease, por meio de delineamento multicêntrico.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Para o estudo de coorte foram elegíveis pacientes portadores do HCV genótipo 1 em uso da terapia tripla à base de inibidores de protease (boceprevir ou telaprevir) associados à Peg-IFN/RBV.

4.2.1 Critérios de elegibilidade

- Critérios de inclusão

- a) Pacientes adultos em tratamento com esquema tríplice para o HCV genótipo 1 com inibidor de protease associado à Peg-IFN/RBV e que atendam aos critérios de inclusão para tratamento elencados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções do Ministério da Saúde (14).
- Critérios de exclusão
 - a) Pacientes com cirrose hepática descompensada ou avançada (Child-Pugh > 7);
 - b) História de descompensação hepática prévia (sangramento por varizes esofágicas, ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea);
 - c) Contraindicação às medicações utilizadas no protocolo;
 - d) Pacientes que descontinuaram o tratamento no período de *lead-in*;
 - e) Dados não disponíveis.

4.3 PROCESSO DE COLETA DE DADOS E REVISÃO DE PRONTUÁRIOS

4.3.1 Coleta de dados

A coleta de dados teve início após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR (Número do Parecer: 736.348) e pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (Número do Parecer: 1.013.514) (ANEXO 1). Todos os dados coletados para o estudo foram registrados, armazenados e recuperados por meio de uma ficha clínica em formato de planilha eletrônica desenvolvida com auxílio do software Excel 2010. O tempo de seguimento dos pacientes abrangeu todo o período de tratamento com a terapia tripla (48 semanas) seguido de seis meses após o término do mesmo, para coleta dos dados de efetividade. Finalizada a coleta, os dados foram compilados e analisados. Para o propósito do estudo, os documentos-fonte foram os prontuários dos pacientes e os relatórios de resultados de exames laboratoriais.

4.3.2 Revisão de prontuários

Os dados coletados incluíram:

- 1) Características do paciente e da doença:
 - a) Informações sociodemográficas e antropométricas (idade, sexo, escolaridade, peso, altura);
 - b) Ano do diagnóstico da doença;
 - c) HCV-RNA pré-tratamento;
 - d) Estadiamento da fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR;
 - e) Genótipo do HCV;
 - f) Presença de comorbidades (diabetes, hipertensão, depressão);
 - g) Classificação da terapia (virgens de tratamento ou com falha ao tratamento prévio);
 - h) Exames laboratoriais pré-tratamento (hemograma, níveis de transaminases hepáticas).
- 2) Informações sobre o tratamento e desfechos de efetividade e segurança:
 - a) Protocolo do tratamento (data do início e do final do tratamento, tipo de inibidor de protease utilizado, presença ou não de *lead-in*, tipo de IFN, doses dos medicamentos utilizados);
 - b) Resultados de exames laboratoriais (semanas 4, 12, 24 e 48 de tratamento);
 - c) Resposta virológica rápida (RVR) - HCV-RNA indetectável no plasma na quarta semana de tratamento (159);
 - d) Resposta virológica sustentada (RVS): HCV-RNA indetectável no plasma 12 ou 24 semanas após a última dose de tratamento planejada (12);
 - e) Eventos adversos (todo e qualquer evento relatado no portuário foi considerado);
 - f) Descontinuação do tratamento e motivo para a interrupção.

4.4 TAMANHO DA AMOSTRA

O presente estudo de coorte visou descrever os desfechos de uma parte representativa da população tratada com inibidor de protease durante o período proposto. Estudos epidemiológicos descritivos permitem avaliar taxas de desfechos em uma determinada população, sendo altamente relevantes para gerar ou confirmar hipóteses (160). Assim, durante o período de execução do estudo foram realizados todos os esforços para incluir o maior número de pacientes possível.

Antes do início no estudo foi feita a estimativa do número de pacientes a serem incluídos na análise visando nível de precisão de 5% em intervalo de confiança de 95%. Este seria alcançado com a inclusão de 323 pacientes. Segue abaixo a tabela de precisão do estudo (TABELA 1):

TABELA 1. NÍVEL DE PRECISÃO DE UM ESTUDO DESCRITIVO CONSIDERANDO O TAMANHO DE AMOSTRA EM UM INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%

Precisão (%)	N
5	323
6	224
7	165
8	126

4.5 POPULAÇÃO DE ANÁLISE

Para a análise foi considerada a população por intenção de tratar. Por definição, a população por intenção de tratar corresponde a todos os participantes de todos os grupos que receberam, pelo menos, uma dose da medicação do estudo (161). Sendo assim, foram considerados para esta avaliação todos os pacientes que iniciaram o uso de inibidores de protease, independentemente da adesão ao tratamento, isto é, que fizeram uso de ao menos uma dose da terapia tripla.

4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a descrição dos dados definidos como variáveis contínuas (quantitativas), estas foram sumarizadas por meio de média e desvio-padrão (DP),

no caso de variáveis com distribuição normal, ou como mediana, mínimo e máximo, em caso de variáveis com distribuição não normal. As variáveis categóricas (qualitativas) foram descritas por meio de tabelas de contingência, apresentando frequências absolutas e percentuais e gráficos convenientes.

O teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção Lilliefors foi empregado para verificar a distribuição das variáveis contínuas, de modo que se procedeu a execução de análises univariadas por meio do teste t-Student para comparação das médias das variáveis cuja distribuição era normal, e do teste não paramétrico de Mann-Whitney U para comparação das medianas das variáveis com distribuição não normal. As variáveis categóricas, por sua vez, foram comparadas por meio dos testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher, conforme o número de indivíduos analisados.

Para verificar a possível influência de características relacionadas ao paciente e à doença (idade, sexo, subtipo do vírus, tipo de inibidor de protease utilizado, carga viral basal, entre outros) no sucesso da terapia, foi realizada uma série de análises univariadas testando a possível variável explicativa vs. a variável desfecho dicotômica RVS. Os desfechos dicotômicos foram testados pelo teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher e os contínuos por meio do teste t-Student ou do teste de Mann-Whitney U, quando da distribuição normal e não normal das variáveis, respectivamente. Os parâmetros que apresentaram valor de p inferior a 0,20 nestas análises foram selecionados para a análise multivariada (regressão logística binária), na qual foi adotado o nível de significância estatística de 5%. Nesta análise, as variáveis que apresentaram valor de p inferior a 0,05 foram consideradas como tendo influência sobre a RVS.

Quanto à análise de segurança, os desfechos foram reportados graficamente para os eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos pacientes.

As análises estatísticas foram conduzidas no software IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, NY: IBM Corp.) e, para todas as análises, foi utilizado o nível de significância de 5% (α) bicaudal, com indicativo de diferença estatisticamente significativa quando os valores do nível descritivo (p ou p-valor) foram inferiores a 0,05.

4.7 ESTUDO DE PREVALÊNCIA

Foi avaliada a distribuição dos genótipos do HCV em pacientes com hepatite C crônica atendidos no Centro de Orientação e Aconselhamento (COA), na cidade de Curitiba. Na mesma amostra foi avaliada a frequência dos diferentes estágios de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR. A pesquisa na base de dados do centro compreendeu os pacientes que receberam atendimento no período de 2013 a 2016. Todos os pacientes com informações referentes ao genótipo do HCV e estágio de fibrose hepática tiveram seus dados registrados em planilha eletrônica para a realização do estudo transversal. Foram ainda coletados dados referentes à idade, sexo e subtipo do vírus, quando cabível. Os dados foram organizados por meio do software Excel 2010 e as análises das distribuições de frequência dos desfechos avaliados foram realizadas com auxílio do software ActionStat.

4.8 AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA

4.8.1 Desenvolvimento do modelo analítico de decisão

Um modelo de transição de Markov foi desenvolvido por meio do software TreeAge Pro (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, USA) com base em estudos de custo-efetividade publicados anteriormente (162, 163, 164). O modelo foi desenvolvido com o intuito de simular a progressão natural da hepatite C crônica em indivíduos infectados pelo HCV genótipo 1. Optou-se pelo desenvolvimento do modelo de Markov dado o caráter crônico da doença avaliada, a qual apresenta estados de saúde e transições entre estes estados bem estabelecidos e consequências econômicas em longo prazo (165, 166, 167). O desenvolvimento do modelo foi realizado de acordo com diretrizes internacionais de modelagem econômica (168, 169).

O horizonte temporal adotado, em virtude do caráter crônico da hepatite C, foi a expectativa de vida do paciente, e uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada tanto para os custos como para os desfechos, conforme recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica publicada pelo Ministério da Saúde (18). Considerou-se na

modelagem que os ciclos de transição entre estados de saúde eram anuais. A perspectiva adotada na análise foi a do sistema público de saúde do Brasil (SUS).

O modelo desenvolvido contemplou desfechos de longo prazo relacionados à hepatite C crônica e seu tratamento, tais como a expectativa de vida medida em anos de vida ganhos (AVG), a qualidade da sobrevivência medida em anos de vida ajustados por qualidade (QALY), e as respectivas razões de custo-efetividade incremental (ICER). O desfecho de efetividade de curto prazo correspondeu à taxa de RVS. Os dados basais da coorte modelada derivaram dos resultados parciais obtidos do estudo observacional (170).

4.8.2 Tratamentos

Os tratamentos avaliados no modelo incluíram terapia dupla (Peg-IFN/RBV) como comparador, terapia tripla com boceprevir, terapia tripla com telaprevir e nenhum tratamento. De acordo com as diretrizes brasileiras para o manejo da hepatite C crônica genótipo 1 (97), o boceprevir deve ser administrado por 44 semanas em terapia combinada com Peg-IFN/RBV após período de *lead-in* (uso somente de Peg-IFN/RBV) de quatro semanas. O telaprevir deve ser administrado por 12 semanas em terapia combinada com Peg-IFN/RBV, seguindo de 36 semanas de tratamento com Peg-IFN/RBV. O período de *lead-in* no esquema terapêutico com telaprevir é opcional e fica a critério médico. A terapia dupla consiste na administração de Peg-IFN/RBV por 48 semanas (14, 171).

4.8.3 Parâmetros de entrada do modelo

a) Curso natural da doença

Os parâmetros referentes ao curso natural da doença (i.e., dados das probabilidades de transição entre os estados de saúde contemplados no modelo) foram derivados de estudos internacionais. A busca dos dados de mortalidade por outras causas que não as relacionadas a hepatite C crônica foi feita nas tábuas de mortalidade emitidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (172). Os dados referentes à distribuição inicial dos estágios de fibrose

hepática na população estudada foram derivados do nosso estudo de prevalência conduzido na cidade de Curitiba.

b) Eficácia das terapias antivirais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o intuito de identificar os ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do boceprevir e do telaprevir, em regime de terapia tripla, para o tratamento da hepatite C crônica genótipo 1, em termos de RVS. As buscas foram efetuadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Cochrane Library, SCIELO e Scopus, tendo sido concluídas em setembro de 2015. Foi realizada ainda busca manual nas referências dos estudos recuperados na revisão sistemática. As estratégias de busca contemplaram descritores referentes ao tipo de estudo (“*clinical trial*”), à doença (“*hepatitis c*”) e aos medicamentos avaliados (“boceprevir”, “telaprevir”), de modo que os termos foram combinados pelos operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca completas são apresentadas no APÊNDICE 1. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados avaliando pacientes com hepatite C crônica genótipo 1, em uso de terapia tripla com boceprevir ou telaprevir, tendo como comparador outros tratamentos ativos para a hepatite C crônica e trazendo como desfecho a taxa de RVS. Foram excluídos estudos avaliando pacientes coinfetados com outros tipos de vírus (por exemplo, HIV, HBV), bem como estudos publicados em caracteres não romanos. Para o braço “nenhum tratamento”, as taxas de RVS foram consideradas como sendo iguais a zero. Para avaliar a efetividade dos tratamentos em termos de QALYs, valores de utilidade foram atribuídos para cada estado de saúde contemplado no modelo.

4.8.4 Avaliação de uso de recursos e custeio

Somente custos médicos diretos foram incluídos na análise, conforme recomendado na diretriz brasileira de avaliações econômicas (18). Os procedimentos relacionados ao manejo da doença, considerando cada estado de saúde avaliado, foram obtidos da literatura internacional e de diretrizes brasileiras (171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179). Os valores dos custos unitários destes

procedimentos, sob a perspectiva do sistema público de saúde, foram obtidos mediante consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (180), e os custos dos medicamentos foram adquiridos através de consulta ao CEMEPAR e ao Banco de Preços em Saúde (181). Uma vez que os custos obtidos foram referentes a dezembro de 2015, os valores dos medicamentos foram inflacionados segundo o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), atualizados para abril de 2017.

4.8.5 Estratégia analítica

Para cada estratégia de tratamento avaliada no modelo foram estimados desfechos clínicos e econômicos. Procedeu-se então com a análise de custo-efetividade e de custo-utilidade. A principal medida de custo-efetividade incremental adotada foi o custo por QALY ganho, seguida de custo por AVG e custo por RVS adicional. As estratégias de tratamento dominadas (isto é, estratégias de maior custo e que promovem resultados inferiores em saúde em relação a outras alternativas) foram eliminadas das análises de custo-efetividade incremental. Como o Brasil não possui limiar de disposição a pagar oficial, foi considerado o valor equivalente a três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* (R\$ 86.628,00), com base nas recomendações do projeto WHO-CHOICE (*World Health Organization - CHOosing Interventions that are Cost-Effective*) (182).

4.8.6 Análises de sensibilidade

Múltiplas análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram conduzidas com o intuito de identificar os parâmetros críticos do modelo. Os resultados foram reportados por meio de diagrama de Tornado. Os parâmetros foram variados da seguinte forma: probabilidades de transição, taxas de RVS e utilidades tiveram a variação baseada nos intervalos de confiança (95%), custos dos medicamentos foram variados para +20% e para -20%, e a taxa de desconto foi considerada como sendo de 0% e de 10% (18).

A análise de sensibilidade determinística univariada, apesar de estimar de modo significativo a confiabilidade dos resultados da avaliação econômica, pode não

prover informações suficientes na escala de incertezas de decisão. Assim, foi também realizada a análise de sensibilidade probabilística do modelo (simulação de Monte Carlo de 2ª ordem). Este tipo de análise, que considera todos os parâmetros do modelo de uma só vez, é capaz de gerar uma representação mais realística da incerteza sobre resultados do modelo (183). Aos parâmetros de custo foi atribuída a distribuição estatística Gama, enquanto aos parâmetros de probabilidade foi atribuída a distribuição Beta. Foram realizadas 10.000 iterações para o modelo. Os resultados da análise probabilística foram apresentados por meio de gráfico de Scatterplot e Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade (CEAC - *Cost Effectiveness Acceptability Curve*).

4.9 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

4.9.1 Desenho do estudo

Foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e a segurança de diferentes regimes contemplando os DAAs no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1. Optou-se por realizar meta-análise em rede ao invés da meta-análise tradicional para obter comparações entre os diferentes tipos de terapias atualmente disponíveis para esta doença.

4.9.2 Estratégia de busca e critérios para seleção dos estudos

A estratégia de busca incluiu descritores relativos ao tipo de estudo (e.g. *clinical trial*), à doença (e.g. *hepatitis C*), e aos medicamentos (e.g. *direct-acting agents*, *daclatasvir*, *simeprevir*, *telaprevir*, *boceprevir*, *ledipasvir*, *elbasvir*, *grazoprevir*, *ombitasvir*, *paritaprevir*, *ritonavir*, *dasabuvir*, *sofosbuvir*), os quais foram combinados pelos operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca completas para cada base de dados utilizada na revisão sistemática são apresentadas no APÊNDICE 2.

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA), *Cochrane Library*, Scielo e Scopus, sem uso de filtros de busca. Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados. As pesquisas foram concluídas em abril de 2016.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados avaliando regimes com DAAs em pacientes infectados pelo HCV genótipo 1, estes podendo ser virgens de tratamento ou não. Estudos sem grupo controle, sem reporte de desfechos de eficácia (RVR ou RVS), avaliando a eficácia de somente um regime de tratamento em diferentes doses, comparando o mesmo DAA utilizado com ou sem ribavirina, ou publicados em caracteres não romanos, foram excluídos da análise.

4.9.3 Seleção dos estudos e extração de dados

Dois revisores, de maneira independente, fizeram a leitura dos títulos e resumos dos estudos recuperados nas bases de dados eletrônicas e busca manual. Conforme os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados artigos para leitura na íntegra e posterior extração de dados dos estudos incluídos e avaliação do risco de viés. Após cada etapa da revisão sistemática (leitura de título/resumo, leitura na íntegra e extração dos dados) os dois revisores fizeram reunião de consenso. Discordâncias entre os revisores que dificultassem o consenso foram resolvidas pela consulta a um terceiro revisor.

A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada com auxílio de planilhas elaboradas especificamente para o estudo utilizando o software Excel 2010 (APÊNDICE 3). Foram coletadas informações referentes ao desenho do estudo, participantes, intervenções, desfechos de eficácia (taxas de RVR e RVS), de segurança (eventos adversos) e de tolerabilidade (taxas de descontinuação do estudo).

Doses fixas de cada DAA foram consideradas na extração dos dados, conforme reportado nos ensaios clínicos incluídos. A terapia dupla com Peg-IFN/RBV foi definida como tratamento de referência para as análises, uma vez que esse tratamento foi utilizado como padrão por muitos anos antes da existência dos DAAs.

4.9.4 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da escala de Jadad, a qual considera aspectos como randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusão. O escore final da escala pode variar de 0 a 5 pontos (184).

Foi também avaliado o risco de viés dos estudos incluídos por meio de ferramenta específica desenvolvida pela Colaboração Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*). Nesta ferramenta a avaliação do risco de viés é feita de maneira subjetiva sob a perspectiva de seis domínios: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses. Para cada domínio o estudo é classificado como risco de viés baixo, alto ou incerto (185, 186).

4.9.5 Análises estatísticas

As redes foram elaboradas e as meta-análises foram conduzidas com auxílio do software ADDIS 1.16.5 (*Aggregate Data Drug Information System*, <http://drugis.org/addis>), por meio do qual é possível fazer comparações diretas e indiretas entre intervenções. Para comparações indiretas foram aplicados modelos de consistência e inconsistência fundamentados na estatística Bayesiana. Este tipo de análise tem vantagens sobre o método frequentista e permite determinar a probabilidade de cada tratamento avaliado na produção de determinado desfecho, gerando um *ranking* de probabilidades. Os resultados de consistência foram expressos como *odds ratios* com um intervalo de credibilidade de 95% (CrI) para todos os tratamentos entre si (187, 188, 189). Todas as comparações indiretas foram consideradas para estimar o efeito de todos os tratamentos avaliados, com base em todos os estudos incluídos.

Com o intuito de avaliar a segurança dos DAAs no tratamento da hepatite C crônica foi realizada análise de risco-benefício, também por meio do software ADDIS 1.16.5. Para tanto, foi empregada análise multicritério estocástica de aceitabilidade (SMAA – *Stochastic Multicriteria Acceptability Analysis*) como extensão da análise de decisão multicritérios (MCDA - *Multiple Criteria Decision Analysis*). A análise incluiu

os eventos adversos mais comuns relatados pelos ensaios clínicos (e.g. anemia, neutropenia, rash cutâneo e prurido). O modelo foi construído sem ordem previamente estabelecida de relevância dos resultados.

Em relação às análises de sensibilidade, diferentes regimes de tratamento foram testados formando diversas redes. A inconsistência dos modelos elaborados foi verificada para fornecer as melhores redes para as análises propostas. A robustez das redes foi verificada por análise de *node-splitting*, que avalia se as evidências direta e indireta sobre um nó específico (*split node*) foram concordantes. Se o valor de p comparando as análises direta e indireta for inferior a 0,05, é provável que haja alguma inconsistência na meta-análise, indicando ausência de robustez da rede. Contudo, valores de p maiores que 0,05 fornecem evidências de que a rede é robusta (190). Com a finalidade de refletir adequadamente os braços de tratamento avaliados nos estudos incluídos e evitar a ocorrência de vieses, a geometria da rede em estudo seguiu o nível de complexidade dos relatos dos estudos primários incluídos na presente meta-análise.

5 RESULTADOS

5.1 CENTROS PARTICIPANTES

Foram contatadas cinco instituições públicas de atendimento a pacientes com hepatite C crônica no Estado do Paraná. Foram selecionados centros das cidades de Londrina, Maringá, Cascavel e Curitiba, uma vez que eram os que apresentavam o maior número de pacientes em uso de terapia tripla com inibidores de protease de primeira geração no Estado do Paraná (considerando o setor público de saúde – SUS). Destarte, no estudo observacional de coorte foram incluídos cinco centros participantes, sendo um na cidade de Londrina (Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema – CISMEPAR), um em Maringá (Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais da Secretaria Municipal de Saúde de Maringá), um na cidade de Cascavel (Centro Especializado de Doenças Infecto-parasitárias – CEDIP), e dois na cidade de Curitiba (Hospital de Clínicas da UFPR – Ambulatório de Gastrenterologia e Hepatologia, e Centro de Orientação e Aconselhamento – COA).

As coletas de dados tiveram início em setembro de 2014 e foram concluídas em setembro de 2016. Todos os centros participantes emitiram carta de autorização para a realização do estudo e consulta aos prontuários, e as coletas de dados foram efetuadas mediante a supervisão do profissional responsável pelo respectivo setor em cada instituição.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

O total de 127 pacientes cronicamente infectados pelo HCV genótipo 1 cumpriram os critérios de inclusão para participação no estudo de coorte e tiveram os prontuários revisados e os dados coletados. Do total de pacientes incluídos, 20 iniciaram a terapia tripla com boceprevir e 107 com telaprevir, e aproximadamente 45% dos indivíduos realizaram o tratamento na cidade de Curitiba.

Em relação ao grupo tratado com boceprevir, um paciente teve o tratamento descontinuado durante o período de *lead-in* e foi, por conseguinte, excluído da análise. Referente ao grupo tratado com telaprevir, cinco pacientes foram excluídos do estudo uma vez que apresentaram falta de adesão à terapia e abandonaram o

tratamento durante as primeiras quatro semanas do mesmo, apresentando um grande volume de dados ausentes nos prontuários. Consequentemente, 121 pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratar (19 no grupo tratado com boceprevir e 102 no grupo que utilizou telaprevir).

Em relação aos dados basais dos pacientes incluídos, a média da idade foi de 51 anos (DP=9,5), 63,6% dos participantes pertenciam ao sexo masculino, 43,8% apresentavam infecção pelo HCV subtipo 1a e 36,4% pelo subtipo 1b, 51,2% haviam recebido tratamento prévio com terapia dupla, 33,1% apresentavam cirrose hepática e 61,2% possuíam carga viral basal elevada (≥ 800.000 UI/mL) (191). As características basais dos pacientes distribuídos entre os grupos boceprevir e telaprevir foram semelhantes, com exceção do subtipo do HCV, uso de tratamento prévio, estágios de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR e níveis de alanina aminotransferase (ALT), para os quais foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre os grupos. Os dados basais dos participantes do estudo são apresentados na TABELA 2.

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

	BOC (N=19)	TVR (N=102)	p valor	TOTAL (N=121)
Idade (anos); média	53,3 (8,5)	50,6 (9,7)	0,263	51,0 (9,5)
Sexo (masculino); N (%)	15 (78,9)	62 (60,8)	0,194	77 (63,6)
Subtipo do HCV; N (%)			0,005*	
1a	2 (10,5)	51 (50,0)		53 (43,8)
1b	12 (63,2)	32 (31,4)		44 (36,4)
1	5 (26,3)	19 (18,6)		24 (19,8)
Tratamento prévio; N (%)			0,046*	
Virgem de tratamento	7 (36,8)	51 (50,0)		58 (47,9)
Uso de tratamento prévio	11 (57,9)	51 (50,0)		62 (51,2)
NR	1 (5,3)	0		1 (0,9)
Tipo de Peg-IFN (prescrito para a TT); N (%)			0,554	
Alfa-2a	12 (63,2)	75 (73,5)		87 (71,9)
Alfa-2b	7 (36,8)	26 (25,5)		33 (27,3)
NR	0 (0,0)	1 (1,0)		1 (0,8)
METAVIR; N (%)			0,005*	
F1	3 (15,8)	1 (1,0)		4 (3,3)
F2	3 (15,8)	8 (7,8)		11 (9,1)
F3	8 (42,1)	56 (54,9)		64 (52,9)
F4	4 (21,0)	36 (35,3)		40 (33,1)
NR	1 (5,3)	1 (1,0)		2 (1,6)
Carga viral				
≥ 800.000 UI/mL; N (%)	10 (52,6)	64 (62,7)	0,555	74 (61,2)
Log₁₀ UI/mL; mediana	6,1 (2,3-6,7)	6,1 (3,7-7,0)	0,798	6,1 (2,3-7,0)
Hemoglobina (g/dL); mediana	16,0 (11,0-17,8)	15,1 (9,2-18,2)	0,434	15,1 (9,2-18,2)
Neutrófilos (/mm³); mediana	2.944 (1.500-7.455)	3.058 (1.239-6.420)	0,774	3.048 (1.239-7.455)
Plaquetas (x10⁴/mm³); mediana	16,9 (7,7-44,8)	16,1 (5,4-34,5)	0,872	16,1 (5,4-44,8)
ALT (UI/L); mediana	71,3 (25,0-279,0)	88,8 (17,3-325,0)	0,048*	81,0 (17,3-325,0)
AST (UI/L); mediana	51,0 (23,0-208,0)	60,0 (16,1-242,0)	0,142	57,0 (16,1-242,0)

BOC, boceprevir; TVR, telaprevir; Peg-IFN, interferon peguilado; HCV, vírus da hepatite C; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; TT, terapia tripla; DP, desvio padrão; NR, não reportado.

*Diferença estatisticamente significativa.

5.3 EFETIVIDADE DA TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR E TELAPREVIR

Dos 121 pacientes incluídos no estudo, 91 (75,2%) atingiram a RVR, sendo cinco no grupo boceprevir e 86 no grupo telaprevir ($p < 0,001$). Dos 67 pacientes que completaram as 48 semanas de tratamento, 53 indivíduos (79,1%) atingiram a RVR, sendo dois pertencentes ao grupo tratado com boceprevir e 51 ao grupo tratado com telaprevir ($p < 0,001$).

No que concerne às taxas de RVS, 72 (59,5%) pacientes atingiram a resposta sustentada, sendo nove no grupo boceprevir e 63 no grupo telaprevir ($p = 0,424$). Dos 67 pacientes que concluíram o curso total de tratamento, 54 (80,6%) atingiram a

RVS, sendo seis pertencentes ao grupo tratado com boceprevir e 48 ao grupo que recebeu telaprevir ($p=0,670$). Na análise dos pacientes que atingiram a RVS com RVR prévia não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo que fez uso de boceprevir e o grupo que utilizou telaprevir. Os resultados referentes à efetividade dos tratamentos com os dois inibidores de protease são apresentados na TABELA 3.

TABELA 3. EFETIVIDADE DA TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR E TELAPREVIR NOS PACIENTES INCLUÍDOS NA ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR

	RVR N (%)	RVS N (%)	RVS com RVR prévio N (%)
BOC (N=19)	5 (26,3)	9 (47,4)	2/5 (40,0)
TVR (N=102)	86 (84,3)	63 (61,8)	56/86 (65,1)
p valor	<0,001*	0,424	0,256
TOTAL (N=121)	91 (75,2)	72 (59,5)	58/91 (63,7)

BOC, boceprevir; TVR, telaprevir; RVR, resposta virológica rápida; RVS, resposta virológica sustentada.

*Diferença estatisticamente significativa.

Com relação aos pacientes que tiveram o tratamento suspenso ao longo das 48 semanas (11 no grupo que utilizou boceprevir e 43 no grupo tratado com telaprevir), a RVS foi atingida por três (27,3%) e por 15 (34,9%) indivíduos com a terapia tripla à base de boceprevir e à base de telaprevir, respectivamente.

As variáveis incluídas na regressão logística foram presença de cirrose, carga viral basal (baixa/elevada), tipo de Peg-IFN utilizado e presença de RVR, as quais apresentaram valor de p inferior a 0,20 nas análises univariadas. Destarte, os demais parâmetros analisados de forma univariada (inibidor de protease, sexo, subtipo do HCV, tratamento prévio, idade, hemoglobina basal, contagem de neutrófilos basal, contagem de plaquetas basal, ALT basal e AST basal) não foram contemplados na análise multivariada.

Os resultados da regressão logística indicaram que, para a coorte de pacientes examinada, somente a variável RVR teve influência sobre a RVS ($p=0,027$). Os resultados desta análise são exibidos na TABELA 4.

TABELA 4. REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA PARA IDENTIFICAR A INFLUÊNCIA DE CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS AO PACIENTE E À DOENÇA SOBRE A RVS

Variável	Sig	Odds ratio	95% CI for EXP (B)	
			Inferior	Superior
Cirrose	0,554	1,171	0,694	1,977
Carga viral basal (baixa/elevada)	0,639	0,905	0,597	1,373
Tipo de Peg-IFN	0,629	1,119	0,710	1,765
RVR	0,027*	2,843	1,127	7,174

Peg-IFN, interferon peguilado; RVR, resposta virológica rápida.

*Diferença estatisticamente significativa.

5.4 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR E TELAPREVIR

A incidência dos eventos adversos reportados nos prontuários médicos referente àqueles apresentados por mais de 10% dos pacientes durante as 48 semanas de tratamento é apresentada na FIGURA 5 (terapia à base de boceprevir) e na FIGURA 6 (terapia à base de telaprevir).

No que concerne ao tratamento com boceprevir, 81 eventos adversos diferentes foram reportados pelos 19 pacientes incluídos na análise de segurança. O evento adverso mais frequente foi náusea (relatado por 14 pacientes), seguido de prurido (13 pacientes), alopecia, astenia, tosse, fadiga, gosto metálico (cada um reportado por 12 pacientes), diarreia e irritabilidade (cada um relatado por 10 pacientes).

No grupo tratado com telaprevir, um total de 136 eventos adversos diferentes foi reportado pelos 101 pacientes incluídos na análise de segurança (um dos 102 pacientes que receberam telaprevir não possuía registros de eventos adversos no prontuário). O evento adverso mais frequente neste grupo foi prurido (reportado por 81 pacientes), seguido de fadiga (69 pacientes), náusea (55 pacientes), desordens cutâneas (54 pacientes), astenia (53 pacientes), mialgia (51 pacientes), insônia (49 pacientes), irritabilidade (47 pacientes), alopecia (46 pacientes) e tosse (44 pacientes). Considerando o total de pacientes incluídos na análise de segurança (120 indivíduos), foram reportados 148 eventos adversos diferentes. A lista com todos os eventos adversos relatados e as suas respectivas frequências em cada grupo é apresentada na TABELA 5.

Em relação à tolerabilidade dos inibidores de protease avaliados, durante as 48 semanas de tratamento 11 pacientes (57,9%) suspenderam a terapia tripla no grupo boceprevir (cinco devido a ocorrência de eventos adversos graves, quatro em virtude de falta de efetividade, um apresentou complicações hepáticas e um necessitou interromper o tratamento da hepatite C crônica para iniciar o tratamento de tuberculose). No grupo que utilizou telaprevir, 43 pacientes (42,2%) tiveram o tratamento suspenso (26 em virtude da ocorrência de eventos adversos graves, 10 por motivo de falta de efetividade, um teve descompensação hepática e seis tiveram baixa adesão e abandonaram o tratamento).

FIGURA 5. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR MAIS DE 10% DOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR

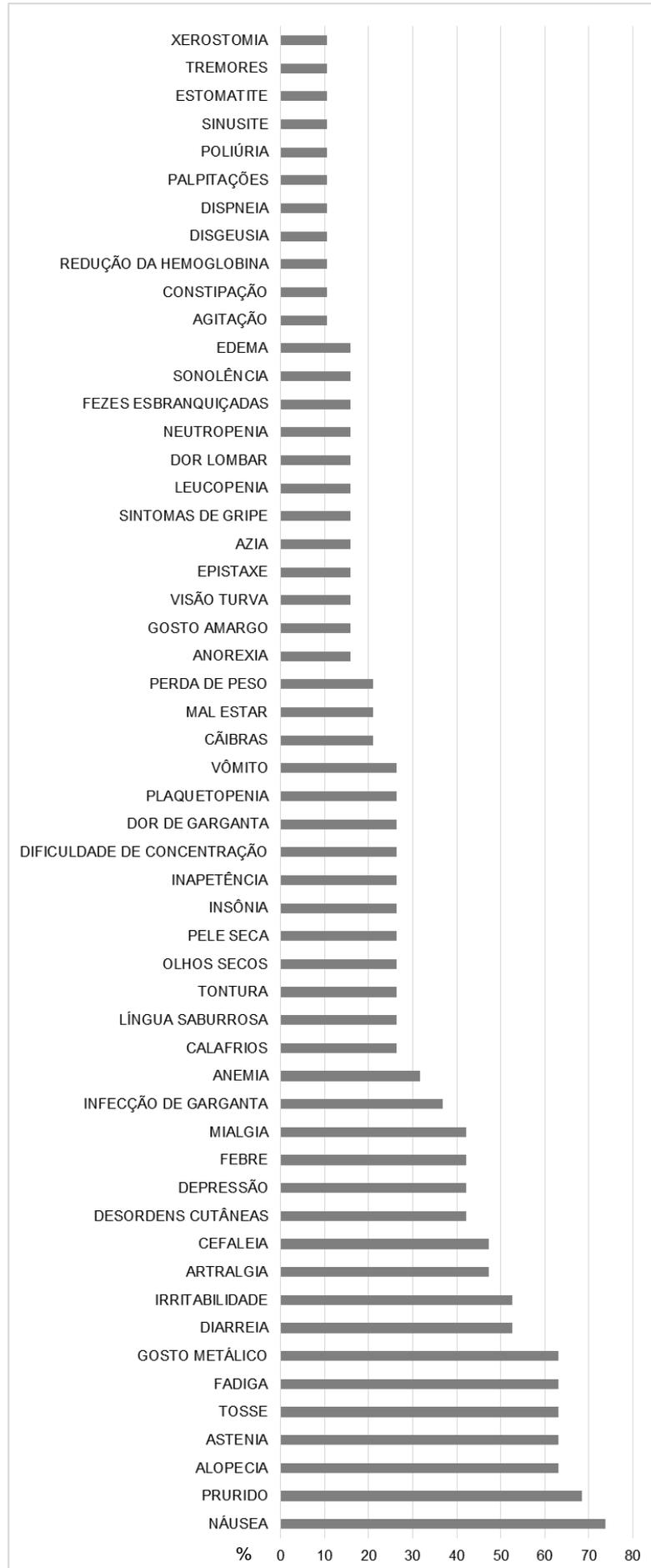


FIGURA 6. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR MAIS DE 10% DOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE TERAPIA TRIPLA COM TELAPREVIR

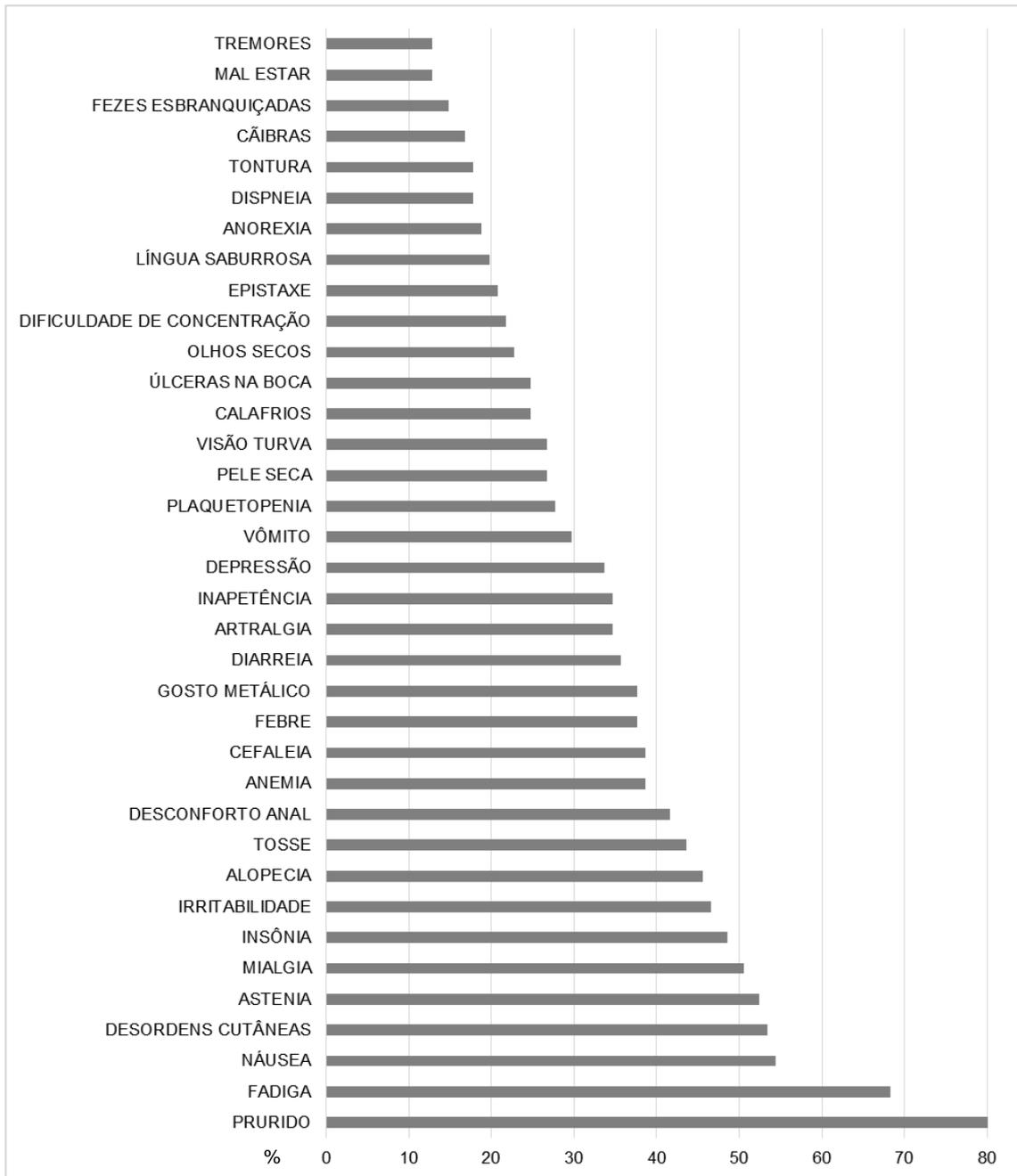


TABELA 5. TODOS OS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS PELOS PACIENTES EM USO DE TERAPIA TRIPLA COM BOCEPREVIR OU TELAPREVIR

continua

EVENTO ADVERSO	BOCEPREVIR (N=19)	TELAPREVIR (N=101)
TRATO GASTRINTESTINAL E METABOLISMO	%	%
ANOREXIA	15,8	18,8
AUMENTO DO APETITE	5,3	1,0
AZIA	26,3	5,9
CONSTIPAÇÃO	15,8	5,0
DESCONFORTO ANAL	5,3	41,6
DESCONFORTO GÁSTRICO	10,5	3,0
DIARREIA	52,6	35,6
DISQUEZIA	10,5	5,0
DISTENSÃO ABDOMINAL	15,8	4,0
DOR ABDOMINAL	15,8	7,9
ESTOMATITE	5,3	3,0
FEZES ESBRANQUIÇADAS	15,8	14,9
FISSURA ANAL	0,0	3,0
GANHO DE PESO	5,3	2,0
HEMATOQUEZIA	21,1	6,9
HEMORROIDAS	5,3	2,0
HIPOGLICEMIA	0,0	1,0
HIPOTIREOIDISMO	0,0	1,0
INAPETÊNCIA	26,3	34,7
NÁUSEA	73,7	54,5
ODINOFAGIA	0,0	3,0
PERDA DE PESO	0,0	6,9
REFLUXO GASTROESOFÁGICO	0,0	2,0
SANGRAMENTO ANAL	5,3	4,0
SANGRAMENTO NAS GENGIVAS	5,3	0,0
ÚLCERAS NA BOCA	0,0	24,8
VÔMITO	26,3	29,7
XEROSTOMIA	0,0	4,0
SANGUE E ÓRGÃOS HEMATOPOIÉTICOS		
ANEMIA	47,4	38,6
HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL	5,3	0,0
LEUCOPENIA	15,8	5,9
NEUTROPENIA	15,8	9,9
PETÉQUIAS EM MEMBROS INFERIORES	0,0	1,0
PLAQUETOPENIA	26,3	27,7
PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA	0,0	1,0
REDUÇÃO DA HEMOGLOBINA	10,5	5,9
TROMBOSE	0,0	1,0
SISTEMA CARDIOVASCULAR		
PALPITAÇÕES	10,5	0,0

continuação

TAQUICARDIA	0,0	3,0
SISTEMA GENITO-URINÁRIO E HORMÔNIOS SEXUAIS		
ARDÊNCIA NA BOLSA ESCROTAL	36,8	1,0
ARDÊNCIA VAGINAL	10,5	2,0
COLECISTITE	0,0	1,0
CÓLICA RENAL	0,0	1,0
DISÚRIA	5,3	5,0
HIPEREMIA NA REGIÃO ESCROTAL	0,0	1,0
INCONTINÊNCIA URINÁRIA	0,0	1,0
INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO	0,0	3,0
METRRORRAGIA	0,0	1,0
ODOR FÉTIDO NA URINA	0,0	1,0
PERDA DA LIBIDO	0,0	1,0
POLIÚRIA	0,0	2,0
SANGRAMENTO DA BOLSA ESCROTAL	0,0	1,0
URINA ESCURA	5,3	0,0
SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO		
ARTRALGIA	47,4	34,7
CÃIBRAS	21,1	16,8
DOR NA COLUNA CERVICAL	0,0	1,0
DOR LOMBAR	0,0	5,0
DOR NAS PERNAS	5,3	2,0
DOR ÓSSEA	0,0	1,0
DOR SUPRAPÚBICA	0,0	1,0
DOR TORÁCICA	10,5	4,0
MIALGIA	42,1	50,5
SENSAÇÃO DE QUEIMAÇÃO NOS MEMBROS INFERIORES	5,3	0,0
TREMORES	10,5	12,9
SISTEMA NERVOSO		
AGITAÇÃO	10,5	0,0
ANSIEDADE	15,8	5,0
ASTENIA	63,2	52,5
ATAQUE DO PÂNICO	5,3	1,0
CEFALEIA	31,6	38,6
CONFUSÃO MENTAL	0,0	1,0
CONVULSÃO	0,0	1,0
DEPRESSÃO	42,1	33,7
DESORDEM PSIQUIÁTRICA	0,0	1,0
DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO	26,3	21,8
ENCEFALOPATIA	0,0	1,0
ENXAQUECA	0,0	1,0
INSÔNIA	26,3	48,5

continuação

IRRITABILIDADE	52,6	46,5
LIPOTÍMIA	0,0	2,0
NEURALGIA	0,0	1,0
PERDA DE MEMÓRIA	0,0	1,0
PESADELOS	0,0	1,0
PRÉ-SÍNCOPE	0,0	1,0
SÍNDROME DA PERNA INQUIETA	5,3	0,0
SONOLÊNCIA	5,3	4,0
TONTURA	10,5	17,8
APARELHO RESPIRATÓRIO		
ASMA	5,3	1,0
BRONCOESPASMO	0,0	1,0
CHIADO	0,0	1,0
CONGESTÃO NASAL	0,0	1,0
CORIZA	5,3	3,0
DISPNEIA	26,3	17,8
EPISTAXE	15,8	20,8
PNEUMONIA	5,3	0,0
RINITE	0,0	1,0
RINORREIA PURULENTA	5,3	0,0
SINUSITE	5,3	4,0
TOSSE	63,2	43,6
TRAQUEOBRONquite	0,0	1,0
ÓRGÃOS DOS SENTIDOS		
ARDÊNCIA NA LÍNGUA	5,3	1,0
ARDÊNCIA OCULAR	5,3	1,0
DISGEUSIA	10,5	2,0
DOR OCULAR	0,0	1,0
EDEMA OCULAR	10,5	4,0
ESCLERA ICTÉRICA	0,0	1,0
GOSTO AMARGO	15,8	0,0
GOSTO METÁLICO	42,1	37,6
HIPOACUSIA	0,0	1,0
LÍNGUA SABURROSA	26,3	19,8
OLHOS SECOS	26,3	22,8
OTALGIA	0,0	2,0
VISÃO TURVA	15,8	26,7
ZUMBIDO	0,0	1,0
OUTROS		
ALOPECIA	63,2	45,5
ASCITE	5,3	1,0
CALAFRIOS	26,3	24,8
CELULITE	0,0	1,0
DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA	5,3	0,0

conclusão

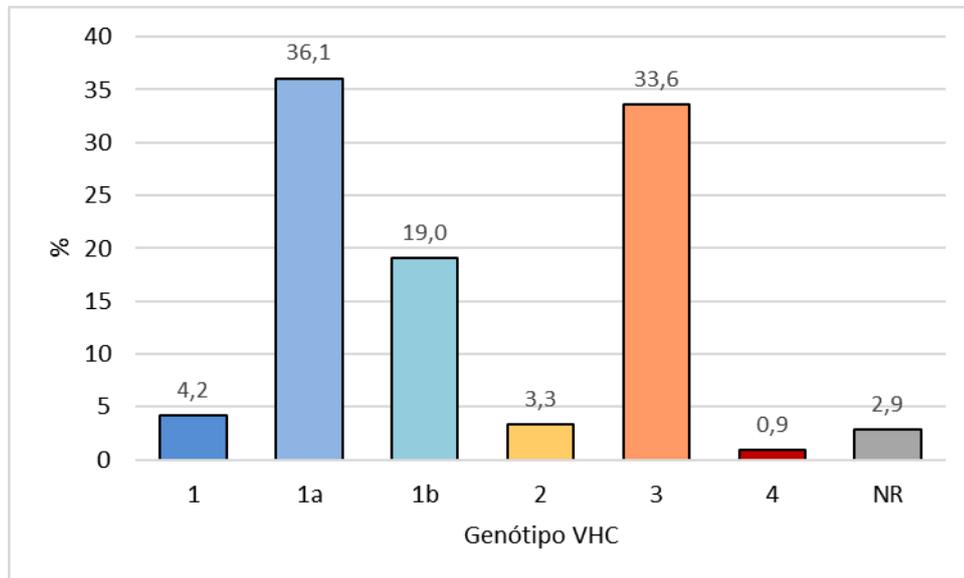
DESORDENS CUTÂNEAS	42,1	53,5
DOR DE GARGANTA	15,8	5,9
EDEMA	0,0	7,9
ERITEMA	0,0	5,0
FADIGA	63,2	68,3
FEBRE	63,2	37,6
HERPES ORAL	0,0	1,0
HIPEREMIA NOS MEMBROS SUPERIORES	0,0	1,0
HIPEREMIA OCULAR	0,0	1,0
HIPEREMIA ORAL	0,0	3,0
ICTERÍCIA	5,3	2,0
INFECÇÃO DE GARGANTA	0,0	1,0
INFECÇÃO POR ESTAFILOCOCOS	0,0	1,0
INFLAMAÇÃO OCULAR	0,0	1,0
MAL ESTAR	21,1	12,9
MUCOSITE	0,0	1,0
PALIDEZ	0,0	3,0
PARESTESIA	0,0	3,0
PELE SECA	26,3	26,7
POLIDIPSIA	0,0	1,0
PRURIDO	68,4	80,2
PRURIDO OCULAR	0,0	1,0
PSORÍASE	0,0	1,0
QUEILITE ANGULAR	5,3	0,0
RASH	5,3	8,9
REAÇÃO ALÉRGICA	0,0	8,9
SEPSE POR ESTAFILOCOCOS	0,0	1,0
SINTOMAS DE GRIPE	0,0	5,0
SUDORESE	0,0	2,0
TERÇOL	0,0	1,0

5.5 ESTUDO DE PREVALÊNCIA

Quatrocentos e cinquenta e dois pacientes com hepatite C crônica atendidos no COA entre 2013 e 2016 foram incluídos no estudo de prevalência. A média de idade dos indivíduos foi de 53,8 anos (DP=10,7) e 57,0% eram do sexo masculino. Em relação aos genótipos do HCV, 59,3% dos pacientes estavam infectados pelo genótipo 1 (36,1% com o subtipo 1a e 19,0% com o subtipo 1b), 3,3% apresentavam

infecção pelo genótipo 2, 33,6% pelo genótipo 3 e 0,9% pelo genótipo 4. Um total de 2,9% dos pacientes não possuía dados referentes ao genótipo do vírus (FIGURA 7).

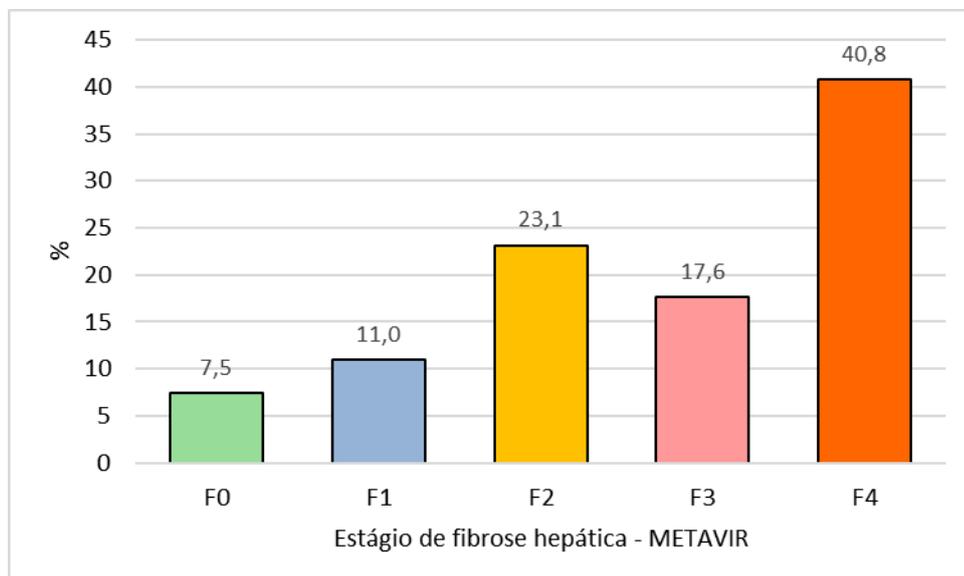
FIGURA 7. DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO VÍRUS DA HEPATITE C



HCV, vírus da hepatite C; NR, não relatado.

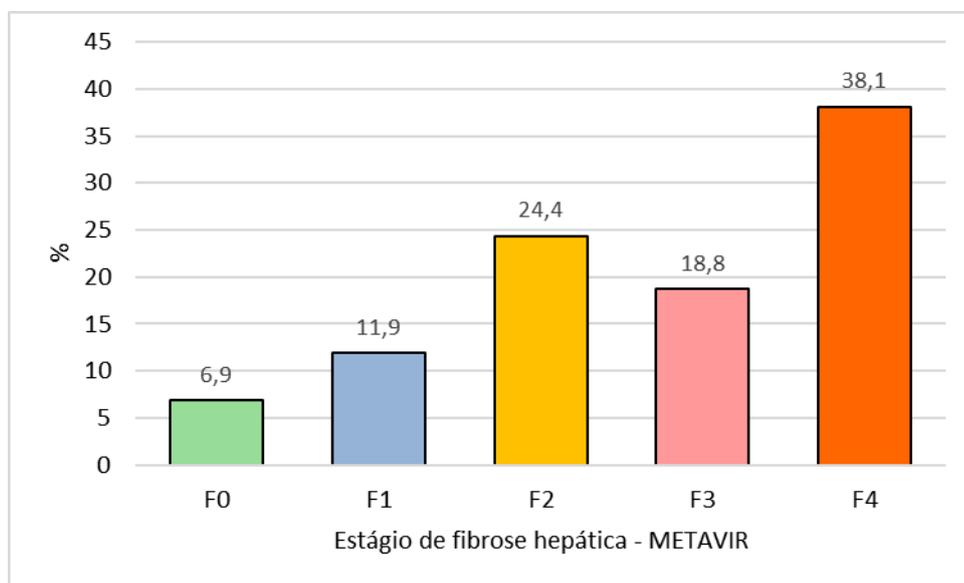
Dos 255 pacientes que apresentaram dados de fibrose hepática segundo o critério METAVIR, 7,5% foram classificados como estágio F0, 11,0% como F1, 23,1% como F2, 17,6% como F3 e 40,8% apresentaram cirrose hepática (FIGURA 8).

FIGURA 8. DISTRIBUIÇÃO DOS ESTÁGIOS DE FIBROSE HEPÁTICA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA



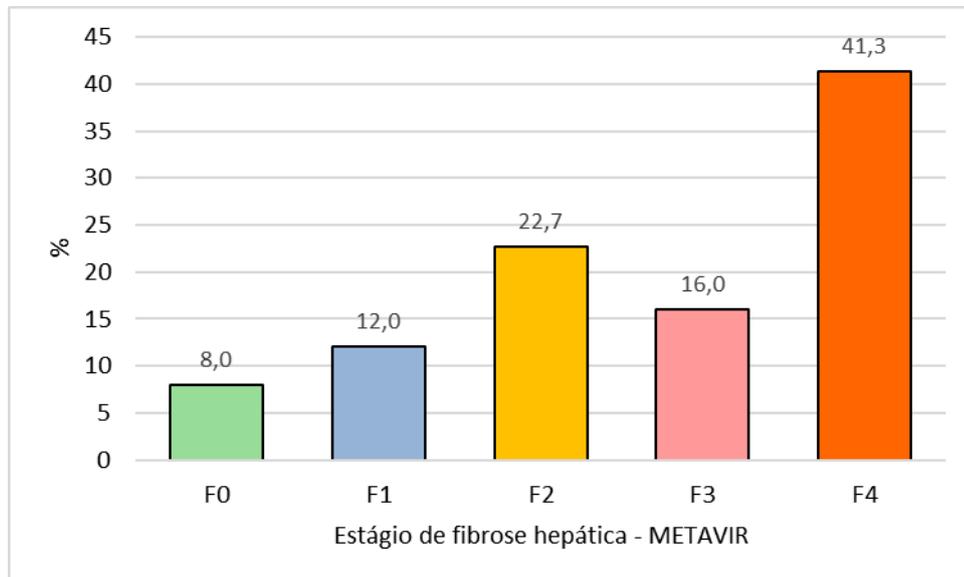
Considerando os genótipos mais prevalentes na amostra analisada (genótipos 1 e 3), a média de idade dos pacientes acometidos pelo HCV genótipo 1 foi de 53,0 anos (DP=11,1), sendo 55,0% da amostra pertencente ao sexo masculino. Quanto aos estágios de fibrose hepática, os pacientes portadores do genótipo 1 foram classificados como: 6,9% F0; 11,9% F1; 24,4% F2; 18,8% F3; e 38,1% F4 (FIGURA 9).

FIGURA 9. DISTRIBUIÇÃO DOS ESTÁGIOS DE FIBROSE HEPÁTICA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ACOMETIDOS PELO GENÓTIPO 1 DO HCV



No que concerne aos indivíduos acometidos pelo HCV genótipo 3, a média de idade foi de 56,4 anos (DP=9,4) e 51,0% dos pacientes pertencia ao sexo masculino. Em relação aos estágios de fibrose hepática, os indivíduos foram classificados da seguinte forma: 8,0% F0; 12,0% F1; 22,7% F2; 16,0% F3; e 41,3% F4 (FIGURA 10).

FIGURA 10. DISTRIBUIÇÃO DOS ESTÁGIOS DE FIBROSE HEPÁTICA DE PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ACOMETIDOS PELO GENÓTIPO 3 DO HCV



5.6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DAS TERAPIAS À BASE DE BOCEPREVIR E TELAPREVIR

5.6.1 Estrutura do modelo

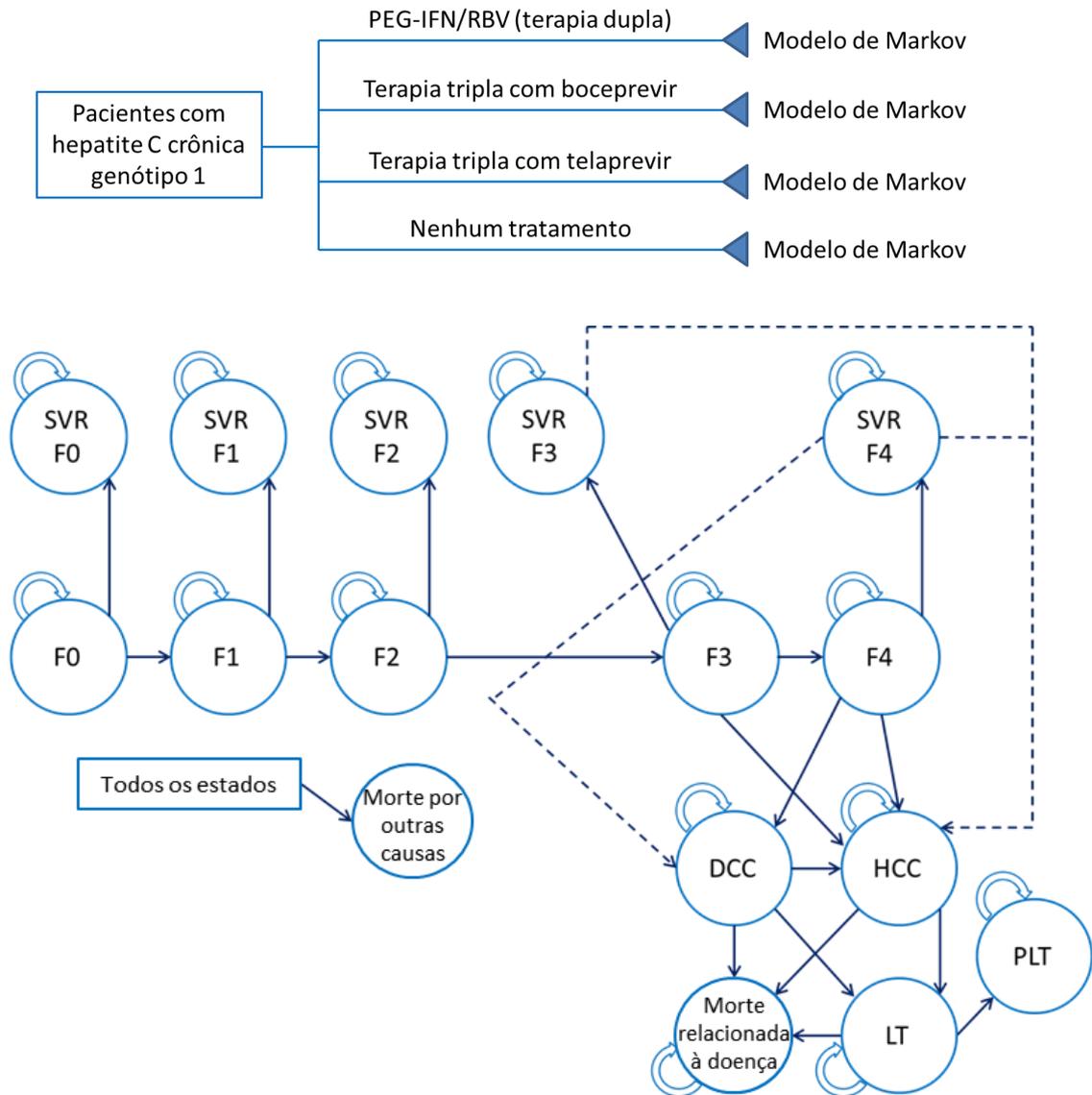
O modelo de Markov desenvolvido contemplou quatro estratégias de tratamento: terapia dupla (Peg-IFN/RBV), terapia tripla com boceprevir, terapia tripla com telaprevir e nenhum tratamento. Foram incluídos no modelo os seguintes estados de saúde: estágios de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR (F0 a F4); RVS estratificada pelo estadió de fibrose hepática (RVS F0 a F4); cirrose descompensada (CD), hepatocarcinoma (HCC), transplante de fígado – primeiro ano (TF); pós-transplante de fígado – anos subsequentes (PTF); e morte.

Na coorte hipotética, os pacientes podiam apresentar como estados de saúde iniciais fibrose hepática estágio F0, F1, F2, F3 ou F4 e, se tratados, podiam ou não atingir a RVS. Os indivíduos que não atingiam a RVS podiam progredir para o próximo estágio de fibrose hepática (F0 para F1, F1 para F2, F2 para F3 e F3 para F4), seguindo o curso natural da doença. Pacientes iniciando em F3 podiam, ainda, progredir para HCC, e pacientes iniciando em F4 podiam progredir para HCC ou CD. A possibilidade de progressão de pacientes F3 que atingiram RVS (RVS F3) para

HCC também foi considerada, bem como de pacientes F4 que atingiram RVS (RVS F4) para HCC ou CD. Pacientes no estado CD podiam evoluir para HCC, e pacientes nos estados CD e HCC podiam progredir para TF ou morrer em virtude de complicações hepáticas. Pacientes no estado TF podiam progredir para PTF ou morrer em consequência da doença hepática.

As seguintes premissas foram consideradas na análise: após o término do tratamento, pacientes que iniciaram nos estados de F0 a F2 e atingiram a RVS permaneceram no respectivo estágio de fibrose até irem a óbito por outras causas, não mais experimentando a progressão da doença. Pacientes que atingiram RVS do estágio de fibrose F3 poderiam ainda progredir para HCC, e aqueles que atingiram RVS do estágio F4 poderiam progredir para HCC e CD. A progressão da doença seguindo seu curso natural foi considerada para aqueles pacientes que não atingiram RVS. A mortalidade relacionada à doença hepática foi aplicada para os estados CD, HCC, TF, e PTF. A representação esquemática do modelo em forma de diagrama de bolha é exibida na FIGURA 11.

FIGURA 11. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV



Árvore de decisão com as diferentes estratégias de tratamento e representação em forma de diagrama de bolha do modelo de Markov. Os diferentes estados de saúde da hepatite C crônica são representados por círculos. As possíveis transições entre os estados de saúde, que podem ocorrer a cada ano, são representadas por setas. As setas pontilhadas indicam as transições que podem ocorrer com menor probabilidade. A morte pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde no modelo. CD, cirrose descompensada; F0-F4, estágios de fibrose de acordo com o critério METAVIR; HCC, carcinoma hepatocelular; TF, transplante de fígado (primeiro ano); PTF, pós-transplante de fígado (anos subsequentes); RVS, resposta virológica sustentada.

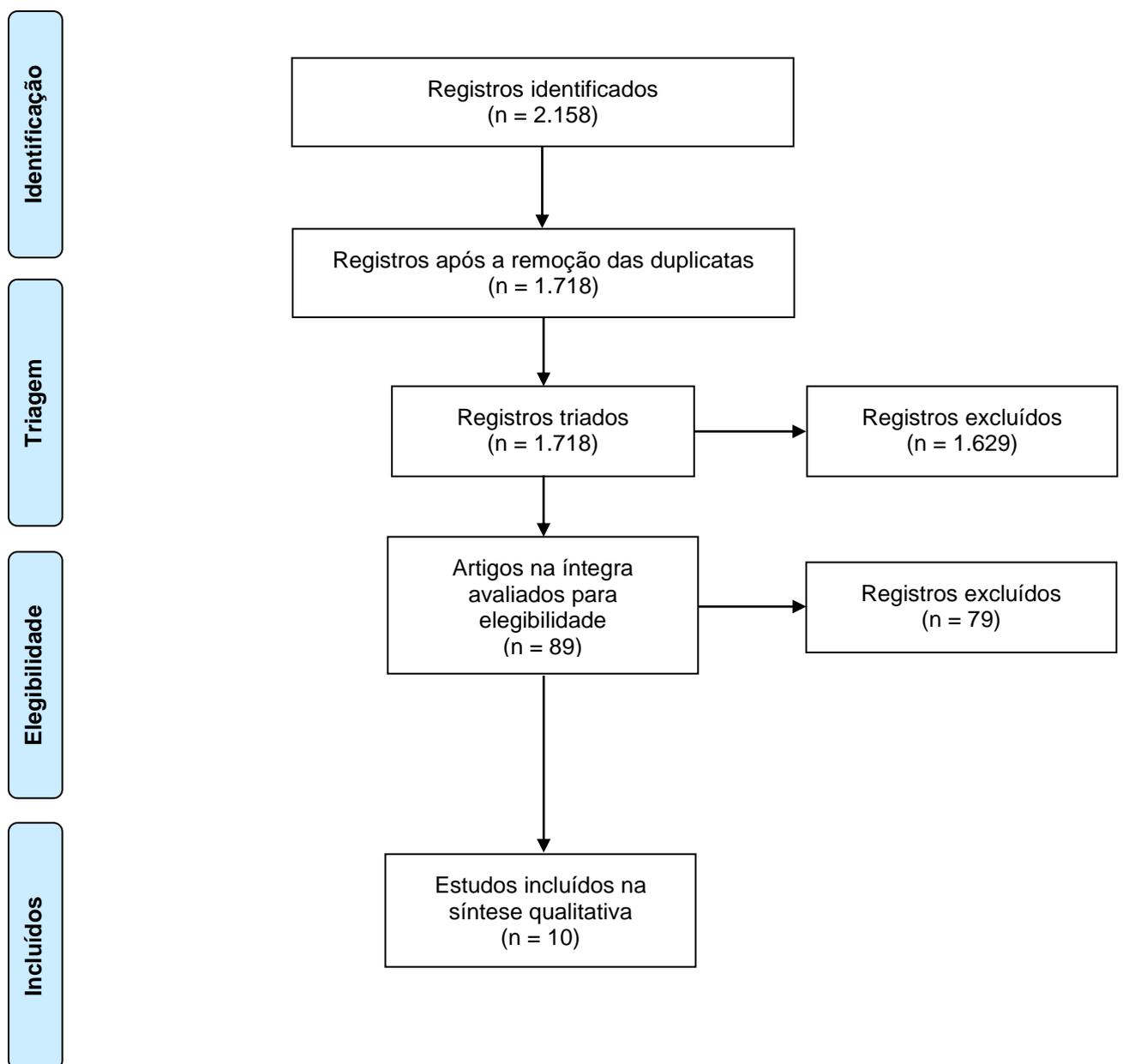
5.6.2 Parâmetros de entrada do modelo

A distribuição inicial dos estágios de fibrose hepática foi baseada nos resultados obtidos no estudo de prevalência (F0 = 7%, F1 = 12%, F2 = 24%, F3 = 19% e F4 = 38%). Dada a escassez de dados referentes à progressão da hepatite C crônica na população brasileira, os dados relativos às probabilidades de transição entre os estados de saúde foram extraídos da literatura internacional (192, 193, 194, 98, 195, 196, 162, 197, 198, 164). Dados de mortalidade em virtude de outras causas que não as relacionadas a hepatite C crônica foram coletados das tábuas de mortalidade disponibilizadas pelo IBGE, as quais fornecem as taxas de mortalidade por idade e por sexo da população brasileira (172).

Em relação à busca por parâmetros referentes a eficácia das terapias avaliadas, 2.158 referências foram recuperadas por meio de revisão sistemática (FIGURA 12). Após a remoção das duplicatas (N=440), 1.718 estudos foram triados por meio da leitura dos títulos e resumos, dos quais 1.629 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão. Desta forma, o total de 89 ensaios clínicos randomizados foram selecionados para a leitura na íntegra. Destes, 10 estudos tiveram os dados extraídos, dos quais quatro (um avaliando a terapia tripla com telaprevir (117) e três com boceprevir (115, 116, 199)) reportaram taxas de RVS de acordo com o estágio de fibrose hepática dos pacientes. Em virtude de o único estudo acerca do telaprevir ter avaliado pacientes virgens de tratamento, os quais podem exibir maiores taxas de RVS em ensaios clínicos em comparação aos pacientes que já fizeram tratamento prévio, somente um dos estudos avaliando o boceprevir (116) – aquele analisando pacientes virgens de tratamento – foi utilizado como fonte de dados para alimentar o modelo do estudo econômico. Isto visou reduzir a possibilidade de viés nos valores de eficácia referentes às terapias com boceprevir e telaprevir, de modo a evitar a superestimativa de um em detrimento do outro. O estudo IDEAL, publicado por McHutchison et al. em 2009 (200), foi o adotado como fonte dos parâmetros de eficácia da terapia dupla, uma vez que se trata de um amplo ensaio clínico randomizado (N=3.070) cujos dados foram utilizados em diversas análises de custo-efetividade publicadas na literatura (162, 201, 163, 103).

Uma vez que os dados de efetividade das terapias com telaprevir e boceprevir obtidos no estudo observacional não contemplaram todos os estágios de fibrose representados no modelo, bem como o número de pacientes incluídos no estudo foi inferior àquele referente a amostras analisadas em ensaios clínicos, o modelo foi alimentado com dados da literatura internacional no que se refere a eficácia dos tratamentos.

FIGURA 12. FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DAS TERAPIAS AVALIADAS



Para a realização da análise de custo-utilidade, na qual foi avaliada a efetividade dos tratamentos em termos de QALYs, os valores de utilidade foram derivados da literatura internacional (202, 203), em virtude da escassez de dados nacionais.

Os parâmetros de entrada do modelo referentes às probabilidades de transição entre os estados de saúde e aos valores de utilidade empregados nas análises de custo-efetividade e custo-utilidade são apresentados na TABELA 6. Os parâmetros de eficácia incluídos no modelo da avaliação econômica são apresentados na TABELA 7. Os valores referentes aos custos anuais dos tratamentos avaliados, bem como os relativos aos procedimentos para manejo da hepatite C crônica de acordo com os estados de saúde modelados são exibidos na TABELA 8.

TABELA 6. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO E VALORES DE UTILIDADE APLICADOS AO MODELO

continua

Probabilidades de transição (anuais)	Valor (95% IC ou faixa)	Referência
F0 para F1	0,117 (0,107; 0,127)	Thein 2008 (98)
F1 para F2	0,085 (0,078; 0,093)	Thein 2008 (98)
F2 para F3	0,121 (0,112; 0,130)	Thein 2008 (98)
F3 para F4	0,115 (0,107; 0,123)	Thein 2008 (98)
F3 para HCC	0,011 (0,003; 0,019)	Dienstag 2011 (196)
F4 para CD	0,039 (0,021; 0,057)	Dienstag 2011 (196)
F4 para HCC	0,024 (0,009; 0,038)	Dienstag 2011 (196)
CD para HCC	0,014 (0,001; 0,027)	Fattovich 1997 (193)
CD para TF	0,031 (0,018; 0,044)	Bennett 1997 (192)
CD para morte relacionada à doença	0,142 (0,094; 0,190)	Planas 2004 (194)
HCC para TF	0,150 (0,05 – 0,40)	Liu 2012 (162)
HCC para morte relacionada à doença	0,530 (0,51 – 0,60)	Altekruse 2009 (195)
TF para morte relacionada à doença	0,107 (0,103 – 0,111)	Razavi 2013 (198)
PTF para morte relacionada à doença	0,049 (0,039 – 0,059)	Razavi 2013 (198)
F3 RVS para HCC	0,00264 [(RR = 0,24) × 0,011] (0,001 – 0,004)	Younossi 2015, Dienstag 2011 e Morgan 2013 (196, 197, 164)
F4 RVS para CD	0,00334 [(RR = 0,0857) × 0,039] (0,002 – 0,005)	Younossi 2015, Dienstag 2011 e Morgan 2013 (196, 197, 164)
F4 RVS para HCC	0,00576 [(RR = 0,24) × 0,024] (0,002 – 0,009)	Younossi 2015 e Morgan 2013 (197, 164)

conclusão

Utilidades	Valor (95% IC)	Referência
F0	0,77 (0,74; 0,80)	Martin 2012 (202)
F1	0,77 (0,74; 0,80)	Martin 2012 (202)
F2	0,77 (0,74; 0,80)	Martin 2012 (202)
F3	0,66 (0,60; 0,72)	Martin 2012 (202)
F4	0,55 (0,44; 0,65)	Martin 2012 (202)
F0 RVS	0,82 (0,73; 0,90)	Martin 2012 (202)
F1 RVS	0,82 (0,73; 0,90)	Martin 2012 (202)
F2 RVS	0,82 (0,73; 0,90)	Martin 2012 (202)
F3 RVS	0,72 (0,62; 0,81)	Martin 2012 (202)
F4 RVS	0,72 (0,62; 0,81)	Martin 2012 (202)
CD	0,45 (0,39; 0,51)	Martin 2012 (202)
HCC	0,45 (0,39; 0,51)	Martin 2012 (202)
TF	0,45 (0,39; 0,51)	Martin 2012 (202)
PTF	0,67 (0,53; 0,79)	Martin 2012 (202)

F0–F4, estágios de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR; CD, cirrose descompensada; HCC, carcinoma hepatocelular; TF, transplante de fígado (primeiro ano); PTF, pós-transplante de fígado (anos subsequentes); RVS, resposta virológica sustentada.

TABELA 7. PARÂMETROS DE EFICÁCIA DERIVADOS DA LITERATURA INTERNACIONAL EMPREGADOS NO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Probabilidades de RVS	Valor (95% IC)	Referência
Terapia dupla*		
RVS F0	0,429 (0,406; 0,452)	McHutchison 2009 (200)
RVS F1	0,429 (0,406; 0,452)	McHutchison 2009 (200)
RVS F2	0,429 (0,406; 0,452)	McHutchison 2009 (200)
RVS F3	0,222 (0,167; 0,277)	McHutchison 2009 (200)
RVS F4	0,222 (0,167; 0,277)	McHutchison 2009 (200)
Terapia tripla com boceprevir		
RVS F0	0,670 (0,618; 0,722)	Poordad 2011 (116)
RVS F1	0,670 (0,618; 0,722)	Poordad 2011 (116)
RVS F2	0,670 (0,618; 0,722)	Poordad 2011 (116)
RVS F3	0,520 (0,369; 0,671)	Poordad 2011 (116)
RVS F4	0,520 (0,369; 0,671)	Poordad 2011 (116)
Terapia tripla com telaprevir		
RVS F0	0,810 (0,744; 0,876)	Jacobson 2011 (117)
RVS F1	0,810 (0,744; 0,876)	Jacobson 2011 (117)
RVS F2	0,750 (0,682; 0,818)	Jacobson 2011 (117)
RVS F3	0,620 (0,488; 0,752)	Jacobson 2011 (117)
RVS F4	0,620 (0,488; 0,752)	Jacobson 2011 (117)

*Os valores de eficácia foram obtidos do cálculo das médias das taxas de RVS entre o Peg-IFN alfa 2a e o Peg-IFN alfa 2b. RVS, resposta virológica sustentada.

TABELA 8. CUSTOS MÉDICOS ANUAIS RELACIONADOS A CADA ESTADO DE SAÚDE PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

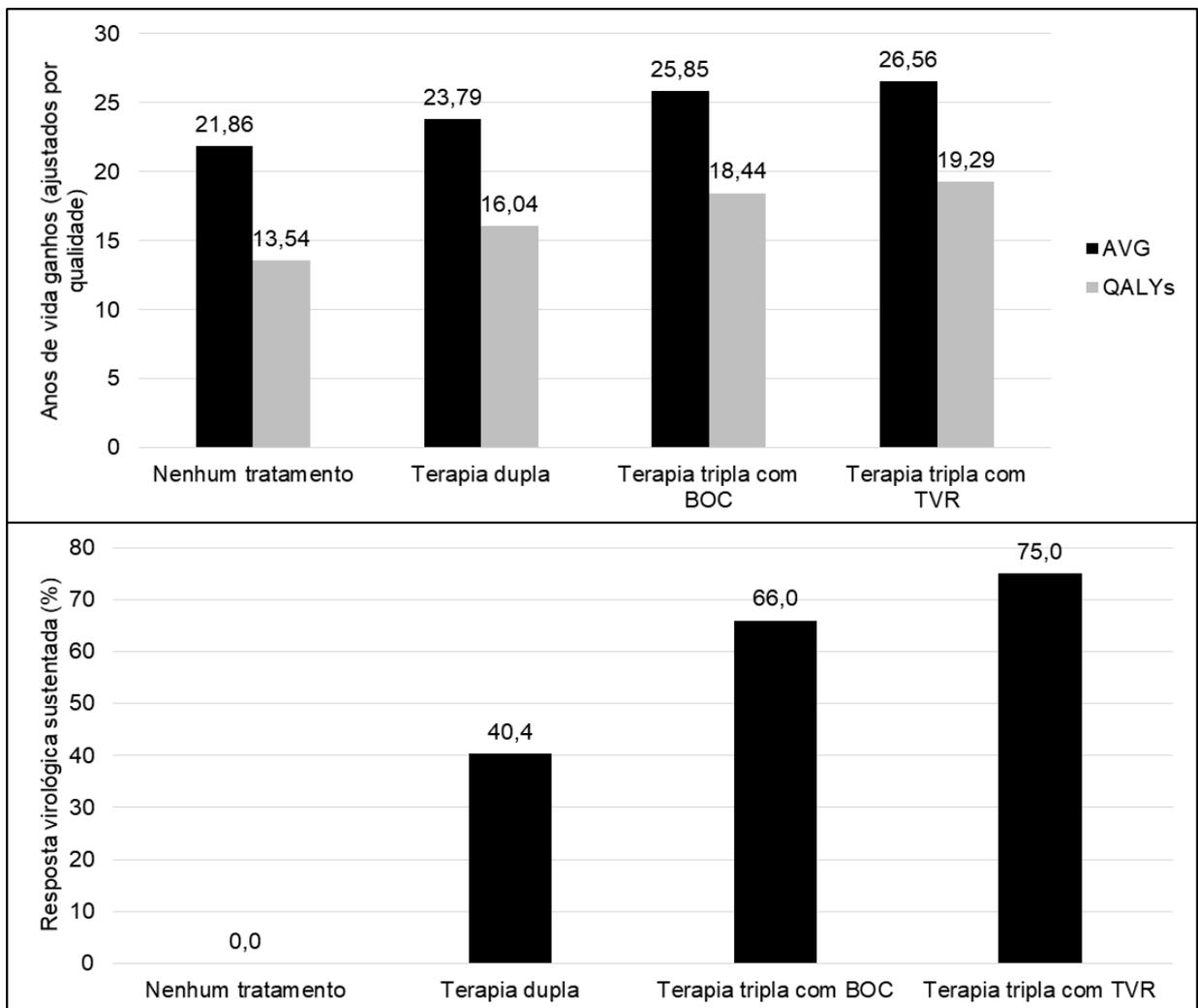
Estado de saúde	Custo anual por paciente
	Reais (R\$)
Hepatite C crônica (F0–F3) durante o tratamento	1.249,42
Hepatite C crônica (F0–F3) sem tratamento	249,63
Cirrose compensada (F4) durante o tratamento	1.249,42
Cirrose compensada (F4) sem tratamento	386,31
Monitoramento da RVS (F0–F4)	178,48
Cirrose descompensada	951,53
Hepatocarcinoma	6.367,47
Transplante hepático (primeiro ano)	82.679,94
Pós-transplante hepático (anos subsequentes)	1.393,07
Tratamento	Custo
	Reais (R\$)
Terapia dupla (Peg-IFN/RBV)	13.649,72
Terapia tripla com boceprevir (BOC + Peg-IFN/RBV)	66.586,75
Terapia tripla com telaprevir (TVR + Peg-IFN/RBV)	57.726,30

Os custos de procedimentos foram baseados em internamentos e consultas ambulatoriais, exames laboratoriais e medicamentos para cada estado de saúde, de acordo com as diretrizes brasileiras para o manejo da hepatite C crônica. Os custos dos medicamentos foram inflacionados segundo o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para o ano de 2017. RVS, resposta virológica sustentada; BOC, boceprevir; TVR, telaprevir; Peg-IFN/RBV, interferon peguilado associado a ribavirina.

5.6.3 Custo-efetividade das terapias à base de boceprevir e telaprevir

Entre as estratégias terapêuticas comparadas, a terapia tripla com telaprevir demonstrou a maior efetividade a longo prazo, resultando em 26,56 AVG e 19,29 QALYs. Na sequência, a terapia tripla com boceprevir resultou em 25,85 AVG e 18,44 QALYs, a terapia dupla em 23,79 AVG e 16,04 QALYs e, por fim, o braço referente a nenhum tratamento resultou em 21,86 AVG e 13,54 QALYs. Os valores comparativos dos desfechos de efetividade de curto e longo prazo são apresentados na FIGURA 13.

FIGURA 13. COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE EFETIVIDADE CLÍNICA DAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO ANTIVIRAL



AVG, anos de vida ganhos; QALYs, anos de vida ajustados por qualidade; BOC, boceprevir; TVR, telaprevir.

Os resultados da relação de custo-efetividade incremental do caso base são exibidos na TABELA 9. Em relação a análise do desfecho de curto prazo, na qual se avaliou o custo por RVS adicional, a terapia tripla com boceprevir foi dominada pela terapia tripla com telaprevir, uma vez que esta última mostrou promover maiores taxas de RVS a um custo menor. Entre as estratégias não dominadas, a terapia tripla com telaprevir apresentou maior custo em relação a terapia dupla (R\$ 63.641,86 vs. R\$ 21.882,10), e também maior efetividade (taxa de RVS de 75,0% vs. 40,4%). As respectivas ICERs para a terapia dupla (em relação a nenhum

tratamento) e para a terapia tripla com telaprevir foram de R\$ 32.028 e R\$ 120.693 por RVS adicional.

Resultados similares foram observados na análise dos desfechos de longo prazo. O tratamento com boceprevir foi dominado pela terapia com telaprevir, uma vez que correspondeu à estratégia terapêutica mais onerosa e com resultados inferiores para os desfechos de efetividade (AVG e QALYs). A terapia tripla com telaprevir foi superior a terapia dupla em termos de efetividade a longo prazo (13,47 vs. 12,59 AVG e 9,74 vs. 8,49 QALYs), resultando em ICERs de R\$ 47.718/AVG e R\$ 33.464/QALY. Destarte, o regime com telaprevir pode ser considerado custo-efetivo sob a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil, uma vez que os ICERs referentes a todos os desfechos se apresentaram inferiores ao limiar de disposição a pagar (R\$ 86.628,00).

TABELA 9. ANÁLISE DO CASO BASE: CUSTO, PARÂMETROS DE EFETIVIDADE (TAXAS DE RVS, AVG E QALYs) E RAZÕES DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (ICERs)

Estratégias de tratamento	Custo (2017 R\$)	RVS (%)	AVG	QALYs	ICER/RVS (2017 R\$)	ICER/AVG (2017 R\$)	ICER/QALY (2017 R\$)
Nenhum tratamento	8.943	0	12,01	7,56	-	-	-
Terapia dupla	21.882	40,4	12,59	8,49	32.028	22.073	13.841
Terapia tripla com TVR	63.642	75,0	13,47	9,74	120.693	47.718	33.464
Terapia tripla com BOC	73.104	66,0	13,25	9,41	DOMINADO	DOMINADO	DOMINADO

TVR, telaprevir; BOC, boceprevir; AVG, anos de vida ganhos; QALYs, anos de vida ajustados por qualidade; ICER, razão de custo-efetividade incremental; RVS, resposta virológica sustentada.

5.6.4 Análises de sensibilidade

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas são apresentados na TABELA 10, demonstrando que a terapia tripla com telaprevir permanece custo-efetiva em todos os cenários para o desfecho primário de custo-efetividade (ICER/QALY). Considerando o desfecho ICER/AVG, a terapia dupla passou a ser custo-efetiva quando inseridos no modelo os valores inferiores de todas as probabilidades de transição, ou quando uma taxa de desconto anual de 10% foi aplicada. O diagrama de tornado (FIGURA 14), referente à terapia tripla com telaprevir comparada à terapia dupla (estratégias não dominadas), demonstra o

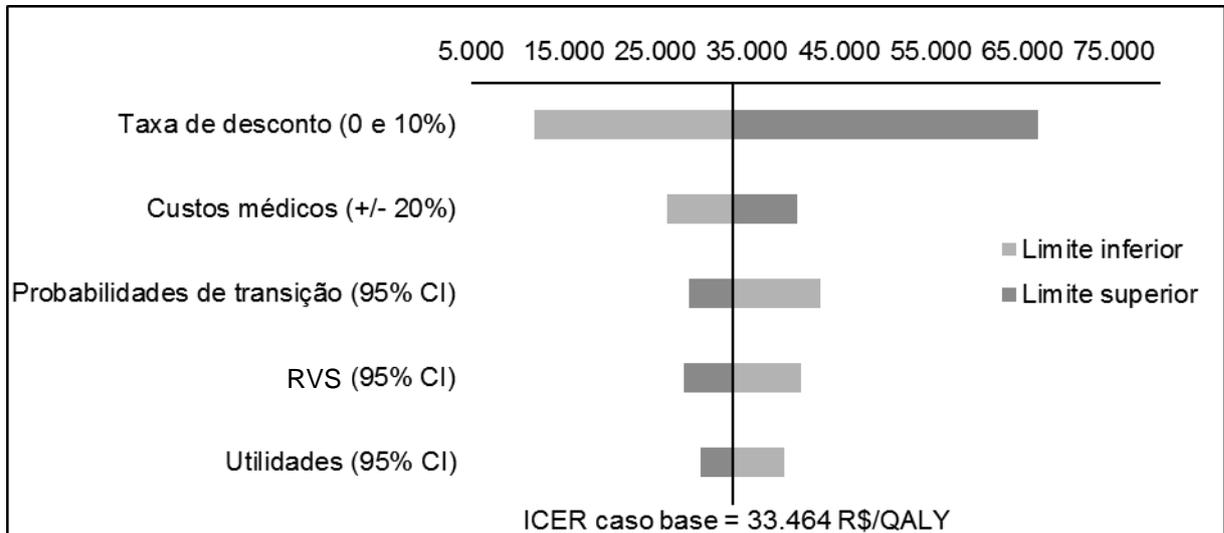
impacto da variação dos valores dos parâmetros aplicados à análise sobre a ICER expressa em R\$/QALY. Entre os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade, a ICER se mostrou mais sensível à taxa de desconto anual. Mudanças moderadas na ICER foram observadas quando os custos médicos, valores de probabilidades de transição, taxas de RVS e valores de utilidade foram variados. A estratégia com boceprevir permaneceu como dominada para todas as variações aplicadas.

TABELA 10. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE UNIVARIADAS COMPARANDO TERAPIA TRIPLA COM TELAPREVIR E TERAPIA DUPLA

PARÂMETRO DE ENTRADA	INFERIOR			Resultado	SUPERIOR			Resultado
	Diferença em AVG	Diferença em QALYs	Diferença em R\$		Diferença em AVG	Diferença em QALYs	Diferença em R\$	
Custos médicos ($\pm 20\%$)	0,88	1,25	32.944	Custo-efetivo	0,88	1,25	50.575	Custo-efetivo
Probabilidades de transição (95% IC)	0,43	0,99	42.534	Custo-efetivo (QALYs)	1,20	1,43	41.002	Custo-efetivo
RVS (95% IC)	0,71	1,03	42.176	Custo-efetivo	1,04	1,47	41.344	Custo-efetivo
Utilidades (95% IC)	0,88	1,07	41.760	Custo-efetivo	0,88	1,39	41.760	Custo-efetivo
Taxa de desconto (0% e 10%)	2,78	3,26	38.911	Custo-efetivo	0,35	0,64	42.741	Custo-efetivo (QALYs)

Os custos foram variados em 20% (para mais e para menos). As probabilidades de transição, taxas de RVS e utilidades foram variadas de acordo com os limites inferior e superior dos respectivos intervalos de confiança (95% IC). As taxas de desconto aplicadas foram de 0% e 10%. AVG, anos de vida ganhos; QALYs, anos de vida ajustados por qualidade; RVS, resposta virológica sustentada.

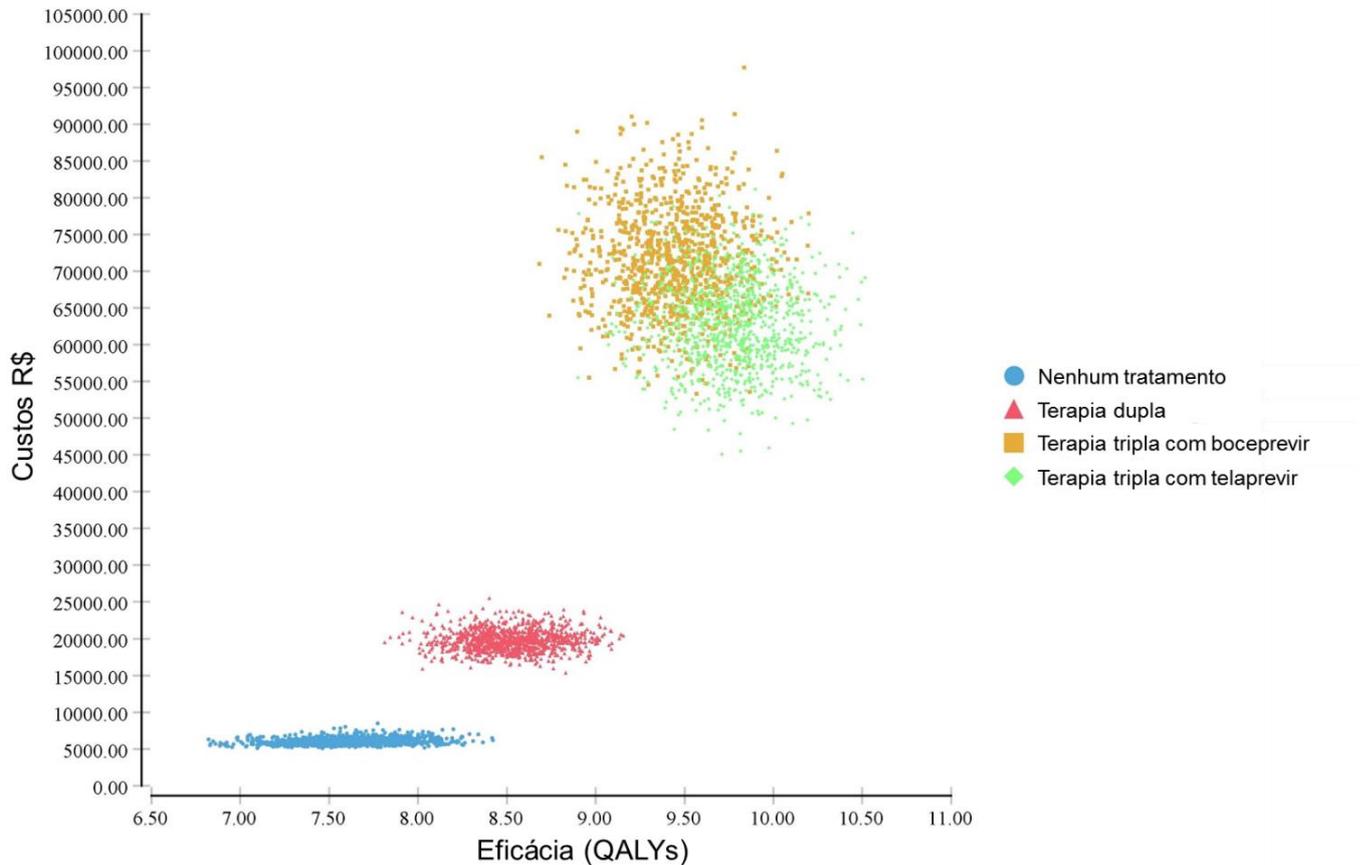
FIGURA 14. DIAGRAMA DE TORNADO REFERENTE A RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL DA TERAPIA TRIPLA COM TELAPREVIR VS. TERAPIA DUPLA (ICER EM R\$/QALY)



ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados por qualidade; RVS, resposta virológica sustentada.

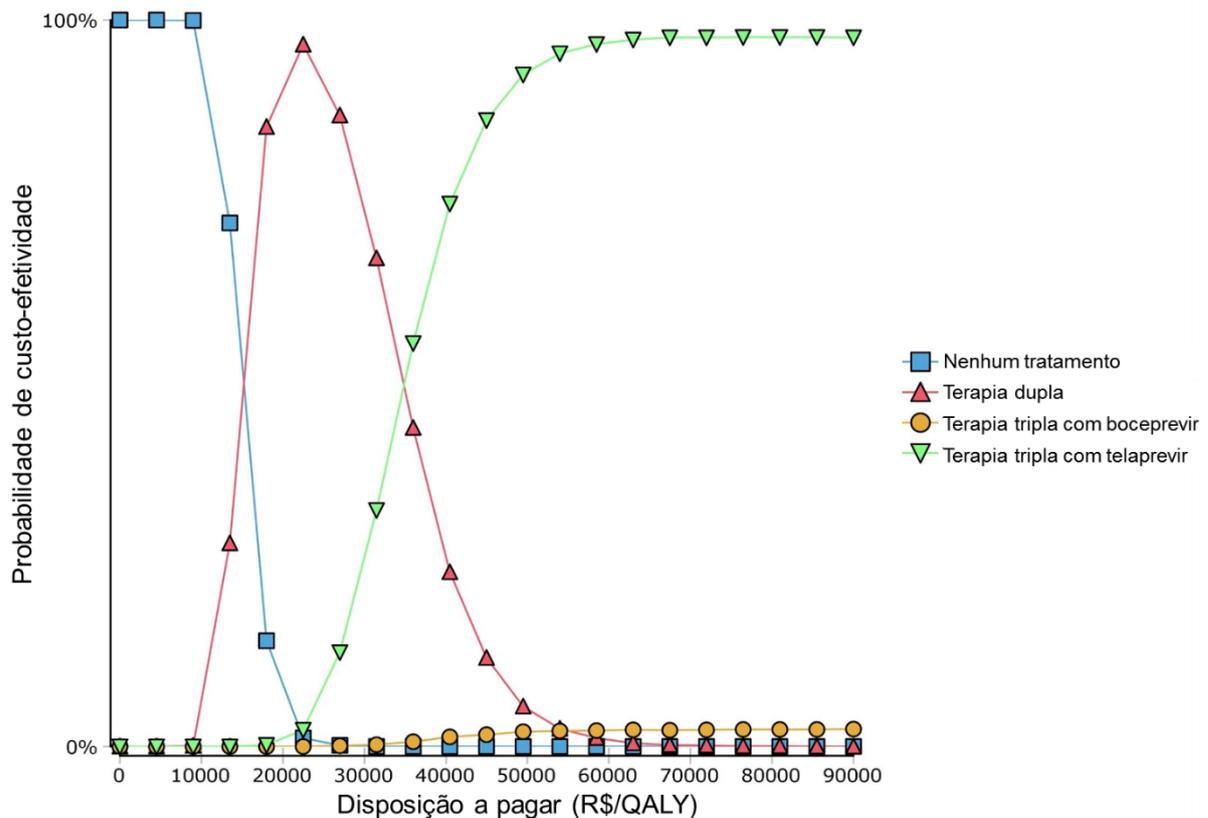
Quanto à análise de sensibilidade probabilística, o gráfico de *scatterplot* é apresentado na FIGURA 15. Neste gráfico cada ponto representa uma iteração, sendo possível avaliar visualmente a influência das incertezas de cada uma das variáveis do modelo dentro da distribuição estatística que foi atribuída a cada uma (curvas Beta e Gama). Deste modo, os resultados da análise de sensibilidade probabilística sugerem que a tecnologia que apresenta a maior probabilidade de ser a mais custo-efetiva entre os tratamentos avaliados é a terapia tripla com telaprevir.

FIGURA 15. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA. GRÁFICO DE SCATTERPLOT



Complementado a análise do gráfico de scatterplot, os resultados da CEAC são apresentados na FIGURA 16. Segundo a curva de aceitabilidade, na qual é considerado o limiar de disposição a pagar empregado na análise, com um limiar de até R\$ 35.000 a terapia dupla seria a mais custo-efetiva. A partir deste valor e conforme o seu aumento, a probabilidade de a terapia tripla com telaprevir ser a mais custo-efetiva entre os tratamentos avaliados aumenta, ao passo que a da terapia dupla diminui. Quando considerado o limiar de disposição a pagar empregado na análise de custo-efetividade (R\$ 86.628,00), a probabilidade de a terapia com telaprevir ser a mais custo-efetiva se aproxima de 100%.

FIGURA 16. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



5.7 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE DOS AGENTES ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

Por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas foram identificados 4.988 estudos: 1.462 via Pubmed, 314 via *Cochrane Library*, 120 via IPA, 3.080 via Scopus e 12 via Scielo (FIGURA 17). Após a exclusão das duplicatas, 3.777 artigos permaneceram para leitura de títulos/resumos. Nesta etapa, 3.586 estudos foram excluídos conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta revisão sistemática. Em seguida, dos 191 artigos selecionados para leitura na íntegra, 162 foram excluídos, conforme os mesmos critérios. Desta forma, 29 ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo foram selecionados para a extração de dados. Destes, cinco avaliaram a terapia com boceprevir, seis com telaprevir, 11 com simeprevir, dois com sofosbuvir, três com daclatasvir, um com

grazoprevir e um com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dos 29 ensaios clínicos incluídos, 16 estudos avaliando um total de 7.171 pacientes (4.949 virgens de tratamento e 2.222 submetidos a tratamento prévio) compuseram as análises estatísticas. Destes, quatro avaliaram a terapia com boceprevir, três com telaprevir, sete com simeprevir, um com daclatasvir e um com grazoprevir. Os detalhes dos estudos incluídos nas meta-análises são expressos na TABELA 11.

FIGURA 17. FLUXOGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA (DE ACORDO COM O MODELO PRISMA 2009)

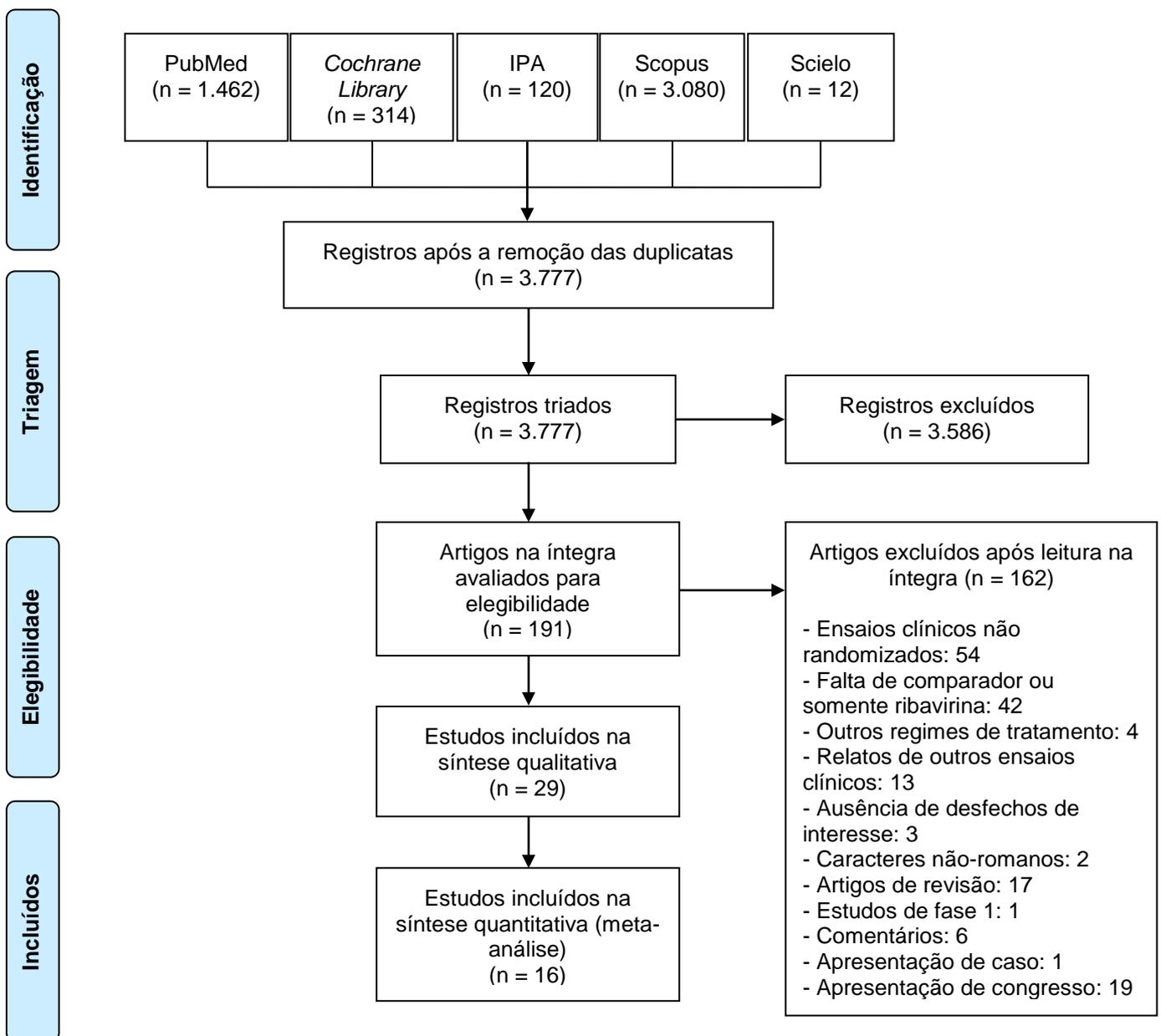


TABELA 11. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA META-ANÁLISE

continua

Estudo/Tratamento	Desenho do estudo	Local do estudo	Financiamento	Conflito de interesse	Jadad	Genótipo VHC (%)		Idade (anos)	Cirroze (%)	Genótipo IL28B4 (%)			Raça (%)			Carga viral basal (log ₁₀ UI/mL)
						1a	1b			1	CC	CT	TT	Caucasian	Black	
Bacon, 2011 (RESPOND-2) • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x32sem / Peg-IFN+RBV x12sem • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44sem • lead-in x4sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x44sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 3	80 centros na América do Norte e Europa	Sim	Sim	4	58,0	41,0	0	10,0	88,0	11,0	0	1,0			
Flamm, 2013 • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44sem • lead-in x4sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x44sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 3	53 centros na América do Norte e Europa	Sim	Sim	4	56,0	41,0	3,0	NR	20,0	62,0	18,0	0	2,0	NR	
Forns, 2014 (PROMISE) • SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupos paralelos, controlado com placebo, fase 3	14 centros na América do Norte, Europa e Ásia-Pacífico	Sim	Sim	3	42,3	57,3	0,4	15,6	23,8	64,2	11,9	3,1	0,7	6,4	
Hayashi, 2014b (CONCERTO-1) • SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 3	37 centros no Japão	Sim	Sim	4	1,6	98,4	0	0	64,2	35,8		0	100,0	6,3	
Jacobson, 2011 (ADVANCE) • TVR + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • TVR + Peg-IFN+RBV x8sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x4sem / Peg-IFN+RBV x36sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 3	123 centros internacionais	Sim	Sim	5	59,0	41,0	<1	6,0	90,0	7,0	1,0	2,0	6,3		
Jacobson, 2014 (QUEST-1) • SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12/36sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupos paralelos, controlado com placebo, fase 3	71 centros em 13 países (Austrália, Canadá, Alemanha, Itália, México, Nova Zelândia, Porto Rico, Romênia, Rússia, Espanha, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos)	Sim	Sim	4	56,0	44,0	0	12,0	29,0	57,0	14,0	2,0	2,0	NR	
Kumada, 2012 • TVR + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12sem • Peg-IFN+RBV x48sem	ECR, multicêntrico	41 centros no Japão	Não	Não	2	1,6	98,4	0	NR	0	0	100,0	0	0	6,7	
						0	100,0	0	NR	0	0	100,0	0	0	6,9	

continuação

Estudo/Tratamento	Desenho do estudo	Local do estudo	Financiamento	Conflito de interesse	Jadad	Genótipo VHC (%)	Idade (anos)	Cirrose (%)	Genótipo IL28B4 (%)	Raça (%)	Carga viral basal (log ₁₀ UI/mL)
Kwo, 2010 (SPRINT-1) • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24sem • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44sem • BOC + Peg-IFN+RBV x28sem • BOC + Peg-IFN+RBV x48sem • Peg-IFN+RBV x48sem	ECR, multicêntrico, aberto, fase 2	67 centros nos Estados Unidos, Canadá e Europa	Sim	Sim	3	51,0 36,0 13,0	47,7	7,0		83,0 15,0 0 2,0	6,5
Manns, 2014 (QUEST-2) • SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupos paralelos, controlado com placebo, fase 3	76 centros em 14 países da Europa, América do Norte e América do Sul	Sim	Sim	4	41,00 58,00 1,00 41,00 58,00 1,00	46,0	7,0	29,0 55,0 16,0	6,0 1,0 1,0	NR
Manns, 2014b • Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12/36sem • Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12/36sem • Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12/36sem • Grazoprevir 800 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12/36sem • lead-in x4sem + BOC + Peg-IFN+RBV x24sem ou 32sem / Peg-IFN+RBV x12sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo, fase 2	Estados Unidos, Canadá, França, Alemanha, Itália, Israel, Argentina e Porto Rico	Sim	Sim	4	65,2 NR NR 60,3 NR NR 55,2 NR NR 56,9 NR NR 65,2 NR NR	49,0	0	25,8 74,2	9,1 NR 3,0	6,4
McHutchison, 2009 (PROVE-1) • TVR + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x12sem • TVR + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • TVR + Peg-IFN+RBV x12sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 2b	37 centros nos Estados Unidos	Sim	Sim	3	67,0 22,0 11,0 61,0 34,0 5,0 53,0 35,0 12,0 67,0 27,0 7,0	49,0	0		9,0 1,0 14,0	6,5
Pei, 2012 • DCV 3 mg + Peg-IFN+RBV x48sem • DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48sem • DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x48sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, grupos paralelos, controlado com placebo, fase 2a	14 centros nos Estados Unidos e França	Sim	Sim	5	67,0 33,0 0 67,0 33,0 0 75,0 25,0 0 58,0 42,0 0	52,0	0	37,5 50,0 12,5 45,4 36,4 18,2 12,5 75,0 12,5 44,4 44,4 11,1	25,0 0 17,0 17,0 8,0 0 17,0 0 8,0 17,0 0 0	6,3 6,4 6,5 6,7
Poordad, 2011 (SPRINT-2) • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x20sem • lead-in x4sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44sem • lead-in x4sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x44sem	RCT, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase III	200 centros internacionais	Sim	Sim	4	64,0 34,0 3,0 65,0 32,0 3,0 63,0 33,0 4,0	50,0	0		14,0 1,0 2,0	6,5

conclusão

Estudo/Tratamento	Desenho do estudo	Local do estudo	Financiamento	Conflito de interesse	Jadad	Genótipo VHC (%)	Idade (anos)	Cirrose (%)	Genótipo IL28B4 (%)	Raça (%)	Carga viral basal (log ₁₀ UI/mL)
Reddy, 2015 (ATTAIN) • SMV 150 mg + Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • TVR + Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controle ativo, fase 3	169 centros em 24 países	Sim	Sim	4	43,0 57,0 0 42,0 57,0 1,0	50,0	23,0	4,0 67,0 29,0 5,0 63,0 32,0	6,0 NR 0 4,0 NR 1,0	6,56 6,57
Wei, 2016 (TIGER) • SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 3	27 centros na China e 13 centros na Coreia do Sul	Sim	Sim	4	1,0 99,0 0 1,0 99,0 0 1,0 99,0 0	45,0 44,0 45,0	6,0 3,0 8,0	80,0 19,0 1,0 78,0 21,0 1,0 80,0 19,0 1,0	0 100,0 0 0 100,0 0 0 100,0 0	6,0 6,0 6,7
Zauzeim, 2014 (ASPIRE) • SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x24sem / Peg-IFN+RBV x24sem • SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x48sem • SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12sem / Peg-IFN+RBV x36sem • SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x24sem / Peg-IFN+RBV x24sem • Placebo + Peg-IFN+RBV x48sem	ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, fase 2b	14 países da Europa e América do Norte, Austrália e Nova Zelândia	Sim	Sim	5	39,4 59,1 1,5 44,4 54,0 1,6 38,5 60,0 1,5 45,5 54,5 0 44,6 52,3 3,0 35,9 64,1 0 40,9 59,1 0	51,5 50,0 50,0 48,0 51,5 50,0 50,5	10,8 20,6 21,2 19,7 19,4 20,3 15,6	16,3 74,4 9,3 17,4 65,2 17,4 17,0 59,6 23,4 11,6 69,8 18,6 18,0 64,0 18,0 20,4 57,1 22,4 22,0 64,0 14,0	NR NR 10,6 NR NR 7,7 NR NR 6,1 NR NR 7,6 NR NR 10,3 NR NR 3,1 NR NR 6,1	6,5 6,7 6,6 6,6 6,6 6,6 6,6

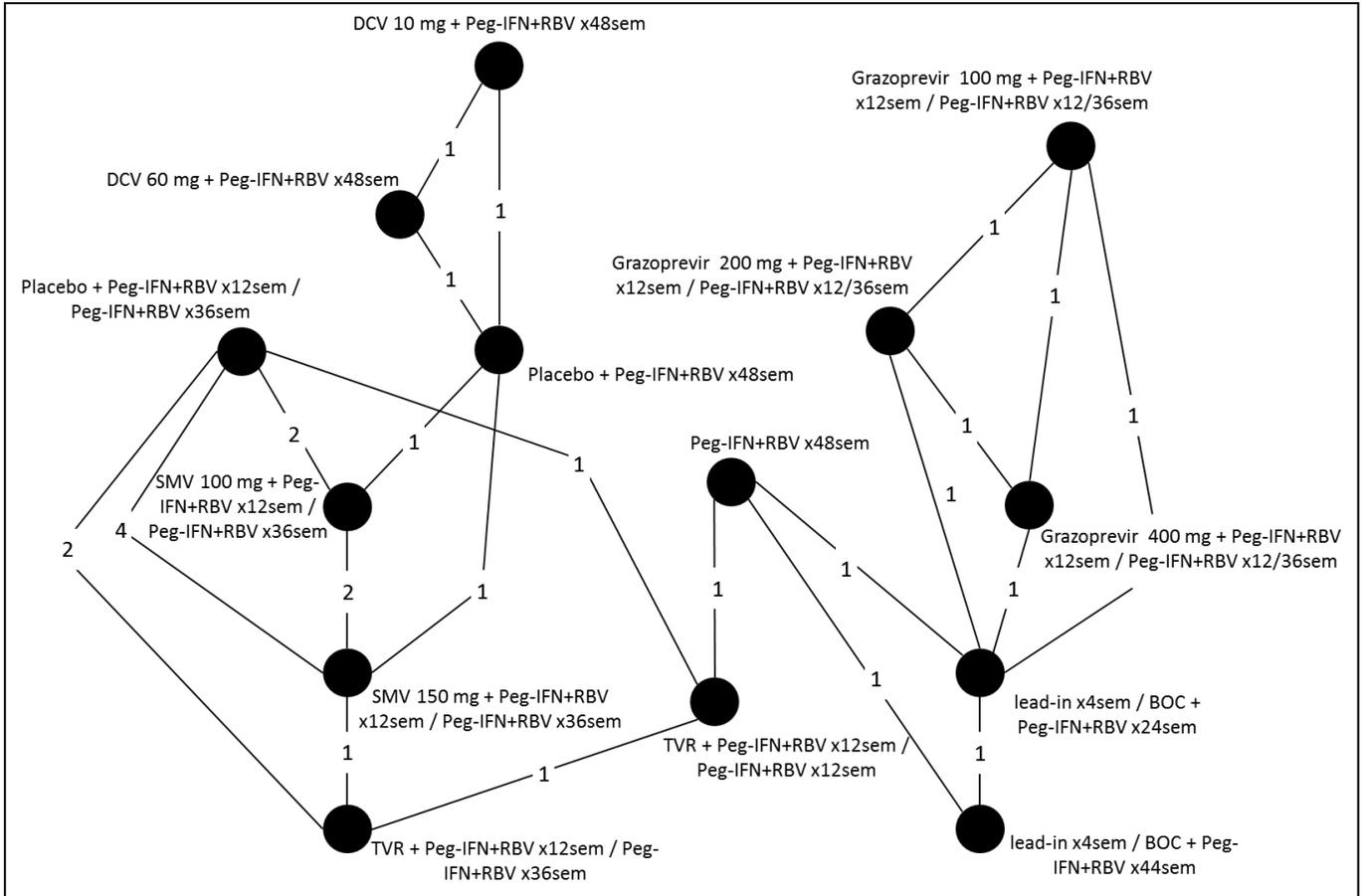
Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; ECR, ensaio clínico randomizado; sem, semanas; BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; SMV, simeprevir; TVR, telaprevir; NR, não relatado.

Os DAAs sofosbuvir, ledipasvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir não foram contemplados na análise, uma vez que os estudos avaliando estes agentes reportaram diferentes regimes de tratamento ou analisaram o mesmo medicamento utilizado com ou sem ribavirina, somente. Desta forma, pela falta de comparadores em comum, estes agentes não puderam ser incorporados às análises estatísticas. O mesmo foi observado para as seguintes associações de DAAs: ledipasvir-sofosbuvir, elbasvir-grazoprevir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir associado a dasabuvir (com ou sem ribavirina), simeprevir associado a sofosbuvir e daclatasvir associado a sofosbuvir. Consequentemente, estes regimes também não compuseram as meta-análises.

Os estudos incluídos nas meta-análises apresentaram qualidade metodológica aceitável (escore de Jadad ≥ 3), com exceção de um estudo, cujo escore foi igual a 2 (204). Este escore se deveu à falta de clareza quanto ao cegamento do estudo. Em relação ao risco de viés, a maioria dos estudos foi classificada como tendo baixo risco, com exceção do domínio “Outros riscos”, uma vez que a maioria foi financiada por indústrias farmacêuticas. Um dos estudos apresentou risco de viés incerto (204).

Com os dados obtidos dos estudos incluídos foi possível desenvolver duas redes, tendo sido uma referente ao desfecho de eficácia RVR e a outra ao desfecho de eficácia RVS 24. A rede relativa à RVR é apresentada na FIGURA 18. Nesta análise, 13 estudos reportando taxas de RVR foram incluídos (205, 206, 117, 204, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215). Os resultados desta meta-análise são apresentados na TABELA 12. Resultados estatisticamente favoráveis foram observados para os regimes com daclatasvir (10 mg), bem como para todas as doses avaliadas de grazoprevir, simeprevir, telaprevir e boceprevir quando comparados a regimes contendo placebo ou à terapia dupla (Peg-IFN + RBV x48sem; Placebo + Peg-IFN + RBV x12sem/Peg-IFN + RBV x36sem; Placebo + Peg-IFN + RBV x48sem). O *ranking* dos tratamentos em relação ao desfecho RVR é apresentado na TABELA 13, em que o regime mais eficaz ocupa a posição de número 1. O tratamento mais eficaz em termos de RVR foi o daclatasvir (DCV) 10 mg + Peg-IFN + RBV x48sem, enquanto o menos eficaz correspondeu ao Placebo + Peg-IFN + RBV x48sem.

FIGURA 18. REDE REFERENTE AO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA



BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; TVR, telaprevir; SMV, simeprevir; Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; sem, semanas. Cada nó corresponde a um regime de tratamento. As linhas indicam as comparações diretas entre os nós. Os números sobre as linhas especificam o número de estudos incluídos em cada comparação.

TABELA 12. META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA

Comparação	Peg-IFN+RBV x48 sem	DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	Placebo + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	Placebo + Peg-IFN+RBV x48 sem	SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24 sem
· DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	198,12												
	(2,10; 33029,67)												
· DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	74,54	0,39											
	(0,98; 10953,36)	(0,01; 5,85)											
· Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	174,37	0,91	2,39										
	(34,82; 971,88)	(0,00; 112,09)	(0,01; 213,72)										
· Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem	185,11	0,91	2,56	1,03									
	(36,19; 804,30)	(0,00; 99,69)	(0,01; 207,49)	(0,26; 4,13)									
· Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	87,82	0,45	1,19	0,5	0,48								
	(18,86; 351,36)	(0,00; 50,14)	(0,01; 102,08)	(0,14; 1,65)	(0,13; 1,64)								
· Placebo + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	4,05	0,02	0,06	0,02	0,02	0,04							
	(0,76; 29,11)	(0,00; 1,40)	(0,00; 3,35)	(0,00; 0,33)	(0,00; 0,29)	(0,01; 0,64)							
· Placebo + Peg-IFN+RBV x48 sem	0,95	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,27						
	(0,04; 15,48)	(0,00; 0,07)	(0,00; 0,16)	(0,00; 0,15)	(0,00; 0,13)	(0,00; 0,28)	(0,01; 1,39)						
· SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	167,14	0,91	2,29	0,89	0,87	1,83	39,98	149,43					
	(27,41; 1267,96)	(0,01; 54,19)	(0,03; 141,44)	(0,09; 13,81)	(0,09; 11,64)	(0,20; 26,37)	(22,19; 76,58)	(30,58; 3765,05)					
· SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	145,77	0,8	2,01	0,78	0,75	1,58	35,04	129,71	0,88				
	(26,14; 997,12)	(0,01; 49,26)	(0,02; 122,62)	(0,08; 11,63)	(0,09; 9,90)	(0,19; 22,72)	(23,65; 54,45)	(25,96; 3253,89)	(0,48; 1,62)				
· TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	125,64	0,68	1,62	0,66	0,65	1,36	30,34	119,24	0,75	0,86			
	(29,85; 620,70)	(0,01; 45,27)	(0,02; 119,36)	(0,09; 7,89)	(0,09; 6,92)	(0,20; 16,40)	(11,44; 83,23)	(17,75; 2747,84)	(0,25; 2,38)	(0,31; 2,43)			
· TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	106,88	0,59	1,5	0,57	0,56	1,15	25,91	96,79	0,65	0,75	0,88		
	(20,05; 751,65)	(0,00; 37,86)	(0,02; 97,75)	(0,06; 9,00)	(0,07; 7,82)	(0,14; 16,65)	(15,81; 45,42)	(18,69; 2542,83)	(0,31; 1,40)	(0,42; 1,29)	(0,33; 2,25)		
· lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24 sem	23,13	0,12	0,32	0,14	0,13	0,26	5,58	23,57	0,14	0,16	0,18	0,21	
	(7,61; 68,89)	(0,00; 13,36)	(0,00; 26,08)	(0,03; 0,43)	(0,04; 0,42)	(0,10; 0,79)	(0,56; 41,33)	(1,28; 764,92)	(0,01; 1,12)	(0,02; 1,20)	(0,02; 1,04)	(0,02; 1,52)	
· lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44 sem	22,3	0,12	0,3	0,13	0,12	0,26	5,52	23,39	0,14	0,15	0,18	0,21	0,99
	(7,54; 65,74)	(0,00; 13,67)	(0,00; 23,77)	(0,03; 0,57)	(0,03; 0,53)	(0,07; 1,06)	(0,57; 40,71)	(1,26; 772,53)	(0,01; 1,11)	(0,02; 1,20)	(0,02; 1,07)	(0,02; 1,59)	(0,41; 2,34)

Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; TVR, telaprevir; SMV, simeprevir; sem, semanas.

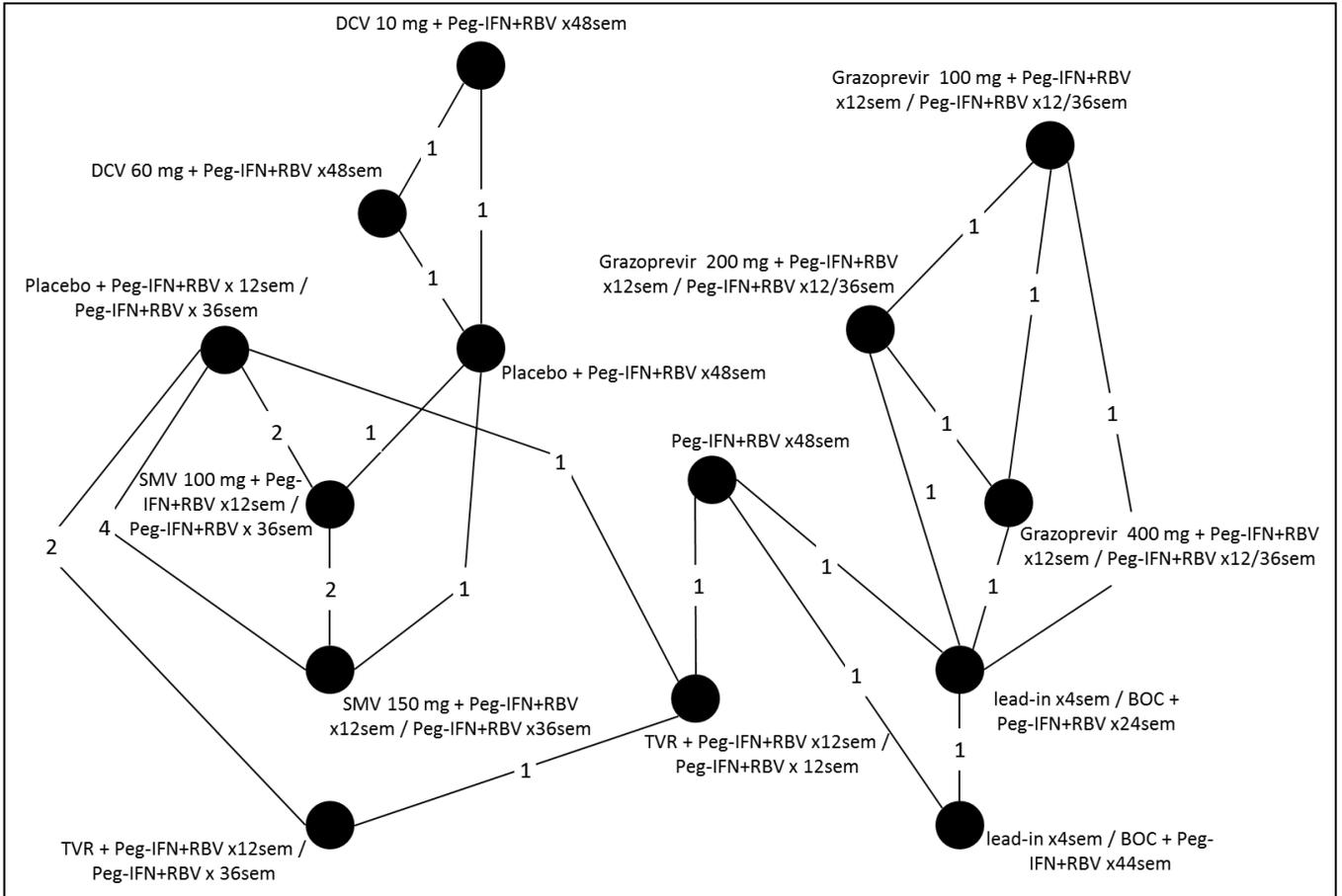
TABELA 13. RANKING DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA

Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13	Rank 14
DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	0,37	0,09	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,13	0,07	0,08	0,05	0,02	0,01	0
Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,18	0,21	0,13	0,08	0,07	0,08	0,12	0,09	0,03	0	0	0	0	0
SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0,10	0,14	0,19	0,18	0,15	0,11	0,06	0,03	0,02	0	0	0	0	0
SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0,03	0,10	0,16	0,20	0,18	0,16	0,10	0,05	0,01	0,01	0	0	0	0
TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,03	0,05	0,12	0,15	0,19	0,19	0,13	0,09	0,06	0,01	0	0	0	0
TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0,01	0,01	0,05	0,10	0,16	0,18	0,22	0,15	0,09	0,02	0,01	0	0	0
Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,01	0,04	0,12	0,10	0,08	0,08	0,15	0,15	0,24	0,02	0,01	0	0	0
Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,19	0,17	0,15	0,09	0,08	0,08	0,10	0,10	0,03	0	0	0	0	0
lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44 sem	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,07	0,15	0,35	0,34	0,03	0,01	0
lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24 sem	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,07	0,15	0,37	0,31	0,04	0,01	0
DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	0,09	0,18	0,04	0,05	0,04	0,06	0,05	0,07	0,12	0,07	0,18	0,03	0,02	0
Placebo + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,06	0,07	0,75	0,10	0
Peg-IFN+RBV x48 sem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,06	0,44	0,49
Placebo + Peg-IFN+RBV x48 sem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,06	0,41	0,51

Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; TVR, telaprevir; SMV, simeprevir; sem, semanas.

A rede referente ao desfecho RVS 24 está apresentada na FIGURA 19. A análise deste desfecho incluiu 15 estudos, os quais reportaram taxas de RVS 24 (205, 206, 115, 117, 116, 204, 207, 199, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 215). Os resultados desta meta-análise são expressos na TABELA 14. Foram encontradas diferenças estatísticas favorecendo os regimes com simeprevir (ambas as doses avaliadas) e boceprevir (lead-in x4sem/BOC + Peg-IFN + RBV x44sem) versus placebo (Placebo + Peg-IFN + RBV x12sem/Peg-IFN + RBV x36sem; Placebo + Peg-IFN + RBV x48sem e lead-in x4sem/Placebo + Peg-IFN + RBV x44sem). A classificação dos tratamentos em forma de *ranking* é apresentada na TABELA 15, de modo que o regime mais eficaz ocupa o primeiro lugar. O tratamento mais eficaz em relação à RVS na presente meta-análise foi o DCV 10 mg + Peg-IFN + RBV x48sem, e o menos eficaz correspondeu ao lead-in x4sem/Placebo + Peg-IFN + RBV x44sem.

FIGURA 19. REDE REFERENTE AO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA



BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; TVR, telaprevir; SMV, simeprevir; Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; sem, semanas. Cada nó corresponde a um regime de tratamento. As linhas indicam as comparações diretas entre os nós. Os números sobre as linhas especificam o número de estudos incluídos em cada comparação.

TABELA 14. META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA

Comparação	Peg-IFN+RBV x48 sem	DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	Placebo + Peg-IFN+RBV x36 sem	Placebo + Peg-IFN+RBV x48 sem	SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	lead-in x4 sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x44 sem	lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24 sem
· DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	14,16 (0,17; 1291,94)													
· DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	15,02 (0,17; 1362,30)	1,03 (0,05; 23,06)												
· Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	12,65 (0,64; 227,06)	0,86 (0,00; 166,61)												
· Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	19,16 (0,98; 399,29)	1,32 (0,01; 241,78)		1,51 (0,15; 15,84)										
· Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	15,56 (0,80; 295,11)	1,04 (0,00; 191,92)		0,81 (0,08; 8,02)										
· Placebo + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	1,15 (0,07; 17,26)	0,08 (0,00; 2,74)		0,06 (0,00; 3,06)	0,07 (0,00; 3,59)									
· Placebo + Peg-IFN+RBV x48 sem	0,7 (0,02; 23,31)	0,05 (0,00; 0,82)		0,04 (0,00; 3,12)	0,05 (0,00; 4,07)	0,61 (0,08; 5,72)								
· SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	5,27 (0,26; 107,57)	0,36 (0,01; 9,67)		0,28 (0,00; 18,60)	0,34 (0,00; 22,44)	4,53 (1,26; 17,34)	7,38 (1,07; 49,22)							
· SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	9,43 (0,47; 171,76)	0,66 (0,01; 24,68)		0,49 (0,01; 30,02)	0,61 (0,01; 38,46)	8,14 (2,71; 25,60)	10,3 (0,45; 293,96)	1,38 (0,09; 28,03)						
· TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	2,8 (0,39; 18,88)	0,19 (0,00; 10,01)		0,15 (0,00; 4,89)	0,18 (0,01; 5,91)	2,37 (0,37; 16,19)	3,88 (0,22; 65,25)	0,29 (0,03; 2,64)						
· TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	3,95 (0,23; 58,94)	0,28 (0,00; 11,94)		0,21 (0,00; 10,65)	0,25 (0,00; 13,59)	3,38 (0,84; 13,66)	5,48 (0,36; 67,41)	0,42 (0,07; 2,42)			1,41 (0,21; 9,63)			
· lead-in x4 sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x44 sem	0,93 (0,08; 9,15)	0,06 (0,00; 9,20)		0,05 (0,00; 1,16)	0,06 (0,00; 1,46)	0,8 (0,02; 27,89)	1,35 (0,02; 79,33)	0,1 (0,00; 4,17)			0,33 (0,02; 7,26)	0,24 (0,01; 8,61)		
· lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24 sem	2,14 (0,29; 15,72)	0,15 (0,00; 20,87)		0,11 (0,01; 0,93)	0,14 (0,02; 1,19)	1,85 (0,07; 55,15)	3 (0,06; 155,33)	0,23 (0,01; 8,06)			0,76 (0,05; 13,33)	0,54 (0,02; 17,79)	2,28 (0,24; 23,51)	
· lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44 sem	4,97 (0,64; 35,64)	0,35 (0,00; 43,51)		0,39 (0,02; 7,64)	0,31 (0,02; 6,20)	4,33 (0,15; 125,13)	7,04 (0,12; 362,27)	0,53 (0,02; 17,48)			1,76 (0,11; 29,45)	1,25 (0,04; 42,43)	5,31 (1,64; 17,56)	2,33 (0,32; 16,95)

Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; TVR, telaprevir; SMV, simeprevir; sem, semanas.

TABELA 15. RANKING DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA

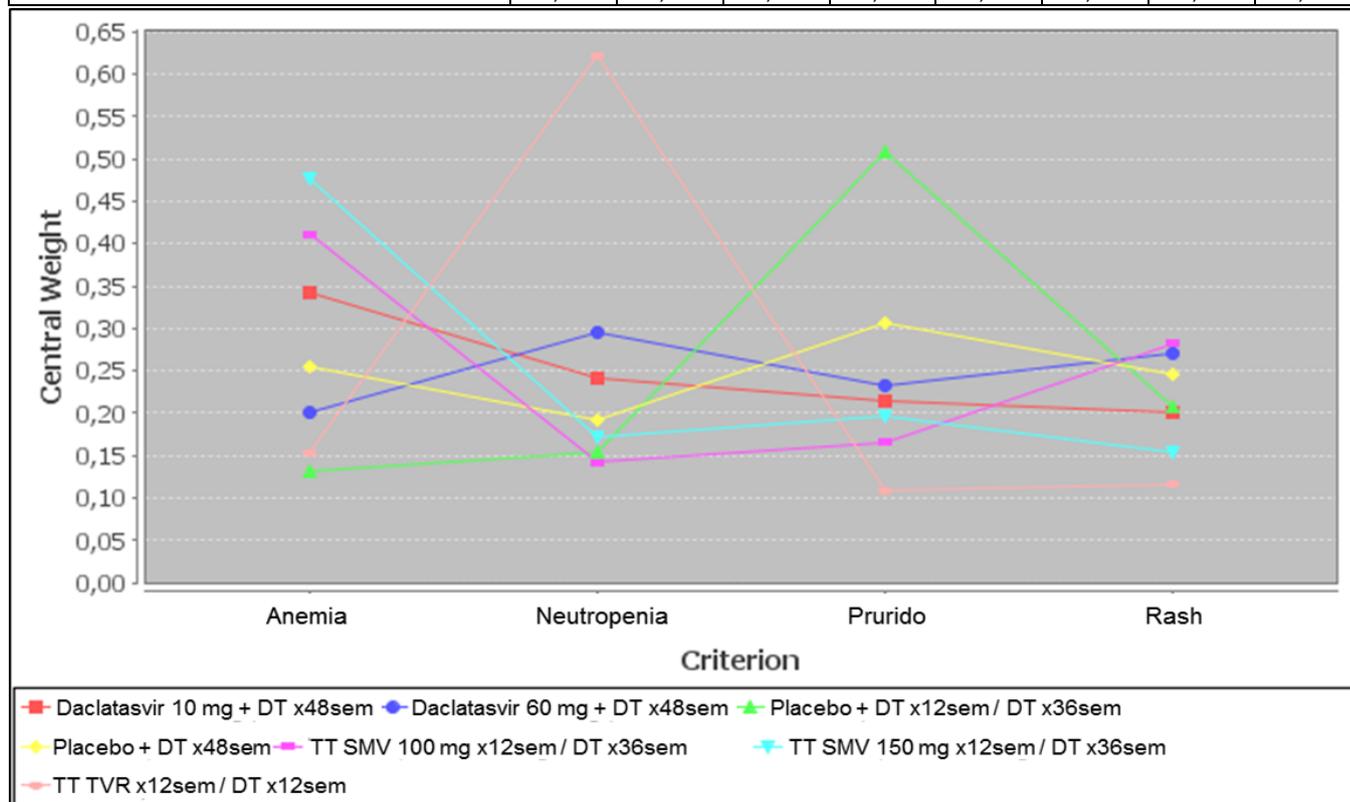
Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9	Rank 10	Rank 11	Rank 12	Rank 13	Rank 14	Rank 15
DCV 10 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	0,25	0,19	0,09	0,09	0,08	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01
DCV 60 mg + Peg-IFN+RBV x48 sem	0,24	0,19	0,09	0,10	0,08	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01
Grazoprevir 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,09	0,13	0,17	0,12	0,11	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01
Grazoprevir 200 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,21	0,18	0,17	0,11	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03	0,02	0,01	0,01	0	0
Grazoprevir 400 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0,14	0,17	0,16	0,12	0,09	0,07	0,07	0,05	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0
SMV 150 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0,03	0,06	0,13	0,14	0,13	0,15	0,12	0,09	0,06	0,04	0,03	0,01	0,01	0	0
SMV 100 mg + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0,02	0,04	0,09	0,12	0,12	0,12	0,13	0,11	0,09	0,07	0,05	0,04	0,02	0	0
TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0,01	0,01	0,03	0,05	0,09	0,10	0,11	0,14	0,14	0,12	0,09	0,06	0,05	0,02	0
TVR + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x12 sem	0	0	0,01	0,02	0,04	0,06	0,09	0,12	0,15	0,17	0,15	0,10	0,06	0,03	0,01
lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x44 sem	0,02	0,03	0,05	0,10	0,10	0,11	0,10	0,10	0,11	0,09	0,06	0,06	0,03	0,01	0
lead-in 4 sem / BOC + Peg-IFN+RBV x24 sem	0	0	0	0,03	0,05	0,06	0,06	0,08	0,09	0,11	0,13	0,12	0,14	0,09	0,04
Placebo + Peg-IFN+RBV x12 sem / Peg-IFN+RBV x36 sem	0	0	0	0	0	0,01	0,03	0,03	0,05	0,07	0,12	0,15	0,17	0,23	0,13
Peg-IFN+RBV x48 sem	0	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,09	0,15	0,20	0,24	0,17
Placebo + Peg-IFN+RBV x48 sem	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,10	0,12	0,17	0,31
lead-in x4 sem / Placebo + Peg-IFN+RBV x44 sem	0	0	0	0,01	0,01	0,03	0,03	0,04	0,04	0,06	0,08	0,11	0,13	0,16	0,31

Peg-IFN, interferon peguilado; RBV, ribavirina; BOC, boceprevir; DCV, daclatasvir; TVR, telaprevir; SMV, simeprevir; sem, semanas.

A análise de risco-benefício incluiu os desfechos de segurança mais comumente reportados em ensaios clínicos avaliando DAAs no tratamento da hepatite C crônica, tais como anemia, neutropenia, rash e prurido. O regime contendo daclatasvir foi o que apresentou os resultados mais satisfatórios em relação à segurança quando comparado aos demais DAAs. O tratamento com telaprevir foi o que se apresentou menos seguro entre as terapias avaliadas. Os resultados detalhados desta análise são apresentados na TABELA 16.

TABELA 16. ANÁLISE DE RISCO-BENEFÍCIO

Tratamento	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8
Daclatasvir 10 mg + DT x48 sem	0,12	0,23	0,20	0,07	0,07	0,14	0,06	0,10
Daclatasvir 60 mg + DT x48 sem	0,51	0,18	0,08	0,04	0,07	0,06	0,03	0,03
Placebo + DT x12 sem / DT x36 sem	0,00	0,02	0,09	0,21	0,29	0,31	0,05	0,02
Placebo + DT x48 sem	0,31	0,37	0,25	0,05	0,02	0,01	0,00	0,00
TT SMV 100 mg x12 sem / DT x36 sem	0,04	0,13	0,22	0,33	0,15	0,09	0,03	0,02
TT SMV 150 mg x12 sem / DT x36 sem	0,01	0,06	0,14	0,24	0,32	0,18	0,03	0,01
TT TVR x12 sem / DT x12 sem	0,00	0,01	0,02	0,05	0,04	0,09	0,32	0,46
TT TVR x12 sem / DT x36 sem	0,00	0,00	0,00	0,01	0,04	0,11	0,48	0,36



DT, terapia dupla; TT, terapia tripla; SMV, simeprevir; TVR, telaprevir; sem, semanas.

Em relação à robustez das redes, as análises de *node-splitting* foram satisfatórias. Uma vez que não foram observados valores de p inferiores a 0,05 para as comparações diretas e indiretas, infere-se que as redes desenvolvidas na presente análise são robustas. Os resultados das análises de *node-splitting* são apresentados na TABELA 17 (rede referente à RVR) e TABELA 18 (rede referente à RVS).

TABELA 17. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA INCONSISTÊNCIA – REDE RELATIVA A RESPOSTA VIROLÓGICA RÁPIDA

Tratamento	Efeito direto	Efeito indireto	Total	p valor
Placebo + DT x12 sem / DT x36 sem, SMV 100 mg + DT x12 sem / DT x36 sem	3,63 (2,78; 4,50)	3,78 (2,54; 5,14)	3,69 (3,10; 4,34)	0,83
Placebo + DT x12 sem / DT x36 sem, SMV 150 mg + DT x 12sem / DT x36 sem	3,59 (3,10; 4,20)	3,41 (2,55; 4,33)	3,56 (3,16; 4,00)	0,66
Placebo + DT x12 sem / DT x36 sem, TVR + DT x12 sem / DT x36 sem	3,20 (2,47; 4,07)	3,40 (2,28; 4,56)	3,25 (2,76; 3,82)	0,71
SMV 100 mg + DT x12 sem / DT x36 sem, SMV 150 mg + DT x12 sem / DT x36 sem	-0,17 (-0,94; 0,57)	-0,01 (-0,92; 0,97)	-0,13 (-0,73; 0,48)	0,77
SMV 150 mg + DT x12 sem / DT x36 sem, TVR + DT x12 sem / DT x36 sem	-0,23 (-1,26; 0,77)	-0,40 (-1,33; 0,63)	-0,28 (-0,86; 0,25)	0,74

DT, terapia dupla; SMV, simeprevir; TVR, telaprevir; sem, semanas.

TABELA 18. ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* DA INCONSISTÊNCIA – REDE RELATIVA A RESPOSTA VIROLÓGICA SUSTENTADA

Tratamento	Efeito direto	Efeito indireto	Total	p valor
Placebo + DT x12 sem / DT x36 sem, SMV 100 mg + DT x12 sem / DT x36 sem	1,39 (-0,17; 3,04)	2,09 (-0,43; 4,64)	1,69 (0,51; 2,88)	0,59
Placebo + DT x12 sem / DT x36 sem, SMV 150 mg + DT x 12sem / DT x36 sem	1,97 (0,88; 3,07)	1,26 (-1,50; 4,03)	1,92 (0,98; 2,88)	0,58
SMV 100 mg + DT x12 sem / DT x36 sem, SMV 150 mg + DT x12 sem / DT x36 sem	0,01 (-1,50; 1,49)	0,83 (-1,07; 2,85)	0,23 (-0,97; 1,43)	0,44

DT, terapia dupla; SMV, simeprevir; sem, semanas.

6 DISCUSSÃO

Este estudo observacional corresponde, para o nosso conhecimento, ao primeiro de caráter multicêntrico avaliando as terapias antivirais de ação direta de primeira geração em pacientes acometidos cronicamente pelo HCV genótipo 1 atendidos em instituições públicas de saúde no Brasil. Apesar de o nível de precisão de 5% não ter sido atingido, uma vez que na amostra foram incluídos 121 pacientes em vez dos 323 estimados, este estudo reflete a realidade dos padrões de tratamento com os DAAs de primeira geração no país, contribuindo com a evidência acerca dos desfechos relacionados a essas terapias.

Em relação à efetividade, os resultados obtidos indicam que os inibidores de protease avaliados são relativamente semelhantes, promovendo taxas de RVS ligeiramente inferiores àquelas reportadas em ensaios clínicos randomizados. No estudo ADVANCE (ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, controlado com placebo), 75,0% dos pacientes virgens de tratamento atingiram a RVS com telaprevir (117), e no estudo REALIZE, também um ensaio clínico randomizado de fase 3, 65,3% dos pacientes que já haviam recebido algum tratamento para hepatite C crônica atingiram a RVS com este inibidor de protease (118). No presente estudo observacional, 61,8% dos pacientes que fizeram uso da terapia tripla com telaprevir atingiram a RVS. Quanto ao boceprevir, no estudo SPRINT-2 (ensaio clínico randomizado de fase 3 conduzido com pacientes virgens de tratamento) 66,0% da coorte atingiu a RVS (116), ao passo que no presente estudo 47,4% dos indivíduos que utilizaram boceprevir atingiram a resposta sustentada.

Em comparação com estudos observacionais internacionais, a coorte de pacientes avaliada no presente estudo multicêntrico exibiu taxas relativamente próximas de RVS. Resultados do estudo conduzido por Backus et al. em 2013, no qual a efetividade das terapias com boceprevir e com telaprevir foi comparada em uma ampla coorte de pacientes oriundos do Departamento de Assuntos de Veteranos dos Estados Unidos, mostraram que a RVS foi atingida por 50% dos pacientes tratados com boceprevir e por 52% dos pacientes que utilizaram telaprevir, com ausência de diferença estatisticamente significativa entre os inibidores de protease (216). Outrossim, maiores taxas de RVS foram obtidas com o tratamento à base de telaprevir em comparação com a terapia contendo boceprevir no presente

estudo de coorte. No estudo observacional prospectivo ANRS CO20-CUPIC, conduzido em 56 centros na França com pacientes cirróticos já submetidos a tratamento prévio para hepatite C crônica, a RVS foi atingida por 51,8% dos indivíduos tratados com telaprevir e por 42,9% dos pacientes que receberam tratamento com boceprevir. Além disso, os autores demonstraram, por meio de análise multivariada, que o tipo de resposta ao tratamento prévio, o subtipo do HCV, fase de *lead-in* e a contagem basal de plaquetas foram fatores associados a RVS (121). Contudo, os resultados da análise multivariada do presente estudo de coorte mostraram que, dos fatores avaliados, somente a presença de RVR teve relação com a resposta sustentada, associação essa descrita recentemente na literatura (217, 218, 219). Destarte, potenciais fatores preditivos de RVS devem ser melhor investigados em estudos observacionais futuros.

No Brasil, até o momento, há somente um estudo observacional publicado, de caráter retrospectivo, avaliando a resposta virológica e o perfil de segurança da terapia tripla com boceprevir e telaprevir, o qual foi conduzido por Almeida et al. em um hospital público terciário na região Sul do país (126). A coorte avaliada incluiu 24 pacientes (12 no grupo telaprevir e 12 no grupo boceprevir), cujas características basais foram semelhantes às da coorte de pacientes avaliada no presente estudo observacional, exceto pelo número de pacientes cirróticos e submetidos a tratamento prévio, que foi maior no estudo unicêntrico. Dos 24 indivíduos analisados, 66,7% completaram o tratamento. Em relação ao grupo tratado com telaprevir, 58,3% dos pacientes atingiram a RVS, enquanto no grupo de pacientes que receberam tratamento com boceprevir, 41,7% atingiram a resposta sustentada. Em comparação com os resultados obtidos no presente estudo observacional, maior número de pacientes completou as 48 semanas de tratamento no estudo unicêntrico (66,7% vs. 55,4%). Quanto às taxas de RVS, valores bastante próximos foram observados para ambos os inibidores de protease nos dois estudos. Frente aos resultados dos dois estudos observacionais realizados no Brasil, verifica-se que maior número de pacientes atingiu a RVS com o tratamento à base de telaprevir, indicando a maior efetividade deste inibidor de protease quando comparado ao boceprevir.

No que concerne à análise da segurança dos inibidores de protease de primeira geração, os resultados do presente estudo estão de acordo com a literatura.

Achados como anemia, fadiga, náusea, diarreia, cefaleia, prurido, febre, calafrios e insônia já foram descritos em amplos ensaios clínicos randomizados avaliando os eventos adversos relacionados à terapia tripla com boceprevir e telaprevir (117, 116, 118). A segurança e a tolerabilidade desses tratamentos foram também avaliadas no estudo ANRS CO20-CUPIC (121), cujos resultados destacam os eventos adversos hematológicos relacionados ao uso dos inibidores de protease (i.e., anemia, neutropenia, plaquetopenia), além de astenia e desordens cutâneas. Ademais, os eventos adversos reportados pela coorte de pacientes avaliada no presente estudo observacional estão de acordo com os eventos relatados em outros estudos observacionais internacionais (220, 221, 222, 223, 224, 225), bem como com os relatados no estudo unicêntrico conduzido no Brasil (126). No presente estudo multicêntrico, a maioria dos pacientes em tratamento com telaprevir apresentou prurido, evento adverso classificado como reação comum na bula do medicamento. Já no grupo tratado com boceprevir, o evento adverso mais frequente foi náusea, a qual é também classificada na bula do medicamento como uma reação comum.

Apesar das taxas relativamente próximas de RVS apresentadas pela coorte de pacientes avaliada no presente estudo observacional, quando comparadas às taxas reportadas em ensaios clínicos randomizados e outros estudos observacionais, é importante ressaltar que somente 55,4% dos pacientes completaram as 48 semanas de tratamento. Desta forma, na experiência em mundo real, os pacientes em uso da terapia tripla com inibidores de protease de primeira geração exibiram um comportamento de falta de adesão a estas terapias, destacando a descontinuação do tratamento em virtude da ocorrência de eventos adversos que não puderam ser tolerados pelos pacientes. Este cenário deve ser cuidadosamente estudado a fim de estimular o desenvolvimento de medidas para aumentar a adesão dos pacientes a estes tratamentos, especialmente em locais onde o acesso às novas terapias para o manejo da hepatite C crônica ainda é limitado.

Outrossim, os dados obtidos com o presente estudo observacional são cruciais para a condução de futuras análises comparativas a respeito dos agentes antivirais de ação direta, particularmente considerando o atual cenário da hepatite C crônica, no qual inúmeros agentes antivirais têm sido desenvolvidos e disponibilizados à população nos últimos anos. Uma limitação do presente estudo

corresponde à diferença na proporção de indivíduos em cada grupo avaliado. Todavia, como se trata de um estudo de mundo real, estas proporções representam a verdadeira distribuição de pacientes por tratamento no Brasil. Não obstante, nossos resultados estão de acordo com os relatos de amplos estudos de coorte internacionais e representam uma evidência altamente relevante a respeito dessas terapias no Brasil.

Os dados de prevalência obtidos no estudo mostram que a maioria dos pacientes atendida no centro de saúde da cidade de Curitiba apresentou infecção pelos genótipos 1 e 3 do vírus. Este resultado vai ao encontro de dados de outros estudos conduzidos no Brasil, que apontam uma maior prevalência dos genótipos 1, 2 e 3 no país (226).

No estudo realizado por Campiotto et al. foram analisadas amostras de sangue de 1.688 pacientes infectados cronicamente pelo HCV, contemplando todos os estados do Brasil. Foram identificados os genótipos de 1 a 5, sendo o genótipo 1 o mais frequente (64,9%), seguido do genótipo 3 (30,2%) e do genótipo 2 (4,6%). Os autores ainda identificaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição genotípica do HCV entre as regiões do país, de modo que o genótipo 1 foi o mais frequente em todas as regiões. O genótipo 2 foi mais prevalente na região Centro-Oeste e o genótipo 3 na região Sul. Os genótipos 4 e 5 foram os menos prevalentes, encontrados somente na região Sudeste (70). Em estudo multicêntrico realizado com usuários de drogas na região Centro-Oeste do Brasil no período de 2005 a 2006, verificou-se uma maior frequência do genótipo 1 (principalmente do subtipo 1a) e genótipo 3 na amostra analisada (227). Outro estudo, realizado com doadores de sangue na mesma região do país, apontou também uma maior frequência dos genótipos 1 e 3 entre os indivíduos analisados. Nesta população foi ainda observada uma pequena porcentagem de doadores infectados pelo genótipo 2 do HCV (228). A caracterização genotípica do HCV também foi realizada em estudo conduzido no estado do Amazonas. Este evidenciou a maior frequência dos genótipos 1 e 3 sobre os demais, com a presença também do genótipo 2 nos indivíduos analisados (229).

Com relação às publicações referentes à região Sul do Brasil, verificou-se em estudo realizado na cidade de Tamboara, pequena comunidade do Estado do Paraná, que a maioria dos indivíduos acometidos pelo HCV apresentava a infecção pelo genótipo 3 (em virtude de os indivíduos infectados pertencerem basicamente a

três grupos familiares), seguido do genótipo 1 (89). Embora tenham sido constatadas divergências nas proporções referentes aos genótipos 1 e 3 entre o estudo conduzido na pequena comunidade e o presente estudo de prevalência, verifica-se que ambos os genótipos permanecem como os mais prevalentes na região Sul do Brasil. Desta forma, dada a importância de dados epidemiológicos para o eficiente manejo de doenças no país, os resultados do presente estudo podem contribuir para o melhor entendimento da disseminação do HCV no Brasil.

No que concerne à distribuição dos estágios de fibrose hepática de acordo com o critério METAVIR, a maioria dos pacientes analisados apresentou cirrose hepática (aproximadamente 41%). Em estudo transversal conduzido por Venâncio et al., no qual laudos de biópsia hepática com resultados completos estavam disponíveis para 367 pacientes portadores de hepatite C crônica, foi encontrada a seguinte distribuição: 4% F0; 28% F1; 36% F2; 17% F3; e 15% F4 (230). Venâncio et al. investigaram pacientes cadastrados no Sistema de Medicamentos Excepcionais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em período referente a janeiro a outubro de 2010. Diferente dos achados de Venâncio et al., os resultados obtidos no presente estudo de prevalência indicam que, no centro estudado, há maior número de pacientes em estágio avançado da doença hepática.

Alta taxa de cirróticos também foi observada no estudo transversal conduzido por Perazzo et al., no qual foram avaliados 195 pacientes com hepatite C crônica atendidos em centro específico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os autores identificaram aproximadamente 38% da amostra como tendo fibrose hepática estágio F4 (231), resultado este próximo ao obtido no presente estudo. Em estudo transversal realizado na Bahia entre os anos de 2007 e 2009, observou-se que a maioria dos pacientes portadores de hepatite C crônica apresentou estágio de fibrose hepática F2 (42,9%), enquanto 27,0% da amostra exibiram fibrose avançada (F3 ou F4) (232).

Frente aos resultados obtidos nos estudos transversais conduzidos com pequenas amostras de pacientes no Brasil é possível inferir que há uma variabilidade na distribuição de fibrose hepática entre as regiões do país. Com isso, os dados do presente estudo podem contribuir com as evidências existentes em termos de epidemiologia, o que é altamente relevante para o manejo da hepatite C crônica no país.

Tendo em vista o alto custo das estratégias terapêuticas envolvendo os agentes antivirais de ação direta, um modelo de Markov simulando o curso natural da hepatite C crônica foi desenvolvido para avaliar a relação custo-efetividade das terapias com boceprevir e telaprevir. Para o nosso conhecimento, esta é a primeira análise de custo-efetividade dos inibidores de protease de primeira geração conduzida sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

De acordo com os resultados gerados pelo modelo desenvolvido no presente trabalho, a terapia tripla com telaprevir gerou uma ICER de R\$ 33.464/QALY (R\$ 47.718/AVG), podendo ser considerada custo-efetiva frente ao limiar de disposição a pagar equivalente a R\$ 86.628,00 por QALY ganho. Assim, da perspectiva do sistema público de saúde do Brasil, a terapia tripla com telaprevir seria considerada o tratamento de escolha para pacientes infectados cronicamente pelo HCV genótipo 1 quando somente os inibidores de protease de primeira geração eram disponibilizados à população. Uma vez que o Ministério da Saúde do Brasil incorporou recentemente novos agentes antivirais de ação direta ao elenco de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da hepatite C crônica (15), o modelo aqui desenvolvido pode contribuir consideravelmente para pesquisas futuras no campo da farmacoeconomia acerca destes agentes.

Como todas as análises de custo-efetividade baseadas em modelos, o presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, foram considerados somente custos diretos médicos, de modo que fatores tais como perda da produtividade em virtude da doença e seu tratamento não foram incorporados na análise. Em segundo lugar, os valores de utilidade foram derivados da literatura internacional, o que pode não representar cabalmente a população brasileira. Desta forma, fica evidente a necessidade da condução de estudos no Brasil avaliando a qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica genótipo 1, de modo a gerar dados mais acurados acerca destes parâmetros e melhorar a análise em termos de incerteza. Outra limitação corresponde ao fato de que as reações adversas aos tratamentos antivirais não foram consideradas em termos de desutilidade. Além disso, não foram analisados os custos relacionados com o tratamento dessas reações (uso de eritropoetina, transfusões de sangue, tratamento de complicações cardiovasculares em decorrência da anemia). É possível que estes fatores tenham tido influência nas ICERs obtidas com a presente análise, visto o alto custo dos

mesmos. Contudo, na análise de custo-efetividade conduzida por Chan et al. (163), em que foi considerado o impacto do uso de eritropoetina para o tratamento de eventos adversos associados aos inibidores de protease, observou-se uma influência na ICER relativa ao boceprevir somente. Ademais, outros estudos demonstraram que, apesar de o boceprevir e o telaprevir estarem relacionados com diferentes tipos de eventos adversos, os quais podem ainda ocorrer com diferentes frequências, o custo global do manejo destas reações se mostrou semelhante entre os dois inibidores de protease (162). A possibilidade de remissão espontânea do estágio F0 não foi considerada no modelo, o que corresponde a mais uma limitação do estudo uma vez que, desta forma, a eficácia de todos os tratamentos antivirais avaliados pode estar ligeiramente superestimada. Todavia, tendo em vista que somente 7% da coorte avaliada iniciou o modelo no estágio de fibrose F0 e a probabilidade de eliminação espontânea do vírus é relativamente baixa e difícil de avaliar com precisão, a influência desta limitação nos resultados finais provavelmente tem pouca relevância. Por fim, como em todos os modelos de decisão, o desenvolvido neste trabalho é uma simplificação da realidade. O estado de saúde modelado referente à cirrose descompensada, por exemplo, correspondeu a uma simplificação do real quadro de descompensação hepática, o qual consiste em diversos estados de saúde, incluindo ascite, hemorragia por varizes e encefalopatia hepática (233, 234, 235).

O uso de modelos analíticos de decisão é particularmente útil na integração de evidências nacionais e internacionais para guiar o processo de tomada de decisão no país (234). Na presente análise, por exemplo, foram utilizados dados de distribuição basal de fibrose hepática extraídos de um estudo conduzido no Brasil, além de dados de mortalidade provenientes do IBGE e dados relativos a todos os custos derivados de bancos de dados econômicos brasileiros, o que confere mais robustez à análise. Além disso, os resultados das análises de sensibilidade mostraram que a terapia tripla com telaprevir permaneceu a opção mais custo-efetiva frente às variações nas probabilidades de transição e nos valores de utilidade, indicando a robustez do modelo.

Apesar das limitações apontadas, o modelo desenvolvido no presente estudo incorporou, tanto quanto possível, dados contemplando a população brasileira. Assim, este modelo poderá ser utilizado em estudos de custo-efetividade avaliando

diferentes terapias para o tratamento da hepatite C crônica sob a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil. Ademais, os resultados do presente estudo poderão auxiliar nos processos de tomada de decisão quanto à disponibilização dos agentes antivirais de ação direta para o tratamento da infecção crônica pelo HCV genótipo 1, na tentativa de promover o acesso às melhores opções de tratamento via sistema público de saúde.

No âmbito das tomadas de decisão em saúde, uma importante ferramenta para avaliar novas tecnologias corresponde às meta-análises em rede. Este método, cujo emprego tem aumentado nos últimos anos, pode reduzir a necessidade de novos ensaios clínicos para avaliar tecnologias em saúde. Isto, conseqüentemente, pode reduzir custos e evitar a exposição desnecessária de pacientes aos riscos inerentes a este tipo de estudo de intervenção. Além disso, resultados obtidos de meta-análises em rede podem guiar estudos futuros, o que representa atualmente uma tendência na prática clínica baseada em evidências (236, 237).

Há na literatura científica algumas meta-análises publicadas acerca dos DAAs para o tratamento da hepatite C crônica. Cui et al. conduziram meta-análise direta para avaliar as taxas de RVR em pacientes com infecção pelo HCV genótipo 1 em tratamento com simeprevir. Ao comparar o DAA com a terapia dupla (Peg-IFN/RBV), foram observadas diferenças estatisticamente significativas favorecendo o simeprevir para o desfecho avaliado (238). Resultados semelhantes foram obtidos por Qu et al, que também avaliaram a eficácia do simeprevir sobre as taxas de RVR (239). Além do simeprevir, a meta-análise em rede conduzida no presente estudo contemplou regimes contendo telaprevir e boceprevir. Desta forma, foi possível comparar, por meio de análise indireta, as taxas de RVR obtidas com DAAs de primeira e segunda geração. Os resultados desta análise mostraram a superioridade de alguns DAAs em comparação com placebo ou com a terapia dupla (Peg-IFN/RBV). Todavia, diferenças estatisticamente significativas entre os DAAs avaliados não foram observadas para este desfecho.

Uma vez que a RVR é medida na quarta semana de tratamento, os resultados concernentes ao *ranking* devem ser analisados considerando somente as quatro primeiras semanas de uso das terapias avaliadas (159). Assim, tendo em vista que ambos os regimes contendo telaprevir eram semelhantes nas quatro primeiras semanas de tratamento, bem como as terapias contendo boceprevir, não foi possível

comparar os esquemas terapêuticos baseados em protocolos (TVR + Peg-IFN + RBV x12sem/Peg-IFN + RBV x36sem e lead-in x4sem/BOC + Peg-IFN + RBV x44sem) com os alternativos (TVR + Peg-IFN + RBV x12sem/Peg-IFN + RBV x12sem e lead-in x4sem/BOC + Peg-IFN + RBV x24sem) para o desfecho RVR. O *ranking* relativo à RVR evidenciou que o tratamento com daclatasvir 10 mg foi o que apresentou maior probabilidade de ser o mais eficaz entre as terapias avaliadas para este desfecho, seguido dos tratamentos com grazoprevir, simeprevir, telaprevir e boceprevir.

No que se refere ao desfecho RVS 24, diferenças estatisticamente significativas foram observadas ao comparar alguns regimes contendo DAA com placebo ou terapia dupla (Peg-IFN/RBV). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os DAAs avaliados para este desfecho. Druyts et al. conduziram uma meta-análise em rede para avaliar a eficácia dos DAAs de primeira e segunda geração em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 virgens de tratamento. No estudo os autores também não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os DAAs para o desfecho RVS 24, de modo que somente foram encontradas diferenças estatísticas entre DAAs e terapia dupla (240). Os resultados relativos ao *ranking* para avaliação da RVS 24 mostraram que os regimes com daclatasvir (10 mg e 60 mg) apresentaram as maiores probabilidades de serem os mais eficazes entre as terapias avaliadas para este desfecho, seguidos dos regimes com grazoprevir, simeprevir, telaprevir e boceprevir.

Na meta-análise em rede conduzida por Taieb et al., na qual a eficácia dos tratamentos com simeprevir, telaprevir e boceprevir foi avaliada em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1, o regime contendo simeprevir se mostrou o mais eficaz, tanto em pacientes virgens de tratamento quanto em indivíduos submetidos a tratamento prévio (241). Zhu et al. realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede para avaliar os DAAs de segunda geração daclatasvir, faldaprevir, simeprevir e sofosbuvir em pacientes virgens de tratamento. Os resultados foram favoráveis ao daclatasvir, que se mostrou a terapia mais eficaz em relação ao desfecho RVS 24 (242). A eficácia dos DAAs de segunda geração em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 também foi avaliada por Suwanthawornkul et al. por meio de meta-análise em rede. O estudo contemplou tratamentos contendo simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir, ledipasvir e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir

associados a dasabuvir. Como resultados, os autores observaram que o regime contendo sofosbuvir apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento para o desfecho RVS 24, seguido por daclatasvir e simeprevir (243). Na presente meta-análise em rede, o tratamento contendo daclatasvir 10 mg se apresentou como o mais eficaz para ambos os desfechos de eficácia avaliados (RVR e RVS 24), estando de acordo com dados da literatura internacional. Além disso, o regime com daclatasvir exibiu os melhores resultados em termos de risco-benefício, indicando o melhor perfil de segurança deste regime quando comparado aos demais DAAs incluídos na análise.

Os tratamentos contendo grazoprevir avaliados na presente análise exibiram probabilidades semelhantes no *ranking* referente ao desfecho RVS 24 (0,17, 0,17 e 0,16). O mesmo foi observado para os regimes contendo boceprevir (0,09 e 0,11). Estes resultados podem indicar que os diferentes esquemas terapêuticos incluídos na análise podem apresentar eficácia semelhante em termos de RVS 24. Contudo, este achado deve ser melhor investigado em ensaios clínicos ou estudos observacionais.

Outras meta-análises em rede foram publicadas nos últimos anos avaliando os DAAs no tratamento da hepatite C crônica. Goralczyk, et al. avaliaram diferentes regimes com telaprevir (244), enquanto Cure et al. (245), Cooper et al. (246) e Kieran et al. (247) compararam tratamentos contendo telaprevir e boceprevir em pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 virgens de tratamento e submetidos à terapia prévia. Quigley et al. compararam a terapia com simeprevir com o regime contendo telaprevir em pacientes virgens de tratamento no Japão (248). Ademais, diversas meta-análises diretas avaliando os regimes com telaprevir e boceprevir, bem como algumas investigando somente um dos DAAs de primeira geração, foram publicadas nos últimos cinco anos (249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259). Isto posto, fica evidente o interesse na avaliação dos DAAs no tratamento da hepatite C crônica que despontou nos últimos anos. Contudo, poucas meta-análises compararam os DAAs de primeira e segunda geração, tampouco contemplaram o desfecho RVR nas análises de eficácia.

Uma potencial limitação da presente meta-análise em rede foi a não inclusão do sofosbuvir nas análises, bem como de algumas associações entre DAAs (e.g. ledipasvir-sofosbuvir, elbasvir-grazoprevir, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir

associados a dasabuvir com ou sem ribavirina, simeprevir associado a sofosbuvir e daclatasvir associado a sofosbuvir). Os ensaios clínicos contemplando regimes com sofosbuvir avaliaram diferentes esquemas de tratamento, o que impossibilitou a elaboração de uma rede robusta e a condução de comparações fidedignas para este DAA. A inclusão do sofosbuvir na análise poderia gerar resultados mais conclusivos em relação à eficácia comparativa entre os DAAs de primeira e segunda geração no tratamento da hepatite C crônica. Além disso, a maioria dos ensaios clínicos randomizados avaliando terapias livres de interferon utilizam como comparador a mesma associação de DAAs utilizada com ou sem ribavirina, ou diferentes doses do mesmo medicamento. Assim, estes tratamentos não puderam ser incorporados à rede elaborada em virtude da falta de comparadores em comum entre os regimes livres de interferon e os outros braços de tratamento incluídos na análise. A grande amplitude dos intervalos de credibilidade obtidos decorreu da alta quantidade de regimes de tratamento e da pequena amostra de estudos incluídos para cada regime. Entretanto, esta é a evidência disponível até o momento acerca destas terapias, sugerindo que novos estudos devem ser realizados para melhorar a compreensão a respeito dos novos tratamentos para hepatite C crônica.

A terapia dupla com Peg-IFN/RBV foi escolhida como o tratamento de referência na meta-análise uma vez que sua eficácia se encontra bem estabelecida em protocolos clínicos para o tratamento da hepatite C crônica. Como as opções terapêuticas para esta doença estão evoluindo de maneira rápida, optou-se por realizar uma análise com todos os regimes disponíveis, a fim de fornecer uma visão mais ampla dos tratamentos sem assumir a superioridade *a priori* de um regime sobre outro. Assim, com os resultados obtidos na presente meta-análise em rede, é possível inferir que futuros estudos devem ter como foco redes mais abrangentes contemplando as terapias livres de interferon.

7 CONCLUSÃO

Em suma, a despeito do pequeno número de pacientes incluídos no estudo observacional, foi possível descrever os desfechos relacionados ao uso dos inibidores de protease de primeira geração em pacientes brasileiros acometidos cronicamente pelo HCV genótipo 1 e, portanto, contribuir com evidências a respeito do tema. Apesar de não terem sido identificadas diferenças estaticamente significativas entre a terapia tripla com boceprevir e a terapia com telaprevir em termos de efetividade, a resposta virológica sustentada foi mais frequente com o regime à base de telaprevir. Concernente à segurança, ambos os inibidores de protease promoveram diversos eventos adversos, o que pode levar à falta de adesão e consequente descontinuação do tratamento. Assim, o desenvolvimento de medidas para melhorar a adesão ao tratamento faz-se altamente relevante, especialmente em países onde os agentes antivirais de ação direta de primeira geração ainda correspondem à única opção de tratamento para pacientes com hepatite C crônica genótipo 1.

Quanto aos dados de prevalência, houve predomínio dos genótipos 1 e 3 e do estágio de fibrose F4. Considerando a escassez de evidências em relação aos dados epidemiológicos da hepatite C no Brasil, especialmente no que concerne à região Sul, as distribuições de frequências dos genótipos do HCV e dos estágios de fibrose hepática obtidos neste estudo podem contribuir com pesquisas futuras, incluindo avaliações farmacoeconômicas.

A respeito da análise farmacoeconômica, a terapia tripla com telaprevir está associada com melhores desfechos de eficácia, tanto em curto como em longo prazo, embora apresente custo mais elevado quando comparada a outros regimes terapêuticos atualmente disponíveis. Contudo, considerando um limiar de disposição a pagar de R\$ 86.628,00, a terapia tripla com telaprevir pode ser considerada custo-efetiva sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, e deve ser a primeira escolha no tratamento de pacientes com infecção crônica pelo genótipo 1 do HCV quando da disponibilidade dos inibidores de protease de primeira geração somente. O modelo aqui desenvolvido permite que a relação custo-efetividade seja atualizada quando novos dados ou novos tratamentos estiverem disponíveis, contribuindo para pesquisas futuras no contexto da hepatite C crônica.

Por fim, por meio de uma meta-análise em rede robusta foi confirmada a superioridade dos DAAs em relação ao placebo e à terapia dupla padrão. Além disso, verificou-se a maior eficácia e relação risco-benefício do daclatasvir em comparação a outros DAAs e à terapia dupla com Peg-IFN/RBV. Este estudo correspondeu à terceira meta-análise em rede avaliando a eficácia dos DAAs de primeira e segunda geração em associação com interferon peguilado e ribavirina, e o primeiro a incluir taxas de RVR como desfecho de eficácia na comparação entre estes agentes. Os resultados da presente meta-análise em rede ressaltam a necessidade de investigações adicionais sobre estes agentes antivirais, incluindo regimes com grazoprevir e boceprevir, os quais apresentaram resultados semelhantes em relação à RVS 24. Considerando a superioridade dos DAAs em relação ao placebo / terapia dupla em termos de eficácia, futuras investigações devem incluir a avaliação da segurança e tolerabilidade destes tratamentos por meio de meta-análises. Além disso, estudos observacionais devem ser conduzidos para avaliar a efetividade destes tratamentos.

REFERÊNCIAS

- 1 WHO. **Hepatitis C Fact Sheet No 164 (Updated April 2017)**. WHO Web site, 2017.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Brasília, 2015.
- 3 PEREIRA, L. M. *et al.* Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 13, n., p.60, 2013.
- 4 FERREIRA, P. R. *et al.* Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 19, n. 4, p.363-8, 2015.
- 5 MESSINA, J. P. *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p.77-87, 2015.
- 6 LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int**, v. 29 Suppl 1, n., p.74-81, 2009.
- 7 GOUNTAS, I. *et al.* Treatment and primary prevention in people who inject drugs for chronic hepatitis C infection: is elimination possible in a high-prevalence setting? **Addiction**, v., n., 2017.
- 8 CHEVALIEZ, S.; PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. **Int J Med Sci**, v. 3, n. 2, p.35-40, 2006.
- 9 SMITH, D. B. *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p.318-27, 2014.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2011.
- 11 D'AMBROSIO, R.; DELLA CORTE, C.; COLOMBO, M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. **Int J Mol Sci**, v. 16, n. 8, p.19698-712, 2015.
- 12 WEBSTER, D. P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G. M. Hepatitis C. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p.1124-35, 2015.
- 13 FEENEY, E. R.; CHUNG, R. T. Antiviral treatment of hepatitis C. **BMJ**, v. 348, n., p.g3308, 2014.

- 14 BRASIL. Ministério da Saúde. 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, 2013.
- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfecções**. Brasília, 2015.
- 16 KIERAN, J. A. *et al.* Hepatitis C in the era of direct-acting antivirals: real-world costs of untreated chronic hepatitis C; a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**, v. 15, n., p.471, 2015.
- 17 BERTINO, G. *et al.* Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. **World J Hepatol**, v. 8, n. 2, p.92-106, 2016.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS. Diretriz de Avaliação Econômica**. Brasília, 2014.
- 19 DE SOAREZ, P. C.; SOARES, M. O.; NOVAES, H. M. [Decision modeling for economic evaluation of health technologies]. **Cien Saude Colet**, v. 19, n. 10, p.4209-22, 2014.
- 20 FONSECA, J. C. F. D. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p.322-330, 2010.
- 21 MCCAUGHAN, G. Advances in viral hepatitis: 50 years of Australian gastroenterology. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 24 Suppl 3, n., p.S132-5, 2009.
- 22 SEEFF, L. B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). **Liver Int**, v. 29 Suppl 1, n., p.89-99, 2009.
- 23 ALHETHEEL, A.; EL-HAZMI, M. M. Hepatitis G virus in Saudi blood donors and chronic hepatitis B and C patients. **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 1, p.110-5, 2014.
- 24 PASSOS, A. D. C. Aspectos Epidemiológicos das Hepatites Virais. **Medicina**, v. 36, n., p.30-36, 2003.
- 25 DADMANESH, M. *et al.* Evaluation of Prevalence and Risk Factors of Hepatitis G Virus Infection Among Hemodialysis Patients Referred to Iranian Army Hospitals in Tehran During 2012-2013. **Hepat Mon**, v. 15, n. 1, p.e18322, 2015.
- 26 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Avaliação da Assistência às Hepatites Virais no Brasil**. Brasília, 2002.

- 27 FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p.473-87, 2004.
- 28 FARAJZADEGAN, Z. *et al.* Systematic review and meta-analysis on the age-specific seroprevalence of hepatitis A in Iran. **J Res Med Sci**, v. 19, n. Suppl 1, p.S56-63, 2014.
- 29 RAC, M. W.; SHEFFIELD, J. S. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 41, n. 4, p.573-92, 2014.
- 30 BRASIL. Ministério da saúde amplia público-alvo de seis vacinas. **Portal Brasil**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/03/ministerio-da-saude-amplia-publico-alvo-de-seis-vacinas>>. Acesso em: 5 ago. 2017.
- 31 SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Vacinação em pacientes com doença hepática crônica**. 2011.
- 32 AHMED, A. *et al.* Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. **Int J Hepatol**, v. 2015, n., p.872431, 2015.
- 33 MIRAZO, S. *et al.* Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. **Hepat Med**, v. 6, n., p.45-59, 2014.
- 34 PRICE, J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. **Top Antivir Med**, v. 21, n. 5, p.157-63, 2014.
- 35 VAN DER POEL, W. H. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. **Curr Opin Virol**, v. 4, n., p.91-6, 2014.
- 36 PAVIO, N.; MENG, X. J.; DOCEUL, V. Zoonotic origin of hepatitis E. **Curr Opin Virol**, v. 10, n., p.34-41, 2015.
- 37 TAHERKHANI, R.; FARSHADPOUR, F. Epidemiology of hepatitis E virus in Iran. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 22, p.5143-53, 2016.
- 38 ECHEVARRIA, J. M. Light and Darkness: Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among the General Population. **Scientifica (Cairo)**, v. 2014, n., p.481016, 2014.
- 39 ZHANG, X. *et al.* Real-time stability of a hepatitis E vaccine (Hecolin(R)) demonstrated with potency assays and multifaceted physicochemical methods. **Vaccine**, v. 34, n. 48, p.5871-5877, 2016.
- 40 TELES, S. A. Hepatites Virais: um desafio para enfermagem. **Rev Bras Enferm [Internet]**, v. 70, n. 2, p.243-4, 2017.
- 41 BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. **JAMA**, v. 191, n., p.541-6, 1965.

- 42 HALEGOUA-DE MARZIO, D.; HANN, H. W. Then and now: the progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 2, p.401-13, 2014.
- 43 INUZUKA, T. *et al.* Mouse models of hepatitis B virus infection comprising host-virus immunologic interactions. **Pathogens**, v. 3, n. 2, p.377-89, 2014.
- 44 SKUPSKY, J.; HU, K. Q. Current hepatitis B treatment guidelines and future research directions. **Front Med**, v. 8, n. 2, p.145-57, 2014.
- 45 PARIKH, P.; RYAN, J. D.; TSOCHATZIS, E. A. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Ann Transl Med**, v. 5, n. 3, p.40, 2017.
- 46 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS, E. E. E.; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **J Hepatol**, v. 67, n. 2, p.370-398, 2017.
- 47 ZENERE, S. J.; DAMBRÓS, B. P.; FONTES, S. T. Avaliação do Perfil Vacinal e do Conhecimento sobre Transmissão da Hepatite B em uma Amostra Populacional de um Município do Meio-Oeste Catarinense. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, v. 7, n. 3, p.6-16, 2014.
- 48 CHANG, M. H. Hepatitis B virus and cancer prevention. **Recent Results Cancer Res**, v. 188, n., p.75-84, 2011.
- 49 [Hepatitis B vaccine]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 6, p.1137-40, 2006.
- 50 ROSSI, L. M.; ESCOBAR-GUTIERREZ, A.; RAHAL, P. Advanced molecular surveillance of hepatitis C virus. **Viruses**, v. 7, n. 3, p.1153-88, 2015.
- 51 CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p.359-62, 1989.
- 52 ABBAS, Z.; AFZAL, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. **World J Hepatol**, v. 5, n. 12, p.666-75, 2013.
- 53 PASCARELLA, S.; NEGRO, F. Hepatitis D virus: an update. **Liver Int**, v. 31, n. 1, p.7-21, 2011.
- 54 LIN, H. H. *et al.* Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. **Hepatology**, v., n., 2015.
- 55 NOUREDDIN, M.; GISH, R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 16, n. 1, p.365, 2014.

- 56 GOYAL, A.; MURRAY, J. M. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p.e110143, 2014.
- 57 RIZZETTO, M.; ALAVIAN, S. M. Hepatitis delta: the rediscovery. **Clin Liver Dis**, v. 17, n. 3, p.475-87, 2013.
- 58 LIM, L. S. *et al.* Systematic review of the quality of prognosis studies in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 66, n. 10, p.1536-41, 2014.
- 59 CHIVERO, E. T.; STAPLETON, J. T. Tropism of Human Pegivirus (formerly known as GB virus C/Hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection. **J Gen Virol**, v., n., 2015.
- 60 LAUCK, M. *et al.* GB virus C coinfections in west African Ebola patients. **J Virol**, v. 89, n. 4, p.2425-9, 2015.
- 61 RODRIGUEZ, A. K. *et al.* HIV-1 and GBV-C co-infection in Venezuela. **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 7, p.863-8, 2014.
- 62 STAPLETON, J. T. *et al.* A novel T cell evasion mechanism in persistent RNA virus infection. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 125, n., p.14-24; discussion 24-6, 2014.
- 63 SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 9, p.558-67, 2005.
- 64 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - 01. **Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C**. Brasília, 2012.
- 65 COILLY, A. *et al.* News and challenges in the treatment of hepatitis C in liver transplantation. **Liver Int**, v. 36 Suppl 1, n., p.34-42, 2016.
- 66 ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 17, p.2436-41, 2007.
- 67 HUGHES, E. *et al.* Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 1, p.40-8, 2016.
- 68 BLATT, C. R. *et al.* Tratamento da hepatite C e qualidade de vida. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 1, p.19-26, 2009.
- 69 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**. Brasília, 2012.

70 CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 1, p.41-9, 2005.

71 SIMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. **J Gen Virol**, v. 85, n. Pt 11, p.3173-88, 2004.

72 IRSHAD, M.; MANKOTIA, D. S.; IRSHAD, K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 44, p.7896-909, 2013.

73 STRAUSS, E. [Hepatitis C]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, n. 1, p.69-82, 2001.

74 CHEN, S. L.; MORGAN, T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **Int J Med Sci**, v. 3, n. 2, p.47-52, 2006.

75 CHEN, A. Y. *et al.* Persistence of Hepatitis C Virus Traces after Spontaneous Resolution of Hepatitis C. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p.e0140312, 2015.

76 PAWLOTSKY, J. M. The nature of interferon-alpha resistance in hepatitis C virus infection. **Curr Opin Infect Dis**, v. 16, n. 6, p.587-92, 2003.

77 REHERMANN, B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. **Nat Med**, v. 19, n. 7, p.859-68, 2013.

78 CONTEDEUCA, V. *et al.* Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and host-targeting antiviral agents. **J Infect**, v., n., 2013.

79 PATEL, A.; HARRISON, S. A. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 8, n. 5, p.305-12, 2012.

80 AWAD, A.; GASSAMA-DIAGNE, A. PI3K/SHIP2/PTEN pathway in cell polarity and hepatitis C virus pathogenesis. **World J Hepatol**, v. 9, n. 1, p.18-29, 2017.

81 ALKHOURI, N.; ZEIN, N. N. Protease inhibitors: silver bullets for chronic hepatitis C infection? **Cleve Clin J Med**, v. 79, n. 3, p.213-22, 2012.

82 PAWLOTSKY, J. M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 53, n. 5, p.1742-51, 2011.

83 GOWER, E. *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **J Hepatol**, v. 61, n. 1 Suppl, p.S45-57, 2014.

84 PETRUZZIELLO, A. *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 34, p.7824-40, 2016.

85 SIMMONDS, P. *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 42, n. 4, p.962-73, 2005.

86 PYBUS, O. G.; RAMBAUT, A. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. **Nat Rev Genet**, v. 10, n. 8, p.540-50, 2009.

87 RAMACHANDRAN, S. *et al.* Temporal variations in the hepatitis C virus intrahost population during chronic infection. **J Virol**, v. 85, n. 13, p.6369-80, 2011.

88 DOUAM, F.; DING, Q.; PLOSS, A. Recent advances in understanding hepatitis C. **F1000Res**, v. 5, n., 2016.

89 IVANTES, C. A.; SILVA, D.; MESSIAS-REASON, I. High prevalence of hepatitis C associated with familial history of hepatitis in a small town of south Brazil: efficiency of the rapid test for epidemiological survey. **Braz J Infect Dis**, v. 14, n. 5, p.483-8, 2010.

90 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**, v. 30, n. 3, p.218-222, 2008.

91 JOSAHKIAN, J. A. *et al.* Prevalência de inaptidão sorológica pelo vírus HCV em doadores de sangue no Hemocentro Regional de Uberaba (MG), Fundação Hemominas **Revista de Patologia Tropical**, v. 39, n. 4, p.261-271, 2010.

92 BRASIL. Portaria Nº 1376, de 19 de novembro de 1993. Ministério da Saúde, 1993.

93 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. Brasília, 2015.

94 BRASIL. Teste de qualidade no sangue é obrigatório no Brasil. **Portal Brasil**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/11/teste-de-qualidade-no-sangue-e-obrigatorio-no-brasil>>. Acesso em: 12 ago. 2017

95 BEDOSSA, P. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C: The French METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 20, n. 1, p.15-20, 1994.

96 MANNAN, A. A. S. R. Liver and intrahepatic bile ducts-nontumor. Hepatitis. Chronic hepatitis - grading / staging. Disponível em: <<http://www.pathologyoutlines.com/topic/liverchronichepgrading.html>> Acesso em: 21 jul. 2017.

97 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C**. Brasília, 2012.

- 98 THEIN, H. H. *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, n. 2, p.418-31, 2008.
- 99 BARCELOS, T. M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes com hepatite C atendidos no ambulatório do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis, Santa Catarina. **Revista da AMRIGS**, v. 58, n. 3, p.209-212, 2014.
- 100 EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF, L.; ASOCIACION LATINOAMERICANA PARA EL ESTUDIO DEL, H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **J Hepatol**, v. 63, n. 1, p.237-64, 2015.
- 101 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, 2015.
- 102 TREMBLING, P. M. *et al.* Treatment decisions and contemporary versus pending treatments for hepatitis C. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v., n., 2013.
- 103 CORTESI, P. A. *et al.* Management of treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. **J Viral Hepat**, v. 22, n. 2, p.175-83, 2015.
- 104 SMITH-PALMER, J.; CERRI, K.; VALENTINE, W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. **BMC Infect Dis**, v. 15, n., p.19, 2015.
- 105 KWO, P. Y. Response-guided therapy for HCV. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 7, n. 1, p.43-5, 2011.
- 106 VAN VLERKEN, L. G. *et al.* Adherence to ribavirin in chronic hepatitis C patients on antiviral treatment: Results from a randomized controlled trial using real-time medication monitoring. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v., n., 2016.
- 107 POYNARD, T. *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **Lancet**, v. 352, n. 9138, p.1426-32, 1998.
- 108 MANNS, M. P. *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, v. 358, n. 9286, p.958-65, 2001.
- 109 REICHARD, O. *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. **Lancet**, v. 351, n. 9096, p.83-7, 1998.

110 MANNIS, M. P.; WEDEMEYER, H.; CORNBERG, M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. **Gut**, v. 55, n. 9, p.1350-9, 2006.

111 SHAHID, I. *et al.* Hepatitis C virus infection treatment: An era of game changer direct acting antivirals and novel treatment strategies. **Crit Rev Microbiol**, v., n., p.1-13, 2014.

112 CAMMA, C. *et al.* Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 56, n. 3, p.850-60, 2012.

113 FERNANDEZ YUNQUERA, A. *et al.* Update on the use of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. **Rev Esp Quimioter**, v. 26, n. 3, p.189-192, 2013.

114 CORTEZ, K. J.; KOTTILIL, S. Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. **Ther Adv Chronic Dis**, v. 6, n. 1, p.4-14, 2015.

115 BACON, B. R. *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 13, p.1207-17, 2011.

116 POORDAD, F. *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 13, p.1195-206, 2011.

117 JACOBSON, I. M. *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 25, p.2405-16, 2011.

118 ZEUZEM, S. *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. **N Engl J Med**, v. 364, n. 25, p.2417-28, 2011.

119 COOPER, C. L. *et al.* Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. **Ther Clin Risk Manag**, v. 8, n., p.105-30, 2012.

120 FRIED, M. W. *et al.* 818 HCV-TARGET: A LONGITUDINAL, OBSERVATIONAL STUDY OF NORTH AMERICAN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C (HCV) TREATED WITH BOCEPREVIR OR TELAPREVIR. **Journal of Hepatology**, v. 58, n. 1, p.S335, 2013.

121 HEZODE, C. *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. **J Hepatol**, v. 59, n. 3, p.434-41, 2013.

122 FORESTIER, N. *et al.* **First Real-Life Data of Triple Therapy with Telaprevir (TVR) and Boceprevir (BOC) in Combination with Peginterferon-alfa-2a (PEG) plus Ribavirin (RBV) in Patients Infected with Chronic Hepatitis C (CHC), Genotype 1 in a Non-Interventional Study (PAN) in Germany.** 63rd Annual

Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Hepatology. 2012;56:1038A.

123 TURAL, C.; PLANAS, R. [Clinical use of telaprevir: stopping rules, predicting response, treatment length, and management of adverse effects]. **Enferm Infec Microbiol Clin**, v. 31 Suppl 3, n., p.19-25, 2013.

124 RIDRUEJO, E. Safety of direct-acting antivirals in the treatment of chronic hepatitis C. **Expert Opin Drug Saf**, v. 13, n. 3, p.307-319, 2014.

125 IVANTES, C. A. P. *et al.* Resultados da terapia tripla em pacientes portadores de hepatite C crônica com fibrose hepática avançada no município de Curitiba. In: Congresso Brasileiro de Hepatologia, 13., 2015. São Paulo. Anais... São Paulo: Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2015. p. 95.

126 ALMEIDA, P. R. *et al.* Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 52, n. 1, p.14-7, 2015.

127 TURCHETTI, G.; SPADONI, E.; GEISLER, E. E. Health technology assessment. Evaluation of biomedical innovative technologies. **IEEE Eng Med Biol Mag**, v. 29, n. 3, p.70-6, 2010.

128 WHO. "Health technology assessment of medical devices. WHO Medical device technical series." 2011.

129 RAFTERY, J.; RODERICK, P.; STEVENS, A. Potential use of routine databases in health technology assessment. **Health Technol Assess**, v. 9, n. 20, p.1-92, iii-iv, 2005.

130 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit**. Brasília, 2011.

131 SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 8, n. 2, p.501-520, 2003.

132 GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. **Lancet**, v. 359, n. 9300, p.57-61, 2002.

133 BENSON, K.; HARTZ, A. J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. **N Engl J Med**, v. 342, n. 25, p.1878-86, 2000.

134 SONG, J. W.; CHUNG, K. C. Observational studies: cohort and case-control studies. **Plast Reconstr Surg**, v. 126, n. 6, p.2234-42, 2010.

135 CONCATO, J. Observational versus experimental studies: what's the evidence for a hierarchy? **NeuroRx**, v. 1, n. 3, p.341-7, 2004.

136 SILVERMAN, S. L. From randomized controlled trials to observational studies. **Am J Med**, v. 122, n. 2, p.114-20, 2009.

137 FRONTEIRA, I. [Observational studies in the era of evidence based medicine: short review on their relevance, taxonomy and designs]. **Acta Med Port**, v. 26, n. 2, p.161-70, 2013.

138 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. Brasília, 2009.

139 VANNI, T. *et al.* [Economic evaluation in health: applications in infectious diseases]. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 12, p.2543-52, 2009.

140 WIENS, A. *et al.* Economic evaluation of treatments for chronic hepatitis B. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 4, p.418-26, 2013.

141 NEUMANN, P. J.; SANDERS, G. D. Cost-Effectiveness Analysis 2.0. **N Engl J Med**, v. 376, n. 3, p.203-205, 2017.

142 SECOLI, S. R. *et al.* [Health technology assessment: II. Cost effectiveness analysis]. **Arq Gastroenterol**, v. 47, n. 4, p.329-33, 2010.

143 BRANDÃO, C. M. R. *et al.* Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. **Value in Health**, v. 14, n. 5, p.S71-S77, 2011.

144 MORAZ, G. *et al.* [Cost-effectiveness in health in Brazil: a systematic review]. **Cien Saude Colet**, v. 20, n. 10, p.3211-29, 2015.

145 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. **Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções**. Brasília, 2015.

146 AGÊNCIA DE NOTÍCIAS DAS HEPATITES. **IMPORTANTE - Consulta Pública para atualizar o Protocolo de Tratamento da Hepatite C**. Disponível em: <http://hepato.com/a_noticias/179_a_noticias_port.php>. Acesso em: 12 ago. 2017.

147 HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. The Cochrane Collaboration, 2011.

148 HARTLING, L.; VANDERMEER, B.; FERNANDES, R. M. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of

approaches to knowledge synthesis. **Evid Based Child Health**, v. 9, n. 2, p.486-94, 2014.

149 NORDMANN, A. J.; KASENDA, B.; BRIEL, M. Meta-analyses: what they can and cannot do. **Swiss Med Wkly**, v. 142, n., p.w13518, 2012.

150 ACHANA, F. *et al.* An exploration of synthesis methods in public health evaluations of interventions concludes that the use of modern statistical methods would be beneficial. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n. 4, p.376-90, 2014.

151 BIONDI-ZOCCAI, G. *et al.* Network meta-analysis for evidence synthesis: what is it and why is it posed to dominate cardiovascular decision making? **Int J Cardiol**, v. 182, n., p.309-14, 2015.

152 CATALA-LOPEZ, F. *et al.* Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 11, p.1489-96, 2014.

153 GRECO, T. *et al.* The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. **Heart Lung Vessel**, v. 7, n. 2, p.133-42, 2015.

154 GE, L. *et al.* Epidemiology Characteristics, Methodological Assessment and Reporting of Statistical Analysis of Network Meta-Analyses in the Field of Cancer. **Sci Rep**, v. 6, n., p.37208, 2016.

155 BAFETA, A. *et al.* Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review. **BMJ**, v. 348, n., p.g1741, 2014.

156 NACI, H. *et al.* Evidence-based prescribing: combining network meta-analysis with multicriteria decision analysis to choose among multiple drugs. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 7, n. 5, p.787-92, 2014.

157 FORESTIER, N. *et al.* **First Real-Life Data of Triple Therapy with Telaprevir (TVR) and Boceprevir (BOC) in Combination with Peginterferon-alfa-2a (PEG) plus Ribavirin (RBV) in Patients Infected with Chronic Hepatitis C (CHC), Genotype 1 in a Non-Interventional Study (PAN) in Germany.** 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Massachusetts, 2012.

158 VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Lancet**, v. 370, n. 9596, p.1453-7, 2007.

159 FEDERICO, A. *et al.* Rapid Virological Response Represents the Highest Prediction Factor of Response to Antiviral Treatment in HCV-Related Chronic Hepatitis: a Multicenter Retrospective Study. **Hepat Mon**, v. 15, n. 6, p.e18640, 2015.

160 LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p.189-201, 2003.

161 AMATUZZI, M. L. L. *et al.* Linguagem metodológica - Parte 2. **Acta Ortop Bras**, v. 14, n. 2, p.108-112, 2006.

162 LIU, S. *et al.* New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. **Ann Intern Med**, v. 156, n. 4, p.279-90, 2012.

163 CHAN, K. *et al.* Cost effectiveness of direct-acting antiviral therapy for treatment-naive patients with chronic HCV genotype 1 infection in the veterans health administration. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 11, p.1503-10, 2013.

164 YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 41, n. 6, p.544-63, 2015.

165 SIEBERT, U. When Should Decision-Analytic Modeling Be Used in the Economic Evaluation of Health Care? **The European Journal of Health Economics**, v. 4, n. 3, p.143-150, 2003.

166 SROCZYNSKI, G. *et al.* Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. **J Viral Hepat**, v. 17, n. 1, p.34-50, 2010.

167 CHHATWAL, J.; HE, T.; LOPEZ-OLIVO, M. A. Systematic Review of Modelling Approaches for the Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antivirals. **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 6, p.551-67, 2016.

168 CARO, J. J. *et al.* Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. **Med Decis Making**, v. 32, n. 5, p.667-77, 2012.

169 SIEBERT, U. *et al.* State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. **Med Decis Making**, v. 32, n. 5, p.690-700, 2012.

170 BORBA, H. H. L. *et al.* Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. **Therapeutics and Clinical Risk Management** v. 2017, n. 13, p.59—64, 2017.

171 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções**. Brasília, 2011.

172 IBGE. **Tábua de vida**. Instituto Brasileiro de geografia e Estatística, 2013. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2013/defaulttab_pdf.shtm>. Acesso em: 27 nov. 2015.

173 EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **J Hepatol**, v. 53, n. 3, p.397-417, 2010.

174 GARCIA-TSAO, G.; BOSCH, J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. **N Engl J Med**, v. 362, n. 9, p.823-32, 2010.

175 Hospital Albert Einstein - Hospital Israelita. **Diretrizes Assistenciais - Internação para o Transplante de Fígado: Admissão e Acompanhamento pós operatório**. 2011.

176 EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **Eur J Cancer**, v. 48, n. 5, p.599-641, 2012.

177 VERGARA, M. *et al.* Hospital mortality over time in patients with specific complications of cirrhosis. **Liver Int**, v. 33, n. 6, p.828-33, 2013.

178 BRAVO, J. G. P. Complicações da Cirrose Hepática - ASCITE. **Jornal Angolano de Ciências de Saúde**, v. 1, n. 1, p.9-14, 2016.

179 SOLA, E.; SOLE, C.; GINES, P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. **Liver Int**, v. 36 Suppl 1, n., p.109-15, 2016.

180 BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP**. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 19 nov. 2015.

181 BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde**. Disponível em: <aplicacao.saude.gov.br/bps>. Acesso em: 19 nov. 2015.

182 HUTUBESSY, R.; CHISHOLM, D.; EDEJER, T. T. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. **Cost Eff Resour Alloc**, v. 1, n. 1, p.8, 2003.

183 CLAXTON, K. *et al.* Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. **Health Econ**, v. 14, n. 4, p.339-47, 2005.

184 JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

185 HIGGINS, J. P. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n., p.d5928, 2011.

- 186 CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 18, n. 1, p.38-44, 2013.
- 187 JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-64, 2008.
- 188 VALKENHOEF, G. *et al.* ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. **Decision Support Systems**, v. 55, n., p.459–475, 2013.
- 189 CHAMBERS, J. D. *et al.* An assessment of the methodological quality of published network meta-analyses: a systematic review. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p.e0121715, 2015.
- 190 DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Stat Med**, v. 29, n. 7-8, p.932-44, 2010.
- 191 U.S. Department of Veterans Affairs. **Hepatitis C RNA quantitative testing**. Disponível em: <<https://www.hepatitis.va.gov/patient/hcv/diagnosis/labtests-RNA-quantitative-testing.asp>>. Acesso em: 5 jun. 2017.
- 192 BENNETT, W. G. *et al.* Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. **Ann Intern Med**, v. 127, n. 10, p.855-65, 1997.
- 193 FATTOVICH, G. *et al.* Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). **J Hepatol**, v. 27, n. 1, p.201-5, 1997.
- 194 PLANAS, R. *et al.* Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. **J Hepatol**, v. 40, n. 5, p.823-30, 2004.
- 195 ALTEKRUSE, S. F.; MCGLYNN, K. A.; REICHMAN, M. E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. **J Clin Oncol**, v. 27, n. 9, p.1485-91, 2009.
- 196 DIENSTAG, J. L. *et al.* A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 54, n. 2, p.396-405, 2011.
- 197 MORGAN, R. L. *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. **Ann Intern Med**, v. 158, n. 5 Pt 1, p.329-37, 2013.
- 198 RAZAVI, H. *et al.* Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. **Hepatology**, v. 57, n. 6, p.2164-70, 2013.

- 199 FLAMM, S. L. *et al.* Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 1, p.81-87 e4; quiz e5, 2013.
- 200 MCHUTCHISON, J. G. *et al.* Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. **N Engl J Med**, v. 361, n. 6, p.580-93, 2009.
- 201 BARROS, F. M. *et al.* Cost-effectiveness analysis of treatment with peginterferon-alfa-2a versus peginterferon-alfa-2b for patients with chronic hepatitis C under the public payer perspective in Brazil. **Cost Eff Resour Alloc**, v. 11, n. 1, p.25, 2013.
- 202 MARTIN, N. K. *et al.* Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. **Hepatology**, v. 55, n. 1, p.49-57, 2012.
- 203 VARGAS, C. L. *et al.* Cost Effectiveness of Daclatasvir/Asunaprevir Versus Peginterferon/Ribavirin and Protease Inhibitors for the Treatment of Hepatitis c Genotype 1b Naive Patients in Chile. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p.e0141660, 2015.
- 204 KUMADA, H. *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. **J Hepatol**, v. 56, n. 1, p.78-84, 2012.
- 205 MCHUTCHISON, J. G. *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med**, v. 360, n. 18, p.1827-38, 2009.
- 206 KWO, P. Y. *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **Lancet**, v. 376, n. 9742, p.705-16, 2010.
- 207 POL, S. *et al.* Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. **Lancet Infect Dis**, v. 12, n. 9, p.671-7, 2012.
- 208 FORNS, X. *et al.* Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. **Gastroenterology**, v. 146, n. 7, p.1669-79 e3, 2014.
- 209 HAYASHI, N. *et al.* Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. **J Hepatol**, v. 61, n. 2, p.219-27, 2014.
- 210 JACOBSON, I. M. *et al.* Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 384, n. 9941, p.403-13, 2014.

211 MANNNS, M. *et al.* Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet**, v. 384, n. 9941, p.414-26, 2014.

212 MANNNS, M. P. *et al.* The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p.366-76 e6, 2014.

213 ZEUZEM, S. *et al.* Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, p.430-41 e6, 2014.

214 REDDY, K. R. *et al.* Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Infect Dis**, v. 15, n. 1, p.27-35, 2015.

215 WEI, L. *et al.* Simeprevir plus peginterferon/ribavirin for HCV genotype 1-infected treatment-naive patients in China and South Korea. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 31, n. 5, p.912-20, 2016.

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

217 PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p.71-7, 2014.

218 BRUNO, S. *et al.* Undetectable HCV-RNA at treatment-week 8 results in high-sustained virological response in HCV G1 treatment-experienced patients with advanced liver disease: the International Italian/Spanish Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin Name Patients Program. **J Viral Hepat**, v. 22, n. 5, p.469-80, 2015.

219 CAVALCANTE, L. N.; LYRA, A. C. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. **World J Hepatol**, v. 7, n. 12, p.1617-31, 2015.

220 BELPERIO, P. S. *et al.* Early virologic responses and hematologic safety of direct-acting antiviral therapies in veterans with chronic hepatitis C. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 8, p.1021-7, 2013.

221 SANGRADOR PELLUZ, C.; MAIQUES LLACER, F. J.; SOLER COMPANY, E. [Safety in the clinical practice of the triple therapy with telaprevir in chronic hepatitis C]. **Farm Hosp**, v. 37, n. 6, p.489-93, 2013.

- 222 GORDON, S. C. *et al.* Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. **J Hepatol**, v. 62, n. 2, p.286-93, 2015.
- 223 TORO MONTECINOS, M. *et al.* Drug eruptions induced by telaprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a prospective study. **Actas Dermosifiliogr**, v. 106, n. 3, p.219-25, 2015.
- 224 CLEO STUDY, G. *et al.* Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience. **World J Hepatol**, v. 8, n. 22, p.949-56, 2016.
- 225 LORCY, S. *et al.* [Cutaneous adverse events of telaprevir/peginterferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A multicenter prospective cohort study]. **Ann Dermatol Venereol**, v. 143, n. 5, p.336-46, 2016.
- 226 FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 7, n. 4, p.473-87, 2004.
- 227 LOPES, C. L. *et al.* Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 1, n., p.43-50, 2009.
- 228 MARTINS, R. M. *et al.* Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 48, n. 1, p.53-5, 2006.
- 229 ARAUJO, A. R. *et al.* [Characterization of hepatitis C virus in chronic hepatitis patients: genotypes in the State of Amazonas, Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, n. 5, p.638-40, 2011.
- 230 VENÂNCIO, S. I. *et al.* Evaluation of medication dispensation to patients with chronic hepatitis C in São Paulo State Health Department specialized unit pharmacies, Brazil, in 2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p.701-710, 2014.
- 231 PERAZZO, H. *et al.* Interobserver variability in transient elastography analysis of patients with chronic hepatitis C. **Liver Int**, v. 35, n. 5, p.1533-9, 2015.
- 232 LEMBRANCA, L. *et al.* Epidemiological assessment of liver disease in northeastern Brazil by means of a standardized liver biopsy protocol. **Ann Hepatol**, v. 10, n. 1, p.43-9, 2011.
- 233 SIEBERT, U. *et al.* Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. **Gut**, v. 52, n. 3, p.425-32, 2003.

- 234 SIEBERT, U. *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 21, n. 1, p.55-65, 2005.
- 235 SIEBERT, U. *et al.* Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. **Pharmacoeconomics**, v. 27, n. 4, p.341-54, 2009.
- 236 DONEGAN, S. *et al.* Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. **Res Synth Methods**, v. 4, n. 4, p.291-323, 2013.
- 237 CORNELL, J. E. The PRISMA Extension for Network Meta-analysis: Bringing Clarity and Guidance to the Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses. **Ann Intern Med**, v. 162, n. 11, p.797-8, 2015.
- 238 CUI, X.; KONG, Y.; JIA, J. Efficacy and safety of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for patients with hepatitis C genotype 1 infection: A meta-analysis of randomized trials. **Rev Esp Enferm Dig**, v. 107, n., 2015.
- 239 QU, Y. *et al.* Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v., n., 2015.
- 240 DRUYTS, E. *et al.* Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. **QJM**, v. 108, n. 4, p.299-306, 2015.
- 241 TAIEB, V. *et al.* A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon-alpha and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus. **J Med Econ**, v., n., p.1-10, 2015.
- 242 ZHU, G. Q. *et al.* Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 9, p.e3004, 2016.
- 243 SUWANTHAWORNKUL, T. *et al.* Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p.e0145953, 2015.
- 244 GORALCZYK, A. D.; CAMERON, S.; AMANZADA, A. Treatment of chronic HCV genotype 1 infection with telaprevir: a Bayesian mixed treatment comparison of fixed-length and response-guided treatment regimens in treatment-naive and -experienced patients. **BMC Gastroenterol**, v. 13, n., p.148, 2013.

- 245 CURE, S. *et al.* Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. **Curr Med Res Opin**, v. 28, n. 11, p.1841-56, 2012.
- 246 COOPER, C. *et al.* Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. **QJM**, v. 106, n. 2, p.153-63, 2013.
- 247 KIERAN, J. *et al.* The relative efficacy of boceprevir and telaprevir in the treatment of hepatitis C virus genotype 1. **Clin Infect Dis**, v. 56, n. 2, p.228-35, 2013.
- 248 QUIGLEY, J. M. *et al.* Relative efficacy and safety of simeprevir and telaprevir in treatment-naive hepatitis C-infected patients in a Japanese population: A Bayesian network meta-analysis. **Hepatol Res**, v., n., 2015.
- 249 DANG, S. S. *et al.* Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. **Hepatogastroenterology**, v. 59, n. 114, p.461-8, 2012.
- 250 GU, L. *et al.* Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. **Pharmazie**, v. 67, n. 12, p.963-72, 2012.
- 251 KONG, Y. *et al.* Efficacy and tolerability of telaprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p.e52158, 2012.
- 252 QIN, H. *et al.* Safety of telaprevir for chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Clin Drug Investig**, v. 32, n. 10, p.665-72, 2012.
- 253 SITOLE, M. *et al.* Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. **Clin Ther**, v. 35, n. 2, p.190-7, 2013.
- 254 YANG, D. *et al.* The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. **Intern Med**, v. 52, n. 6, p.653-60, 2013.
- 255 COPPOLA, N. *et al.* Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p.e94542, 2014.
- 256 LANINI, S. *et al.* Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. **New Microbiol**, v. 37, n. 3, p.263-76, 2014.
- 257 PARK, C.; JIANG, S.; LAWSON, K. A. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. **J Clin Pharm Ther**, v. 39, n. 1, p.14-24, 2014.

258 VIERLING, J. M. *et al.* Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. **J Hepatol**, v. 61, n. 2, p.200-9, 2014.

259 MANZANO-ROBLEDA MDEL, C. *et al.* Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. **Ann Hepatol**, v. 14, n. 1, p.46-57, 2015.

**APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA (REVISÃO SISTEMÁTICA
BOCEPREVIR E TELAPREVIR)**

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PubMed	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]) AND ("hepatitis c"[Title/Abstract]) AND ("protease inhibitors"[Title/Abstract] OR boceprevir[Title/Abstract] OR telaprevir[Title/Abstract] OR "SCH 503034"[Title/Abstract] OR "SCH-503034"[Title/Abstract] OR "LY 570310"[Title/Abstract] OR "LY-570310"[Title/Abstract] OR "LY570310"[Title/Abstract] OR "MP 424"[Title/Abstract] OR "MP-424"[Title/Abstract] OR "VX 950"[Title/Abstract] OR "VX-950"[Title/Abstract] OR Incivo[Title/Abstract] OR Victrelis[Title/Abstract])
Cochrane Library	((clinical:ti,ab,kw AND trial:ti,ab,kw) OR "clinical trial*":ti,ab,kw OR random*:ti,ab,kw OR "therapeutic use":ti,ab,kw) AND ("hepatitis c":ti,ab,kw) AND ("protease inhibitor":ti,ab,kw OR boceprevir:ti,ab,kw OR telaprevir:ti,ab,kw OR "SCH 503034":ti,ab,kw OR "SCH-503034":ti,ab,kw OR "LY 570310":ti,ab,kw OR "LY-570310":ti,ab,kw OR LY570310:ti,ab,kw OR "MP 424":ti,ab,kw OR "MP-424":ti,ab,kw OR "VX 950":ti,ab,kw OR "VX-950":ti,ab,kw OR Incivo:ti,ab,kw OR Victrelis:ti,ab,kw)
International Pharmaceutical Abstracts	(("clinical AND trial").ab. OR "clinical trial".pt. OR random*.ab. OR "random allocation".rs. OR "clinical trials".rs.) AND ("hepatitis c".ab.) AND ("protease inhibitors" OR boceprevir OR telaprevir OR "SCH 503034" OR "SCH-503034" OR "LY 570310" OR "LY-570310" OR LY570310 OR "MP 424" OR "MP-424" OR "VX 950" OR "VX-950" OR Incivo OR Victrelis).ab.
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(clinical) AND TITLE-ABS-KEY(trial) OR TITLE-ABS-KEY("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY(random*) OR TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial")) AND TITLE-ABS-KEY("hepatitis c") AND (TITLE-ABS-KEY("protease inhibitors") OR TITLE-ABS-KEY(boceprevir) OR TITLE-ABS-KEY(telaprevir) OR TITLE-ABS-KEY("SCH 503034") OR TITLE-ABS-KEY("SCH-503034") OR TITLE-ABS-KEY("LY 570310") OR TITLE-ABS-KEY("LY-570310") OR TITLE-ABS-KEY("LY570310") OR TITLE-ABS-KEY("MP 424") OR TITLE-ABS-KEY("MP-424") OR TITLE-ABS-KEY("VX 950") OR TITLE-ABS-KEY("VX-950") OR TITLE-ABS-KEY(incivo) OR TITLE-ABS-KEY(victrelis))
Scielo	("protease inhibitors" OR boceprevir OR telaprevir OR "SCH 503034" OR "SCH-503034" OR "LY 570310" OR "LY-570310" OR LY570310 OR "MP 424" OR "MP-424" OR "VX 950" OR "VX-950" OR Incivo OR Victrelis) AND "hepatitis c"

**APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA (REVISÃO SISTEMÁTICA COM
META-ANÁLISE EM REDE)**

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PubMed	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]) AND ("hepatitis c"[Title/Abstract] AND ("protease inhibitors"[Title/Abstract] OR boceprevir[Title/Abstract] OR telaprevir[Title/Abstract] OR "SCH 503034"[Title/Abstract] OR "SCH-503034"[Title/Abstract] OR "LY 570310"[Title/Abstract] OR "LY-570310"[Title/Abstract] OR "LY570310"[Title/Abstract] OR "MP 424"[Title/Abstract] OR "MP-424"[Title/Abstract] OR "VX 950"[Title/Abstract] OR "VX-950"[Title/Abstract] OR Incivo[Title/Abstract] OR Victrelis[Title/Abstract] OR ledipasvir[Title/Abstract] OR GS-5885[Title/Abstract] OR harvoni[Title/Abstract] OR elbasvir[Title/Abstract] OR MK-8742[Title/Abstract] OR grazoprevir[Title/Abstract] OR MK-5172[Title/Abstract] OR zapatier[Title/Abstract] OR ombitasvir[Title/Abstract] OR ABT-267[Title/Abstract] OR paritaprevir[Title/Abstract] OR ABT-450[Title/Abstract] OR ritonavir[Title/Abstract] OR dasabuvir[Title/Abstract] OR ABT-333[Title/Abstract] OR "viekira pak"[Title/Abstract] OR Sofosbuvir[Title/Abstract] OR PSI-7977[Title/Abstract] OR GS-7977[Title/Abstract] OR Sovaldi[Title/Abstract] OR Simeprevir[Title/Abstract] OR TMC435[Title/Abstract] OR TMC435350[Title/Abstract] OR Olysio[Title/Abstract] OR daclatasvir[Title/Abstract] OR BMS-790052[Title/Abstract] OR daklinza[Title/Abstract])
Cochrane Library	((clinical:ti,ab,kw AND trial:ti,ab,kw) OR "clinical trial*":ti,ab,kw OR random*:ti,ab,kw OR "therapeutic use":ti,ab,kw) AND ("hepatitis c":ti,ab,kw) AND ("protease inhibitor":ti,ab,kw OR boceprevir:ti,ab,kw OR telaprevir:ti,ab,kw OR "SCH 503034":ti,ab,kw OR "SCH-503034":ti,ab,kw OR "LY 570310":ti,ab,kw OR "LY-570310":ti,ab,kw OR LY570310:ti,ab,kw OR "MP 424":ti,ab,kw OR "MP-424":ti,ab,kw OR "VX 950":ti,ab,kw OR "VX-950":ti,ab,kw OR Incivo:ti,ab,kw OR Victrelis:ti,ab,kw OR ledipasvir:ti,ab,kw OR GS-5885:ti,ab,kw OR harvoni:ti,ab,kw OR elbasvir:ti,ab,kw OR MK-8742:ti,ab,kw OR grazoprevir:ti,ab,kw OR MK-5172:ti,ab,kw OR zapatier:ti,ab,kw OR ombitasvir:ti,ab,kw OR ABT-267:ti,ab,kw OR paritaprevir:ti,ab,kw OR ABT-450:ti,ab,kw OR ritonavir:ti,ab,kw OR dasabuvir:ti,ab,kw OR ABT-333:ti,ab,kw OR "viekira pak":ti,ab,kw OR sofosbuvir:ti,ab,kw OR "PSI-7977":ti,ab,kw OR "GS-7977":ti,ab,kw OR Sovaldi:ti,ab,kw OR Simeprevir:ti,ab,kw OR TMC435:ti,ab,kw OR TMC435350:ti,ab,kw OR Olysio:ti,ab,kw OR daclatasvir:ti,ab,kw OR BMS-790052:ti,ab,kw OR daklinza:ti,ab,kw)
International Pharmaceutical Abstracts	(("clinical AND trial").ab. OR "clinical trial".pt. OR random*.ab. OR "random allocation".rs. OR "clinical trials".rs.) AND ("hepatitis c".ab.) AND ("protease inhibitors" OR boceprevir OR telaprevir OR "SCH 503034" OR "SCH-503034" OR "LY 570310" OR "LY-570310" OR LY570310 OR "MP 424" OR "MP-424" OR "VX 950" OR "VX-950" OR Incivo OR Victrelis OR ledipasvir OR GS-5885 OR harvoni OR elbasvir OR MK-8742 OR grazoprevir OR MK-5172 OR zapatier OR ombitasvir OR ABT-267 OR paritaprevir OR ABT-450 OR ritonavir OR dasabuvir OR ABT-333 OR "viekira pak" OR Sofosbuvir OR "PSI-7977" OR "GS-7977" OR Sovaldi OR Simeprevir OR TMC435 OR TMC435350 OR Olysio OR daclatasvir OR BMS-790052 OR daklinza).ab.

Scopus	(TITLE-ABS-KEY(clinical) AND TITLE-ABS-KEY(trial) OR TITLE-ABS-KEY("clinical trial") OR TITLE-ABS-KEY(random*) OR TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial")) AND TITLE-ABS-KEY("hepatitis c") AND (TITLE-ABS-KEY("protease inhibitors") OR TITLE-ABS-KEY(boceprevir) OR TITLE-ABS-KEY(telaprevir) OR TITLE-ABS-KEY("SCH 503034") OR TITLE-ABS-KEY("SCH-503034") OR TITLE-ABS-KEY("LY 570310") OR TITLE-ABS-KEY("LY-570310") OR TITLE-ABS-KEY("LY570310") OR TITLE-ABS-KEY("MP 424") OR TITLE-ABS-KEY("MP-424") OR TITLE-ABS-KEY("VX 950") OR TITLE-ABS-KEY("VX-950") OR TITLE-ABS-KEY(incivo) OR TITLE-ABS-KEY(victrelis) OR TITLE-ABS-KEY(ledipasvir) OR TITLE-ABS-KEY(GS-5885) OR TITLE-ABS-KEY(harvoni) OR TITLE-ABS-KEY(elbasvir) OR TITLE-ABS-KEY(MK-8742) OR TITLE-ABS-KEY(grazoprevir) OR TITLE-ABS-KEY(MK-5172) OR TITLE-ABS-KEY(zapatier) OR TITLE-ABS-KEY(ombitasvir) OR TITLE-ABS-KEY(ABT-267) OR TITLE-ABS-KEY(paritaprevir) OR TITLE-ABS-KEY(ABT-450) OR TITLE-ABS-KEY(ritonavir) OR TITLE-ABS-KEY(dasabuvir) OR TITLE-ABS-KEY(ABT-333) OR TITLE-ABS-KEY("viekira pak") OR TITLE-ABS-KEY(sofosbuvir) OR TITLE-ABS-KEY("PSI-7977") OR TITLE-ABS-KEY("GS-7977") OR TITLE-ABS-KEY(sovaldi) OR TITLE-ABS-KEY(simeprevir) OR TITLE-ABS-KEY(TMC435) OR TITLE-ABS-KEY(TMC435350) OR TITLE-ABS-KEY(olysio) OR TITLE-ABS-KEY(daclatasvir) OR TITLE-ABS-KEY(BMS-790052) OR TITLE-ABS-KEY(daklinza))
Scielo	("protease inhibitors" OR boceprevir OR telaprevir OR "SCH 503034" OR "SCH-503034" OR "LY 570310" OR "LY-570310" OR LY570310 OR "MP 424" OR "MP-424" OR "VX 950" OR "VX-950" OR Incivo OR Victrelis OR ledipasvir OR GS-5885 OR harvoni OR elbasvir OR MK-8742 OR grazoprevir OR MK-5172 OR zapatier OR ombitasvir OR ABT-267 OR paritaprevir OR ABT-450 OR ritonavir OR dasabuvir OR ABT-333 OR "viekira pak" OR sofosbuvir OR "PSI-7977" OR "GS-7977" OR Sovaldi OR Simeprevir OR TMC435 OR TMC435350 OR Olysio OR daclatasvir OR BMS-790052 OR daklinza) AND "hepatitis c"

APÊNDICE 3 – PLANILHAS DESENVOLVIDAS PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS

- Dados do estudo:

ESTUDO/TRATAMENTO	NOME DO ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	LOCAL DO ESTUDO	FINANCIAMENTO	CONFLITO DE INTERESSE
Autor, ano					
• Tratamento 1					
• Tratamento 2					

- Dados basais:

ESTUDO/TRATAMENTO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	TEMPO DE SEGUIMENTO	COMORBIDADES	N	SEXO N (%)	RAÇA N (%)	IDADE (ANOS)	IMC (kg/m ²)	METAVIR N (%)
Autor, ano									
• Tratamento 1									
• Tratamento 2									

ESTUDO/TRATAMENTO	HCV-RNA basal (<i>log</i> ₁₀ UI/mL)	GENÓTIPO DO HCV N (%)	TERAPIA PPRÉVIA N (%)	Presença de polimorfismo NS3 Q80K N (%)	Genótipo IL28B (rs12979860) N (%)	Genótipo IL28B (rs8099917) N (%)
Autor, ano						
• Tratamento 1						
• Tratamento 2						

N, número; IMC, índice de massa corporal; HCV, vírus da hepatite C.

- Eficácia:

ESTUDO/ TRATAMENTO	N	RNA-HCV indetectável – final do tratamento N (%)	RVR N (%)	RVS 12 N (%)	RVS 24 N (%)	Falha ao tratamento N (%)	<i>Breakthrough</i> N (%)	<i>Relapse</i> N (%)	RVS 12/24 de acordo com METAVIR N (%)
Autor, ano									
• Tratamento 1									
• Tratamento 2									

ESTUDO/ TRATAMENTO	RVS12/24 de acordo com o genótipo N (%)	RVS12/24 - HCV 1a N (%)		RVS 12/24 - Genótipo IL28B N (%)		
		sem polimorfismo Q80K	com polimorfismo Q80K	CC	CT	TT
Autor, ano						
• Tratamento 1						
• Tratamento 2						

N, número; HCV, vírus da hepatite C; RVR, resposta virológica rápida; RVS, resposta virológica sustentada.

- Segurança e tolerabilidade:

ESTUDO/ TRATAMENTO	N	Qualquer EA N (%)	Óbito N (%)	EAS N (%)	Descontinuação do estudo N (%)	Descontinuação por desistência do paciente N (%)	Descontinuação por perda do seguimento N (%)	Descontinuação por EA N (%)	Descontinuação por falta de resposta N (%)
Autor, ano									
• Tratamento 1									
• Tratamento 2									

ESTUDO/ TRATAMENTO	Descontinuação por outros motivos N (%)	Fadiga N (%)	Dor de cabeça N (%)	Sintomas de gripe N (%)	Reações da pele e tecidos subcutâneos N (%)	Rash N (%)	Prurido N (%)	Pele seca N (%)	Alopecia N (%)	Desordens do sistema nervoso N (%)
Autor, ano										
• Tratamento 1										
• Tratamento 2										

ESTUDO/ TRATAMENTO	Desordens gastrointestinais N (%)	Náusea N (%)	Vômito N (%)	Diarreia N (%)	Desordens psiquiátricas N (%)	Insônia N (%)	Dor óssea N (%)	Depressão N (%)	Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos N (%)	Mialgia N (%)
Autor, ano										
• Tratamento 1										
• Tratamento 2										

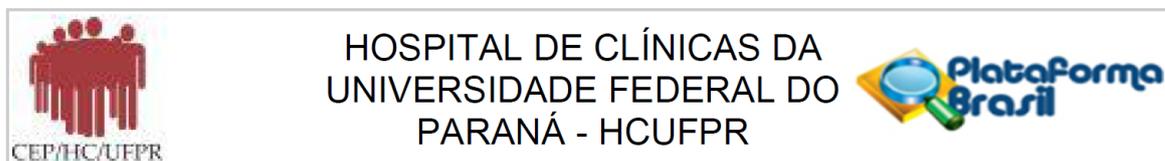
ESTUDO/ TRATAMENTO	Artralgia N (%)	Calafrios N (%)	Tontura N (%)	Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino N (%)	Tosse N (%)	Nasofaringite N (%)	Dispneia N (%)	Desordens do sangue e do sistema linfático N (%)	Diminuição na contagem de células brancas N (%)
Autor, ano									
• Tratamento 1									
• Tratamento 2									

ESTUDO/ TRATAMENTO	Diminuição na contagem de neutrófilos N (%)	Diminuição na contagem de plaquetas N (%)	Redução da hemoglobina N (%)	Neutropenia N (%)	Anemia N (%)	Infecções N (%)	Desordens do metabolismo e da nutrição N (%)	Anorexia N (%)	Desordens oculares N (%)
Autor, ano									
• Tratamento 1									
• Tratamento 2									

ESTUDO/ TRATAMENTO	Fotossensibilidade N (%)	Febre N (%)	Astenia N (%)	Irritabilidade N (%)	Diminuição do apetite N (%)	Mal-estar N (%)	Dor N (%)	Dor abdominal N (%)	Ansiedade N (%)
Autor, ano									
• Tratamento 1									
• Tratamento 2									

N, número; EA, evento adverso; EAS, evento adverso sério.

ANEXO 1 – PARECERES DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA E CARTAS DE AUTORIZAÇÃO DOS CENTROS PARTICIPANTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO INICIAL DO NOVO TRATAMENTO PARA HEPATITE C EM PACIENTES ATENDIDOS PELO SUS NO ESTADO DO PARANÁ

Pesquisador: William Bento Amaral

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 17141313.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 736.348

Data da Relatoria: 23/06/2014

Apresentação do Projeto:

O pesquisador responsável apresenta comentários a respeito das pendências que foram estabelecidas por ocasião da última relatoria.

Objetivo da Pesquisa:

Já comentado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos diretos ao paciente a não ser os que estão envolvidos com possível problema quanto a sigilo de dados e publicação posterior dos resultados. O pesquisador se compromete em permanecer atento para minimizar estes riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já feitos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já feitos.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

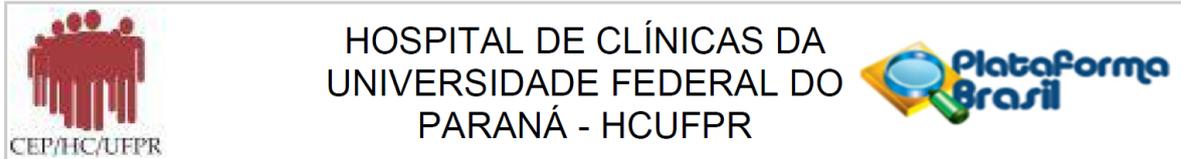
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 736.348

pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O parecer consubstanciado do CEP fez três pendências e duas delas foram respondidas de forma pouco objetiva pelo pesquisador:

1. o pesquisador comenta que os nomes dos centros participantes envolvidos serão enviados à Plataforma Brasil.

Ficam as seguintes dúvidas quanto a esse quesito:

a. os centros participantes ainda não foram convidados ou ainda não responderam se aceitam compor o projeto multicêntrico? PENDÊNCIA ATENDIDA.

b. quando e como será comunicado a inclusão de cada centro, que não o HC, ao CEP-HC e à Plataforma Brasil? PENDÊNCIA ATENDIDA.

c. a pesquisa terá início apenas no HC enquanto não forem informados os demais centros? PENDÊNCIA ATENDIDA.

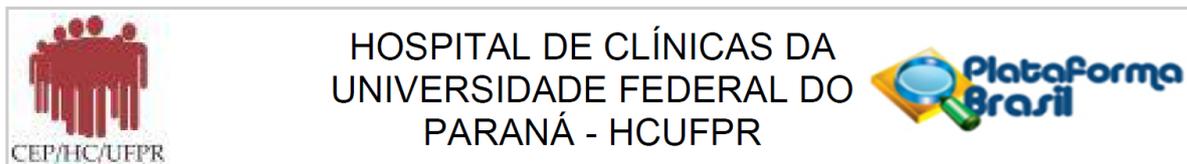
2. O TCLE deve ser redigido conforme as necessidades técnicas da pesquisa a cada centro envolvido, com termos adequados à linguagem leiga.

R) O texto do TCLE foi alterado, incluindo telefones de contato de três pesquisadoras, telefones esses comerciais, de unidades da Universidade mas não há orientação para contacto dos sujeitos de pesquisa fora do horário comercial, como um telefone pessoal, de acesso direto ao grupo de pesquisa, o que é necessário para todos os projetos. Além disso, foi excluído o nome do pesquisador principal da lista de pesquisadores contida no TCLE. O pesquisador principal, responsável pela organização da coleta de dados e fornecimento dos resultados da pesquisa ao CEP, não está autorizado a aplicar o TCLE e a fornecer seus dados pessoais ao sujeito de pesquisa? Se assim for, deve ser mencionado o motivo no projeto e deve ser incluída a informação no TCLE. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3-O pesquisador deve assumir o compromisso de enviar a este CEP as cartas de autorização dos outros serviços.

R) Os pesquisadores informam que incluirão as cartas de anuência dos centros participantes e isso não foi verificado ainda nos itens da Plataforma Brasil. Considerando que esses documentos não existem ainda no sistema, como os pesquisadores se posicionam quanto ao início dos trabalhos

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 736.348

enquanto as cartas não chegam? Da mesma forma, a pesquisa permanecerá restrita ao HC enquanto isso não ocorrer? Tampouco achamos a lista dos serviços envolvidos, mesmo sem a confirmação final de participação, nos documentos da Plataforma Brasil. PENDÊNCIA ATENDIDA.

O relator sugere que todos estes quesitos sejam esclarecidos de forma abrangente e objetiva para que o projeto possa ter sua aprovação final.

TODAS AS PENDÊNCIAS FORAM ATENDIDAS DE FORMA ADEQUADA. PROJETO CONSIDERADO APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 736.348

CURITIBA, 01 de Agosto de 2014

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

PREFEITURA MUNICIPAL DE
CURITIBA-SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE EFETIVIDADE E DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA - Estudo observacional baseado em registro clínico de pacientes com hepatite C em uso de terapia baseada em inibidores de protease.

Pesquisador: Helena Hiemisch Lobo Borba

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38513414.1.3002.0101

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: Departamento de Ciência e Tecnologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.013.514

Data da Relatoria: 18/03/2015

Apresentação do Projeto:

De acordo com parecer de aprovação do CEP/SCS-UFPR.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com parecer de aprovação do CEP/SCS-UFPR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com parecer de aprovação do CEP/SCS-UFPR.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de doutorado que pretende avaliar a efetividade e segurança de inibidores de protease para tratamento da hepatite C crônica. Para tanto, serão analisados prontuários de 323 pacientes incluídos no estudo com anotação de dados em ficha clínica desenvolvida especificamente para o estudo, além de informações obtidas do próprio participante após o consentimento livre e esclarecido. A médica Claudia Ivantes apoiará a realização da pesquisa no COA, informando o paciente sobre a mesma durante seu atendimento e apresentando a pesquisadora se o mesmo permitir. Pontos a serem considerados:

1)A pesquisa pode ser realizada desde que previamente acordado com o coordenador do COA e com a médica citada.

Endereço: Rua Francisco Torres, 830

Bairro: Centro

CEP: 80.060-130

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3350-9450

Fax: (41)3350-9320

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

PREFEITURA MUNICIPAL DE
CURITIBA-SES



Continuação do Parecer: 1.013.514

2) Como as informações serão obtidas do prontuário, o acesso ao mesmo não pode comprometer o funcionamento da unidade de saúde.

3) Deve ficar claro que os exames necessários para avaliação dos desfechos descritos no projeto, bem como qualquer outro procedimento previsto na pesquisa, não podem trazer ônus ao município.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com parecer de aprovação do CEP/SCS-UFPR.

Recomendações:

De acordo com parecer de aprovação do CEP/SCS-UFPR.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP/SMS-Curitiba segue o parecer do relator.

CURITIBA, 07 de Abril de 2015

Assinado por:
SAMUEL JORGE MOYSÉS
(Coordenador)

Endereço: Rua Francisco Torres, 830

Bairro: Centro

CEP: 80.060-130

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3350-9450

Fax: (41)3350-9320

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br



Ofício DAS nº. 888/2014

Cascavel, 29 de outubro de 2014.

A/C
COORDENAÇÃO DO CEDIP – Centro Especializado de Doenças Infecto-parasitárias
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ
SECRETARIA DE SAÚDE DE CASCAVEL - PR

Autorização para Pesquisa,

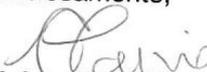
Autorizamos a pesquisa “**AVALIAÇÃO INICIAL DO NOVO TRATAMENTO PARA HEPATITE C EM PACIENTES ATENDIDOS PELO SUS NO ESTADO DO PARANÁ**”, tendo como pesquisadora assistente a Acadêmica: **Helena Hiemisch Lobo Borba** e Pesquisador Orientador o Professor: **Roberto Pontarolo**, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, e está de acordo com as normas estabelecidas.

Salientamos que esta pesquisa, poderá ser realizada no **CEDIP (Centro de Especialização de Doenças Infecto-parasitárias)**, após ser agendado horário com o coordenador responsável conforme disponibilidade do mesmo, sendo que na ausência do coordenador agendar com a pessoa responsável, desde que não comprometa nossos funcionários e não constranja nossos clientes.

Destacamos que esta pesquisa deverá seguir os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012.

Compromete-se ainda, a acadêmica, a repassar o resultado da pesquisa em sua integralidade, a Secretaria de Saúde de Cascavel.

Atenciosamente,


Elaine Maria Dainez
Diretora da Atenção em Saúde



Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema

Ofício nº 027/15 – D.E

Londrina, 16 de Janeiro de 2015.

Ilmo. Sr.
Prof. Renato Tambara Filho
DD. Coordenador do CEP
HCUFPR-Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Curitiba – Pr.

Ref.: Autoriza Pesquisa

Prezado Prof. Renato Tambara Filho

Em resposta a solicitação de pesquisa sobre “Avaliação inicial do novo tratamento para Hepatite C em pacientes atendidos pelo SUS no Estado do Paraná”;

Informamos que foi autorizada a pesquisa a ser realizada no Ambulatório Serviço de Tratamento Assistido - Hepatite do Cismepar.

Sendo essas as considerações.

Cordialmente,

LUIS LINO DE ALMEIDA JUNIOR
Diretor Executivo
CISMENPAR



OFICIO Nº 2431/2014/SAÚDE

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
CECAPS
Assessoria de Formação e Capacitação dos
Trabalhadores da Saúde

Maringá, 12 de dezembro de 2014.

Prezada Senhora

Informamos que foi **autorizada**; pela Comissão Permanente de Avaliação de Projetos – Portaria nº 004/2013 desta Secretaria Municipal de Saúde; a pesquisa **“Avaliação inicial do novo tratamento para Hepatite C em pacientes atendidos pelo SUS no Estado do Paraná”** a ser realizada no Ambulatório de DST/AIDS e Hepatites Virais, desta Secretaria Municipal de Saúde.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos,

Atenciosamente



Lourdes Thomé
Coordenadora CECAPS

Ilm. Sr.

Profª. Renato Tambara Filho

DD. Coordenador do CEP

HCUFPR-Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Curitiba – Pr.